

ISSN:2526-4087

Nº 34 | Mar | Abr | Mai | 2025

CAPITAL

REUMATO

A INTERFACE
OFTALMOLOGIA
E REUMATOLOGIA

ESPONDILOARTRITES

BIOMARCADORES
EM REUMATOLOGIA

MASTITE
GRANULOMATOSA
IDIOPÁTICA

#34



SOCIEDADE DE
REUMATOLOGIA
DE BRÁSILIA

csdesign*

www.esdesigngrafico.com.br

PALAVRA DA EDITORA

ÍNDICE



**TAINÁ
CARNEIRO**

Editora da Revista Capital
Reumato 2025/2026



**02
Palavra
da Editora**

**03
Mensagem
do Presidente**

**04
Aconteceu**

**09
A vez e a voz
do especialista**

**19
Reumato na
Prática**

**27
Reumato na
Academia**

**37
Reumato
Interdisciplinar**

O tempo é algo que escapa da nossa plena compreensão. É ao mesmo tempo efêmero e eterno, marcando nosso cotidiano, nossas escolhas e, especialmente, nossa profissão. Para o médico, o tempo não se limita ao relógio. Ele é uma ferramenta que se constrói nas horas de escuta ativa e na dedicação ao conhecimento. Na medicina, o tempo possui duas faces: a do presente, que exige nossa atenção imediata, e a do futuro, que se constrói com avanços científicos e tecnológicos que surgem a cada dia.

A 24ª JCO de Reumatologia com o tema “De Volta para o Futuro” colocou em evidência esse dualismo temporal. Somos chamados a enxergar o futuro com otimismo, impulsionados pelas inovações na reumatologia. Por outro lado, o presente exige humanidade, empatia, e conexão com nossos pacientes de forma genuína. É no aqui e agora que devemos buscar compreender o paciente em sua totalidade, criando um vínculo que transcende o tempo e a doença.

Convido vocês, queridos leitores, a apreciarem os temas da 34ª edição da Revista Capital Reumato, que trazem o futuro e o presente, equilibrando a busca por avanços com a atenção e o cuidado contínuo ao paciente, no tempo que temos para fazer a diferença.

Porque a beleza do tempo não está apenas nas promessas no que há de vir, mas nas oportunidades diárias de construção de um agora melhor para nossos pacientes.

Que a medicina do amanhã seja iluminada pela humanidade de hoje.

*Tainá Carneiro
Editora da Capital Reumato*

CAPA
FERRUGEM
TÉCNICA
ACRÍLICA
SOBRE TELA
ARTISTA
CARMEN JIMENEZ
@BLU.ARTE.ARQ

**DIRETORIA
GESTÃO 2025/2026**

DIRETORIA

Presidente: Ana Paula Monteiro Gomides
Vice-presidente: Lícia Maria H. da Mota
1º secretário: Anna Beatriz Assad Maia
2º secretário: Jamille Nascimento Carneiro
1º tesoureira: Gabriela Profirio Jardim
2º tesoureira: Ana Carolina Hidaka
Diretora científica: Luciana Feitosa Muniz
Diretora Revista Capital Reumato:
Tainá Cândida de Almeida Gontijo Carneiro

COMISSÕES ESPECIAIS

Coordenadora de Comunicação e Mídias: Paula Cristina Montana
Coordenadora de Interface com a Residência Médica e Graduação: Jamille Nascimento Carneiro
Coordenadora de Interface com a Graduação e Reumatologia Pediátrica: Aline Garcia Islabão
Coordenadora de Integração com SUS e Políticas Públicas: Julianaide Nunes Matos
Coordenadora de Apoio ao Paciente e Comunidade: Tânia Maria Liette Antunes Oliveira
Coordenador de Interface com outras especialidades e áreas da saúde: Gustavo de Paiva Costa

COMISSÕES:

SOCIAL: Ana Cristina Vanderley Oliveira; Carolina Riether Vizioli; Carolina Rocha; Clarissa de Castro Ferreira; Tânia Maria Liette Antunes Oliveira

CIENTÍFICA: Clarisse Pimentel; Fernanda Godinho; Sandra Maximiano; Sasha Rubim Rocha Bender; Tainá Cândida de Almeida Gontijo Carneiro

