

**UNIVERSIDADE FEDERAL DOS VALES DO JEQUITINHONHA E MUCURI**  
**Programa de Pós-Graduação em Tecnologia, Ambiente e Sociedade**

**Dilceu Silveira Tolentino Júnior**

**ESTUDO DA PREVALÊNCIA DE DOENÇAS AUTOIMUNES NA MICRORREGIÃO  
DE SAÚDE DE ÁGUAS FORMOSAS - MINAS GERAIS - BRASIL**

**Teófilo Otoni**  
**2017**



**Dilceu Silveira Tolentino Júnior**

**ESTUDO DA PREVALÊNCIA DE DOENÇAS AUTOIMUNES NA MICRORREGIÃO  
DE SAÚDE DE ÁGUAS FORMOSAS - MINAS GERAIS - BRASIL**

Dissertação apresentada ao PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM TECNOLOGIA AMBIENTE E SOCIEDADE – STRICTO SENSU, nível de MESTRADO como parte dos requisitos para obtenção do título de MAGISTER SCIENTIAE EM TECNOLOGIA, AMBIENTE E SOCIEDADE.

Orientador: Dr. Caio César de Souza Alves

**Teófilo Otoni**  
**2017**

Ficha Catalográfica  
Preparada pelo Serviço de Biblioteca/UFVJM  
Bibliotecária: Élide A. S. Bracks – CRB6 nº 2585

T649e Tolentino, Júnior, Dilceu Silveira.  
2017 Estudo da prevalência de doenças autoimunes na microrregião de saúde de Águas Formosas – Minas Gerais – Brasil. / Dilceu Silveira Tolentino Júnior – Teófilo Otoni: UFVJM, 2017.  
186 f. ; il.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri. Programa de Pós-Graduação em Tecnologia, Ambiente e Sociedade, 2017.

Orientador: Prof. Dr. Caio César de Souza Alves

Coorientador: Prof<sup>a</sup>. Dra<sup>a</sup>. Alessandra de Paula Carli

1. Doenças autoimunes. 2. Levantamento epidemiológico. 3. Prevalência. 4. Perfil sociodemográfico. 5. Usuários do SUS. I. Título.

**CDD: 614**

DILCEU SILVEIRA TOLENTINO JÚNIOR

**ESTUDO DA PREVALÊNCIA DE DOENÇAS AUTOIMUNES NA  
MICRORREGIÃO DE SAÚDE DE ÁGUAS FORMOSAS- MINAS GERAIS-  
BRASIL**

Dissertação apresentada ao  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO  
EM TECNOLOGIA, AMBIENTE E  
SOCIEDADE - STRICTO SENSU,  
nível de MESTRADO como parte dos  
requisitos para obtenção do título de  
MAGISTER SCIENTIAE EM  
TECNOLOGIA, AMBIENTE E  
SOCIEDADE

Orientador : Prof. Dr. Caio Cesar De  
Souza Alves

Data da aprovação : 20/04/2017



Prof.ª Dr.ª SANDRA BERTELLI RIBEIRO DE CASTRO - UFJF



Prof.Dr. JOAO VICTOR LEITE DIAS - UFVJM



Prof.ª Dr.ª ALESSANDRA DE PAULA CARLI - UFVJM



Prof.Dr. CAIO CESAR DE SOUZA ALVES - UFVJM

TEÓFILO OTONI



**Aos meus pais, irmãos, sobrinhos e familiares.  
Vocês são e sempre serão o meu porto seguro.  
Minha eterna gratidão pelo afeto, apoio e atenção.**



## AGRADECIMENTO

A Deus, por ter me dado a vida, por permitir realizar meus objetivos e por colocar em meu caminho pessoas tão especiais e competentes.

À minha mãe Ednalva e ao meu pai Dilceu, pelo grande amor incondicional. Agradeço por todos os ensinamentos, pelo incentivo, pelo exemplo de honestidade, responsabilidade e perseverança. Obrigado por estarem comigo em todos os momentos da minha vida.

Aos meus irmãos Gláucia e Gleison, sobrinhos e demais familiares que sempre acreditaram em mim. Obrigado pela imensa torcida, pelas orações, incentivo e confiança.

Ao professor Dr. Caio César de Souza Alves por ter confiado em mim, pela orientação, ensinamentos e parceria.

À professora Dra Alessandra de Paula Carli pelo imenso apoio e orientação em todas as fases da pesquisa.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Tecnologia, Ambiente e Sociedade pela disponibilidade e apoio substancial durante a minha formação.

A todas as secretarias de saúde da microrregião e seus profissionais de saúde por terem disponibilizado os dados epidemiológicos e por anuírem o estudo de seus usuários de serviços de saúde.

A todos os indivíduos estudados, verdadeiros protagonistas e razão de ser desse trabalho. Obrigado por esta oportunidade de aprendizado.

A todas as pessoas que colaboraram direta ou indiretamente para a culminância deste estudo. É impossível aqui listá-las nominalmente, mas tenham a certeza da minha eterna gratidão por toda e qualquer contribuição.



**“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê.”**

**Arthur Schopenhauer**



## RESUMO

As doenças autoimunes são síndromes clínicas distintas caracterizadas por várias alterações na resposta imune normal, com perda da tolerância para constituintes do próprio hospedeiro que representam um importante problema de saúde pública que atinge de 3 a 5% da população mundial. O presente estudo teve como objetivo realizar o levantamento epidemiológico de doenças autoimunes de usuários do sistema único de saúde proveniente da atenção primária à saúde da microrregião de saúde de Águas Formosas - Minas Gerais, contemplando as características sociodemográficas da amostra, além da distribuição, frequência e determinantes dessas doenças no âmbito dos municípios que a compõem. Trata-se de estudo epidemiológico de abordagem quantitativa e delineamento transversal, com a realização de inquérito domiciliar do tipo *survey*, de natureza descritiva e exploratória. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri. O inquérito foi realizado de janeiro a dezembro de 2016. Um total de 407 portadores e 24 diferentes doenças autoimunes foi identificado. A prevalência de doenças autoimunes nesta região foi de 673,6 casos para cada 100.000 habitantes. A maior prevalência foi identificada para tireoidite de Hashimoto, seguidas de vitiligo e artrite reumatoide. Em relação ao sexo foi maior no feminino (69,25%), confirmando a tendência mundial. A faixa etária mais acometida foi de 60 anos e mais (31,21%) com maior predominância para a zona urbana (81,76%) quando comparada a zona rural. Ao comparar a prevalência encontrada com a de estudos anteriores, verificou-se que a prevalência de várias doenças na microrregião ultrapassou algumas estimativas nacionais e mundiais. O presente estudo ensejou o primeiro levantamento epidemiológico e a estimativa da prevalência de doenças autoimunes na microrregião de saúde de Águas Formosas - Minas Gerais, Brasil, sendo possível através destas informações, auxiliar aos gestores no planejamento das políticas públicas de saúde para esta microrregião.

**Palavras-chave:** Doenças Autoimunes; Levantamento Epidemiológico; Prevalência; Perfil Sociodemográfico; Usuários do Sistema Único de Saúde.



## ABSTRACT

Autoimmune diseases are distinct clinical syndromes characterized by several alterations in the normal immune response, with loss of tolerance for host constituents that represent a major public health problem that affects 3 to 5% of the world population. The present study aimed to carry out the epidemiological survey of autoimmune diseases of users of the unified health system from the primary health care of Águas Formosas - Minas Gerais health micro-region, considering the sociodemographic characteristics of the sample, as well as the distribution, frequency and determinants of these diseases within the municipalities that comprise it. This is an epidemiological study and a quantitative approach with a cross-sectional design, with the conduct of a survey-type household survey of a descriptive and exploratory nature. The study was approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of the Jequitinhonha and Mucuri Valleys. The survey was conducted from January to December 2016. A total of 407 carriers and 24 different autoimmune diseases was identified. The prevalence of autoimmune diseases in this region was 673,6 cases per 100,000 inhabitants. The highest prevalence was identified for Hashimoto's thyroiditis, followed by vitiligo and rheumatoid arthritis. Sex was higher in the female (69.25%), confirming the world trend. The most affected age group was 60 years and over (31.21%), with a greater predominance in the urban area (81.76%) when compared to rural areas. When comparing the prevalence found with that of previous studies, it was verified that the prevalence of several diseases in the micro-region exceeded some national and world estimates. The present study led to the first epidemiological survey and estimation of the prevalence of autoimmune diseases in the health micro-region of Águas Formosas - Minas Gerais, Brazil. It is possible through this information to assist managers in the planning of public health policies for this micro-region.

**Keywords:** Autoimmune diseases; Epidemiological survey; Prevalence; Sociodemographic profile; Users of the unified health system.



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>AA</b>	Alopécia Areata
<b>ACA</b>	Autoanticorpo anticórtex adrenal
<b>ACR</b>	Colégio Americano de Reumatologia
<b>ACTH</b>	Hormônio Adrenocorticotrófico
<b>Anti-CCP</b>	Anticorpo anti-peptídeo citrulinado cíclico
<b>Anti-DNA</b>	Anticorpo contra o ácido desoxirribonucleico
<b>Anti-EJ</b>	Anticorpos anti-aminoacil glicil-tRNA sintetases
<b>Anti-Jo-1</b>	Anticorpos anti-aminoacil histidil-tRNA sintetases
<b>Anti-La/SSB</b>	Anticorpo contra a ribonucleoproteína ligada ao RNA
<b>Anti-Mi-2</b>	Anticorpo anti-mitocôndria do tipo M2
<b>Anti-PL-7</b>	Anticorpos anti-aminoacil treonil-tRNA sintetases
<b>Anti-PL-12</b>	Anticorpos anti-aminoacil alanil-tRNA sintetases
<b>Anti- Ro/SSA</b>	Anticorpo contra a proteína citoplasmática ligada ao RNA
<b>Anti-rTSH</b>	Anticorpo anti-receptor da tireotropina
<b>Anti Scl-70</b>	Anticorpo anti-topoisomerase I
<b>Anti-Sm</b>	Anticorpos nucleares dirigidos contra antígenos extraíveis nucleares
<b>Anti-Tg</b>	Anticorpo anti-tireoglobulina
<b>Anti-TPO</b>	Anticorpo anti-peroxidase
<b>AP</b>	Artrite Psoriásica
<b>AR</b>	Artrite Reumatoide
<b>BXSB</b>	Linhagem de modelo murino masculino que carrega a mutação Yaa
<b>CD1a</b>	Molécula apresentadora de antígenos lipídicos a linfócitos T
<b>CD4</b>	Cluster of differentiation 4
<b>CD8</b>	Cluster of differentiation 8
<b>CEP</b>	Comitê de Ética em Pesquisa
<b>CISMEM</b>	Consórcio Intermunicipal de Saúde do Médio Mucuri
<b>CP</b>	Coeficiente de Prevalência
<b>DA</b>	Doença de Addison
<b>DAI</b>	Doença Autoimune
<b>DAIT</b>	Doença Autoimune Tireoidiana
<b>DC</b>	Doença Celíaca
<b>DG</b>	Doença de Graves



<b>DII</b>	Doença Inflamatória Intestinal
<b>DM1</b>	Diabetes Mellitus tipo 1
<b>DNA</b>	Ácido Desoxirribonucleico
<b>EA</b>	Espondilite Anquilosante
<b>EBV</b>	Epstein-Barr Virus
<b>EM</b>	Esclerose Múltipla
<b>ES</b>	Esclerose Sistêmica
<b>ESF</b>	Estratégia de Saúde da Família
<b>EULAR</b>	Liga Europeia contra o Reumatismo
<b>FAN</b>	Anticorpo anti-nuclear
<b>FR</b>	Fator Reumatoide
<b>GAD</b>	Antidescarboxilase do ácido glutâmico (GAD 65)
<b>Hab</b>	Habitantes
<b>HHV-6</b>	Vírus Herpes Humano tipo 6
<b>HIV</b>	Vírus da Imunodeficiência Humana
<b>HLA-DR</b>	Antígeno Leucocitário Humano da classe II
<b>IBGE</b>	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
<b>IDH</b>	Índice de Desenvolvimento Humano
<b>IFN-gama</b>	Interferon-gama
<b>IgA</b>	Imunoglobulina A
<b>IgG</b>	Imunoglobulina G
<b>IgM</b>	Imunoglobulina M
<b>IL</b>	Interleucina
<b>Km</b>	Quilômetro
<b>LP</b>	Líquen Plano
<b>LES</b>	Lúpus Eritematoso Sistêmico
<b>LMG</b>	Rodovia Estadual de Ligação
<b>LB</b>	Linfócitos B
<b>LT</b>	Linfócitos T
<b>mcg/dL</b>	Micrograma/decilitro
<b>MG</b>	Miastenia Gravis
<b>MII</b>	Miopatias inflamatórias idiopáticas
<b>Mm</b>	Milímetro



<b>N/64</b>	Paralelo localizado ao 64° grau a norte do plano equatorial terrestre
<b>NK</b>	Natural Killer
<b>OHAc</b>	Autoanticorpo anti enzima esteroideogênica
<b>PCR</b>	Proteína C Reativa
<b>PM</b>	Polimiosite
<b>PMR</b>	Polimialgia Reumática
<b>PPEM</b>	Forma Progressiva Primária da Esclerose Múltipla
<b>PPI</b>	Programação Pactuada Integrada
<b>PSEM</b>	Forma Progressiva Secundária da Esclerose Múltipla
<b>PTI</b>	Púrpura Trombocitopênica Idiopática
<b>RM</b>	Ressonância Magnética
<b>SAF</b>	Síndrome Antifosfolípide
<b>SNC</b>	Sistema Nervoso Central
<b>SPA</b>	Síndromes Poliglandulares
<b>SREM</b>	Forma Surto Remissão da Esclerose Múltipla
<b>SS</b>	Síndrome de Sjögren
<b>SUS</b>	Serviço Único de Saúde
<b>S100</b>	Marcador de células de Langerhans e células reticulares interdigitantes
<b>TCLE</b>	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
<b>TGI</b>	Trato Gastro Intestinal
<b>TH</b>	Tireoidite de Hashimoto
<b>Th1</b>	T-helper 1
<b>Th2</b>	T-helper 2
<b>TNF</b>	Fator de Necrose Tumoral
<b>TSH</b>	Hormônio Tireoestimulante
<b>UAPS</b>	Unidade de Atenção Primária à Saúde
<b>UFVJM</b>	Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
<b>US</b>	Ultrassonografia
<b>VEMP</b>	Potencial Evocado Miogênico Vestibular
<b>VHS</b>	Velocidade de hemossedimentação



## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1-</b> Distribuição mundial da incidência de Doenças Autoimunes .....	37
<b>Figura 2 -</b> Mapa da macrorregião Nordeste e da microrregião de Águas Formosas.....	82
<b>Figura 3 -</b> Prevalência geral das doenças autoimunes por município da microrregião de Águas Formosas por 10.000/hab. no ano de 2.016 .....	104



## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1</b> - Grupo de doenças autoimunes que acometem o sistema tegumentar e anexos ....	39
<b>Quadro 2</b> - Grupo de doenças autoimunes que acometem o sistema musculoesquelético. ....	40
<b>Quadro 3</b> - Grupo de doenças autoimunes que acometem o sistema hematológico .....	41
<b>Quadro 4</b> - Grupo de doenças autoimunes que acometem o sistema glandular .....	41
<b>Quadro 5</b> - Grupo de doenças autoimunes que acometem o sistema digestório .....	42
<b>Quadro 6</b> - Grupo de doenças autoimunes que acometem o sistema nervoso .....	42



## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Distribuição da população da microrregião de Águas Formosas – 2016. ....	84
<b>Tabela 2</b> - Levantamento epidemiológico e prevalência das doenças autoimunes na microrregião de Águas Formosas, no ano de 2016.....	91
<b>Tabela 3</b> - Distribuição de gênero das doenças autoimunes na microrregião de Águas Formosas no ano de 2016. ....	99
<b>Tabela 4</b> - Distribuição das doenças autoimunes na Microrregião de Águas Formosas – 2016... ..	102
<b>Tabela 5</b> - Distribuição das doenças autoimunes no Município de Águas Formosas – 2016.....	106
<b>Tabela 6</b> - Distribuição das doenças autoimunes no Município de Bertópolis – 2016.....	107
<b>Tabela 7</b> - Distribuição das doenças autoimunes no Município de Crisólita – 2016. ....	109
<b>Tabela 8</b> - Distribuição das doenças autoimunes no Município de Fronteira dos Vales – 2016. ....	110
<b>Tabela 9</b> - Distribuição das doenças autoimunes no Município de Machacalis – 2016.....	111
<b>Tabela 10</b> - Distribuição das doenças autoimunes no Município de Pavão – 2016. ....	112
<b>Tabela 11</b> - Distribuição das doenças autoimunes no Município de Santa Helena de Minas – 2016. ....	114
<b>Tabela 12</b> - Distribuição das doenças autoimunes no Município de Umburatiba – 2016. ....	115



## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>31</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVO</b>	<b>33</b>
2.1	Objetivo Geral	33
2.2	Objetivos Específicos	33
<b>3</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO</b>	<b>35</b>
3.1	Doenças Autoimunes	35
3.1.1	<i>Alopécia Areata (AA)</i>	45
3.1.2	<i>Artrite Psoriásica (AP)</i>	46
3.1.3	<i>Artrite Reumatoide (AR)</i>	47
3.1.4	<i>Cronh</i>	49
3.1.5	<i>Diabetes Mellitus tipo 1 (DMI)</i>	50
3.1.6	<i>Doença Celíaca (DC)</i>	52
3.1.7	<i>Doença de Addison (DA)</i>	53
3.1.8	<i>Doença de Graves (DG)</i>	54
3.1.9	<i>Esclerodermia</i>	55
3.1.10	<i>Esclerose Múltipla (EM)</i>	57
3.1.11	<i>Espondilite Anquilosante (EA)</i>	58
3.1.12	<i>Líquen Plano (LP)</i>	59
3.1.13	<i>Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES)</i>	60
3.1.14	<i>Miastenia Gravis (MG)</i>	62
3.1.15	<i>Pênfigo Foliáceo Endêmico (PFE)</i>	63
3.1.16	<i>Polimialgia Reumática (PMR)</i>	65
3.1.17	<i>Polimiosite (PM)</i>	66
3.1.18	<i>Psoríase</i>	67
3.1.19	<i>Púrpura Trombocitopênica Idiopática (PTI)</i>	69
3.1.20	<i>Retocolite Ulceratva Idiopática (RCUI)</i>	70
3.1.21	<i>Síndrome Antifosfolípide (SAF)</i>	71
3.1.22	<i>Síndrome de Sjögren (SS)</i>	72
3.1.23	<i>Tireoidite de Hashimoto (TH)</i>	74
3.1.24	<i>Vitiligo</i>	75
3.1.25	<i>O estado da arte de Estudos de Prevalência de Doenças Autoimunes</i>	77



<b>4 MATERIAL E MÉTODOS .....</b>	<b>83</b>
<b>4.1 Tipo de estudo .....</b>	<b>83</b>
<b>4.2 Cenário de estudo .....</b>	<b>83</b>
<b>4.3 Variáveis do estudo.....</b>	<b>86</b>
<b>4.4 Coleta de dados .....</b>	<b>87</b>
<b>4.5 Critérios de elegibilidade para a entrevista .....</b>	<b>89</b>
<b>4.6 Seleção e treinamento do entrevistador.....</b>	<b>89</b>
<b>4.7 Análise de dados .....</b>	<b>90</b>
<b>4.8 Aspectos éticos .....</b>	<b>90</b>
<b>4.9 Divulgação dos resultados.....</b>	<b>90</b>
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>91</b>
<b>5.1 Levantamento epidemiológico das doenças autoimunes.....</b>	<b>91</b>
<b>5.2 Identificação do perfil sociodemográfico dos casos encontrados .....</b>	<b>101</b>
<b>5.3 Prevalência geral das doenças autoimunes por município da microrregião de     Águas Formosas.....</b>	<b>104</b>
<b>6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>119</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>121</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>163</b>



## 1 INTRODUÇÃO

As doenças autoimunes constituem um grupo complexo e heterogêneo de doenças que ocorrem em 3-5% da população mundial e são caracterizadas pela perda da tolerância imunológica a antígenos próprios e consequente destruição tecidual por células autorreativas e autoanticorpos (DAVIDSON & DIAMOND, 2001; CUTOLO *et al.*, 2006; QUINTERO-RONDEROS *et al.*, 2012). Estas doenças são importantes causas de morbidade e mortalidade, e um problema econômico-social relevante, pois afetam frequentemente adultos jovens, principalmente mulheres (RIOUX & ABBAS, 2005; BÉLAND, 2009).

Estas enfermidades representam um grupo de patologias onde as características clínicas, a idade, o sexo e as características genéticas, formam uma rede de fatores que tornam a etiologia de muitas destas doenças ainda desconhecida (BOGDANOS *et al.*, 2012; QUINTERO-RONDEROS *et al.*, 2012). Juntamente aos fatores individuais predeterminantes, encontram-se fatores ambientais que modulam o aparecimento destas patologias. O grande número de fatores ambientais que podem afetar a saúde humana é um indicativo da complexidade das interações existentes e da amplitude das ações necessárias para melhorar os determinantes da saúde (RIBEIRO, 2004).

Posto que os mecanismos pelos quais elas ocorram ainda não sejam completamente esclarecidos, acredita-se que o desenvolvimento de doenças autoimunes é resultante de uma interação entre fatores genéticos, fatores ambientais e eventos estocásticos (RIOUX & ABBAS, 2005). Diferentes estudos demonstraram que a exposição solar, o fumo, a ingestão de bebidas alcoólicas, infecções virais, infecções bucais, uso de pesticidas, metais pesados e a alimentação, podem estar relacionados com a manifestação de doenças autoimunes em indivíduos susceptíveis (ZANDMAN-GODDARD *et al.*, 2007; SHOENFELD *et al.*, 2008; VOSKUHL, 2011).

No Brasil, tanto no âmbito nacional assim como no regional, são escassos os dados epidemiológicos oficiais referentes à incidência e à prevalência de doenças autoimunes. Isso se dá, devido à inexistência de uma política específica de atenção a esse grupo de doença, haja vista que estas não são tidas como doenças de notificação compulsória. Dentre o vasto número de morbidades que compõem esse grupo existente no país, as únicas condições autoimunes que são objeto de notificação e investigação por conta da importância da vigilância dos eventos adversos pós-vacinais são a Síndrome de Guillain Barré e a púrpura trombocitopênica idiopática.

Embora acredita-se que haja um aumento significativo da prevalência das DAI no Brasil, os dados estatísticos para essa afirmativa ainda são insuficientes. Dentre os fatores que explicam a insuficiência destes dados estão: as dificuldades nas análises epidemiológicas, clínicas, terapêuticas, bem como o despreparo de alguns profissionais da saúde, exigindo um esforço conjunto de profissionais da área médica e dos demais pesquisadores, na busca, discussão e divulgação de resultados sobre a etiologia, terapêutica específica e estudos epidemiológicos confiáveis sobre essas nosologias (SCHOFFEN & PRADO, 2011).

Ainda que o interesse sobre a prevalência de doenças autoimunes cresça, os poucos estudos que têm sido realizados no país são provenientes de centros de pesquisas ou de universidades, cuja maioria se refere apenas a uma única doença. Um dos grandes desafios do atual estudo, residiu no fato de que, os dados sobre as doenças se encontravam pulverizados em diversas unidades de atenção primária a saúde dos municípios envolvidos, as quais não dispunham de registros médicos em formato eletrônico.

Dentro desse contexto, o presente estudo se fez relevante por ser o único a realizar o levantamento e estimar a respectiva prevalência das principais morbidades que afetam a referida microrregião no que diz respeito às doenças autoimunes, permitindo conhecer seu perfil epidemiológico com vista a subsidiar a adoção de políticas de promoção, prevenção e recuperação da saúde nesse campo, bem como por possibilitar conhecer as características sociodemográficas da amostra estudada.

## **2 OBJETIVO**

### **2.1 Objetivo Geral**

Realizar o levantamento epidemiológico de doenças autoimunes de usuários do sistema único de saúde proveniente da atenção primária à saúde da microrregião de saúde de Águas Formosas, Minas Gerais - Brasil.

### **2.2 Objetivos Específicos**

Estimar a prevalência de doenças autoimunes de usuários do sistema único de saúde proveniente da atenção primária à saúde da microrregião de saúde de Águas Formosas, Minas Gerais - Brasil;

Identificar o perfil sociodemográfico de usuários do sistema único de saúde proveniente da atenção primária à saúde com diagnóstico de doenças autoimunes da microrregião de saúde de Águas Formosas, Minas Gerais - Brasil.



### 3 REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1 Doenças Autoimunes

As doenças autoimunes são síndromes clínicas distintas caracterizadas por várias alterações na resposta imune normal, com perda da tolerância para constituintes do próprio hospedeiro (LEE *et al.*, 2006). Nas doenças autoimunes órgão-específicas e sistêmicas, observa-se perda da capacidade do sistema imunológico do indivíduo em distinguir o que é próprio daquilo que não é próprio, sendo esta capacidade mantida nas células imunocompetentes B e T tanto por mecanismos centrais quanto por periféricos (DE SOUZA *et al.*, 2010).

Uma importante função do sistema imunológico dos seres humanos é a de defender o hospedeiro da invasão por microorganismos que possam ou não causar danos. Para tanto, o objetivo principal das células que participam do sistema imune é reconhecer moléculas estranhas, impedir sua disseminação e por fim, eliminá-los do organismo. Para isso, além de barreiras físicas como a pele e mucosas que impedem mecânica e quimicamente a entrada de partículas invasoras, células da imunidade inata (macrófagos e neutrófilos) fagocitam e destroem essas partículas, enquanto linfócitos, que compõem a imunidade adaptativa, reconhecem antígenos e produzem anticorpos que as neutralizam, constituindo assim o nosso sistema imunológico (CASADEVALL & PIROFSKI, 2004; MARODI, 2006; DE SOUZA *et al.*, 2010).

Essa habilidade do sistema imunológico de reconhecer e responder a antígenos estranhos, mas não a antígenos próprios, ou seja, moléculas produzidas no próprio organismo denomina-se tolerância imunológica. O termo tolerância imunológica refere-se a um estado de não-reatividade específica para determinado antígeno, e é induzida por prévia exposição àquele antígeno. Embora a tolerância possa ser induzida para antígenos não próprios, a autotolerância tem uma importância relevante, uma vez que impede que o organismo elabore um ataque contra seus próprios constituintes. Essa autoagressão surge porque durante o processo de geração de diversidade dos receptores dos antígenos, ao acaso, originam-se alguns receptores autorreativos. As células portadoras destes receptores devem ser eliminadas, funcional ou fisicamente, ou seja, por mecanismos de anergia ou deleção (MACKAY, 2000).

Muitos autoantígenos potencialmente imunogênicos circulam em nosso organismo e a autotolerância a esses antígenos é mantida por mecanismos que previnem principalmente a maturação ou estimulação de linfócitos T e B autorreativos a nível central

(timo e medula óssea) ou a nível periférico (linfonodos). Esses mecanismos envolvem a anergia clonal, na qual o linfócito encontra-se irresponsivo devido à ausência de moléculas coestimulatórias, apoptose que ocorre após a ativação antigênica dos linfócitos autorreativos através de processos de sinalização celular, que ativam caspases desencadeando destruição celular, e supressão por células reguladoras (KUHTREIBER *et al.*, 2003).

A perda da tolerância pode ter causas intrínsecas ou extrínsecas. Fatores ambientais como infecções bacterianas e virais, exposição a agentes físicos e químicos, pesticidas e drogas são exemplos de causas extrínsecas. As infecções podem desencadear a perda da tolerância por vários mecanismos como dano tecidual e necrose celular, expondo epítomos crípticos presentes em autoantígenos ou permitindo o acesso de células imunocompetentes não diretamente envolvidas na resposta ao patógeno, uma situação denominada de mimetismo molecular (ERCOLINI; MILLER, 2009).

Já as causas intrínsecas estão relacionadas a características do próprio indivíduo associadas a polimorfismos de moléculas de histocompatibilidade; componentes da imunidade inata como o sistema complemento e receptores; componentes da imunidade adquirida como linfócitos com atividade regulatória e citocinas além de fatores hormonais, que estão sob controle genético (DE SOUZA *et al.*, 2010).

Falhas nesse processo de tolerância imunológica podem levar à produção de autoanticorpos e de células T autorreativas gerando processos de autoimunidade (MACKAY, 2000). A produção de autoanticorpos e imunocomplexos leva a uma variedade de manifestações clínicas que se pronunciam em diferentes órgãos e podem ser cutâneas, musculoesqueléticas, hematológicas, gastrointestinais, cardiopulmonares, renais e neuropsiquiátricas (WEENING *et al.*, 2004).

Apesar do aumento significativo da incidência e prevalência das Doenças Autoimunes (DAI) nos registros da literatura mundial, ainda são poucos os estudos epidemiológicos realizados no Brasil. A maior parte das informações epidemiológicas disponíveis provém da Europa e dos Estados Unidos. São também escassos os estudos realizados na América Latina, na população brasileira e principalmente no estado de Minas Gerais, sobretudo na Microrregião de Saúde de Águas Formosas, localizada no Vale do Mucuri (LOUZADA JÚNIOR *et al.*, 2007; DA MOTA *et al.*, 2010).

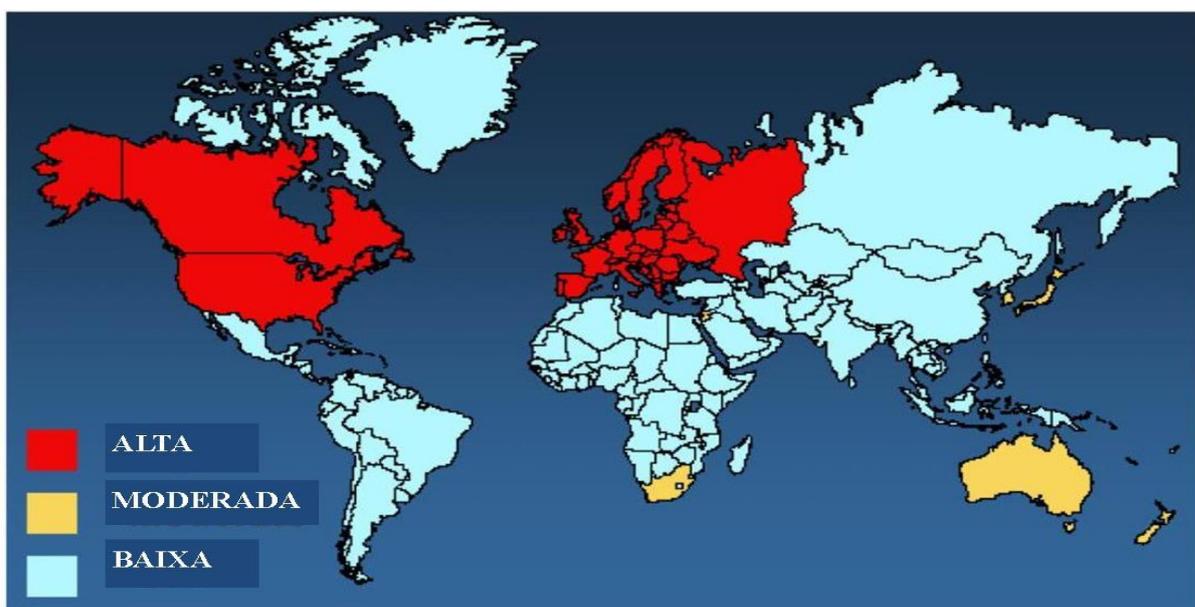
No Brasil, país com grande miscigenação racial, com condições ambientais tão diversas, padrões socioculturais baixos, com dados de estatística sanitária e acesso aos sistemas de atenção à saúde precários, é muito difícil, mesmo utilizando amostragens

cientificamente válidas, obter qualquer avaliação mais precisa da prevalência das doenças autoimunes (SHAPIRA *et al.*, 2010; HURWITZ, 2011).

A hipótese da higiene tem sido citada para explicar o aumento da prevalência de várias doenças autoimunes e inflamatórias, as quais poderiam resultar da falta de exposição inicial a agentes microbianos selecionados devido a mudanças nas condições sanitárias (CHO, 2008; MATRICON *et al.*, 2010). O saneamento excessivo poderia limitar a exposição a antígenos ambientais e prejudicar a maturação funcional do sistema imune e a indução da tolerância imune, a qual finalmente resulta em uma inapropriada resposta imune quando o indivíduo é exposto a esses antígenos mais tarde na vida (BAUMGART & CARDING, 2007).

Acredita-se que existam contribuições ambientais para a patogênese das doenças autoimunes, como a diferença geográfica, considerada um dos fatores de susceptibilidade. De acordo com a Figura 1, países mais distantes da linha equatorial do planeta apresentam maiores taxas de incidência, como os países norte-europeus e americanos, ao passo que outras regiões mais próximas da linha equatorial como é o caso da América Latina, possuem baixa incidência. Figuram entre os países de incidência moderada a África do Sul, Austrália, Nova Zelândia, Japão, Coreia do Sul e Jordânia. Dessa forma, países localizados em regiões de baixa exposição à luz solar, apresentam maiores taxas de prevalência dessas doenças, provavelmente por possuírem populações com níveis de produção de vitamina D mais baixos (DA SILVA, 2015).

**Figura 1-** Distribuição mundial da incidência de Doenças Autoimunes



Fonte: Adaptado de Weinstock (2016).

As doenças autoimunes podem ocorrer em qualquer idade, desde o início da infância até a idade avançada (BAHÍLLO *et al.*, 2007; SCHOELS *et al.*, 2010). Contudo, seu início mais frequente é na idade adulta jovem. O maior pico de incidência das DAI fica próximo dos 25 anos (QUINTERO *et al.*, 2012).

A maioria dos autores afirma que existe uma preponderância do sexo feminino sobre o masculino. As diferenças entre o sexo mais marcantes em doenças autoimunes são observadas na síndrome de Sjögren, lúpus eritematoso sistêmico, tireoidite de Hashimoto, doença de Graves e esclerodermia, em que 80% dos pacientes são mulheres. Por outro lado, artrite reumatoide, esclerose múltipla e miastenia gravis têm menor prevalência em mulheres, mas ainda 60% dos pacientes são do sexo feminino (WHITACRE, 2001; NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2005). Encontra-se equivalência entre ambos os sexos, no caso de colite ulcerativa (SOUZA; BELASCO; NASCIMENTO, 2008), e uma preponderância do sexo masculino sobre o feminino, no caso do diabetes mellitus tipo 1 e da espondilite anquilosante (COOPER, 2003; SAMPAIO-BARROS, 2011).

As DAI são mais frequentes em caucasianos, sendo rara em negros (MURPHY; RAYMAN; SKINNER, 2006; ALVES-LEON *et al.*, 2008; LANA-PEIXOTO *et al.*, 2008). Estudos no Brasil têm revelado que as doenças autoimunes apresentam maior incidência em pardos e brancos do que em amarelos e negros (FARIA; FERRARI; CUNHA, 2004; DE SOUZA; BELASCO; AGUILAR-NASCIMENTO, 2008).

Algumas características inerentes à própria patologia autoimune podem dificultar a análise criteriosa dos dados epidemiológicos disponíveis, como: o início insidioso passível de retardar o diagnóstico da doença, impedindo a correlação com eventuais fatores determinantes; geração de complicações fatais, mas não constando como causa de óbito; aspectos regionais, como capacitação do profissional e facilidades técnicas para efetivo diagnóstico, e o diagnóstico diferencial sujeito a erros de classificação (SLOBODIN *et al.*, 2006; GLADMAN *et al.*; RITCHLIN *et al.*, 2010).

Segundo Schlosser (2010) a incidência dessas doenças na população em geral era difícil de ser estabelecida, especialmente pelas dificuldades diagnósticas consequentes; pela multiplicidade de suas formas clínicas; pelas longas remissões espontâneas e/ou devido às limitações de recursos propedêuticos.

Esse grupo de doenças apresentava uma prevalência relativamente baixa até o fim do milênio passado, mas atualmente existe uma tendência mundial de aumento no número de casos novos (DE SOUZA; BELASCO; AGUILAR-NASCIMENTO, 2008). Este crescimento pode ser atribuído ao aperfeiçoamento dos métodos diagnósticos, ou a um real crescimento da

população doente, o que é preocupante, inclusive para a população brasileira (PAULSEN; ROSTION, 2007).

Estima-se que existam pelo menos 80 doenças humanas nas quais a resposta autoimune participe significativamente como causa inicial ou como colaboradora. Devido à sua natureza crônica e seus efeitos debilitantes, as doenças autoimunes têm altos custos econômicos, estimados em 100 bilhões de dólares ao ano (ROSE, 2004). Nos quadros 1 - 6 são apresentados os dados clínicos, terapêuticos e epidemiológicos das doenças autoimunes das quais possibilitam fornecer elementos sobre sua história natural, auxiliando na estimativa dos custos para a saúde pública e no planejamento dos serviços apropriados para estes pacientes (DE SOUZA; BELASCO; AGUILAR NASCIMENTO, 2008).

**Quadro 1** - Grupo de doenças autoimunes que acometem o sistema tegumentar e anexos.

<b>Doença Autoimune</b>	<b>Sinais e Sintomas</b>	<b>Tratamento</b>	<b>Prevalência</b>	<b>Autores</b>
Alopécia Areata	Queda de cabelo.	Cortisona injetável, minoxidil e antralina tópica.	100/100.000	Alzolibani, 2011
Esclerodermia/ Esclerose Sistêmica	Espessamento e endurecimento da pele, de diversos órgãos e sistemas internos.	Metotrexato, azatioprina, ciclofosfamida, penicilamina, ciclofosfamida.	10,5/100.000	Horimoto <i>et al.</i> , 2014.
Líquen Plano	Lesões na pele, mucosa oral, unhas e couro cabeludo.	Anti-histamínicos, corticosteroides tópicos ou orais, fototerapia ou imunomoduladores.	220/100.000	Shiohara <i>et al.</i> , 2008.
Pênfigo Foliáceo Endêmico	Formação de bolhas na pele e nas mucosas.	Corticosteroides orais e imunossupressores.	1,22 /100.000	Pimentel, 2008.
Psoríase	Manchas vermelhas, pele ressecada e prurido.	Corticosteroide, clobetasol, dexametasona tópicos, fototerapia.	1.000/100.000	Consenso Brasileiro de Psoríase, 2012.
Vitiligo	Manchas brancas na pele e pelos esbranquiçados.	Laserterapia, transplante de melanócitos.	93/100.000	Lu <i>et al.</i> , 2007.

Fonte: Sociedade Brasileira de Dermatologia (2016).

**Quadro 2** - Grupo de doenças autoimunes que acometem o sistema musculoesquelético.

<b>Doença Autoimune</b>	<b>Sinais e Sintomas</b>	<b>Tratamento</b>	<b>Prevalência</b>	<b>Autor</b>
Artrite Psoriásica	Lesões avermelhadas, escamosas em joelhos, cotovelos, couro cabeludo e inflamações articulares.	Anti-inflamatórios não hormonais, metotrexato, sulfassalazina, leflunomida e ciclosporina.	57/100.000	Alamanos <i>et al.</i> , 2003.
Artrite Reumatoide	Inflamação das articulações e nódulos reumatoides.	Prednisona, naproxeno, metotrexato, sulfassalazina, etc.	460 casos/100.000	Senna, 2004.
Espondilite Anquilosante	Inflamação das articulações da coluna, quadris, ombros e outras regiões.	Anti-inflamatórios não esteroidais, sulfassalazina, metotrexato, glicocorticoides.	100/100.000	Sampaio-Barros, 2011.
Lúpus Eritematoso Sistêmico	Rash malar, fotossensibilidade e inflamação articular.	Prednisona, metilprednisolona, azatioprina, metotrexato.	23/100.000	Cooper, 2003.
Polimialgia Reumática	Rigidez matinal, queixas algicas bilateralmente, nos ombros e na cintura pélvica.	Corticosteroides, metilprednisolona intramuscular prednisolona.	150/100.000	Andrianakos <i>et al.</i> , 2003.
Polimiosite	Fraqueza proximal e simétrica das cinturas pélvica e escapular e da musculatura cervical.	Glicocorticoide sistêmico, azatioprina e metotrexato.	7,2/100.000	Rosa <i>et al.</i> , 2013.

Fonte: Sociedade Brasileira de Reumatologia (2016).

**Quadro 3** - Grupo de doenças autoimunes que acometem o sistema hematológico.

<b>Doença Autoimune</b>	<b>Sinais e Sintomas</b>	<b>Tratamento</b>	<b>Prevalência</b>	<b>Autor</b>
Púrpura Trombocitopênica Idiopática	Equimoses, sangramento nasal, gengival e ocular.	Corticosteroides, imunoglobulinas e esplenectomia.	9,5/100.000	Abrahamson <i>et al.</i> , 2009.
Síndrome Antifosfolípide	Trombose venosa e arterial, vasculites, úlcera e gangrena cutânea.	Salicilatos, heparina, imunoglobulina, antimaláricos e plasmaférese.	40 a 50/100.000	Cervera, 2008.

Fonte: Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia (2016).

**Quadro 4** - Grupo de doenças autoimunes que acometem o sistema glandular.

<b>Doença Autoimune</b>	<b>Sinais e Sintomas</b>	<b>Tratamento</b>	<b>Prevalência</b>	<b>Autores</b>
Diabetes Mellitus tipo 1	Poliúria, polidipsia e emagrecimento.	Insulina	192/100.000	Cooper, 2003.
Doença de Addison	Fadiga, hipotensão, hiperpigmentação da pele.	Prednisona, cortisol, fluorhidrocortisona.	14,0/100.000	Cooper, 2003.
Doença de Graves	Aumento da tireóide, oftalmopatia e mixedema.	Propiltiouracil, metimazol, tiamazol, iodo radioativo e cirurgia.	1.151,5/100.000	Cooper, 2003.
Síndrome de Sjögren	Xeroftalmia, xerostomia, aumento da parótida, e de outras glândulas exócrinas.	Colírio e saliva artificiais, hidroxicloroquina, corticosteroide e imunossupressores.	170/100.000	Valim <i>et al.</i> , 2013.
Tireoidite de Hashimoto	Ganho de peso, hiperpigmentação da pele e edema periférico.	Levotiroxina Tireoidectomia.	791,7/100.000	Cooper, 2003.

Fonte: Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (2016).

**Quadro 5** - Grupo de doenças autoimunes que acometem o sistema digestório.

<b>Doença Autoimune</b>	<b>Sinais e Sintomas</b>	<b>Tratamento</b>	<b>Prevalência</b>	<b>Autor</b>
Doença Celíaca	Diarreia, vômito e dor abdominal.	Dieta sem glúten.	50/100.000	Eaton <i>et al.</i> , 2007.
Doença de Crohn	Estomatite, diarreia, dor abdominal, perda de peso e febre.	Corticosteroides, aminosalicilatos, imunossupressores e terapia biológica.	5,65/100.000	Victoria, <i>et al.</i> , 2009.
Retocolite Ulcerativa	Dor abdominal, diarreia e urgência evacuatória.	Ácido 5-aminossalicílico, mesalazina e sulfassalazina.	14,81 /100.000	Victoria, <i>et al.</i> , 2009.

Fonte: Federação Brasileira de Gastroenterologia (2016).

**Quadro 6** - Grupo de doenças autoimunes que acometem o sistema nervoso.

<b>Doença Autoimune</b>	<b>Sinais e Sintomas</b>	<b>Tratamento</b>	<b>Prevalência</b>	<b>Autor</b>
Esclerose Múltipla	Desequilíbrio, tremores e alterações da fala.	Betainterferon, glatirâmer, azatioprina e natalizumabe.	12,5 /100.000	Ribeiro <i>et al.</i> , 2011.
Miastenia Gravis	Fraqueza muscular, ptose palpebral, diplopia, alteração da deglutição e fala.	Prednisona, azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, piridostigmina e Plasmaférese.	3/100.000	Sanchez <i>et al.</i> , 2002.

Fonte: Associação Brasileira de Neurologia (2016).

Essas doenças podem ser originadas por linfócitos T e B autorreativos, ou por anticorpos que atuam contra células fixas e antígenos teciduais, ou ainda serem mediadas por complexos imunes, e atingir, portanto mais tipos celulares, como antígenos nucleares e DNA (ABBAS *et al.*, 2010). A resposta imune hiperativa contra antígenos autólogos gera inflamação e danos teciduais e tem potencial para conduzir a um amplo espectro de doenças autoimunes (GLEICHER; BARAD, 2007). As causas das DAI são multifatoriais, como a predisposição genética, fatores imunológicos, hormonais e ambientais, alguns dos quais influenciam a exacerbação ou remissão da doença (SHOENFELD *et al.*, 2008).

As respostas imunes efetoras Th1, Th2 e Th17 desreguladas ou exacerbadas, podem levar ao desenvolvimento de doenças autoimunes, do qual células com função imunorreguladora estão envolvidas na modulação e controle dos processos de eliminação de patógenos onde há destruição de tecidos próprios, exposição de autoantígenos e produção de citocinas pró-inflamatórias, condições estas que favorecem a indução e a manutenção dos eventos autoimunes. A ausência ou depleção de diferentes linhagens e funções de linfócitos T e B regulatórios, desencadeia doenças autoimunes sistêmicas, com elevados títulos de anticorpos antinúcleo, bem como autoanticorpos órgão-específicos (APOSTOLOU *et al.*, 2002).

Estas células imunorreguladoras são responsáveis pelas características imunológicas das doenças autoimunes, uma vez que produzem padrões celulares distintos. As células T help-1 (Th1) estão envolvidas na imunidade celular, constituindo a primeira linha de defesa do corpo contra patógenos. Elas produzem interleucina 2 (IL-2), interleucina 17 (IL-17), interferon gama (IFN-gama), fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) e fator de necrose tumoral beta (TNF-beta), estando envolvidas em reações mediadas por células. Várias citocinas Th1 ativam funções citotóxicas e pró-inflamatórias, induzem a hipersensibilidade do tipo tardio e têm propriedade ativadora de macrófagos. São exemplos de doenças autoimunes de padrão predominantemente Th1: artrite reumatoide, diabetes mellitus tipo 1, doença celíaca, doença de Crohn, doença de Graves, esclerose múltipla, psoríase, tireoidite de Hashimoto, síndrome de Sjögren, líquen plano (BRADLEY, 2003).

Já as células que produzem o padrão T help-2 (Th2) estão envolvidas na imunidade humoral, são responsáveis pela estimulação da produção de anticorpos em resposta a agentes patogênicos. Células do tipo Th2 produzem interleucina 4 (IL-4), interleucina 5 (IL-5), interleucina 6 (IL-6), interleucina 10 (IL-10), interleucina 13 (IL-13). Estas citocinas estimulam a produção de anticorpos, atenuando a resposta inflamatória com sua função anti-inflamatória. Como exemplo de doenças autoimunes de padrão predominantemente Th2 destacam-se esclerodermia, esclerose sistêmica, lúpus eritematoso sistêmico e retocolite ulcerativa (BRADLEY, 2003).

Devido às suas características, podem ainda ser classificadas como sistêmicas e órgão-específicas. Dentre as doenças autoimunes inflamatórias sistêmicas estão incluídas a artrite reumatoide, o lúpus eritematoso sistêmico (LES), a dermatomiosite, a polimiosite, a esclerose sistêmica, as vasculites e a síndrome de Sjögren (SS), nas quais as células autorreativas e autoanticorpos são direcionadas contra vários autoantígenos que são

usualmente expressos numa grande variedade de tecidos, estando presentes no núcleo, no citoplasma ou na superfície celular. Em relação à autoimunidade órgão-específica, na qual órgãos específicos são alvo de dano, destacam-se o diabetes mellitus tipo 1, a doença de Graves (DG), a tireoidite de Hashimoto (TH), a anemia perniciosa, a doença de Addison e a miastenia gravis (DAVIDSON; DIAMOND, 2001; LLEO *et al.*, 2010).

O envolvimento multissistêmico é comumente observado em doenças autoimunes e os danos ao órgão-alvo principal geralmente conduzem à apresentação clínica e caracterizam a doença (SATO, 2001). Devido aos estímulos para a resposta imune anormal serem difíceis ou impossíveis de eliminar, e ao sistema imune possuir mecanismos de amplificação da resposta, uma vez que a resposta imune patológica comece é difícil controlá-la ou terminá-la. Por tais razões, as doenças autoimunes tendem a ser crônicas e muitas vezes debilitantes (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2010).

Os tratamentos para pacientes com doenças autoimunes são de alto custo e tornam-se um problema social muito grande, pois, em geral, as pessoas que desenvolvem essas patologias estão em fase produtiva da vida (ROSE, 2002). Os tratamentos hoje disponíveis para minimizar os efeitos das imunopatologias utilizam duas classes de fármacos: os imunossuppressores e os anti-inflamatórios esteroidais, os glicocorticoides. Ambas as classes terapêuticas têm amplo espectro de ação e podem ser utilizadas combinadas. Estas suprimem o sistema imune visando ao controle da resposta contra os autoantígenos, porém de forma não específica. Portanto, podem deixar o organismo mais susceptível a doenças oportunistas. Outra desvantagem no uso destes medicamentos é que essas patologias requerem tratamentos prolongados e o uso contínuo dessas substâncias causa efeitos adversos graves em muitos pacientes (MIGITA *et al.*, 2013; CHERIN *et al.*, 2016).

A classificação das DAI, mediadas por células T e B, é essencial para a etiologia e diagnóstico da patologia (SHOENFELD *et al.*, 2008). O quadro prognóstico dessas doenças é muito variável em severidade, indo de casos leves, que podem até passar despercebidos, até casos muito severos, debilitantes e letais, acarretando danos funcionais e consequências sociais, com grande prejuízo na qualidade de vida dos pacientes (PETRI, 2006).

Contudo, o que mais intriga os pesquisadores atualmente é o desconhecimento da etiologia das DAI. Várias pesquisas têm sido realizadas nesse sentido, envolvendo parâmetros infecciosos, imunológicos, genéticos, psicológicos e ambientais (BELTRÁN *et al.*, 2005; PAUSEN; ROSTION, 2007; PINHO, 2008; SEPÚLVIDA *et al.*, 2008).

Outras influências ambientais são claras, pois há exacerbação de alguns sintomas após exposição ao sol, mudanças na atividade da doença após administração ou uso de

algumas substâncias, o hábito de fumar, e até mesmo certos cosméticos são possíveis fatores que influenciam o desenvolvimento de doenças autoimunes (EMILIA INOUE *et al.*, SATO, 2008; MAIDHOF; HILAS, 2012).

