



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA
CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

RÔMULO LINS DA SILVA RAMOS

Perfis transcricionais de doenças reumatológicas raras: Uma revisão narrativa
sobre os aspectos fisiopatológico e transcriptômicos

Recife
2026

RÔMULO LINS DA SILVA RAMOS

Perfis transcricionais de doenças reumatológicas raras: Uma revisão narrativa sobre os aspectos fisiopatológico e transcriptômicos.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Ciências Biológicas da Universidade Federal Rural de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Ciências Biológicas.

Orientador (a): José Vitor Moreira Lima Filho

Recife

2026

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Sistema Integrado de Bibliotecas da UFRPE
Bibliotecário(a): Auxiliadora Cunha – CRB-4 1134

R175p Ramos, Romulo Lins da Silva.
Perfis transcricionais de doenças reumatológicas raras:
uma revisão narrativa sobre os aspectos fisiopatológico e
transcriptômicos / Romulo Lins da Silva Ramos. – Recife,
2026.
49 f.

Orientador(a): José Vitor.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) –
Universidade Federal Rural de Pernambuco, Bacharelado
em Ciências Biológicas, Recife, BR-PE, 2026.

Inclui referências e apêndice(s).

1. Doenças raras. 2. Reumatologia. 3. Transcriptoma. 4.
Biomarcadores 5. Esclerose sistêmica. I. Moreira Filho, José
Vitor, orient. II. Título

CDD 574

RÔMULO LINS DA SILVA RAMOS

Perfis transcricionais de doenças reumatológicas raras: Uma revisão narrativa sobre os aspectos fisiopatológico e transcriptômicos.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Ciências Biológicas da Universidade Federal Rural de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Ciências Biológicas.

Aprovado em: 10/07 /2026

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. José Vitor Moreira Lima Filho (Orientador)
Universidade Federal Rural de Pernambuco

Prof. Dr. Martín Alejandro Montes (Examinador Interno)
Universidade Federal Rural de Pernambuco

Prof. Dr. Ryan Cordeiro Silva (Examinador Externo)
Universidade Federal de Pernambuco

AGRADECIMENTOS

Essa obra é dedicada a todos os que estiveram sempre ao meu lado, aos amigos durante a trajetória, aos familiares, especialmente minhas tias: Cristina, Clegeane, Claudete, Cleide, Carmen. Agradeço a Deus e a intercessão da virgem Maria pela graça do trabalho, a plenitude da sabedoria e a vontade do empenho.

"Assim como as abelhas retiram das flores o que lhes é útil, também nós devemos recolher dos escritos tudo o que conduz à verdade."
— São Basílio Magno

RESUMO

Justificativa: As doenças reumatológicas raras apresentam baixa prevalência e heterogeneidade clínica, o que dificulta o diagnóstico precoce e é agravado, no Brasil, pela subnotificação e escassez de registros nacionais. **Objetivo:** Analisar os perfis transcricionais descritos na literatura para esclerose sistêmica, dermatomiosite, doença de Behçet e doença mista do tecido conjuntivo, identificando genes diferencialmente expressos e sua relevância fisiopatológica. **Métodos:** Revisão narrativa da literatura, com busca realizada nas bases PubMed, SciELO e Google Scholar, entre fevereiro e junho de 2026, resultando na seleção de 37 artigos. **Conteúdo e Conclusão:** Identificou-se um substrato molecular parcialmente compartilhado entre as doenças, envolvendo ativação da via de interferon tipo I, disfunção imune e remodelamento fibrótico mediado por TGF- β . Destacaram-se a desconexão entre assinaturas sanguíneas e teciduais na esclerose sistêmica, a estratificação em subgrupos moleculares na doença mista do tecido conjuntivo, a assinatura de interferon tipo I como eixo unificador na dermatomiosite, além da diferenciação de subfenótipos vascular e ocular na doença de Behçet. Conclui-se que a transcriptômica auxilia na compreensão fisiopatológica e na proposição de biomarcadores, embora sua aplicação clínica ainda seja limitada por amostras pequenas e escassa validação funcional.

Palavras-chave: Doenças reumatológicas raras; fisiopatológico; perfis transcricionais; transcriptômicos.

ABSTRACT

Background: Rare rheumatic diseases have low prevalence and clinical heterogeneity, hindering early diagnosis, a problem worsened in Brazil by underreporting and scarce national registries. **Objective:** To analyze the transcriptional profiles described in the literature for systemic sclerosis, dermatomyositis, Behçet disease, and mixed connective tissue disease, identifying differentially expressed genes and their pathophysiological relevance. **Methods:** Narrative literature review, with searches conducted in the PubMed, SciELO, and Google Scholar databases between February and June 2026, resulting in the selection of 37 articles. **Content and Conclusion:** A partially shared molecular substrate was identified among the diseases, involving activation of the type I interferon pathway, immune dysfunction, and fibrotic remodeling mediated by TGF- β . Notable findings included the disconnection between blood and tissue signatures in systemic sclerosis, stratification into molecular subgroups in mixed connective tissue disease, the type I interferon signature as a unifying axis in dermatomyositis, and the differentiation of vascular and ocular subphenotypes in Behçet disease. It is concluded that transcriptomics aids pathophysiological understanding and biomarker development, although clinical application remains limited by small sample sizes and scarce functional validation.

Keywords: Pathophysiological; Rare rheumatological diseases; Transcriptional profiles; Transcriptomic.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	OBJETIVOS	12
2.1	Objetivos Gerais	12
2.2	Objetivos Específicos	12
3	METODOLOGIA	13
4	DESENVOLVIMENTO	14
4.1	Esclerose Sistêmica	14
4.1.1	<i>Aspectos Gerais</i>	14
4.1.2	<i>Fisiopatologia</i>	16
4.1.3	<i>Transcriptoma</i>	18
4.2	Doença Mista do Tecido Conjuntivo	19
4.2.1	<i>Aspectos Gerais</i>	19
4.2.2	<i>Fisiopatologia</i>	20
4.2.3	<i>Transcriptoma</i>	22
4.3	Dermatomiosite	24
4.3.1	<i>Aspectos Gerais</i>	24
4.3.2	<i>Fisiopatologia</i>	26
4.3.3	<i>Transcriptoma</i>	28
4.4	Behçet	29
4.4.1	<i>Aspectos Gerais</i>	29
4.4.2	<i>Fisiopatologia</i>	30
4.4.3	<i>Transcriptoma</i>	32
5	DISCUSSÃO	34
5.1	A assinatura de interferon tipo I como denominador	34
5.2	Interleucinas e citocinas	35
5.3	Biomarcadores emergentes com potencial de uso transversal	36
5.4	Plataformas de estratificação por aprendizado de máquina	37
5.5	Limitações metodológicas compartilhadas	37

6	CONCLUSÃO	39
	REFERÊNCIA	40
	APÊNDICE A – QUADRO	43

1 INTRODUÇÃO

As doenças raras (DRs) são condições clínicas de saúde que afetam milhares de pessoas pelo mundo. Na reumatologia, tem-se observado complicações no diagnóstico e enquadramento clínico, onde o fluxo clínico envolve uma variedade de sintomas, com vias fisiopatológicas distintas. Essa característica atua diretamente nas complicações em fornecer um diagnóstico específico que muitos pacientes enfrentam para receber um tratamento ideal e correspondente à sua condição (Leyns *et al.*, 2021).

As doenças reumatológicas raras (DRR) como a esclerose sistêmica, a dermatomiosite, a doença de Behçet e a doença mista do tecido conjuntivo (DMTC) constituem um grupo heterogêneo de condições imunomediadas caracterizadas por comprometimento multissistêmico e vias fisiopatológicas complexas. No contexto clínico, o viés epidemiológico da subnotificação e a escassez de dados populacionais integrados somam-se à baixa familiaridade profissional e à diversidade de manifestações sintomáticas. Como consequência, observa-se um expressivo atraso no diagnóstico e no estabelecimento de condutas terapêuticas adequadas (Muruganandam *et al.*, 2023; Balbinot *et al.*, 2026).

Para superar esse gargalo diagnóstico e responder à escassez de biomarcadores específicos, torna-se essencial direcionar a investigação para a caracterização molecular dessas enfermidades. Essas condições compartilham mecanismos subjacentes à perda da autotolerância imunológica, ativação persistente da imunidade inata e adaptativa, produção de autoanticorpos e desregulação de vias inflamatórias e de remodelamento tecidual. Nesse cenário, a análise transcriptômica surge como uma ferramenta robusta para mapear a expressão gênica e elucidar essas vias patogênicas, permitindo a identificação de assinaturas moleculares que diferenciem quadros clínicos sobrepostos.

A integração de dados de expressão gênica e a aplicação de tecnologias ômicas viabilizam estratégias de medicina personalizada e fortalecem os esforços colaborativos para a elucidação das doenças raras (Braconi *et al.*, 2025). Diante disso, o presente estudo apresenta uma revisão narrativa sobre os perfis transcricionais da esclerose sistêmica, doença de Behçet, dermatomiosite e doença mista do tecido conjuntivo, visando compilar evidências moleculares que favoreçam o diagnóstico precoce, auxiliem no monitoramento terapêutico e fundamentam futuras pesquisas no campo da reumatologia.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Analisar as evidências disponíveis na literatura sobre os perfis transcricionais descritos em doenças reumatológicas raras, destacando suas contribuições para a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos dessas enfermidades.

2.2 Objetivos Específicos

- Levantar estudos que investigaram perfis transcricionais em doenças reumatológicas raras;
- Identificar os principais genes diferencialmente expressos descritos na literatura;
- Descrever achados transcriptômicos observados em doença mista do tecido conjuntivo, Behçet, Dermatomiosite e esclerose sistêmica;
- Discutir a relevância desses achados para a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos das doenças.

3 METODOLOGIA

Este estudo caracteriza-se como uma revisão narrativa da literatura, um estudo de natureza descritiva e abordagem qualitativa, realizada com o objetivo de responder a seguinte questão norteadora “Quais perfis transcricionais e assinaturas moleculares têm sido descritos na literatura para Esclerose Sistêmica, Dermatomiosite, Doença de Behçet e Doença Mista do Tecido Conjuntivo, e qual sua relevância para a compreensão da fisiopatologia e identificação de biomarcadores?” A busca bibliográfica foi conduzida entre os meses de fevereiro e junho de 2026, utilizando as bases de dados PubMed, SciELO e Google Scholar. Foram empregados descritores em português e inglês, isoladamente e em combinação por meio dos operadores booleanos AND e OR, incluindo os termos: "systemic sclerosis", "dermatomyositis", "mixed connective tissue disease", "Behçet disease", "transcriptional profile", "gene expression", "RNA sequencing", "biomarkers", "perfil transcricional", "expressão gênica" e "biomarcadores". Foram incluídos artigos científicos originais, revisões e estudos observacionais publicados em periódicos indexados, disponíveis integralmente em inglês ou português e que abordassem aspectos relacionados à fisiopatologia, expressão gênica, biomarcadores moleculares ou mecanismos imunológicos das doenças investigadas. Foram excluídos trabalhos duplicados, resumos de congressos, cartas ao editor, estudos sem acesso ao texto completo e publicações que não apresentassem relação direta com o tema proposto.

Após a leitura dos títulos e resumos, os estudos potencialmente relevantes foram selecionados para leitura completa. Ao final do processo de triagem, foram incluídos 37 artigos científicos para composição da revisão, sendo 8 artigos que abordassem fisiopatologia e transcriptômica por doença. Utilizou-se também ferramentas de inteligência artificial do google, open-ai e anthropic para a organização das ideias, formatação do apêndice A, paralelismo transversal entre os achados, tradução dos textos e correção gramatical. Os dados obtidos foram analisados de forma descritiva e interpretativa, buscando identificar convergências e divergências entre os estudos através de uma leitura transversal, bem como os principais avanços relacionados aos perfis transcricionais, biomarcadores diagnósticos e mecanismos fisiopatológicos envolvidos nas doenças reumatológicas raras abordadas.

4 DESENVOLVIMENTO

O propósito em realizar essa revisão narrativa foi de identificar perfis transcricionais descritos na literatura científica acerca de algumas doenças reumatológicas raras, conforme detalhado no Apêndice A, destacando os principais genes diferencialmente expressos, vias de sinalização envolvida e contribuições da transcriptômica para servir de auxílio na compreensão da fisiopatologia, diagnóstico e desenvolvimento de estratégias terapêuticas.