COMUNICAÇÃO E MÍDIAS: Rayssa Fernandes de Souza Coelho; Roberto Rodrigues

CONSELHO EDITORIAL CAPITAL REUMATO: Ana Paula Gomides, Anna Beatriz Assad Maia, Isadora Jochims, Luciana Feitosa Muniz

MENSAGEM DA PRESIDENTE

Caros colegas,

Iniciamos esta nova gestão com entusiasmo renovado e um forte compromisso com a promoção do conhecimento, da integração entre especialidades e da valorização da nossa história. Os primeiros meses já foram marcados por uma agenda intensa e produtiva, repleta de eventos que refletiram a essência da Sociedade de Reumatologia de Brasília.

Logo no início, tivemos o privilégio de realizar o **TED Reuma com oftalmologistas**, um encontro dinâmico e enriquecedor que fortaleceu os laços entre especialidades e ampliou a discussão sobre manifestações oculares nas doenças reumáticas. Em seguida, promovemos um momento especial de escuta e orientação com o **Simpósio de Lúpus para pacientes e familiares**, realizado na Câmara Legislativa do DF, que reforçou nosso compromisso com a educação em saúde e a aproximação com a comunidade.

Coroando este primeiro semestre de 2025, tivemos a honra de realizar a **24ª Jornada Centro-Oeste de Reumatologia**, com o tema "De volta para o futuro". O evento foi um verdadeiro marco, reunindo especialistas de diversas regiões, promovendo atualização científica de alto nível e proporcionando reflexões sobre os caminhos da reumatologia frente às transformações da medicina. Em um ambiente leve, criativo e colaborativo, celebramos também a nossa história com homenagens emocionantes aos pioneiros da reumatologia do Centro-Oeste — profissionais cuja dedicação e visão moldaram as bases que hoje sustentam nossa atuação.

Seguimos firmes na construção de uma gestão participativa, inovadora e plural. Agradeço a todos os colegas que já têm contribuído ativamente com essa trajetória. Que venham os próximos capítulos!

Com carinho e compromisso,
Ana Paula Monteiro Gomides Reis



ANA PAULA GOMIDES

Presidente da Sociedade de Reumatologia de Brasília 2025/2026

Baixe todas as edições da Revista Capital Reumato no site: www.reumatodf.com.br

Contato SRB: reumatobrasilia@gmail.com
(61) 3245-1671 | (61) 99668 0935

Editoração e Design Gráfico: **CS DESIGN**
Contato: Cristiane (61) 98131 7287
cristiane@csdesigngrafico.com.br

EXPEDIENTE:

Reumatologistas revisoras: Ana Paula Gomides, Anna Beatriz Assad Maia, Gabriela Profirio Jardim Santos, Jamille Nascimento Carneiro, Licia Maria Henrique Mota, Luciana Feitosa Muniz, Luciano Junqueira Guimarães.

Envie seu texto para ser publicado na revista: reumatobrasilia@gmail.com

Material de distribuição exclusiva para área médica. A revista Capital Reumato não se responsabiliza por serviços, produtos e imagens publicadas pelos anunciantes. As matérias assinadas são de inteira responsabilidade de seus autores e não expressam, necessariamente, a opinião da Revista Capital Reumato.

A responsabilidade de conteúdo médico científico do material recebido para publicação, bem como por eventuais conceitos emitidos ou conflitos de interesses, é exclusiva dos autores.