Ademais, o acometimento por doenças autoimunes é um dos quadros mais desafiantes para o sistema de saúde público, frequentemente impondo dificuldade diagnóstica diante das diferentes possibilidades multifatoriais e pela exuberância de sua apresentação. Apesar do imenso avanço das técnicas diagnósticas e da incidência relativamente baixa dessas doenças comparadas a outros grupos de doença, faz-se necessário o entendimento de suas características clínico-epidemiológicas de forma que o diagnóstico precoce permita a intervenção eficaz nas situações em que o prognóstico assim o exija.

### **3.1.1 Alopecia Areata (AA)**

A alopecia areata é uma afecção crônica dos folículos pilosos e das unhas, de etiologia desconhecida, provavelmente multifatorial com evidentes componentes autoimunes e genéticos. Determina queda dos cabelos e/ou pelos, por interrupção de sua síntese, sem que ocorra destruição ou atrofia dos folículos, motivo pelo qual pode ser reversível (RIVITTI, 2005).

Os dados estatísticos registrados pela literatura são variáveis, sendo a prevalência estimada entre 0,1 e 0,2% da população. Pode ocorrer em qualquer idade, mas entre 20% e 50% dos casos tem a sua primeira manifestação antes dos 16 anos (MULLER, 1963; DE WAARD *et al.*, 1989). Safavi *et al.*, (1995) estimam que cerca de 1,7% da população apresente pelo menos um episódio de AA durante a vida.

De acordo com o número de lesões, a extensão do acometimento e a topografia das perdas de cabelos ou pelos, a alopecia areata é clinicamente classificada em padrões de forma clássica: unifocal, multifocal, ofiásica, total e universal; e de forma atípica: tipo sisáifo, reticular e difusa. Acometimentos extra-foliculares podem ser observados na alopecia areata, particularmente em suas formas mais graves, compreendendo alterações ungueais, alterações oculares, e existem relatos de possível relação com a mancha salmão da nuca (RIVITTI, 2005).

O diagnóstico é baseado em achados clínicos, dermatoscópicos e, eventualmente, biopsia. O teste da tração leve apresenta positividade e, geralmente, há eliminação espontânea de mais de 100 fios diariamente. Na dermatoscopia podemos visualizar pontos de exclamação (extremidade proximal mais fina que a distal), pontos pretos (ou cabelos cadavéricos) e

também cabelos quebrados. Diversas são as manobras que envolvem o exame tricológico, dentre elas: estudo da densidade capilar, estudo da queda espontânea, tricograma e dermatoscopia. Para casos de dúvida diagnóstica, indica-se a realização de biopsia do couro cabeludo (SILVA *et al.*, 2011).

A doença apresenta curso dinâmico e imprevisível. Um paciente que apresenta alopecia unifocal pode progredir com perda de todo o cabelo no couro cabeludo, assim como de todo o corpo. Devido esse fato, só seria possível definir de maneira correta o prognóstico de um paciente depois de decorrido tempo suficiente para se observar a sua progressão inteira. Para melhor classificação clínica de AA devem-se estratificar os pacientes por grau de envolvimento, padrão de perda de cabelo, localização anatômica, e duração da doença. Fatores de risco para um pior prognóstico podem incluir início precoce da AA, história familiar, tipo de HLA e presença de atopia associada. Porém, devido ao curso variável da AA, continua sendo um desafio combinar de forma eficaz e ponderar as diferentes variáveis para um correto esquema de classificação e prognóstico (DUDDA-SUBRAMANYA *et al.*, 2007).

Alguns estudos sugerem que o estresse emocional contribua para o surgimento da alopecia areata, dada a observação de que traumas emocionais precedem o processo da ocorrência de alta prevalência de alterações de ordem psíquica nos doentes (COLON, 1991).

### **3.1.2 Artrite Psoriásica (AP)**

A artrite psoriásica é reconhecida como condição articular inflamatória associada à psoríase cutânea e negativa para fator reumatoide; portanto, pode ser distinguida dos outros tipos de artrite essencialmente graças à presença da doença de pele concomitante (GOLDENSTEIN-SCHAINBERG *et al.*, 2010).

Estima-se que a prevalência da AP seja de 0,02% a 0,25%. A doença de pele precede a artrite em aproximadamente 75% dos casos. Em 15% ela é posterior, e em 10% o quadro cutâneo e articular são simultâneos. Em geral, o envolvimento cutâneo aparece por volta dos 15–35 anos de idade, enquanto o quadro articular usualmente aparece duas décadas após. No entanto, a AP é bastante polimórfica, podendo ocorrer em qualquer faixa etária, adultos e crianças, apesar de o pico de incidência ser por volta dos 40 e 50 anos de idade, com frequência semelhante em ambos os sexos, não obstante a forma espondilítica afeta três a cinco vezes mais homens (GOLDENSTEIN-SCHAINBERG *et al.*, 2010).

As manifestações articulares da AP foram classificadas em cinco formas clínicas distintas: monoarticular ou oligoarticular assimétrica com dactilite, poliarticular simétrica

semelhante à artrite reumatoide; forma clássica, que afeta predominantemente as interfalangeanas distais, forma mutilante e espondilítica (MOLL *et al.*, 1973).

Não há padrão característico de envolvimento articular ou cutâneo na AP. Todos os padrões e graduações de artrite podem ocorrer em pacientes com lesões mínimas de pele ou com psoríase esfoliativa generalizada. A doença cutânea também pode ser bastante variável, sob a forma de psoríase vulgar, gutata, invertida, palmo-plantar, eritrodérmica ou limitada a unhas ou couro cabeludo (LIMA *et al.*, 2000; GOLDENSTEIN-SCHAINBERG *et al.*, 2010).

Inexistem exames específicos para o diagnóstico de AP. Provas de atividade inflamatória, incluindo velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C reativa (PCR), estão elevadas em 50% dos casos. Anemia de doença crônica, hipergamaglobulinemia policlonal e hipoalbuminemia são observadas com menor frequência. Hiperuricemia pode ser encontrada em 20% dos casos. A análise do líquido sinovial por meio de citologias total e diferencial, bacterioscopia, bacteriologia e pesquisa de cristais pode ser útil para pacientes com monoartrite e biópsia de pele a fim de excluir possíveis diagnósticos diferenciais. Técnicas de imagem como a radiografia, ultrassonografia (US) e a ressonância magnética (RM) trouxeram grande contribuição ao estudo da AP (CANTINI *et al.*, 2010).

Acredita-se que em um indivíduo geneticamente predisposto, a presença de um fator ambiental possa desencadear as alterações imunológicas que darão origem à doença. De fato, infecções por vírus ou bactérias gram-positivas, como o estreptococo, trauma articular e estresse emocional representam importantes papéis no surgimento tanto de psoríase cutânea quanto da doença articular. Porém, os possíveis mecanismos neuroimunoendócrinos envolvidos nesse processo ainda precisam ser esclarecidos (GOLDENSTEIN-SCHAINBERG *et al.*, 2010).

### **3.1.3 Artrite Reumatoide (AR)**

A Artrite Reumatoide (AR) é uma doença autoimune inflamatória sistêmica caracterizada pelo comprometimento da membrana sinovial, de etiologia desconhecida, provavelmente multifatorial e relacionada a fatores genéticos, hormonais, infecciosos e ambientais (DA MOTA *et al.*, 2012).

A prevalência da artrite reumatoide com razão de 3:1 mulheres em relação aos homens, acometendo atualmente cerca de 1% da população mundial, podendo variar entre grupos populacionais, sendo sua ocorrência observada em todos os grupos étnicos (ALARCÓN, 1995; SILMAN, 2002). Estudo multicêntrico brasileiro realizado no ano de

1993 em amostras populacionais das macrorregiões do país: norte, nordeste, centro-oeste e sul – encontrou prevalência de até 1% da população adulta, que corresponderia a uma estimativa de 1.300.000 pessoas acometidas (MARQUES-NETO *et al.*, 1993).

Estudos têm sugerido que, três tipos de evolução podem ocorrer nos pacientes com AR. O tipo I ou padrão monocíclico se caracteriza por um curso autolimitado (até um ano) de dor e rigidez articular que desaparece com pouca ou nenhuma medicação. O tipo II ou padrão policíclico se caracteriza por um curso intermitente com períodos de piora (crise inflamatória) e melhora (remissão clínica). Este é o tipo de evolução mais comum, estando presente em 70% dos pacientes. O tipo III ou padrão progressivo se caracteriza por envolvimento articular aditivo sem períodos de remissão e rápida destruição articular se não tratado a tempo, podendo ser visto em cerca de 10% dos pacientes (DROSSAERS-BAKKER *et al.*, 1999).

O diagnóstico da AR é feito por meio da associação de dados clínicos através dos critérios diagnósticos publicados pelo Colégio Americano de Reumatologia (ACR) em conjunto com a Liga Europeia contra o Reumatismo (EULAR), por exames laboratoriais como o fator reumatoide (FR), porém seu resultado deve ser criteriosamente ponderado diante da especificidade limitada do exame e da titulação de anticorpos anti-CCP que possuem elevada especificidade e sensibilidade semelhante ao FR, além de exames de imagem como radiografia e ressonância magnética (GOELDNER *et al.*, 2011).

Durante anos, a AR foi considerada uma doença de caráter benigno, porém estudos mais recentes mostraram que, devido a seus efeitos deletérios sobre a mobilidade física e a capacidade funcional, assim como a persistência do processo inflamatório, pacientes com AR têm sua expectativa de vida significativamente diminuída quando em comparação com a população em geral (SHINOMIYA *et al.*, 2008; UHLIG *et al.*, 2008). Aproximadamente 50% dos indivíduos com AR ficam impossibilitados de trabalhar em 10 anos a partir do início da doença, o que representa significativo impacto econômico e social (FELSON, 2008).

Segundo a Sociedade Brasileira de Reumatologia (2011), inúmeros vírus e bactérias foram investigados como sendo possíveis causadores da doença, o que não foi confirmado até o momento. Infecções periodontais podem predispor ao aparecimento da doença, ainda que estes novos conhecimentos precisem ser confirmados. Ainda em relação à causa, é sabido que pessoas que fumam têm grande risco de desenvolver a doença, a qual pode mesmo ocorrer com fumantes passivos. Mecanismos biológicos para a ação de vários agentes infecciosos específicos na etiopatogenia da AR têm sido sugeridos através da

demonstração do aumento dos títulos de anticorpos para o vírus Epstein Barr, Parvovírus B19 e citomegalovírus na AR (MEHRAEIN *et al.*, 2004; CHRISTEN *et al.*, 2010; DRABORG; DUSS; HOUEN, 2013).

### 3.1.4 Crohn

Crohn é uma doença granulomatosa que pode atingir qualquer parte do trato gastrointestinal, da boca ao ânus (ROBBINS *et al.*, 2010). Nesta condição, o íleo terminal e o cólon são as áreas mais frequentemente acometidas. A apresentação clínica pode variar desde crises recorrentes de diarreias, febre, fortes dores abdominais, emagrecimento até o surgimento de complicações sistêmicas afetando drasticamente a qualidade de vida da pessoa (PEAKMAN, 1999).

A prevalência e a incidência da doença de Crohn variam de acordo com a região estudada. Na América do Norte, sua prevalência varia de 26 a 189,5 casos por 100 mil habitantes, sendo que a incidência vai de 3,1 a 14,6 casos por 100.000 habitantes (LOFTUS, 2002). Afeta ambos os sexos, sendo que a relação mulher/homem pode variar na média entre 1-1,8:1 (SOUZA, BELASCO & NASCIMENTO, 2008).

Estas doenças acometem pessoas de diferentes classes socioeconômicas, idade e nacionalidade, sendo relativamente frequentes. O Brasil ainda é considerado área de baixa prevalência de DII (doenças inflamatórias intestinais), apesar do aumento significativo da incidência destas doenças nos registros da literatura nacional (LOFTUS *et al.*, 2007).

Na fase inicial da doença, o intestino é fortemente marcado por uma hipertrofia da mucosa e submucosa com perda do padrão das pregas transversas normais e surgimento de pequenas áreas de ulceração hemorrágica que, com o tempo, transformam-se em fissuras. Na fase crônica da doença, a mucosa intestinal apresenta um padrão em pedra de calçamento, resultante de uma combinação de edema da submucosa e úlceras fissuradas interconectantes. Apesar disso, a doença não é contínua e áreas saudáveis do intestino podem estar presentes entre os segmentos comprometidos (STEVENS, 2002).

O diagnóstico é feito pela junção dos dados clínicos, achados radiológicos e histológicos em biopsias endoscópicas e de peças de ressecção cirúrgica. Porém, não há nenhuma característica que isoladamente feche um diagnóstico de DII específica, além de algumas vezes, apesar da combinação dos achados, não ser possível a determinação precisa de doença de Crohn (GOLDMAN & AUSIELLO, 2005). Por meio dos exames de imagem podem-se visualizar as lesões e o acometimento do TGI. Utilizam-se para tal fim exames que

avaliam o trânsito intestinal, como endoscopia alta e baixa, enteroscopia, cápsula endoscópica, e os exames não invasivos, como o trânsito intestinal, enterografia por tomografia ou ressonância magnética (ODZE, 2003).

Durante a evolução da doença de Crohn podem ocorrer uma ou mais complicações. São elas: úlceras, fístulas, abscessos dentro do abdômen e as obstruções intestinais causadas por espessamento da parede do local afetado. Também podem aparecer a desnutrição e os cálculos vesiculares decorrentes da má absorção de certas substâncias (SOUZA *et al.*, 2002; MISZPUTEN & CUTAIT, 2003; MOTA, 2007; SALVIANO, BURGOS & SANTOS, 2007; MERKLE, 2007). As fístulas ocorrem isoladamente ou em associação com outras doenças, como fissuras anais e abscessos (infecção com pus) dentro do abdome ou na superfície da pele. Outras complicações, ainda que menos frequentes, são o câncer de intestino grosso e os sangramentos digestivos (MOTA, 2007; ARAÚJO *et al.*, 2008; WGO, 2009).

O papel crítico dos fatores ambientais é fortemente apoiado pelas recentes tendências mundiais da epidemiologia das doenças inflamatórias intestinais. Os fatores ambientais mais fortemente identificados são o consumo de tabaco e apendicectomia. Outros fatores como a dieta, contraceptivos orais ou infecções por micobactérias atípicas na infância/adolescência na expressão da doença permanece incerto (LAKATOS, 2009).

### **3.1.5 Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1)**

O diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é uma doença crônica multifatorial, causada pela destruição parcial ou total das células beta das ilhotas pancreáticas de Langerhans, que resulta na incapacidade progressiva de produzir insulina. Esse processo pode levar meses ou anos, mas só aparece clinicamente após a destruição de pelo menos 80% da massa de ilhotas (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2009).

O DM1 é o distúrbio endócrino mais frequente na infância e na adolescência e apresenta incidência crescente com alta morbimortalidade e perda da qualidade de vida de seus portadores (BARKER *et al.*, 2004). Na década passada, a prevalência de DM1 em crianças menores de 15 anos de idade nas Américas foi estimada em 88 mil casos, com 40% na América Latina e Caribe (MOREIRA *et al.*, 2009). Estima-se que no Brasil existam 5 milhões de diabéticos, sendo que de 5 a 10% dos casos são do tipo 1 (ALVES; SOUZA; CHAVES, 2006).

As maiores taxas de incidência mundial (superiores a 35/100.000/ano) ocorrem na Finlândia e na Sardenha (Itália), seguidas por populações caucasianas na Europa e na América do Norte, de incidência moderada (cerca de 10-20/100.000/ano). Finalmente, os países asiáticos e a grande maioria dos países da América do Sul apresentam as menores taxas mundiais (inferiores a 5/100.000/ano). No Brasil, a incidência é de 8/100.000/ano (KARVONEN *et al.*, 2000).

O início do DM1, na maioria das vezes, é abrupto, com sintomas de micção frequente (poliúria), sede excessiva (polidipsia), muita fome (polifagia), perda de peso, fadiga e irritabilidade. Laboratorialmente, são observados: hiperglicemia, glicosúria e, em casos mais graves, a formação de corpos cetônicos que, quando em excesso no sangue, provocam a cetoacidose, a qual pode evoluir para coma e morte (WONG, 2006).

O enquadramento diagnóstico específico do DM1, portanto, só será fidedigno com uma avaliação minuciosa dos anticorpos do portador da doença, onde, só a partir desse processo, pode-se classificar se o mecanismo de acometimento se dá por autoimunidade. Os marcadores são os autoanticorpos anti-ilhota ou antígenos específicos da ilhota e incluem os anticorpos anti-insulina, antidescarboxilase do ácido glutâmico (GAD 65), antitirosinafosfatases (IA2 e IA2B) e antitransportador de zinco (Znt) (1A). Esses anticorpos podem ser verificados meses ou anos antes do diagnóstico clínico, ou seja, na fase pré-clínica da doença, e em até 90% dos indivíduos quando se detecta hiperglicemia (ANDRADE, 2013).

As complicações crônicas podem ser classificadas em microvasculares, macrovasculares e neuropáticas. As complicações crônicas clássicas são: nefropatias (com possível evolução para insuficiência renal), retinopatias (com a possibilidade de cegueira), doenças cardiovasculares, neuropatias (com risco de úlceras nos pés e amputações), artropatia de Charcot e manifestações de disfunção autonômica, incluindo disfunção sexual (PERRINO, 2007; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2003; 2009).

Os determinantes ambientais mais estudados no diabetes mellitus tipo 1 podem ser classificados em 3 grupos: infecções virais (citomegalovírus, rubéola, caxumba, sarampo), dieta precoce na infância (amamentação versus introdução precoce de ingredientes do leite de vaca, cereais e glúten) e toxinas (por exemplo, derivados de N-nitroso). Outros fatores não genéticos modificadores da doença incluem administração de vacinas, estresse emocional, influências climáticas, sazonalidade, agentes sanitários e acesso aos cuidados de saúde (DEVENDRA, 2004).

### 3.1.6 Doença Celíaca (DC)

A Doença Celíaca é autoimune, causada pela intolerância permanente ao glúten - principal fração proteica presente no trigo, centeio, cevada e aveia - e que se expressa por enteropatia mediada por linfócitos T, em indivíduos geneticamente predispostos (FARREL, 2002).

Estudos de prevalência da DC têm demonstrado que esta doença é mais frequente do que anteriormente se acreditava, e sua frequência ainda é subestimada. Hoje em dia acredita-se que a prevalência da DC é de 1 a 1,5 % na população mundial (PEREIRA *et al.*, 2006; & CATASSI, 2001). Outros estudos revelam que o problema atinge pessoas de todas as idades, mas compromete principalmente crianças de 6 meses a 5 anos. Também foi observada uma frequência maior entre mulheres, na proporção de duas mulheres para cada homem (OXENTENKO, 2003). Outra particularidade é o fato de a DC ser predominante entre os indivíduos faiodérmicos, embora existam relatos de sua ocorrência em indivíduos melanodérmicos (PEREIRA *et al.*, 2006).

A DC possui clínica variada relacionada à intensidade, extensão e localização do processo inflamatório no intestino. Atualmente os quadros atípicos têm se mostrado mais frequentes que a forma clássica da doença (SANTOS *et al.*, 2012). As manifestações clínicas típicas de DC incluem sintomas gastrintestinais de má-absorção como diarreia, esteatorreia, distensão abdominal, diminuição da musculatura glútea, perda de peso e deficiência de nutrientes ou vitaminas (HILL *et al.*, 2005).

As formas atípicas incluem as manifestações extraintestinais, como dermatite herpetiforme, defeitos no esmalte dentário, osteoporose, baixa estatura, atraso puberal, infertilidade, anemia por deficiência de ferro refratária a tratamento, deficiência não explicada de ácido fólico, B12, doenças neurológicas ou alterações comportamentais, artrite e doenças hepáticas. Algumas vezes esses pacientes podem apresentar manifestações gastrintestinais ausentes ou discretas que são suplantadas pela clínica das manifestações extraintestinais (HILL *et al.*, 2005; SANTOS *et al.*, 2012).

O diagnóstico da DC baseia-se na tipagem do HLA-DQ 2/8, com biópsia do intestino positiva e anticorpos sorológicos sobre presença de glúten contido na dieta (GUJRAL *et al.*, 2012). Os marcadores utilizados para o diagnóstico inicial da DC são os anticorpos antiendomísio (EMA) e os anticorpos antitransglutaminase tecidual (anti-tTG), pois são sensíveis e específicos. Ainda segundo os mesmos autores, há alta correlação de seus resultados, não sendo necessária a pesquisa de ambos. Os anticorpos antigliadina (AGA), os

primeiros marcadores sorológicos descritos na DC, possuem baixo custo e fácil execução, porém a pesquisa de anticorpos antigliadina não é comparável aos testes supracitados, tendo o AGA-IgA sensibilidade variando entre 85 e 90%, a especificidade em torno de 90% e baixo valor preditivo, estando assim, em desuso (GAMA & SILVA; FURNALETTO, 2010).

A DC não tratada pode provocar várias complicações, como osteoporose, depressão, epilepsia, calcificações occipitais, ataxia, autismo, infertilidade, abortos, baixo peso ao nascer da criança cuja mãe é celíaca. Também tem sido encontrada em associação com doenças autoimunes, como diabetes mellitus tipo 1, tireoidite autoimune, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, doença de Addison, hepatite autoimune, alterações de transaminases, cirrose biliar primária, colangite esclerosante, gastrite crônica atrófica, anemia perniciosa e doença do colágeno (BAPTISTA; KOTZE, 2006).

Fatores genéticos, ambientais e imunológicos (celulares e humorais) são responsáveis, através de interações, pelas alterações intestinais presentes e típicas da DC. A ingestão de glúten é fator imprescindível para que a DC se desenvolva (DEWAR, 2004; RODRIGO, 2006).

### **3.1.7 Doença de Addison (DA)**

Doença de Addison é uma endocrinopatia potencialmente fatal e resulta da destruição progressiva das células do córtex adrenal e se manifesta, predominantemente, como um quadro de insuficiência glico e mineralocorticoide (OELKERS, 1996).

Atualmente, de 65% a 90% dos casos de doença de Addison são de etiologia autoimune e podem ocorrer como entidade isolada ou, mais freqüentemente, estar associados a outras endocrinopatias autoimunes, caracterizando as síndromes poliglandulares (SPAs) dos tipos I e II. É considerada uma doença rara, com prevalência entre 0,45-11,7 casos por 100.000 habitantes (LAURETI *et al.*, 1999).

A DA é uma doença crônica com um longo período pré-clínico silencioso. Três fases principais podem ser identificadas no curso da história natural da doença: potencial, latente ou subclínica, e a clínica (BETTERLE *et al.*, 2002). A fase potencial (estágio 0) é caracterizada pela presença de suscetibilidade genética e/ou presença de ACA (autoanticorpo anticórtex adrenal) e/ou autoanticorpo anti enzima esteroidogênica 21-hidroxilase (21OHAc), na ausência de qualquer alteração detectável da função adrenocortical. Desta forma, os 21OHAc podem ser utilizados para discriminar indivíduos com processo autoimune adrenal

em desenvolvimento, assim como para detectar indivíduos de alto risco para o desenvolvimento da DA autoimune (BETTERLE *et al.*, 2002; FALORNI *et al.*, 2004).

Na DA desenvolve-se a tríade clássica: hiperpigmentação, hipotensão e hiponatremia (MARINHO, 2002; CONNELL, 2010). Além disso, apresenta distúrbios cognitivos decorrente à piora do humor e ansiedade, alterações musculoesqueléticas que afetam a qualidade de vida e a funcionalidade.

O diagnóstico da DA pode ser feito apenas com dosagens séricas basais de cortisol, que vai estar reduzido, e de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), que, compensatoriamente, aumenta (HUSEBYE *et al.*, 2014). A determinação dos autoanticorpos adrenais, quando disponível, pode ser usada na prática clínica para discriminação das causas autoimunes das outras causas de insuficiência adrenal primária. Dada a alta sensibilidade e especificidade dos ensaios utilizados na determinação de autoanticorpos adrenais, alguns autores preconizam este teste como um dos primeiros a ser realizados na classificação etiológica da DA (LAURETI *et al.*, 1999).

Entre as principais alterações da doença encontram-se a osteoporose, fraqueza muscular, hipertensão arterial, câimbras, rigidez articulares, espasmo e dores musculares e entre outras (WARMUZ-STANGIERSKA *et al.*, 2010).

A atuação de fatores desencadeantes ambientais (infecções virais, drogas, tabagismo, alimentos ou estresse) em indivíduos geneticamente predispostos resulta em quebra da tolerância imunológica (DITTMAR, 2003).

### **3.1.8 Doença de Graves (DG)**

A doença da tireoide descrita por Robert Graves em 1835, hoje conhecida como Doença de Graves (DG), é uma doença autoimune que se caracteriza pela presença de hipertireoidismo, bócio, oftalmopatia e, ocasionalmente, dermatopatia infiltrativa ou mixedema pré-tibial (NEVES *et al.*, 2008).

A DG é responsável por 60-80% dos casos de hipertireoidismo. Relativamente à incidência por sexo, surge numa relação feminino/masculino de 5-10:1 (WEETMAN, 2000). A incidência anual em mulheres durante um período de 20 anos é cerca de 0,5 por 1000 (VANDERPUMP, 1999). Pode surgir em qualquer idade, contudo a idade típica situa-se entre os 20 e 40 anos. A prevalência é semelhante entre caucasianos e asiáticos e é menor na raça negra (DAVIES *et al.*, 2006).

Hoje, a doença é bastante conhecida, e tem como sinal mais característico a protusão ocular, causada por uma desarmonia na relação conteúdo/continente da órbita, pelo aumento do conteúdo, enquanto o continente ósseo da órbita permanece o mesmo (BARTALENA *et al.*, 2004; BOULETREAU *et al.*, 2005).

O curso clínico do componente tireotóxico da DG não tratada é variável: em alguns ele pode ser persistente embora possa variar em severidade; em outros, pode ser cíclico, exibindo exacerbações de variada frequência, intensidade e duração. Com o passar do tempo, de meses ou anos, o componente tireotóxico tende a abater-se espontaneamente, segundo alguns autores (LARSEN & INGBAR, 1992).

No doente com hipertireoidismo e bócio difuso, os sinais de oftalmopatia e dermatopatia são suficientes para confirmar o diagnóstico. Um valor de TSH reduzido associado a um valor elevado de tiroxina livre (T4 livre) confirma o diagnóstico clínico de hipertireoidismo (WEETMAN, 2000). Quando o diagnóstico clínico não é claro a presença de concentrações elevadas de anticorpos anti-TPO ou uma cintilografia que demonstre bócio difuso, favorecem o diagnóstico de DG. A dosagem de anticorpos anti-rTSH (anti-receptor da tireotropina), particularmente dos estimulantes, é quase sempre positivo. Um elevado título de anticorpos contra o colágeno do tipo XIII associa-se a oftalmopatia de Graves ativa (YEUNG, 2005).

Agentes infecciosos têm potencial para desencadear processo autoimune por diferentes mecanismos, entre eles o mimetismo molecular, quando uma resposta imune a um autoantígeno é desencadeada pela sua similaridade molecular com o antígeno estranho por meio de reação cruzada, pela ativação policlonal de linfócitos autorreativos e pela liberação de antígenos previamente sequestrados. No entanto, não há evidência clara da associação de DAIT com agentes infecciosos, exceto pela presença de anticorpo anti-peroxidase em crianças portadoras de rubéola congênita e da notável associação com a bactéria enteropatógena *Yersinia enterocolitica* (TOMER, 1993; PRUMMEL, 2004).

### **3.1.9 Esclerodermia**

A esclerodermia, também conhecida por Esclerose Sistêmica é uma doença inflamatória crônica autoimune rara do tecido conjuntivo, caracterizada pela fibrose progressiva da pele e de órgãos internos, afetando vários sistemas (AGARWAL & REVEILLE, 2010). Assim como em outras doenças autoimunes, a ES afeta principalmente mulheres, com o aparecimento dos sintomas por volta dos 45 anos, mas pode também afetar

homens, crianças e idosos (KATSUMOTO *et al.*, 2011). A taxa de mulheres para homens varia de 1:1 à 14: e tais diferenças têm sido explicadas por fatores genéticos, hormonais e estilo de vida (NGUYEN *et al.*, 2011).

O primeiro e único estudo epidemiológico sobre a ES na América Latina foi realizado por Rosa e colaboradores (2011), em Buenos Aires, na Argentina. A taxa de incidência e prevalência da ES e da Esclerodermia foi de 15,2 e 240 casos por milhão e 6,1 e 57 casos por milhão, respectivamente. As taxas observadas nesse estudo são similares às aquelas reportadas para populações dos Estados Unidos, bem como da Espanha e Austrália, também encontrando mais mulheres afetadas do que homens (RECH, 2013).

Atualmente, várias classificações para a esclerodermia são propostas, de acordo com o acometimento clínico e alterações laboratoriais (COSTNER & GRAU, 2006; DENTON & BLACK, 2008). Duarte (2004) classifica essa dermatose em sete tipos, e ainda considera a esclerodermia cutânea e a sistêmica como formas polares de uma mesma doença.

A classificação clínica depende também da morfologia, topografia, extensão e profundidade das lesões (BONO & DUPIN, 2006). Segundo Sampaio e Rivitti (2007), os tipos clínicos de acometimento cutâneo, também denominado morfeia, são divididos em: esclerodermia em placas; em gotas; fronto-parietal em golpe de sabre, com ou sem hemiatrofia de face; linear ou segmentar; profunda (subcutânea); generalizada e pan-esclerótica da infância.

A esclerodermia cutânea é uma doença autolimitada e as formas superficiais evoluem com resolução em meses ou ano, deixando pouca ou nenhuma seqüela (BONO & DUPIN, 2006). Entretanto, em dez por cento dos casos ocorrem lesões atróficas, deformantes, como anquiloses de extremidades, que retardam ou dificultam o desenvolvimento normal. Essas alterações afetam os indivíduos por toda a vida (RÖCKEN & GHORESCHI, 2008).

Na fase precoce, o diagnóstico da esclerodermia pode ser difícil. Geralmente os sinais clínicos de enrijecimento da pele associado ao fenômeno de Raynaud são sugestivos da doença. Uma biópsia de pele pode confirmar a suspeita, e, na observação microscópica, há uma deposição aumentada de colágeno. Exames laboratoriais também podem ajudar no diagnóstico, caso anticorpos anticentrômeros ou anti-Scl-70 (topoisomerase I) sejam detectados (BORTOLUZZI *et al.*, 2005).

Como em outras doenças autoimunes, postula-se que um fator ambiental em um indivíduo geneticamente predisposto ativaria o sistema imunológico com a liberação de citocinas, proliferação dos fibroblastos, produção de colágeno e fibrose. Já houve relatos de associação com trauma, infecções virais e bacterianas, vacinação e doenças autoimunes.

Observou-se a ocorrência de morfeia após infecção viral por Epstein-Barr e infecção bacteriana por *Borrelia burgdorferi* (ABERER *et al.*, 1985).

### **3.1.10 Esclerose Múltipla (EM)**

A Esclerose Múltipla é uma doença autoimune que acomete o sistema nervoso central (SNC), mais especificamente a substância branca, causando desmielinização e inflamação. Afeta usualmente adultos na faixa de 18-55 anos de idade, mas casos fora destes limites têm ocorrido. No Brasil, sua prevalência é de aproximadamente 15 casos para cada 100.000 habitantes (CALLEGARO, 2001).

Não existem dados estatísticos no Brasil, apenas dados epidemiológicos regionais, onde essa prevalência varia conforme a região geográfica. Na região Nordeste (área mais próxima da linha do Equador) a prevalência é de 10 casos por 100.000 habitantes (FERREIRA *et al.*, 2004). Na região Sudeste (São Paulo, Santos, Belo Horizonte, Uberaba, Botucatu e Sorocaba) essa prevalência aumenta para 12 a 18 casos por 100.000 habitantes (CALLEGARO *et al.*, 2001; RIBEIRO *et al.*, 2011). Na região centro-oeste varia desde 4,41 para 100.000 habitantes até 19 para 100.000 habitantes e na região Sul a prevalência é a maior do país, variando entre 14 a 27, para 100.000 habitantes (GRZESIUK, 2006; MELO *et al.*, 2012).

Tratando-se das localidades de aparecimento da doença, a maior incidência ocorre nas regiões situadas entre os paralelos 44 e 64 N, sendo consideradas áreas de alta incidência, aquelas com número de casos acima de 30/100000 habitantes; média incidência, áreas com números de casos entre 5 a 30/100000 habitantes e baixa incidência, com número de casos inferior a 5/100000 habitantes (GRZESIUK, 2006). A maior incidência da doença nas regiões distantes da linha do Equador, identificada pelos estudos epidemiológicos, não se explica pela localização geográfica, mas pelos atributos genéticos da população residente nessas áreas. São as características genéticas que definem a maior ou menor frequência de EM entre os indivíduos e não o local onde residem (TILBERY, 2005).

O curso clínico da EM pode assumir três formas principais: surto remissão (SREM), progressiva secundária (PSEM) e progressiva primária (PPEM), segundo Wakerley *et al.*, (2008). A maioria dos pacientes com EM (85%) inicia o seu quadro clínico com a forma SREM a qual é caracterizada por uma série de relapsos seguido pelo completo ou parcial desaparecimento dos sintomas. Denomina-se surto ou relapso a ocorrência aguda de sintomas como resultado de episódios de inflamação no SNC, com duração de pelo menos 24

horas, podendo ocorrer separados por semanas, meses ou anos. Com o decorrer dos anos a forma SREM evolui para a forma PSEM onde a recuperação dos sintomas torna-se incompleta, originando uma deterioração progressiva da condição física ao longo do tempo (REIPERT, 2004).

Por acometer as vias motoras, a EM está associada à redução da força muscular, incluindo os músculos respiratórios (GROSSELINK, 1999; GROSSELINK, 2000; SAVCI, 2005; FRY, 2007; AIELLO, 2008). As complicações respiratórias são reconhecidas como a principal causa de morbidade e mortalidade em indivíduos com EM avançada (FRY, 2007; AIELLO, 2008). Na fase terminal da EM, aproximadamente metade dos pacientes evolui ao óbito por complicações respiratórias, sendo a pneumonia aspirativa, atelectasia e a insuficiência respiratória as causas mais frequentes (GROSSELINK, 1999; 2000; MUTLUAY, 2007; AIELLO, 2008).

Em relação ao diagnóstico, ele é clínico, com base no histórico relatado, na avaliação dos sintomas percebidos e relatados pelo paciente, juntamente com exames de ressonância magnética, tomografia computadorizada, análise do líquido cefalorraquidiano (que irá dosar as imunoglobulinas e pesquisar banda oligoclonais para comparação com valores sanguíneos) e testes complementares (ZEIGELBOIM, 2010). Existe, também, um método de diagnóstico da EM realizado pelo Potencial Evocado Miogênico Vestibular (VEMP), que avalia a via vestibulo-espinal a partir de mácula de sáculo (AIDAR, 2005).

O tabagismo, a alimentação e deficiência de vitamina D são apontados como possíveis fatores que desencadeiam a doença (LAUER, 2010). Há estudos buscando a associação da EM com certos agentes infecciosos. Alguns patógenos, como *Chlamydia pneumoniae*, vírus Herpes tipo 6 (HHV-6) e o Epstein-Barr (EBV), têm sido pesquisados como potenciais agentes participantes na etiopatogenia da doença (SERAFINI, 2007).

### **3.1.11 Espondilite Anquilosante (EA)**

A espondilite anquilosante (EA) é uma doença inflamatória crônica classificada no grupo das espondiloartrites que acomete preferencialmente a coluna vertebral, podendo evoluir com rigidez e limitação funcional progressiva do esqueleto axial. Assim, as formas mais iniciais de EA, nas quais o dano estrutural é menor ou inexistente, podem ser classificadas como espondiloartrites axiais (YU, 2011).

A Espondilite Anquilosante possui prevalência mundial de 0,1%–1,4%, geralmente tem início na segunda ou terceira década de vida, acometendo principalmente

indivíduos do sexo masculino, na razão de 3:1, apresentando grande variação tanto geográfica quanto em relação aos grupos étnicos (ZINK *et al.*, 2000; SAMPAIO-BARROS, 2011).

Inicialmente, o paciente espondilítico costuma queixar-se de dor lombar baixa de ritmo inflamatório, caracterizada por melhorar com o movimento e piorar com o repouso, apresentando rigidez matinal prolongada. A evolução costuma ser ascendente, acometendo progressivamente a coluna dorsal e cervical. O acometimento articular periférico caracteriza-se por oligoartrite e entesopatias. A oligoartrite predomina em grandes articulações de membros inferiores, como tornozelos, joelhos e coxofemorais. As entesopatias costumam ser manifestações iniciais na EA de início juvenil e acometem preferencialmente a inserção de tendão de Aquiles e a fásia plantar (WANG; DAVIS, 2006).

Quanto às manifestações extra-articulares, a mais freqüente é a uveíte anterior, aguda, unilateral, recorrente, que se pode observar em até 40% dos pacientes num seguimento prolongado, estando geralmente associada ao HLA-B27 positivo e que raramente cursa com sequelas (WANG; DAVIS, 2006).

Inexistem critérios diagnósticos para EA, mas critérios de classificação facilitam a identificação das características mais importantes para o diagnóstico (YU, 2011). Para o diagnóstico de doença estabelecida, são úteis os critérios de classificação modificados de Nova Iorque, nos quais são consideradas lombalgia, limitação de mobilidade axial e sacroiliíte radiográfica. Para ser classificado como portador de espondilite anquilosante, o paciente deve apresentar, pelo menos, 1 critério clínico e 1 critério radiográfico (VAN DER LINDEN, 1984).

Fatores de mau prognóstico de EA incluem mudanças estruturais radiográficas à avaliação inicial, acometimento do quadril, baixo nível socioeconômico, idade jovem no início da doença, velocidade de hemossedimentação (VHS) ou proteína C reativa elevada e atividade de doença persistentemente alta (YU, 2011).

A causa exata da EA permanece desconhecida, embora nenhum agente específico e único tenha sido identificado como causador da doença, a inter-relação entre EA e doença intestinal sugere que a enterite bacteriana (*Klebsiella*, *Chlamydia*, *Campylobacter*, *Shigella* e *K. pneumoniae*) possa funcionar como “gatilho” na patogênese, por desencadear uma resposta imune contra a exposição prolongada à bactéria intestinal. Essa resposta citolítica levaria a uma lesão tecidual e à difusão da inflamação (RUDWALEIT; CHOU, 2001).

### **3.1.12 Líquen Plano (LP)**

O Líquen Plano é uma desordem inflamatória crônica, que possui múltiplas variedades clínicas e pode envolver tanto a pele queratinizada quanto as mucosas. Além de

afetar a pele do tronco e das extremidades, acomete, frequentemente, a mucosa oral e vulvovaginal. Nesta última, pode estar associado a sintomas como prurido, dor, ardência, dispareunia e destruição da arquitetura vulvar e vaginal. Sua patogênese é desconhecida (GOLDSTEIN *et al.*, 2005).

O LP é mais comum em homens, porém acomete cerca de 1% das mulheres, principalmente dos 30 aos 60 anos (GOLDSTEIN *et al.*, 2005; USATINE *et al.*, 2011). A prevalência do LP vulvoalvinal é incerta, raramente acomete crianças, sendo mais comum no período peri ou pós-menopausa.

A transformação neoplásica do LP já foi relatada, mas é rara. A maior parte dos casos ocorreu na forma oral, porém em 10%, a malignidade se desenvolveu em lesões cutâneas. A incidência no LP vulvar é desconhecida e acredita-se que a inflamação crônica subjacente seja o fator facilitador para a ocorrência do carcinoma escamoso (LEWIS, 1998).

O diagnóstico é baseado na clínica e pode ser complementado pela biopsia das lesões. A histopatologia é geralmente caracterizada por um infiltrado linfocítico, denso, contínuo na junção dermoepidérmica e na derme superior (GOROUHI, 2014). O diagnóstico diferencial do líquen cutâneo caracteriza-se por patologias que podem simular as características das lesões de líquen, como os eczemas, o líquen simples crônico, a pitiríase rósea, o prurigo nodular e a psoríase (USATINE *et al.*, 2011).

Os fatores etiológicos implicados no aparecimento das lesões do LP ainda não estão bem definidos. Parece haver uma interação de fatores genéticos, ambientais e comportamentais na etiopatogenia desta entidade. Neste contexto, acumulou-se durante as últimas duas décadas evidências que suportam a teoria de que o estresse psicológico e alterações psiquiátricas podem modificar funções imunológicas (JANKOVIC, 1987).

Alguns estudos sugerem a relação entre LP e hepatite C, porém há controvérsias. O mesmo é discutido em relação à hepatite B e às vacinas de influenza com vírus inativado. Além disso, uma série de medicamentos, incluindo beta-bloqueadores, anti-inflamatórios não esteroidais, metildopa, antimaláricos e penicilamina parecem funcionar como antígenos endógenos, podendo desencadear a doença (LEHMAN *et al.*, 2009).

### **3.1.13 Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES)**

Lúpus eritematoso sistêmico é uma doença autoimune sistêmica caracterizada pela produção de autoanticorpos, formação e deposição de imunocomplexos, inflamação em diversos órgãos e dano tecidual. Embora possa ocorrer em ambos os sexos e em qualquer

faixa etária, tem maior incidência em mulheres (10:1), com pico de incidência em torno de 30 anos (DANCHENKO, 2006).

Na literatura mundial a prevalência e a incidência do LES são bastante variáveis na maioria das populações estudadas, acometendo principalmente mulheres jovens, e variando de acordo com sua localização. No Brasil existem poucos estudos epidemiológicos realizados nesta área, entre os quais é possível citar o estudo de incidência de LES na cidade de Natal - Rio Grande do Norte, onde a incidência foi de 8,7 casos novos/100 mil habitantes/ano (VILAR *et al.*, 2003).

As características clínicas são polimórficas, e a evolução costuma ser crônica, com períodos de exacerbação e remissão. A doença pode cursar com sintomas constitucionais, artrite, serosite, nefrite, vasculite, miosite, manifestações mucocutâneas, hemocitopenias imunológicas, diversos quadros neuropsiquiátricos, hiperatividade reticuloendotelial e pneumonite (SCHUR; GLADMAN, 2011).

As lesões de pele são comuns e podem ser variadas. A maioria dos pacientes apresenta fotossensibilidade após exposição à radiação solar ou artificial (SCHUR; GLADMAN, 2011). Fadiga é uma das queixas mais prevalentes do LES em atividade. Febre, geralmente moderada e com resposta rápida ao glicocorticoide, é verificada na maioria dos pacientes no momento do diagnóstico. Mialgias, perda de peso e linfadenopatia reacional periférica podem ser comumente encontradas nos pacientes com LES. O envolvimento articular é a manifestação mais frequente, depois dos sintomas constitucionais, sendo detectado em mais de 90% dos pacientes durante a evolução da doença. (SCHUR; GLADMAN, 2011).

O diagnóstico é estabelecido a partir da presença de pelo menos 4 dos 11 critérios de classificação, em qualquer momento da vida dos pacientes, propostos pelo Colégio Americano de Reumatologia (ACR), quais sejam: eritema malar, lesão discoide, fotossensibilidade, úlcera oral, artrite, serosite, alteração renal, neurológica, hematológicas, imunológicas e título anormal de anticorpo anti nuclear (FAN). Embora FAN esteja presente em mais de 95% dos pacientes com a doença ativa, o teste apresenta baixa especificidade. Nos casos com pesquisa de FAN negativa, recomenda-se a realização da pesquisa de anticorpos anti-Ro/SSA e anti-La/SSB. Anticorpos anti-DNA nativo e anticorpos anti-Sm são considerados testes específicos, mas têm baixa sensibilidade. A presença de anticorpos tem valor clínico quando ocorrer em pacientes com manifestações compatíveis com o diagnóstico de LES (DELLAVANCE *et al.*, 2009).

A mortalidade dos pacientes com LES é cerca de 3 a 5 vezes maior do que a da população geral e está relacionada à atividade inflamatória da doença, especialmente quando há acometimento renal e do sistema nervoso central (SNC), e ao maior risco de infecções graves decorrentes da imunossupressão e, tardiamente, às complicações da própria doença e do tratamento, sendo a doença cardiovascular um dos mais importantes fatores de morbidade e mortalidade dos pacientes (CHOGLE, 2007).

Segundo Borba e colaboradores (2008), sua etiologia não está totalmente esclarecida, o desenvolvimento da doença está ligado à predisposição genética e fatores ambientais, como luz ultravioleta e alguns medicamentos (Hidralazina, procainamida, isoniazida, inibidor da enzima de conversão da angiotensina, hidroclorotiazida, beta-bloqueadores, sinvastatina, carbamazepina, fenitoína, clorpromazina, lítio e propiltiouracil).

### **3.1.14 *Miastenia Gravis (MG)***

A miastenia gravis é uma doença autoimune da porção pós-sináptica da junção neuromuscular caracterizada por fraqueza flutuante que melhora com o repouso e piora com o exercício, infecções, menstruação, ansiedade, estresse emocional e gravidez. A fraqueza pode ser limitada a grupos musculares específicos (músculos oculares, faciais, bulbares) ou ser generalizada (SCHERER, 2005; SKEIE *et al.*, 2006).

A incidência aumentou nas últimas décadas e passou de 2-5/1.000.000 para 9-21/1.000.000, porém sem haver aumento proporcional na mortalidade. A doença acomete, predominantemente, mulheres nas terceira e quarta décadas na proporção de 3:2 (MEYER, 2009).

Na maioria dos pacientes, a MG é causada por anticorpos contra receptores de acetilcolina. O papel desses anticorpos na etiologia da MG foi claramente estabelecido nos anos 1970, quando a plasmaférese provou ser eficaz na sua remoção e na consequente melhora funcional por mais de 2 meses. Verificam-se também alterações anatômicas bem estabelecidas, tais como aumento do tamanho da junção neuromuscular e diminuição do comprimento da membrana pós-sináptica (VINCENT *et al.*, 2001). A fraqueza pode ser limitada a grupos musculares específicos (músculos oculares, faciais, bulbares) ou ser generalizada (SCHERER *et al.*, 2005; SKEIE *et al.*, 2006).

Os pacientes com MG podem ser classificados em grupos de acordo com a Classificação de Osserman e Genkins, levando em consideração o padrão de fraqueza: ocular, generalizada leve, generalizada moderada-grave, aguda fulminante e grave de instalação

tardia (PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DA MIASTENIA GRAVIS, 2015).

A história e os achados físicos dão usualmente as pistas iniciais mais importantes para a definição da MG. O estudo eletroneuromiográfico é o teste de escolha para avaliação de pacientes com potencial disfunção da junção neuromuscular, apresentando 75% de sensibilidade (MERIGGIOLI, 2009). Caso o estudo seja normal e ainda permaneça a suspeita diagnóstica, recomenda-se a realização da eletromiografia de fibra única, que apresenta uma sensibilidade de 99%, excluindo virtualmente MG caso sua análise seja normal (GILCHRIST *et al.*, 1994). O teste imunológico mais comumente utilizado para o diagnóstico de MG mede a quantidade de anticorpos contra o receptor de acetilcolina marcado por alfa-bungarotoxina (pesquisa de anticorpo antimúsculo estriado). A sensibilidade do teste é de 50% na MG ocular e 85% na MG generalizada (MERIGGIOLI, 2009).

As complicações clínicas mais relevantes da MG são tetraparesia e insuficiência respiratória (crise miastênica). A mortalidade dos pacientes com MG é extremamente baixa (1,7 por milhão da população geral), graças aos avanços na área da medicina intensiva (DRACHMAN, 1994).

Em relação aos fatores desencadeantes da miastenia gravis, segundo Aguiar (2010), estes podem ser os mais diversos como gravidez, puerpério, infecção, anestesia geral, ou uso de outras drogas, como penicilamina, antimaláricos, beta-bloqueadores, verapamil ou aminoglicosídeos.

### **3.1.15 Pênfigo Foliáceo Endêmico (PFE)**

O Pênfigo Foliáceo Endêmico é considerado doença de caráter autoimune, representada por bolhas flácidas induzidas pela subclasse de anticorpos IgG4 em indivíduos geneticamente predispostos (AOKI *et al.*, 2005), cuja característica histopatológica é a presença de clivagem intraepidérmica logo abaixo da camada granulosa por acantólise (SAMPAIO & RIVITTI, 2007). O pênfigo ocorre em crianças, jovens e adultos, sendo que a maior incidência é na faixa etária dos 20 aos 30 anos, afetando os dois sexos igualmente (PINHEIRO *et al.*, 2014).

A distribuição da doença no Brasil mostra maior número de casos localizados entre 45° e 60° de longitude oeste e entre 5° e 25° de latitude sul com altitudes entre 500 e 800 metros sobre o nível do mar, e onde a pluviosidade anual varie de 200 e 2.200mm<sup>3</sup>, ocorrendo predominantemente entre novembro e fevereiro (BARRAVIERA, 2003). Descrito

esporadicamente em vários países das Américas, do México à Argentina, com focos endêmicos na Colômbia e também em algumas regiões do Brasil como em Goiás, Mato Grosso do Sul, Paraná, São Paulo e Minas Gerais, sendo os estados com maior ocorrência da doença (RIBEIRO *et al.*, 2005).

Na forma frustra ou localizada as lesões, estão limitadas às áreas seborreicas da pele, como face, couro-cabeludo, pescoço e parte alta do tronco. Alguns pacientes podem apresentar disseminação das lesões para tronco, abdômen e membros, evoluindo para forma generalizada com lesões bolho-exulceradas, acompanhadas de eritema, descamação e crostas, podendo constituir aspectos herpetiformes, serpiginosos e circinados, próprios das variações morfológicas da doença. Nesta forma, os cabelos, sobrancelhas, pelos axilares e pubianos podem cair, unhas apresentam sulcos transversos. Pode haver hiperqueratose palmo-plantar e o couro cabeludo apresenta crostas grossas. Finalmente, os pacientes portadores da forma generalizada podem evoluir em sua fase crônica, com lesões do tipo placas verrucosas que têm curso extremamente arrastado (SAMPAIO & RIVITTI, 2007).

O sintoma mais característico da doença é a sensação de ardor ou queimação da pele. Ocorre aumento da sensibilidade ao frio e piora com exposição solar (KANO *et al.*, 2000). O sinal de Nikolsky é um excelente recurso diagnóstico nas doenças bolhosas, embora não seja patognomônico; caracteriza-se por deslizamento de pele aparentemente normal próximo de área comprometida, quando se faz uma fricção, indicando existência de acantólise (SAMPAIO & RIVITTI, 2007).

Em relação ao diagnóstico, a citodiagnose possibilita o encontro de células acantolíticas. É sabido que o PFE se manifesta, inicialmente, por meio de manchas vermelhas na pele, nas quais se localizam as bolhas que facilmente se rompem formando crostas, podendo surgir por todo o corpo (FRIEDMAN *et al.*, 1995). Outros métodos, além das características clínico-laboratoriais usualmente utilizadas, são considerados importantes no diagnóstico da doença. São necessários os exames histopatológicos e testes sorológicos, em particular a detecção de IgG pela imunofluorescência indireta e a inclusão do ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA), utilizando desmogleínas recombinantes, podem ser indicados (ITO, 2004).