4.1 Esclerose Sistêmica

4.1.1 Aspectos Gerais

A esclerose sistêmica é uma doença autoimune caracterizada por fibrose, lesão dos vasos sanguíneos e produção de autoanticorpos. Do ponto de vista epidemiológico, a ES apresenta distribuição variável entre diferentes regiões do mundo, em um estudo de meta análise em 2021, foi observado uma taxa de incidência global de 1,4 (IC 95% 1.1–1.9) por 100.000 pessoas-ano e a taxa de prevalência global de 17,6 (IC 95% 15.1–20.5) por 100.000 indivíduos, com variações de 0,2 a 7,5 por 100.000 pessoas-ano em incidência e 3,1 a 144,5 por 100.000 indivíduos em prevalência. Além disso, a doença apresentou um perfil de acometimento majoritário em mulheres (Bairkdar *et al.*, 2021).

Na Dinamarca, um estudo nacional de 16 anos (2000-2016) analisou 1869 pacientes com esclerose sistêmica, Os autores encontraram incidência média anual de 2,9 casos por 100.000 habitantes e prevalência média anual de 16,8 casos por 100.000 habitantes. Enquanto a incidência permaneceu relativamente estável ao longo do período estudado, a prevalência apresentou aumento progressivo, sugerindo melhora na sobrevida e no diagnóstico dos pacientes. O estudo também demonstrou predomínio do sexo feminino (75,5% dos casos), corroborando o perfil epidemiológico amplamente descrito na literatura. Entre as principais complicações da doença destaca-se a doença pulmonar intersticial associada à esclerose sistêmica (ES-DPI), uma das principais causas de morbidade e mortalidade. Na coorte dinamarquesa, 14,7% dos pacientes apresentaram comprometimento pulmonar intersticial, sendo observada maior frequência dessa manifestação em indivíduos do sexo masculino. Além disso, o desenvolvimento de DPI esteve associado ao sexo masculino e à faixa etária entre 41 e 50 anos, evidenciando a

importância do acompanhamento clínico e do rastreamento precoce dessa doença. (Knarborg *et al.*, 2022).

No Brasil, um estudo no hospital das clínicas de São Paulo, analisou 50 pacientes, das quais 4 a cada 5 pacientes eram mulheres e evidenciou que, a forma limitada da doença foi a mais comum, especialmente entre as mulheres, a forma difusa foi mais frequente em homens, porém sem diferença estatística significativa, os autores concluem no estudo que por se tratar de uma doença rara, apresenta enorme variabilidade e portanto mais estudos com amostras mais evidentes devem ser produzidos. (Tenório *et al.*, 2025).

Esta variabilidade de dados epidemiológicos pode ser explicada por diferenças metodológicas. A utilização de critérios diagnósticos mais sensíveis, como os critérios ACR/EULAR de 2013, permitiu a identificação de casos mais precoces da doença, resultando em estimativas mais elevadas de incidência e prevalência quando comparadas aos critérios de classificação mais antigos. Além disso, a maior conscientização dos profissionais de saúde e o avanço de ferramentas diagnósticas contribuíram para o aumento do número de casos reconhecidos nos últimos anos. Fatores geográficos e étnicos também influenciam a distribuição da doença. A prevalência da esclerose sistêmica varia entre diferentes regiões do mundo, sendo geralmente maior na América do Norte e Austrália do que em países do Leste Asiático. Diferenças genéticas, distribuição de autoanticorpos, condições socioeconômicas e exposições ambientais, incluindo sílica, solventes orgânicos e metais pesados, têm sido apontadas como possíveis fatores associados a essas variações epidemiológicas e clínicas. A esclerose sistêmica acomete predominantemente mulheres, embora a doença costume apresentar maior gravidade em pacientes do sexo masculino, com maior frequência de comprometimento pulmonar, cardíaco e renal. Apesar dos avanços terapêuticos, a mortalidade permanece significativamente superior à observada na população geral SMR geral = 2,8 (IC95%: 2,2–3,6). Atualmente, a doença pulmonar intersticial, a hipertensão pulmonar e o acometimento cardíaco constituem as principais causas de óbito relacionadas à doença, destacando a importância do diagnóstico precoce e do acompanhamento multidisciplinar desses pacientes. (Tian *et al.*, 2023)

Apesar dos avanços diagnósticos e terapêuticos, a etiologia da esclerose sistêmica permanece incompletamente elucidada. Evidências sugerem que fatores genéticos, ambientais, imunológicos e vasculares interagem no desencadeamento

da doença, culminando em processos fibróticos progressivos que caracterizam sua fisiopatologia.

4.1.2 Fisiopatologia

A esclerose sistêmica embora reconhecida academicamente pela descrição de Carlo Curzio em 1752, em um caso clínico sobre o endurecimento progressivo da pele em uma paciente de 17 anos, e posteriormente pelos critérios de classificação preliminares da associação americana de reumatologia (ARA), seguida pela descrição das formas difusas e limitada em 1988 por Leroy, até a EULAR 2013, apresenta de forma clara, e consensual academicamente, a falta de lucidez quanto ao conhecimento detalhado do funcionamento fisiopatológico, e uma das causas primárias é a ausência de um modelo único capaz de explicar completamente a doença. Isso ocorre porque a doença é descrita como multifatorial, e significativamente mal compreendida. (Bairkdar *et al.*, 2021). Dito isso, o perfil genético surge como ferramenta para a melhor compreensão da doença, em um estudo foram observadas variantes dos loci HLA-DRB1*1104, DQA1*0501 e DQB1*0301, além dos genes PTPN22, NLRP1, STAT4 e IRF5, associadas à suscetibilidade imunológica. MicroRNAs como miR-21 e miR-29 também parecem participar da regulação dos processos fibróticos. Entre os fatores ambientais, destacam-se infecções virais por CMV, EBV e parvovírus B19, bem como a exposição ocupacional à sílica e a solventes como tolueno, xileno, tricloroetileno e policloreto de vinila, todos capazes de promover dano celular e ativação imune em indivíduos geneticamente predispostos (Kowalska-Kępczyńska, 2022).

O evento inicial mais aceito na fisiopatologia é a lesão do endotélio vascular. Essa agressão desencadeia uma ativação persistente das células endoteliais, gerando desequilíbrio entre fatores vasodilatadores e vasoconstritores: a produção de endotelina-1 aumenta, enquanto a síntese de óxido nítrico e prostaciclina cai, favorecendo vasoconstrição, hipóxia tecidual e remodelamento vascular. Ao mesmo tempo, a maior expressão de moléculas de adesão como ICAM e VCAM facilita o recrutamento de células inflamatórias para os tecidos afetados. Além disso, a importância dessa vasculopatia fica evidente no fenômeno de Raynaud, que costuma ser a primeira manifestação clínica da doença, como consequência e o avanço da doença, os déficits na angiogênese e na vasculogênese resultam em perda capilar progressiva e estenose vascular. De mesmo modo, a partir dessa

ativação vascular inicial, o sistema imunológico passa a ter participação central. Monócitos, macrófagos M2, células dendríticas, mastócitos, linfócitos Th2 e Th17 e linfócitos B infiltram os tecidos acometidos e produzem uma ampla variedade de mediadores inflamatórios, incluindo interleucinas (IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-13), interferons do tipo I e diversos fatores de crescimento. O TGF- β se destaca como o principal regulador da fibrogênese, acompanhado por PDGF, CTGF e VEGF, que em conjunto promovem ativação persistente dos fibroblastos e estímulo à síntese de matriz extracelular que levam a deposição excessiva de colágeno, fibronectina, ácido hialurônico e glicosaminoglicanos, com espessamento progressivo dos tecidos, destruição da arquitetura normal dos órgãos e comprometimento funcional irreversível, que somado a hipóxia crônica e a ERO (espécie reativa a oxigênio) amplifica ainda mais o ciclo fibrótico (Muruganadam *et al.*, 2023).

As consequências clínicas se manifestam em múltiplos órgãos. Na pele, o processo começa com edema inflamatório dos dedos (*puffy fingers*), evolui para esclerodactilia e culmina no endurecimento cutâneo difuso. Nos pulmões, a combinação de lesão endotelial, inflamação e ativação fibroblástica origina a doença pulmonar intersticial associada à ES (SSc-ILD), atualmente a principal causa de mortalidade ligada à doença, responsável por cerca de 35% dos óbitos (Kowalska-Kępczyńska, 2022). A vasculopatia pode ainda se manifestar como hipertensão arterial pulmonar, crise renal esclerodérmica e comprometimento cardíaco, todos decorrentes do remodelamento vascular progressivo e da fibrose em órgãos-alvo.

Em síntese, a ES é um processo multifatorial em que predisposição genética e fatores ambientais desencadeiam lesão vascular precoce, seguida de ativação imune persistente e fibrose progressiva. A interação contínua entre esses três mecanismos explica tanto a heterogeneidade clínica da doença quanto sua elevada morbimortalidade.

4.1.3 Transcriptoma

A análise transcriptômica integrada de tecidos pareados e modelos animais tem revelado que a esclerose sistêmica (SSc) é governada por um ciclo vicioso bidirecional altamente compartimentalizado, unindo vasculopatia precoce, desregulação imune e fibrose tecidual. Enquanto o transcriptoma das células mononucleares do sangue periférico (PBMCs) reflete majoritariamente assinaturas

imunológicas inflamatórias sistêmicas, como vias de interferon e sinalização de citocinas, o perfil transcricional da pele e de órgãos internos é marcado pelo remodelamento da matriz extracelular (MEC) e deposição de colágenos. Essa desconexão molecular direta e pontual entre o sangue periférico e as alterações histológicas locais evidencia que as assinaturas em PBMCs não espelham de forma simples o grau de fibrose tecidual, alertando a literatura sobre a necessidade de avaliações multicompartimentais para compreender a evolução da patologia. No microambiente tecidual, os estudos genômicos de larga escala trouxeram contribuições inovadoras ao mapear a origem celular e molecular dos miofibroblastos patogênicos. A assinatura gênica cutânea revela o envolvimento crucial de pericitos ativados pelas vias de TGF- β e PDGF- β , além de uma transição endotélio-mesenquimal (EndoMT) coordenada por mediadores como β -catenina, Akt e Notch, que elevam os fatores de transcrição ZEB1, Snail e Slug. Paralelamente, ocorre a perda e transdiferenciação de adipócitos subcutâneos gatilhada pela repressão de PPAR- γ . Em conjunto, esse remodelamento tecidual é severamente agravado pela hiporregulação inédita de genes de integridade dérmica, como as queratinas *KRT2* e *KRT74* e o gene *MEGF9*, bem como pela supressão da collagenase *MMP8*, o que perpetua o acúmulo de matriz extracelular e consolida o fenótipo fibrótico da doença (Ko *et al.*, 2023).

Outro achado de grande relevância na literatura diz respeito à assinatura de autoimunidade compartilhada e às interações celulares no sangue e tecidos. Estudos de RNA-seq em PBMCs identificaram que a SSc compartilha com outras doenças autoimunes (como lúpus e artrite reumatoide) uma robusta assinatura de ativação plaquetária e proliferação megacariocítica estimulada pelo fator *RUNX1*, associada a um declínio numérico e funcional de neutrófilos na circulação. Essa disfunção de neutrófilos, evidenciada pela marcante hiporregulação de genes quimiotáticos e receptores essenciais (como *CSF3R*, *CXCL8* e *CXCL1*), prejudica a migração celular e estimula processos de morte celular por NETosis. As micropartículas derivadas de plaquetas ativadas atuam amplificando essa ativação de neutrófilos, cuja liberação de armadilhas extracelulares serve como fonte de autoantígenos que impulsionam a produção crônica de anticorpos antinucleares (ANAs) (Chen *et al.*, 2025).