ACONTECEU

TED REUMA COM OFTALMOLOGISTAS

• 8 de março - Associação Médica de Brasília



24ª JORNADA CENTRO-OESTE DE REUMATOLOGIA

• 08 a 10 de maio - Hotel Royal Tulip Alvorada





ACONTECEU

SIMPÓSIO SOBRE LÚPUS

- 05 de maio - Câmara Legislativa DF



SESSÃO SOLENE DIA DE CONSCIENTIZAÇÃO E ENFRENTAMENTO DA FIBROMIALGIA

• 12 de maio - Câmara Legislativa do DF



21 DE JUNHO

**MONTANDO O QUEBRA-CABEÇA DO
TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATÓIDE**

Sede Sabin Diagnóstico e Saúde - SAAN, Brasília/DF

01, 02 E 03 DE JULHO

PÓS- EULAR

Online - Evento SBR

01 E 02 DE AGOSTO

ATUAR

Auditório da Câmara Legislativa do Distrito Federal

15 E 16 DE AGOSTO

GRAPPA BRASIL

são Paulo/SP





A VEZ E A VOZ DO ESPECIALISTA

**ISABELA NACARATO**

Oftalmologista especialista em Uveítes e Ultrassonografia Ocular pela Unifesp. Preceptora da residência de Oftalmologia do Hospital Universitário de Brasília (HUB).

UMA VISÃO DO FUTURO: A INTERFACE OFTALMOLOGIA E REUMATOLOGIA

A associação entre a reumatologia e a oftalmologia tem a sua origem em um passado distante. São duas especialidades que compartilham muitos pacientes, principalmente nas inflamações intraoculares, as uveítes, que podem levar a perda visual significativa, além das alterações de superfície ocular, presentes na Síndrome de Sjögren e o uso de medicações nas doenças imunomediadas com potencial de toxicidade ocular.

O que temos em constante estudo e inovação são as tecnologias que permitem a nós, oftalmologistas, um diagnóstico mais preciso e mais precoce com a consequente otimização da interface oftalmologia e reumatologia e um melhor desfecho para o paciente.

Vejamos então quais são essas tecnologias que projetam perspectivas promissoras para o futuro.

REAÇÃO EM CADEIA DA POLIMERASE EM TEMPO REAL (QPCR) MULTIPLEX

É estimado que as uveítes sejam responsáveis por aproximadamente 25% das causas de cegueira nos países em desenvolvimento.¹ Em uma fase inicial, as uveítes infecciosas e não infecciosas podem ter uma apresentação clínica e sintomas semelhantes. Embora unilateralidade, elevação da pressão intraocular, retinite focal necrosante sejam mais relacionadas a uveítes infecciosas, enquanto envolvimento bilateral a uveítes não infecciosas, o diagnóstico definitivo não é viável baseado apenas em achados clínicos oftalmológicos.²