A etiopatogenia do Pênfigo é complexa e multifatorial, com o envolvimento de fatores genéticos, ambientais e imunológicos. O papel de possíveis agentes ambientais no envolvimento do pênfigo tem sido incansavelmente aventado à picada de insetos, especialmente o do simulídeo ou borrachudo (LOMBARDI *et al.*, 1992).

Outros fatores ambientais, tais como outros insetos hematófagos (triatomídeos e cimécídeos) e moradias rústicas, com tetos de sapé e paredes de adobe mostraram-se relevantes no desencadeamento do pênfigo foliáceo endêmico (AOKI, 2004).

### **3.1.16 Polimialgia Reumática (PMR)**

A PMR é uma síndrome com etiologia ainda desconhecida que afeta tipicamente as cinturas pélvica e escapular, causando dor e rigidez matinal que duram, pelo menos, 30 minutos (BORDAS, 1994). Os sintomas são habitualmente simétricos e o início é geralmente abrupto, com o desenvolvimento da sintomatologia geralmente em menos de duas semanas (SALVARANI *et al.*, 1999; SALVARANI, 2008). O quadro algico também pode envolver o pescoço, braços, costas e coxas. Podem existir manifestações musculoesqueléticas distais, como a síndrome do túnel cárpico e artrite periférica assimétrica (DASGUPTA *et al.*, 2010).

É sabido que a incidência da PMR aumenta, com a idade, e que é rara em indivíduos de idade inferior a 50 anos. Independentemente da faixa etária, a doença afeta mais mulheres, e parece haver um gradiente norte-sul na sua distribuição, com taxas anuais de prevalência de 11,2/10.000 na Noruega, 8,4/10.000 no Reino Unido e 1,9/10.000 na Espanha (SOUBRIER *et al.*, 2006).

A principal queixa dos doentes com PMR é dor e rigidez articular bilateral na cintura escapular de início agudo ou subagudo. Geralmente há progressão das queixas para a cintura pélvica e também na região cervical (SALVARANI *et al.*, 2002). A força muscular está habitualmente preservada, porém pode ser difícil caracterizar a mesma. Em certos casos também foi descrita sinovite transitória do carpo, joelhos e articulações esterno-claviculares (OLIVIERI *et al.*, 2007).

É igualmente importante averiguar a existência de sinais e sintomas sugestivos de arterite de células gigantes. Esta manifestação é observada em cerca de 30% dos doentes com PMR e se caracteriza por cefaleias, claudicação dos músculos mastigadores e perturbações visuais (GONZALEZ-GAY *et al.*, 2000).

O diagnóstico da PMR é, portanto, essencialmente clínico e pouco apoiado por exames complementares devido à inexistência de exames específicos que permitam estabelecer um diagnóstico definitivo. O diagnóstico da PMR assenta nas suas manifestações típicas, nos marcadores inflamatórios elevados, na resposta dramática aos corticoesteroides e na exclusão de outras doenças com aspectos semelhantes (PIPITONE, 2013). O Colégio Americano de Reumatologia (ACR) e a Liga Europeia contra o Reumatismo (EULAR)

desenvolveram novos critérios de classificação, aceitos como provisórios. Não havendo testes específicos, o diagnóstico da PMR torna-se desafiante, sendo importante uma exclusão criteriosa de outras condições que a possam mimetizar (MACCHIONI *et al.*, 2014).

O curso da doença é variável. Adicionalmente, é possível identificar outros padrões evolutivos com um período de remissão inicial seguida de um ou mais episódios de recidiva, curso monocíclico ou refratário ao tratamento usual. Dentre os fatores de mau prognóstico pode-se destacar diagnóstico inicial em idosos, grau avançado de fraqueza muscular no momento do diagnóstico, disfunção da musculatura respiratória, presença de disfagia, demora no início do tratamento após 6 meses do início dos sintomas, comprometimento pulmonar (doença intersticial pulmonar) ou cardíaco (miocardite) e associação com neoplasia (REICHLIN, 1984; MILLER, 2009).

A patofisiologia da PMR é ainda desconhecida, mas atualmente é bem aceito que possam intervir fatores genéticos e ambientais, que condicionam tanto o aparecimento como a gravidade da doença. Embora seja tema ainda controverso, a maioria dos autores sugere também a participação de precipitantes infecciosos como as infecções por parvovírus B19, *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae* (WEYAND, 2003).

### **3.1.17 Polimiosite (PM)**

A polimiosite (PM) faz parte das miopatias inflamatórias idiopáticas (MII), um grupo heterogêneo de miopatias autoimunes crônicas sistêmicas, associada à alta morbidade e incapacidade funcional. Apresenta distintas características epidemiológicas, histológicas, imuno-histoquímicas, patológicas, clínicas e evolutivas (SHINJO *et al.*, 2013).

A polimiosite é caracterizada pela fraqueza muscular proximal simétrica e progressiva dos membros, além de alterações cutâneas típicas, como heliótropo e pápulas de Gottron. Ela pode ocorrer isoladamente ou em associação a outras doenças autoimunes, das quais o lúpus eritematoso sistêmico e a síndrome de Sjögren são as mais frequentemente observadas (NG *et al.*, 2009; FATHI, 2015).

A incidência da PM é de 5 a 10 casos/milhão de pessoas/ano e sem preferência por etnia. As mulheres são mais afetadas do que os homens, numa proporção aproximada de 2:1, havendo maior probabilidade de surgimento da doença entre 5 e 15 anos de idade e entre 45 e 65 anos. O prognóstico da doença é melhor no seu acometimento infantil quando comparado com a sua forma na idade adulta (FIRESTEIN; WIBELINGER, 2009).

São conhecidos cinco subtipos de doença: polimiosite primária idiopática (PM), dermatomiosite primária idiopática (DM), PM associada à neoplasia, PM juvenil e PM associada a outras doenças do colágeno. A polimiosite faz parte do grupo das miopatias inflamatórias e uma interação entre fatores ambientais e genéticos parece determinar seu início, quadro clínico e perfil de autoanticorpos (HASSAN, 2006).

Os critérios clássicos descritos por Bohan e Peter são úteis para o diagnóstico, tais como: fraqueza muscular proximal, evidência de miosite à biópsia muscular, elevação de qualquer enzima muscular sérica, eletromiografia compatível com miopatia e lesões cutâneas características. O fator antinuclear (FAN) é positivo em 80% dos pacientes com PM (REICHLIN, 1984). Aproximadamente 30% dos pacientes com DM possuem autoanticorpos definidos como miosite-específicos (anti-Jo-1, anti-PL-7, anti-PL-12, anti-EJ, anti-Mi-2). Tais anticorpos estão associados a manifestações clínicas características. Febre, artrite, fenômeno de Raynaud e doença pulmonar intersticial, por exemplo, compõem uma síndrome relacionada ao anticorpo anti-Jo1 (síndrome anti-sintetase), presente em 20% dos pacientes com PM.

Infecções virais são precipitantes da PM, tais como influenza A, hepatite B, Coxsackie e Picornavírus. A miosite ocorre também após infecção por Echovírus, HIV e HTLV (CHERIN *et al.*, 1995; JORIZZO *et al.*, 2003). Há ainda associação com protozoários, como o *Toxoplasma gondii*. Algumas drogas são precipitantes da doença. Há também suspeita de associação com implante de silicone (HOUPY, 1994; HANKE *et al.*, 1996; JORIZZO *et al.*, 2003).

### **3.1.18 Psoríase**

A psoríase é uma doença inflamatória crônica e recorrente de causa desconhecida, caracterizada por hiperplasia epidérmica e ativação imune inapropriada que atinge a pele e também as articulações (CHRISTOPHERS, 2001).

A prevalência mundial da psoríase varia entre 0,6 e 4,8%. Não há estudos sobre sua prevalência no Brasil (CONSENSO BRASILEIRO DE PSORÍASE, 2012). Variações climáticas interferem na prevalência de Psoríase, com taxas superiores em países com maiores latitudes do Equador, sendo menos comum nas regiões tropicais e subtropicais. Acomete igualmente homens e mulheres e tem 2 picos de incidência: um entre 20 e 30 anos e outro entre 50 e 60 anos (VAN DE KERKHOFF & PETER, 2003).

A psoríase caracteriza-se pelo surgimento de placas eritemato-escamosas, com bordas bem delimitadas e de dimensões variáveis. As escamas são branco-prateadas, secas e aderidas e deixam pontilhado sanguinolento ao serem removidas (FREEDBERG *et al.*, 2003). As lesões na forma vulgar em placas localizam-se preferencialmente nas superfícies extensoras dos joelhos, cotovelos, no couro cabeludo e na região lombossacra, com distribuição simétrica. Entretanto, todo o tegumento pode ser acometido (GRIFFITHS, 2007).

As formas clínicas da psoríase têm características peculiares, mas podem ser sobrepostas e estar ou não associadas à artrite psoriásica: crônica em placas (ou vulgar), em gotas (gutatta), pustulosa (subdividida em difusa de Von Zumbusch, pustulose palmoplantar e acropustulose), eritrodérmica, invertida (flexora) e ungueal (ASLANIAN *et al.*, 2005).

O diagnóstico da psoríase é baseado na apresentação clínica, necessitando eventualmente de biópsia de pele para confirmação em casos atípicos ou de dúvida diagnóstica. O diagnóstico diferencial clínico deve ser realizado com eczemas, micoses, lúpus cutâneo, líquen plano, micose fungoide, parapsoríase em placas, pitiríase rubra pilar, pitiríase rósea, doença de Bowen e sífilis secundária (ROMITI *et al.*, 2009).

Pacientes com psoríase extensa têm mais comorbidades e recebem em média mais medicamentos do que pacientes internados por outras causas (GERDES *et al.*, 2008). Estudos relatam aumento de mortalidade por doença cardiovascular em doentes de psoríase (MALLBRIS *et al.*, 2004). Esses dados sugerem que não está limitada à pele e que, por ser uma doença crônica imunomediada, o aumento na morbimortalidade associado à psoríase possa ser explicado por um mecanismo inflamatório multissistêmico (NEIMANN *et al.*, 2006).

Há fatores de risco ambientais associados à patofisiologia da psoríase, entre eles o álcool e o tabaco, embora esta questão seja controversa uma vez que ainda não está totalmente estabelecido se são os hábitos que servem de gatilho da doença ou se é o embaraço que a patologia promove que leva ao consumo destes; algumas drogas como os  $\beta$ -bloqueadores e os agentes contra a malária induzem a exacerbações da doença, mas a maioria dos portadores pode tomá-los sem restrições e sem alterações visíveis; os anticoncepcionais orais, ocasionalmente, parecem reduzir a severidade da psoríase e a infecção por HIV, outras vezes, agrava o quadro (KRUEGER & ELLIS, 2005; RODRIGUES & TEIXEIRA, 2009).

Ademais, tanto os indivíduos como os dermatologistas concordam que o estresse (no seu sentido mais amplo, tanto fisiológico como físico) é um dos fatores mais importantes na etiologia ambiental e nos agravamentos da doença (BERTH-JONES, 2005; RODRIGUES & TEIXEIRA, 2009).

### 3.1.19 Púrpura Trombocitopênica Idiopática (PTI)

A púrpura trombocitopênica idiopática (PTI), também conhecida como púrpura trombocitopênica imunológica, autoimune ou isoimune, é uma doença adquirida e geralmente benigna, de causa desconhecida, que se caracteriza por trombocitopenia (baixas contagens de plaquetas). Pode ser classificada, de acordo com a faixa etária acometida, como infantil ou adulta e, quanto ao tempo de evolução, como aguda ou crônica (PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DA PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA IMUNE, 2013).

Dados de estudos epidemiológicos internacionais em adultos fornecem uma estimativa de incidência de 1,6-2,7 casos por 100.000 pessoas/ano e uma prevalência de 9,5-23,6 casos por 100.000 pessoas, com predominância no sexo feminino (ABRAHAMSON *et al.*, 2009).

Entre crianças e adolescentes, a apresentação clínica típica é a ocorrência de sangramentos em pacientes previamente saudáveis. Frequentemente, há história de processo infeccioso viral nas semanas anteriores ao início do quadro. Há sangramentos na mucosa gengival, nasal, trato urinário e digestivo, o que dependem das contagens de plaquetas, sendo mais comuns e clinicamente significativos quando estão abaixo de 20.000/mm<sup>3</sup>, mas, sobretudo abaixo de 10.000/mm<sup>3</sup>. Sangramento intracraniano, complicação grave e potencialmente fatal são raros em crianças, ocorrendo em cerca de 0,1% dos casos com plaquetas abaixo de 20.000/mm<sup>3</sup> (BUCHANAN; ADIX, 2002). A maioria das crianças acometidas (cerca de 70%) apresenta a forma aguda e autolimitada da doença, mesmo na ausência de tratamento específico (ZELLER *et al.*, 2005).

Na população adulta, ao contrário, as remissões espontâneas são infrequentes, ocorrendo em menos de 10% dos casos. A apresentação clínica se caracteriza por sangramento na presença de plaquetopenia, sendo as mais comuns petéquias, equimoses, epistaxe, gengivorragia e menorragia. Sangramentos do trato gastrointestinal e geniturinário são pouco frequentes; sangramento intracraniano é raro. A gravidade dos sintomas também está associada com as contagens de plaquetas, sendo maior quando elas são abaixo de 10.000/mm<sup>3</sup>. Os pacientes assintomáticos e com contagem plaquetária acima de 30.000/mm<sup>3</sup> tendem a seguir um curso clínico favorável, sendo o tratamento restrito aos poucos casos que evoluem para trombocitopenia grave (STASI *et al.*, 1995; PORTIELJE *et al.*, 2001).

O diagnóstico de PTI é baseado no quadro clínico, mas em muitos casos é importante a realização de hemograma porque pode mostrar relevante trombocitopenia. Em

alguns casos é dispensável a realização de mielograma, sendo fundamental em pacientes com suspeita de outras doenças, especialmente pacientes idosos, com possibilidade de apresentarem mielodisplasia (TOLTL, 2011). A determinação direta ou indireta da presença de autoanticorpos contra proteínas da membrana plaquetária não é obrigatória para o diagnóstico, mas ocorre em cerca de 70 a 80% dos casos, geralmente dirigidos contra as glicoproteínas IIb/IIa e Ib/IX. A medida de imunoglobulina associada à plaqueta tem valor discutível, pois está elevada também em trombocitopenias de origem não imunológica (THUDE *et al.*, 1999). A pesquisa de anticardiolipina completa o diagnóstico da doença, mas não é indispensável para se iniciar o tratamento (TOLTL, 2011).

A PTI é uma doença que não aparenta estar relacionado à raça, estilo de vida, clima ou fatores ambientais (AL-MULLA *et al.*, 2009). No entanto, apesar de não ter uma etiologia conhecida, algumas alterações na homeostase do indivíduo poderão levá-lo ao processo que vai causar a degradação das plaquetas por um estímulo desencadeado por uma infecção ou toxina, que leva a liberação de anticorpos para atacar as plaquetas (BLANCHETTE & BOLTON-MAGGS, 2010).

### **3.1.20 Retocolite Ulcerativa Idiopática (RCUI)**

A RCUI é descrita como uma inflamação idiopática que acomete especificamente o cólon e o reto, com prevalência de 40% a 50% limitada ao retossigmoide, com episódios de diarreia sanguinolenta recorrentes, seguidos de tenesmo e intensas cólicas abdominais (MAGALHÃES, 1993). Acredita-se que as lesões podem avançar a uma distância variável ao redor do cólon e toda mucosa colônica pode ser afetada (ROBBINS *et al.*, 2010).

A retocolite ulcerativa pode iniciar em qualquer idade, sendo homens e mulheres igualmente afetados. O pico de incidência parece ocorrer dos 20 aos 40 anos e muitos estudos mostram um segundo pico de incidência nos idosos (JEWEL, 1998).

De acordo ao local de acometimento, os pacientes podem ser classificados como tendo a doença limitada ao reto (proctite), proctossigmoidite (quando afeta até a porção média do sigmoide), com envolvimento do cólon descendente até o reto (colite esquerda) e envolvimento de porções proximais à flexura esplênica (pancolite). Muitos pacientes permanecem em remissão por longos períodos, mas a probabilidade de ausência de recidiva por 2 anos é de apenas 20%. As recidivas geralmente ocorrem na mesma região do cólon das outras agudizações (ROBBINS *et al.*, 2010).

Na RCUI a ulceração não atinge a camada muscular da mucosa e a inflamação é limitada à mucosa e à lâmina própria. A doença fulminante aguda provoca uma extensa ulceração confluyente da mucosa colônica. Ocasionalmente edema e a inflamação pode atingir a camada muscular do colon que expande progressivamente até a dilatação tóxica-megacólon tóxico agudo (STEVENS, 2002).

Além da perda funcional como a má absorção, comprometimento da retenção de proteínas e vitaminas das estruturas supracitadas, podem ainda manifestar complicações extra-intestinais que incluem a poliartrite migratória, sacroileíte, uveíte, lesões de pele, dentre outras. Considera-se que essas manifestações podem surgir antes mesmo dos sintomas intestinais, concomitante ou posteriormente à atividade da doença (MOTA *et al.*, 2007).

O diagnóstico é estabelecido pela avaliação da história clínica, exame das fezes, exame endoscópico e achados histopatológicos. Como o tratamento é realizado de acordo com a extensão da doença, a retossigmoidoscopia flexível é útil para definir as porções acometidas, devendo ser realizada de preferência sem preparo do intestino e evitando-se a insuflação excessiva de ar se inflamação acentuada estiver presente. A colonoscopia não é normalmente necessária na fase aguda e deve ser evitada, se possível, pois pode desencadear um quadro de megacólon tóxico (JEWEL, 1998).

A ideia de que fatores genéticos e ambientais contribuem para sua fisiopatologia é amplamente aceita. De fato, esses fatores podem interagir e modificar uns aos outros, causando modificações epigenéticas e desencadeando vias metabólicas nas quais variantes polimórficas tornam-se importantes, as quais poderiam resultar da falta de exposição inicial a agentes microbianos selecionados devido a mudanças nas condições sanitárias (MATRICON *et al.*, 2010; SCHARL & ROGLER, 2012).

### **3.1.21 Síndrome Antifosfolípide (SAF)**

A síndrome do anticorpo antifosfolípideo (SAF), também conhecida como síndrome de Hughes é uma doença sistêmica autoimune que se caracteriza por trombose arterial e venosa, morbidade gestacional e pela presença de níveis séricos de anticorpos antifosfolípideo elevados e persistentemente positivos. Hoje, é reconhecida como a causa mais frequente de trombofilia adquirida associada a tromboses venosas e arteriais (MIYAKIS *et al.*, 2006).

Tem maior prevalência no sexo feminino, sem predominância de raça. De fato, a SAF tem prevalência estimada de 40-50 casos por 100.000 pessoas (CERVERA, 2008).

Ocorre comumente em indivíduos jovens e adultos de meia-idade, mas pode manifestar-se em crianças e idosos, há relato de SAF em crianças com menos de oito meses (CERVERA *et al.*, 2002).

A SAF pode ser classificada como primária ou secundária. A primária ocorre na ausência de doenças associadas ou de base, sendo mais comum que a secundária, que se caracteriza pela associação com largo espectro de doenças (GIBSON; NAHASS *et al.*, 1997).

O espectro de manifestações clínicas da SAF é grande, podendo acometer vários órgãos, caracterizando-se por predomínio de microangiopatia trombótica ou isquemia secundária a eventos tromboembólicos (LEVINE, 2002).

O diagnóstico é dependente de suspeição clínica (trombose vascular e/ou morbidade gestacional) e confirmação por meio de achados laboratoriais. O diagnóstico definitivo da SAF requer a presença de pelo menos um critério clínico e um laboratorial, não havendo limites de intervalo entre o evento clínico e o achado laboratorial. Os anticorpos antifosfolípeos são marcadores laboratoriais importantes no diagnóstico da SAF (anticorpo anticoagulante lúpico, anticorpo anticardiolipina e o anticorpo anti $\beta$ 2- glicoproteína I). Em geral anticorpos anticoagulante lúpico são mais específicos para SAF, entretanto anticorpos anticardiolipina são mais sensíveis. A especificidade do anticorpo anticardiolipina para SAF aumenta com a elevação dos títulos e é maior para IgG do que para o isótipo IgM (LEVINE, 2002).

A síndrome antifosfolípide catastrófica é manifestação séria e comumente fatal (índice de mortalidade de aproximadamente 50%), caracterizada por infartos em vários órgãos em período que pode variar de dias a semanas (ASHERSON *et al.*, 2001; RUIZ-IRASTORZA *et al.*, 2004). Segundo Shehata *et al.*, (2001), são fatores desencadeantes: infecções, procedimentos cirúrgicos, gravidez e drogas, entre eles, merecem destaque os contraceptivos orais.

### **3.1.22 Síndrome de Sjögren (SS)**

A Síndrome de Sjögren (SS) é uma doença sistêmica inflamatória crônica, de etiologia autoimune, com distribuição mundial. As glândulas lacrimais e salivares são os principais órgãos afetados pela infiltração linfo-plasmocitária, originando disfunções que desencadeiam quadro clássico de xerofthalmia e xerostomia. Outras glândulas exócrinas também podem ser acometidas como o pâncreas, glândulas sudoríparas, glândulas mucosas

dos tratos respiratório, gastrointestinal e urogenital (JONSSON *et al.*, 2002; REHMAN, 2003).

Estima-se que a Síndrome de Sjögren afete 1 a 2 milhões de pessoas nos Estados Unidos, sendo a maioria dos casos não diagnosticados. Estudos relatam prevalência de 1% a 4,2% na população (SANCHEZ-GUERRERO *et al.*, 2005). A SS pode ocorrer em todas as idades, mas afeta principalmente mulheres durante a quinta e sexta décadas de vida, com uma relação entre os sexos na proporção de 9:1 (TZIOUFAS *et al.*, 2003; FOX, 2005).

A SS pode se apresentar variando em um amplo espectro de quadros clínicos, desde uma doença localizada insidiosa pouco sintomática até um quadro agudo sistêmico. Em adultos, a ceratoconjuntivite seca e a xerostomia, conhecidos como síndrome sicca, são as manifestações mais comuns (VENABLES *et al.*, 2004; DELALEU, 2005). Diferentemente da SS na idade adulta, a SS infanto-juvenil é uma doença rara, sendo a parotidite de repetição a principal manifestação clínica inicial, e também pode ser encontrada durante toda a evolução da doença. A síndrome sicca é menos freqüente, e não representa a mesma importância diagnóstica conhecida para a idade adulta (NIKITAKIS *et al.*, 2003; HOUGHTON *et al.*, 2005).

O diagnóstico da SS geralmente é difícil e tardio, e se constitui pelo critério clínico por meio do reconhecimento da síndrome sicca, pelo critério laboratorial e pelos testes complementares. Os autoanticorpos específicos que podem ser encontrados na síndrome incluem anticorpos para antígenos celulares dos ductos salivares, tireoide, mucosa gástrica, eritrócitos, pâncreas, próstata e células nervosas. Cerca de 60% dos pacientes com SS apresentam autoanticorpos não órgãos específicos, esses anticorpos incluem o fator reumatoide (FR), anticorpo antinuclear (FAN), anti-Ro/SS-A e anti-La/SS-B (MANOUSSAKIS, 1999; KASSAN, 2004). Outros importantes meios diagnósticos são os testes de determinação do tempo de ruptura do filme lacrimal e o de rosa bengala para avaliar a xerofthalmia, e para se avaliar a xerostomia realiza-se o teste de Schimer, além da sialometria, sialografia, cintilografia e biopsia de glândula salivar menor (GOMES *et al.*, 2010).

O reconhecimento precoce da doença pode prevenir muitas complicações relacionadas à hipofunção das glândulas (por exemplo: cáries, úlcera de córnea, etc.), além de permitir a vigilância clínica quanto ao desenvolvimento de manifestações extra-glandulares mais graves (KASSAN, 2004; KRUSZKA, 2009). O risco para o desenvolvimento de doença hematológica maligna, linfoma em pacientes com SS é maior do que na população geral, variando de 8,7 para 44,4 vezes superiores (VOULGARELIS; BRITO-ZERÓN, 2008).

Entretanto, somente 5% dos pacientes irão desenvolver a complicação hematológica (VOULGARELIS, 2008).

Fatores ambientais, como infecções virais prévias (vírus Epstein-Barr, citomegalovírus, herpes vírus humano, vírus da hepatite C, dentre outros) ou bacterianas (*Helicobacter pylori*) já foram relacionadas como potenciais desencadeadores da resposta imune ao tecido glandular, devido à frequente concomitância em pacientes com SS (ARAGONA & ABE *et al.*, 1999). Cerca de nove mulheres são acometidas para cada homem, por este motivo, disfunções hormonais parecem fazer parte da fisiopatologia no desenvolvimento da SS, principalmente as deficiências de andrógenos, estrógeno e de progesterona (HANSEN *et al.*, 2003; HAYASHI *et al.*, 2004).

### **3.1.23 Tireoidite de Hashimoto (TH)**

A tireoidite autoimune crônica é a tireoidite mais frequente e constitui a causa mais comum de bócio e hipotireoidismo nos países em que a alimentação fornece um aporte suficiente de iodo. É considerada um exemplo clássico de doença autoimune específica de órgão. Também é designada por tireoidite linfocítica crônica ou tireoidite de Hashimoto, embora classicamente a última designação implique a presença de bócio, o que nem sempre acontece nesta patologia (MELO, 2006).

Até 95% dos casos de TH ocorre em mulheres (SLATOSKY, 2000). Afeta pessoas de todas as idades, especialmente aquelas que se encontram entre os 30 e 50 anos (LAMBERTON, 1990; INTENZO *et al.*, 2001). A incidência da TH tem aumentado exponencialmente nos últimos 50 anos, o que pode estar relacionado com o aumento do conteúdo de iodo na alimentação (SLATOSKY, 2000).

As principais manifestações clínicas são os sinais e sintomas de hipotireoidismo. Muito raramente pode haver alternância de hiper e hipotireoidismo (SINGER, 1991). Na maioria dos doentes está presente um bócio firme, simétrico e indolor; cerca de 10% têm glândulas atróficas. Analiticamente, destaca-se a presença de anticorpos anti-peroxidase, fortemente positivos em cerca de 90% dos casos; estes são o grande marcador da doença e atualmente são usados para definir a existência de uma tireoidite autoimune. Os anticorpos anti-tireoglobulina estão presentes em 20 a 50% dos doentes. O hormônio tireoestimulante está dentro dos valores de normalidade ou aumentado; muito raramente pode encontrar-se diminuído (MELO, 2006).

Nesta doença, a atividade da tireoide geralmente, se mostra normal ou baixa em lugar de aumentada. Quando não tratada, a doença segue em curso lento e progressivo, levando, mais adiante ao hipotireoidismo. O objetivo do tratamento é reduzir o tamanho da tireoide e evitar o hipotireoidismo. Quando presente o hipotireoidismo, prescreve-se terapia com hormônio tireoideo. A cirurgia pode ser necessária, caso persistam os sintomas de pressão (SMELTZER *et al.*, 2005).

Sob o ponto de vista diagnóstico a presença de anticorpos anti-peroxidase (anti-TPO) é fortemente positiva em cerca de 90% dos casos; estes são o grande marcador da doença e atualmente são usados para definir a existência de uma tireoidite autoimune (DAYAN, 1996). Os anticorpos anti-tireoglobulina (anti-Tg) estão presentes em 20-50% dos doentes (BINDRA, 2006). A detecção dos anticorpos é suficiente para o diagnóstico de doença autoimune da tireoide. Os anticorpos também são encontrados em 10% da população geral sem qualquer manifestação clínica e estes doentes podem ser considerados portadores de tireoidite autoimune subclínica. A tireoidite de Hashimoto pode ser seronegativa. Nestes doentes é necessário exame histológico para confirmação (AMINO, 2001).

A participação de fatores ambientais nos mecanismos de desenvolvimento da doença autoimune tireoidiana (DAIT) parece ocorrer desde a vida intrauterina. Em estudo conduzido por Phillips (2002), a prevalência foi maior em estudo que envolveu mulheres com baixo peso ao nascimento e entre gêmeos homozigóticos que nasceram com menor peso, sugerindo que fatores intrauterinos associados ao baixo peso fetal seriam os primeiros fatores de risco ambientais de suscetibilidade para DAIT.

Entre todos os candidatos a fatores ambientais de suscetibilidade à DAIT, a concentração de iodo na dieta assume o papel de fator exógeno principal como modulador do processo de autoimunidade tireoidiana (ROSE, 1999). Uma ingestão de iodo adequada é essencial para a síntese de hormônios tireoidianos e a consequente função tireoidiana normal; entretanto, em geral, sua deficiência atenua, enquanto o excesso de iodo acelera a indução de tireoidite autoimune em indivíduos geneticamente suscetíveis (LAURBERG, 2001).

### **3.1.24 Vitiligo**

Sob o ponto de vista epidemiológico, o vitiligo é a leucodermia adquirida mais frequente. Estima-se que sua prevalência na população mundial varie entre 0,5 e 2% (TAIEB, 2000). A doença tem um pico de início, entre 10 e 30 anos, e ambos os sexos são igualmente afetados (HALDER, 2009).

Dentre os possíveis mecanismos que levam ao desaparecimento dos melanócitos funcionais, estão os imunomediados e os tóxicos como os mais prováveis. Evidências sugerem a ocorrência de um estresse oxidativo, levando a degeneração dos mesmos. Existem também diferentes teorias para explicar a origem do vitiligo. A mais provável dentre elas é a de que as enfermidades autoimunes, em geral, envolvem interações entre fatores de risco genético e fatores desencadeantes ambientais (DA LUZ *et al.*, 2014).

Esse distúrbio da pigmentação exibe uma classificação, sendo dividida em localizada, generalizada e universal. A forma localizada é composta pelos seguintes tipos: focal, que se distingue pela presença de uma ou mais máculas em determinada área, sem distribuição específica; segmentar, que é caracterizado pela presença de uma ou mais máculas seguindo a distribuição de um dermatomo; e mucoso, no qual somente a membrana mucosa é afetada. Quando se apresenta de forma generalizada, envolve os seguintes tipos: acrofacial, caracterizado pela presença de lesões típicas na parte distal das extremidades e na face; vulgar, que são máculas acrômicas com distribuição variável, e misto, quando ocorre a combinação de dois ou mais tipos. A forma universal corresponde à despigmentação de 50% da pele e/ou mucosas (STEINER *et al.*, 2004; SEHGAL, 2007).

A evolução do vitiligo é imprevisível, não havendo nenhum critério clínico ou laboratorial que oriente a prognose, sendo sua evolução natural, normalmente de progressão lenta, mas podendo exacerbar rapidamente. A repigmentação espontânea das lesões é observada, geralmente, em proporção que varia de 10 a 20% dos pacientes, mais frequentemente nas áreas fotoexpostas e pequenas em extensão (AZULAY- ABULAFIA, 2007).

O diagnóstico é essencialmente clínico, mas a ausência de melanócitos também pode ser confirmada por anticorpos monoclonais, anticorpos policlonais dirigidos contra as células melanocíticas e exame ultraestrutural. Embora todas as descrições anatomopatológicas de vitiligo tenham como foco a conhecida destruição dos melanócitos e o desaparecimento do pigmento na epiderme, graus variados de processo inflamatório foram descritos na pele perilesional ou mesmo lesional em fase inicial (HANN *et al.*, 2000; MONTES *et al.*, 2003). A análise histológica e imuno-histoquímica (com os marcadores S100 e CD1a) do vitiligo tricrômico demonstra alterações inflamatórias epidérmicas e dérmicas principalmente na área intermediária hipocrômica e na pele perilesional.

De acordo com alguns estudos realizados, são relatados que pacientes portadores de vitiligo, expressam sentimentos como insegurança, desamparo e ansiedade, pois é comum que esses indivíduos não compreendem como a doença desenvolveu-se no organismo

(CORREIA & BORLOTI, 2013). Para Vizani *et al.*, (2014), os portadores podem ainda desenvolver em consequência das manchas: alterações de personalidade, baixa autoestima e estresse, podendo haver inclusive interferência nas relações sexuais devido ao constrangimento.

Os principais fatores precipitantes ambientais do vitiligo são deficiência nutricional, estresse emocional, trauma, drogas, infecções, exposição ao sol e a produtos químicos, seps e toxinas. Todos eles são citados na história natural da doença, mas é muito difícil definir precisamente qual deles tem o possível papel preponderante na sua patogênese (HUGGINS *et al.*, 2005; SEHGAL, 2007).

### ***3.1.25 O estado da arte de Estudos de Prevalência de Doenças Autoimunes***

As duas principais formas de produção de informações epidemiológicas de doenças autoimunes são: a partir de dados secundários, produzidos pelos serviços de saúde, ou pela geração de dados primários, oriundos de pesquisas epidemiológicas, como os estudos de prevalência. Para isso é preciso ter como base uma amostragem probabilística aleatória ou realizar levantamento epidemiológico prévio, sendo este último, medida imprescindível que proporciona a apreensão da realidade estudada, assim como auxilia o trabalho da vigilância em saúde, pois contribui para o conhecimento dos danos, riscos e determinantes do processo saúde-doença (PAIM, 2003; BRASIL, 2004).

Os estudos transversais, também conhecidos como seccionais, de prevalência, inquéritos ou levantamentos epidemiológicos fazem parte de um conjunto mais amplo das estatísticas de saúde, constituindo elementos fundamentais nos processos de monitoramento das condições de saúde e do desempenho do sistema de saúde (VIACAVA, 2002).

O estudo de prevalência representa ação de grande relevância em saúde pública, e tem se mostrado bastante útil para se estimar a frequência de moléstias autoimunes das mais raras e inusitadas às mais endêmicas, pois constitui ferramenta que possibilita conhecer a distribuição, a magnitude, a tendência dessas doenças e de seus fatores de risco na população, além de identificar seus condicionantes sociais, econômicos e ambientais, com o objetivo de subsidiar o planejamento, a execução, a avaliação e o controle das políticas de saúde (PAIM, 2003; MALTA, 2013).

O método mais comumente utilizado para se estimar a frequência desses agravos é por meio do coeficiente de prevalência que produz e expressa um resultado em número de casos para cada mil, cem mil ou milhão de habitantes, dependendo do tamanho da população

a ser estudada, sendo convencionado ainda a utilização das constantes por 1mil no caso de se estimar, por exemplo, a doença de tireoidite de Hashimoto, devido ao seu alto grau epidêmico em algumas regiões do Hemisfério Norte; por 100 mil para a maioria das doenças autoimunes, devido aos níveis endêmicos dessas patologias e pela utilização da constante de 1.000.000 nos casos em que se estima patologias mais raras como é o caso da esclerose sistêmica, miastenia gravis e doença de Addison (KONG, 1994; VANDERPUMP, 1999; HAUSTEIN, 2005; MEYER, 2009).

Apesar de serem mais comuns do que os estudos de incidência, os de prevalência ainda assim são escassos, sobretudo quando o objeto de estudo é a prevalência geral de doenças autoimunes, tanto no Brasil, quanto no mundo (LERNER, 2015). Dentre as pesquisas epidemiológicas voltadas para essas condições prevalecem os estudos de prevalência lápsica sobre os de prevalência pontual, sendo geralmente, na sua maioria, provenientes da América do Norte, Europa, Ásia e Oceania (GRANIERI *et al.*, 2007; SVENSON *et al.*, 2007; FELSON, 2008; DE CARVALHO *et al.*, 2013; MARRIE *et al.*, 2015).

Há uma carência de dados de prevalência atuais de diferentes áreas da Europa e América do Norte para muitas doenças autoimunes. As taxas para a maioria das doenças podem ser semelhantes em diferentes áreas geográficas (DANDONA *et al.*, 2000; PAIVONSALO-HIETANEN *et al.*, 2000; SUHLER *et al.*, 2008). Poucos estudos epidemiológicos estimando a prevalência de doenças autoimunes foram realizados na América Latina (FERRAZ, 1995), especialmente no Brasil (SATO *et al.*, 1990; COSTALLAT, 1992).

O estudo de maior destaque a nível mundial realizado até o momento foi o de Jacobsen e colaboradores (1997), reunindo e sintetizando 30 anos de estudos sobre 24 doenças autoimunes. Consistiu numa compilação sobre uma análise abrangente da incidência, prevalência e das mudanças temporais nos padrões dessas doenças. Foram aplicadas taxas de prevalência geral e individuais dessas doenças para a população dos Estados Unidos, chegando a uma estimativa de prevalência geral dessas 24 doenças autoimunes ao patamar de 3,2% (COOPER *et al.*, 2009).

Eaton e colaboradores (2007) usaram dados nacionais do registro de hospitalização na Dinamarca no período de 1977 a 2001 para estimar a prevalência de 31 doenças autoimunes. A prevalência estimada dessas doenças autoimunes nesse estudo foi de 5,3%. Walsh & Rau (2000) ampliaram a análise dessas 31 doenças autoimunes, mas restringiram seu estudo de prevalência aos anos de 1989 a 2008. No entanto, para as doenças e áreas em que os inúmeros estudos eram disponíveis, foi utilizado um período de tempo mais

restritivo (1995 a 2008 para miastenia gravis e artrite reumatoide, 2000 a 2008 para doença celíaca, doença de Crohn, colite ulcerativa, diabetes mellitus tipo 1, esclerose múltipla e lúpus eritematoso sistêmico). Esta análise de prevalência foi baseada em 29 doenças pois foram excluídas 2 patologias que à época não havia consenso quanto à sua classificação como condições autoimunes (KONG, 1994; LU *et al.*, 2007).

Outro importante estudo de prevalência realizado ultimamente foi o de 12 doenças autoimunes em uma amostra representativa da população geral no sul da Sardenha, Itália, que estimou a prevalência específica de artrite reumatoide, colite ulcerativa, doença de Crohn, diabetes mellitus tipo 1, lúpus eritematoso sistêmico, doença celíaca, miastenia gravis, psoríase/artrite psoriásica, esclerose sistêmica, esclerose múltipla, síndrome de Sjögren e tireoidite de Hashimoto. As comparações com as prevalências relatadas na literatura atual não mostraram valores concordantes, exceto para doença celíaca e miastenia gravis, possivelmente devido ao tamanho da amostra e à baixa prevalência geral de doenças autoimunes na população (SARDU *et al.*, 2012).

Para Manso (2016), alguns estudos de prevalência foram realizados no país, mas de forma individual e isolada. Entre eles, destaca-se o estudo multicêntrico brasileiro de Marques-Neto *et al.*, 1993 sobre a prevalência de artrite reumatoide em amostras populacionais das macrorregiões norte, sul, centro-oeste e nordeste do país (VAZ *et al.*, 2013). Os outros se referem aos estudos de prevalência de esclerose múltipla realizados por Callegaro e colaboradores (2001) na cidade de São Paulo; por Fragoso e colaboradores (2007; 2012) em diferentes ocasiões na cidade de Santos e em Botucatu (2005); além do estudo de Ferreira e colaboradores (2004), realizado no estado de Pernambuco. Segundo Rech (2013), o único estudo brasileiro referente às prevalências da doença de Crohn e de retocolite ulcerativa idiopática foi conduzido por Victoria e colaboradores (2009) na região centro-oeste do estado de São Paulo.

Além do mais, os outros estudos epidemiológicos nacionais são exíguos e realizados em sua maioria na região centro-sul do país, com predominância do delineamento transversal sobre o longitudinal (DE CARVALHO *et al.*, 2013). Depreende-se ainda, que há uma quantidade razoável de estudos abordando a prevalência específica da esclerose múltipla (FERREIRA *et al.*, 2004; ALVES *et al.*, 2013), quantidade ínfima de estudos acerca do vitiligo, artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren e esclerose sistêmica (BEHELLI *et al.*, 1981; MARQUES-NETO *et al.*, 1993; SENNA, 2004; VALIM *et al.*, 2013; HORIMOTO *et al.*, 2014), e inexistência de estudos de prevalência referente às patologias de diabetes mellitus tipo 1, doenças autoimunes tireoidianas, psoríase e púrpura

trombocitopênica idiopática no país (MARQUES *et al.*, 2005; CONSENSO BRASILEIRO DE PSORÍASE, 2012; DE CARVALHO *et al.*, 2013).

No estado de Minas Gerais, por exemplo, não se conhece a prevalência geral dessas doenças e tampouco o perfil da prevalência específica de várias doenças autoimunes. Há relatos apenas de alguns estudos de prevalência específica realizados no estado, dentre eles, destacam-se o de Artrite Reumatoide e de Lúpus Eritematoso Sistêmico, realizado em Montes Claros por Senna (2004); o de Pênfigo Foliáceo Endêmico em diferentes regiões do estado, conduzido por Pimentel (2008); os de Esclerose Múltipla conduzido por Fragoso e colaboradores (2007) em Belo Horizonte e o de Ribeiro e colaboradores (2011) realizado em Uberaba.

Atualmente, Lerner, Jeremias & Matthias (2015) ao revisarem a literatura mundial disponível de 30 estudos epidemiológicos realizados nos últimos 30 anos, concluíram que a média anual percentual da prevalência de 11 doenças autoimunes aumentou em todo o mundo, chegando a uma amplitude de 7,9% a 12,5%. Ao agrupar as diferentes doenças autoimunes em categorias distintas nos 25 países avaliados, inclusive no Brasil, concluiu-se que o maior acréscimo anual foi observado nas doenças reumáticas (7.1%), seguido pelas endocrinológicas (6.3%), gastrointestinais (6.2%) e doenças neurológicas (3.7%). Depreendeu-se ainda que a prevalência de doenças autoimunes aumentou significativamente nos países setentrionais e ocidentais, em comparação com os meridionais e os orientais, seguindo a tendência epidemiológica global de doenças autoimunes (AGMON-LEVIN, 2011; RAMOS-CASALS *et al.*, 2015).

Evidentemente são necessários mais estudos para se conhecer as taxas de prevalência geral e específica de doenças autoimunes em todas as regiões do Brasil, e em diversas regiões do mundo, ainda mais considerando-se que estudos epidemiológicos em outros países apontam para um aumento da sua prevalência em países em desenvolvimento (RECH, 2013).

Além da abordagem descritiva desses estudos de prevalência, é importante conhecer sua abordagem exploratória, estendendo-os a uma análise multivariada voltada para o estudo da distribuição, predominância e dos determinantes das doenças, além de uma caracterização ligada ao sexo, idade, cor, predominância de sintomas e acometimentos (CZERESNIA & RIBEIRO, 2000). Esses estudos podem ainda ser úteis para a melhoria da qualidade do atendimento e para melhor definição sobre causas, frequências, tipos, gravidade, comunidades, bem como, para previsão e provisão de recursos que são utilizados e suas adequações. Os resultados desses estudos possibilitam uma melhor abordagem dos pacientes à

medida em que sua produção se amplifica, estimulando assim medidas de saúde pública (GOMES, LI & CARVALHO, 2005).

Apesar do reconhecimento de que esses estudos até aqui realizados constituam uma significativa fonte de informação científica para a saúde pública, o estado da arte dos estudos de prevalência existentes ainda pode ser considerado limitado e incapaz de atender às diversas demandas de aprimoramento dos métodos para sua produção, deixando de subsidiar a composição de análises de artigos e de revisões sistemáticas densas e representativas, sobretudo na área da epidemiologia clínica, ambiental e social.



## 4 MATERIAL E MÉTODOS

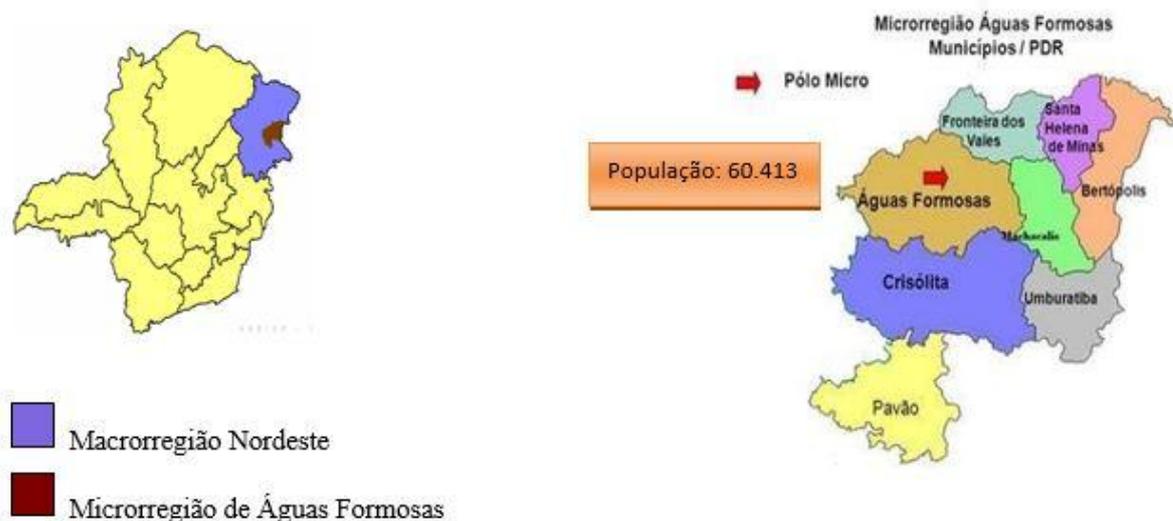
### 4.1 Tipo de estudo

Trata-se de estudo epidemiológico de abordagem quantitativa com delineamento transversal, um inquérito domiciliar do tipo *survey*, de natureza descritiva e exploratória.

### 4.2 Cenário de estudo

A pesquisa foi realizada na Microrregião de Águas Formosas (Figura 2), pertencente à Macrorregião Nordeste, situada no nordeste de Minas Gerais, uma das regiões de maior vulnerabilidade social do Brasil. Ela é composta por 8 municípios: Águas Formosas, Bertópolis, Crisólita, Fronteira dos Vales, Machacalis, Pavão, Santa Helena de Minas e Umburatiba.

**Figura 2** - Mapa da Macrorregião Nordeste e da Microrregião de Águas Formosas



Fonte: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (2016).

Apresenta uma população estimada total de 60.413 habitantes (Tabela 1). Compreende uma área aproximada de 4.150,700 Km<sup>2</sup> sendo que a zona urbana abriga 68% da população total. O município de Águas Formosas é o polo e o mais importante dentro da microrregião, situa-se a 613 km de Belo Horizonte e conta com uma população total de 19.363 habitantes (IBGE, 2016).

**Tabela 1** - Distribuição da população da microrregião de Águas Formosas, no ano de 2016.

MICRORREGIÃO	MUNICÍPIO	POPULAÇÃO
Águas Formosas	Águas Formosas	19.363
	Bertópolis	4.671
	Crisólita	6.579
	Fronteira dos Vales	4.743
	Machacalis	7.228
	Pavão	8.724
	Santa Helena de Minas	6.387
	Umburatiba	2.718
<b>TOTAL</b>		<b>60.413</b>

Fonte: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (2016).

A microrregião de Águas Formosas possui uma densidade demográfica de 14,55 hab/ Km<sup>2</sup>. Do total de residentes, 51% são do sexo masculino e 49% do sexo feminino. Possui um dos piores Índices de Desenvolvimento Humano (IDH) do estado e do país, indicador este que mede o nível de educação, longevidade e renda per capita das diversas regiões. Na microrregião estudada, no ano de 2010 os municípios de Águas Formosas, Machacalis, Umburatiba e Pavão foram classificados com IDH médio, já os municípios de Bertópolis, Fronteira dos Vales, Crisólita e Santa Helena de Minas com IDH baixo, variando entre 0,567 para o município que possui o pior índice e 0,645 para o de melhor índice (PNUD, 2013).

As principais vias de acesso terrestre aos municípios da microrregião são as rodovias MG-105, LMG-682 e LMG-686. O município sede da microrregião limita-se ao norte pelos municípios de Joáima e Fronteira dos Vales, ao sul por Crisólita, a leste por Machacalis e a oeste por Novo Oriente de Minas.

As atividades econômicas de maior destaque baseiam-se na agropecuária de corte e leite, suinocultura, avicultura, mandioca e derivados e fruticultura.

O processo de ocupação da microrregião, que naquela época pertencia à cidade de Teófilo Otoni se deu graças a dois fluxos migratórios, sendo o primeiro referente aos seus indômitos pioneiros e aos fugitivos das secas das chapadas e das caatingas das cidades de Araucaí, Salinas e demais regiões circunvizinhas que desbravavam frentes em busca de pastos verdejantes; e o segundo se refere à população indígena Maxakali que trocara o Vale do Jequitinhonha pelo Vale do Mucuri, formando as aldeias de Pradinho e Água Boa, situadas respectivamente nos municípios de Bertópolis e Santa Helena de Minas, também em busca de melhores condições ecológicas para sua subsistência (DOS SANTOS, 1970).

A referida microrregião de saúde consiste numa divisão político-administrativa e sanitária proposta pelo Plano Diretor de Regionalização da Saúde do Estado de Minas Gerais, que visa constituir o segundo nível de atenção com oferta de serviços classificados como de média complexidade. A Microrregião deve ter um município que se apresente como Polo Assistencial das cidades vizinhas e deve dispor de acessibilidade satisfatória e autosuficiência na prestação de serviços de nível secundário para toda a população do município e microrregião (DA SILVA & RAMIRES, 2010).

Do ponto de vista da organização administrativa do governo estadual estes municípios estão sob a área de abrangência da Superintendência Regional de Saúde de Teófilo Otoni. Já a gerência da microrregião de saúde é feita pelo Consórcio Intermunicipal de Saúde do Médio Mucuri (CISMEM), sediado em Águas Formosas, que opera com economia de escala e de escopo. Em geral, os procedimentos solicitados pelos clínicos dos municípios (consultas especializadas e exames) são agendados via PPI (Programação Pactuada Integrada) do SUS e suplementados pelo referido consórcio que oferta atualmente procedimentos de média complexidade, como consultas da especialidade de neurologia com frequência mensal e inexistência de oferta de consultas de várias especialidades como a reumatologia, endocrinologia e dermatologia, deixando os usuários dos serviços de saúde na dependência do setor privado.

O primeiro nível de atenção da referida microrregião é cada um dos oito municípios que a compõem, sendo a menor base territorial de atendimento responsável pela atenção primária, cabendo a cada um deles desenvolver seus sistemas de atendimento básico. Este primeiro nível de atenção oferecida pelo SUS (Sistema Único de Saúde) rendeu a todos seus municípios uma cobertura de 100% de atenção primária à saúde, uma vez que representa a melhor alternativa de assistência, com foco preventivo e com maior permeabilidade entre os cidadãos (DA SILVA & RAMIRES, 2010).