Por fim, os avanços em medicina de precisão indicam que a heterogeneidade clínica da esclerose sistêmica precoce pode ser efetivamente estratificada por meio

de classificadores transcriptômicos intrínsecos em subgrupos moleculares bem definidos, como o inflamatório e o fibroproliferativo. Ensaios terapêuticos e modelos animais demonstram que pacientes do subtipo Inflamatório apresentam marcante reversão de vias imunológicas e melhora clínica superior quando submetidos a imunomoduladores (como o abatacepte) ou a inibidores da via de TGF- β (como o inibidor de ALK5), os quais reprimem com sucesso genes pró-fibróticos compartilhados e estruturais de colágeno, como *Timp1*, *GDF15*, *Spp1* e *Col1a1*. Essa resposta molecular a tratamentos sistêmicos frequentemente manifesta uma defasagem temporal entre os órgãos (*time-lagged*), ocorrendo primeiramente na pele para somente mais tarde se consolidar no tecido pulmonar. Modelos de aprendizado de máquina treinados com essas assinaturas de biópsias cutâneas precoces têm demonstrado alto poder preditivo ($R^2 \approx 0,8$) para antecipar a integridade mecânica e o declínio da capacidade inspiratória pulmonar, validando a pele como um biomarcador substituto viável para monitorar e antecipar o risco de progressão para a doença pulmonar intersticial (ES-DPI) (Decato *et al.*, 2022).

4.2 Doença Mista do Tecido Conjuntivo (DMTC)

4.2.1 Aspectos Gerais

A doença mista do tecido conjuntivo é caracterizada como uma condição autoimune sistêmica que compartilha manifestações clínicas de múltiplas patologias, e exige deste modo, discernimento profissional diante de um possível diagnóstico clínico. Ao nos aprofundarmos no cenário clínico, percebemos que essa condição se estabelece como uma síndrome de sobreposição, compartilhando manifestações com o lúpus eritematoso sistêmico, a esclerose sistêmica, a artrite reumatoide além das miopatias inflamatórias idiopáticas (Storrer *et al.*, 2024). A assinatura que amarra esses fios dispersos é a presença marcante de anticorpos contra a ribonucleoproteína nuclear, acompanhada de perto pelo agravante acometimento pulmonar, que, embora grave, desafia a detecção ao permanecer silencioso na maioria dos pacientes.

Diante desse mosaico de sintomas, surge o primeiro grande obstáculo prático enfrentado pelos pesquisadores na literatura: a escassez e a variação abrupta de dados populacionais confiáveis. Para mitigar essa lacuna e iluminar o real impacto da doença, um estudo de coorte de grande escala no Reino Unido debruçou-se

sobre os registros de atenção primária e revelou que estamos lidando com uma patologia marcadamente rara, que elege um perfil muito específico de pacientes (Dernie *et al.*, 2024). Os dados revelam que a doença acomete majoritariamente o sexo feminino, representando 87% dos casos mapeados, com uma idade média de diagnóstico fixada em torno dos 48 anos. Essa mesma investigação trouxe à tona que, enquanto a incidência anual permaneceu estagnada abaixo de 1 por 100.000 pessoas-ano, a prevalência em adultos escalou progressivamente até atingir o ápice de 5,1 casos por 100.000 habitantes em 2021. Para combater essa realidade, o manejo clínico imediato sugerido baseia-se fortemente em regimes terapêuticos com hidroxicloroquina, corticoides e analgésicos, fundamentais para conter o avanço de complicações tardias, como a hipertensão arterial pulmonar que afeta uma parcela dos indivíduos a longo prazo.

Apesar dos avanços trazidos por essas análises de prontuários, a problemática central na epidemiologia da DMTC desloca-se para a própria definição de quem é o paciente afetado. É nesse ponto da jornada que os achados do Programa de Vigilância de Lúpus de Manhattan se tornam cruciais, expondo que as taxas estatísticas flutuam dramaticamente diante do fluxo dos critérios diagnósticos adotados (Hasan *et al.*, 2023). Quando os autores aplicam critérios estritos e consolidados, como os de Alarcon-Segovia e Kahn modificados, a prevalência ajustada por idade despenca para meros 1,28 por 100.000 indivíduos; em contrapartida, ao adotar uma visão mais inclusiva que engloba qualquer diagnóstico da doença independentemente de outras condições associadas, esse número salta para expressivos 16,22 casos por 100.000 pessoas, com uma incidência de 1,90. Essa enorme disparidade nos força a compreender que dentro da análise epidemiológica da DMTC não deve ser feita apenas com uma contagem fria de casos, mas o reflexo direto de escolhas metodológicas, tornando imperativo olhar além dos números para decifrar a verdadeira magnitude de uma doença tão fluida e heterogênea.

4.2.2 Fisiopatologia

A fisiopatologia da DMTC exige acompanhar um cenário de constantes investigações clínicas, onde médicos e pesquisadores buscam mapear como essa condição se comporta ao longo do tempo e quais barreiras limitam um prognóstico assertivo. E na literatura observou que o primeiro grande enfrentamento reside na

própria definição e validação da doença. Durante anos, a comunidade médica debateu se a DMTC seria de fato uma patologia independente ou apenas uma fase inicial e inespecífica de outra doença diferenciada do tecido conjuntivo (DDTC). Para tentar solucionar esse impasse, diferentes grupos de pesquisadores propuseram quatro conjuntos de critérios diagnósticos distintos: Sharp, Kasukawa, Kahn e Alarcón-Segovia, e através de um estudo multicêntrico retrospectivo buscou-se avaliar o desempenho desses critérios em uma coorte de 330 pacientes levantando respostas importantes. Os pesquisadores observaram que os critérios de Sharp e Kasukawa foram os mais eficientes, sendo preenchidos por 97,3% e 93,3% dos pacientes, respectivamente. Nenhum paciente da pesquisa apresentou os critérios de Kahn ou Alarcón-Segovia de forma isolada, o que permitiu concluir que os critérios de Kasukawa e Sharp são os mais adequados e sensíveis para o uso rotineiro na prática clínica. Porém, apesar disso, mesmo com o diagnóstico estabelecido, surge um novo desafio fisiopatológico: a instabilidade evolutiva da doença (Chevalier *et al.*, 2024).

Apesar disso, nesse mesmo estudo, o acompanhamento de longo prazo revelou que 25,8% dos pacientes inicialmente diagnosticados com DMTC evoluem, após uma mediana de 5 anos, para uma DDTC bem definida, principalmente a Esclerose sistêmica (ES) ou o Lúpus eritematoso sistêmico (LES). Para solucionar a falta de previsibilidade dessa transição, a análise estatística multivariada de Chevalier *et al.*, (2024) identificou que a presença de um padrão anormal na capilaroscopia periungueal (com a presença de megacapilares) e o inchaço parotídeo no momento do diagnóstico são preditores fortemente associados à progressão para Esclerose sistêmica e Síndrome de Sjögren (SS), respectivamente. Em contrapartida, os pacientes que mantiveram o diagnóstico estável de DMTC demonstraram uma evolução muito mais favorável, apresentando taxas significativamente maiores de remissão da atividade inflamatória ao final do acompanhamento.

Em contrapartida, é importante destacar que na literatura foi acentuado que desfecho mais grave desse processo inflamatório autoimune ocorre quando o acometimento atinge os pulmões. A prevalência da Doença pulmonar intersticial (DPI) na DMTC é alarmante, podendo afetar até 67% dos pacientes e configurando uma das principais causas de mortalidade. O grande problema enfrentado pelos patologistas e radiologistas é que as alterações teciduais e de imagem da DPI

associada a colagenoses são praticamente idênticas às suas contrapartes idiopáticas. Atualmente, o manejo terapêutico adota uma abordagem expectante e baseada em evidências: pacientes assintomáticos, com função pulmonar estável e sem progressão tomográfica, podem ser acompanhados de perto sem intervenção imediata, reservando-se o uso de imunossupressores ou agentes antifibróticos para os casos fibrosantes ou clinicamente sintomáticos (Yoo *et al.*, 2022).

Apesar desses avanços no mapeamento clínico e morfológico, a incapacidade de prever com exatidão molecular quais pacientes evoluirão com fibrose progressiva ou transição de fenótipo permanece como o principal gargalo na condução da DMTC. É justamente nesse horizonte de incertezas que os estudos genéticos transcriptômicos ganham extrema relevância. Ao analisar o perfil de expressão do Ácido ribonucleico (ARN) diretamente nas células imunológicas e tecidos afetados, a transcriptômica surge como a perspectiva mais promissora para identificar assinaturas moleculares precoces, permitindo antecipar os caminhos da doença antes que os danos macroscópicos se consolidem.

4.2.3 Transcriptoma

A compreensão da Doença Mista do Tecido Conjuntivo (DMTC) e de outras condições imunomediadas tem avançado significativamente através de estratégias de biologia de sistemas, evidenciando o valor insubstituível da revisão narrativa como ferramenta de integração científica. Esse esforço analítico transversal permite interligar estudos de imunofenotipagem celular generalizada a investigações de biomarcadores teciduais específicos, mapeando como desregulações moleculares e transcriptômicas compartilhadas se manifestam em uma ampla gama de espectros inflamatórios e fibróticos, sem perder de vista a individualidade de cada manifestação clínica. Dito isso, no mapeamento da literatura a DMTC assim como as doenças autoimunes correlacionadas são impulsionadas por processos imunológicos qualitativamente distintos, e em um estudo organizado por Izuka *et al.*, (2025a) definiu por meio de modelos de aprendizado de máquina aplicados ao banco de dados funcional ImmuNexUT, os perfis transcriptômicos de pacientes com DMTC, e estes puderam ser subdivididos de forma clara entre aqueles que manifestam um imunofenótipo semelhante ao lúpus eritematoso sistêmico (imunofenótipo-LES) e um grupo não-LES. O subgrupo com assinatura transcriptômica semelhante ao LES caracterizou-se por uma forte ativação de

respostas de interferon-alfa e gama em células T CD8+ de memória central, além de proporções significativamente mais elevadas de células Th1, plasmablastos e uma maior contagem de sintomas clínicos típicos de lúpus.

Esse padrão de heterogeneidade molecular ecoa em análises transcriptômicas mais amplas de patologias imunomediadas, nas quais os indivíduos são comumente divididos entre um cluster dominado por células B diferenciadas (incluindo células B de memória não-comutadas com inúmeros genes diferencialmente expressos) associado a uma alta atividade de doença, e um segundo cluster rico em células B virgens (naïve) que, quando acompanhado por uma assinatura associada ao envelhecimento, correlaciona-se com prognósticos desfavoráveis e surtos frequentes da enfermidade (Izuka *et al.*, 2025b).

De forma paralela, às assinaturas de células imunes circulantes, a análise transcriptômica comparativa direcionada a complicações teciduais graves, como a doença pulmonar intersticial associada a doenças do tecido conjuntivo (DPIC-STC), trouxe à luz marcadores críticos de ativação de fibroblastos e transição para miofibroblastos. Através do sequenciamento transcriptômico comparativo e de ferramentas de bioinformática aplicadas ao banco de dados GEO, a Proteína 5 Associada a Microfibrilas (*MFAP5*) foi identificada como o gene mais significativamente regulado em fibroblastos pulmonares (Dai *et al.*, 2025). A validação experimental confirmou que os níveis elevados do transcrito e da proteína *MFAP5* no tecido pulmonar, no soro periférico e no fluido de lavado broncoalveolar (LBA) de pacientes acometidos demonstram uma correlação positiva direta com a extensão do envolvimento pulmonar na tomografia computadorizada e com múltiplos marcadores inflamatórios sistêmicos (como proteína C-reativa, velocidade de hemossedimentação e lactato desidrogenase), operando em estreita sinergia com o processo de transição epitélio-mesenquimal e proliferação miofibroblástica induzida por estímulos fibróticos (Dai *et al.*, 2025).

Desse modo, quanto aos avanços substanciais, a literatura enfrenta desafios metodológicos e práticos complexos para a translação clínica desses achados baseados no transcriptoma. Uma das principais dificuldades reside na validação de biomarcadores como a *MFAP5* em cenários clínicos reais, uma vez que a especificidade de suas flutuações em amostras de LBA ainda precisa ser rigorosamente testada em pacientes sem infecções concomitantes, além da necessidade de se estender as investigações para perfis de indivíduos com

comprometimento de comportamentos que levam a fatores de risco pulmonar, como por exemplo o tabagismo (Dai *et al.*, 2025). Além disso, a transição entre modelos preditivos puramente digitais (*in silico* ou baseados em aprendizado de máquina) e a prática médica à beira do leito esbarra na escassez de coortes robustas e longitudinalmente acompanhadas, o que reforça, em última análise, a relevância metodológica da revisão narrativa; ela atua como o elo de síntese indispensável para unificar as limitações biológicas, os vieses de amostragem e os dados fragmentados em um modelo conceitual sólido e coeso.