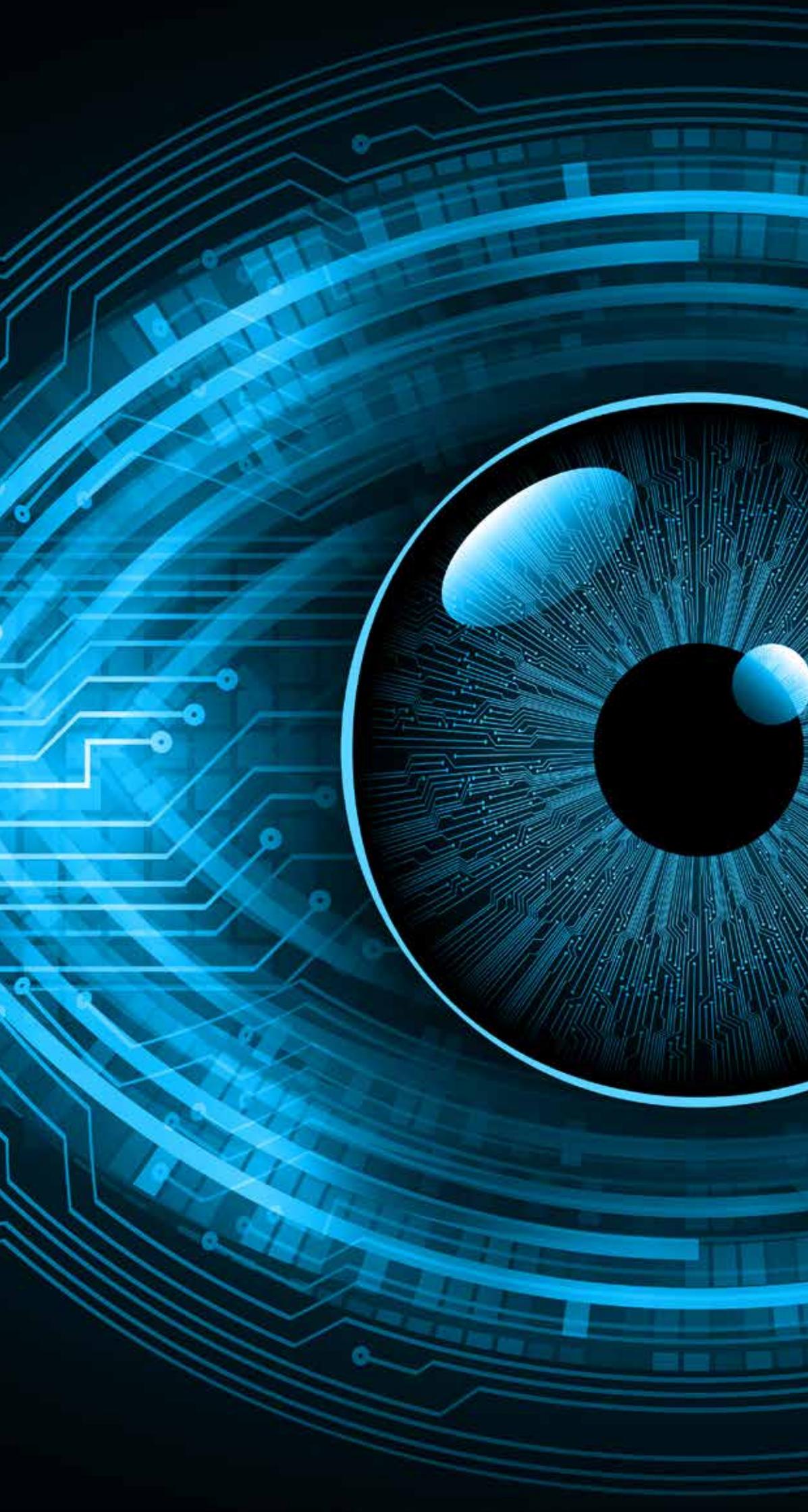
Em uma pequena amostra de humor aquoso (0,1 mL a 0,2 mL), obtida através de uma paracentese de câmara anterior, procedimento seguro nas mãos de um oftalmologista experiente, ou em uma amostra de humor vítreo obtido por uma cirurgia de vitrectomia posterior, é possível identificar múltiplos patógenos através do PCR em Tempo Real (qPCR).³

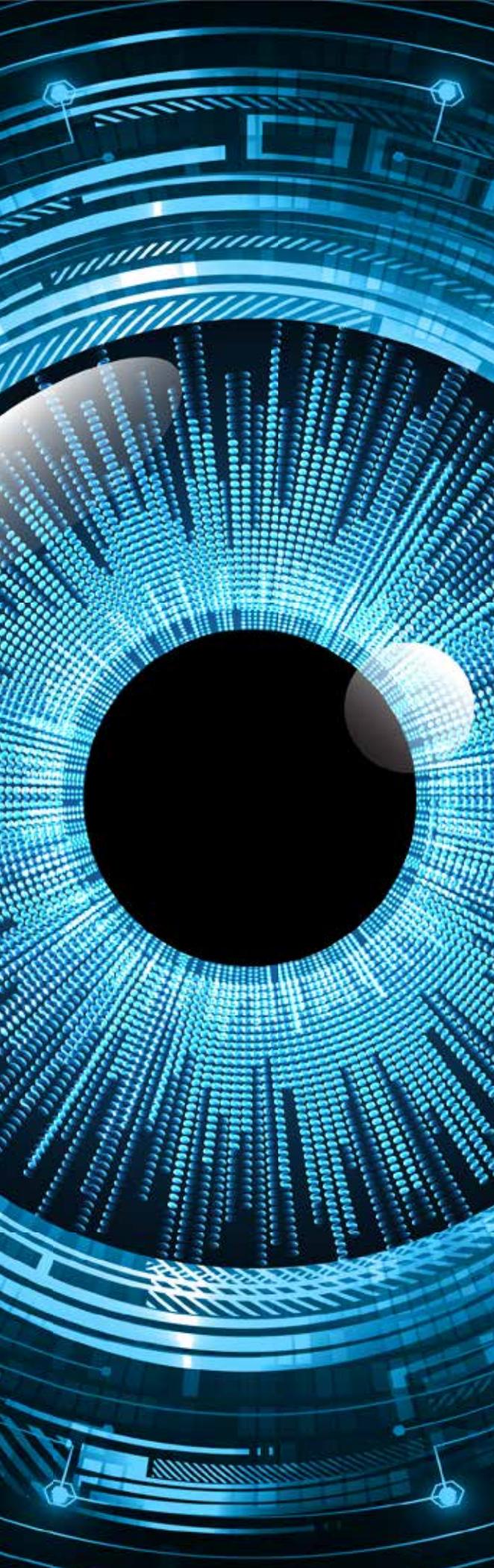
O qPCR tem sido utilizado com sucesso no diagnóstico de uveítes infecciosas causadas por toxoplasmose, herpes simples vírus, varicela zoster vírus, citomegalovírus e Epstein-Barr vírus. Recentemente o QPCR Multiplex otimizou o uso de pequenas amostras na identificação de múltiplos patógenos simultaneamente, mantendo alta sensibilidade e especificidade do teste.^{3,5}