A atenção primária à saúde é prestada em 26 unidades de atenção primária à saúde (UAPS), sendo que parte delas opera com o modelo de Estratégia de Saúde da Família (ESF), e a outra, por meio de unidades básicas de saúde (UBS) tradicionais. Ambas constituem a porta de entrada dos usuários ao sistema de saúde de cada município.

Apesar da atenção primária à saúde apresentar a resolubilidade de 85% da demanda de seus serviços de saúde, a Microrregião na maioria dos casos não tem a capacidade de firmar o diagnóstico de doenças autoimunes de seus usuários por dificuldades nos pontos de atenção e dos sistemas de apoio logístico. Devido a isso, muitos usuários com suspeição recorrem à rede particular especializada de Teófilo Otoni, outros ainda se dirigem à

capital do estado e a cidades de outros estados como Bahia e Espírito Santo. Concluído esse fluxo, a maioria desses usuários retorna às UAPS de origem portando sua contrarreferência com o diagnóstico descartado ou confirmado, e neste último caso, o tratamento é iniciado e as recomendações são observadas pelas equipes de atenção primária à saúde da microrregião.

Embora os municípios, por meio do pagamento de mensalidade ao Consórcio Intermunicipal de Saúde e dos consideráveis investimentos em saúde, contribuam para a viabilização de alguns serviços, ficam dependentes da possibilidade de oferta de especialidades, tendo poder de controle e acompanhamento limitados em resposta às doenças autoimunes (SILVA *et al.*, 2017).

Por outro lado, observa-se que na tentativa de garantia de acesso à atenção especializada, os gestores municipais têm assumido o desenvolvimento de algumas ações de média complexidade que extrapolam aquelas pactuadas pelos mesmos, quando do termo de compromisso e gestão do Pacto pela Saúde (BRASIL, 2006). Em consequência disto, esses municípios têm investido mais do que preconiza a Lei 141/2012 para os gastos com saúde. No ano de 2016, a média de gastos com recursos próprios desses municípios para as despesas em saúde, em relação ao gasto total deste segmento, variou entre 35% a 55%, ultrapassando o limite mínimo para o setor (SILVA *et al.*, 2017; SIOPS, 2017).

A atenção de média complexidade é mais dispendiosa para os municípios, em relação à atenção primária. Além disso, existe grande demanda reprimida por serviços especializados com a qual os gestores dos municípios têm que conviver rotineiramente, sem que consigam respondê-la satisfatoriamente (AGUILERA *et al.*, 2014).

A despeito dos investimentos insuficientes da União e do Estado nesses municípios de pequeno porte, o Ministério da Saúde tem proposto algumas estratégias para a resolução de alguns problemas relacionados ao acesso aos serviços de saúde, como, por exemplo: a estruturação da Estratégia Saúde da Família, a implantação de Redes de Atenção à Saúde, de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas voltados para mais de uma dezena de doenças autoimunes, da Telessaúde e Apoio Matricial; as quais também poderão ter impacto sobre a resolutividade da Atenção Primária, aumentando a capacidade clínica das equipes e a articulação entre os níveis de atenção (BRASIL, 2015).

### **4.3 Variáveis do estudo**

Com o intuito de atingir os objetivos da pesquisa elegeram-se como variáveis a serem investigadas e inter-relacionadas as listadas abaixo:

- a) Sexo (masculino, feminino);
- b) Faixa etária (07 a 14 anos, 15 a 29 anos, 30 a 44 anos, 45 a 59 anos, 60 anos e mais);
- c) Escolaridade (menos de um ano de estudo, ensino fundamental incompleto, ensino fundamental completo, ensino médio incompleto, ensino médio completo, ensino superior incompleto e ensino superior completo);
- d) Estado civil (casado/união estável, solteiro, viúvo, divorciado/separado);
- e) Ocupação;
- f) Procedência (zona urbana/rural, município de moradia).

#### **4.4 Coleta de dados**

A entrada no cenário para coleta de dados precedeu-se de reuniões com o Secretário Municipal de Saúde, profissionais da Referência Técnica em Atenção Primária e de Epidemiologia e com os médicos e enfermeiros gerentes das Unidades de Atenção Primária em Saúde de cada município. O objetivo dessas reuniões foi esclarecer sobre os objetivos e a metodologia da pesquisa e assegurar o apoio destes profissionais na efetivação do estudo e divulgação na comunidade.

Após esta etapa, foi realizado levantamento epidemiológico dos casos com diagnóstico confirmatório de doenças autoimunes de usuários do sistema único de saúde, sendo este levantamento epidemiológico conduzido pelos profissionais de saúde das 26 unidades de atenção primária à saúde da referida microrregião mediante análise e revisão dos prontuários e busca ativa de casos confirmados de doenças autoimunes a fim de se estimar a prevalência de cada doença encontrada por meio do coeficiente de prevalência geral.

O levantamento epidemiológico das equipes ocorreu nos meses de janeiro a maio de 2016, e os casos novos que surgiram posteriormente a esse período eram informados ao pesquisador para atualização e continuidade do trabalho. Concluída a etapa do levantamento, procedeu-se com as visitas domiciliares para realização das entrevistas. Esse processo demandou mais tempo do que se esperava, e se deu nos meses de junho a dezembro de 2016. Foi a etapa mais árdua na construção do estudo, pela dificuldade de disponibilidade nas agendas dos participantes para realizar as entrevistas. Mesmo com agendamento prévio alguns participantes se encontravam atarefados e em alguns casos foi necessária a realização de mais de uma visita para realizar as entrevistas com o objetivo de ratificar as informações disponibilizadas pelo levantamento das equipes de atenção primária à saúde.

O próximo passo foi estimar a prevalência de doenças autoimunes na microrregião através do coeficiente de prevalência que é mais utilizado para doenças crônicas

de longa duração, consistindo no número total de casos existentes de uma doença que estão sendo tratados (casos antigos), mais aqueles que foram descobertos ou diagnosticados (casos novos) num determinado local e período. Nesta modalidade foram incluídos todos os casos prevalentes, inclusive os que morreram e emigraram.

Como não foi possível obter uma referência de estimativa de prevalência geral nacional e/ou regional de doenças autoimunes que servisse de parâmetro para se proceder com o cálculo do tamanho da amostra da presente pesquisa, optou-se por uma amostragem não probabilística e por conveniência, propôs-se selecionar o subconjunto da população da referida microrregião mediante levantamento epidemiológico de todos os portadores de doenças autoimunes de ambos os sexos e de todas as idades que se tinha conhecimento, com o objetivo de aplicar sobre a amostra o cálculo de coeficiente de prevalência (CP) inframencionado.

#### **CP: N° de casos identificados da doença X 100.000**

---

#### **População**

Optou-se pela utilização da prevalência lápsica, abrangendo um lapso de tempo mais ou menos longo (do período de janeiro a dezembro de 2016). Para tal, o numerador referiu-se ao número de casos identificados, já o denominador foi a população em risco (população da microrregião de Águas Formosas e/ou de cada município que a compõe), adotando como base a estimativa populacional do IBGE (2016). Optou-se ainda, por uma multiplicação pelas constantes de 100.000 habitantes para se proceder com as prevalências gerais e específicas para a microrregião e de 10.000 habitantes para se proceder com a prevalência geral entre os municípios, evitando que o resultado fosse expresso por um número decimal desproporcional.

Para a obtenção das informações inerentes ao estudo utilizou-se entrevista individual estruturada, que foi realizada durante visitas domiciliares, contendo questões referentes à identificação dos entrevistados e questões norteadoras relacionadas às características sociodemográficas. Essas entrevistas foram realizadas mediante a autorização dos sujeitos e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

#### **4.5 Critérios de elegibilidade para a entrevista**

Os critérios de seleção para entrevista se dividiram em inclusão e exclusão. Os critérios de inclusão foram:

- a) Ser usuário (a) vinculado (a) ao sistema único de saúde microrregional;
- b) Ter nascido e/ou crescido em um dos 8 municípios da microrregião de Águas Formosas;
- c) Ser morador da microrregião de Águas Formosas;
- d) Ter mais de 07 anos de idade;
- e) Assinatura do TCLE (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido);
- f) Ter o diagnóstico confirmado de doença autoimune.

Os critérios de exclusão foram:

- a) Não ser usuário (a) vinculado (a) ao sistema único de saúde microrregional;
- b) Não ter nascido e/ou crescido em um dos 8 municípios da microrregião de Águas Formosas;
- c) Não ser morador da microrregião de Águas Formosas;
- d) Ter menos de 07 anos de idade;
- e) Não assinar o TCLE (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido);
- f) Possuir qualquer outra doença que não seja autoimune.

#### **4.6 Seleção e treinamento do entrevistador**

Não houve necessidade de recrutar recursos humanos para trabalhar em qualquer das etapas da pesquisa, seja na fase do levantamento epidemiológico ou na fase das visitas domiciliares para realização das entrevistas a fim da confirmação das informações obtidas a partir do levantamento epidemiológico. O próprio autor intelectual do estudo foi quem realizou todos os procedimentos metodológicos para tal fim.

O mesmo se submeteu ao treinamento sob a orientação do coordenador da pesquisa para aperfeiçoar a abordagem aos entrevistados e para atingir o objetivo proposto do estudo. Para isso, os termos da entrevista foram lidos exaustivamente com o propósito de auferir uma revisão do seu conteúdo e em seguida foi procedida uma simulação da entrevista com outras pessoas alheias à pesquisa para verificar se os termos ali questionados eram bem

compreendidos para satisfazer o aspecto da acessibilidade a todo o público. Ademais, as dúvidas que surgiram foram dirimidas pelo coordenador do estudo.

#### **4.7 Análise de dados**

Foi procedida análise descritiva das variáveis sociodemográficas quantitativas e das estimativas das prevalências das doenças autoimunes que foram inseridas em tabelas com valores absolutos, com maior destaque para a discussão dos resultados de maior relevância que foram expressos em percentual, de modo que possa subsidiar a descrição de sua análise. De acordo com Narvai *et al.*, (2010) o conceito de validade científica, no caso de estudos epidemiológicos, não deve ser restrito às questões estatísticas e matemáticas.

Com relação ao estudo de comparação da prevalência das doenças identificadas com o de outros estudos realizados anteriormente foi procedida revisão de literatura detalhada a fim de cotejar a prevalência geral e específica, e posteriormente, foi procedida a distribuição das doenças entre os municípios segundo o sexo e faixa etária, enfocando principalmente o pico de incidência dessas doenças sobre a amostra estudada, a fim de possibilitar uma discussão abrangente e pertinente sobre a epidemiologia dessas doenças.

#### **4.8 Aspectos éticos**

Esse trabalho atendeu aos aspectos éticos elencados pela resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde para pesquisas envolvendo seres humanos. O projeto de pesquisa foi submetido à Plataforma Brasil e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri sob o protocolo 059163/2016. Além de autorizado pela Superintendência Regional de Saúde de Teófilo Otoni e pelas Secretarias Municipais de Saúde dos municípios que compuseram interesse para o estudo.

#### **4.9 Divulgação dos resultados**

Os resultados do estudo foram divulgados através da apresentação da dissertação, necessária à obtenção do título de mestre em Tecnologia, Ambiente e Sociedade. Também foi realizada a publicação total ou parcial dos resultados em periódicos científicos. Foram disponibilizadas cópias da dissertação às secretarias de saúde dos oito municípios da microrregião que compuseram interesse para a pesquisa.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 Levantamento epidemiológico das doenças autoimunes

O presente estudo apresenta pela primeira vez um levantamento epidemiológico da microrregião de saúde de Águas Formosas – Minas Gerais - Brasil. A partir do levantamento epidemiológico realizado foi identificado o total de 24 doenças autoimunes e 407 indivíduos portadores de doenças autoimunes na Microrregião de Saúde de Águas Formosas, com uma prevalência geral de 673,6 casos/100.000 habitantes (Tabela 2).

**Tabela 2** - Levantamento epidemiológico e prevalência das doenças autoimunes na microrregião de Águas Formosas, no ano de 2016.

Doenças Autoimunes	Casos	Prevalência
Tireoidite de Hashimoto (TH)	85	140,6 casos/100.000 hab.
Vitiligo	80	132,4 casos/100.000 hab.
Artrite Reumatoide (AR)	64	105,9 casos/100.000 hab.
Psoríase	44	72,8 casos/100.000 hab.
Doença de Graves (DG)	39	64,5 casos/100.000 hab.
Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1)	30	49,6 casos/100.000 hab.
Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES)	26	43,0 casos/100.000 hab.
Pênfigo Foliáceo Endêmico (PFE)	07	11,5 casos/100.000 hab.
Líquen Pano (LP)	05	8,2 casos/100.000 hab.
Retocolite Ulcerativa Idiopática (RCUI)	05	8,2 casos/100.000 hab.
Espondilite Anquilosante (EA)	03	4,9 casos/100.000 hab.
Síndrome de Sjögren (SS)	03	4,9 casos/100.000 hab.
Esclerose Múltipla (EM)	02	3,3 casos/100.000 hab.
Polimialgia Reumática (PMR)	02	3,3 casos/100.000 hab.
Esclerodermia/ Esclerose Sistêmica (ES)	02	3,3 casos/100.000 hab.
Artrite Psoriásica (AP)	02	3,3 casos/100.000 hab.
Doença de Crohn	01	1,6 caso/100.000 hab.
Doença Celíaca (DC)	01	1,6 caso/100.000 hab.
Síndrome Antifosfolípide (SAF)	01	1,6 caso/100.000 hab.
Alopécia Areata (AA)	01	1,6 caso/100.000 hab.
Doença de Addison (DA)	01	1,6 caso/100.000 hab.
Miastenia Gravis (MG)	01	1,6 caso/100.000 hab.
Púrpura Trombocitopênica Imune (PTI)	01	1,6 caso/100.000 hab.
Polimiosite (PM)	01	1,6 caso/100.000 hab.
TOTAL	407	673,6 casos/100.000 hab.

Fonte: Secretarias Municipais de Saúde da Microrregião de Águas Formosas (2016).

Ao comparar a prevalência geral das doenças autoimunes na microrregião (0,67%) com a mundial (3 a 5%), segundo Davidson & Diamond (2001), é possível inferir que a estimativa microrregional esteja subestimada, uma vez que à luz de sua metodologia os dados avaliados foram tão somente provenientes da rede pública de saúde, não sendo utilizados dados hospitalares e da rede particular de serviços de saúde, podendo ter ocorrido algum prejuízo no aspecto quantitativo devido ao déficit dos registros de casos pelos serviços de saúde locais e somando-se a isso a possível influência do fator geográfico de latitude protetor ligado às características genéticas da população residente nessas áreas (TENG *et al.*, 2006; SOUZA *et al.*, 2008).

Comparando o presente levantamento epidemiológico com o estudo de base populacional de 12 doenças autoimunes na Sardenha, Itália, realizado por Sardu e colaboradores (2012) é possível constatar que a tireoidite de Hashimoto foi a doença órgão-específica mais prevalente em ambos os estudos; já quanto às doenças sistêmicas prevaleceu no atual estudo pela ordem vitiligo, artrite reumatoide e a psoríase; ao passo que no estudo italiano prevaleceu a psoríase em primeiro lugar, a artrite reumatoide também na segunda posição e em seguida colite ulcerativa, demonstrando semelhança considerável de prevalência entre os estudos, apesar das diferenças geográficas e demográficas entre essas regiões de estudo.

Em relação às doenças autoimunes tireoidianas (DAIT), a estimativa da microrregião foi de 140,6 casos/100.000 hab. para tireoidite de Hashimoto (TH) e de 64,5 casos/100.000 hab. para doença de Graves (DG). Alguns estudos estimam que a taxa de prevalência atual de TH nos Estados Unidos varia entre 300 a 1.200 casos/100.000 hab. (STAI *et al.*, 2010). Outros estudos apontam uma prevalência de aproximadamente 2.000 casos/100.000 hab. (WANG *et al.*, 1997). Cooper (2003) aponta que a prevalência mundial de tireoidite de TH e de DG é respectivamente: 791,7 casos/100.000 hab. e 1.151,5 casos/100.000 hab., o que sugere a influência da alta latitude e baixa temperatura do Hemisfério Norte, ao passo que a microrregião possui os fatores protetores, quais sejam, estar situada numa região pouco desenvolvida socioeconomicamente, e ser considerada suficiente quanto ao aporte de iodo na alimentação (TENG *et al.*, 2006).

A prevalência do vitiligo na microrregião (132,4 casos/100.000 hab.) foi superior à estimativa encontrada no único estudo brasileiro de prevalência conduzido por Bechelli e colaboradores (1981), realizado no Vale do Rio Purus, Amazônia, estado do Acre, em crianças e adolescentes, onde estimou-se prevalência de 0,04% (40 casos/100.000 hab.), o que pode ser explicado pela facilidade do diagnóstico clínico da doença nos pacientes com

fototipos mais elevados (GRIMES, 2004); e pela grande preocupação estética da população feminina da região centro-sul, que busca com maior frequência o auxílio médico; ao passo que muitos usuários da rede de serviços de saúde de diversas localidades isoladas como a região norte, que ao contrário da microrregião sofrem com a indisponibilidade dos serviços de saúde por conta da acessibilidade geográfica e socio-organizacional (MORELLI, 2000; KURTEV *et al.*; ZHANG *et al.*, 2004). A prevalência da doença varia entre os diferentes grupos étnicos, sendo estimada em 2% no Japão, 1% nos Estados Unidos e 0,14% na Rússia (STEINER *et al.*, 2004).

A prevalência de artrite reumatoide no presente estudo (105,9 casos/100.000 hab.) foi inferior à encontrada no estudo de Senna *et al.*, 2004, que foi de 460 casos/100.000 hab., na cidade de Montes Claros, Minas Gerais. Outros estudos mostraram prevalências ainda maiores, como no estudo de Marques Neto *et al.*, 1993: 1.000/100.000 em Belém - Pará; 570/100.000 em Natal – Rio Grande do Norte; 500/100.000 em Brasília – Distrito Federal; 600/100.000 em Campinas – São Paulo e 200/100.000 em Curitiba - Paraná. Porém, verificou-se que a prevalência na microrregião foi superior à da província de Tucumã, na Argentina (100 casos/100.000) de acordo Spindler e colaboradores (2001). O motivo que tem afetado a prevalência desta doença na microrregião talvez seja devido ao fato desta doença não ser considerada de notificação compulsória, o que também nos leva a pensar que ela pode não estar sendo devidamente diagnosticada (SOUZA *et al.*, 2002).

Quanto à psoríase, percebe-se que a prevalência na microrregião (72,8 casos/100.000 hab.) é inferior às encontradas nos estudos realizados na América do Sul (1.300 casos/100.000 no Brasil, 3.000 casos/100.000 no México, 2.000 casos/100.000 na Venezuela e 4.200 casos/100.000 no Paraguai (FARBER & NALL, 1998). Essa doença possui prevalência variável em diferentes países, desde 6,5% (6.500 casos/100.000 hab.) na Alemanha até uma taxa de 11,8% (11.800 casos/100.000) na cidade de Kazach`ye, localizada na região ártica da antiga União Soviética (RAYDCHAURI & FARBER, 2001), o que pode explicar esta menor prevalência na microrregião em comparação a outras regiões mais frias e úmidas, uma vez que fatores de proteção como clima quente e seco são reconhecidos como variáveis capazes de afetar sua prevalência; além de outros fatores intervenientes como maior propensão de caucasianos à doença e pelas dificuldades técnicas no diagnóstico diferencial (VAN DE KERKHOF & PETER, 2003; ROMITI *et al.*, 2009).

Quanto ao diabetes mellitus tipo 1, a prevalência da microrregião (49,6 casos/100.000 hab.) é inferior à mundial (192 casos/100.000 hab.), segundo o estudo de Cooper (2003), o que pode se dever à existência de alguns problemas pertinentes aos sistemas

de informação em saúde da microrregião como subutilização, registros assistemáticos, ausência de suporte informatizado, bases de dados sem formalização institucional e pela incongruência entre eles (ALAZRAQUI *et al.*, BARBOSA, 2006). Ao contrário, outras regiões mais desenvolvidas tecnologicamente possuem sistemas de informação em saúde que fornecem indicadores populacionais que representam uma valiosa fonte de dados para a realização de diagnósticos, direcionando o planejamento e a avaliação de ações em saúde (SILVA *et al.*, 2005).

Com relação ao lúpus eritematoso sistêmico, a prevalência na microrregião (43,0 casos/100.000 hab.) foi superior à espanhola (17,5 a 34,1 casos/100.000 hab., segundo ALONSO *et al.*, 2011; LÓPEZ *et al.*, 2003). O único estudo brasileiro que aponta a prevalência do LES é o de Senna *et al.*, 2004 (98 casos/100.000 hab.), na cidade de Montes Claros, Minas Gerais. Outros estudos na América Latina também mostram uma prevalência superior como o de Gamboa *et al.*, 2009, no Peru (50 casos/100.000 hab.); Scolnik *et al.*, 2014, na Argentina (58,6/100.000 hab.); Peláez-Ballestas *et al.*, 2011, no México (70 casos/100.000 hab.) e Reyes-Llerena *et al.*, 1991 em Cuba (60 casos/100.000 hab.), sugerindo um aumento do número de casos em climas tropicais e temperados, nas estações mais quentes do ano, provavelmente devido a uma maior exposição dos indivíduos à luz ultravioleta (ROTHFIELD, 1993).

Em se tratando da prevalência do pênfigo foliáceo endêmico na microrregião (11,5 casos/100.000 hab.), constata-se que esta ultrapassou a do estado de Minas Gerais (1,22 casos/100.000 hab.), segundo o estudo de Pimentel (2008), o que pode ser decorrente da população rural, ribeirinha e indígena da microrregião que geralmente possui moradias rústicas que favorecem a circulação de simulídeos, triatomíneos e cimecídeos, ao contrário das melhores condições de moradia das populações de outras regiões mais desenvolvidas do estado de Minas Gerais (SAMPAIO, 1998; AOKI, 2004).

Referindo-se à estimativa do líquen plano, percebe-se que a prevalência na microrregião (8,2 casos/100.000 hab.) é inferior à mundial, uma vez que não foi encontrado nenhum estudo nacional para análise comparativa da forma cutânea encontrada. A prevalência exata do líquen plano é desconhecida. No entanto, a prevalência estimada de LP está na faixa de 0,22% (220 casos/100.000) a 0,5% (500 casos/100.000) no mundo (ALABI, 1981; SHIOHARA *et al.*, 2008). Sugere-se que a prevalência do líquen plano na microrregião possa estar sendo afetada devido a equívocos de diagnóstico diferencial que corresponde à maioria das falhas que se deve ao diagnóstico incorreto, à diversidade da apresentação clínica e a

natureza assintomática do subtipo mais comum que tornam a doença um problema de saúde cada vez mais subdiagnosticado (HABIF, 2005; SCHLOSSER, 2010).

No tocante às doenças inflamatórias intestinais (DII), nota-se que a prevalência da microrregião é inferior (8,2 casos/100.000 hab. para retocolite ulcerativa idiopática - RCUI e 1,6 caso/100.000 hab. para doença de Crohn) à de um estudo realizado no estado de São Paulo, segundo Victoria *et al.*, 2009 (RCUI: 14,81/100.000 hab.) e doença de Crohn: 5,65/100.000 hab.). Aparentemente, a prevalência de DII em regiões menos desenvolvidas como a microrregião é mais baixa que a observada em regiões desenvolvidas, podendo também ser resultado de uma reduzida consciência diagnóstica, confusão com causas infecciosas de diarreia ou menor disponibilidade de recursos técnicos (SOUZA *et al.*, 2002).

Comparando as prevalências da espondilite anquilosante, nota-se que a da microrregião (4,9 casos/100.000 hab.) é bem superior à prevalência do Japão (0,48 caso/100.000 hab.), segundo Hukuda *et al.*, 2001, mas se aproxima de outras estimativas mundiais como a dos Estados Unidos, no estudo realizado em Rochester, Minnesota, com uma prevalência de 6,4 casos/100.000 hab. (CARBONE *et al.*, 1992) e também em estudos no norte da Europa, como na Finlândia e Noruega, ambas com 7,3 casos/100.000 hab. (KAIPAINEN-SEPPÄNEN *et al.*, 2000; BAKLAND *et al.*, 2005); já na região nordeste da Grécia a prevalência é superior (29,5/100.000 hab.) segundo Alamanos *et al.*, 2004. Esta menor prevalência na microrregião pode ser explicada por questões geográficas e étnicas, uma vez que a doença tem maior propensão por caucasianos devido à influência da ascendência genética branca e como a população da microrregião é predominantemente miscigenada, constitui-se então como fator protetor que pode influenciar a prevalência da doença (ZINK *et al.*, 2000; SAMPAIO-BARROS *et al.*, 2001).

Já com relação à síndrome de Sjögren (SS), a prevalência na microrregião (4,9 casos/100.000) foi bem inferior à prevalência encontrada no único estudo brasileiro até então realizado na região metropolitana da cidade de Vitória, estado do Espírito Santo (170 casos/100.000 hab.) segundo Valim *et al.*, 2013. Outros estudos sobre a prevalência da SS mostraram resultados diferentes, que variaram de 0,04% (40 casos/100.000 hab.) no estudo conduzido nos Estados Unidos por Hochberg (1996); na China 0,7% (700 casos/100.000 hab.), segundo Zhang *et al.*, 1995; no Reino Unido a prevalência estimada variou entre 3% a 4%, (3.000 casos/100.000 hab. a 4.000 casos/100.000 hab.), segundo estudo de Thomas *et al.*, 1998.

É possível constatar que a prevalência da esclerose múltipla na microrregião (3,3/100.000 hab.) é superior à que foi levantada no estado do Rio de Janeiro (1,88 casos/100.000 hab.) no estudo de Alves e colaboradores (2013). Sendo também superior à prevalência encontrada no estudo de Ferreira e colaboradores (2004): 1,36/100.000 hab.,

realizado no estado de Pernambuco. Foram estimadas prevalências de 12,5/100.000 hab. em Uberaba, Minas Gerais; de 18,1/100.000 hab. em Belo Horizonte, Minas Gerais e três estimativas distintas na cidade de Santos, estado de São Paulo em ocasiões diferentes: 15,54/100.000 hab.; 15,50/100.000 hab. e 12,5/100.000 hab. (FRAGOSO & FIORE *et al.*, 2005; FRAGOSO & PERES *et al.*, 2007; RIBEIRO *et al.*, 2011; LANA-PEIXOTO *et al.*, 2012; FRAGOSO & BROOKS *et al.*, 2012). É possível presumir que as prevalências dos dois primeiros estudos não condizem com a realidade, podendo ter ocorrido algum lapso na inserção de dados; já os outros trabalhos apontaram taxas superiores, provavelmente, por pesquisarem apenas uma cidade de um estado. É importante ressaltar que a microrregião pode ter sido influenciada por fatores geográficos e climáticos de proteção, uma vez que segundo Risco *et al.*, (2011) regiões que possuem maior latitude com relação à linha do Equador tendem a apresentar o maior número de casos.

Ao comparar a prevalência da Polimialgia Reumática (PMR) na microrregião (3,3/100.000) com a de Portugal (100/100.000 hab., segundo REUMA CENSUS, 2013), percebe-se uma diferença considerável. A maior prevalência foi reportada em áreas rurais de uma província canadense, sendo que existe uma variação geográfica, que é maior nos países nórdicos, principalmente na Noruega, contrariamente ao que acontece nos países do Sul da Europa, como Espanha e Itália, onde foram reportados valores mais baixos (KERMANI, 2013; 2014). A microrregião provavelmente apresenta uma menor prevalência devido ao fator geográfico de proteção somado ao fato da dificuldade de diagnóstico pela inexistência de testes específicos, tornando-se desafiante, uma vez que se faz relevante uma oportuna e criteriosa exclusão de outras condições que a possam mimetizar, como a Artrite Reumatoide (AR) de início tardio e as neoplasias malignas, capazes de causar sintomas parecidos. Neste sentido, a PMR caracteriza-se por ser alvo de grandes variações no que concerne à prática clínica, sendo que os critérios de classificação disponíveis são, por vezes, pouco usados (HELLIWELL *et al.*; KERMANI, 2013).

Comparando a prevalência da esclerose sistêmica (ES) ou da esclerodermia, nota-se que a da microrregião (3,3 casos/100.000 hab.), é inferior à da cidade de Campo Grande, Mato Grosso do Sul (10,5 casos/100.000 hab.), segundo Horimoto e colaboradores (2014). Estudos epidemiológicos da ES revelam maior frequência dessa condição nos EUA (24,2 casos/100.000, segundo MAYES *et al.*, 2003), e na Argentina (29,6 casos/100.000 hab., segundo ROSA *et al.*, 2011); já na Europa as taxas são mais baixas ao norte, sendo inclusive à da Dinamarca (3,1 casos/100.000 hab.) inferior à da microrregião segundo Chiffot e colaboradores (2008). Outras baixas taxas podem ser encontradas no norte da Inglaterra com uma prevalência de 8,8 casos/100.000 hab. (ALLCOCK *et al.*, 2004) e em Taiwan: 5,6 casos/100.000 hab. (KUO *et al.*, 2011).

Quanto à prevalência de artrite psoriásica na microrregião (3,3/100.000 hab.), constata-se que esta é bem discreta, comparando-se com a prevalência mundial (20 a 250 casos/100.000 hab.), segundo Goldenstein-Schainberg e colaboradores (2010). Sugere-se uma dificuldade de diagnóstico por parte da microrregião, à vista de que a nível mundial não se tem a disponibilidade de utilização de biomarcadores e ainda não existem, nos dias de hoje, critérios e instrumentos bem definidos de avaliação de casos e assim sendo são utilizados critérios criados para outras doenças, aumentando a possibilidade de erros diagnósticos (RITCHLIN *et al*; GLADMAN *et al.*, 2010).

Estimava-se que a prevalência da doença celíaca na população geral mundial fosse de 30/100.000 (TACK *et al.*, 2010), valor que aumentou significativamente, apontando-se para uma prevalência na população geral entre 1.000 a 2.000/100.000 hab., segundo Rodrigo *et al.*, 2011, prevalência esta superior à encontrada na microrregião (1,6 caso/100.000 hab.), provavelmente devido à subutilização do algoritmo de diagnóstico na suspeita da doença celíaca e pela dificuldade de disponibilização de recurso diagnóstico histo-patológico, embora os marcadores sorológicos sejam importantes no rastreamento da doença, o resultado positivo não é suficiente para o seu diagnóstico, pois podem ocorrer resultados falso-positivo e falso-negativo, mas evidencia-se a aplicabilidade de testes sorológicos na seleção de pacientes para a posterior realização de biópsia intestinal, considerada o padrão-ouro no diagnóstico da DC, segundo Baptista (2006).

Observou-se que a prevalência da púrpura trombocitopênica autoimune na microrregião (1,6 caso/100.000 hab.) foi inferior à prevalência encontrada no estado americano de Oklahoma que é de 11,2 casos/100.000 hab., segundo Terrell *et al.*, 2012. Outros estudos internacionais apontam uma prevalência de 9,5 a 23,6 casos por 100.000 hab., segundo Abrahamson (2009), podendo sugerir que esse pequeno número de casos observado na microrregião possa ser devido ao subdiagnóstico causado por problemas relacionados ao fluxo de referência e contrarreferência dos usuários no acesso aos serviços de saúde secundários, passíveis de apresentar ineficiências na operação, déficit na coordenação do cuidado e problemas na cultura organizacional que resultam na interrupção dos fluxos, no uso deficiente dos recursos, no desequilíbrio entre a demanda e a oferta de consultas especializadas (McGLYNN *et al.*, 2003).

A prevalência da alopecia areata (AA) na microrregião (1,65 caso/100.000 hab.) foi bem inferior à prevalência mundial, comparada à prevalência nos Estados Unidos, entre 1971 e 1974, variando de 0,1% (100 casos/100.000 hab.) a 0,2% (200 casos/100.000 hab.) na população geral (SAFAVI, 1992). Apesar de não ser uma doença rara, acredita-se que os profissionais médicos do sistema microrregional de saúde tenham dificuldades de executar o diagnóstico clínico, até mesmo nos casos simples, deparando com falta de recursos

diagnósticos, uma vez que é necessária a utilização de exames subsidiários como o tricograma e a biópsia do couro cabeludo para o fechamento do diagnóstico, recursos estes mais disponíveis na maioria dos países desenvolvidos, como nos Estados Unidos, comprometendo assim sua real prevalência (MORENO *et al.*, 2000; RIVITTI, 2005).

A prevalência da polimiosite na microrregião (1,6 caso/100.000 hab.) é inferior à de Buenos Aires, Argentina (7,2 casos/100.000 hab. segundo ROSA *et al.*, 2013). Já no Japão a prevalência encontrada foi de 13,2 casos/100.000 hab., sendo estimada no estudo de Ohta e colaboradores (2014). A prevalência da doença na microrregião é menor provavelmente pelo fato desta ser considerada rara e pela confusão diagnóstica, já que, nesse caso, o diagnóstico se baseia na exclusão de outras etiologias, como infecciosas, metabólicas, tóxicas, distróficas, endocrinológicas, de miopatias mitocondriais e por corpúsculo de inclusão (ODDIS *et al.*, 2005).

As prevalências das doenças miastenia gravis (MG), doença de Addison (DA) e síndrome antifosfolípide (SAF) na microrregião correspondem ao mesmo nível: 1,6 caso/100.000 habitantes. A SAF tem prevalência estimada de 40-50 casos por 100.000 pessoas (CERVERA, 2008). Já quanto à prevalência da miastenia gravis é mostrada na literatura com diferentes taxas que variam de 0,5 a 14,2 casos/100.000 habitantes (OSSERMAN *et al.*, 1971; ENGEL, 1994). Com relação à prevalência da DA é de 0,45 a 11,7 casos por 100.000 habitantes (STUART *et al.*, 1995; LAURETI *et al.*, 1999). Essas estimativas mundiais demonstram que tais doenças são raras; e que o perfil epidemiológico tanto da MG quanto da DA condizem com a realidade epidemiológica microrregional, e, se tratando da SAF além de rara é também pouco estudada.

No presente estudo, foram consideradas como perdas ou recusas todas as pessoas que deveriam participar da pesquisa, mas que não puderam fazê-lo mesmo após, pelo menos, três visitas do entrevistador. Os principais motivos das perdas ou recusas foram: ausência do morador no domicílio, negativa à participação no estudo, falta de tempo e óbito. Dentre as 407 pessoas elegíveis para o estudo, 362 responderam ao questionário. As 45 restantes foram consideradas como perdas/recusas, o que representa 11,05% do total: 33 pessoas do sexo feminino (73,33%), correspondendo a 6,06% entre 7 a 14 anos de idade; 24,24% entre 15 a 29 anos de idade; 30,30% entre 30 e 44 anos de idade; 18,18% entre 45 e 59 anos de idade e 21,21% de 60 anos e mais. Sendo 12 pessoas do sexo masculino (26,66%), correspondendo a 8,33% entre 7 a 14 anos; 25% entre 15 a 29 anos; 16,66% entre 30 a 44 anos; 16,66% entre 45 a 59 anos e 25% de 60 anos e mais.

A referida amostra apresentou uma coocorrência rara de doenças autoimunes do tecido conjuntivo, denominada segundo Pope (2002) de síndrome de *overlap* entre lúpus eritematoso sistêmico e síndrome de Sjögren (0,24%) e cinco casos de sobreposição no

mesmo indivíduo de pelo menos duas doenças autoimunes (1.22%), sendo dois entre artrite reumatoide e vitiligo, um caso de tireoidite de Hashimoto com vitiligo, um de tireoidite de Hashimoto com síndrome de Sjögren e um entre tireoidite de Hashimoto e psoríase.

É possível constatar que o atual estudo apresentou uma proporção geral feminino/masculino de 2,3:1 (Tabela 3), aproximando-se de estudos anteriores que afirmam que as mulheres têm um risco de 2,7 vezes maior do que os homens de adquirir uma DAI e que 78% das DAI são mais comuns em mulheres (JACOBSON *et al.*, 1997; NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2005).

**Tabela 3** - Distribuição de gênero das doenças autoimunes na microrregião de Águas Formosas, no ano de 2016.

Doenças Autoimunes	Casos	Casos	Proporção
	Femininos	Masculinos	F:M
Tireoidite de Hashimoto (TH)	73	8	7,1:1
Vitiligo	39	35	1,1:1
Artrite Reumatoide (AR)	47	13	4,6:1
Psoríase	21	15	1,4:1
Doença de Graves (DG)	25	8	3,1:1
Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1)	8	12	1:1,5
Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES)	22	4	5,5:1
Pênfigo Foliáceo Endêmico (PFE)	2	2	1:1
Retocolite ulcerativa Idiopática (RCUI)	2	2	1:1
Líquen Plano (LP)	3	2	1,5:1
Espondilite Anquilosante (EA)	1	1	1:1
Síndrome de Sjögren (SS)	2	0	2:0
Esclerose Múltipla (EM)	0	2	0:2
Polimialgia Reumática (PR)	0	1	0:1
Esclerodermia/ Esclerose Sistêmica	2	0	2:0
Artrite Psoriásica (AP)	1	1	1:1
Doença de Crohn	0	1	0:1
Doença Celíaca (DC)	0	1	0:1
Síndrome Antifosfolípide (SAF)	1	0	1:0
Alopécia Areata (AA)	0	1	0:1
Doença de Addison (DA)	1	0	1:0
Miastenia Gravis (MG)	0	1	0:1
Púrpura Trombocitopênica Imune (PTI)	1	0	1:0
Polimiosite	1	0	1:0
TOTAL	252	110	2,3:1

É possível constatar que houve concordância entre a maioria das doenças estudadas com outros estudos no que tange à distribuição por sexo em cada doença, sobretudo naqueles em que a literatura apontava uma relação por sexo feminino superior ao masculino (ALARCÓN, 1995; WEETMAN, 2000; EDWARDS, 2002; DANCHENKO, 2006; PONTES, 2011), com exceção de psoríase e vitiligo (CONSENSO BRASILEIRO DE PSORÍASE, 2012; LU *et al.*, 2007). Estudos epidemiológicos identificaram possíveis fatores que ajudam a explicar a diferença observada entre os sexos, como o microquimerismo fetal, deleções nos cromossomos sexuais, inativação de genes no cromossomo X, diferenças entre a função imunitária masculina e feminina e fatores ambientais. Ainda assim, nenhuma destas hipóteses reuniu até ao momento suficientes evidências para ser consensualmente aceita (MORONI, 2012).

De acordo com Pelfrey (2001), foi demonstrado que o sexo feminino tem um maior desenvolvimento do timo, maior resistência à indução de tolerância em alguns modelos animais e uma rejeição mais pronunciada a aloenxertos. As mulheres têm níveis mais altos de imunoglobulinas (NALBANDIAN; KOVATS, 2005) e uma redução da resposta citotóxica mediada por células natural killer (NK). O sistema imunitário feminino, quando ativado, tende a gerar uma resposta pró-inflamatória, dominada pelas células Th1 (McCARTHY, 2000). Em contrapartida, o sistema imunitário masculino pode ter sido beneficiado pela característica hormonal, no qual em seu fenótipo existem baixos níveis de estrogênio e prolactina, altos níveis de andrógenos e níveis cíclicos de hormônio do crescimento (McMURRAY, 2001).

Já com referência à relação por sexo com equivalência de prevalência dessas doenças entre ambos os sexos, de acordo com Lima *et al.*, 2000; Sampaio (2008) e Souza, Belasco e Nascimento (2008), houve resultados concordantes, com exceção de espondilite anquilosante, segundo Zink *et al.*, 2000 e Sampaio-Barros (2011). A diferença ocorrida na expressão de DAI no sexo feminino e masculino associada a infecções é atribuída a diferentes exposições, diferentes organismos infectantes, infecções em períodos de maior susceptibilidade, entre outros, uma vez que os microrganismos infectam ambos os sexos igualmente provocando as mesmas sequelas na imunidade (LOCKSHIN, 2001). Assim sendo, algumas circunstâncias de susceptibilidade ambiental que interferem com o sistema imunológico e que podem ser causa de autoimunidade, como as infecções, imunizações e alergias, não ditam a marcada diferença de acometimento masculino e feminino por DAI (LOCKSHIN, 2010).

Em se tratando da relação por sexo das doenças de maior prevalência masculina segundo a literatura (DAWBER, 1998; GABURRI *et al.*, 1998; NOSEWORTHY, 2000; OXENTENKO, 2003; MEYER, 2009; PIPITONE, 2013), houve concordância apenas com o diabetes mellitus tipo 1, segundo Gianella Neto (2008), e com relação às de maior prevalência feminina segundo Phipps (1996); Stefano *et al.*, 1999; Sampaio-Barros (2001); Fox (2005); Jara *et al.*, 2005 e Firestein (2009), não sendo possível construir uma análise de relação consistente pelo fato das demais doenças apresentarem uma prevalência feminina negativa em comparação ao sexo masculino e vice-versa. Atribui-se a esta discordância à estratégia de validação da pesquisa, bem como pelos critérios de elegibilidade adotados e pelas perdas e recusas ocasionadas.

## 5.2 Identificação do perfil sociodemográfico dos casos encontrados

Observando a Tabela 4, é possível verificar que este estudo encontrou um maior percentual de prevalência de doenças autoimunes em mulheres (69,25%). Este achado está de acordo com os estudos de Quintero (2012) e pode ser explicado por fatores hormonais sexuais que influenciam o sistema imunitário como o estrogênio (GLEICHER, 2007). As mulheres têm concentrações mais elevadas de corticosterona-cortisol em comparação aos homens e os glicocorticoides suprimem a produção dos hormônios sexuais e a ação desses hormônios nos tecidos. Estes mecanismos são fundamentais para a regulação de citocinas de padrões Th1 e Th2 na resposta inflamatória às infecções, ao desenvolvimento da tolerância ou das doenças autoimunes (ROTONDI *et al.*, 2005).

Já é bem estabelecido que as mulheres tenham o sistema imunitário humoral e celular mais robustos que os homens. O sexo feminino apresenta uma razão CD4:CD8 maior, devido à presença de um maior número absoluto de linfócitos CD4 e um elevado número de anticorpos em circulação (QUINTERO *et al.*, 2012).

Em compensação, os homens apresentam manifestações clínicas mais graves e uma progressão da doença mais rápida, segundo Stein *et al.*, (2002). Estudos com modelo murino BXS<sup>B</sup> masculino, demonstraram que a explicação das DAI apresentarem um fenótipo mais agressivo nos homens do que nas mulheres pode dever-se a uma anormalidade genética presente no cromossomo Y, conhecida como aceleração autoimune ligada ao Y, dando origem a um fenótipo mais agressivo nos homens (SANTIAGO-RABER *et al.*, 2008).

**Tabela 4 - Distribuição das doenças autoimunes na Microrregião de Águas Formosas – 2016.**

Microrregião Águas Formosas									
	Águas Formosas	Machacalis	Crisólita	Pavão	Santa Helena	Fronteira dos Vales	Bertópolis	Umburatiba	Total
<b>Casos</b>	82	74	58	49	28	26	23	22	362
<b>Sexo</b>									
Masculino	27	16	17	25	5	8	5	7	110
Feminino	55	58	41	24	23	18	18	15	252
<b>Faixa Etária</b>									
7-14	2	3	3	4	1	0	0	2	15
15-29	6	5	7	3	3	3	4	1	32
30-44	19	23	17	11	5	7	3	5	90
45-59	26	23	20	15	8	5	7	8	112
60+	29	20	11	16	11	11	9	6	113
<b>Etnia</b>									
Negro	4	4	3	1	1	2	2	0	17
Pardo	57	52	49	40	19	22	18	22	279
Branco	21	18	6	8	8	2	3	0	66
<b>Zona de Residência</b>									
Urbana	75	70	30	37	24	24	18	18	296
Rural	7	4	28	12	4	2	5	4	66
<b>Escolaridade</b>									
Sem instrução	18	2	9	5	3	5	2	2	46
Fundamental incompleto	23	27	27	21	13	11	9	10	141
Fundamental completo	5	6	5	7	2	1	3	3	32
Médio incompleto	1	3	1	0	0	1	1	0	7
Médio Completo	14	9	7	6	7	5	8	2	58
Superior incompleto	1	2	1	1	0	0	0	0	5
Superior Completo	20	25	8	9	3	3	0	5	73
<b>Estado Civil</b>									
Solteiro	22	27	21	12	9	7	7	5	110
Casado	39	37	31	28	16	15	11	16	193
Divorciado	11	3	3	6	3	0	1	1	28
Viúvo	10	7	3	3	0	4	4	0	31

Os resultados encontrados evidenciam que a maior frequência das doenças autoimunes atingem principalmente pessoas em idade produtiva e que a prevalência é proporcional ao aumento da idade, do qual 87% dos indivíduos eram maiores de 30 anos, estando de acordo com a literatura encontrada (BARROS *et al.*, 2006; SCHOELS *et al.*, 2010).

Com relação à etnia, prevaleceu a parda com cerca de 77,07% da casuística, seguida de 18,23% de brancos, comprovando que esta miscigenação na microrregião pode ser influenciada pela ascendência genética caucasiana que constitui susceptibilidade às doenças autoimunes (ZINK *et al.*, 2000; SAMPAIO-BARROS *et al.*, 2001); além de que estudos têm revelado que as doenças autoimunes apresentam maior incidência em brancos e pardos do que em amarelos e negros (FARIA; FERRARI; CUNHA, 2004; DE SOUZA; BELASCO; AGUILAR-NASCIMENTO, 2008).

Com relação à procedência dos indivíduos da amostra, 22,65% eram provenientes de Águas Formosas, 20,44% de Machacalis, 16,02% de Crisólita, 13,53% de Pavão, 7,73% de Santa Helena de Minas, 7,18% de Fronteira dos Vales, 6,35% de Bertópolis e 6,07% de Umburatiba. A maioria dos indivíduos eram moradores da zona urbana (81,76%), podendo haver relação de causa e efeito: ambiente urbano/ autoimunidade, uma vez que Sgarbi (2009) sugere que o desenvolvimento urbano e a melhoria nas condições de higiene poderiam estar associados com o aumento de risco de doença autoimune.

Quanto à escolaridade, a amostra apresentou uma maioria de indivíduos com grau de instrução de no máximo o ensino fundamental completo (60,5%). A baixa instrução desta população pode redundar em um menor nível de controle e dificuldade de adesão aos tratamentos, pois de acordo Ochoa-Vigo *et al.*, 2006 a baixa escolaridade pode representar um fator que influencia nas complicações pela limitação do acesso às informações, comprometendo assim a compreensão da prescrição médica.

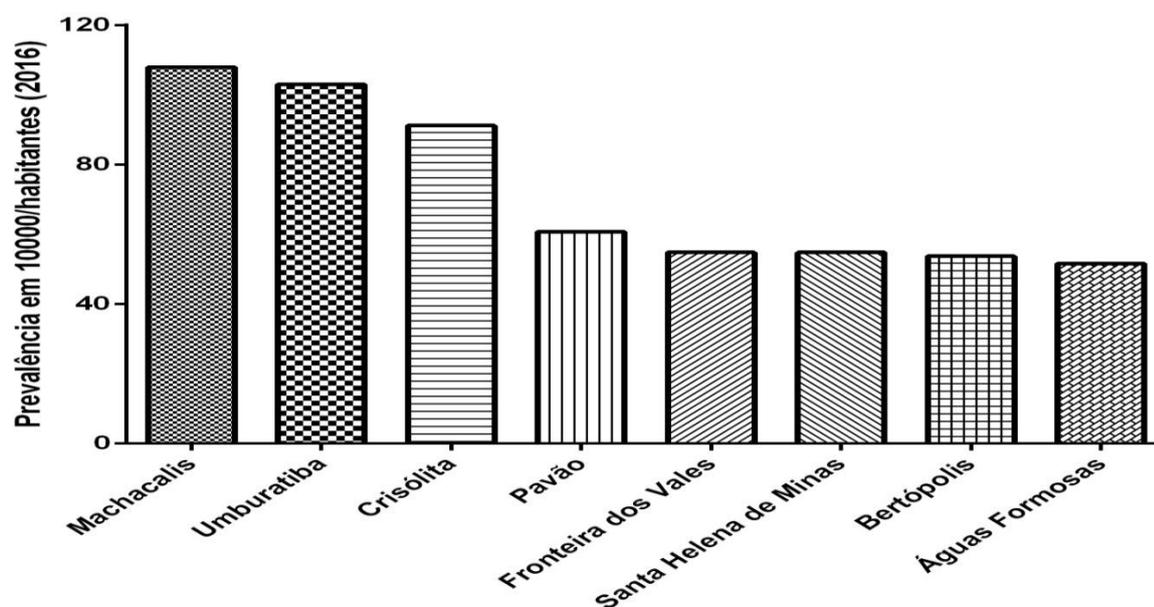
Os participantes em sua maioria eram aposentados (25%), seguido de dona de casa (21%), o que explica que a situação socioeconômica também constitui fator importante que pode dificultar a adesão do tratamento prescrito, já que as dificuldades financeiras implicam em menor acesso aos serviços essenciais, além dos obstáculos para a manutenção da qualidade de vida, segundo Melo *et al.*, 2011.

Em relação ao estado civil, depara-se com um maior número de indivíduos casados (53,3%), constituindo assim uma importante dependência do aporte conjugal e familiar no apoio a esses indivíduos, uma vez que a maioria dessas doenças afetam principalmente pessoas em idade produtiva, segundo Schoels (2010), podendo determinar importante limitação na capacidade funcional, além do sofrimento individual e familiar associado ao curso prolongado dessas doenças.

### 5.3 Prevalência geral das doenças autoimunes por município da microrregião de Águas Formosas

Conforme ilustrado na figura 3, os municípios de Machacalis, Umburatiba e Crisólita apresentaram padrões ascendentes semelhantes de prevalência de doenças autoimunes, já os demais apresentaram padrões inferiores semelhantes em suas prevalências. Esse achado não evidenciou nenhuma participação sequer de qualquer fator geográfico entre os municípios estudados, uma vez que são contíguos por abrangerem um raio delimitado de 4.150,700 Km<sup>2</sup>, não sendo possível identificar qualquer diferença já que apresentam praticamente o mesmo microclima.

**Figura 3** - Prevalência geral das doenças autoimunes por município da microrregião de Águas Formosas por 10.000/hab. no ano de 2.016.



Porém é possível que haja a participação do fator operacional entre os municípios como o acesso, sendo desse modo, produto de fatores de oferta como localização, disponibilidade de recursos, custo e a adequação dos serviços, bem como de fatores de demanda, conhecimentos, habilidades, atitudes dos profissionais de saúde e as práticas de autocuidado, dimensões estas que influenciam a epidemiologia dessas doenças (GULLIFORD *et al.*, 2002).