4.3 Dermatomiosite

4.3.1 Aspectos Gerais

De acordo com a literatura, historicamente, estimativas globais apontavam para uma incidência de 0,2 a 2 casos por 100.000 pessoas-ano e uma prevalência entre 2 e 25 casos por 100.000 habitantes. Todavia, quando os pesquisadores passam a utilizar os modernos e rigorosos critérios de classificação definidos como em 2017 pela EULAR/ACR, a real magnitude dessa patologia começa a se revelar de forma mais nítida e expressiva em diferentes partes do mundo. Essa mudança metodológica fica evidente em um estudo de coorte de base populacional realizado em Olmsted County, nos Estados Unidos, que identificou uma incidência geral ajustada de 1,1 por 100.000 pessoas-ano e uma prevalência de 13 por 100.000 indivíduos. Essa taxa substancial, situada no limite superior dos relatos históricos, é explicada pelos autores devido à capacidade dos novos critérios em capturar com eficácia os casos de dermatomiosite clinicamente amiopática (DMCA) uma variante que cursa sem fraqueza muscular evidente e que respondia por 41% dessa população estudada. Paralelamente, ao cruzarmos o Atlântico em direção ao sul da Europa, uma investigação na Cantábria, no norte da Espanha, reafirma a relevância da DM como o subtipo mais comum entre as miopatias inflamatórias, correspondendo a 51,7% dos diagnósticos locais, com uma prevalência específica de 9 casos por 100.000 habitantes e uma taxa de incidência anual de 0,36 por 100.000 pessoas-ano para a variante de início no adulto (Selaya *et al.*, 2025).

Apesar das investigações clínicas, a literatura demonstra que a estratégia de rastreamento baseada apenas em códigos de faturamento médico gera distorções robustas, apresentando um valor preditivo positivo de meros 49% quando exigidos

dois ou mais códigos da doença em prontuário. A solução proposta e defendida de forma unânime pelos especialistas é a manutenção da revisão médica manual detalhada como padrão-ouro para investigações científicas, garantindo a homogeneidade das coortes analisadas. É por meio desse olhar refinado que se consolida o marcante perfil demográfico da enfermidade: uma patologia que escolhe predominantemente o sexo feminino, alcançando proporções de 90% na coorte norte-americana (Kronzer *et al.*, 2022).

Não obstante, mesmo sob uma perspectiva essencialmente epidemiológica, faz-se estritamente necessário compreender o impacto dos perfis autoimunes e das manifestações orgânicas, pois são eles que determinam os desfechos e a sobrevida dos indivíduos afetados. No cenário sul-americano, por exemplo, um estudo longitudinal de centro único acompanhou pacientes adultos brasileiros com dermatomiosite e iluminou uma realidade desafiadora: a identificação de neoplasms em 22% da amostra e uma prevalência expressiva de comorbidades, como a hipertensão arterial em 46,2% dos casos. O estudo brasileiro evidenciou de forma clara a utilidade clínica da triagem sorológica ao associar diretamente os anticorpos anti-sintetase e anti-Ro-52 à presença de doença intersticial pulmonar e "mãos de mecânico", enquanto o anticorpo anti-MDA-5 mostrou-se intimamente ligado ao sexo masculino, úlceras digitais, vasculites, artrite e maior atividade da doença (Truzzi *et al.*, 2022). Em contrapartida, no contexto da dermatomiosite juvenil, uma apresentação que exige vigilância distinta por suas particularidades etárias, foi realizado um estudo uma rede de 18 hospitais, onde observou que, embora os escores de atividade cutânea e muscular apresentem melhora gradual nos primeiros meses após o diagnóstico, os índices de avaliação funcional e bem-estar geral reportados pelos pais persistem sem ganho significativo ao longo de dois anos de seguimento, perpetuando um cenário de comprometimento crônico (Antonio *et al.*, 2025).

Toda essa intrincada teia de manifestações clínicas culmina em reflexos diretos na mortalidade, cuja variação impõe aos médicos uma visão ampla e vigilante sobre o prognóstico. Os dados norte-americanos revelam que a razão de mortalidade padronizada é significativamente elevada nos casos de dermatomiosite miopática clássica, sendo 3,1 vezes maior do que a esperada para a população geral, impulsionada majoritariamente por sua associação estreita com malignidades, doença pulmonar intersticial e eventos cardiovasculares, e curiosamente, o mesmo

risco aumentado não foi observado entre os portadores da variante amiopática (Kronzer *et al.*, 2022). Essa gritante disparidade evolutiva reforça que, para além da frieza das estatísticas, desvendar as nuances epidemiológicas da dermatomiosite é o caminho indispensável para desenhar estratégias assertivas de rastreamento de câncer, otimizar a alocação de recursos em saúde e, fundamentalmente, humanizar e salvar a vida dos pacientes.

4.3.2 Fisiopatologia

A jornada para decifrar a fisiopatologia da Dermatomiosite (DM) ilustra um dos caminhos mais dinâmicos da medicina moderna, onde o avanço das ferramentas moleculares e genéticas tenta, progressivamente, solucionar os mistérios de uma agressão autoimune tecidual complexa. O grande enfrentamento inicial para clínicos e patologistas reside na expressiva heterogeneidade da doença: embora o diagnóstico clássico se apoie em manifestações cutâneas características e fraqueza muscular proximal, o curso clínico de cada indivíduo varia de forma imprevisível, englobando desde riscos elevados de neoplasias ocultas até o desenvolvimento de Doença pulmonar intersticial (DPI) rapidamente progressiva. Tradicionalmente, a ciência médica buscava entender esse comportamento multifacetado de forma puramente expositiva e morfológica. Porém, após o primeiro avanço estrutural que ocorreu com a identificação de um padrão inflamatório predominantemente humoral, caracterizado pelo acúmulo de linfócitos B CD20+ dispostos em uma distribuição perivascular marcante dentro do perimísio, foi identificado que a presença e a organização arquitetônica dessas células correlacionam-se diretamente com uma assinatura gênica de Interferon tipo 1 (IFN-1), sugerindo a existência de um ciclo de retroalimentação em que a diferenciação local dessas células B perpetua a toxicidade tecidual e o estresse do retículo endoplasmático nas miofibras. (Kamperman *et al.*, 2022).

Nesse contexto, os estudos nesta revisão narrativa revelaram que a análise genética do braço adaptativo trouxe respostas ainda mais profundas para essa ativação inflamatória. Como revela Kamperman *et al.*, (2022), onde em um estudo realizou o sequenciamento dos repertórios de genes de imunoglobulina de cadeia pesada no tecido afetado revelou desvios significativos no rearranjo de Variabilidade, diversidade e junção (VDJ) em comparação com indivíduos saudáveis. Essa diversificação clonal e o acúmulo de altas taxas de hipermutação somática

comprovaram de forma definitiva que a agressão na DM não é um evento inflamatório aleatório, mas sim uma resposta imunológica adaptativa e altamente direcionada por antígenos. Ademais, a grande virada na superação do problema da imprevisibilidade clínica deu-se com a descoberta e o isolamento dos Anticorpos específicos de dermatomiosite (AEDM). Esse mapeamento molecular permitiu solucionar a falta de homogeneidade dos pacientes, dividindo-os em subtipos específicos que correlacionam de forma precisa a assinatura sorológica com alterações histopatológicas e riscos clínicos distintos, que são de acordo com Tanboon *et al.*, (2022) :

- Anti-TIF1- γ : Fortemente ligado a quadros de dermatomiosite associada ao câncer por um provável mecanismo de reatividade cruzada (expressão compartilhada de antígenos entre o tumor e o tecido muscular em regeneração). Apresenta biópsias marcadas por fibras vacuolizadas/perfuradas (*vacuolated/punched out*) e realce perifascicular na coloração de HLA-ABC .
- Anti-Mi-2: Caracteriza-se por um dano tecidual exuberante, com severa necrose perifascicular, infiltração inflamatória intensa, proliferação periférica de fibras regenerativas e deposição do complexo de ataque à membrana do complemento no sarcolema.
- Anti-MDA5: Associado clinicamente a complicações extramusculares graves como a doença pulmonar intersticial progressiva. Paradoxalmente, suas biópsias exibem pouca inflamação ou dano tecidual macroscópico, destacando-se uma marcação difusa e dispersa da proteína A resistente a mixovírus (MxA)..
- Anti-NXP-2: Subtipo intimamente relacionado a complicações vasculares isquêmicas severas, manifestando microinfartos teciduais característicos na análise histológica.

Nesse cenário de transição, os estudos genéticos transcriptômicos tornam-se o horizonte científico indispensável para a evolução do manejo da DM. Ao analisar globalmente o perfil de expressão do Ácido ribonucleico (ARN) diretamente nas células infiltrantes e no tecido muscular, a transcriptômica consegue decifrar os mecanismos patobiológicos exatos e as vias de sinalização de citocinas que diferenciam cada subtipo celular. Esse mapeamento genético de alta resolução representa a ferramenta definitiva para antecipar a atividade da doença e identificar

alvos terapêuticos inovadores, permitindo que a medicina intervenha de forma personalizada antes do estabelecimento de danos teciduais irreversíveis.

4.3.3 Transcriptoma

O principal consenso estabelecido pela literatura de biologia de sistemas aponta para a via de sinalização do interferon tipo 1 (IFN1) como a assinatura molecular central e unificadora da dermatomiosite. Em biópsias de tecido muscular esquelético, o sequenciamento de RNA (*RNA-Seq*) revelou uma hiperregulação robusta de genes estimulados por interferon (ISGs), incluindo fatores de transcrição cruciais, como *STAT2* e *IRF1*, reguladores negativos, como *SOCS3* e *USP18*, e componentes estruturais do complexo de carregamento de MHC classe I, como *HLA-A*, *HLA-B* e *HLA-C* (Jeong *et al.*, 2023). Essa proeminência da assinatura de IFN1 é perfeitamente espelhada em pacientes com DMJ ativa, cujos transcriptomas de PBMCs, pele e músculo exibem de forma síncrona uma forte ativação desse mesmo eixo molecular, acompanhada pelas sinalizações de IL-1, IL-10 e NF- κ B (Roberson *et al.*, 2022). Adicionalmente, as flutuações transcricionais circulantes mostram-se altamente informativas quanto à gravidade clínica, correlacionando-se diretamente com os escores de atividade da doença (DAS) nos domínios cutâneo, muscular e total, bem como com o grau de dano microvascular periférico; destaca-se aqui o gene da otoferlina, o qual se apresenta significativamente aumentado no sangue e fortemente associado a todos os domínios de atividade clínica (Roberson *et al.*, 2022).

A despeito da robustez biológica dessas descobertas, os estudos translacionais na dermatomiosite enfrentam sérios obstáculos metodológicos que limitam sua aplicação imediata na rotina médica. A principal dificuldade apontada pelos pesquisadores reside no tamanho reduzido das amostras nas coortes avaliadas, o que restringe o poder estatístico de generalização e exige que os biomarcadores identificados passem por extensas validações funcionais *in vitro* e em sistemas experimentais independentes. Outra lacuna metodológica crítica envolve a falta de sincronização com dados sorológicos completos, como a ausência de testagens para painéis de anticorpos específicos de miosite nas amostras analisadas por bioinformática (Jeong *et al.*, 2023). Diante de tais limitações e da fragmentação de dados gerados em biópsias cirúrgicas mistas de tecidos (*bulk RNA-seq*), ressalta-se novamente o papel da revisão narrativa como uma ferramenta

analítica indispensável, sendo a única abordagem capaz de contextualizar criticamente esses ruídos metodológicos, alinhar as evidências de cronicidade subclínica e direcionar o desenvolvimento de terapias personalizadas.

4.4 Behçet

4.4.1 Aspectos Gerais

De maneira geral a caracterização da doença de Behçet (DB), conforme delineado pelos autores encontrados nessa revisão, consiste em compreender uma patologia inflamatória multissistêmica crônica e multifatorial, cuja assinatura epidemiológica e clínica é profundamente influenciada por fatores geográficos e genéticos. Nesse sentido, é necessário entender que essa condição progride na forma de ataques inflamatórios recorrentes, com uma etiologia exata ainda desconhecida, embora fortemente associada a gatilhos infecciosos e ambientais em indivíduos geneticamente predispostos (Fazaa *et al.*, 2024).

A problemática inicial para caracterizar a doença reside na sua clássica e intrigante distribuição epidemiológica. Historicamente rotulada como a "doença da Rota da Seda", a patologia concentra sua maior prevalência em faixas geográficas que abrangem o Oriente Médio, o Extremo Oriente e a bacia do Mediterrâneo, tendo a Turquia como o país de maior expressão global (Murat Borlu & Eda Öksüm Solak, 2025). Essa forte preferência regional é explicada pelos autores devido à íntima relação com o fator genético do alelo HLA-B51, cuja frequência varia de 50% a 80% nos pacientes dessas áreas endêmicas, em forte contraste com os meros 15% observados em países onde a doença é rara. Quando deslocamos a análise para o cenário da América Latina, a solução para mapear essa realidade revelou perfis muito mais tímidos: a prevalência estimada despenca para 0,3 casos por 100.000 habitantes no Brasil e 1,1 por 100.000 na Colômbia, acompanhando uma frequência bem menor do alelo HLA-B51, que atinge apenas 30,1% dos portadores brasileiros e 9% dos mexicanos (Muñoz *et al.*, 2023).

Além disso, acerca dessas variações numéricas globais, o núcleo da caracterização clínica da doença de Behçet mantém uma sólida coerência narrativa em nível global. O trabalho dessa pesquisa na América latina identifica que a base do diagnóstico clínico é universalmente norteadada pela presença marcante e dolorosa de úlceras orais e genitais recorrentes, que despontam como as manifestações

iniciais mais comuns. A partir desse ponto de partida mucocutâneo, a doença exibe sua natureza multissistêmica e fluida ao afetar progressivamente outros órgãos e sistemas, englobando lesões na pele, inflamações nas articulações e o temido envolvimento ocular, além de repercussões neurológicas, gastrointestinais, cardíacas e vasculares de gravidade variável. Mesmo sob uma perspectiva estritamente descritiva, faz-se necessário compreender que a caracterização da DB não é estática, pois o perfil do paciente e a agressividade dos sintomas mudam conforme o sexo e o avanço cronológico. Novamente, no estudo global feito por Borlu e Solak (2025) descreve que, embora a patologia exiba uma distribuição equilibrada entre homens e mulheres, ela assume um comportamento nitidamente mais severo e agressivo em homens jovens. No contexto brasileiro, contudo, as pesquisas de longo prazo da UNICAMP trazem uma perspectiva evolutiva diferenciada, revelando um predomínio do sexo feminino (58,3%) e uma importante mudança no padrão das manifestações ao longo das últimas décadas (Hirata *et al.*, 2023).

Toda essa evolução na forma como caracterizamos o impacto da doença encontra sua solução definitiva na transformação do manejo terapêutico contemporâneo. Os avanços científicos propostos pelos especialistas substituíram abordagens puramente sintomáticas por estratégias biológicas robustas, onde os inibidores de TNF-alfa assumem um papel central e poupador de danos, acompanhados por novos agentes como os inibidores de IL-1 e o Ustekinumab (Fazaa *et al.*, 2024). Assim, caracterizar a doença de Behçet hoje significa olhar além de uma simples contagem de úlceras; exige compreender uma patologia cuja gravidade e expressão clínica moldam-se dinamicamente pelo mapa geográfico e pelo tempo, tornando o acompanhamento precoce e o entendimento de suas nuances regionais as ferramentas fundamentais para transformar o prognóstico de seus portadores.

4.4.2 Fisiopatologia

A compreensão dos mecanismos fisiopatológicos da Doença de Behçet (DB) impõe uma das jornadas mais intrigantes e desafiadoras da reumatologia contemporânea. O grande enfrentamento inicial para os pesquisadores reside no fato de que essa patologia inflamatória multissistêmica, caracterizada por marcantes propriedades vasculíticas, simplesmente não se enquadra de forma ideal em

nenhuma das classificações patogênicas tradicionais existentes. A ausência de um conceito unificador para a sua patogênese e a obscuridade de sua etiologia básica representam barreiras históricas que a ciência médica tenta, progressivamente, superar por meio de evidências moleculares. Para contornar o problema dessa indefinição conceitual, investigações imunogenéticas e funcionais passaram a dissecar os componentes celulares da doença, revelando que a DB se comporta como uma desordem de herança complexa e poligênica (Batalli *et al.*, 2026). Na linha de frente do parênquima inflamado, os cientistas identificaram, primeiramente, a presença de respostas robustas conduzidas por efetores da imunidade inata, caracterizadas por um estado de hiperativação inflamatória persistente. Contudo, a persistência do dano tecidual revelou que a falha não estava apenas no braço inato, mas também na incapacidade de autorregulação do próprio sistema imune. Esse obstáculo regulatório encontrou respostas animadoras em estudos clínicos de monitoramento terapêutico, os quais demonstraram que o sucesso do tratamento é capaz de promover a reconstituição e o restabelecimento funcional das células T reguladoras (Treg), responsáveis por frear o processo inflamatório destrutivo. (Al-Obeidi & Nowatzky. 2023)

Recentemente, o campo de pesquisa ganhou um direcionamento inovador com o surgimento das primeiras pistas robustas acerca do envolvimento do sistema imune adaptativo, uma vertente até então subexplorada nesta patologia. As investigações focam agora no papel desempenhado por linfócitos específicos e por seus receptores de reconhecimento de antígenos, sugerindo que uma ativação antígeno-específica crônica pode ser o elo perdido que conecta os múltiplos sistemas afetados pela doença. (Cuyan Demirkesen, 2025)

Apesar do mapeamento desses cenários celulares e da elucidação de respostas efetoras, a comunidade científica ainda esbarra na incapacidade de unificar esses achados em um modelo preditivo universal, limitando o desenvolvimento de terapias perfeitamente direcionadas. É exatamente no enfrentamento dessa lacuna molecular que os estudos genéticos transcriptômicos assumem uma importância vital para o futuro da DB. Ao analisar minuciosamente o perfil global de expressão do Ácido ribonucleico (ARN) diretamente nas células circulantes e nos tecidos afetados, a transcriptômica desponta como a ferramenta mais promissora da atualidade. Ela permite decodificar como os múltiplos genes associados à doença conversam entre si em tempo real, fornecendo assinaturas

genéticas de alta resolução que prometem antecipar os caminhos da inflamação crônica e abrir as portas para uma medicina genuinamente personalizada.

4.4.3 Transcriptoma

No âmbito do transcriptoma de populações celulares específicas, investigações recentes demonstraram que vias inflamatórias essenciais, como NF- κ B e MAPK, desempenham papéis críticos na engrenagem fisiopatológica da DB (Ozguler; Nowatzky, 2025). Ao focar especificamente nos neutrófilos periféricos, o sequenciamento identificou estados funcionais distintos entre a DB e outras condições inflamatórias crônicas, evidenciando um conjunto de genes diferencialmente expressos diretamente associados a caminhos de receptores de células T. Marcadores transcriptômicos específicos, como FYN, CD99, SKAP1 e CD226, encontram-se caracteristicamente hiperregulados em neutrófilos de pacientes com DB, estabelecendo assinaturas que não apenas auxiliam no diagnóstico diferencial, mas também sugerem interações funcionais aberrantes entre a imunidade inata e adaptativa (Li *et al.*, 2025).

Aprofundando a caracterização molecular dos subfenótipos clínicos da doença, o perfilamento transcricional de PBMCs revelou que a diversidade fenotípica da DB é ditada pela expressão diferencial e pela ativação de mecanismos específicos da resposta imune. Pacientes com acometimento ocular ativo, por exemplo, exibem uma supressão marcante nas vias de expressão de citocinas relacionadas ao perfil Th17 e IL-17, o que ajuda a explicar mecanisticamente a escassa resposta terapêutica desses indivíduos ao bloqueio biológico direcionado a esse eixo (Deniz *et al.*, 2025). Por outro lado, o subfenótipo vascular ativa fortemente rotas ligadas ao inflamassoma e exibe uma regulação positiva drástica, variando de 4 a 13 vezes mais transcritos, de genes associados à angiogênese e hematopoiese, tais como VEGF, HIF1A e FLT3, distinguindo-se de forma clara das formas puramente mucocutâneas.

Apesar da riqueza dos dados gerados por plataformas de alto rendimento, a literatura científica enfrenta dificuldades e limitações metodológicas severas para consolidar esses achados na prática clínica. Os principais desafios envolvem o alto custo das técnicas ômicas, a necessidade de aprimoramento no gerenciamento e compartilhamento de grandes volumes de dados e a complexidade na seleção de grupos de pacientes e controles que sejam apropriadamente homogêneo.

Adicionalmente, há um hiato rapidamente crescente entre a abundância de dados transcriptômicos observacionais gerados e a escassez de esforços experimentais controlados capazes de fornecer um entendimento mecânico definitivo (Ozguler; Nowatzky, 2025) . Diante dessa lacuna, esse trabalho de revisão cumpre o papel indispensável de contextualizar criticamente essas disparidades metodológicas

5. DISCUSSÃO

Ao sobrepor os achados transcriptômicos da Esclerose Sistêmica (ES), Doença Mista do Tecido Conjuntivo (DMTC), Dermatomiosite (DM) e Doença de Behçet (DB), emerge um padrão que transcende as fronteiras nosológicas tradicionais. Embora cada condição apresente um órgão-alvo preferencial e uma assinatura sorológica própria, a leitura cruzada dos quatro perfis revela que estas doenças compartilham, em proporções variáveis, três pilares fisiopatológicos sobrepostos: disfunção endotelial/vascular, desregulação da imunidade inata e adaptativa, e remodelamento de matriz extracelular com potencial fibrótico, como detalhado no APÊNDICE A. A diferença essencial entre elas parece residir não na presença ou ausência desses mecanismos, mas no peso relativo e na sequência temporal com que cada um se manifesta.

Na ES, esse eixo é particularmente didático: a lesão endotelial inaugura o processo, seguida por infiltração imune (monócitos, macrófagos M2, Th2/Th17) e culminando em fibrose mediada por TGF- β , PDGF, CTGF e VEGF (Muruganandam *et al.*, 2023; Ko *et al.*, 2023). Notavelmente, o estudo de Ko *et al.* (2023) reforça essa hierarquia causal ao demonstrar que fármacos de ação predominantemente vascular (bosentan, estimuladores de sGC) também atenuam a fibrose cutânea, e isso é uma evidência de que a injúria microvascular funciona como gatilho upstream de toda a cascata. Esse mesmo TGF- β reaparece como protagonista na DPI associada à DMTC, onde orquestra a transição epitélio-mesenquimal e a proliferação miofibroblástica via MFAP5 (Dai *et al.*, 2025), sugerindo que a via TGF- β /miofibroblasto não é exclusiva da ES, mas um mecanismo fibrótico transversal acionado sempre que há agressão pulmonar crônica em doenças do tecido conjuntivo, achado corroborado por Yoo *et al.* (2022), que demonstra como o padrão NSIP predomina em ES, DM/PM e DMTC, sugerindo uma via final comum de lesão pulmonar independente da doença de base.

5.1 A assinatura de interferon tipo I como denominador comum

Se há um fio condutor molecular que é recorrente mas não universal, e está praticamente em todas as condições revisadas, este é a via do interferon tipo I (IFN-1). Na DM, essa assinatura é descrita como o "consenso central e unificador" da doença, com hiperregulação de ISGs (STAT2, IRF1, SOCS3, USP18, HLA-A/B/C)

no músculo esquelético (Jeong *et al.*, 2023) e replicada de forma sincronizada em PBMCs, pele e músculo de pacientes com DM juvenil ativa (Roberson *et al.*, 2022). Essa mesma via reaparece na ES, onde os PBMCs exibem majoritariamente assinaturas de interferon e sinalização de citocinas inflamatórias sistêmicas, embora, criticamente, essa assinatura sanguínea não reflita diretamente o grau de fibrose tecidual local, escancarando uma desconexão sangue-tecido que parece ser regra, e não exceção, nas doenças reumatológicas (Ko *et al.*, 2023). Na DMTC, o subgrupo "imunofenótipo-LES" identificado por Izuka *et al.* (2025a) também é definido por forte ativação de IFN- α e IFN- γ em células T CD8+ de memória central, espelhando o mesmo eixo encontrado por Izuka *et al.* (2025b) em sua estratificação posterior "Lúpus-like" vs. "não-Lúpus" (este último mediado por via Hedgehog, um achado que diversifica o padrão). Até na DB, tida como autoinflamatória mais do que autoimune, a via NF- κ B/MAPK assume protagonismo similar (Ozguler; Nowatzky, 2025), reforçando que a inflamação inata desregulada é um substrato compartilhado mesmo quando a etiqueta nosológica difere.