Mendes (2009) e Levesque *et al.*, (2013) sugerem que o problema da acessibilidade socio-organizacional e geográfica aos serviços de saúde gera subdiagnóstico dessas condições, o que é agravado pelo modelo de gestão da oferta praticado nas

organizações públicas e privadas, o que pode estar incidindo na micro e macrorregião que, ao desconsiderarem a integração de todos os serviços da rede de atenção à saúde e de seus diversos pontos de atenção como os de apoio diagnóstico, terapêutico, sistema logístico e atenção primária à saúde, à medida que torna o sistema menos eficiente, afeta sobremaneira o real cenário epidemiológico das doenças autoimunes na Microrregião de Saúde de Águas Formosas.

Apesar da inexistência de uma política pública específica de atenção às doenças autoimunes e da não inclusão destas como morbidades de notificação compulsória, a ideia é que esses levantamentos possam ser realizados em caráter periódico. Além disso, a disponibilização de uma metodologia que possa ser reproduzida a nível local e regional passa a ser fruto de tomadas de decisões planejadas a partir de um diagnóstico local, produzido por profissionais da rede pública de saúde com o apoio de universidades, como é o caso da presente pesquisa (SOUZA *et al.*, 2002; OLIVEIRA, 2006; PUCCA, 2010). As alianças formadas entre gestão e meio acadêmico, vêm sendo cada vez mais constantes, de modo a amparar tecnicamente, os recursos humanos municipais que lidam diariamente com dificuldades como interpretar as informações a partir de dados primários e secundários (COHN; ELIAS; WESTPHAL, 2005).

Segundo Azevedo (2010), os estudos epidemiológicos são recursos de baixa densidade tecnológica, entretanto são pouco aproveitados, especialmente quando se fala em decisões locais em saúde. Isso pode ser explicado pela falta de apropriação metodológica, técnica e organizacional, ao planejar um levantamento epidemiológico e principalmente no momento de trabalhar esses dados coletados. Ainda segundo o autor, existe uma fragmentação nos processos de trabalho, em que os departamentos de epidemiologia e atenção primária à saúde atuam de forma separada dos demais tomadores de decisão, não havendo, muitas vezes, uma interlocução, promovendo as tomadas de decisões baseadas apenas em critérios subjetivos ou em informações pouco trabalhadas, das quais, em posse das técnicas corretas, poderiam fornecer muito mais do que apenas informações de prevalência ou incidência.

Devido o fato de ser o único município a alcançar recentemente o status de gestão plena da assistência a saúde da microrregião, e apesar de ter a maior densidade demográfica (22,53 hab/Km<sup>2</sup>), o município de Águas Formosas apresentou a menor prevalência geral de doenças (Tabela 5), concentrando o maior número de casos de TH da microrregião (18), apresentando uma relação feminino/masculino de 8:1, sendo o grupo etário mais acometido o de 60 anos e mais, confirmando a afirmação de Barros *et al.*, 2006 e Schoels *et al.*, 2010 de que a prevalência é proporcional ao aumento da idade.

**Tabela 5** - Distribuição das doenças autoimunes no Município de Águas Formosas – 2016.

Município de Águas Formosas													
Variável	AP	AR	DM1	DG	EM	LES	PFE	PMR	Psoríase	SAF	SS	TH	Vitiligo
<b>Sexo</b>													
Masculino	1	1	3	1	0	1	0	1	7	0	0	2	9
Feminino	0	9	4	2	2	9	1	0	4	1	2	16	7
<b>Faixa Etária</b>													
7-14	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
15-29	0	1	4	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
30-44	0	0	0	0	0	7	0	0	2	0	0	2	8
45-59	1	6	1	1	2	2	0	0	5	1	0	5	3
60+	0	3	1	2	0	0	1	1	3	0	2	11	5

**Legenda:** AP: Artrite Psoriásica; AR: Artrite Reumatoide; DM 1: Diabetes Mellitus tipo 1; DG: Doença de Graves; EM: Esclerose Múltipla; LES: Lúpus Eritematoso Sistêmico; PFE: Pênfigo Foliáceo Endêmico; PMR: Polimialgia Reumática; SAF: Síndrome Antifosfolípide; SS: Síndrome de Sjogren; TH: Tireoidite de Hashimoto.

Sgarbi & Maciel (2009) afirmaram que a prevalência da TH é maior na faixa etária de 60 anos, pois acredita-se que a idade aumentaria o tempo de exposição aos agentes ambientais, produzindo alterações na imunorregulação que poderiam contribuir no desencadeamento da tireoidite autoimune. Hawkins e cols (1980) encontraram incidência de autoanticorpos tiroidianos de 9,8% em mulheres na Austrália, que aumentou para 15% quando a idade superou 60 anos. O estudo de Whickham, no Reino Unido, revelou prevalência de anticorpos antimicrosomais tiroidianos de 6,8% a 9,7% em mulheres jovens e de 13,7% em mulheres com idade entre 45 a 54 anos.

Mesmo apresentando a menor prevalência geral, o município de Águas Formosas em contrapartida foi o que apresentou a maior variabilidade de doenças ao lado de Machacalis. Cabe ressaltar que a epidemiologia da psoríase reuniu onze casos, sendo sete masculinos, e dez de AR, sendo nove femininos, afetando em ambas a maioria de indivíduos na faixa etária dos 45 a 59 anos, contrariando no primeiro caso a afirmação de Van De Kerkhof & Peter (2003) de que há 2 picos de incidência: um entre 20 e 30 anos e outro entre 50 e 60 anos; e no segundo caso ratificando a afirmação de Alamanos & Drosos (2005) de que há um pico de maior incidência na quarta e quinta décadas de vida. Já quanto ao LES reuniu-se o total de dez casos, sendo nove femininos, acometendo sete pessoas na faixa etária dos 30 aos 44 anos, seguindo a tendência universal de predominar em mulheres em idade fértil e na

terceira década de vida, segundo Bezerra *et al.*, (2005). Foi o município que teve a singularidade de apresentar os 02 únicos casos de EM e de SS e os únicos casos de Polimialgia Reumática e de Síndrome Antifosfolípide da casuística.

O município de Bertópolis apresentou uma prevalência subestimada, devido ao fato de não se ter conseguido a tempo autorização dos órgãos competentes para inclusão da população indígena neste estudo, já que é detentor da maior população indígena da microrregião, correspondendo a 18,94% do total da população. Apresentando o mesmo número de casos (6), com relação às patologias TH e Vitiligo, tendo a primeira apresentado uma relação sexo feminino/masculino de 5:1; e a segunda com uma relação de 2:1, comprovando a maior propensão ligada ao sexo feminino no primeiro caso (Tabela 6), e frustrando a afirmação de Halder (2009) de que ambos os sexos são igualmente afetados, no segundo caso. Pode-se notar que ambas possuem um pico de incidência ascendente que culmina com o maior número de casos na faixa etária de 60 anos e mais.

**Tabela 6** - Distribuição das doenças autoimunes no Município de Bertópolis – 2016.

Município de Bertópolis									
Variável	AR	RCUI	Crohn	DM 1	DG	LES	Psoríase	TH	Vitiligo
<b>Sexo</b>									
Masculino	0	0	1	1	0	0	0	1	2
Feminino	3	1	0	0	2	2	1	5	4
<b>Faixa Etária</b>									
7-14	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15-29	1	0	1	0	1	0	1	0	0
30-44	1	0	0	1	0	0	0	1	0
45-59	1	0	0	0	1	1	0	2	2
60+	0	1	0	0	0	1	0	3	4

**Legenda:** AR: Artrite Reumatoide; RCUI: Retocolite Ulcerativa Idiopática; DM1: Diabetes Mellitus tipo 1; DG: Doença de Graves; LES: Lúpus Eritematoso Sistêmico; TH: Tireoidite de Hashimoto.

A faixa etária mais acometida por vitiligo foi entre os idosos, o que não assegura que a idade do início da doença se deu nesta etariedade. No entanto, estudo realizado na Índia destacou um início mais tardio da doença, com uma média de 55 anos, evidenciando que esses dados reforçam que o vitiligo é uma enfermidade que pode ocorrer em qualquer idade (DOGRA *et al.*, 2005). Diferentemente do vitiligo, a incidência da tireoidite de Hashimoto

pode ter aumentado pela ampliação da expectativa de vida, maior agilidade dos diagnósticos e mudança no teor de iodo na alimentação, além disso, tem maior susceptibilidade ligada ao sexo e ao aumento da idade, uma vez que a distribuição dos casos neste município concentra-se dos 30 aos 60 anos e mais, ratificando a postulação de Canaris *et al.*, (2000).

Além dessas duas mais prevalentes, o município apresentou discreta distribuição de doenças, das quais, 03 casos femininos de AR, 02 de DG e de LES, 01 de Psoríase e de RCUI, acometendo pessoas com amplitude de faixa etária dos 15 aos 60 anos e mais; além de um caso masculino de DM1 na faixa dos 30 aos 44 anos e de doença de Crohn, na faixa dos 15 aos 29 anos, ratificando a informação de Bahillo *et al.*, (2007) de que estas doenças ocorrem em qualquer idade, desde o início da infância até a idade avançada. O referido município é o único da microrregião a apresentar os dois protótipos de doenças inflamatórias intestinais. Estudos recentes têm atribuído à gênese das doenças de Crohn e retocolite ulcerativa idiopática à interação do sistema imunológico intestinal com a microbiota comensal levando a alterações que ocasionam uma penetração maior de agentes infecciosos ou antigênicos na parede intestinal, iniciando ou perpetuando um processo inflamatório (BELTRÁN *et al.*, 2005; PAULSEN; ROSTION, 2007; PINHO, 2008).

O município de Crisólita (Tabela 7) apresentou a terceira maior prevalência geral de doenças, com uma maior prevalência específica de vitiligo (16), e mesmo sendo o único município a apresentar a característica demográfica de possuir maior população masculina com relação à feminina, ainda assim apresentou uma relação sexo feminino/masculino de (5:3), contrariando os estudos de Lu *et al.*, 2007 e Halder (2009) que afirmam que ambos os sexos são igualmente afetados, acometendo principalmente pessoas com 60 anos e mais, confrontando com a literatura (SILVERBERG, 2014), de que o vitiligo pode desenvolver-se em qualquer idade, como comprova a distribuição dos casos em todas as faixas etárias da amostra.

Apesar da prevalência do vitiligo no município ser maior na faixa etária de 60 anos e mais, isso não quer dizer que a idade média da doença desses portadores se deu nesta idade, uma vez que a idade média de início do vitiligo é de 22 anos nos Estados Unidos e na Índia, de 25 anos no Brasil e na Inglaterra, e, metade dos pacientes apresenta a doença antes dos 20 anos, segundo Tarlé (2014). Sabe-se que quando o seu surgimento ocorre na idade de 10 anos ou mais, há um maior prejuízo na qualidade de vida, gerando grande repercussão nos aspectos psicossociais da vida dos portadores quando comparado às pessoas que desenvolvem a doença

antes dos 10 anos, uma vez que o vitiligo compromete de maneira significativa múltiplos aspectos da qualidade de vida das crianças e dos adolescentes (QUALITY OF LIFE IN PEDIATRIC DERMATOLOGY, 2015).

**Tabela 7** - Distribuição das doenças autoimunes no Município de Crisólita – 2016.

Município de Crisólita									
Variável	AA	AR	DG	LES	PFE	PM	Psoríase	TH	Vitiligo
<b>Sexo</b>									
Masculino	1	3	4	0	0	0	2	1	6
Feminino	0	12	6	2	1	1	0	9	10
<b>Faixa Etária</b>									
7-14	0	0	0	0	0	0	0	1	2
15-29	0	2	3	0	0	0	1	0	1
30-44	0	5	4	1	0	1	0	2	4
45-59	1	6	3	0	1	0	1	5	3
60+	0	2	0	1	0	0	0	2	6

**Legenda:** AA: Alopecia Areata; AR: Artrite Reumatoide; DG: Doença de Graves; LES: Lúpus Eritematoso Sistêmico; PFE: Pênfigo Foliáceo Endêmico; PM: Polimiosite; TH: Tireoidite de Hashimoto.

Observou-se ainda casos de AR (15), TH e de DG (10), AA e PM, sendo estes dois últimos os únicos casos encontrados na microrregião. É de se chamar a atenção para a mesma quantidade de casos de TH e DG, sendo esta última a maior coleção da microrregião, apresetando uma relação feminino/masculino de 1,5:1, afetando pessoas de 15 a 59 anos, concordando com Davies (2006) que afirma que pode surgir em qualquer idade, contudo sua idade típica situa-se entre os 20 e 40 anos. Embora inicialmente consideradas como doenças distintas, representariam desfechos diferentes de um mesmo processo fisiopatológico (CARAYANNIOTIS, 2007). A DG é mais frequente em áreas suficientes de iodo, enquanto causas não-autoimunes de hipertiroidismo são mais prevalentes em regiões com baixo aporte de iodo (PAPANASTASIOU *et al.*, 2007).

O município de Fronteira dos Vales (Tabela 8) apresentou uma prevalência geral discreta, o que pode ser explicado pela dificuldade operacional oriunda da instabilidade política que tem afetado sensivelmente a vigilância em saúde local. Já com relação à doença de maior incidência, depara-se com 11 casos de TH, apresentando uma relação feminino/masculino de 4,5/1, concordando com a bibliografia encontrada (GONÇALVES,

2007), no que se refere à predominância desta doença que geralmente varia de 3:1 a 5:1 e com relação à faixa etária a que apresentou o maior pico de incidência foi a de 30 a 44 anos, com 5 casos, seguido da faixa etária de 60 anos e mais com 4 casos, estando diretamente relacionado o aumento da prevalência da doença com a idade (DAYAN & DANIELS, 1996) .

**Tabela 8** - Distribuição das doenças autoimunes no Município de Fronteira dos Vales – 2016.

Município de Fronteira dos Vales							
Variável	AR	DM 1	DG	LES	Psoríase	TH	Vitiligo
<b>Sexo</b>							
Masculino	0	1	0	0	2	2	3
Feminino	5	0	1	1	0	9	2
<b>Faixa Etária</b>							
7-14	0	0	0	0	0	0	0
15-29	0	0	0	0	0	1	2
30-44	0	0	0	1	0	5	1
45-59	1	0	1	0	2	1	0
60+	4	1	0	0	0	4	2

**Legenda:** AR: Artrite Reumatoide; DM1: Diabetes Mellitus tipo 1, DG: Doença de Graves; LES: Lúpus Eritematoso Sistêmico; TH: Tireoidite de Hashimoto.

Apesar da maior distribuição dos casos de TH no município não tenha correspondência com a faixa etária mais extrema (60 anos e mais), é consenso que a susceptibilidade às doenças autoimunes da tireoide aumenta claramente com a idade, sendo demonstrado no estudo de Canaris *et al.*, (2000) em que 24% das mulheres com mais de 60 anos apresentam hipotireoidismo, e nos trabalhos de Muller *et al.*, (2001) e Weetman (2003) onde a tireoidite autoimune apresenta tendência para se manifestar após os 50 anos de idade, sendo esta susceptibilidade resultante de alterações na imunorregulação, podendo estar relacionado com o aumento da imunogenicidade da tireoglobulina, atraindo os anticorpos anti-tireoidianos (WEETMAN, 2004).

Já com relação à distribuição dos demais casos, depara-se com cinco de AR, com relação feminino/masculino de 5:0, e distribuição etária entre os 45 a 60 anos e mais; cinco de vitiligo, com relação 1:1,5 para o sexo masculino, com excessão de acometimento de pessoas das faixas etárias de 7 a 14 e 45 a 59 anos; dois casos de psoríase com relação feminino/masculino de 0:2, acometendo indivíduos de 45 a 59 anos; um caso de DM1 com relação 0:1, atingindo a faixa de 60 anos e mais e um caso de LES e de DG, ambos com

relação 1:0, sendo este último acometendo um indivíduo de 45 a 59 anos e o penúltimo um indivíduo de 30 a 44 anos, cujos picos de incidência ratificam a afirmação de Bahillo *et al.*, 2007 de que estas doenças atingem pessoas de todas as idades.

O município de Machacalis (Tabela 9) foi o que apresentou a maior prevalência geral dentre os que foram estudados, e sendo detentor de uma gestão básica da assistência à saúde e ainda sendo o único município da microrregião que não possui distrito, apresentou o maior número de casos de artrite reumatoide (17), tendo uma relação feminino/masculino de 4,6:1, ratificando o que postulou Alarcón, (1995), acometendo em maior quantidade indivíduos com 60 anos e mais, corroborando também a afirmativa de Barros *et al.*, 2006 e Schoels *et al.*, 2010 de que a prevalência da doença é proporcional ao aumento da idade.

**Tabela 9** - Distribuição das doenças autoimunes no Município de Machacalis – 2016.

Município de Machacalis													
Variável	AR	RCUI	DM 1	DA	DG	EA	ES	LES	LP	PFE	Psoríase	TH	Vitiligo
<b>Sexo</b>													
Masculino	3	0	4	0	0	0	0	2	1	1	2	0	3
Feminino	14	1	1	1	6	1	1	3	3	0	5	12	11
<b>Faixa Etária</b>													
7-14	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2
15-29	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
30-44	4	0	2	0	1	0	0	2	1	0	4	4	5
45-59	5	0	0	1	3	0	0	3	2	0	1	5	3
60+	7	0	1	0	2	0	1	0	1	1	1	3	3

**Legenda:** AR: Artrite Reumatoide; RCUI: Retocolite Ulcerativa Idiopática; DM1: Diabetes Mellitus tipo 1; DA: Doença de Addison; DG: Doença de Graves; EA: Espondilite Anquilosante; ES: Esclerose Sistêmica; LES: Lúpus Eritematoso Sistêmico; LP: Líquen Plano; PFE: Pênfigo Foliáceo Endêmico; TH: Tireoidite de Hashimoto.

Alamanos & Drosos (2005) também afirmam que a prevalência da AR tende a aumentar com a idade em ambos os sexos e pode ocorrer em todas as faixas etárias, o que tem correspondido com a distribuição de casos no referido município, com exceção da faixa etária dos 7 aos 14 anos que não houve registro de caso; relatam ainda um pico de maior incidência na quarta e quinta décadas de vida e que a proporção feminino/masculino tende a diminuir em pessoas com a idade superior a 50 anos. Presume-se que os homens tenham algum fator de proteção ainda não identificado, embora o possam perder com o passar da idade e, que, nas mulheres, fatores hormonais possam exercer um fator patogênico (McMURRAY, 2001).

Figuram entre os mais prevalentes os casos de vitiligo (14), com relação feminino/masculino de 5,5:1,5, prevalecendo o maior número de casos na faixa de 30 a 44 anos; e as DAIT: TH (12) com maior acometimento na faixa etária dos 45 a 59 anos, com relação feminino/masculino de 12:0, e DG (6), apresentando a mesma faixa etária de maior acometimento de TH e também demonstrando uma relação por sexo negativamente masculina (6:0), ratificando que esta proporção seja consensualmente desproporcional pelo possível efeito dos hormônios sexuais no sistema imune, onde os estrógenos teriam papel exacerbador para as mulheres e a testosterona efeito protetor para os homens. Além disso, o uso de contraceptivos orais também foi envolvido como outro fator que contribuiria para a maior prevalência de DAIT no sexo feminino (PRUMMEL *et al.*, 2004).

Apesar de ser o segundo mais populoso município, Pavão (Tabela 10) apresentou a quarta posição na microrregião com relação à prevalência geral, com um maior número de casos de vitiligo (12 casos), mostrando uma relação feminino/masculino de 1:3, o que condiz com a evidência de que a maior prevalência de acometidos é do sexo masculino, ainda que o sexo feminino constitua maioria da referida população, contrariando ainda a postulação de Halder (2009) de que ambos os sexos são igualmente afetados. Com relação à faixa etária dos acometidos, os casos encontrados se concentram nos extratos etários de 45 a 59 anos (6) e de 60 anos mais (6), convergindo o maior número de casos nessas faixas etárias mais extremas.

**Tabela 10** - Distribuição das doenças autoimunes no Município de Pavão – 2016.

Município de Pavão										
Variável	AR	RCUI	DM 1	DG	ES	LES	PFE	Psoríase	TH	Vitiligo
<b>Sexo</b>										
Masculino	6	1	2	3	0	1	1	1	1	9
Feminino	3	0	1	4	1	2	0	6	4	3
<b>Faixa Etária</b>										
7-14	1	0	0	2	0	0	0	1	0	0
15-29	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0
30-44	1	1	1	3	0	1	0	3	1	0
45-59	2	0	0	1	0	2	1	1	2	6
60+	5	0	1	1	1	0	0	1	1	6

**Legenda:** AR: Artrite Reumatoide; RCUI: Retocolite Ulcerativa Idiopática; DM1: Diabetes Mellitus tipo 1; DG: Doença de Graves; ES: Esclerose Sistêmica; LES: Lúpus Eritematoso Sistêmico; PFE: Pênfigo Foliáceo Endêmico; TH: Tireoidite de Hashimoto.

No estudo recente realizado por Silverberg (2014), com 350 pacientes portadores de vitiligo com idade entre 0 e 17 anos, e, quando avaliados apenas os pacientes com 15 anos ou mais, mostrou que o impacto na qualidade de vida parece ser maior com o aumento da idade, e, mesmo não havendo acometimento pela doença de pessoas nas idades precoces do referido município, ainda assim acredita-se que os portadores das faixas de 45 a 60 anos e mais possivelmente tenham apresentado o início da doença em diferentes idades da vida, com média de aparecimento ao redor dos 20 anos, como sugerem Lernere Nordlund e colaboradores.

Mesmo tendo maior acessibilidade geográfica em comparação aos demais, por ter maior proximidade com a sede da macrorregião, o município de Pavão de forma circumspecta, por sua vez apresentou nove casos de AR, com relação 1,5:3, acometendo principalmente pessoas de 60 anos e mais; sete casos de psoríase e DG, sendo o primeiro com relação 6:1, acometendo preponderantemente pessoas da faixa de 30 a 44 anos e o segundo com relação 2:1,5, acometendo também a mesma faixa etária; três casos de LES, com relação 2:1, afetando indivíduos de 45 a 59 anos e de DM1 com relação 1:2, afetando principalmente pessoas na faixa dos 15 aos 44 anos, concordando com Bahillo *et al.*, (2007) que afirma que essas doenças podem ocorrer em qualquer idade.

O maior número de portadores de DAI deste município é eminentemente masculino, e mais curioso ainda foi a identificação da inversão da tendência da proporção por sexo da artrite reumatoide (1,5:3), confrontando com o que foi observado por outros pesquisadores consultados (ALARCÓN, 1995; SILMAN, 2002; DA MOTA *et al.*, 2010). Silman e Pearson (2002) afirmam que em pacientes masculinos com AR, os níveis de hormônios sexuais, em especial a testosterona, são mais baixos do que em homens sem AR, indicando um possível papel imunomodulador, atuando na ativação de respostas associadas às células Th2 e células B (VERTHELYI, 2006).

O município de Santa Helena de Minas (Tabela 11) também apresentou uma prevalência subestimada, devido ao fato de não se ter conseguido a tempo autorização dos órgãos competentes para inclusão de sua população indígena neste estudo, uma vez que possui a segunda maior população indígena da microrregião, correspondendo a 11,64 % do total. Apresentou maior prevalência de TH (13 casos), estando 100% dos casos ligados ao sexo feminino, atingindo, sobretudo, pessoas na faixa etária de 60 anos e mais, ratificando ainda a tendência de que a prevalência da doença é proporcional ao aumento da idade, como se pode notar com o início do pico de incidência dos 15 aos 29 anos e sua evolução ascendente até o extremo (60 anos e mais).

**Tabela 11** - Distribuição das doenças autoimunes no Município de Santa Helena de Minas – 2016.

Município de Santa Helena de Minas									
Variável	AR	DG	EA	LES	MG	Psoríase	PTI	TH	Vitiligo
<b>Sexo</b>									
Masculino	0	0	1	0	1	1	0	0	2
Feminino	1	3	0	2	0	2	1	13	1
<b>Faixa Etária</b>									
7-14	0	0	0	0	0	1	0	0	0
15-29	0	1	0	1	0	0	0	1	0
30-44	0	0	0	1	0	0	0	3	1
45-59	1	0	0	0	0	0	1	4	2
60+	0	2	1	0	1	2	0	5	0

**Legenda:** AR: Artrite Reumatoide; DG: Doença de Graves; EA: Espondilite Anquilosante; LES: Lúpus Eritematoso Sistêmico; MG: Miastenia Gravis; PTI: Púrpura Trombocitopênica Idiopática; TH: Tireoidite de Hashimoto.

Ratificando a importância do principal fator ambiental na patogênese da TH e de sua maior incidência na faixa etária mais acometida (60 anos e mais) no referido município, Laurberg *et al.*, (2001) e Papanastasiou *et al.*, (2007) relatam que em regiões onde a ingestão de iodo é elevada, como no Japão, a incidência de TH é maior, assim como é quando comparada às regiões onde a ingestão de iodo é normal ou relativamente baixa. A prevalência de positividade para anticorpos tireoidianos antimicrosomais foi de 25% em idosas residentes em Worcester, Massachusetts, área suficiente em iodo, já no referido município o percentual de idosas acometidas chega a 38%, enquanto em Reggio Emilia, Itália, área deficiente em iodo, a positividade foi menor que 1%, segundo esses autores.

O município de Santa Helena de Minas registrou ainda três casos de vitiligo com relação masculina positiva (1:2), acometendo pessoas de 30 a 59 anos; além de três casos de Psoríase e DG, ambas com relação feminina positiva, tendo a primeira proporção de 2:1 e com faixa etária predominante de 60 anos e mais, já a segunda, com uma relação 3:0, afetando também um maior número de pessoas acima de 60 anos; além de dois casos femininos de LES. Apresentou ainda um caso masculino de EA e MG, e um caso feminino de PTI e de AR. Estudos têm demonstrado que a incidência da artrite reumatoide vem diminuindo ao longo do tempo em praticamente todo o mundo e que fatores cruciais como gestação, devido ao

aumento do estrogênio e progesterona, período pós-ovulatório, mulheres multíparas e uso de anticoncepcionais, podem exercer efeito protetor contra esta doença, afetando assim sua prevalência (GUTHRIE *et al.*, 2010).

Umburatiba (Tabela 12) foi o município que apresentou a segunda maior prevalência geral, dada sua pequena população (2.718 hab.) e a grande distância com relação aos polos micro e macrorregional, mostrando um maior número de casos de TH (6), com uma relação sexo feminino/masculino de 5:1, confirmando que o sexo feminino confere maior susceptibilidade ao desenvolvimento da doença; acometendo principalmente pessoas na faixa etária dos 30 aos 44 anos, corroborando a evidência de que a maioria das pessoas que desenvolve esse tipo de patologia está em fase produtiva da vida (ROSE, 2002).

**Tabela 12** - Distribuição das doenças autoimunes no Município de Umburatiba – 2016.

Município de Umburatiba											
Variável	AP	AR	RCUI	DM 1	DC	DG	LES	LP	Psoríase	TH	Vitiligo
<b>Sexo</b>											
Masculino	0	1	1	1	1	0	0	1	0	1	1
Feminino	1	1	0	2	0	1	1	0	3	5	1
<b>Faixa Etária</b>											
7-14	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
15-29	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
30-44	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1
45-59	1	0	1	1	0	0	1	0	1	2	0
60+	0	2	0	0	0	1	0	1	2	1	1

**Legenda:** AP: Artrite Psoriásica; AR: Artrite Reumatoide; RCU: Retocolite Ulcerativa Idiopática; DM 1: Diabetes Mellitus tipo 1; DC: Doença Celíaca; DG: Doença de Graves; LES: Lúpus Eritematoso Sistêmico; LP: Líquen Plano; TH: Tireoidite de Hashimoto.

Apesar do mínimo número de casos de tireoidite de Hashimoto na faixa etária de 60 anos e mais no município de Umburatiba a sua incidência é maior em idosos e entre as mulheres como pode ser observado na tabela acima, sabendo-se que a frequência dos anticorpos chega a 33% em mulheres com 70 anos ou mais, segundo Medeiros *et al.*, (2006). Klintschar e seus colaboradores (2001) relatam que o que pode explicar essa maior susceptibilidade do sexo feminino pela doença seja o microquimerismo fetal, conceito que envolve a transferência de células fetais para a circulação materna, constituindo um

mecanismo que poderia estar envolvido na maior preponderância feminina, uma vez que estas células poderiam permanecer por longo período e participar do desencadeamento da autoimunidade tireoidiana na vida adulta.

Devido à razão entre a sua reduzida população e a ocorrência contida de doenças identificadas, proporcionalmente foi a que obteve o maior impacto epidemiológico, considerando a ocorrência de três casos de psoríase e de DM1, tendo ambas, respectivamente relação feminina positiva (3:0), (3:1), acometendo indivíduos de 45 a 60 anos e mais no primeiro caso e no segundo, atingindo pessoas de 7 a 29 anos, confirmando seu caráter infanto-juvenil, uma vez que desenvolve-se mais frequentemente durante a infância e adolescência, mas que também pode aparecer na idade adulta (NOTKINS *et al.*, 2002). Além de dois casos de vitiligo e de AR (ambos com a mesma relação: 1:1), acometendo no primeiro caso pessoas da idade entre 30 a 60 anos e mais, já no segundo atingindo pessoas acima de 60 anos, apresentando um caso masculino de DC na faixa dos 7 a 14 anos, de RCUI na faixa de 45 a 59 anos e LP na de 60 anos e mais; já os únicos casos femininos são de AP e LES, ambos na faixa de 45 a 59 anos e de DG na faixa de 60 anos e mais.

A distribuição das doenças autoimunes se deu de forma bastante homogênea entre os municípios, porém com uma heterogênea proporção por sexo, prevalecendo o feminino sobre o masculino, já no que se refere ao pico de incidência da maioria das doenças, observa-se um maior acometimento de pessoas em idade adulta, apresentando tendência ascendente com o avançar da idade, evidenciando a característica particular dos determinantes intrínsecos envolvidos no processo epidêmico dessas morbidades que dão a seus quadros uma patognomonía de curso lento, progressivo, permanente e irreversível, além de uma marcante plasticidade entre os polos de exacerbação e remissão.

Diante do espectro das doenças identificadas, pode-se considerar o quadro das doenças autoimunes nesta microrregião como um problema de saúde pública relevante, não pela magnitude, mas por sua transcendência. Daí a importância de que os sistemas de saúde locais venham a realizar e monitorar seus levantamentos e estudos de prevalência com amplitude e regularidade, pois somente dessa maneira poderemos almejar um dia compor estudo epidemiológico que tenha credibilidade e representatividade do país como um todo; isto a partir de um estudo microrregional que ilustre a realidade epidemiológica das várias regiões do Brasil, já que suas dimensões são continentais.

Quanto à comparação das prevalências, depreende-se que as taxas de vitiligo, pênfigo foliáceo endêmico e de esclerose múltipla do presente estudo foram superiores à de alguns estudos – nacional e regional respectivamente; já com relação à artrite reumatoide,

lúpus eritematoso sistêmico e esclerodermia, suas prevalências foram superiores a algumas estimativas mundiais de estudos realizados anteriormente, reforçando a importância e a necessidade de investimento em levantamentos epidemiológicos para o devido conhecimento do cenário epidemiológico local e regional.

Apesar do ganho de autonomia dos municípios em suas gestões de saúde, presume-se que a atenção primária microrregional poderia enfrentar dificuldades para o monitoramento do presente levantamento epidemiológico devido a sua alta dependência do setor privado para firmar os diagnósticos dessas condições, já que o principal nó crítico para os municípios de pequeno porte segundo Silva e colaboradores (2017) é a falta de acesso a consultas especializadas, sendo sua principal consequência a alta demanda reprimida por consultas especializadas, gerando conseqüentemente, um longo tempo de espera entre a consulta, o diagnóstico e a intervenção nos agravos, alta sobrecarga de responsabilidade e atribuições para os municípios, dificultando a tentativa de que tal levantamento se consolide efetivamente como planejamento estratégico situacional em seus diferentes territórios.

Outros reais desafios para esse contínuo são a falta de qualidade nos registros dos atendimentos realizados na atenção primária e até mesmo a inexistência destes, além do mau funcionamento do sistema de contrarreferência dos casos referenciados à atenção secundária da rede particular de saúde, o que Segundo Souza e colaboradores (2002), se torna difícil de proceder com as respectivas estimativas de prevalência, em função das deficiências dos sistemas de registro de dados, bem como da impossibilidade do acesso às informações de fora do sistema público de saúde. Assim sendo, não se dispõe de informações precisas sobre todos os novos casos dessas doenças, nem sobre as dimensões da própria população de referência.

Neste sentido, para que se identifique a distribuição e a gravidade dessas morbidades na referida microrregião, os levantamentos epidemiológicos engendrados devem fornecer subsídios para o planejamento, intervenção e avaliação das ações de controle e tratamento desses agravos. Além do mais é igualmente necessário um correto tratamento dos dados coletados de modo a fornecer uma gama de informações relativas à prevalência dessas doenças.

Assim, a organização do sistema de saúde poderá se beneficiar com esses levantamentos, prescindindo as tomadas de decisões baseadas apenas na subjetividade e no senso comum dos gestores (ROUQUAYROL, 2006). Ao contrário disso, irá se pautar no apoio técnico, científico e objetivo, atendendo aos critérios geográficos, demográficos, sociais, econômicos, sanitários, clínicos e epidemiológicos em que as complexas demandas dos possíveis e diferentes cenários exigirem.



## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo apresentou pela primeira vez um levantamento epidemiológico que ensejou a estimativa da prevalência geral e específica de doenças autoimunes na microrregião de saúde de Águas Formosas - Minas Gerais, Brasil. Foram identificados 407 portadores usuários do sistema único de saúde no período de janeiro a dezembro de 2016, tendo uma prevalência geral de 673,6 casos por 100.000 habitantes (0,67%). Um total de 24 diferentes doenças autoimunes foi relacionado, sendo as mais prevalentes a tireoidite de Hashimoto, seguidas de vitiligo e artrite reumatoide.

Os municípios de Machacalis, Umburatiba e Crisólita apresentaram as prevalências mais elevadas, com destaque para o maior índice encontrado na zona urbana. Em relação ao sexo, o feminino foi o mais prevalente. A cor parda e a faixa etária de 60 anos e mais também se destacaram em relação ao maior número de casos. Quanto à escolaridade houve predomínio do ensino fundamental incompleto, sendo os casados os mais acometidos.

Num país com ampla desigualdade social e regional como o Brasil, mudanças na forma de abordagem das doenças autoimunes, são certamente um dos maiores desafios do sistema único de saúde atual. Não basta apenas detectar e identificar os portadores, é preciso criar condições de rastreamento e diagnóstico precoce para subsidiar a efetividade dos levantamentos epidemiológicos e das estimativas de prevalência a serem envidados, o que implica na qualificação e preparo dos profissionais da atenção primária à saúde, além de investimentos em infraestrutura para os locais de atendimento.

O estudo do perfil epidemiológico supramencionado constitui medida sine qua non para o devido conhecimento e tomada de decisão necessários às intervenções em saúde, possibilitando a descrição de suas características sociodemográficas, de forma a conhecer a tendência e transcendência dessas morbidades tanto no campo individual quanto no coletivo. Estudos desse tipo deveriam ser mais explorados no país, o que os tornariam imprescindíveis para auxiliar em futuros planejamentos para os gestores das políticas públicas de saúde com vista a uma melhor seleção e aplicação mais apropriadas de intervenções e na utilização de recursos.

Ademais, outros estudos são necessários para melhor elucidar a influência dos fatores ambientais sobre a prevalência das doenças autoimunes nesta e em outras localidades do Brasil, subsidiando sobremaneira o aprofundamento da nossa compreensão sobre sua epidemiologia.



## REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. **Cellular and Molecular Immunology: with student consult.** Online: Access. Saunders, 2010.

ABERER, E.; NEUMANN, R.; STANEK, G. **Is localised scleroderma a *Borrelia* infection?** *Lancet*, v. 11, p. 278, 1985.

ABE, T; NAKAJIMA, A; MATSUNAGA, M; SAKURAGI, S; KOMATSU, M. **Decreased tear lactoferrin concentration in patients with chronic hepatitis C.** *British Journal of Ophthalmology*. v. 83, n. 6, p. 684-687, 1999.

ABRAHAMSON, P. E.; HALL, S. A.; FEUDJO-TEPIE, M.; MITRANI-GOLD, F. S.; LOGIE, J. **The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura among adults: a population-based study and literature review.** *European Journal of Haematology*, Chichester, v. 83, n.2, p. 83-89, 2009.

ACADEMIA BRASILEIRA DE NEUROLOGIA. Disponível em 10 de novembro 2016. Acessado em: <<http://abneuro.org.br/>>. Acessado em 11 de novembro 2016.

AGARWAL, S. K; REVEILLE, J. D. **The genetics of scleroderma (systemic sclerosis).** *Current opinion in Rheumatology*, v. 22, p. 133-138, 2010.

AGMON-LEVIN, N.; LIAN, Z.; SHOENFELD, Y. **Explosion of autoimmune diseases and the mosaic of old and novel factors.** *Cellular and Molecular Immunology*. v. 8, p. 189-192, 2011.

AGUIAR, A. A.; CARVALHO, A. F.; COSTA, C. M.; FERNANDES, J. M.; D'ALMEIDA, J. A.; FURTADO, L. E.; CUNHA, F. M. **Myasthenia gravis in Ceará, Brazil: clinical and epidemiological aspects.** *Arquivo de Neuropsiquiatria*, v. 68, n. 6, p. 843-848, 2010.

AGUILERA, S. L. V. U.; FRANÇA, B. H. S.; MOYSÉS, S. T.; MOYSÉS, S. J. **Iniquidades intermunicipais no acesso e utilização dos serviços de atenção secundária em saúde na região metropolitana de Curitiba.** *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 17, n. 3, p. 654-667, 2014.

AIDAR, R. C. *et al.* **Potencial evocado miogênico vestibular: novas perspectivas diagnósticas em Esclerose múltipla.** *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, v. 71, n. 1, p. 48-54, 2005.

AIELLO, M.; RAMPELLO, A.; GRANELLA, F. *et al.* **Cough efficacy is related to the disability status in patients with multiple sclerosis.** *Respiration*, v. 76, n. 3, p. 311-316, 2008.

ALABI, G. O.; AKINSANYA, J. B. **Líquen Planus em África tropical.** *Medicina Tropical e Geográfica*, v. 33, n. 2, p. 143-147, 1981.

ALAMANOS, Y.; DROSOS, A. A. **Autoimmunity Reviews**, v. 4, n. 3, p. 130-136, 2005.

ALAMANOS, Y.; PAPADOPOULOS, N. G.; VOULGARI, P. V.; KARAKATSANIS, A.; SIOZOS, C.; DROSOS, A. A. **Epidemiology of ankylosing spondylitis in northwest Greece. 1983–2002.** *Rheumatology*, v. 43, p. 615–618, 2004.

ALAMANOS, Y.; PAPADOPOULOS, N. G.; VOULGARI, P. V.; SIOZOS, C.; PSYCHOS, D. N.; TYMPANIDOU, M. *et al.* **Epidemiology of psoriatic arthritis in northwest Greece. 1982–2001.** *Journal of Rheumatology*, v. 30, p. 2641–2644, 2003

ALARCÓN, G. S. **Epidemiology of rheumatoid arthritis.** *Rheumatic Disease Clinics of North America*, v. 21, p. 589-604, 1995.

ALAZRAQUI, M.; MOTA, E.; SPINELLI, H. **Sistemas de informação em saúde: de sistemas fechados à cidadania social: um desafio na redução de desigualdades na gestão local.** *Caderno de Saúde Pública*, v. 22, n. 12, p. 2693-2702, 2006.

ALEXANDER-WILLIAMS, J. **Doença de Crohn.** In: COELHO, J. C. U. *Aparelho digestivo: clínica e cirurgia.* 2. ed. Rio de Janeiro, RJ: Medsi, p. 525-535, 1996.

ALLCOCK, R. J.; FORREST, I.; CORRIS, P. A.; CROOK, P. R.; GRIFFITHS, I. D. **A study of the prevalence of systemic sclerosis in northeast England.** *Rheumatology*, v. 43, p. 596–602, 2004.

AL-MULLA, N.; BENER, A.; AMER, A. *et al.* **Púrpura trombocitopênica idiopática na infância: estudo de base populacional no Catar.** *The Journal of Pediatrics*, v. 85, n. 3, p. 269-272, 2009.

AMINO, N.; TADA, H.; HIDAKA, Y. **Chronic (Hashimoto`s) thyroiditis.** In: BURGER, H.; JAMESON, J.; LORIAUX, D. *et al.* *Endocrinology.* 4a edição. WB Saunders Company, 1471-1478, 2001.

ANDRADE, C. J. N. **Influência dos fatores socioeconômicos e afetivo-emocionais no controle glicêmico de crianças com diabetes mellitus tipo 1.** 2013. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, Universidade Federal da Bahia. Salvador, 2013.

ALONSO, M. D.; LLORCA, J.; MARTINEZ-VAZQUEZ, F. *et al.* **Systemic lupus erythematosus in northwestern Spain: a 20-year epidemiologic study.** *Medicine*, Baltimore, v. 90, p. 350-358, 2011.

ALVES, C.; SOUZA, M.; CHAVES, C. **Metformina como tratamento coadjuvante à insulina em adolescentes com diabetes mellitus tipo 1.** *Revista Brasileira de Medicina*, Rio de Janeiro, v. 68, n. 10, p. 539-543, 2006.

ALVES, C. A. *et al.* **Percalços de um estudo da prevalência de esclerose múltipla no estado do Rio de Janeiro.** *Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria*, v. 7, n. 3, p. 103-111, 2013.

ALVES-LEON, S. V. *et al.* **Multiple sclerosis outcome and morbi-mortality of a Brazilian cohort patients.** *Arquivo de Neuro-Psiquiatria*, São Paulo, v. 66, p. 671-677, 2008.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. **Diagnosis and classification of diabetes.** *Diabetes Care*, v. 30, (Suppl 1), p. S42-S47, 2007.

ANDRIANAKOS, A.; TRONTZAS, P.; CHRISTOYANNIS, F.; DANTIS, P.; VOUDOURIS, C.; GEORGOUNTZOS, A. *et al.* **Prevalence of rheumatic diseases in Greece: a crosssectional population based epidemiological study. The ESORDIG Study.** *Journal of Rheumatology*, v. 30, p. 1589–1601, 2003.

AOKI, V.; MILLIKAN, R. C.; RIVITTI, E. A.; HANS-FILHO, G.; EATON, D. P.; WARREN, S. J. P. *et al.* **Environmental risk factors in endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem).** *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*, v. 9, n. 1, p. 34-40, 2004.

AOKI, V. *et al.* **Perfil histórico da imunopatogenia do pênfigo foliáceo endêmico (fogo selvagem).** *Anais Brasileiros de Dermatologia*, Rio de Janeiro, v. 80, n. 3, p. 287-292, 2005.

APOSTOLOU, I.; SARUKHAN, A. *et al.* **Origin of regulatory T cells with known specificity for antigen.** *Nature Immunology*, v. 3, p. 756-763, 2002.

ARAGONA, P; MAGAZZU, G; MACCHIA, G; BARTOLONE, S; DI PASQUALE, G; VITALI, C; FERRERI, G. **Presence of antibodies against Helicobacter pylori and its heatshock protein 60 in the serum of patients with Sjogren's syndrome.** *Journal of Rheumatology*, v. 26, n. 6, p. 1306-1311, 1999.

ARAÚJO, S. E. A.; OLIVEIRA, J. R. O.; MOREIRA, J. P. T.; HABR-GAMA, A.; CERSKI, C. T. S.; CASERTA, N. M. G. **Doença de Crohn Intestinal: Manejo. Projeto Diretrizes.** Associação Médica Brasileira. Conselho Federal de Medicina. São Paulo. 2008.

ASHERSON, R. A.; CERVERA, R.; PIETTE, J. C.; SHOENFELD, Y.; ESPINOSA, G.; PETRI, M. A. *et al.* **Catastrophic antiphospholipid syndrome: clues to the pathogenesis from a series of 80 patients.** *Medicine (Baltimore)*, v. 80, p. 355-377, 2001.

ASLANIAN, F. M.; LISBOA, F. F.; IWAMOTO, A.; CARNEIRO, S. C. **Clinical and epidemiological evaluation of psoriasis: clinical variants and articular manifestations.** *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, v. 19, p. 141-142, 2005.

ATKINSON, M. A.; EISENBARTH, G. S. **Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment.** *Lancet*, v. 358, n. 9277, p. 221-229, 2001.

AZEVEDO, AMANDA CAMURÇA. **Levantamento epidemiológico em saúde bucal no município de Bayeux- PB: modelos de regressão logística para tomada de decisão./** Amanda Camurça Azevedo [dissertação], Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa- PB, 131f, 2010.

AZULAY-ABULAFIA, L. *et al.* **Afeções Dermatológicas de A a Z.** In: \_\_\_\_\_. *Atlas de Dermatologia da Semiologia ao Diagnóstico.* Rio de Janeiro: Elsevier, Seção 3, p. 719- 720, 2007.

- BAHÍLLO, M.P.; HERMOSO, F.; OCHOA, C. *et al.* **The Castilla-Léon childhood type 1, diabetes epidemiology study. Incidence and prevalence of type 1 diabetes in children aged 15yr in Castilla-Léon (Spain).** *Pediatric Diabetes*, v. 8, p. 369-373, 2007.
- BAKER, G. H. B. **Psychological factors and immunity.** *Journal of Psychosomatic Research*, v. 31, p.1-10, 1987.
- BAKLAND, G.; NOSSENT, H. C.; GRAN, J. T. **Incidence and prevalence of ankylosing spondylitis in Northern Norway.** *Arthritis and rheumatism*, v. 53, n. 6, p. 850-855, 2005.
- BAMBAUER, R.; LATZA, R.; BAMBAUE, C. *et al.* **Therapeutic apheresis in autoimmune diseases, Open Access Rheumatology: Research and Reviews**,v. 5, p. 93-103, 2013.
- BAPTISTA, M. L. **Doença celíaca: uma visão contemporânea.** *Pediatrics*. São Paulo, v. 28, n. 4, p. 262-271, 2006.
- BARBIERI, D. **Doenças inflamatórias intestinais.** *Jornal de Pediatria*, v. 76, n. 2, p. 173-180, 2000.
- BARBOSA, D. C. M. **Sistemas de informação em saúde: a percepção e a avaliação dos profissionais diretamente envolvidos na atenção básica de Ribeirão Preto/SP [dissertação].** Ribeirão Preto (SP): Universidade de São Paulo, 2006.
- BARRAVIERA, S. R. **Pênfigo Foliáceo Endêmico.** In: CIMERMAN, S.; CIMERMAN, B. *Medicina tropical*. São Paulo: Atheneu, p. 647-653, 2003.
- BARTALENA, L.; TANDA, M. L.; PIANTANIDA, E.; LAI, A.; PINCHERA, A. **Relationship between management of hyperthyroidism and course of the ophthalmopathy.** *Journal of Endocrinological Investigation*, v. 27, n. 3, p. 288-294, 2004.
- BARKER, J. M. *et al.* **Clinical characteristics of children diagnosed with type 1 diabetes through intensive screening and follow-up.** *Diabetes Care*, Alexandria, v. 27, n. 6. p. 1399-1404, 2004.
- BAUMGART, D. C.; CARDING, S. R. **Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology.** *Lancet*, v. 369, p. 1627-1640, 2007.
- BEHELLI, L. M.; HADDAD, N.; PIMENTA, W. P. *et al.* **Epidemiological survey of skin diseases in schoolchildren living in the Purus Valley (Acre State, Amazonia, Brazil).** *Dermatologica*, v. 163, p. 78-93, 1981.
- BECKER, ROZE MARY RIBAS. **Interação entre fatores ambientais e a variação no gene da apolipoproteína (APOE) na determinação da suscetibilidade à fibromialgia/ Roze Mary Ribas Becker [dissertação],** Novo Hamburgo (RS): Centro Universitário Feevale, 2008, 46p.
- BÉLAND, K.; LAPIERRE, P.; ALVAREZ, F. **Influence of genes, sex, age and environment on the onset of autoimmune hepatitis.** *World Journal of Gastroenterology*, v. 15, n. 9, p. 1025- 1034, 2009.

BELTRÁN, C. *et al.* **Papel del sistema inmune em el desarrollo de las enfermedades inflamatorias intestinales.** *Gastrologia Latinoamericana*, v. 16, n. 3, p. 229-242, 2005.

BERTH-JONES, J. **The use of ciclosporin in psoriasis.** *Journal of Dermatological Treatment*, v. 16, n. 5-6, p. 258-277, 2005.

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.** *Endocrine Reviews*, v. 23, p. 327-64, 2002.

BEZERRA, E. L. M.; VILAR, M. J. P.; BARBOSA, O. F. C.; SANTOS, S. Q.; CASTRO, M. A.; TRINDADE, M. C. *et al.* **Lúpus eritematoso sistêmico (LES): perfil clínico-laboratorial dos pacientes do Hospital Universitário Onofre Lopes (UFRN-Natal/Brasil) e índice de dano nos pacientes com diagnóstico recente.** *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 45, n. 6, p. 339-342, 2005.

BINDRA, A.; BRAUNSTEIN, G. **Thyroiditis.** *American Family Physician*, v. 73, p. 1769-1776, 2006.

BISPO, KARLLA CHRISTINA DE ALBUQUERQUE. **A rede de atenção às urgências numa microrregião de saúde do interior da Bahia/Karlla Christina de Albuquerque** [dissertação], Jequié – Universidade Estadual do Sudoeste do Bahia, 99f, 2013.

BLANCHETTE, V.; BOLTON-MAGGS, P. **Childhood Immune Thrombocytopenic Purpura: Diagnosis and Management.** *Pediatric Clinics of North America*, v. 55, p. 393–420, 2008.

BOGDANOS, D. P.; SMYK, D. S.; RIGOPOULOU, E. I.; MYTILINAIIOU, M. G.; HENEGHAN, M. A.; SELMI, C.; GERSHWIN, M. E. **Twin studies in autoimmune disease: genetics, gender and environment.** *Journal of Autoimmunity*, v. 38, n. 2, p. 156-169, 2012.

BONO, W.; DUPIN, N. **Localized scleroderma (morphea).** *Presse Médicale*, v. 35, p. 1923-1928, 2006.

BORBA, E. F. *et al.* **Consenso de Lúpus Eritematoso Sistêmico.** *Revista Brasileira de Reumatologia*, São Paulo, v. 48, n. 4, p. 196-207, 2008.

BORDAS, JULVE J. M.; BENAVENT, AREU J. **Polimialgia reumática.** *FMC*, v. 1, p. 463-470, 1994.