5.2 Interleucinas e citocinas

A leitura transversal das interleucinas citadas mostra um padrão interessante: IL-1, IL-6 e a cascata JAK/STAT aparecem repetidamente como nós compartilhados. Na ES, IL-1, IL-4, IL-6, IL-10 e IL-13 compõem o repertório inflamatório que sustenta a fibrogênese (Muruganandam *et al.*, 2023), enquanto na DM juvenil a tríade IFN-1/IL-1/IL-10/NF- κ B aparece replicada quase identicamente (Roberson *et al.*, 2022). Esse paralelismo sugere que IL-1 e IL-10 funcionam como moduladores transversais da atividade inflamatória crônica, independentemente do órgão-alvo. Já a IL-17/Th17 surge como ponto de ramificação mais específico: na ES, linfócitos Th17 participam da infiltração tecidual inicial, mas na DB esse eixo se torna decisivo para a estratificação clínica, ou seja, pacientes com acometimento ocular ativo exibem supressão de IL-17/Th17, o que explica mecanisticamente a resposta terapêutica pobre ao bloqueio biológico direcionado a essa via nesse subfenótipo específico (Deniz *et al.*, 2025). Isso é particularmente relevante clinicamente: a mesma via (IL-17) que é hiperativa em um contexto (infiltração inicial na ES) pode estar suprimida em outro (DB ocular), evidenciando que biomarcadores de via não podem ser extrapolados entre doenças sem validação contextual.

5.3 Biomarcadores emergentes com potencial de uso transversal

Cruzando os achados, alguns genes/proteínas se destacam por aparecerem em múltiplos contextos ou por seu potencial preditivo:

MEGF9 e família KRT (queratinas): Descritos tanto no estudo de Ko *et al.* (2023) quanto no de Chen *et al.* (2025) como elementos hiporregulados especificamente na ES, ligados à perda de integridade dérmica e à progressão fibrótica. A convergência entre dois grupos de pesquisa independentes apontando para os mesmos genes fortalece sua candidatura como biomarcador específico de ES (em contraste com achados mais genéricos de outras doenças).

MFAP5: Emerge como o biomarcador mais promissor para DPI associada a doenças do tecido conjuntivo (DPIC-STC) na DMTC, com correlação direta entre níveis teciduais/séricos/LBA e extensão radiológica do envolvimento pulmonar, além de associação com marcadores inflamatórios sistêmicos clássicos (PCR, VHS, LDH) e acurácia diagnóstica de 89,53% (DAI *et al.*, 2025). Sua atuação na transição epitélio-mesenquimal sugere mecanismo similar ao observado na fibrogênese da ES, o que levanta a hipótese ainda não testada nos estudos revisados, de que MFAP5 poderia ter relevância também na DPI-ES, merecendo investigação futura.

Otoferlina (OTOF): Identificado em DM/DMJ como correlacionado a todos os domínios de atividade clínica (cutâneo, muscular, total) mesmo em pacientes clinicamente quiescentes, sugerindo inflamação subclínica persistente (Roberson *et al.*, 2022). Esse achado é particularmente valioso por sugerir um biomarcador de "atividade oculta", um conceito que poderia ser explorado em outras doenças com fenótipos quiescentes-mas-ativos, como a forma amiopática da DM.

Disfunção de neutrófilos: Surge como tema recorrente em pelo menos três doenças: na ES, neutrófilos apresentam hiporregulação de CSF3R, CXCL8 e CXCL1, prejudicando migração e favorecendo NETosis, processo amplificado por micropartículas plaquetárias (Chen *et al.*, 2024/2025); na DB, neutrófilos hiperregulam FYN, CD99, SKAP1 e CD226, com formação aumentada de NETs (LI *et al.*, 2025); e a própria DB compartilha assinaturas neutrofílicas com doença inflamatória intestinal, embora com vias efetoras distintas a jusante. A NETose emerge, portanto, como um mecanismo efetor compartilhado entre condições autoimunes/autoinflamatórias aparentemente distintas, sugerindo que terapias

direcionadas a NETs poderiam ter aplicabilidade transversal, como uma hipótese ainda inexplorada nos estudos atuais.

Anticorpos específicos como proxies transcrpcionais: Embora não sejam transcritos per se, os perfis sorológicos descritos por Tanboon *et al.* (2022) e Cavazzana *et al.* (2023) funcionam como "atalhos clínicos" para assinaturas transcrpcionais subjacentes: anti-MDA5 correlaciona-se com ativação de MxA e perfil de IFN-1 exacerbado com escassa inflamação histológica (um padrão "molecular sem correlato morfológico clássico" digno de nota), enquanto anti-TIF1- γ aponta para mecanismos de reatividade cruzada tumor-músculo. Esse paralelismo entre sorologia e transcriptoma reforça a ideia de que os autoanticorpos não são apenas marcadores diagnósticos, mas reflexos de vias patogênicas distintas e mensuráveis.

5.4 Plataformas de estratificação por aprendizado de máquina

Um padrão metodológico transversal é o uso crescente de classificadores transcriptômicos para estratificar heterogeneidade clínica em subgrupos moleculares, sendo uma tentativa comum de resolver o mesmo problema de variabilidade fenotípica inexplicada em diferentes doenças. Na ES, subtipos "inflamatório" e "fibroproliferativo" predizem resposta a abatacepte e inibidores de ALK5, com modelos preditivos atingindo $R^2 \approx 0,8$ para declínio da capacidade pulmonar a partir de biópsias cutâneas precoces (Decato *et al.*, 2022). Na DMTC, a mesma lógica gera os subgrupos "imunofenótipo-LES" vs. "não-LES" (Izuka *et al.*, 2025a) e, posteriormente, clusters de células B diferenciadas vs. naïve associados a prognóstico (Izuka *et al.*, 2025b). Essa convergência metodológica sugere que a "assinatura intrínseca" como ferramenta de estratificação está se tornando um paradigma comum às doenças reumatológicas raras, possivelmente generalizável para DM e DB à medida que coortes maiores se tornem disponíveis. Apesar disso, a abordagem com PBMC, embora útil para a estratificação imunológica, não é suficiente para a diferenciação tecidual.

5.5 Limitações metodológicas compartilhadas

Por fim, vale destacar que as quatro doenças compartilham obstáculos metodológicos notavelmente similares, o que talvez seja o achado transversal mais consistente desta revisão: amostras pequenas que restringem poder estatístico

(Jeong *et al.*, 2023), para DM, ausência de sincronização com dados sorológicos completos (também em DM), dificuldade de validação de biomarcadores em cenários clínicos reais com comorbidades concomitantes, por exemplo, como infecções no caso do MFAP5 (DAI *et al.*, 2025), e a já mencionada desconexão entre transcriptoma sanguíneo e tecidual, que aparece tanto na ES quanto, implicitamente, na lógica de estratificação por PBMCs na DMTC e DB. Some-se a isso a predominância de desenhos bulk RNA-seq sobre tecidos heterogêneos, que mascara a contribuição de subpopulações celulares específicas, de forma que problema que apenas começa a ser mitigado por abordagens de imunofenotipagem integrada como as de Izuka *et al.* (2025a, 2025b). Esses pontos cegos metodológicos comuns reforçam o argumento, recorrente em todas as seções revisadas, de que revisões narrativas como esta cumprem papel insubstituível: não para gerar novos dados, mas para construir pontes interpretativas entre achados fragmentados, permitindo que padrões transversais, como os mecanismos de IFN-1, a disfunção neutrofílica e o eixo TGF- β /fibrose sejam reconhecidos como fenômenos compartilhados, e não como curiosidades isoladas de cada doença.

6. CONCLUSÃO

A presente revisão narrativa permitiu identificar os principais perfis transcricionais descritos na literatura para Esclerose Sistêmica, Doença Mista do Tecido Conjuntivo, Dermatomiosite e doença de Behçet, revelando que, apesar da heterogeneidade clínica entre essas condições, a transcriptômica aponta para um substrato molecular parcialmente compartilhado, organizado em torno da ativação da via de interferon tipo I, da disfunção imune (com destaque para a desregulação neutrofílica) e do remodelamento fibrótico mediado por TGF- β .

Na Esclerose Sistêmica, destacou-se a desconexão entre as assinaturas do sangue periférico e do tecido afetado, sendo no compartimento cutâneo e pulmonar que se revelam os mecanismos de fibrogênese (MEGF9, KRT2/74, MMP8), com assinaturas cutâneas precoces despontando como preditoras do envolvimento pulmonar (Decato *et al.*, 2022). Na DMTC, a estratificação em subgrupos moleculares como "Lúpus-like" e "não-Lúpus" (Izuka *et al.*, 2025a, 2025b) ajudou a explicar a instabilidade nosológica da doença, enquanto a MFAP5 emergiu como biomarcador promissor para a DPI associada (Dai *et al.*, 2025). Na Dermatomiosite, consolidou-se a assinatura de interferon tipo I como eixo unificador da fisiopatologia, com os anticorpos específicos de miosite funcionando como proxies clínicos de mecanismos transcricionais distintos (Jeong *et al.*, 2023; Tanboon *et al.*, 2021). Já na Doença de Behçet, ainda a menos consolidada transcricionalmente, observou-se a diferenciação de subfenótipos vascular e ocular por vias moleculares distintas, sugerindo potencial para terapias guiadas por biomarcador (Deniz *et al.*, 2025).

De forma transversal, conclui-se que a transcriptômica cumpre papel duplo nessas doenças: aprofunda a compreensão fisiopatológica ao revelar mecanismos não acessíveis à clínica tradicional, e fornece candidatos a biomarcadores com potencial diagnóstico e prognóstico. Entretanto, a translação desses achados permanece limitada por amostras pequenas, predomínio de bulk RNA-seq e escassa validação funcional independente. Estudos prospectivos multicêntricos e abordagens multiômicas integradas são necessários para consolidar a transcriptômica como ferramenta rotineira no manejo das doenças reumatológicas raras.

REFERÊNCIAS:

AL-OBEIDI, A. F.; NOWATZKY, J. Immunopathogenesis of Behçet's disease. **Clinical Immunology**, [s. l.], v. 253, art. 109661, 2023.

ANTONIO, D. H. *et al.* Longitudinal assessment of disease activity and muscle strength in juvenile dermatomyositis: a multicentre registry study. **Clinical and Experimental Rheumatology**, [s. l.], v. 43, n. 2, p. 379-386, 2025.

BAIRKDAR, M. *et al.* Incidence and prevalence of systemic sclerosis globally: a comprehensive systematic review and meta-analysis. **Rheumatology**, [s. l.], v. 60, p. 3121–3133, 2021.

BALBINOT, A. R. *et al.* Incidence, prevalence and clinical features of systemic sclerosis patients from a southern Brazilian city. **Advances in Rheumatology**, [s. l.], v. 66, art. 27, 2026.

BATALLI, A. *et al.* Behçet's Disease: A Comprehensive Overview of Symptoms, Pathology, Genetics, and Treatment. **Journal of Mother and Child**, [s. l.], v. 30, n. 1, p. 1–10, 2026.

BORLU, M.; SOLAK, E. Ö. Behçet's Disease Epidemiology and Geographical Variations. *In*: ALPSOY, E.; BOYVAT, A.; ERGUN, T. (ed.). **Behçet's Disease: An Integrated Approach**. [S. l.]: Springer, 2025. p. 25–33.

CAVAZZANA, I. *et al.* Systemic Sclerosis-Specific Antibodies: Novel and Classical Biomarkers. **Clinical Reviews in Allergy & Immunology**, [s. l.], v. 64, p. 412–430, 2023.

CHEN, S. *et al.* Integrative Transcriptomic Analysis of Peripheral Blood Monocytes in Systemic Sclerosis and Shared Pathogenic Pathways in Autoimmune Diseases. **Archives of Medical Research**, [s. l.], v. 56, n. 1, art. 103072, 2025.

CHEVALIER, K. *et al.* Clinical presentation, course, and prognosis of patients with mixed connective tissue disease: A multicenter retrospective cohort. **Journal of Internal Medicine**, [s. l.], v. 295, n. 4, p. 532-543, 2024.

CORRALES-SELAYA, C. *et al.* Epidemiology of Dermatomyositis and Other Idiopathic Inflammatory Myopathies in Northern Spain. **Biomedicines**, [s. l.], v. 13, n. 10, art. 2537, 2025.

DAI, Y. *et al.* MFAP5 as a promising biomarker for connective tissue disease-associated interstitial lung disease. **Frontiers in Immunology**, [s. l.], v. 16, 2025.

DECATO, B. E. *et al.* Transcriptome analysis reveals key genes modulated by ALK5 inhibition in a bleomycin model of systemic sclerosis. **Rheumatology**, [s. l.], v. 61, n. 4, p. 1717–1727, 2022.

DEMIRKESEN, C. Pathology of Skin Manifestations in Behçet Disease. *In*: ALPSOY, E.; BOYVAT, A.; ERGUN, T. (ed.). **Behçet's Disease: An Integrated Approach**. [S. l.]: Springer, 2025. p. 219–225.

DENIZ, R. *et al.* ABS0215 Phenotype-specific immune signatures in Behçet's disease: A transcriptomic and cytokine based approach. **Annals of the Rheumatic Diseases**, [s. l.], v. 84, n. Suppl 1, p. 1568-1569, 2025.

DERNIE, F. *et al.* OP0122 Incidence, prevalence, natural history, and primary care treatment of mixed connective tissue disease in the United Kingdom, 2000-2022: a population-based cohort study. **Annals of the Rheumatic Diseases**, [s. l.], v. 83, suppl. 1, p. 155-156, 2024.

FAZAA, A. *et al.* Behçet disease: epidemiology, classification criteria and treatment modalities. **Expert Review of Clinical Immunology**, [s. l.], p. 1437-1448, 2024.

HASAN, G. *et al.* Population-based Prevalence and Incidence Estimates of Mixed Connective Tissue Disease from the Manhattan Lupus Surveillance Program. **Rheumatology**, [s. l.], v. 62, n. 8, p. 2845–2849, 2023.

HIRATA, L. T. *et al.* The Influence of Time on the Epidemiology and Clinical Manifestations of Behçet's Disease in Brazil. **Journal of Clinical Medicine**, [s. l.], v. 12, n. 22, art. 7008, 2023.

IZUKA, S. *et al.* Integration of transcriptome and immunophenotyping data highlights differences in the pathogenetic kinetics of B cells across immune-mediated disease. **Annals of the Rheumatic Diseases**, [s. l.], 2025.

IZUKA, S. *et al.* Machine learning–driven immunophenotypic stratification of mixed connective tissue disease, corroborating the clinical heterogeneity. **Rheumatology**, [s. l.], v. 64, n. 3, p. 1409–1416, 2025.

JEONG, H. N. *et al.* Transcriptome analysis of skeletal muscle in dermatomyositis, polymyositis, and dysferlinopathy, using a bioinformatics approach. **Frontiers in Neurology**, [s. l.], v. 14, 2023.

KAMPERMAN, R. G. *et al.* Pathophysiological Mechanisms and Treatment of Dermatomyositis and Immune Mediated Necrotizing Myopathies: A Focused Review. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 23, n. 8, art. 4301, 2022.

KNARBORG, M. *et al.* Incidence, prevalence and regional distribution of systemic sclerosis and related interstitial lung disease: a nationwide retrospective cohort study. **Chronic Respiratory Disease**, [s. l.], v. 19, p. 1-8, 2022.

KO, J. *et al.* The Pathogenesis of Systemic Sclerosis: The Origin of Fibrosis and Interlink with Vasculopathy and Autoimmunity. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 24, n. 18, art. 14287, 2023.

KOWALSKA-KEPCZYŃSKA, A. Systemic Scleroderma—Definition, Clinical Picture and Laboratory Diagnostics. **Journal of Clinical Medicine**, [s. l.], v. 11, n. 9, art. 2299, 2022.

KRONZER, V. L. *et al.* Associations of Fire Smoke and Other Pollutants With Incident Rheumatoid Arthritis and Rheumatoid Arthritis–Associated Interstitial Lung Disease. **Arthritis & Rheumatology**, [S. l.], v. 77, n. 7, p. 808–816, 2025.

KRONZER, V. L. *et al.* Incidence, prevalence, and mortality of dermatomyositis: a population-based cohort study. **Arthritis Care & Research**, [s. l.], v. 74, n. 2, p. 348–355, 2022.

LEYENS, J. *et al.* The combined prevalence of classified rare rheumatic diseases is almost double that of ankylosing spondylitis. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, [S. l.], v. 16, n. 1, art. 326, 2021.

LI, P. *et al.* Integrated Analysis of Intersecting Neutrophil Signatures in Behçet's Disease and Inflammatory Bowel Disease. **International Journal of Rheumatic Diseases**, [s. l.], v. 28, n. 4, art. e70229, 2025.

MUÑOZ, S. A. *et al.* Behçet disease in Latin American countries: A systematic literature review of demographic and clinical features, and HLA-B*51 allele frequency. **Reumatología Clínica**, [s. l.], v. 19, n. 7, p. 386-391, 2023.

MURUGANANDAM, M. *et al.* Biomarkers in the Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment of Systemic Sclerosis. **Journal of Inflammation Research**, [s. l.], v. 16, p. 4633-4660, 2023.

OZGULER, Y.; NOWATZKY, J. Omics studies in Behçet's disease. **Current Opinion in Rheumatology**, [s. l.], v. 37, n. 1, p. 15-20, 2025.

ROBERSON, E. D. O. *et al.* Transcriptomes of peripheral blood mononuclear cells from juvenile dermatomyositis patients show elevated inflammation even when clinically inactive. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 12, art. 275, 2022.

ROTHER, E. T. Systematic literature review X narrative review. **Acta Paulista de Enfermagem**, [s. l.], v. 20, n. 2, p. v-vi, 2007.

STORRER, K. M. *et al.* Connective tissue disease-associated interstitial lung disease. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [s. l.], v. 50, n. 1, art. e20230132, 2024.

TANBOON, J. *et al.* Dermatomyositis: Muscle Pathology According to Antibody Subtypes. **Neurology**, [s. l.], v. 98, n. 7, p. e739-e749, 2022.

TENÓRIO, P. H. M. *et al.* Epidemiological profile of patients with systemic sclerosis treated at a quaternary hospital in the state of São Paulo. **Acta Ortopédica Brasileira**, [s. l.], v. 33, n. 2, 2025.

TIAN, J. *et al.* Global, regional, and national incidence and prevalence of systemic sclerosis. **Clinical Immunology**, [s. l.], v. 248, art. 109267, 2023.

TRUZZI, N. C. C. *et al.* Clinical manifestations, outcomes, and antibody profile of Brazilian adult patients with dermatomyositis: a single-center longitudinal study. **Advances in Rheumatology**, [s. l.], v. 62, art. 41, 2022.

YOO, H. *et al.* Connective tissue disease-related interstitial lung disease (CTD-ILD) and interstitial lung abnormality (ILA): Evolving concept of CT findings, pathology and management. **European Journal of Radiology Open**, [s. l.], v. 9, art. 100419, 2022.

APÊNDICE A

Quadro 1- Síntese dos estudos incluídos na revisão narrativa.

Obras e autores	Resultados
1. Knarborg <i>et al.</i> , (2022) (Incidence, prevalence and regional distribution of systemic sclerosis and related interstitial lung Disease: A nationwide retrospective cohort study)	A esclerose sistêmica (ES) está se tornando mais prevalente (maior sobrevivência), mas a complicação pulmonar (DPI) é menos comum do que se pensava, afetando de forma desproporcional homens de meia-idade, sugerindo um subgrupo de risco específico que merece vigilância mais intensa.
2. Bairkdar <i>et al.</i> , (2021) (Incidence and prevalence of systemic sclerosis globally: a comprehensive systematic review and meta-analysis)	Prevalência global de 17,6/100 mil e incidência de 1,4/100 mil pessoas-ano, sendo 5 vezes maior em mulheres e com taxas mais altas na América do Norte.
3. Tian <i>et al.</i> , (2023) (Incidência e prevalência global, regional e nacional de esclerose sistêmica)	Conseguiu preencher lacunas de dados na maioria dos países, mas reforça que estudos mais robustos, com maior volume de dados notificados, ainda são necessários.
4. Dernie <i>et al.</i> , (2024) (OP0122 Incidence, prevalence, natural history, and primary care treatment of mixed connective tissue disease in the United Kingdom, 2000-2022: A population-based cohort study)	Identificação de 421 casos confirmados ao longo de um período de aproximadamente 22 anos.

5. Hasan <i>et al.</i>, (2023) (Population-based Prevalence and Incidence Estimates of Mixed Connective Tissue Disease from the Manhattan Lupus Surveillance Program)	A quantidade de casos identificados mudou drasticamente dependendo do critério médico utilizado, confirmando que a forma de definir a doença impacta diretamente os dados obtidos.
6. Kronzer <i>et al.</i>, (2022) (Incidence, Prevalence, and Mortality of Dermatomyositis: A Population-Based Cohort Study)	A ocorrência da doença foi maior do que a registrada anteriormente. Além disso, o risco de morte aumentou significativamente apenas nos pacientes com fraqueza muscular, permanecendo estável naqueles sem sintomas musculares (formas amiopáticas).
7. Corrales-Selaya <i>et al.</i>, (2025) (Epidemiology of Dermatomyositis and Other Idiopathic Inflammatory Myopathies in Northern Spain)	Houve um aumento contínuo na incidência ao longo dos anos, sendo a dermatomiosite o tipo mais comum, seguida por outras variantes específicas da doença.
8. Fazaa <i>et al.</i>, (2024) (Behçet disease: epidemiology, classification criteria and treatment modalities)	A doença apresenta maior prevalência em regiões correspondentes à antiga Rota da Seda, e o manejo terapêutico evoluiu significativamente com novas terapias
9. Borlu e Solak, (2025) (Behçet's Disease Epidemiology and Geographical Variations)	A Turquia apresenta a maior prevalência da doença, que atinge homens jovens com maior gravidade. Além disso, a condição manifesta fenótipos clínicos distintos (como complicações oculares ou gastrointestinais) dependendo da região geográfica.
10. Balbinot <i>et al.</i>, (2026) (Incidence, prevalence and clinical features of systemic	A doença se mostrou predominantemente mais comum em mulheres, com os sintomas iniciais surgindo por volta dos 42 anos. O fenômeno de Raynaud foi a manifestação

sclerosis patients from a southern Brazilian city)	mais frequente, acompanhado de uma alta prevalência de problemas bucais (como gengivite e xerostomia).
11. Tenório <i>et al.</i> , (2025) (Epidemiological profile of patients with systemic sclerosis treated at a quaternary hospital in the state of São Paulo)	A doença afetou principalmente mulheres, com predomínio da forma clínica limitada. Os testes estatísticos validaram que quanto maior o grau de comprometimento da pele, pior se apresenta a capacidade funcional do paciente.
12. Storrer <i>et al.</i> , 2024 (Connective tissue disease-associated interstitial lung disease)	A complicação pulmonar atinge parcela expressiva de pacientes com doenças autoimunes, variando desde apresentações assintomáticas até insuficiência respiratória grave, sendo manejada tradicionalmente com corticosteroides e agentes citotóxicos.
13. Antonio <i>et al.</i> , 2025 (Longitudinal assessment of disease activity and muscle strength in juvenile dermatomyositis: a multicentre registry study)	A inflamação sistêmica e as lesões cutâneas melhoraram progressivamente, com ganho de força muscular nos primeiros seis meses; no entanto, a função física geral e o bem-estar global não mostraram melhora estatisticamente significativa ao longo do tempo.
14. Truzzi <i>et al.</i> , 2022 (Clinical manifestations, outcomes, and antibody profile of Brazilian adult patients with dermatomyositis: a single-center longitudinal study)	A maioria dos pacientes era do sexo feminino e de etnia branca, com alta incidência de infecções graves e neoplasias associadas. Autoanticorpos específicos (anti-MDA-5 e anti-Ro-52) associaram-se fortemente a acometimento pulmonar, úlceras digitais e maior gravidade clínica.
15. Hirata <i>et al.</i> , 2023 (The Influence of Time on the Epidemiology and Clinical Manifestations of Behçet's Disease in Brazil)	Embora o perfil sociodemográfico (idade e gênero) tenha permanecido estável, observou-se uma redução estatisticamente significativa na gravidade e na incidência das complicações oculares ao longo das décadas.