BORTOLUZZI, M. C.; BAYER, J. H. B.; GALLON, S. M.; ÂRMENIO, M. F.; GIUSTI, A. **O que o cirurgião-dentista deveria saber sobre a síndrome de Raynaud.** *Revista Brasileira de Patologia Oral*, v. 4, n. 3, p. 172-176, 2005.

BOULETREAU, P.; ORDONNEZ, I.; ORGIAZZI, J.; BRETON, P.; FREIDEL, M. **Grave's ophthalmopathy: therapeutic strategy. Review of 30 patients.** *Revue de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-faciale*, v. 106, n. 2, p. 75-82, 2005.

- BRADLEY, L. M. **Migration and T-lymphocyte effector function**. *Current Opinion Immunology*, v. 15, n. 3, p. 343-348, 2003.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de Saúde Bucal. Projeto SB Brasil 2003. **Condições de saúde bucal da população brasileira 2002-2003: resultados principais**. Brasília, DF, 68p, 2004.
- Brasil. Ministério da Saúde (MS). **Portaria MS/GM nº 399, de 22 de fevereiro de 2006**. Pacto pela Saúde. Diário Oficial da União 2006.
- Brasil. Ministério da Saúde (MS), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). **Protocolos de encaminhamento da Atenção Básica para Atenção Especializada – Endocrinologia e Nefrologia**. Brasília: MS, UFRGS, v. 1, 2015.
- BRASIL. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Conselho Nacional de Saúde. **Normas Regulamentadoras de Pesquisa envolvendo seres humanos**. Resolução nº 196, de 1996 – CNS. Brasília: Ministério da Saúde, 1996. Disponível em: < [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/1996/res0196\\_10\\_10\\_1996.html](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/1996/res0196_10_10_1996.html)>. Acesso em 13 de janeiro de 2016.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução nº 466, de 2012**. Dispõe sobre diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos [online]. Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, seção I, P. 59-62, jun. 2013. Disponível em: < <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>>. Acesso em 12 de janeiro de 2016.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Guia de vigilância epidemiológica**. Série A. Normas e Manuais Técnicos 7ª edição, Brasília: Ministério da Saúde; 2009b. 24p.
- BRITO-ZERÓN, P.; RAMOS-CASALS, M. **Prognosis of patients with primary Sjögren's syndrome**. *Med Clin*, v. 130, n. 3, p. 109-115, 2008.
- BUCHANAN, G. R.; ADIX, L. **Grading of hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura**. *Journal of Pediatrics*, v. 141, n. 5, p. 683-688, 2002.
- CALLEGARO, D.; GOLDBAUM, M.; MORAIS, L.; TILBERY, C. P.; MOREIRA, M. A.; GABBAI, A. A. *et al.* **The prevalence of multiple sclerosis in the city of São Paulo, Brazil, 1997**. *Acta Neurologica Scandinavica*, Chichester, v. 104, n. 4, p. 208-213, 2001.
- CANARIS, G. J. *et al.* **The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study**. *Archives Internal of Medicine*, v. 160, p. 506-534, 2000.
- CANTINI, F.; NICCOLI, L.; NANNINI, C.; KALOUDI, O.; BERTONI, M.; CASSARÀ, E. **Psoriatic arthritis: a systematic review**. *International Journal of Rheumatic Diseases*, v. 13, n. 4, p. 300-317, 2010.
- CARAYANNIOTIS, G. **Recognition of thyroglobulin by T cells: the role of iodine**. *Thyroid*, v. 17, p. 963-973, 2007.

CARBONE, L. D.; COOPER, C.; MICHELET, C. J.; ATKINSON, E. J.; O'FALLON, W. M. & MELTON, L. J. **Ankylosing spondylitis in Rochester, Minnesota, 1935–1989. Is the epidemiology changing?** *Arthritis & Rheumatology*, v. 35, p. 1476–1482, 1992.

CASADEVALL, A.; PIROFSKI, L. **New Concepts in Antibody-Mediated Immunity.** *Infection and Immunity*, v. 72, p. 6191-6196, 2004.

CATASSI, C.; RÄTSCHE, I.-M.; FABIANI, E.; ROSSINI, M.; BORDICCHIA, F.; CANDELA, F.; COPPA, G. V.; , P. L. **Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg.** *Lancet*, v. 343, p. 200, 1994.

\_\_\_\_\_. CENSO DEMOGRÁFICO 2010. Disponível em:  
<<http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010/MG2010.pdf>>. Acesso em: 20 de abril 2016.

CERVERA, R.; PIETTE, J. C.; FORNT, J. **Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients.** *Arthritis & Rheumatology*, v. 46, p. 1019- 1027, 2002.

CERVERA, R.; ASHERSON, R. A. **Antiphospholipid Syndrome.** In: SHOENFELD, Y.; CERVERA, R.; GERSHWIN, G. E, editors. *Diagnostic Criteria in Autoimmune Diseases.* Totowa, NJ: Humana Press, p. 9–14, 2008.

CHERIN, P.; CHOSIDOW, O.; HERSON, S. **Polymyosites et dermatomyosites.** *Actualités. Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, v. 122, p. 447-454, 1995.

CHERIN, P.; MARIE, I.; MICHALLET, M.; PELUS, E. *et al.* **Management of adverse events in the treatment of patients with immunoglobulin therapy: A review of evidence.** *Autoimmunity Reviews*, v. 15, n. 1, p. 71-81, 2016.

CHIFFLOT, H.; FAUTREL, B.; SORDET, C.; CHATELUS, E.; SIBILIA, J. **Incidence and prevalence of systemic sclerosis: a systematic literature review.** *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, v. 37, p. 223–235, 2008.

CHOGLE, A. R.; CHAKRAVARTY, A. **Cardiovascular events in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: emerging concepts, early diagnosis and management.** *Journal of the Association of Physicians of India*, v. 55, p. 32-40, 2007.

CHO, J. H. **The genetics and immunopathogenesis of inflammatory bowel disease.** *Nature Reviews Immunology*, v. 8, p. 458- 466, 2008.

CHOU, C. T. **Factors affecting the pathogenesis of ankylosing spondylitis.** *Chinese Medical Journal*, v. 114, n. 2, p. 211-212, 2001.

CHRISTEN, U. *et al.* **Viral triggers for autoimmunity: is the glass of molecular mimicry half full or half empty?** *Journal of Autoimmunity*, v. 34, n. 1, p. 38-44. 2010.

CHRISTOPHERS, E. **Psoriasis-epidemiology and clinical spectrum.** *Clinical and Experimental dermatology*, v. 26, n. 4, p. 314-320, 2001.

CHUNG, L.; LIN, J.; FURST DE, F. D. **Systemic and localized scleroderma**. *Clinical Dermatology*, v. 24, p. 374–392, 2006.

COHN, A.; WESTPHAL, M. F.; ELIAS, P. E. **Informação e decisão política em saúde**. *Rev. Saúde Pública, São Paulo*, v. 39, n. 1, p.114-121, jan. 2005.

COLLINS, J.; GOUGH, S. **Autoimmunity in thyroid disease**. *European Journal Nuclear Medicine and Molecular*, v. 29, n. 2, p. S417-424, 2002.

COLON, E. A.; POPKIN, M. K.; CALLIES, A. L.; DESSERT, N. J.; HORDINSKY, M. K. **Lifetime prevalence of psychiatric disorders in patients with alopecia areata**. *Comprehensive Psychiatry, New York*, v. 32, p. 245-251, 1991.

CONNELL, S. O. **Addison disease: diagnosis and initial management**. *Australian Family Physician*, v. 39, n. 11, p. 834–837, 2010.

CONSENSO BRASILEIRO DE PSORÍASE 2012 - **Guias de avaliação e tratamento Sociedade Brasileira de Dermatologia**. – 2 ed. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Dermatologia, 172 p., 2009.

COOPER, G. S.; STROEHLA, B. C. **The epidemiology of autoimmune diseases**. *Autoimmunity Reviews*, v. 2, p. 119-125, 2003.

COOPER, G. S.; BYNUM, M. L. K.; SOMERS, E. C. **Recent Insights in the Epidemiology of Autoimmune Diseases: Improved Prevalence Estimates and Understanding of Clustering of Diseases**. *Journal of Autoimmunity*, v. 33, n. 3-4, p. 197-207, 2009.

CORREIA, J. P. **Gastrenterologia**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1986.

CORREIA, K. M. L.; BORLOTI, E. **CONVIVENDO COM O VITILIGO: Uma análise descritiva da realidade vivida pelos portadores (Living with vitiligo: a descriptive analysis of the reality experienced by patients)**. Universidade Federal do Espírito Santo, Brasil, 2013.

COSTALLAT, L. T. L. **Contribuição ao estudo do LES: Análise clínica e laboratorial de 272 casos (1973-1992)** [dissertation]. Campinas: Universidade Estadual de Campinas; 132 p., 1992.

COSTNER, M. I.; GRAU, R. H. **Update on connective tissue diseases in dermatology**. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*, v. 25, p. 207-220, 2006.

COTRAN, R. S.; KUMAR, V.; COLLINS, T. **Robbins: patologia estrutural e funcional**. 6. ed. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan, 2000.

CUADRADO, M. J.; HUGHES, G. R. V. **Hughes (antiphospholipid) Syndrome**. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, v. 27, p. 507-524, 2001.

CUTOLO, M.; CAPELLINO, S.; SULLI, A.; SERIOLI, B.; SECCHI, M. E. **Estrogens and Autoimmune Diseases**. *Annals of the New York Academy of Sciences*, v. 1089, p. 538-547, 2006.

- CZERESNIA, D.; RIBEIRO, A. M. **O conceito de espaço em epidemiologia: uma interpretação histórica e epistemológica.** Caderno de Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 16, n. 3, p. 596, 2000.
- DA LUZ, L. L. *et al.* **VITILIGO E SEU TRATAMENTO.** Revista Científica do ITPAC, Araguaína, v. 7, n. 3, Pub. 5, julho, 2014.
- DA MOTA, L. M.; LAURINDO, I. M.; DOS SANTOS-NETO, L. L. **Demographic and clinical characteristics of a cohort of patients with early rheumatoid arthritis.** Revista Brasileira de Reumatologia, São Paulo, v. 50, p. 235-248, 2010.
- DANCHENKO, N; SATIA, J. A; ANTHONY, M. S. **Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden.** Lupus, v. 15, p. 308-318, 2006.
- DANDONA, L.; DANDONA, R.; JOHN, R. K.; MCCARTY, C. A.; RAO, G. N. **Population based assessment of uveitis in an urban population in southern India.** British Journal of Ophthalmology, v. 84, p. 706-709, 2000.
- DAYAN, C. M.; DANIELS, G. H. **Chronic autoimmune thyroiditis.** New England Journal of Medicine, v. 335, p. 99-107, 1996.
- DASGUPTA, B.; BORG, F. A.; HASSAN, N.; BARRACLOUGH, K.; BOURKE, B.; FULCHER, J. *et al.* **BSR and BHPR guidelines for the management of polymyalgia rheumatica.** Rheumatology (Oxford), v. 49, n. 1, p. 186-190, 2010.
- DA SILVA, C. B; RAMIRES, J. C. L. **Regionalização da saúde em Minas Gerais: algumas reflexões críticas.** Revista Brasileira de Geografia Médica e da Saúde Hygeia, v. 6, n. 11, p. 60-79, 2010.
- DA SILVA, LUAN CRISTIAN. **Efeito do derivado antraquinônico 1- Metoxi-4-((2-Hidroxitetradecil) (Amino)- antraceno -9,10- Diona (MTA), análogo a mitoxantrona, na modulação da resposta imune em modelo de encefalomielite autoimune experimental/** Luan Cristian da Silva [dissertação], Juiz de Fora (MG): Universidade Federal de Juiz de Fora, 2015, 88p.
- DAVIDSON, A.; DIAMOND, B. **Autoimmune Diseases.** New England Journal of Medicine, v. 345, n. 5, p. 340-350, 2001.
- DAWBBER, R. P. R.; DE BERKER, D.; WOJNAROWSKA, F. **Disorders of hair.** In: CHAMPION, R. H.; BURTON, J. L.; BURNS, D. A.; BREATHNACH, S. M.; EDITORS. Textbook of dermatology. Blackwell Science, Oxford, p. 2919-2927, 1998.
- DAVIES, T. F. *et al.* **Pathogenesis of Graves' disease.** In Up to date 2006.
- DE CARVALHO, F. M. *et al.* **Doenças reumáticas no Brasil: revisão de estudos epidemiológicos.** Revista Digital, Buenos Aires, Ano 18, nº 184, 2013. Disponível em: <http://www.efdeportes.com/efd184/doencas-reumaticas-no-brasil-revisao.htm>. Acesso em 02 de janeiro de 2017.

DELALEU, N.; JONSSON, R.; KOLLER, M. M. **Sjogren's syndrome**. European journal of oral sciences, v. 113, n. 2, p. 101-113, 2005.

DELLAVANCE, A.; GABRIEL JÚNIOR, A.; NUCCITELLI, B. *et al.* [**Third Brazilian Consensus for autoantibodies screening in HEp-2 cells (ANA): recommendations for standardization of autoantibodies screening trial in HEp-2 cells, quality control and clinical associations**]. Revista Brasileira de Reumatologia, v. 49, n. 2, p. 89-98, 2009.

DELMONTES, S.; KANITAKIS, J.; COZZANI, E.; PARODI, A.; REBORA, A. **Diagnosing pemphigus foliaceus: a retrospective analysis of clinical, histological and immunological criteria**. Dermatology, v. 203, p. 289-293, 2001.

DENTON, C. P.; BLACK, C. M. **Scleroderma (Systemic Sclerosis)**. In: WOLFF, K.; GOLDSMITH, L. A.; KATZ, S. L.; GILCHREST, B. A.; PALLER, A. S.; LEFFELL, D. J. Fitzpatrick's Dermatology in general medicine. 7ed, USA: McGraw-Hill, p. 1553-1562, 2008.

DE SOUZA, M. M.; BELASCO, A. G. S.; AGUILAR-NASCIMENTO, J. E. **Perfil epidemiológico dos pacientes portadores de doença inflamatória intestinal do estado de Mato Grosso**. Revista Brasileira de Coloproctologia, v. 28, n. 3, p. 324-328, jul./set. 2008.

DE SOUZA, A. W. S. *et al.* **Sistema Imunitário – Parte III - O delicado equilíbrio do sistema imunológico entre os polos de tolerância e autoimunidade**. Revista Brasileira de Reumatologia, São Paulo, v. 50, n. 6, p. 665-694, 2010.

DEVENDRA, D.; LIU, E.; EISENBARTH, G. S. **Type 1 diabetes: recent developments**. BMJ, v. 328, p. 50-54, 2004.

DE WAARD-VAN, D. E. R.; SPEK, F. B.; PEEREBOOM-WYNIA, J. D. **Juvenile versus maturity - onset alopecia areata - a comparative retrospective clinical study**. Clinical Experimental Dermatology, v. 14, n. 6, p. 429-433, 1989.

DEWAR, D.; PEREIRA, S. P.; CICLITIRA, P. J. **The pathogenesis of coeliac disease**. International Journal of Biochemistry and Cell Biology, v. 36, p. 17-24, 2004.

DING, X. *et al.* **Prevalence of psoriasis in China: a population-based study in six cities**. European Journal of Dermatology, v. 22, n. 5, p. 663-667, 2012.

\_\_\_\_\_. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2009**. 3. ed. Itapevi: A. Araújo Silva Farmacêutica, 2009.

DITTMAR, M.; KAHALY, G. J. **Polyglandular autoimmune syndromes: immunogenetics and long-term follow-up**. Journal Clinical of Endocrinology and Metabolism, Washington, v. 88, p. 2983-2992, 2003.

DOBKIN, P. L.; MOREIRA, M. D.; MELLO FILHO, J. **Psicoimunologia hoje**. In J. Mello Filho. (Org.), Psicossomática hoje (p. 119-151). Porto Alegre: Artes Médicas, 1992.  
Disponível em: <[www.scielo.br/pdf/epsic/v12n2/a03v12n2.pdf](http://www.scielo.br/pdf/epsic/v12n2/a03v12n2.pdf)>. Acessado em 18 de abril 2016.

DOGRA, S.; PASARD, D.; HANDA, S.; KANWAR, A. J. **Late onset vitiligo: A study of 182 patients.** International Journal of Dermatology, v. 44, p. 193-196, 2005.

DONABEDIAN, A. **Aspects of medical care administration.** Boston, Harvard University Press, 1973.

DOS SANTOS, PÉRICLES RIBEIRO. **Pioneiros de Águas Formosas - Relato Histórico do Desbravamento das Selvas do Pampã,** Imprensa Oficial, Belo Horizonte, p. 447, 1970.

DRABORG, A. H.; DUSS, K.; HOUEN, G. **Epstein-Barr virus in systemic autoimmune diseases.** Clinical and Developmental Immunology, v. 2013, p. 535-738. 2013.

DRACHMAN, D. B. **Myasthenia gravis.** New England Journal of Medicine, v. 330, n. 25, p. 1797-810, 1994.

DRAKE, L. A.; DINEHART, S. M.; FARMER, E. R.; GOLTZ, R. W.; GRAHAM, G. F.; HORDINSKY, M. K. *et al.* **Guidelines of care for dermatomyositis.** American Academy of Dermatology, Journal of the American Academy of Dermatology, v. 34, n. 5, p. 824-829, 1996.

DROSSAERS-BAKKER, K. K.; DE BUCK, M.; VAN ZEBEN, D. *et al.* **Long-term prognosis and outcome of functional capacity in rheumatoid arthritis.** Arthritis & Rheumatism, v. 42, p. 1854-1860, 1999.

DUARTE, A. A. **Colagenoses e a dermatologia.** São Paulo. Ed. do autor, cap. 6, p. 88-105, 2008.

DUDDA-SUBRAMANYA, R.; ALEXIS, A. F.; SIU, K.; SINHA, A. A. **Alopecia areata: genetic complexity underlies clinical heterogeneity.** European Journal of Dermatology, v. 17, p. 367-374, 2007.

EATON, W. W.; ROSE, N. R.; KALAYDJIAN, A.; PEDERSEN, M. G.; MORTENSEN, P. B. **Epidemiology of autoimmune diseases in Denmark.** Journal of Autoimmunity, v. 29, p. 1-9, 2007.

ENGEL, A. G. **Acquired autoimmune myasthenia gravis.** In ENGEL, A. G.; FRANZINI-ARMSTRONG, C. (ed) Myology: basic and clinical. New York: McGraw Hill, p. 1769-1797, 1994.

ERCOLINI, A. M.; MILLER, S. D. **The role of infections in autoimmune disease.** Clinical & Experimental Immunology, v. 155, p. 1-15, 2009.

ESTRADA CASTAÑÓN, R.; TORRES BIBIANO, B.; ALARCÓN HERNÁNDEZ, H. *et al.* **Epidemiología cutánea en dos sectores de atención médica en Guerrero, México.** Dermatología Revista Mexicana, v. 36, p. 29-34, 1992.

FABRI, ANGÉLICA DA CONCEIÇÃO OLIVEIRA COELHO. **Prevalência de infecção pelo *Mycobacterium leprae* na população da microrregião de Almenara - Minas Gerais/Angélica da Conceição Oliveira Coelho** [Dissertação], Belo Horizonte: MG, Universidade Federal de Minas Gerais, 122f, 2011.

FALORNI, A.; LAURETI, S.; DE BELLIS, A.; ZANCHETTA, R.; TIBERTI, C.; ARNALDI, G. *et al.* **Italian Addison network study: update of diagnostic criteria for the etiological classification of primary adrenal insufficiency.** *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, v. 89, p. 1598-604, 2004.

FARBER, E. M.; NALL, M. L. **Epidemiology: Natural history and genetics.** In: ROENIGK, H. H.; MAIBACH, H. I. editores. *Psoriasis*, 3 ed. New York: Marcel Dekker, p.107-158, 1998.

FARIA, L. C.; FERRARI, M. L. A.; CUNHA, A. S. **Aspectos clínicos da doença de Crohn em um centro de referência para doenças intestinais.** *GED*, v. 23, n. 4, p. 151-163, 2004.

FARREL, R. J.; Kelly, C.P. **Current concepts: celiac sprue.** *The New England Journal of Medicine*, Boston, v. 346, n. 3, p. 180-188, 2002.

FASANO, A.; CATASSI, C. **Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum.** *Gastroenterology*, v. 120, n. 3, p. 636-51, 2001.

FATHI, M.; LUNDBERG, I. E. **Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis.** *Current opinion in Rheumatology*, v. 17, n. 6, p. 701–706, 2005.

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE GASTROENTEROLOGIA. Disponível em: <<http://www.fbg.org.br/>>. Acessado em 08 de novembro 2016.

FEIGHERY, C.; WEIR, D. G.; WHELAN, A.; WILLOUGHBY, R.; YOUNG PRAPAKORN, S.; LYNCH, S. *et al.* **Diagnosis of glutensensitive enteropathy: is exclusive reliance on histology appropriate?** *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, v. 10, p. 919-925, 1998.

FELSON, D. T. **Comparing the prevalence of rheumatic diseases in China with the rest of the world.** *Arthritis Research & Therapy*, v. 10, n. 1, p. 106, 2008.

FERRÁNDIZ, C.; BORDAS, X.; GARCIA-PATOS, V. *et al.* **Prevalence of psoriasis in Spain (Epiderma Project: phase I).** *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, v. 15, n. 1, p. 20-23, 2001.

FERRAZ, M. B. **Tropical rheumatology.** *Epidemiology and community studies: Latin America.* Baillieres Clinical Rheumatology, v. 9, p.1-9, 1995.

FERREIRA, M. L. B.; MACHADO, M. I. M.; VILELA, M.L.; GUEDES, M. J.; ATAÍDE JR, L.; SANTOS, S.; LAURENTINO, S. G. **Epidemiologia de 118 casos de esclerose múltipla com seguimento de 15 anos no centro de referência do hospital da restauração de Pernambuco.** *Arquivos de Neuro-psiquiatria*, São Paulo, v. 62, n. 4, p. 1027-1032, 2004.

FIRESTEIN, G. S.; KELLEY, W. N. **Kelley's textbook of rheumatology.** Philadelphia: Saunders, 2009.

FOX, R. I. **Sjögren's syndrome.** *Lancet*, v. 366, n. 9482, p. 321-331, 2005.

FRAGOSO, Y. D.; PERES, M. **Prevalência de esclerose múltipla na cidade de Santos, SP.** São Paulo, v. 10, n. 4, p. 479-482, 2007.

FRAGOSO, Y. D.; BROOKS, J. B. B. **A prevalência de esclerose múltipla na cidade de Santos permaneceu inalterada por cinco anos.** Arquivos de Neuro-psiquiatria, São Paulo, v. 70, n. 7, p. 559-563, 2012.

FRAGOSO, Y. D.; FIORE, A. P. P. **Description and characteristics of 81 patients attending the reference center for multiple sclerosis of the coastal region of the state of São Paulo – Brazil.** Arquivos de Neuro-psiquiatria, São Paulo, v. 63, n. 3-B, p. 741-744, 2005.

FREEDBERG, I. E. A.; KLAUS, W.; AUSTEN, K.; GOLDSMITH, L.; KATZ, S. **Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.** 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2003.

FRIEDMAN, H.; CAMPBELL, I.; ROCHA-ALVAREZ, R.; FERRARI, I.; COIMBRA, C. E.; MORAES, J. R. *et al.* **Endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem) in native Americans from Brazil.** Journal of the American Academy of Dermatology, v. 32, n. 6, p. 949-956, 1995.

FRY, D. K.; PFALZER, L. A.; CHOKSHI, A. R. *et al.* **Randomized control trial of effects of a 10- week inspiratory muscle training program on measures of pulmonary function in persons with multiple sclerosis.** Journal of Neurologic Physical Therapy, v. 31, n. 4, p. 162-172, 2007.

FUJINAMI, R. S. *et al.* **Molecular Mimicry, Bystander Activation, or Viral Persistence: Infections and Autoimmunity Disease.** Clinical Microbiology Reviews, v. 19, n. 1, p. 80-94, 2006.

GABURRI, P. D. *et al.* **Epidemiologia, aspectos clínicos e evolutivos da doença de Crohn: um estudo de 60 casos.** Arquivo de Gastroenterologia, v. 35, n. 4, p. 240-246, 1998.

GAMA E SILVA, T. S.; FURNALETTO, T. W. **Diagnóstico de doença celíaca em adultos.** Revista da Associação Médica Brasileira, v. 56, n. 1. p. 122-126, 2010.

GAMBOA, R.; MEDINA, M.; ACEVEDO, E. *et al.* **Prevalencia de enfermedades reumatológicas y discapacidad en una comunidad urbano-marginal: resultados del primer estudio COPCORD en el Perú.** Revista Peruana de Reumatologia, Lima, v. 15, p. 40-46, 2009.

GANDOLFI, L.; PRATESI, R.; CORDOBA, J. C.; TAUIL, P. L.; GASPARIN, M.; CATASSI, C. **Prevalence of celiac disease among blood donors in Brazil.** American Journal of Gastroenterology, Bethesda, v. 95, p. 689-692, 2000.

GERDES, S.; ZAHL, V. A.; KNOFF, H.; WEICHENTHAL, M.; MROWIETZ, U. **Comedication related to comorbidities: a study in 1203 hospitalized patients with severe psoriasis.** British Journal of Dermatology, v. 159, p. 1116-1123, 2008.

GEZER, S. **Antiphospholipid Syndrome.** Disease-a-month, v. 49, p. 696-741, 2003.

- GIANNELLA NETO, D. **Diabetes tipo I pode ocorrer em qualquer faixa de idade.** Disponível em: <<https://drauziovarella.com.br/diabetes/diabetes-melito-tipo-1/#content>>. Acesso em 18 de Setembro de 2016.
- GIBSON, G. E.; SU, W. P.; PITTELKOW, M. R. **Antiphospholipid syndrome and the skin.** *Journal of the American Academy Dermatology*, v. 36, p. 970-982, 1997.
- GILCHRIST, J. M.; MASSEY, J. M.; SANDERS, D. B. **Single fiber EMG and repetitive stimulation of the same muscle in myasthenia gravis.** *Muscle Nerve*, v. 17, n. 2, p. 171-175, 1994.
- GLADMAN, D. D.; ANHORN, K. A.; SCHACHTER, R. K.; MERVART, H. **HLA antigens in psoriatic arthritis.** *Journal of Rheumatology*, v. 13, n. 3, p. 586-592, 1986.
- GLEICHER, N.; BARAD, D. H. **Gender as risk factor for autoimmune diseases.** *Journal of Autoimmunity*, v. 28, n.1, p. 1-6, 2007.
- GLICKMAN, R. M. **Doença intestinal inflamatória: colite ulcerativa e doença de Crohn.** In: PETERSDORF, R. G. *et al.* (ed). *Harrison: medicina interna*. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 1935-1950, 1984.
- GOELDNER, I. *et al.* **Artrite reumatoide: uma visão atual** • *Jornal Brasileiro de Patologia Médica Laboratorial*, v. 47, n. 5, p. 495-503, 2011.
- GOES, P. S. A. **Vigilância da saúde bucal para o nível local: uma abordagem integrada para as equipes de saúde bucal da Estratégia Saúde da Família.** In: MOYSÉS, S. T.; KRIGER, L.; MOYSÉS, S. J., organizadores. *Saúde bucal das famílias: trabalhando com evidências*. São Paulo: Editora Artes Médicas, p. 258-267, 2008.
- GOLDBERG, M. **Este obscuro objeto da Epidemiologia.** In: COSTA D.C. (org). *Epidemiologia: teoria e objeto*. São Paulo: Hucitec-Abrasco, p. 87-136, 1990.
- GOLDENSTEIN-SCHAINBERG, C.; SAAD, C. G. S.; GONÇALVES, C. R. **Espondiloartrites.** In: SHINKO, S. K. (org.). *Reumatologia*. São Paulo: Editora Atheneu, p. 137-153, 2010.
- GOLDMAN, L.; AUSIELLO, D. — **Cecil: tratado de Medicina Interna**. 23. ed., Rio de Janeiro, Elsevier, 2005.
- GOLDSTEIN, A. T.; METZ, A. **Vulvar lichen planus.** *Clinical Obstetrics Gynecology*, v. 48, n. 4, p. 818- 823, 2005.
- GOMES, M. M.; LI, L. M.; CARVALHO, V. N. **Estudos Epidemiológicos.** *Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology*, v. 11, n. 4, p. 16-19, 2005.
- GOMES, RAFAEL SANTOS *et al.* **Síndrome de Sjögren primária.** *Revista Brasileira de Clínica Médica*, v. 8, n. 3, p. 254-65, 2010.

GONÇALVES, F. T. **Doença autoimune de tireóide e disfunção tireoidiana em pacientes com artrite reumatoide [dissertação]**. Uberlândia (MG): Universidade Federal de Uberlândia, 2007.

GONZALEZ-GAY, M. A.; GARCIA-PORRUA, C.; SALVARANI, C.; OLIVIERI, I.; HUNTER, G. G. **The spectrum of conditions mimicking polymyalgia rheumatica in northwestern Spain**. *Journal of Rheumatology*, v. 27, p. 2179-2184, 2000.

GOROUHI, F.; DAVARI, P.; FAZEL, N. **Cutaneous and mucosal lichen planus: a comprehensive review of clinical subtypes, risk factors, diagnosis, and prognosis**. *Scientific World Journal*, 2014.

GRANIERI, E.; ECONOMOU, N. T.; DE GENNARO, R.; TOLA, M. R.; CANIATTI, L.; GOVONI, V. *et al.* **Multiple sclerosis in the province of Ferrara: evidence for an increasing trend**. *Journal of Neurology*, v. 254, p. 1642–1648, 2007.

GREEN, P. H.; STAVROPOULOS, S. N.; PANAGI, S. G.; GOLDSTEIN, S. L.; MCMAHON, D. J.; ABSAN, H.; NEUGUT, A. I. **Characteristics of adult celiac disease in the USA: results of a national survey**. *American Journal of Gastroenterology*, Bethesda, v. 96, p. 126-131, 2001.

GRIFFITHS A. J. F.; WESSLER, S. R.; LEWONTIN, R. C.; GELBART, W. M.; SUZUKI, D. T. **Introdução a Genética**. 8ª edição, Editora Guanabara Koogan, 2006.

GRIFFITHS, C. E.; BARKER, J. N. **Pathogenesis and clinical features of psoriasis**. *Lancet*, v. 370, p. 263-271, 2007.

GRIMES, P. E. *et al.* **Topical tacrolimus therapy for vitiligo: Therapeutic responses and skin Messenger RNA expression of proinflammatory cytokines**. *Journal of the American Academy of Dermatology*, Schaumburg, v. 51, p. 52-61, 2003.

GROSSELINK, R.; KOVACS, L.; KETELAER, P. *et al.* **Respiratory muscle weakness and respiratory muscle training in severely disabled multiple sclerosis patients**. *Arch Phys Med Rehabil*, v. 81, n. 6, p.747-751, 2000.

GROSSELINK, R.; KOVACS, L.; DECRAMER, M. **Respiratory muscle involvement in multiple sclerosis**. *European Respiratory Society Journal*, v. 13, n. 2, p. 449–454, 1999.

GRZESIUK, A. K. **Características clínicas e epidemiológicas de 20 pacientes portadores de Esclerose Múltipla acompanhados em Cuiabá – Mato Grosso**. *Arquivo de Neuropsiquiatria*, v. 64, n. 3-A, p. 635-638, 2006.

GUIMARÃES, R. M. **Implicações da epidemiologia ambiental para a tomada de decisão estratégica na gestão em saúde pública**. *Caderno de Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, v. 20, n. 1, p. 1-2, 2012.

GUJRAL, N.; FREEMAN, H. J.; THOMSON, A. B. R. **Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment**. *World Journal of Gastroenterology*, v. 18, n. 42. p. 6036-6059, 2012.

GULLIFORD, M. *et al.* **What does access to health care mean?** *Journal of Health Services Research & Policy*, v. 7, p. 186–188, 2002.

GUTHRIE, K. A.; DUGOWSON, C. E.; VOIGT, L. F.; KOEPESELL, T. D. *et al.* **Does pregnancy provide vaccine-like protection against rheumatoid arthritis?** *Arthritis & Rheumatology*, v. 62, n. 7, p. 1842-1848, 2010.

HABIF, T. B. **Dermatologia Clínica: Guia Colorido para Diagnóstico e Tratamento.** 4<sup>a</sup> Ed., São Paulo: Artes Médicas, 2005.

HALDER, R. M.; CHAPPELL, J. L. **Vitiligo up date.** *Seminars in Cutaneous Cutan Medicine and Surgery*, v. 28, p. 86-92, 2009.

HANKE, C. W.; THOMAS, J. A.; LEE, W. T.; JOLIVETTE, D. M.; ROSENBERG, M. J. **Risk assessment of polymyositis/dermatomyositis after treatment with injectable bovine collagen implants.** *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 34, p. 450-454, 1996.

HANN, S. K. *et al.* **Clinical and histopathologic characteristics of trichrome vitiligo.** *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 42, p. 589-596, 2000.

HANSEN, A.; LIPSKY, P. E.; DORNER, T. **New concepts in the pathogenesis of Sjögren syndrome: many questions, fewer answers.** *Current Opinion in Rheumatology*, v. 15, n. 5, p. 563- 570, 2003.

HASSAN, A. B.; FATHI, M.; DASTMALCHI, M. *et al.* **Genetically determined imbalance between serum levels of tumor factor (TNF) and interleukin (IL) -10 is associated with anti-Jo-1 and anti-Ro52 autoantibodies in patients with poly- and dermatomyositis.** *Journal of Autoimmunity*, v. 27, n. 1, p. 62-68, 2006.

HAYASHI, Y.; ARAKAKI, R.; ISHIMARU, N. **Apoptosis and estrogen deficiency in primary Sjogren syndrome.** *Current Opinion in Rheumatology*, v. 16, n. 5, p. 522- 526, 2004.

HAUSTEIN, U. F. **Scleroderma and pseudoscleroderma: uncommon presentations.** *Clinics in Dermatology*, v. 23, p. 480- 490, 2005.

HAWKINS, B. R.; DAWKINS, R. I.; BURGER, H. G. *et al.* **Diagnostic significance of thyroid microsomal antibodies in a randomly selected population.** *Lancet*, v. 2, p. 1057-1061, 1980.

HERRATH, M. G.; CHRISTEN, U. **Infections and autoimmunity- Good or bad?** *The Journal of Immunology*, v. 174, p. 7481-7486, 2005.

HILL, I.; DIRKS, M.; LIPTAK, G.; COLLETTI, R.; FASANO, A.; GUANDALINI, S. *et al.* **Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.** *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, v. 40, n. 1, p. 1-19, 2005.

HORIMOTO, A. M. C.; MATOS, E. N. N. *et al.* **Incidência e prevalência de esclerose sistêmica em Campo Grande, Estado de Mato Grosso do Sul, Brasil.** Revista Brasileira de Reumatologia.

HOUGHTON, K.; MALLESON, P.; CABRAL, D.; PETTY, R.; TUCKER, L. **Primary Sjogren's syndrome in children and adolescents: are proposed diagnostic criteria applicable?** The Journal of rheumatology, v. 32, n. 11, p. 2225-2232, 2005.

HOUP, K. R.; SONTHEIMER, R. D. **Autoimmune connective tissue disease and connective tissue disease-like illnesses after silicone gel augmentation mammoplasty.** Journal of the American Academy of Dermatology, v. 31, p. 626-642, 1994.

HUGGINS, R. H.; SCHWARTZ, R. A.; JANNIGER, C. K. **Vitiligo.** Acta Dermatovenerologica Alpina, Pannonica et Adriatica, v. 14, p. 137-145, 2005.

HUKUDA, S.; MINAMI, M.; SAITO, T.; MITSUI, H.; MATSUI, N.; KOMATSUBARA, Y.; MAKINO, H.; SHIBATA, T.; SHINGU, M.; SAKOU, T. & SHICHIKAWA, K. **Spondyloarthropathies in Japan: nationwide questionnaire survey performed by the Japan Ankylosing Spondylitis Society.** Journal of Rheumatology, v. 28, p. 554– 559, 2001.

HURWITZ, B. J. **Registry studies of long-term multiple sclerosis outcomes.** Neurology, v. 76, n. 1, p. S7-S13, 2011.

HUSEBYE, E. S.; ALLOLIO, B.; ARLT, W.; BADENHOOP, K.; BENSING, S.; BETTERLE, C. *et al.* **Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency.** Journal of Internal Medicine, v. 275, n. 2, p. 104-115, 2014.

\_\_\_\_\_. IBGE CIDADES 2016. **Minas Gerais.** Disponível em: <<http://www.cidades.ibge.gov.br/xtras/uf.php?lang=%5BAN&coduf=31&search=minas-gerais>>. Acesso em: 11 de fevereiro 2017.

INTENZO, C. M.; CAPUZZI, D. M.; JABBOUR, S. *et al.* **Scintigraphic features of autoimmune thyroiditis.** Radiographics, v. 21, p. 957-964, 2001.

INVERNIZZI, P.; GAO, B.; PODDA, M.; GERSHWIN, M. E. LLEO, A.; **Definition of human autoimmunity - autoantibodies versus autoimmune disease.** Autoimmunity Reviews, v. 9, n. 5, p. 259-266, 2010.

ITO, L. M. **Evolução clínica, sorológica e terapêutica dos doentes de pênfigo foliáceo do ambulatório de doenças bolhosas autoimunes do Departamento de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo no período de 1991 a 2002 [dissertação].** São Paulo (SP): Universidade de São Paulo; 2004.

JACOBSON, D. L.; GANGE, S. J.; ROSE, N. R.; GRAHAM, N. M. **Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States.** Clinical Immunology and Immunopathology, v. 84, p. 223–243, 1997.

JANKOVIC, B. D. **Neuroimmune interactions: experimental and clinical strategies.** Immunology Letters, v. 16, n. 3- 4, p. 341-353, 1987.

- JANOWITZ, H. E. **Doenças inflamatórias do intestino**. In: BEESON, P. B.; McDERMOTT, W. *Tratado de medicina interna de Cecil-Loeb*. Rio de Janeiro: Interamericana, p. 1587-1606, 1977.
- JARA, L. J. M. G.; VERA-LASTRA, O.; BARILE, L. **The impact of gender on clinical manifestations of primary antiphospholipid syndrome**. *Lupus*, v. 14, p. 607-612, 2005.
- JEWEL, D. P. Ulcerative colitis. In: FELDMAN, M.; SCHARSCHIMDT, B. F.; SLEISENGER, M. H. EDITORS. **Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease - pathophysiology, diagnosis and management**. 6. ed. W B Saunders, Philadelphia, p. 1735-1761, 1998.
- JONES, B. J.; TWOMEY, P. J. **Issues with vitamin D in routine clinical practice**. *Rheumatology*, v. 47, p. 1267-1268, 2008.
- JONSSON, R.; MOEN, K.; VESTRHEIM, D.; SZODORAY, P. **Current issues in Sjogren's syndrome**. *Oral Disease*, v. 8, n. 3, p. 130-40, 2002.
- JAHROMI, M. M.; EISENBARTH, G. S. **Cellular and molecular pathogenesis of type 1A diabetes**. *Cellular and Molecular Life Sciences*, v. 64, n. 7-8, p. 865-872, 2007.
- JORIZZO, J. L. **Dermatomyositis**. In: BOLOGNA, J.; JORIZZO, J. L.; RAPINI, R. P. editors. *Dermatology*. London: Mosby; p. 615-623, 2003.
- KAIPIAINEN-SEPPÄNEN, O.; AHO, K. **Incidence of chronic inflammatory joint diseases in Finland in 1995**. *Journal of Rheumatology*, v. 27, p. 94-100, 2000.
- KANO, Y.; SHIMOSEGAWA, M.; MIZUKAWA, Y. *et al.* **Pemphigus foliaceus induced by exposure to sunlight. Report of a case and analysis of photochallenge induced lesions**. *Dermatology*, v. 1, p. 132-138, 2000.
- KANTÁROVÁ, D.; BUC, M. **Genetic susceptibility to type 1 diabetes mellitus in humans**. *Physiological Research*, v. 56, n. 3, p. 255-266, 2007.
- KARVONEN, M.; VIIK-KAJANDER, M.; MOLTCHANOVA, E. *et al.* **Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide**. *Diabetes Care*, v. 23, n. 10, p. 1516-1526, 2000.
- KASSAN, S. S.; MOUTSOPOULOS, H. M. **Clinical manifestations and early diagnosis of Sjögren syndrome**. *Archives of Internal Medicine*, v. 164, n. 12, p. 1275-1284, 2004.
- KATSUMOTO, T. R.; WHITFIELD, M. L.; CONNOLLY, M. K. **The Pathogenesis of Systemic Sclerosis**. *Annual Review of Pathology Mechanisms of Disease*, v. 6, p. 509-537, 2011.
- KINDT, T. J, GOLDSBY, R. A., OSBORNE, B. A. **Imunologia de Kuby, Doenças Autoimunes Sistêmicas**. 6ª Edição. Porto Alegre: Artmed, p. 439-441, 2008.
- KLINTSCHAR, M.; SCHWAIGER, P.; MANNWEILER, S.; REGAUER, S.; KLEIBER, M. **Evidence of fetal microchimerism in Hashimoto's thyroiditis**. *Journal of Clinical and Endocrinology & Metabolism*, v. 86, p. 2494-2498, 2001.

KODA, Y. K. L. *et al.* **Doença de Crohn.** In: BARBIERI, D.; KODA, Y. K. L. **Doenças gastroenterológicas em pediatria.** São Paulo: Atheneu, p. 295-309, 1996.

KONG M. F.; JEFFCOATE, W. **Eighty-six cases of Addison's disease.** *Clinical Endocrinology (Oxf)*, v. 41, p. 757–761, 1994.

KOTZE, L. M. S. **Doença Celíaca.** *Jornal Brasileiro de Gastroenterologia*, v. 6, n.1. p. 23-34, 2006.

KRENSKY, A. M.; STROM, T. B.; BLUESTONE, J. A. **The pharmacological basis of therapeutics. Drugs used for immunomodulation.** In: GOODMAN & GILMAN'S & GILMAN'S. 20 ed. McGraw Hill Companies, New York, 2001.

KRONBLUTH, A.; SACHAR, D. K.; SALOMON, P. Crohn's disease. In: FELDMAN, M.; SCHARSCHIMDT, B. F.; SLEISINGER, M. H. EDITORS. **Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease - pathophysiology, diagnosis and management.** 6. ed. WB Saunders, Philadelphia, p. 1708–1734, 1998.

KRUEGER, G.; ELLIS, C. **Psoriasis – recent advances in understanding its pathogenesis and treatment.** *Journal of American Academy of Dermatology*, v. 53, p. 94-100, 2005.

KRUSZKA, P.; O'BRIAN, R. J. **Diagnosis and management of Sjögren's syndrome.** *American Family of Physician*, v. 79, n. 6, p. 465-470, 2009.

KUHTREIBER, W. M. *et al.* Central role of defective apoptosis in autoimmunity. **Journal of Endocrinology**, v. 31, p. 373- 399, 2003.

KUMAR, V.; COTRAN, R. S.; ROBBINS, S. L. **Patologia básica. Guanabara Koogan.** 5. Ed. Rio de Janeiro, RJ, p. 406-409, 1994.

KUO, C. F.; SEE, L. C.; YU, K. H.; CHOU, I. J.; TSENG, W. Y. *et al.* **Epidemiology and mortality of systemic sclerosis: a Nationwide population study in Taiwan.** *Scandinavian Journal of Rheumatology*, v. 40, p. 373–378, 2011.

LAKATOS, P. **Environmental Factors Affecting Inflammatory Bowel Disease: Have We Made Progress?** v. 27, p. 215-225, 2009.

LAMBERTON, P.; JACKSON, I. **THYROIDITIS.** IN: BREMMER, W. J.; HUNG, W.; KANN, C. R. *et al.* **Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism.** 1ª edição. JB Lippincott Company, Philadelphia, p. 370-377, 1990.

LANA-PEIXOTO, M. A.; FROTA, E. R. C.; CAMPOS, G. B.; MONTEIRO, L. P. **Prevalência da esclerose múltipla em Belo Horizonte, Brasil.** *Arquivos de Neuropsiquiatria*, São Paulo, v. 70, n. 2, p. 102-107, 2012.

LANA-PEIXOTO, M. A. **Devic's neuromyelitis optica: a critical review.** *Arquivos de Neuropsiquiatria*, São Paulo, v. 66, p. 120-138, 2008.

LARSEN, P. R.; INGBAR, S. H. **Thyroid gland.** In: WILSON, J. D.; FOSTER, D. W. *Williams textbook of endocrinology.* 8. ed. Philadelphia : W.D. Saunders, p. 357-487, 1992.

- LAUER, K. **Environmental risk factors in multiple sclerosis.** Expert Review of Neurotherapeutics, v. 10, n. 3, p. 421-440, 2010.
- LAURBERG, P.; BÜLLOW, PEDERSEN, I.; KNUDSEN, N.; OVESEN, L.; ANDERSEN, S. **Environmental Iodine Intake Affects the Type of Nonmalignant Thyroid Disease.** Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association, New York, v. 11, n. 5, p. 457-469, 2001.
- LAURETI, S.; VECCHI, L.; SANTEUSANIO, F.; FALORNI, A. **Is the prevalence of Addison's disease underestimated?** The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, v. 84, p. 1762, 1999.
- LEE, S. J.; KAVANAUGH, A. **Autoimmunity, vasculitis and autoantibodies.** Journal of Allergy and Clinical Immunology, v. 117, p. 445-450, 2006.
- LEHMAN, J. S.; TOLLEFSON, M. M.; GIBSON, L. E. **Lichen planus.** International Journal of Dermatology. v. 48, n. 7, p. 682- 694, 2009.
- LEPERS, S.; COUIGNOUX, S.; COLOMBEL, J. F.; DUBUCQUOI, S. **Celiac disease in adults: new aspects.** Revue de Medecine Interne, v. 25, p. 22-34, 2004.
- LERNER, A. B.; NORDLUND, J. J. **Vitiligo: What is it? Is it important?** Journal of the American Medical Association, v. 239, p. 1183-1187, 1978.
- LERNER, A. **The last two millennias eco-catastrophes are the driving forces for the potential genetic advantage mechanisms in celiac disease.** Med Hypotheses, v. 77, p. 773-776, 2011.
- LERNER, A.; JEREMIAS, P.; MATTHIAS, T. **The World Incidence and Prevalence of Autoimmune Diseases is Increasing.** International Journal of Celiac Disease, vol. 3, n. 4, p.151-155, 2015.
- LERNER, A.; MATTHIAS, T. **Changes in intestinal tight junction permeability associated with industrial food additives explain the rising incidence of autoimmune disease.** Autoimmunity Reviews, v. 14, p. 479-489, 2015.
- LEVESQUE, J. F. *et al.* **Patient-centred access to health care: conceptualising access at the interface of health systems and populations.** International Journal for Equity in Health, v. 12, n. 18, 2013.
- LEVINE, J. S.; BRANCH, D. W.; RAUCH, J. **The antiphospholipid syndrome.** New England Journal of Medicine, v. 346, p. 752-763, 2002.
- LEWIS, F. M. **Vulval lichen planus.** British Journal of Dermatology, v. 138, n. 4, p. 569-575, 1998.
- LIMA, F. R.; GONÇALVES, C. R.; GOLDENSTEIN-SCHAINBERG, C. **Espondiloartropatias.** In: Yoshinari NH, Bonfá ED (orgs.). Reumatologia para o Clínico. São Paulo: Roca, p. 111–122, 2000.

LIPSKI, P. E. **Rheumatoid arthritis**. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. New York: McGraw Hill; 1998.

LOCKSHIN, M. **Sex ratio and rheumatic disease**. Journal of Applied Physiology, v. 91, p. 2366–2373, 2001.

LOCKSHIN, M. **Nonhormonal explanations for sex discrepancy in human illness**. Annals Of The New York Academy Of Sciences, v. 1193, p. 22-24, 2010.

LOFTUS, E. V.; SANDBORN, W. **Epidemiology of Inflammatory bowel disease**. Gastroenterology Clinics of North America, v. 31, p. 1-20, 2002.

LOFTUS, C. G.; LOFTUS, E. V.; HARMSSEN, W. S.; ZINSMEISTER, A. R.; TREMAINE, W. J.; MELTON, L. J.; SANDBORN, W. J. **Update on the incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-2000**. Inflammatory Bowel Diseases, v.13, n. 3, p. 254-261, 2007.

LOMBARDI, C.; BORGES, P. C.; CHAUL, A.; SAMPAIO, S. A.; RIVITTI, E. A.; FRIEDMAN, H. *et al.* **Environmental risk factors in endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem)**. Journal of Investigative Dermatology, v. 98, p. 847-850, 1992.

LÓPEZ, P.; MOZO, L.; GUTIÉRREZ, C. *et al.* **Epidemiology of systemic lupus erythematosus in a northern Spanish population: gender and age influence on immunological features**. Lupus, v. 12, p. 860–865, 2003.

LOUZADA-JUNIOR, P.; SOUZA, B. D. B.; TOLEDO, R. A.; CICONELLI, R. M. **Descriptive analysis of the demographical and clinical characteristics of the patients with rheumatoid arthritis in the State of São Paulo, Brazil**. Revista Brasileira de Reumatologia, São Paulo, v. 47, p. 84-90, 2007.

LU, T.; GAO, T.; WANG, A.; JIN, Y.; LI, Q.; LI, C. **Vitiligo prevalence study in Shaanxi Province, China**. International Journal of Dermatology, v. 46, p. 47-51, 2007.

MACCHIONI, P.; BOIARDI, L.; CATANOSO, M.; PAZZOLA, G.; SALVARANI, C. **Performance of the new 2012 EULAR/ACR classification criteria for polymyalgia rheumatica: comparison with the previous criteria in a single-centre study**. Annals of the Rheumatic Diseases, v. 73, n. 6, p. 1190-1193, 2014.

MACHADO, ROSANE GOUVEIA VILELA. **PREVALÊNCIA DE DOENÇAS INFECCIOSAS EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE ARTRITE REUMATOIDE E LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO NO SUDOESTE DO ESTADO DE GOIÁS NO PERÍODO DE 2008 A 2012/ Rosane Gouveia Vilela Machado [dissertação], Jataí (GO): Uninersidade Federal de Goiás, 2015, 128p.**

MACKAY, I. R. **Tolerance and autoimmunity**. Biomedical Journal, v. 321, p. 93-96, 2000.

MAGALHÃES, A. F. N. **Doença de Crohn**. In: DANI, R; CASTRO, L. P. Gastroenterologia clínica. Guanabara Koogan, 3. ed, p. 765-777, 1993.