16. Muñoz <i>et al.</i>, 2023 (Behçet disease in Latin American countries: A systematic literature review of demographic and clinical features, and HLA-B*51 allele frequency)	A doença manifestou predomínio no sexo feminino, com sintomas iniciais por volta dos 33 anos e prevalência de úlceras orais e genitais. A positividade para o alelo HLA-B*51 variou consideravelmente entre as nações, apresentando taxas mais elevadas na Argentina e reduzidas no México.
17. Muruganandam <i>et al.</i>, 2023 (Biomarkers in the Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment of Systemic Sclerosis)	Identificação de marcadores clássicos (ANA, anti-centrômero, anti-topoisomerase I) e novas rotas moleculares desreguladas, ressaltando o papel central do TGF-β na fibrose, vias de sinalização de interferon do tipo 1, IL-6, cascata JAK/STAT (STAT4, IRF5, IRAK1) e quimiocinas (famílias CCL e CXC).
18. Ko <i>et al.</i>, (2023) (The Pathogenesis of Systemic Sclerosis: The Origin of Fibrosis and Interlink with Vasculopathy and Autoimmunity)	Fármacos de direcionamento predominantemente vascular (como bosentan e estimuladores da sGC) demonstraram capacidade de atenuar também a fibrose cutânea, corroborando a tese de que a injúria microvascular atua como um gatilho upstream essencial que orchestra as cascatas inflamatórias e fibróticas subsequentes.
19. Kowalska-Kępczyńska, (2022) (Systemic Scleroderma—Definition, Clinical Picture and Laboratory Diagnostics)	Consolida as manifestações amplamente heterogêneas da doença, confirmando que a estreita interação entre autoimunidade crônica e o dano difuso ao tecido conjuntivo define o curso clínico da patologia, embora os dados moleculares mecanísticos específicos permaneçam dispersos.
20. Chevalier <i>et al.</i>, (2024) (Clinical presentation, course, and prognosis of patients with mixed connective tissue disease: A multicenter retrospective cohort)	Apenas 25% dos pacientes apresentaram transição para uma doença diferenciada (predominantemente esclerose sistêmica ou lúpus eritematoso sistêmico). Alterações microvasculares precoces (capilaroscopia periungueal alterada) e quadros inflamatórios glandulares (tumefação de parótidas) atuam

	como importantes preditores clínicos e moleculares desse processo de transição.
21. Yoo <i>et al.</i> , (2022) (Connective tissue disease-related interstitial lung disease (CTD-ILD) and interstitial lung abnormality (ILA): Evolving concept of CT findings, pathology and management)	O acometimento simultâneo de múltiplos compartimentos teciduais na biópsia estabelece-se como o principal marcador histológico de CTD-ILD. O padrão de pneumonia intersticial não específica (NSIP) predomina largamente (sobretudo em SSc, DM/PM e DMTC), enquanto o padrão de pneumonia intersticial usual (UIP) atua de forma secundária, demonstrando que assinaturas distintas de ativação imune geram arquiteturas fibróticas divergentes.
22. Kamperman <i>et al.</i> , (2022) (Pathophysiological Mechanisms and Treatment of Dermatomyositis and Immune Mediated Necrotizing Myopathies: A Focused Review)	Embora os subgrupos de miopatias (DM, IMNM, ASyS, OM, IBM) compartilhem a manifestação clínica de fraqueza muscular proximal, a heterogeneidade fenotípica reflete mecanismos moleculares divergentes de expressão tecidual, discriminando processos inflamatórios/vasculares (na DM) de vias puramente citotóxicas e degenerativas (na IMNM).
23. Tanboon <i>et al.</i> , (2022) (Dermatomyositis Muscle Pathology According to Antibody Subtypes)	A presença do anticorpo anti-Mi-2 correlacionou-se a quadros graves de necrose perifascicular; o anti-TIF1-γ induziu o surgimento marcante de fibras vacuoladas; o anti-NXP-2 provocou a ocorrência de microinfartos vasculares; enquanto o anti-MDA5 exibiu forte marcação difusa para MxA com escasso infiltrado inflamatório.
24. Al-Obeidi e Nowatzky, (2023) (Behçet's disease pathobiology: Past, present and future)	A patologia caracteriza-se por uma resposta imune inata marcadamente robusta e pela reconstituição funcional de células T reguladoras (Treg) após terapia clínica eficaz, embora suas características biológicas ainda não se enquadrem perfeitamente nas classificações patogênicas tradicionais (autoimune versus autoinflamatória).

25. Batalli <i>et al.</i>, (2026) (Behçet's Disease: A Comprehensive Overview of Symptoms, Pathology, Genetics, and Treatment)	A patologia cursa com infiltração neutrofílica marcante e dano ao endotélio vascular (culminando em oclusões trombóticas e formações aneurismáticas), impulsionada pela presença estável do alelo HLA-B*51 e por perfis específicos de microRNAs que modulam cascatas pró-inflamatórias.
26. Demirkesen, (2025) (Pathology of Skin Manifestations in Behçet Disease)	A fase lesional inicial caracteriza-se por infiltração neutrofílica densa, progredindo cronologicamente para um infiltrado linfo-histiocitário. O dano tecidual é acompanhado por vasculite leucocitoclástica, vasculite linfocítica, espessamento fibroide da parede dos vasos e paniculite lobular neutrofílica.
27. Chen <i>et al.</i>, (2025) (Integrative Transcriptomic Analysis of Peripheral Blood Monocytes in Systemic Sclerosis and Shared Pathogenic Pathways in Autoimmune Diseases)	A SSc exibiu a desregulação estável de 1.148 genes diferencialmente expressos (DEGs). Os transcritos superexpressos correlacionaram-se à atividade de megacariócitos, enquanto os subexpressos (como ALDH1A1 e MEGF9) associaram-se a vias de sobrevivência de neutrófilos (neutropenia). Elementos exclusivos da SSc (MEGF9, MMP8 e famílias de queratinas KRT) vincularam-se mecanisticamente à manutenção da integridade cutânea e à progressão da fibrose.
28. Decato <i>et al.</i>, (2022) (Transcriptome analysis reveals key genes modulated by ALK5 inhibition in a bleomycin model of systemic sclerosis)	Identificação de assinaturas compartilhadas de fibrose com forte superexpressão de transcritos pró-fibróticos chave (GDF15, Saa3, Cxcl10, Spp1 e Timp1). Evidenciou-se também uma taxa de resposta terapêutica ao inibidor de ALK5 assíncrona, apresentando-se de forma mais tardia no parênquima pulmonar se comparada à resposta tecidual cutânea.
29. Cavazzana <i>et al.</i>, (2023)	O anti-Topoisomerase I associou-se a fibrose cutânea difusa e doença pulmonar intersticial progressiva grave; o anti-RNA polimerase III a espessamento cutâneo acelerado e

(Systemic Sclerosis-Specific Antibodies: Novel and Classical Biomarkers)	neoplasias síncronas; e os anticorpos de sobreposição (anti-Ku, anti-U3RNP, anti-PM/Scl) a miopatia autoimune e hipertensão arterial pulmonar.
30. Izuka <i>et al.</i> , (2025a) (Integration of transcriptome and immunophenotyping data highlights differences in the pathogenetic kinetics of B cells across immune-mediated disease)	Os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com o perfil das suas defesas: o Grupo 1 associou-se a uma perda grave da capacidade respiratória e a uma inflamação muito alta nas articulações, enquanto o Grupo 2 apresentou maior atividade em pacientes com lúpus e uma frequência muito maior de crises de piora da doença.
31. Dai <i>et al.</i> , (2025) (MFAP5 as a promising biomarker for connective tissue disease-associated interstitial lung disease)	A proteína MFAP5 foi encontrada em grande quantidade em tecidos e células do pulmão com fibrose. Os níveis dessa proteína no sangue e no líquido do pulmão aumentaram muito nos pacientes com doença pulmonar inflamatória, relacionando-se diretamente com o tamanho das lesões e atingindo uma precisão de diagnóstico de 89,53%.
32. Izuka <i>et al.</i> , (2025b) (Machine learning–driven immunophenotypic stratification of mixed connective tissue disease, corroborating the clinical heterogeneity)	Os pacientes foram divididos em dois grupos biológicos distintos: o grupo "Lúpus-like", que apresentou forte ativação das defesas do corpo e de proteínas ligadas ao lúpus; e o grupo "não-Lúpus", caracterizado pela ativação de uma via molecular diferente, chamada Hedgehog.
33. Jeong <i>et al.</i> , (2023) (Transcriptome analysis of skeletal muscle in dermatomyositis, polymyositis, and dysferlinopathy, using a bioinformatics approach)	A dermatomiosite apresentou alteração em mais de mil genes ligados a uma via de defesa específica do corpo (interferon). A polimiosite mostrou um grupo menor de genes alterados, focados no sistema que ajuda o corpo a reconhecer ameaças. Já a disferlinopatia revelou quase quatro mil genes modificados, todos associados ao estresse das células e à ativação exagerada de um mecanismo de crescimento celular.

34. Roberson <i>et al.</i>, (2022) (Transcriptomes of peripheral blood mononuclear cells from juvenile dermatomyositis patients show elevated inflammation even when clinically inactive)	Amostras de pacientes na fase ativa exibiram forte superexpressão e enriquecimento de vias de sinalização para interferon do tipo I, interleucina-1 (IL-1), IL-10 e cascatas do fator de transcrição NF-κB, acompanhadas por um declínio metabólico expressivo em genes estruturais de respiração celular nos compartimentos teciduais periféricos (pele e músculo). Notavelmente, pacientes sob remissão/quiescência clínica mantiveram eixos persistentes de ativação imunológica subclínica dirigidos por IL-1, e a expressão transcricional do gene da otoferlina (OTOF) correlacionou-se estritamente com os índices globais de atividade da doença.
35. Ozguler e Nowatzky, (2025) (Omics studies in Behçet's disease)	Análises genômica e transcriptômica associaram novos loci de risco à uveíte grave e neuro-DB, revelando ativação celular via NF-κB e MAPK. Complementarmente, ensaios proteômicos e metabolômicos identificaram assinaturas vasculares em vesículas extracelulares e alterações no perfil de ácidos graxos livres.
36. Deniz <i>et al.</i>, (2025) (ABS0215 Phenotype-specific immune signatures in Behçet's disease: a transcriptomic and cytokine based approach)	O fenótipo predominantemente vascular (v-aBD) exibiu forte assinatura e superexpressão coordenada de transcritos de angiogênese e hematopoiese regulada (VEGF, HIF1A, FLT3). Em contrapartida, o fenótipo com acometimento ocular (o-aBD) demonstrou uma queda acentuada na expressão gênica e nos títulos proteicos circulantes de citocinas ligadas eixos da via de diferenciação Th17/interleucina-17 (IL-17).

37. Li <i>et al.</i>, (2025) (Integrated Analysis of Intersecting Neutrophil Signatures in Behçet's Disease and Inflammatory Bowel Disease)	As células de defesa (neutrófilos) de pacientes com inflamação generalizada invadiram mais os tecidos e ativaram genes que estimulam outras células de defesa, liberando grande quantidade de substâncias que criam redes para prender ameaças (NETs). Por outro lado, o grupo com inflamação no intestino apresentou aumento de proteínas diferentes, ligadas à sinalização local.
---	--

Fonte: Ramos, (2026).