MAIDHOF, W.; HILAS, O. **Lupus: An Overview of the disease and management options.** Pharmacy and Therapeutics, v. 37, n. 4, p. 240, 2012.

MALLBRIS, L.; AKRE, O.; GRANATH, F.; YIN, L.; LINDELOF, B.; EKBOM, A. *et al.* **Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients.** European Journal of Epidemiology, v. 19, p. 225-30, 2004.

MALACHIAS, IVETA. **Plano Diretor de Regionalização de Minas Gerais – PDRS.** Disponível em: <[http://www.saude.mg.gov.br/politicas\\_de\\_saude/arquivos-pdr/historico-e-conceitos.ppt](http://www.saude.mg.gov.br/politicas_de_saude/arquivos-pdr/historico-e-conceitos.ppt)>. Acesso em 10 de fevereiro de 2017.

MALTA, D. C.; MOURA, L.; SILVA JUNIOR, J. B. **Epidemiologia das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) no Brasil.** In: ROQUAYROL, M. Z.; GURGEL, M. Epidemiologia e Saúde. Rio de Janeiro: Medbook, p. 273-296, 2013.

MANOUSSAKIS, M. N.; MOUTSOPOULOS, H. M. **Sjögren's syndrome.** Otolaryngologic Clinics of North America, v. 32, n. 5, p. 843-60, 1999.

MANSO, LÍGIA NOGUEIRA. **REAÇÕES CUTÂNEAS PROVOCADAS POR IMUNOMODULADORES INJETÁVEIS ASSOCIADAS AO TRATAMENTO DE ESCLEROSE MÚLTIPLA.** / Lígia Nogueira Manso [dissertação], Botucatu (SP): Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, 2016. Disponível em: <[https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/137856/manso\\_ln\\_me\\_bot\\_par.pdf?sequence=7](https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/137856/manso_ln_me_bot_par.pdf?sequence=7)>. Acesso em 02 de março de 2017.

MARINHO, L.; NEVES, C. **Doença de Addison – caso clínico.** Med Interna, v. 9, n. 1, p. 25– 27, 2002.

MARRIE, R. A. *et al.* **A systematic review of the incidence and prevalence of autoimmune disease in multiple sclerosis.** Multiple Sclerosis Journal, vol. 21, n. 3, p. 282–293, 2015.

MARODI, L. **Neonatal Innate Immunity to Infectious Agents.** Infection and immunity, v. 74, p. 1999-2006, 2006.

MARQUES, L. G. M. *et al.* **Angioplastia transluminal coronariana em portador de púrpura trombocitopênica idiopática.** Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Rio de Janeiro, v. 84, n. 4, p. 337-339, 2005.

MARQUES-NETO, J. F; GONÇALVES, E. T.; CUNHA, M. F. L. *et al.* **Multicentric study of the prevalence of adult rheumatoid arthritis in Brazilian population samples.** Revista Brasileira de Reumatologia, São Paulo, v. 33, p. 169-173, 1993.

MAYES, M. D.; LACEY, J. V.; BEEBE-DIMMER, J.; GILLESPIE, B. W.; COOPER, B.; LAING, T. J. *et al.* **Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population.** Arthritis & Rheumatology, v. 48, p. 2246–2255, 2003.

MATRICON, J.; BARNICH, N.; ARDID, D. **Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease.** Self-Nonself, v. 1, p. 299-309, 2010.

McGLYNN, E. A. *et al.* **The quality of health care delivered to adults in the United States.** *New England Journal of Medicine*, v. 348, p. 2635-2345, 2003.

McMURRAY, R. W. **Estrogen, prolactin and autoimmunity: actions and interactions.** *International Immunopharmacology*, v. 1, p. 995–1008, 2001.

MEDEIROS, G. N.; CAMARGO, R. Y. A.; TOMIMORI, E. K. *et al.* **Prevalência de tireoidite de Hashimoto na população vicinal ao pólo petroquímico de Capuava (área polo) e área controle (São Bernardo do Campo) na região metropolitana da grande São Paulo.** *Clinics*, v. 61, 2006.

MELO, A. S.; TILBERY, C. P.; DINIZ, D. S. *et al.* **Recomendações para o tratamento de Esclerose Múltipla com Imunomoduladores.** In: *Recomendações esclerose múltipla*, São Paulo. OMNIFARMA, p. 33–40, 2012.

MELO, M. **Tiroidites Autoimunes**, *Acta Medica Portuguesa*, v. 19, p. 387-394, 2006.

MELO, E.M. *et al.* **Avaliação dos fatores interferentes na adesão ao tratamento do cliente portador de pé diabético.** *Revista de Enfermagem Referência*, n. 5, p. 37-44, 2011.

MENDES, EUGÊNIO VILAÇA. **As redes de atenção à saúde - Belo Horizonte: ESP – MG**, p. 848, 2009.

MENDES, EUGÊNIO VILAÇA. **O cuidado das condições crônicas na atenção primária à saúde: o imperativo da consolidação da estratégia da saúde da família.** Eugênio Vilaça Mendes. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, p. 512, 2012.

MERIGGIOLI, M. N.; SANDERS, D. B. **Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity.** *Lancet Neurology*, v. 8, n. 5, p. 475-490, 2009.

MEYER, A; LEVY, Y. **Geoeidemiology of myasthenia gravis.** *Autoimmunity Reviews*, v. 9, p. A 383-A386, 2009.

MICHET, C. J.; MATESSON, E. L. **Polymyalgia rheumatica.** *BMJ*, v. 8, p. 336-765, 2008.

MIGITA, K.; ARAI, T.; ISHIZUKA, N.; JIUCHI, Y.; SASAKI, Y. *et al.* **Rates of serious intracellular infections in autoimmune disease patients receiving initial glucocorticoid therapy.** *PLoS One*, v. 8, n. 11, e78699, 2013.

MIGUEL, J. G. S. **Doenças do intestino delgado e do colon.** In: AGUSTI VIDAL, A. A. *et al.* *Medicina interna*. 9. ed. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan, p. 134-139, 1979.

MILLER, M. L.; RUDNICKI, S. A. **Initial treatment of dermatomyositis and polymyositis in adults** UpToDate. 2009. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/contents/initial-treatment-of-dermatomyositis-andpolymyositis-in-adults>>. Acesso em 13 de março de 2017.

MINAS GERAIS. Secretaria Estadual da Saúde. Conselho Estadual de Saúde. **Plano diretor de regionalização: PDR Minas Gerais 2003-2006.** Belo Horizonte, 2003. Disponível em: <<http://www.saude.mg.gov.br:8180/saude/Downloads/AGE/novoPDR.pdf>>. Acesso em: 11 de fevereiro de 2017.

- MISZPUTEN, S. J. **Doença inflamatória intestinal e tabagismo**. Arquivo de Gastroenterologia, v. 33, n. 1, p. 1-2, jan./mar. 1996.
- MISZPUTEN, S. J. **Doença inflamatória intestinal**. In: VILELA, M. P.; BORGES, D. R.; FERRAZ, M. L. M. Gastroenterologia & hepatologia. São Paulo, SP: Atheneu, p. 69-73, 1996.
- MISZPUTEN, S. J.; CUTAIT, R. **Doenças Inflamatórias Intestinais: Doença de Crohn**. In: PRADO, F. C.; RAMOS, J.; VALLE, J. R. Atualização Terapêutica. São Paulo: Editora Artes Médicas LTDA, p. 452-455, 2003.
- MIYAKIS, S.; LOCKSHIN, M. D.; ATSUMI, T.; BRANCH, D. W.; BREY, R. L.; CERVERA, R. *et al.* **International consensus statement on an update to the classification for definite antiphospholipid syndrome (APS)**. Journal of Thrombosis and Haemostasis, v. 4, p. 295-306, 2006.
- MOLL, J. M.; WRIGHT, V. **Psoriatic arthritis**. Seminars in Arthritis and Rheumatism, v. 3, n. 1, p. 55-78, 1973.
- MONTES, L. F. *et al.* **Value of histopathology in vitiligo**. International Journal of Dermatology, v. 42, p. 57-61, 2003.
- MOREIRA, A. R. *et al.* **Flow rate, pH and calcium concentration of saliva of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus**. Brazilian Journal of Medical and Biological Research, São Paulo, v. 42, n. 8, p. 707-711, 2009.
- MORENO, G. A.; FERRANDO, J. **Alopecia areata**. Medicina Cutanea Ibero Latina Americana, v. 28, p. 294-312, 2000.
- MORONI, L.; BIANCHI, I.; LLEO, A. **Geoepidemiology, gender and autoimmune disease**. Autoimmunity Reviews, v. 11, p. A386-A392, 2012.
- MOSER, K. M. State of the art: **Venous thromboembolism**. American Review of Respiratory Disease, v. 141, p. 235-249, 1990.
- MOTA, E. S. **Manifestações extra-intestinais em doença de Crohn e retocolite ulcerativa: prevalência e correlação com o diagnóstico, extensão, atividade, tempo de evolução da doença**. São Paulo, 2007. 51f. Dissertação de Mestrado de Medicina – Universidade de São Paulo.
- MOTA, E. S.; KISS, D. R.; TEIXEIRA, M. G.; ALMEIDA, M. G.; SANFRONT, F. A.; HABR-GAMA, A. *et al.* **Manifestações extra-intestinais em doença de Crohn e retocolite ulcerativa: prevalência e correlação com o diagnóstico, extensão, atividade, tempo de evolução da doença**. Revista Brasileira de Coloproctologia, v. 27, n. 4, p. 349-363, 2007.
- MOTA, L.M. H. *et al.* **Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide**. Revista Brasileira de Reumatologia, São Paulo, v. 52, n. 2, p. 152-174, 2012.

MOTA, L. M. H. *et al.* **Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia 2011 para o diagnóstico e avaliação inicial da artrite reumatoide.** Revista Brasileira de Reumatologia, São Paulo, v. 51, p. 207-219, 2011.

MULINARI-BRENNER, F. **Alopecias: avaliação inicial.** Paraná: [s.n.];[s.d].

MULLER, S. A.; WINKELMENN, R. K. **Alopecia areata: An evaluation of 736 patients.** Arquivo de Dermatologia, Rio de Janeiro, v. 88, p. 290-297, 1963.

MULLER, A. F.; DREXHAGE, H. A.; BERGHOUT, A. **Pospartum thyroiditis and autoimmune thyroiditis in women of childbearing age: recent insights and consequences for antenatal and postnatal care.** Endocrine Reviews, v. 22, n. 5, p. 605-630, 2001.

MURPHY, H. R.; RAYMAN, G.; SKINNER, T. C. **Psycho- educational interventions for children and young people with type 1 diabetes.** Diabetic Medicine, n. 23, n. 9, p. 935-943, 2006.

MUTLUAY, F. K.; DEMIR, R.; OZYILMAZ, S. *et al.* **Breathing-enhanced upper extremity exercises for patients with multiple sclerosis.** Clinical Rehabilitation, v. 21, n. 7, p. 595-602, 2007.

NAHASS, G. T. **Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid antibody syndrome.** Journal of the American Academy of Dermatology, v. 36, p. 149-171, 1997.

NALBANDIAN, G.; KOVATS, S. **Understanding Sex Biases in Immunity.** Immunologic Research, v. 31, n. 2, p. 91-106, 2005.

NARVAI, P. C.; ANTUNES, J. L. F.; MOYSÉS, S. J.; FRAZÃO, P.; PERES, M. A.; PERES, K. G. *et al.* **Validade científica de conhecimento epidemiológico gerado com base no estudo Saúde Bucal Brasil 2003.** Cadernos de Saúde Pública, v. 26, p. 647-670, 2010.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. **Autoimmune Diseases Coordinating Committee: Autoimmune Diseases Research Plan.** National Institutes of Health, 2005.

NEIMANN, A. L.; SHIN, D. B.; WANG, X.; MARGOLIS, D. J.; TROXEL, A. B.; GELFAND, J. M. **Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis.** Journal of the American Academy of Dermatology, v. 55, p. 829-835, 2006.

NETTO, M. B. **Doença de Crohn.** In: PORTO, J. A. F. Clínica das doenças intestinais. Rio de Janeiro, RJ; São Paulo, SP: Atheneu, p. 122-145, 1976.

NEVES, C.; ALVES, M.; DELGADO, J. L. *et al.* **Doença de Graves.** Arquivos de Medicina, v. 22, n. 4/5, p. 137-146, 2008.

NG, K. P.; RAMOS, F.; SULTAN, S. M. *et al.* **Concomitant diseases in a cohort of patients with idiopathic myositis during long-term follow-up.** Clinical rheumatology, v. 28, n. 8, p. 947-953, 2009.

NGUYEN, C.; BÉREZNÉ, A.; BAUBET, T.; MESTRE-STANISLAS, C.; RANNOU, F.; PAPELARD, A.; MORELL-DUBOIS, S.; REVEL, M.; GUILLEVIN, L.; POIRAUDEAU, S.

*et al.* **Association of gender with clinical expression, quality of life, disability, and depression and anxiety in patients with systemic sclerosis.** PloS One 6:e17551. 2011.

NIKITAKIS, N. G.; RIVERA, H.; LARICCIA, C.; PAPADIMITRIOU, J. C.; SAUK, J. J. **Primary Sjogren syndrome in childhood: report of a case and review of the literature.** Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics, v. 96, n. 1, p. 42-47, 2003.

NORDLUND, J. J.; MAJUMDER, P. P. **Recent investigations on vitiligo vulgaris: advances in clinical research.** Dermatologic Clinics, v. 15, p. 69-78, 1997.

NOSEWORTHY, J. H.; LUCCHINETTI, C.; RODRIGUEZ, M.; WEINSHENKER, B. G. **Multiple sclerosis.** New England Journal of Medicine, Boston, v. 343, p. 938-952, 2000.

OCHOA-VIGO, K. *et al.* **Caracterização de pessoas com diabetes em unidades de atenção primária e secundária em relação a fatores desencadeantes do pé diabético.** Acta Paulista de Enfermagem, v. 19, n. 3, p. 296-303, 2006.

ODDIS, C.V.; RIDER, L.G.; REED, A. M. *et al.* **International consensus guidelines for trials of therapies in the idiopathic inflammatory myopathies.** Arthritis & Rheumatology, v. 52, n. 9, p. 2607-2615, 2005.

ODZE, R. **Diagnostic problems and advances in inflammatory bowel disease.** Mod. Pathol. [periódico online], v. 16, n. 4, p. 347-358, 2003. Disponível em: <<http://www.nature.com/modpathol/journal/v16/n4/full/3880772a.html>>. Acesso em 05 de dezembro de 2016.

OELKERS, W.; DIEDERICH, S.; BÄHR, V. **Diagnosis and therapy surveillance in Addison's disease: rapid adrenocorticotropin (ACTH) test and measurement of plasma ACTH, renin activity, and aldosterone.** The Journal of Clinical Endocrinology, v. 75, n. 1, p. 259-264, 1992.

OELKERS, W. **Adrenal insufficiency.** New England Journal of Medicine, Boston, v. 335, p. 1206-1212, 1996.

OHTA, A.; NAGAI, M.; NISHINA, M.; TOMIMITSU, H.; KOHSAKA, H. **Prevalence and incidence of polymyositis and dermatomyositis in Japan.** Modern Rheumatology, v. 24, n. 3, p. 477-480, 2014.

OLIVEIRA, A. G. R. C. **Levantamento Epidemiológico em Saúde Bucal no Brasil.** In: ANTUNES, J. L. F.; PERES, M. A. Epidemiologia da saúde bucal. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 205-218, 2006.

OLIVIERI, I.; GARCIA-PORRUA, C.; PADULA, A. *et al.* **Late onset undifferentiated spondyloarthritis presenting with polymyalgia rheumatica features: description of seven cases.** Rheumatology International, v. 27, p. 927, 2007.

O'SHEA, J. J.; HUNTER, C. A.; GERMAIN, R. N. **T cell heterogeneity: firmly fixed, predominantly plastic or merely malleable?** Nature Immunology, v. 9, p. 450-453, 2008.

OSSERMAN, K. R.; GENKINS, G. **Studies in myasthenia gravis: review of a twenty-year experience in over 1200 patients.** Mount Sinai Journal of Medicine, v. 38, p. 497-537, 1971.

OXENTENKO, A.S.; MURRAY, J. A. **Celiac disease and dermatitis herpetiformis: the spectrum of gluten-sensitive enteropathy.** International Journal of Dermatology, v. 42, n. 8, p. 585-587, 2003.

PAIM, J. S. **Epidemiologia e planejamento: a recomposição das práticas epidemiológicas na gestão do SUS.** Ciência e saúde coletiva, Rio de Janeiro, v.8, n.2, p. 557-567, 2003.

PAIVONSALO-HIETANEN T, TUOMINEN J, SAARI KM. **Uveitis in children: population-based study in Finland.** Acta Ophthalmologica Scandinavica, v. 78, p. 84-88, 2000.

PAPANASTASIOU, L.; VALALAS, I. A.; KOUTRAS, D. A.; MASTORAKOS, G. **Thyroid autoimmunity in the current iodine environment.** Thyroid, v. 17, p. 729-739, 2007.

PAULSEN, C.; ROSTION, C. G. **Epidemiología y etiopatogenia de las enfermedades inflamatorias intestinales en niños.** Revista Pediátrica Electronica, v. 4, n. 2, p. 11-19, ago. 2007.

PEAKMAN, M.; VERGANI, D. **Imunologia básica e clínica.** 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, Terapias de base imunológica, 1999.

PEDROSA, R. *et al.* **Introdução à Esclerose Múltipla.** Elaborado pelo Grupo de Estudos de Esclerose Múltipla da Sociedade Portuguesa de Neurologia. Biogen Idec, 1º Edição, 2010.

PELÁEZ-BALLESTAS I.; SANIN, L. H.; MORENO-MONTOYA, J. *et al.* **Epidemiology of the rheumatic diseases in Mexico. A study of 5 regions based on the COPCORD methodology.** Journal Rheumatology Supplies, v. 86, p. 3-8, 2011.

PELFREY, C. M. **Sexual dimorphism in autoimmunity: a focus on Th1/Th2 cytokines and multiple sclerosis.** Clinical and Applied Immunology, v. 1, p. 331-345, 2001.

PENCHANSKY, D. B. A.; THOMAS, J. W. **The concept of access: definition and relationship to consumer satisfaction.** Medical Care, v. 19, p. 127-140, 1981.

PEREIRA, M. A.; ORTIZ-AGOSTINHO, C. L.; NISHITOKUKADO, I.; SATO, M. N.; DAMIÃO, A. O. *et al.* **High Prevalence of celiac disease in an urban area of Brazil with predominantly European Ancestry.** World Journal of Gastroenterology, v. 12, p. 6546-6550, 2006.

PERRINO, M. A. **Diabetes and periodontal disease: an example of an oral/systemic relationship.** New York State Dental Journal, New York, v. 73, n. 5, p. 38-41, 2007.

PETERSON, L. S.; NELSON, A. M.; SU, W. P.; MASON, T.; O'FALLON, W. M.; GABRIEL, S. E. **The epidemiology of morphea (localized scleroderma) in Olmsted County 1960-1993.** Journal of Rheumatology, v.24, p. 73-80, 1997.

PETRI, M. **Systemic lupus erythematosus: 2006 update.** Journal Clinical rheumatology. V. 12, n. 1, p. 37-40, 2006.

PHILLIPS, D. I.; OSMOND, C.; BAIRD, J.; HUCKLE, A.; REES-SMITH, B. **Is birth weight associated with thyroid autoimmunity? A study in twins.** Thyroid, v. 12, p. 377-380, 2002.

PHIPPS, WILMA J. *et al.* **Manual Clínico de Enfermagem Médico-Cirúrgica.** 3ª Edição. Lisboa: Lusodidacta; 449 p., 1996.

PIHOKER, C.; GILLIAM, L. K.; HAMPE, C. S.; LERNMARK, A. **Autoantibodies in diabetes.** Diabetes, v. 54, Suppl 2, p. S52-61, 2005.

PIMENTEL, LUCIANA CÔNSOLI FERNANDES. **Perfil sociodemográfico e distribuição dos casos de Pênfigo Foliáceo Endêmico nas diferentes regiões do estado de Minas Gerais, no período de 2005 a 2006/Luciana Cônsoli Fernandes Pimentel [dissertação],** Belo Horizonte (MG): Universidade Federal de Minas Gerais, 2008, 75 p.

PINHEIRO *et al.* **Pênfigo foliáceo endêmico (fogo selvagem) em indígena Yanomami no Município de São Gabriel da Cachoeira, Estado do Amazonas, Brasil.** Revista Pan-Amazônica de Saúde, v. 5, n. 2, p. 53-56, 2014.

PINHO, M. **A biologia molecular das doenças inflamatórias intestinais.** Revista Brasileira de Coloproctologia, v. 28, n. 1, p. 119-123, jan./mar. 2008.

PINTO, M. R. C. *et al.* **Artrite Reumatoide.** In: Carvalho, M. C. P. *et al.* Reumatologia Diagnóstico e Tratamento. 4 ed. São Paulo: AC Farmacêutica, p. 304-328, 2014.

PIPITONE, N.; SALVARANI, C. **Update on polymyalgia rheumatica.** European Journal of Internal Medicine, v. 24, n. 7, p. 583-589, 2013.

PNUD – PROGRAMA DAS NAÇÕES UNIDAS PARA O DESENVOLVIMENTO. **Atlas do Desenvolvimento Humano no Brasil 2013.** Disponível em: <<http://atlasbrasil.org.br/2013/>>. Acesso em 03 de fevereiro de 2017.

POLANCO, I. **Enfermedad celíaca.** Pediatría Integral, v. 1, p. 124, 1995.

POPE, J. E. **Scleroderma overlap syndromes: Current Opinion in Rheumatology,** v. 14, p. 704–710, 2002.

PORTIELJE, J. E.; WESTENDORP, R. G.; KLUIN-NELEMANS, H. C.; BRAND, A. **Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura.** Blood, v. 97, n. 9, p. 2549-2554, 2001.

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS. **Miastenia Gravis.** Disponível em: <[http://pedroschestatsky.com.br/\\_files/livroeditado/4/58cc558033f91.pdf](http://pedroschestatsky.com.br/_files/livroeditado/4/58cc558033f91.pdf)>. Acesso em 08 de fevereiro de 2017.

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS. **Púrpura Trombocitopênica Idiopática.** Disponível em:

<<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-purpura-trombocidopatica-livro-2013.pdf>>. Acesso em 03 de janeiro de 2017.

PRUMMEL, M. F.; STRIEDER, T.; WIERSINGA, W. M. **The environment and autoimmune thyroid diseases.** *European Journal of Endocrinology*, v. 150, p. 605-618, 2004.

PUCCA, G. A. J. **Departamento de atenção básica. Pesquisa nacional de saúde bucal-2010.** Disponível em: <[http://dtr2004.saude.gov.br/dab/cnsb/consulta\\_publica\\_2010.php](http://dtr2004.saude.gov.br/dab/cnsb/consulta_publica_2010.php)> Acesso em 05 de fevereiro de 2017.

QUALITY OF LIFE IN PEDIATRIC DERMATOLOGY, 2015. *Dermatologic Clinics*. v. 31, p. 211-221, 2013.

QUILICI, F. A. *et al.* **Doenças inflamatórias intestinais idiopáticas (DIII): diagnóstico e tratamento clínico.** *GED*, v. 13, n. 4, p. 169-174, 1994.

QUINTERO, O. L.; AMADOR-PATARROYO, M. J.; MONTOYA-ORTIZ, G.; ROJAS-VILLARRAGA, A.; ANAYA, J. M. **Autoimmune diseases: Plausible mechanisms for the female predominance of autoimmunity.** *Journal of Autoimmunity*, v. 38, p. 109-119, 2012.

QUINTERO-RONDEROS, P.; MONTOYA-ORTIZ, G. **Epigenetics and Autoimmune Diseases.** *Autoimmune Diseases*, v. 2012, p. 1-16, 2012.

RAMOS-CASALS, M.; BRITO-ZERÓN, P.; KOSTOV, B. *et al.* **Google-driven search for big data in autoimmune geoepidemiology: analysis of 394,827 patients with systemic autoimmune diseases.** *Autoimmunity Reviews*, v. 14, p. 670-679, 2015.

RAMPERTAB, S. D. *et al.* **Trends in the presentation of celiac disease.** *American Journal of Medicine*, v. 119, n. 4, p. 355, p. 9-14, 2006.

RAUEN, M. S.; BACK, J. C. V.; MOREIRA, E. A. M. **Doença celíaca: sua relação com a saúde bucal.** *Revista de Nutrição*, v. 18, p. 271-276, 2005.

RECH, TÁSSIA FLORES. **Análise de polimorfismos dos genes de enzimas de metabolização e detoxificação em doenças inflamatórias crônicas/Tássia Flores Rech** [dissertação], Porto Alegre (RS): Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2013, 113 p.

REHMAN, H. U. **Sjogren's syndrome.** *Yonsei Medical Journal*, v. 44, n. 6, p. 947-954, 2003.

REICHLIN, M.; ARNETT, F. C. J. R. **Multiplicity of antibodies in myositis sera.** *Arthritis Rheumatology*, v. 27, n. 10, p. 1150-1156, 1984.

REIPERT, B. **Multiple Sclerosis: a short review of the disease and its differences between men and women.** *Journal of Men's Health & Gender*, v. 4, p. 334-340, 2004.

REYES-LLERENA, G. A.; GUIBERT-TOLEDANO, M.; PENEDO-COELLO, A. *et al.* **Community-based study to estimate prevalence and burden of illness of rheumatic**

**diseases in Cuba: a COPCORD study.** *Journal of Clinical Rheumatology*, v. 15, p. 51–55, 1991.

REWERS, M.; KLINGENSMITH, G. J. **Prevention of type 1 diabetes.** *Diabetes Spectrum*, v. 10, p. 282-292, 1997.

RIBEIRO, A. M.; ALVAREZ, R. R.; FRIEDMAN, H.; CAMPBELL, I. **The profile of Fogo Selvagem (Endemic Pemphigus Foliaceus) at the University Hospital of Brasília- Brazil. Epidemiological and clinical considerations.** *International Journal of Dermatology*, v. 44, p. 293-298, 2005.

RIBEIRO, H. **Saúde Pública e Meio Ambiente: evolução do conhecimento e da prática, alguns aspectos éticos.** *Saúde e Sociedade*, v. 13, n. 1, p. 70-80, 2004.

RIBEIRO, S. B. F. *et al.* **Clinical and epidemiological profile of patients with multiple sclerosis in Uberaba, Minas Gerais, Brazil.** *Arquivo de Neuro-psiquiatria, São Paulo*, v. 69, n. 2-A, p. 184-187, 2011.

RIOUX, J. D.; ABBAS, A. K. **Paths to understanding the genetic basis of autoimmune disease.** *Nature*, v. 436, n. 7042, p. 584- 589, 2005.

RISCO, J.; MALDONADO, H.; LUNA, L. *et al.* **Latitudinal prevalence gradient of multiple sclerosis in Latin America.** *Multiple Sclerosis*, v. 17, p. 1055-1059, 2011.

RITCHLIN, C. T.; QURESHI, A. A.; DE VLAM, K.; PITZALIS, C.; HELLIWELL, P. S.; MEASE, P. J. *et al.* **Biomarkers in psoriasis and psoriatic arthritis: GRAPPA 2008.** *Journal of Rheumatology*, v. 37, n. 2, p. 462–467, 2010.

RIVITTI, E.A. **Alopecia areata: revisão e atualização.** *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 80, n. 1, p. 57-68, 2005.

ROBBINS, S. L.; ANGELL, M.; KUMAR, V. **Patologia básica.** São Paulo, SP: Atheneu: Editora da Universidade de São Paulo, p. 546-549, 1986.

ROBBINS, S. L.; COTRAN, R. S.; KUMAR, V. **Robbins e Cotran patologia: bases patológicas das doenças.** 8ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2010.

RÖCKEN, M.; GHORESCHI, K. **Morphea and lichen sclerosus.** In BOLOGNIA, J. L.; JORIZZO, J. L.; RAPINI, R. P. *et al.* *Dermatology.* Philadelphia: Elsevier Limited, p. 1469-1483, 2008.

RODRIGO, L. **Celiac disease.** *World Journal of Gastroenterology*, v. 1, n. 65, p. 85-93, 2006.

RODRIGO, S. L.; FUENTES, Á. D.; PÉREZ, M. I.; ALVAREZ, M. N. *et al.* **Differences between pediatric and adult celiac disease.** *Revista espanola de enfermedades digestivas: organo oficial de la Sociedad Espanola de Patologia Digestiva*, v. 103, n. 5, p. 238-244, 2011.

RODRIGUES, A. P.; TEIXEIRA, R. M. **Desvendando a psoríase.** *Revealing the psoriasis,* *RBAC*, v. 41, n. 4, p. 303-309, 2009.

- RODRIGUES, M.; ZERBINI, M. C. N.; BARBIERI, D. **Estudo imunohistoquímico da expressão HLA-DR no epitélio superficial e na lâmina própria da mucosa colônica de crianças portadoras de doença de Crohn e retocolite ulcerativa inespecífica.** Arquivo de Gastroenterologia, v. 35, n. 2, p. 143-151, abr./jun. 1998.
- ROMANO, C. M. C.; SCATENA, J. H. G.; KEHRIG, R. T. **Articulação público-privada na atenção ambulatorial de média e alta complexidade do SUS: atuação da Secretaria de Estado de Saúde de Mato Grosso.** Physis, v. 25, n. 4, p. 1095-1115, 2015.
- ROMITI, R.; MARAGNO, L.; ARNONE, M.; TAKAHASHI, M. D. **Psoríase na infância e na adolescência.** Anais Brasileiros de Dermatologia, v. 84, p. 9- 20, 2009.
- RONCALLI, A. G. *et al.* **Perfis epidemiológicos de saúde bucal no Brasil e os modelos de vigilância.** Caderno de Saúde Pública, v. 28, p. S58-S68, 2012.
- ROSA, J. E.; SORIANO, E. R.; NARVAEZ-PONCE, L.; DEL CID, C. C., IMAMURA, P. M.; CATOGGIO, L. J. **Incidence and prevalence of systemic sclerosis in a healthcare plan in Buenos Aires.** Journal of Clinical Rheumatology, v. 17, p. 59-63, 2011.
- ROSA, J.; GARROT, L. F.; NAVARTA, D. A.; SAUCEDO, C.; SCOLNIK, M. *et al.* **Incidence and Prevalence of Polymyositis and Dermatomyositis in a Health Management Organization in Buenos Aires.** Journal of Clinical Rheumatology, v. 19, n. 6, p. 303-307, 2013.
- ROSE, N. R.; RASOOLY, L.; SABOORI, A. M.; BUREK, C. L. **Linking iodine with autoimmune thyroiditis.** Environmental Health Perspectives, v. 5, p. 749-752, 1999.
- ROSE, N. R. **Mechanisms of autoimmunity.** Seminary Liver Disease, v. 22, n. 4, p. 387-394, 2002.
- ROSE, N. R. **Autoimmune disease 2002: an overview.** Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings, v. 9, n. 1, p. 1- 4, 2004.
- ROTONDI, M.; FALORNI, A.; DE BELLIS, A.; LAURETI, S.; FERRUZZI, P.; ROMAGNANI, P. *et al.* **Elevated serum interferon-gamma-inducible chemokine-10/cxc chemokine ligand-10 in autoimmune primary adrenal insufficiency and in vitro expression in human adrenal cells primary cultures after stimulation with proinflammatory cytokines.** Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, v. 90, p. 2357-2363, 2005.
- ROUQUAYROL, M. Z.; SILVA, M. L. **A epidemiologia na organização dos serviços de saúde.** Sientibus, Feira de Santana, n. 19, p. 55-67, jul./dez., 1998.
- ROUQUAYROL, M. Z.; ALMEIDA FILHO, N. **Epidemiologia e Saúde.** 6ª edição, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2006.
- RUBIN, E.; FARBER, J. L. **Patologia.** Interlivros, Rio de Janeiro, p. 614-617, 1990.
- RUDWALEIT, M.; HÖHLER, T. **Cytokine gene polymorphisms relevant for the spondyloarthropathies.** Current Opinion in Rheumatology, v. 13, n. 4, p. 250-254, 2001.

RUIZ-IRASTORZA, G.; EGURBIDE, M. V.; AGUIRRE, C. **High impact of antiphospholipid syndrome on irreversible organ damage and survival of patients with systemic lupus erythematosus.** Archives of Internal Medicine, v. 164, p. 77-82, 2004.

SAFAVI, K. H.; MULLER, S. A.; SUMAN, V. J.; MOSHELL, A. N.; MELTON, L. J. **Incidence of alopecia areata in Olmsted County, Minnesota, 1975 through 1989.** Mayo Clinic Proceedings, v. 70, p. 628-633, 1995.

SAFAVI, K. H. **Prevalence of alopecia areata in the First National Health and Nutrition Examination Survey (letter).** Archives of Dermatology, v. 128, p. 702, 1992.

SAFAVI, K. H.; MULLER, S. A.; SUMAN, V. J.; MOSHELL, A. N.; MELTON, L. J. **Incidence of alopecia areata in Olmsted County, Minnesota, 1975 through 1989.** Mayo Clinic Proceedings, v. 70, p. 628-633, 1995.

SALVARANI, C.; CANTINI, F.; OLIVIERI, I.; HUNDER, G. S. **Polymyalgia rheumatica: a disorder of extraarticular synovial structures?** Journal of Rheumatology, v. 26, n. 3, p. 517-521, 1999.

SALVARANI, C.; CANTINI, F.; BOIARDI, L.; HUNDER, G. G. **Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis.** New England Journal of Medicine, v. 347, p. 261-271, 2002.

SALVARANI, C.; CANTINI, F.; HUNDER, G. G. **Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis,** v. 19, n. 372 (9634), p. 234-245, 2008.

SALVIANO, F. N.; BURGOS, M. G. P. A.; SANTOS, E. C. **Perfil Socioeconômico e Nutricional de Pacientes com a Doença Inflamatória Intestinal Internados em um Hospital Universitário.** Recife. Arquivo de Gastroenterologia, v. 44, n. 2, pag. 99- 106, 2007.

SAMPAIO, A. S.; RIVITTI, E. A.; AOKI, V.; DIAZ, L. A. **Brazilian pemphigus foliaceus, endemic pemphigus foliaceus, or fogo selvagem (wild fire).** Dermatology Clinics, v. 12, n. 4, p. 765-776, 1994.

SAMPAIO-BARROS, P. D.; BERTOLO, M. B.; KRAEMER, M. H. *et al.*: **Primary ankylosing spondylitis: patterns of disease in a Brazilian population of 147 patients.** Journal of Rheumatology, v. 28, p. 560-565, 2001.

SAMPAIO-BARROS, P. D.; NETO, J. F. M. **Reumatologia Diagnóstico e Tratamento.** 2<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: MEDSI, p. 465-480, 2001.

SAMPAIO-BARROS, P. D. **Epidemiology of spondyloarthritis in Brazil.** The American Journal of the Medical Sciences, v. 341, n. 4, p. 287-288, 2011.

SAMPAIO, S. A. P.; RIVITTI, E. A. **Dermatologia.** 3<sup>a</sup> ed. Revisada e ampliada, São Paulo: Artes Médicas, cap. 32, p. 476-482, 2007.

SAMPAIO, S. A. P.; RIVITTI, E. A. **Erupções vesíco-bolhosas.** In: SAMPAIO, S. A. P.; RIVITTI, E. A. EDITORS. Dermatologia. São Paulo: Artes Médicas, p. 229-248, 1998.

SANCHEZ, J. L.; URIBE, C. S.; FRANCO, A. F.; JIMENEZ, M. E.; ARCOS-BURGOS, O. M.; PALACIO, L. G. **Prevalence of myasthenia gravis in Antioquia, Colombia.** Revista de Neurologia, v. 34, p. 1010–1012, 2002.

SANCHEZ-GUERRERO, J.; PEREZ-DOSAL, M. R.; CARDENAS-VELAZQUEZ, F. *et al.* **Prevalence of Sjögren syndrome in ambulatory patients according to the American-European Consensus Group criteria.** Rheumatology, v. 44, v. 2, p. 235-240, 2005.

SANTIAGO-RABER, M. L.; KIKUCHI, S.; BOREL, P.; UEMATSU, S.; AKIRA, S.; KOTZIN, B. L. *et al.* **Evidence for Genes in Addition to Tlr7 in the Yaa Translocation Linked with Acceleration of Systemic Lupus Erythematosus.** The Journal of Immunology, v. 181, p. 1556-1562, 2008.

SANTOS, D. R. D.; MACHADO, A. P. L.; SILVA, L. R. **Doença Celíaca.** In: CARVALHO, E.; SILVA, L. R.; FERREIRA, C. T. Gastroenterologia e Nutrição em Pediatria. Barueri-SP: Manole, p. 359-405, 2012.

SANTOS JR, J. C. M. **Doença de Crohn: aspectos clínicos e diagnósticos.** Revista Brasileira de Coloproctologia, v. 19, n. 44, p. 276-285, out./dez. 1999.

SARDU, C.; COCCO, E.; MEREU, A.; MASSA, R.; CUCCU, A, *et al.* **Population Based Study of 12 Autoimmune Diseases in Sardinia, Italy: Prevalence and Comorbidity.** PLoS ONE, v. 7, n. 3, p. 1-5, 2012.

SATO, E. I.; BONFÁ, E. D.; COSTALLAT, L. T. L, *et al.* **Consenso brasileiro para o tratamento do lúpus eritematoso sistêmico (LES).** Revista Brasileira de Reumatologia, São Paulo, v. 42, n. 6, p. 362-370, 2002.

SATO, E. I. **Lúpus Eritematoso Sistêmico.** Prado, F. C. Atualização Terapêutica, p. 1382-1387, 2001.

SATO, E. I. *et al.* **Lúpus Eritematoso Sistêmico.** Revista Brasileira de Reumatologia - Brazilian Journal of Rheumatology, Campinas, v. 48, n. 4, p. 196-207, 2008.

SAVCI, S.; INAL-INCE, D.; ARIKAN, H, *et al.* **Six-minute walk distance as a measure of functional exercise capacity in multiple sclerosis.** Disability and Rehabilitation, v. 27, n. 22, p. 1365- 1371, 2005.

SCHARL, M.; ROGLER, G. **Inflammatory bowel disease pathogenesis: what is new?** Current Opinion in Gastroenterology, v. 28, p. 301-309, 2012.

SCHEFFER, M. **Demografia Médica no Brasil 2015.** São Paulo: USP, Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo, Conselho Federal de Medicina; 2015.

SCHERER, K.; BEDLACK, R. S.; SIMEL, D. L. **Does this patient have myasthenia gravis?** JAMA, v. 293, n. 15, p. 1906-1, 2005.

SCHLOSSER, B. J. **Lichen Planus e reações liquenóides da mucosa oral.** Terapia Dermatológica, v. 23, n. 3, p. 251-267, 2010.

SCHOELS, M.; WONG, J.; SCOTT, D. L.; ZINK, A.; RICHARDS, P.; LANDEWE, R. *et al.* **Economic aspects of treatment options in rheumatoid arthritis: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis.** *Annals of the Rheumatic Diseases*, v. 69, p. 995-1003, 2010.

SCHOFFEN, J. P. F.; PRADO, I. M. M. **Aspectos Epidemiológicos e Etiológicos da Doença de Crohn.** *Revista Saúde e Pesquisa*, v. 4, n. 1, p. 73-80, 2011.

SCHUR, P. H.; GLADMAN, D. D. **Overview of the clinical manifestations of systemic lupus erythematosus in adults.** Up To Date [Internet]. 2011 [cited 2012 Nov 21]; 19(2). Disponível em: <<http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-clinicalmanifestations-of-systemic-lupus-erythematosus-in-adults>>. Acesso em 02 de janeiro de 2017.

SCOFIELD, R. H. **Autoimmune thyroid disease in systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome.** *Clinical and Experimental Rheumatology*, v. 14, p. 321-330, 1996.

SCOLNIK, M. *et al.* **Incidence and prevalence of lupus in Buenos Aires, Argentina: a 11-year health management organisation-based study.** *Lupus Science & Medicine*, 2014.

SEHGAL, V. N.; SRIVASTAVA, G. **Vitiligo: compendium of clinico-epidemiological features.** *Indian journal of dermatology, venereology and leprology*, v. 73, p. 149-156, 2007.

SENNA, E. R. *et al.* **Prevalence of Rheumatic Diseases in Brazil: A Study Using the COPCORD Approach.** *The Journal of Rheumatology*, v. 31, n. 3, p. 594-597, 2004.

SEPÚLVIDA, S. E. *et al.* **Enfermedad inflamatoria intestinal: uma mirada inmunológica.** *Revista Médica de Chile*, v. 136, p. 367-375, 2008.

SERAFINI, B.; ROSICARELLI, B.; FRANCIOTTA, D. *et al.* **Dysregulated Epstein-Barr virus infection in the multiple sclerosis brain.** *Journal of Experimental Medicine*, v. 204, p. 2899-2912, 2007.

SGARBI, J. A. *et al.* **Patogênese das doenças tireoidianas autoimunes.** *Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia*, v. 53, n.1, p. 5-14, 2009.

SHAPIRA, Y.; AGMON-LEVIN, N.; SHOENFELD, Y. **Geoepidemiology of autoimmune rheumatic diseases.** *Nature Reviews Rheumatology*, v. 6, p. 468-476, 2010.

SHEHATA, H. A.; NELSON-PIERCY, C.; KHAMASHTA, M. A. **Management of pregnancy in antiphospholipid syndrome.** *Rheumatic Disease Clinics of North America*, v. 27, p. 643-659, 2001.

SHINJO, S. K. *et al.* **Dermatomiosite e polimiosite: da imunopatologia à imunoterapia (imunobiológicos).** *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 53, n. 1, p. 101-110, 2013.

SHINOMIYA, F. *et al.* **Life expectancies of Japanese patients with rheumatoid arthritis: a review of deaths over a 20-year period.** *Modern Rheumatology*, v. 18, n. 2, p. 165-9, 2008.

SHIOHARA, T.; KANO, Y. **Líquen Planus e dermatoses liquenóides**. Em: BOLOGNIA, J. L.; JORIZZO, J.; RAPINI, R. P., editores. *Dermatologia*. Nova Iorque, NY, EUA: Mosby Elsevier; p. 159-180, 2008.

SHOENFELD, Y.; ZANDMAN-GODDARD, G.; STOJANOVICH, L.; CUTOLO, M. *et al.* **The mosaic of autoimmunity: hormonal and environmental factors involved in autoimmune diseases**. *The Israel Medical Association Journal*, v. 10, n. 1, p. 8-12, 2008.

SHOENFELD, YEHUDA; ABREU, ISABEL; BRANCO, JAIME C. **Doenças Autoimunes**. 1ª ed. Estados Unidos da América: Publicação Bio-Rad Laboratories, 2008.

SILMAN, A. J.; PEARSON, J. E. **Epidemiology and genetics of rheumatoid of arthritis**. *Arthritis Research & Therapy*, v. 4, n. 3, p. S265-272, 2002.

SILMAN, A. J. *et al.* **Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis**. *Arthritis Research*, v. 4, p. 265-272, 2012.

SILVA, A. P.; SANCHEZ, A. P. G.; PEREIRA, J. M. **A importância do exame tricológico no diagnóstico da alopecia areata**. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 86, n. 5, p.1039-1041, 2011.

SILVA, R. C. *et al.* **Primary adrenal insufficiency in adults: 150 year safter Addison**. *Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia*, São Paulo, v. 48, n. 5, p. 724-738, 2004.

SILVA, A. S.; LAPREGA, M. R. **Avaliação crítica do Sistema de Informação da Atenção Básica (SIAB) e de sua implantação na região de Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil**. *Caderno de Saúde Pública*, v. 21, n. 6, p. 1821-1828, 2005.

SILVA, C. R. *et al.* **Dificuldade de acesso a serviços de média complexidade em municípios de pequeno porte: um estudo de caso**. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 22, n. 4, p. 1109-1120, 2017.

SILVERBERG, J. I.; SILVERBERG, N. B. **Quality of life impairment in children and adolescents with vitiligo**. *Pediatric Dermatology*, v. 31, p. 309-318, 2014.

SILVESTRE, M. C.; NETTO, J. C. A. **Pênfigo foliáceo endêmico: características sociodemográficas e incidência nas microrregiões do estado de Goiás, baseadas em estudo de pacientes atendidos no Hospital de Doenças Tropicais, Goiânia, GO**. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 80, n. 3, p. 261- 266, 2005.

SINGER, P. A. **Thyroiditis. Acute, subacute, and chronic**. *Medical Clinics of North America*, v. 75, n. 1, p. 61-77, 1991.

SISTEMA DE INFORMAÇÕES SOBRE ORÇAMENTOS PÚBLICOS EM SAÚDE (SIOPS). **Demonstrativo da despesa com saúde - conforme o anexo XVI do Relatório Resumido de Execução Orçamentária (RREO)**. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br>>. Acessado em 03 de março de 2017.

SKEIE, G. O.; APOSTOLSKI, S.; EVOLI, A.; GILHUS, N. E.; HART, I. K.; HARMS, L. *et al.* **Guidelines for the treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders.** European Journal of Neurology, v. 13, n.7, p. 691-699, 2006.

SLATOSKY, J.; SHIPTON, B.; WAHBA, H. **Thyroiditis: differential diagnosis and management.** American Family Physician, v. 61, p. 1047-1052, 2000.

SLOBODIN, G.; HUSSEIN, A.; ROZENBAUM, M.; ROSNER, I. **The emergency room in systemic rheumatic diseases.** Emergency Medicine Journal, v. 23, p. 667-671, 2006.

SMELTZER, S. C.; BARE, B. G. *et al.* **Brunner & Suddarth, tratado de enfermagem médico-cirúrgica.** Guanabara Koogan, 10 ed., v. 3, p. 1297-1298, 2005.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA. Disponível em:  
<<http://www.sbd.org.br/>>. Acessado em 06 de novembro 2016.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Consenso brasileiro sobre diabetes 2002: diagnóstico e classificação do diabetes melito e tratamento do diabetes melito do tipo 2.** Rio de Janeiro: Diagraphic, 73 p, 2003.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA. Disponível em:  
<<https://www.endocrino.org.br/>>. Acessado em 07 de novembro 2016.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA e HEMOTERAPIA. Disponível em:  
<<https://www.abhh.org.br/>>. Acessado em 11 de novembro 2016.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA. Disponível em:  
<<http://reumatologia.org.br/www/>>. Acessado em 09 de novembro 2016.

SOUBRIER, M.; DUBOST, J.; RISTORI, J. **Polymyalgia rheumatic: diagnosis and treatment.** Joint Bone Spine, v. 73, p. 599-605, 2006.

SOUZA, M. H. L. P. *et al.* **Evolução da ocorrência (1980-1999) da doença de Crohn e da retocolite ulcerativa idiopática e análise das suas características clínicas em um hospital universitário do sudeste do Brasil.** Arquivo de Gastroenterologia, São Paulo, v. 39, n. 2, p. 98-105, 2002.

SOUZA, M. M.; BELASCO, A.G.; NASCIMENTO, J. E. A. **Perfil Epidemiológico dos Pacientes de Doença Inflamatória Intestinal do Estado de Mato Grosso.** Cuiabá. Revista Brasileira de Coloproctologia, Rio de Janeiro, v. 28, n. 3, p. 324-328, 2008.

SPINDLER, A.; BELLOMIO, V.; BERMAN, A.; LUCERO, E.; BAIGORRIA, M.; PAZ, S. *et al.* **Prevalence of rheumatoid arthritis in Tucuman, Argentina.** Journal of Rheumatology, v. 29, p. 1166-1170, 2002.

STAIL, A. *et al.* **Hashimoto thyroiditis is more frequent than expected when diagnosed by cytology which uncovers a pre-clinical state.** Thyroid Research, v. 3, n. 1, p. 11-17, 2010.

STASI, R.; STIPA, E.; MAIS, M.; CECCONI, M.; SCIMÒ, M. T.; OLIVA, F. *et al.* **Long-term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura.** American Journal of Medicine, v. 98, n. 5, p. 436-442, 1995.

STEFANO, L.; LUIGI, V.; FAUSTO, S.; ALBERTO, F. **Is the Prevalence of Addison's Disease Underestimated?** Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, Washington, v. 84, n. 5, p. 1762, 1999.

STEIN, C. M.; OLSON, J. M.; GRAY-MCGUIRE, C. *et al.* **Increased Prevalence of Renal Disease in Systemic Lupus Erythematosus Families With Affected Male Relatives.** Arthritis & Rheumatism, v. 46, p. 428-435, 2002.

STEINER, D.; BEDIN, V.; MORAES, M. B.; VILLAS, R. T. **Vitiligo.** Anais Brasileiros de Dermatologia, v. 79, n. 3, p. 335-351, 2004.

STEINWURZ, F. **Epidemiologia, aspectos clínicos e evolutivos da doença de Crohn.** Arquivo de Gastroenterologia, v. 35, n. 4, p. 237-239, out./dez. 1998.

STEVENS, A.; LOWE, J. S. **Patologia.** 2ª ed. São Paulo: Manole; 2002.

STUART-MASON, A.; MEADE, T. W.; LEE, J. A. H.; MORRIS, J. N. **Epidemiological and clinical picture of Addison's disease.** Lancet, v. 2, n. 744-774, 1968.

SUHLER, E. B.; LLOYD, M. J.; CHOI, D.; ROSENBAUM, J. T.; AUSTIN, D. F. **Incidence and prevalence of uveitis in Veterans Affairs Medical Centers of the Pacific Northwest.** American Journal of Ophthalmology, v. 146, p. 890-896, 2008.

SVENSON, L.W.; WARREN, S.; WARREN, K. G.; METZ, L. M.; PATTEN, S. B.; SCHOPFLOCHER, D. P. **Prevalence of multiple sclerosis in First Nations people of Alberta.** Canadian Journal of Neurological Sciences, v. 34, p. 175-180, 2007.

SWAAK, A. J.; NOSSENT, J. C.; SMEENK, R. J. **Prognostic factors in systemic lupus erythematosus.** Rheumatology International, v. 11, n. 3, p. 127-132, 1991.

TACK, G. J.; VERBEEK, W.; SCHREURS, M.; MULDER, C. **The spectrum of celiac disease: epidemiology, clinical aspects and treatment.** Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology, v. 7, n. 4, p. 204-213, 2010.

TACLA, M.; BETTARELLO, A.; PONTES, J. F. **Doença de Crohn.** Revista do Instituto de Gastroenterologia de São Paulo, v. 21, p. 165-172, 1971.

TAIEB, A. **Intrinsic and extrinsic pathomechanisms in vitiligo.** Pigment Cell Research, (Suppl. 8), v. 13, p. 41-47, 2000.

TARLÉ, R. G.; NASCIMENTO, L. M.; MIRA, M. T.; CASTRO, C. C. **Vitiligo-part 1.** Anais Brasileiros de Dermatologia, v. 89, p. 461-70, 2014.

TERRELL, DEIRDRA R. *et al.* **Prevalence of primary immune thrombocytopenia in Oklahoma.** American Journal of Hematology, New Jersey, v. 87, n. 9, p.848- 852, 2012.

THANVI, B. R.; LO, T. C. **Update on myasthenia gravis.** Postgraduate Medical Journal, London, v. 80, n. 950, p. 690-700, 2004.

THOMAS, E.; HAY, E. M.; HAJEER, A.; SILMAN, A. J. **Sjögren's syndrome: a community-based study of prevalence and impact.** Brazilian Journal of Rheumatology, v. 37, n. 10, p. 1069-1076, 1998.

THUDE, H.; GATZKA, E.; ANDERS, O.; BARZ, D. **Allele frequencies of human platelet antigen 1, 2, 3, and 5 systems in patients with chronic refractory autoimmune thrombocytopenia and in normal persons.** Vox Sang, v. 77, n. 3, p. 149-153, 1999.

TILBERY, C. P. **Esclerose Múltipla no Brasil: aspectos clínicos e terapêuticos.** São Paulo: Atheneu, 2005.

TOLTL, L. J.; ARNOLD, D. M. **Pathophysiology and management of chronic immune thrombocytopenia: focusing on what matters.** British Journal of Haematology, v. 152, p. 52-60, 2011.

TOMER, Y; DAVIES, T. F. **Infection, thyroid disease and autoimmunity.** Endocrine Reviews, Washington, v. 14, p. 107-120, 1993.

TUNBRIDGE, W. M.; VANDERPUMP, M. P. J. **Population screening for autoimmune thyroid disease.** Endocrinology & Metabolism Clinics of North America, v. 29, p. 239-253, 2000.

TZIOUFAS, A. G.; MOUTSOPOULOS, H. M. **Sjögren's syndrome.** In: Hochberg MC, (editor). Rheumatology, p. 1431-1443, 2003.

UHLIG, T. *et al.* **Rheumatoid arthritis is milder in the new millennium: health status in RA patients 1994-2004.** Annals of the Rheumatic Diseases, v. 67, n. 12, p. 1710-5, 2008.

USATINE, R. P.; TINITIGAN, M. **Diagnosis and treatment of lichen planus.** American Family Physician, v. 84, n. 1, p. 53-60, 2011.

VALIM, VALÉRIA *et al.* **Primary Sjögren's syndrome prevalence in a major metropolitan area in Brazil.** Revista Brasileira de Reumatologia. São Paulo, v. 53, n. 1, p. 24-34, 2013.

VAN DE KERKHOF, P. C. **Psoriasis.** In: BOLOGNIA, J. L.; JORIZZO, J. L.; RAPINI, R. P. Dermatology. Elsevier Limited, Londres, p. 125-149, 2003.

VAN DER LINDEN, S.; VALKENBURG, H. A.; CATS, A. **Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis.** A proposal for modification of the New York criteria. Arthritis Rheumatology, v. 27, n. 4, p. 361-8, 1984.

VANDERPUMP, M. P. J.; TUNBRIDGE, W. M. G. **The epidemiology of autoimmune thyroid disease.** In: Volpé R, ed. Autoimmune endocrinopathies. Vol. 15 of Contemporary endocrinology. Totowa, N. J.: Humana Press, v. 15, p. 141-162, 1999.

VASCONCELLOS, D. **Gastroenterologia prática**. 5. ed. São Paulo, SP: Sarvier, p. 175-184, 1998.

VAZ, ANDREY EVANGELISTA *et al.* **Perfil epidemiológico e clínico de pacientes portadores de artrite reumatoide em um hospital escola de medicina em Goiânia, Goiás, Brasil**. Revista FMRP, n. 46, v. 2, p. 141-153, 2013.

VENABLES, P. J. **Sjogren's syndrome**. Best practice & research, v. 18, n. 3, p. 313-329, 2004.

VERTHELYI, I. D. **Female's heightened immune status: strogen, T cells, and inducible nitric oxide synthase in the balance**. Endocrinology, v. 147, n. 2, p. 659-661, 2006.

VIACAVA, F. **Informações em saúde: a importância dos inquéritos populacionais**. Ciências e Saúde Coletiva, v. 7, p. 607-621, 2002.

VICTORIA, C. R.; SASSAK, L. Y.; NUNES, H. R. **Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of Sao Paulo State, Brazil**. Arquivo de Gastroenterologia, São Paulo, v. 46, n. 1, p. 20-25, 2009.

VIERRA, E.; CUNNINGHAM, B. B. **Morphea and Localized Scleroderma in Children**. Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery, v. 18, p. 210-225, 1999.

VILAR, MARIA JOSÉ PEREIRA; RODRIGUES, JULIANA MARTINS; SATO, EMILIA INOUE. **Incidência de lúpus eritematoso sistêmico em Natal, RN - Brasil**. Revista Brasileira de Reumatologia, São Paulo, v. 43, n. 6, p. 343-346, 2003.

VINCENT, A.; PALACE, J.; HILTON-JONES, D. **Myasthenia gravis**. Lancet, v. 357, n. 9274, p. 2122-2128, 2001.

VITOR, M. S.; REIS, R. P. T. **The Cooperative Group on fogoselvagem Research *et al.* UVB-induced acantholysis in endemic pemphigus foliaceus (fogoselvagem) and pemphigus vulgaris**. Journal of the American Academy of Dermatology, Schaumburg, v. 42, n. 4, 2000.

VIZANI, R. O.; MAIA, F. S. M.; VASCONCELOS, T. P.; PIMENTEL, S. L. G.; SILVA, V. Y. N. E.; KASHIWABARA, T. G. B. **O vitiligo uma doença orgânica e psíquica/ The vitiligo a disease organic and psychic**, v. 6, n. 3, p. 47-52, 2014.

VOSKUHL, R. **Sex differences in autoimmune diseases**. Biology of Sex Differences, v. 2, n. 1, p. 1, 2011.

VOULGARELIS, M.; TZIOUFAS, A. G.; MOUTSOPOULOS, H. M. **Mortality in Sjögren's syndrome**. Clinical and Experimental Rheumatology, v. 26, n. 5, Suppl 51, p. S66-71, 2008.

YEUNG, S. C. **Graves disease**. In eMedicine, 2005.

YEO, S. C.; LIEW, A. **Biologic agents in the treatment of glomerulonephritides**. Nephrology, v. 20, p. 767-787, 2015.

- YU, D. T. **Assessment and treatment of ankylosing spondylitis in adults.** Up ToDate, 2011.
- WAKERLEY, B.; NICHOLAS, R.; MALIK, O. **Multiple sclerosis.** *Medicine* 36, p. 625-629, 2008.
- WALSH, S. J.; RAU, L. M. **Autoimmune diseases: a leading cause of death among young and middle-aged women in the United States.** *American Journal of Public Health*, v. 90, p. 1463–6146, 2000.
- WANG, C., CRAPO, L. M. **The Epidemiology of Thyroid Disease and Implications for Screening.** *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, v. 26, n.1, p. 189-218,1997.
- WANG, S. W.; DAVIS, J. C. J. R. **Clinical aspects of ankylosing spondylitis.** In: WEISMAN, M. H.; REVEILLE, J. D.; VAN DER HEIJDE, D (eds). *Ankylosing spondylitis and the spondyloarthropathies.* Philadelphia: Mosby Elsevier, p. 145-153, 2006.
- WARMUZ-STANGIERSKA, I.; BASZKO-BŁASZYK, D.; SOWIŃSKI, J. **Emotions and features of temperament in patients with Addison’s disease.** *Polish Journal of Endocrinology*, v. 61, n. 1, p. 90– 92, 2010.
- WEENING, J. J. *et al.* **The Classification of Glomerulonephritis in Systemic Lupus Erythematosus.** *American Society of Nephrology*, v. 15, p. 241-250, 2004.
- WEETMAN, A. P. **Graves’ Disease.** *New England Journal of Medicine*, Boston, v. 343, p. 1236-1248, 2000.
- WEETMAN, A. P. **Autoimmune thyroid disease: propagation and progression.** *European Journal of Endocrinology*, v. 148, p. 1-9, 2003.
- WEETMAN, A. P. **Autoimmune thyroid disease.** *Autoimmunity*, v. 37, p. 337-340, 2004.
- WEINSTOCK, JOEL. **Hygiene Hypothesis.** Research & Development, 2016. Disponível em: <<http://fortressbiotech.com/research-development/hygiene-hypothesis.cfm>>. Acesso em 16 de março 2017.
- WEYAND, C. M.; GORONZY, J. **Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica.** *Annals of Internal Medicine*, v. 139, p. 505-515, 2003.
- WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANISATION PRACTICE GUIDELINES. **Doença inflamatória intestinal: uma perspectiva global.** *World Gastroenterology Organisation*, v.1, n.1, 2009.
- WHITACRE C. C. **Sex differences in autoimmune disease.** *Nature Immunology*, v. 2, p. 777–780, 2001.

WHITE, K. P.; M, HARTH M.; SPEENCHLEY, OSTBYE T: **Comparing selfreported function and work disability in 100 comunity cases of fibromyalgia syndrome versus controls in London, Ontario.** Arthritis and Rheumatology, v. 42, p.76-83, 1999.

WIBELINGER, L. M. **Fisioterapia em Reumatologia.** Editora Revinter, Rio de Janeiro, 2009.

WILLIS, A. C.; VINCE, F. P. **The prevalence of Addison´s disease in Coventry, UK.** Postgraduate Medicine Journal, London, v. 73, p. 286-288, 1997.

WONG, D. L. **WHALEY & WONG - Enfermagem pediátrica: elementos essenciais à intervenção efetiva.** In: \_\_\_\_ . **A criança com disfunção endócrina.** 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, cap. 29, p. 1063-1094, 2006.

WUCHERPFENNIG, K. W. **Mechanisms for the induction of autoimmunity by infectious agents.** The Journal of Clinical Investigation, v. 108, n. 8, p.1098- 1104, 2001.

ZANDMAN-GODDARD, G.; CHAPMAN, J.; SHOENFELD, Y. **Autoantibodies involved in neuropsychiatric SLE and antiphospholipid syndrome.** Seminars in Arthritis and Rheumatism, v. 36, p. 297-315, 2007.

ZANDMAN-GODDARD, G.; KRAUTHAMMER, A.; LEVY, Y.; LANGEVITZ, P.; SHOENFELD, Y. **Long-term therapy with intravenous immunoglobulin is beneficial in patients with autoimmune diseases.** Clinical Review in Allergy & Immunology, v. 42, p. 247–255, 2012.

ZEIGELBOIM, B. S. *et al.* **Reabilitação vestibular: utilidade clínica em pacientes com Esclerose Múltipla.** Revista da Sociedade Brasileira de Fonoaudiologia, v.15, n.1, Curitiba-PR, p. 125-128, 2010.

ZELLER, B.; RAJANTIE, J.; HEDLUND-TREUTIGER, I.; TEDGÅRD, U.; WESENBERG, F.; JONSSON, O. G. *et al.* **Childhood idiopathic thrombocytopenic purpura in the Nordic countries: epidemiology and predictors of chronic disease.** Acta Paediatrica, v. 94, n. 2, p. 178-184, 2005.

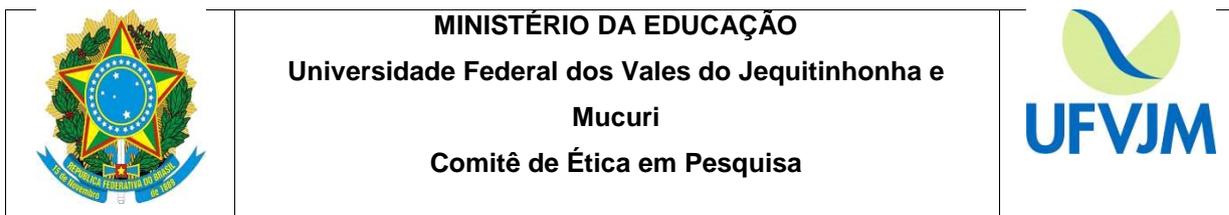
ZHANG, N. Z.; SHI, C. S.; YAO, Q. P.; PAN, G. X.; WANG, L. L.; WENET, Z. X. *et al.* **Prevalence of primary Sjögren´s syndrome in China.** Journal of Rheumatology, v. 22, n. 4, p. 659–661, 1995.

ZINK, A. *et al.* **Disability and handicap in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitisresults from the German rheumatological database.** The Journal of Rheumatology, v. 27, n. 3, p. 613–622, 2000.



**ANEXOS**





### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)**

Você está sendo convidado (a) por ter o diagnóstico confirmado de doença autoimune a participar como voluntário (a) de uma pesquisa intitulada: **“ESTUDO DA PREVALÊNCIA DE DOENÇAS AUTOIMUNES NA MICRORREGIÃO DE SAÚDE DE ÁGUAS FORMOSAS- MINAS GERAIS: FATORES AMBIENTAIS ASSOCIADOS”**, coordenado pelo (a) Professor (a) Dr. Caio César de Souza Alves e contará ainda com a Profa. Dra. Sandra Bertelli Ribeiro de Castro, a Profa. Dra. Alessandra de Paula Carli e o mestrando Dilceu Silveira Tolentino Júnior.

Neste estudo pretendemos estudar a quantidade de doenças autoimunes na microrregião de saúde de Águas Formosas, Minas Gerais- Brasil; Comparar os dados encontrados com aqueles de outros estudos; relacionar os fatores ambientais à causa dessas doenças nesta região; e Avaliar os componentes do sangue dos participantes da pesquisa. O motivo que nos leva a estudá-las é em virtude da quantidade cada vez mais crescente dessas doenças autoimunes nesta região e o pouco conhecimento sobre a relação dos possíveis fatores ambientais associados à causa destas doenças.

Você não precisa participar da pesquisa se não quiser, é um direito seu e não terá nenhum problema se desistir.

A pesquisa será feita em sua casa, e após sua autorização será realizada a entrevista para responder ao questionário num primeiro momento e após a entrevista será agendada uma data para coleta domiciliar de 20 mL de sangue (que correspondem a 5 tubos) para exame laboratorial. O sangue coletado será mantido guardado para futuros estudos, mas sem identificar quem participou da pesquisa; e após sua utilização será descartado.

O uso desses materiais é considerado seguro, mas é possível ocorrer riscos mínimos. Para participar deste estudo você não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Qualquer gasto financeiro da sua parte será ressarcido pelo responsável pela pesquisa. Não será previsto indenização por sua participação, mas em qualquer momento se você sofrer algum dano, comprovadamente decorrente desta pesquisa, terá direito à

indenização. O tempo que você estará é o tempo que precisaremos para realizar a entrevista e coletar o sangue.

Você será esclarecido (a) sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar. Poderá retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que é atendido pelo pesquisador. O pesquisador irá tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo.

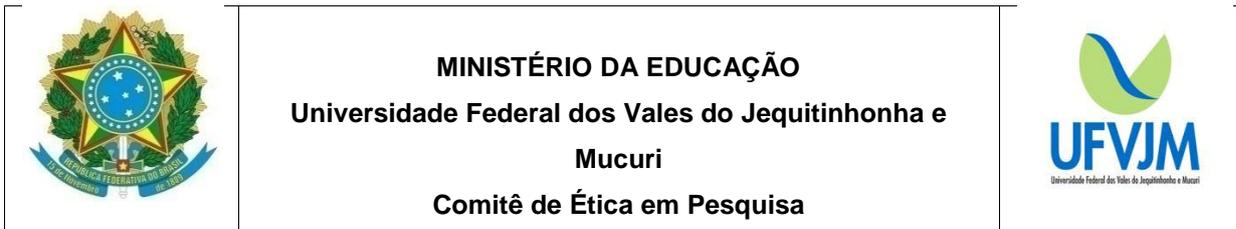
Você receberá uma cópia deste termo onde constam o telefone e o endereço do pesquisador principal, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sobre sua participação agora ou em qualquer momento.

Declaro que entendi os objetivos, a forma de minha participação, riscos e benefícios da mesma e aceito o convite para participar. Autorizo a publicação dos resultados da pesquisa, a qual garante o anonimato e o sigilo referente à minha participação.

Nome do sujeito da pesquisa: \_\_\_\_\_

Assinatura do sujeito da pesquisa: \_\_\_\_\_

Coordenador do Projeto: **Prof. Dr. Caio César de Souza Alves**  
Endereço Faculdade de Medicina do Mucuri, Campus do Mucuri – UFVJM; Teófilo  
Otoni/MG, Rua do Cruzeiro, nº 01 - Jardim São Paulo - CEP 39803-371  
Telefone: +55(33) 3529-2700



### **TERMO DE ASSENTIMENTO PARA CRIANÇA E ADOLESCENTE**

Você está sendo convidado (a) por ter o diagnóstico confirmado de doença autoimune para participar da pesquisa **“ESTUDO DA PREVALÊNCIA DE DOENÇAS AUTOIMUNES NA MICRORREGIÃO DE SAÚDE DE ÁGUAS FORMOSAS- MINAS GERAIS: FATORES AMBIENTAIS ASSOCIADOS”**. Queremos determinar a prevalência das doenças autoimunes na microrregião de saúde de Águas Formosas, Minas Gerais- Brasil.

Seus pais permitiram que você participasse. Você não precisa participar da pesquisa se não quiser, é um direito seu e não terá nenhum problema se desistir.

A pesquisa será feita em sua casa, onde as crianças serão visitadas e após sua autorização e de seus pais será realizada a entrevista para responderem ao questionário e após a entrevista será agendada uma data para coleta de 20 mL de sangue (que correspondem a 5 tubos) para exame laboratorial. O sangue coletado será mantido guardado para futuros estudos, mas sem identificar quem participou da pesquisa; e após sua utilização será descartado.

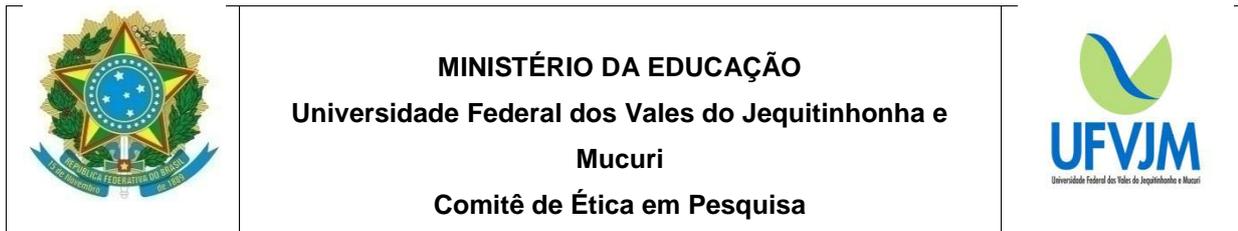
O uso desses materiais é considerado seguro, mas é possível ocorrer riscos mínimos. O tempo que você estará submetido é o tempo que precisaremos para realizar a entrevista e coletar o sangue. Caso aconteça algo errado, você pode nos procurar através do contato telefônico do coordenador da pesquisa que está citado abaixo.

Mas há coisas boas que podem acontecer como geração de conhecimento para entender, prevenir, ou aliviar um problema que afete o bem estar de muitas pessoas.

Ninguém saberá que você está participando da pesquisa; não falaremos a outras pessoas, nem daremos a estranhos as informações que você nos der. Os resultados da pesquisa vão ser publicados, mas sem identificar quem participou da pesquisa.

Você receberá uma cópia deste termo onde constam o telefone e o endereço do pesquisador principal, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sobre sua participação agora ou em qualquer momento.

**Coordenador do Projeto: Prof. Dr. Caio César de Souza Alves**  
 Endereço Faculdade de Medicina do Mucuri, Campus do Mucuri – UFVJM; Teófilo  
 Otoni/MG, Rua do Cruzeiro, nº 01 - Jardim São Paulo - CEP 39803-371  
 Telefone: +55(33) 3529-2700



### CONSENTIMENTO PÓS INFORMADO

Eu \_\_\_\_\_ aceito participar da pesquisa **“ESTUDO DA PREVALÊNCIA DE DOENÇAS AUTOIMUNES NA MICRORREGIÃO DE SAÚDE DE ÁGUAS FORMOSAS- MINAS GERAIS: FATORES AMBIENTAIS ASSOCIADOS”**.

Entendi as coisas ruins e as coisas boas que podem acontecer.

Entendi que posso dizer “sim” e participar, mas que, a qualquer momento, posso dizer “não” e desistir e que ninguém vai ficar furioso.

Os pesquisadores tiraram minhas dúvidas e conversaram com os meus responsáveis.

Recebi uma cópia deste termo de assentimento e li e concordo em participar da pesquisa.

\_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

\_\_\_\_\_  
Nome do sujeito da pesquisa:

\_\_\_\_\_  
Assinatura do sujeito da pesquisa:

---

Informações – Comitê de Ética em Pesquisa da UFVJM  
Rodovia MGT 367 - Km 583 - nº 5000 - Alto da Jacuba–  
Diamantina/MG CEP39100000  
Tel.: (38)3532-1240 –  
Coordenador: Prof. Disney Oliver Sivieri Junior  
Secretaria: Ana Flávia de Abreu  
Email: [cep.secretaria@ufvjm.edu.br](mailto:cep.secretaria@ufvjm.edu.br) e/ou [cep@ufvjm.edu.br](mailto:cep@ufvjm.edu.br).



UNIVERSIDADE FEDERAL DOS VALES DO JEQUITINHONHA E MUCURI  
 MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
 MESTRADO PROFISSIONAL EM TECNOLOGIA, AMBIENTE E SOCIEDADE



Ilma Sra. Márcia Elizabete Alves Ottoni  
 Superintendente Regional de Saúde de Teófilo Otoni - MG

**Prezada Gestora,**

Cumprimentando-lhe cordialmente, venho por meio deste, apresentar o aluno **DILCEU SILVEIRA TOLENTINO JÚNIOR**, do 2º período do Curso de **Mestrado em Tecnologia, Ambiente e Sociedade** da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri – UFVJM, que desenvolverá a pesquisa intitulada: **“ESTUDO DA PREVALÊNCIA DE DOENÇAS AUTOIMUNES NA MICRORREGIÃO DE SAÚDE DE ÁGUAS FORMOSAS - MINAS GERAIS - BRASIL”**.

Aproveito o ensejo para solicitar-lhe colaboração para que o referido aluno possa contar com a devida autorização e apoio de sua pessoa e de sua equipe local para realizar o levantamento epidemiológico de casos confirmados de doenças autoimunes provenientes dos municípios de **Águas Formosas, Bertópolis, Crisólita, Fronteira dos Vales, Machacalis, Pavão, Santa Helena de Minas e Umburatiba**. Informamos ainda que o pesquisador protegerá as informações colhidas com o mais absoluto padrão profissional de ética e sigilo, conforme determina o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri e a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP.

Conto com seu apoio e colaboração neste processo de coleta de dados e agradecemos antecipadamente nos colocando à disposição para quaisquer esclarecimentos pelo telefone (33) 3522-6037 ou e-mail: caio.alves@ufvjm.edu.br.

Atenciosamente,

Teófilo Otoni- MG, 24 de Dezembro de 2015.

**Dr. Caio César de Souza Alves** *Prof. Dr. Caio César de Souza Alves*

*Rec-Diretor Fac. Medicina do Mucuri*

*UFVJM SIAPE:1577728*

Vice- Diretor da Faculdade de Medicina da UFVJM

(Orientador)

Em 24/12/15



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE MINAS GERAIS  
SUPERINTENDÊNCIA REGIONAL DE SAÚDE DE TEÓFILO OTONI

OFÍCIO/SUS/SES/SRS/TO/ N° 0187/2015

Teófilo Otoni, 24 de dezembro de 2015

Assunto: Autorização

Senhor Vice-Diretor,

Cumprimentando-lhe cordialmente, venho por meio deste em resposta à carta de apresentação a mim encaminhada, manifestar a minha intenção em autorizar e apoiar a realização da pesquisa **“ESTUDO DA PREVALÊNCIA DE DOENÇAS AUTOIMUNES NA MICRORREGIÃO DE SAÚDE DE ÁGUAS FORMOSAS - MINAS GERAIS – BRASIL”** à vista de que se trata de pesquisa pioneira e de suma importância que trará reflexos para a promoção da saúde e controle desses agravos nos oito municípios que a integram.

Sempre com a intenção de oferecer-lhe subsídios para que se alcance o melhor resultado a que se propõe, desde já lhe envio meus agradecimentos.

Atenciosamente,

  
**Márcia Elizabeth Alves Ottoni**  
Superintendente – SRS/TO

Ilmo. Senhor

Prof. Dr. Caio César de Souza Alves

DD. Vice-Diretor da Faculdade de Medicina da UFVJM

Teófilo Otoni - MG



UNIVERSIDADE FEDERAL DOS VALES DO JEQUITINHONHA E MUCURI  
 MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
 MESTRADO PROFISSIONAL EM TECNOLOGIA, AMBIENTE E SOCIEDADE



Ilmo Sr. Lívio Souza  
 Secretário Municipal de Saúde de Águas Formosas - MG

**Prezado Senhor,**

Cumprimentando-lhe cordialmente, venho por meio deste, apresentar o aluno **DILCEU SILVEIRA TOLENTINO JÚNIOR**, do 2º período do Curso de **Mestrado em Tecnologia, Ambiente e Sociedade** da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri – UFVJM, que desenvolverá a pesquisa intitulada: **“ESTUDO DA PREVALÊNCIA DE DOENÇAS AUTOIMUNES NA MICRORREGIÃO DE SAÚDE DE ÁGUAS FORMOSAS - MINAS GERAIS - BRASIL”**.

Aproveito o ensejo para solicitar-lhe colaboração para que o referido aluno possa contar com a devida autorização e apoio de sua pessoa e de sua equipe local para realizar o levantamento epidemiológico de casos confirmados de doenças autoimunes provenientes do município de Águas Formosas. Informamos ainda que o pesquisador protegerá as informações colhidas com o mais absoluto padrão profissional de ética e sigilo, conforme determina o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri e a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP.

Conto com seu apoio e colaboração neste processo de coleta de dados e agradecemos antecipadamente nos colocando à disposição para quaisquer esclarecimentos pelo telefone (33) 3522-6037 ou e-mail: caio.alves@ufvjm.edu.br .

Teófilo Otoni- MG, 24 de Dezembro de 2015.

Atenciosamente,

**Dr. Caio César de Souza Alves**

Prof. Dr. Caio César de Souza Alves  
 Vice-Diretor Fac. Medicina do Mucuri  
 UFVJM SIAPE:1577728

Vice- Diretor da Faculdade de Medicina da UFVJM

(Orientador)

*Recebido*

28/12/15

18 404 749 / 0001-60  
 SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE  
 ÁGUAS FORMOSAS  
 Rua Alvim Coulo, nº 37  
 Centro - CEP 39880-000  
 ÁGUAS FORMOSAS - MG



**PREFEITURA MUNICIPAL DE ÁGUAS FORMOSAS - MG**  
 Rua Deodoro de Almeida Pinto, 166, Centro, telefax: (Oxx33) 3611.1450  
 E-mail: [saudeadm@aguasformosas.mg.gov.br](mailto:saudeadm@aguasformosas.mg.gov.br), [pmaf@net.em.com.br](mailto:pmaf@net.em.com.br)  
 CEP: 39.880-000 - CNPJ 18.404.749/0001-60  
**SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE**  
 Rua Alvin Couto, 37, Centro, telefax: (Oxx33) 3611. 1524

Águas Formosas- MG, 28 de Dezembro de 2015.

**Ofício SMS/PMAF N° 958/2015**

**Assunto: Autorização (FAZ)**

**Digníssimo Senhor,**

Com os meus cordiais cumprimentos, venho por meio deste responder a vossa solicitação, ao mesmo tempo que autorizo e apoio a realização da pesquisa “**ESTUDO DA PREVALÊNCIA DE DOENÇAS AUTOIMUNES NA MICRORREGIÃO DE SAÚDE DE ÁGUAS FORMOSAS - MINAS GERAIS – BRASIL**” no município de Águas Formosas, vez que reconhecemos a importância do referido estudo já que este é o primeiro que propõe estimar a prevalência das principais moléstias autoimunes que assolam nossa população.

Coloco-me a disposição para quaisquer outras providências a serem tomadas referente à pesquisa neste município.

Atenciosamente,

**LÍVIO SOUZA**

**Secretário Municipal de Saúde**



Digníssimo Senhor  
 Prof. Dr. Caio César de Souza Alves  
 DD. Professor Orientador  
 UFVJM/Campus Mucuri



**PREFEITURA MUNICIPAL DE MACHACALÍS**  
**SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE**  
PRAÇA DA MATRIZ, 104 - FONE: (33) 3627-1750  
CEP 39873-000 - MACHACALÍS - MINAS GERAIS  
e-mail: secretariademachacalis@bol.com.br

Machacalis - MG, 29 de Dezembro de 2015.

**Ofício SMS/PMM N° 652/2015**

**Assunto: Informação (FAZ)**

**Ilustre Senhor,**

Aproveitando para cumprimentá-lo, venho por meio deste informar e firmar o compromisso de autorizar e apoiar a realização da pesquisa “ESTUDO DA PREVALÊNCIA DE DOENÇAS AUTOIMUNES NA MICRORREGIÃO DE SAÚDE DE ÁGUAS FORMOSAS - MINAS GERAIS – BRASIL” no município de Machacalis, estudo este importante não só para os nossos munícipes mas também para todos os outros integrantes da Microrregião.

Coloco-me a disposição para oportunizar todas as condições necessárias para levar a cabo a referente pesquisa.

Atenciosamente,

**SECRETARIA MUNICIPAL DE  
SAÚDE DE MACHACALIS**  
Praça da Matriz, 104 - Centro  
Machacalis - MG - CEP 39873-000

**ADENILSON PEREIRA COELHO**

**Secretário Municipal de Saúde**

Ilustre Senhor

Prof. Dr. Caio César de Souza Alves

Vice-Diretor da Faculdade de Medicina

UFVJM/Campus Mucuri



UNIVERSIDADE FEDERAL DOS VALES DO JEQUITINHONHA E MUCURI  
 MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
 MESTRADO PROFISSIONAL EM TECNOLOGIA, AMBIENTE E SOCIEDADE



Ilmo Sr. Vandimário Martins de Oliveira  
 Secretária Municipal de Saúde de Bertópolis - MG

**Prezado Senhor,**

Cumprimentando-lhe cordialmente, venho por meio deste, apresentar o aluno **DILCEU SILVEIRA TOLENTINO JÚNIOR**, do 2º período do Curso de **Mestrado em Tecnologia, Ambiente e Sociedade** da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri – UFVJM, que desenvolverá a pesquisa intitulada: **“ESTUDO DA PREVALÊNCIA DE DOENÇAS AUTOIMUNES NA MICRORREGIÃO DE SAÚDE DE ÁGUAS FORMOSAS - MINAS GERAIS - BRASIL”**.

Aproveito o ensejo para solicitar-lhe colaboração para que o referido aluno possa contar com a devida autorização e apoio de sua pessoa e de sua equipe local para realizar o levantamento epidemiológico de casos confirmados de doenças autoimunes provenientes do município de Bertópolis. Informamos ainda que o pesquisador protegerá as informações colhidas com o mais absoluto padrão profissional de ética e sigilo, conforme determina o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri e a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP.

Conto com seu apoio e colaboração neste processo de coleta de dados e agradecemos antecipadamente nos colocando à disposição para quaisquer esclarecimentos pelo telefone (33) 3522-6037 ou e-mail: caio.alves@ufvjm.edu.br .

Teófilo Otoni- MG, 24 de Dezembro de 2015.

Atenciosamente,

Dr. Caio César de Souza Alves

Prof. Dr. Caio César de Souza Alves  
 Vice-Diretor Fac. Medicina do Mucuri  
 UFVJM SIAPE:1577728

Vice- Diretor da Faculdade de Medicina da UFVJM

(Orientador)

Recebemos  
 em 02/02/16



PREFEITURA MUNICIPAL DE BERTÓPOLIS  
SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE  
Rua Fabrício Mendes de Oliveira, 160 – Centro  
CEP 39875-000 - Bertópolis – MG



Bertópolis- MG, 02 de Fevereiro de 2016.

**Ofício 002/2016**

**Assunto: Autorização (FAZ)**

**Ilustríssimo Senhor,**

Com os meus cordiais cumprimentos, venho por meio deste em resposta a vossa solicitação, autorizar e apoiar a realização da pesquisa “ESTUDO DA PREVALÊNCIA DE DOENÇAS AUTOIMUNES NA MICRORREGIÃO DE SAÚDE DE ÁGUAS FORMOSAS - MINAS GERAIS – BRASIL” no município de Bertópolis, uma vez que não conhecemos a nossa realidade epidemiológica no que tange a estas doenças.

Coloco-me a disposição para quaisquer outras providências a serem tomadas referente à pesquisa neste município.

Atenciosamente,

**VANDIMÁRIO MARTINS DE OLIVEIRA**

*Secretário Municipal de Saúde de Bertópolis*

**Ilustríssimo Senhor**

**Prof. Dr. Caio César de Souza Alves**



UNIVERSIDADE FEDERAL DOS VALES DO JEQUITINHONHA E MUCURI  
 MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
 MESTRADO PROFISSIONAL EM TECNOLOGIA, AMBIENTE E SOCIEDADE



Ilma Sra. Lucione Freitas Capistrano Farias  
 Secretária Municipal de Saúde de Crisólita - MG

**Prezada Senhora,**

Cumprimentando-lhe cordialmente, venho por meio deste, apresentar o aluno **DILCEU SILVEIRA TOLENTINO JÚNIOR**, do 2º período do Curso de **Mestrado em Tecnologia, Ambiente e Sociedade** da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri – UFVJM, que desenvolverá a pesquisa intitulada: **“ESTUDO DA PREVALÊNCIA DE DOENÇAS AUTOIMUNES NA MICRORREGIÃO DE SAÚDE DE ÁGUAS FORMOSAS - MINAS GERAIS - BRASIL”**.

Aproveito o ensejo para solicitar-lhe colaboração para que o referido aluno possa contar com a devida autorização e apoio de sua pessoa e de sua equipe local para realizar o levantamento epidemiológico de casos confirmados de doenças autoimunes provenientes do município de Crisólita. Informamos ainda que o pesquisador protegerá as informações colhidas com o mais absoluto padrão profissional de ética e sigilo, conforme determina o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri e a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP.

Conto com seu apoio e colaboração neste processo de coleta de dados e agradecemos antecipadamente nos colocando à disposição para quaisquer esclarecimentos pelo telefone (33) 3522-6037 ou e-mail: caio.alves@ufvjm.edu.br .

Teófilo Otoni - MG, 24 de Dezembro de 2015.

Atenciosamente,

Dr. Caio César de Souza Alves

Prof. Dr. Caio César de Souza Alves  
 Vice-Diretor Fac. Medicina do Mucuri  
 UFVJM SIAPE:1577728

Vice- Diretor da Faculdade de Medicina da UFVJM

(Orientador)

**RECEBI EM**

25 / 12 / 15

AS HS. 08 : 00



UNIVERSIDADE FEDERAL DOS VALES DO JEQUITINHONHA E MUCURI  
 MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
 MESTRADO PROFISSIONAL EM TECNOLOGIA, AMBIENTE E SOCIEDADE



Ilma Sra. Veranúbia Batista Alves  
 Secretária Municipal de Saúde de Fronteira dos Vales - MG

**Prezada Senhora,**

Cumprimentando-lhe cordialmente, venho por meio deste, apresentar o aluno **DILCEU SILVEIRA TOLENTINO JÚNIOR**, do 2º período do Curso de **Mestrado em Tecnologia, Ambiente e Sociedade** da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri – UFVJM, que desenvolverá a pesquisa intitulada: **“ESTUDO DA PREVALÊNCIA DE DOENÇAS AUTOIMUNES NA MICRORREGIÃO DE SAÚDE DE ÁGUAS FORMOSAS - MINAS GERAIS - BRASIL”**.

Aproveito o ensejo para solicitar-lhe colaboração para que o referido aluno possa contar com a devida autorização e apoio de sua pessoa e de sua equipe local para realizar o levantamento epidemiológico de casos confirmados de doenças autoimunes provenientes do município de Fronteira dos Vales. Informamos ainda que o pesquisador protegerá as informações colhidas com o mais absoluto padrão profissional de ética e sigilo, conforme determina o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri e a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP.

Conto com seu apoio e colaboração neste processo de coleta de dados e agradecemos antecipadamente nos colocando à disposição para quaisquer esclarecimentos pelo telefone (33) 3522-6037 ou e-mail: caio.alves@ufvjm.edu.br .

Teófilo Otoni- MG, 24 de Dezembro de 2015.

Atenciosamente,

Dr. Caio César de Souza Alves

Prof. Dr. Caio César de Souza Alves  
 Vice-Diretor Fac. Medicina do Mucuri  
 UFVJM SIAPE:1577728

Vice- Diretor da Faculdade de Medicina da UFVJM

(Orientador)

Recebi  
 28-12-2015  
  
 Veranúbia  
 Batista  
 AB



**PREFEITURA MUNICIPAL DE FRONTEIRA DOS VALES - MG**

**Secretaria Municipal de Saúde de Fronteira dos Vales**

**Av. Minas Gerais, s/n –Centro- Fronteira dos Vales – Minas Gerais**

**Fone: (33) 3623-1424**

Fronteira dos Vales - MG, 28 de Dezembro de 2015.

**Oficio SMS/PMFV 457/2015**

**Assunto: Comunicação (FAZ)**

**Prezado Pesquisador,**

A par de cumprimentá-lo, venho por meio deste, comunicar-lhe que o nosso município autorizará e apoiará a pesquisa intitulada **“ESTUDO DA PREVALÊNCIA DE DOENÇAS AUTOIMUNES NA MICRORREGIÃO DE SAÚDE DE ÁGUAS FORMOSAS – MINAS GERAIS – BRASIL”**.

Aproveitamos o ensejo para agradecer a esta renomada Universidade pela oportunidade de ter escolhido o município de Fronteira dos Vales como parte do estudo e desde já nos colocamos disponíveis no sentido de servi-los quando requisitarem qualquer informação ou mesmo para viabilizá-la.

Atenciosamente,

**VERANÚBIA BATISTA ALVES**

**Secretária Municipal de saúde de Fronteira dos Vales**

**Prezado Pesquisador**  
**Prof. Dr. Caio César de Souza Alves**



UNIVERSIDADE FEDERAL DOS VALES DO JEQUITINHONHA E MUCURI  
 MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
 MESTRADO PROFISSIONAL EM TECNOLOGIA, AMBIENTE E SOCIEDADE



Ilmo Sr. Adenilson Pereira Coelho  
 Secretário Municipal de Saúde de Machacalis - MG

**Prezado Senhor,**

Cumprimentando-lhe cordialmente, venho por meio deste, apresentar o aluno **DILCEU SILVEIRA TOLENTINO JÚNIOR**, do 2º período do Curso de **Mestrado em Tecnologia, Ambiente e Sociedade** da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri – UFVJM, que desenvolverá a pesquisa intitulada: **“ESTUDO DA PREVALÊNCIA DE DOENÇAS AUTOIMUNES NA MICRORREGIÃO DE SAÚDE DE ÁGUAS FORMOSAS - MINAS GERAIS - BRASIL”**.

Aproveito o ensejo para solicitar-lhe colaboração para que o referido aluno possa contar com a devida autorização e apoio de sua pessoa e de sua equipe local para realizar o levantamento epidemiológico de casos confirmados de doenças autoimunes provenientes do município de Machacalis. Informamos ainda que o pesquisador protegerá as informações colhidas com o mais absoluto padrão profissional de ética e sigilo, conforme determina o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri e a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP.

Conto com seu apoio e colaboração neste processo de coleta de dados e agradecemos antecipadamente nos colocando à disposição para quaisquer esclarecimentos pelo telefone (33) 3522-6037 ou e-mail: caio.alves@ufvjm.edu.br .

Teófilo Otoni- MG, 24 de Dezembro de 2015.

Atenciosamente,

**Dr. Caio César de Souza Alves**

*Prof. Dr. Caio César de Souza Alves*  
 Vice-Diretor Fac. Medicina do Mucuri  
 UFVJM SIAPE :1577728

Vice- Diretor da Faculdade de Medicina da UFVJM

(Orientador)

SECRETARIA MUNICIPAL DE  
 SAÚDE DE MACHACALIS  
 Praça da Matriz, 104 - Centro  
 Machacalis - MG - CEP 39873-000

**RECEBEMOS**

Em 29/12/15



UNIVERSIDADE FEDERAL DOS VALES DO JEQUITINHONHA E MUCURI  
 MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
 MESTRADO PROFISSIONAL EM TECNOLOGIA, AMBIENTE E SOCIEDADE



Ilmo Sr. João Antônio de Almeida Ruas  
 Secretário Municipal de Saúde de Pavão - MG

**Prezado Senhor,**

Cumprimentando-lhe cordialmente, venho por meio deste, apresentar o aluno **DILCEU SILVEIRA TOLENTINO JÚNIOR**, do 2º período do Curso de **Mestrado em Tecnologia, Ambiente e Sociedade** da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri – UFVJM, que desenvolverá a pesquisa intitulada: **“ESTUDO DA PREVALÊNCIA DE DOENÇAS AUTOIMUNES NA MICRORREGIÃO DE SAÚDE DE ÁGUAS FORMOSAS - MINAS GERAIS - BRASIL”**.

Aproveito o ensejo para solicitar-lhe colaboração para que o referido aluno possa contar com a devida autorização e apoio de sua pessoa e de sua equipe local para realizar o levantamento epidemiológico de casos confirmados de doenças autoimunes provenientes do município de Pavão. Informamos ainda que o pesquisador protegerá as informações colhidas com o mais absoluto padrão profissional de ética e sigilo, conforme determina o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri e a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP.

Conto com seu apoio e colaboração neste processo de coleta de dados e agradecemos antecipadamente nos colocando à disposição para quaisquer esclarecimentos pelo telefone (33) 3522-6037 ou e-mail: caio.alves@ufvjm.edu.br .

Teófilo Otoni- MG, 24 de Dezembro de 2015.

Atenciosamente,

**Dr. Caio César de Souza Alves**

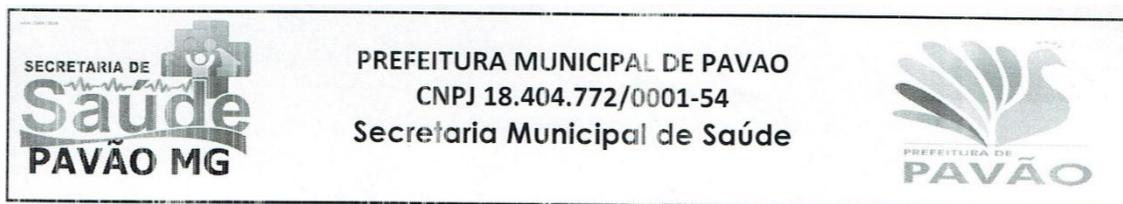
Prof. Dr. Caio César de Souza Alves  
 Vice-Diretor Fac. Medicina do Mucuri  
 UFVJM SIAPE:1577728

Vice- Diretor da Faculdade de Medicina da UFVJM

(Orientador)

*Recebido em  
 05-01-2016*

**João Antonio de A. Ruas**  
 GESTOR DE SAÚDE



Pavão- MG, 05 de Janeiro de 2016.

Ofício SMS/PMP Nº 003/2016

Assunto: Autorização (FAZ)

Digníssimo Senhor,

Com os meus cordiais cumprimentos, venho por meio deste expressar o nosso compromisso perante a prestigiada Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri de autorizar e apoiar a realização da pesquisa **“ESTUDO DA PREVALÊNCIA DE DOENÇAS AUTOIMUNES NA MICRORREGIÃO DE SAÚDE DE ÁGUAS FORMOSAS - MINAS GERAIS – BRASIL”** no município de Pavão, pois somos sabedores do grande retorno que esta pesquisa nos trará a nível de conhecimento .

Coloco-me a disposição para quaisquer solicitações de sua parte referente à viabilização da pesquisa na nossa municipalidade.

Atenciosamente,

  
JOÃO ANTÔNIO DE ALMEIDA RUAS

Secretário Municipal de Saúde

*João Antonio de A. Ruas*  
GESTOR DE SAÚDE

Digníssimo Senhor  
Prof. Dr. Caio César de Souza Alves



UNIVERSIDADE FEDERAL DOS VALES DO JEQUITINHONHA E MUCURI  
 MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
 MESTRADO PROFISSIONAL EM TECNOLOGIA, AMBIENTE E SOCIEDADE



Ilmo Sr. Raul Rodrigues da Silva Neto  
 Secretário Municipal de Saúde de Santa Helena de Minas - MG

**Prezado Senhor,**

Cumprimentando-lhe cordialmente, venho por meio deste, apresentar o aluno **DILCEU SILVEIRA TOLENTINO JÚNIOR**, do 2º período do Curso de **Mestrado em Tecnologia, Ambiente e Sociedade** da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri – UFVJM, que desenvolverá a pesquisa intitulada: **“ESTUDO DA PREVALÊNCIA DE DOENÇAS AUTOIMUNES NA MICRORREGIÃO DE SAÚDE DE ÁGUAS FORMOSAS - MINAS GERAIS - BRASIL”**.

Aproveito o ensejo para solicitar-lhe colaboração para que o referido aluno possa contar com a devida autorização e apoio de sua pessoa e de sua equipe local para realizar o levantamento epidemiológico de casos confirmados de doenças autoimunes provenientes do município de Santa Helena de Minas. Informamos ainda que o pesquisador protegerá as informações colhidas com o mais absoluto padrão profissional de ética e sigilo, conforme determina o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri e a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP.

Conto com seu apoio e colaboração neste processo de coleta de dados e agradecemos antecipadamente nos colocando à disposição para quaisquer esclarecimentos pelo telefone (33) 3522-6037 ou e-mail: caio.alves@ufvjm.edu.br .

Teófilo Otoni- MG, 24 de Dezembro de 2015.

Atenciosamente,

**Dr. Caio César de Souza Alves**

*Prof. Dr. Caio César de Souza Alves*  
 Vice-Diretor Fac. Medicina do Mucuri  
 UFVJM SIAPE :1577728

Vice- Diretor da Faculdade de Medicina da UFVJM

(Orientador)

**Raul Rodrigues da Silva Neto**  
 Secretário Municipal de Saúde  
 CPF 663.599.296-00

*Recebi*  
*05.01.2016*

Santa Helena de Minas- MG, 05 de Janeiro de 2016.

Ofício 005/2016

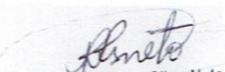
Assunto: Informação (FAZ)

**Ilustríssimo Senhor,**

Com nossos cordiais cumprimentos, venho por meio deste em resposta a vossa solicitação, autorizar e apoiar a realização da pesquisa **“ESTUDO DA PREVALÊNCIA DE DOENÇAS AUTOIMUNES NA MICRORREGIÃO DE SAÚDE DE ÁGUAS FORMOSAS - MINAS GERAIS – BRASIL”** aqui em nosso município de Santa Helena de Minas, já que esta constitui oportunidade única para conhecermos a epidemiologia das doenças autoimunes no nosso território.

Nos colocamos a disposição para qualquer procedimento que seja necessário para mobilizar as nossas equipes locais para apoiá-lo.

Atenciosamente,



Raul Rodrigues da Silva Neto  
Secretário Municipal de Saúde  
CPF 663.599.296-00

**RAUL RODRIGUES DA SILVA NETO**

**Secretário Municipal de Saúde**

Ilustríssimo Senhor  
Prof. Dr. Caio César de Souza Alves



UNIVERSIDADE FEDERAL DOS VALES DO JEQUITINHONHA E MUCURI  
 MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
 MESTRADO PROFISSIONAL EM TECNOLOGIA, AMBIENTE E SOCIEDADE



Ilma Sra. Adriana Niza de Oliveira  
 Secretário Municipal de Saúde de Umburatiba - MG

Prezada Senhora,

Cumprimentando-lhe cordialmente, vimos por meio deste, apresentar o aluno **DILCEU SILVEIRA TOLENTINO JÚNIOR**, do 2º período do Curso de Mestrado em **Tecnologia, Ambiente e Sociedade** da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri – UFVJM, que desenvolverá a pesquisa intitulada: **“ESTUDO DA PREVALÊNCIA DE DOENÇAS AUTOIMUNES NA MICRORREGIÃO DE SAÚDE DE ÁGUAS FORMOSAS - MINAS GERAIS - BRASIL”**.

Aproveitamos o ensejo para solicitar-lhe colaboração para que o referido aluno possa contar com a devida autorização e apoio de sua pessoa e de sua equipe local para realizar o levantamento epidemiológico de casos confirmados de doenças autoimunes provenientes do município de Umburatiba. Informamos ainda que o pesquisador protegerá as informações colhidas com o mais absoluto padrão profissional de ética e sigilo, conforme determina o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri e a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP.

Contamos com seu apoio e colaboração neste processo de coleta de dados e agradecemos antecipadamente nos colocando à disposição para quaisquer esclarecimentos pelo telefone (33) 3522-6037 ou e-mail: caio.alves@ufvjm.edu.br .

Teófilo Otoni- MG, 24 de Dezembro de 2015.

Atenciosamente,

**Dr. Caio César de Souza Alves**

*Prof. Dr. Caio César de Souza Alves*  
 Ace-Diretor Fac. Medicina do Mucuri  
 UFVJM SIAPE :1577728

Vice- Diretor da Faculdade de Medicina da UFVJM

(Orientador)

Recebi

2016



**PREFEITURA MUNICIPAL  
SECRETARIA DE SAÚDE  
UMBURATIBA-MG  
CNPJ: 18.404.996/0001-66**



Umburatiba - MG, 04 de Janeiro de 2016.

**Ofício SMS/PMU N° 003/2016**

**Assunto: Autorização (FAZ)**

**Prezado Senhor,**

Aproveitando para cumprimentá-lo, venho através deste manifestar a devida autorização e total apoio necessários para a realização da pesquisa **“ESTUDO DA PREVALÊNCIA DE DOENÇAS AUTOIMUNES NA MICRORREGIÃO DE SAÚDE DE ÁGUAS FORMOSAS - MINAS GERAIS – BRASIL”** no município de Umburatiba. Aproveito o ensejo ainda para manifestar meus agradecimentos pela iniciativa desta reconhecida Instituição em incluir nosso município como partícipe da referida pesquisa.

Coloco-me a disposição para quaisquer outras providências a serem tomadas referente à pesquisa neste município.

Atenciosamente,

**ADRIANA NIZA DE OLIVEIRA**

**Secretária Municipal de Saúde**

Prezado Senhor

Prof. Dr. Caio César de Souza Alves