Sem dúvidas, os avanços na biologia molecular abriram uma nova era no rápido diagnóstico e tratamento específico das uveítes infecciosas, ou até mesmo na exclusão das mesmas, assumindo a hipótese de uma uveíte não infecciosa. Uma vez que o controle rápido e eficaz da inflamação ocular está diretamente relacionado à preservação da visão.^{4,5}

TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA (OCT)

O OCT, do inglês *optical coherence tomography*, é um dos mais importantes avanços no diagnóstico e tratamento das patologias oculares dos últimos tempos. Inicialmente utilizado na obtenção de imagens da retina para auxiliar no manejo do edema macular diabético, hoje, uma importante ferramenta na obtenção de imagens nas mais diversas doenças coriorretinianas, vasculites retinianas e inclusive na detecção precoce da toxicidade retiniana causada pela hidroxicloroquina.^{6,7}





A partir de 2004, surgiram aparelhos com maior resolução, de domínio espectral (SD-OCT), tecnologia que permitiu a captação de imagens de maneira mais rápida e baseada em uma fórmula matemática, livre de patente, e possibilitou o desenvolvimento de diversos aparelhos por diferentes marcas.⁶

Conhecida como *swept source* OCT (SS-OCT), essa tecnologia começou a ser amplamente utilizada na prática clínica a partir de 2012-2014 e utiliza *laser* de comprimento de onda ajustável o que permite capacidade de escaneamento maior em tecidos profundos, especialmente importante para a documentação da coroide. Ao mesmo tempo, avanços em exames do segmento anterior do olho, permitiram a documentação da córnea, íris e porção anterior do cristalino em uma única imagem, *anterior segment* OCT (AS-OCT) (figura 1).⁸

Introduzida comercialmente em 2015, a angiografia por Tomografia de Coerência Óptica (OCT-A) permite visualizar a microvasculatura da retina e coroicapilar sem a injeção de contraste como na angiofluoresceinografia, a partir de varreduras rápidas que detectam o movimento dos glóbulos vermelhos nos vasos sanguíneos da retina e da coroide, tornando-se uma ferramenta essencial para o diagnóstico e acompanhamento das vasculites retinianas. Novos aparelhos com tecnologia *ultra widefield* aumentaram o campo de visão em uma única varredura e a partir de uma montagem permitem registros com campos de visão de até 200 graus (figura 2). Lesões inflamatórias dos vasos da coroide e da retina que só eram detectadas em fases mais tardias da doença, agora podem ser detectadas precocemente em regiões mais periféricas da retina.⁹

Com o equilíbrio entre resolução axial e penetração nos tecidos em constante desenvolvimento, evoluções tanto no *software* quanto no *hardware* e inteligência artificial, em uma perspectiva para o futuro, esperamos que seja possível examinar tanto a retina e a coroide quanto o segmento anterior do olho em uma única imagem. Além de construir um banco de dados que possibilite o diagnóstico cada vez mais precoce e o acompanhamento minucioso da progressão das inflamações intraoculares.^{8,9}

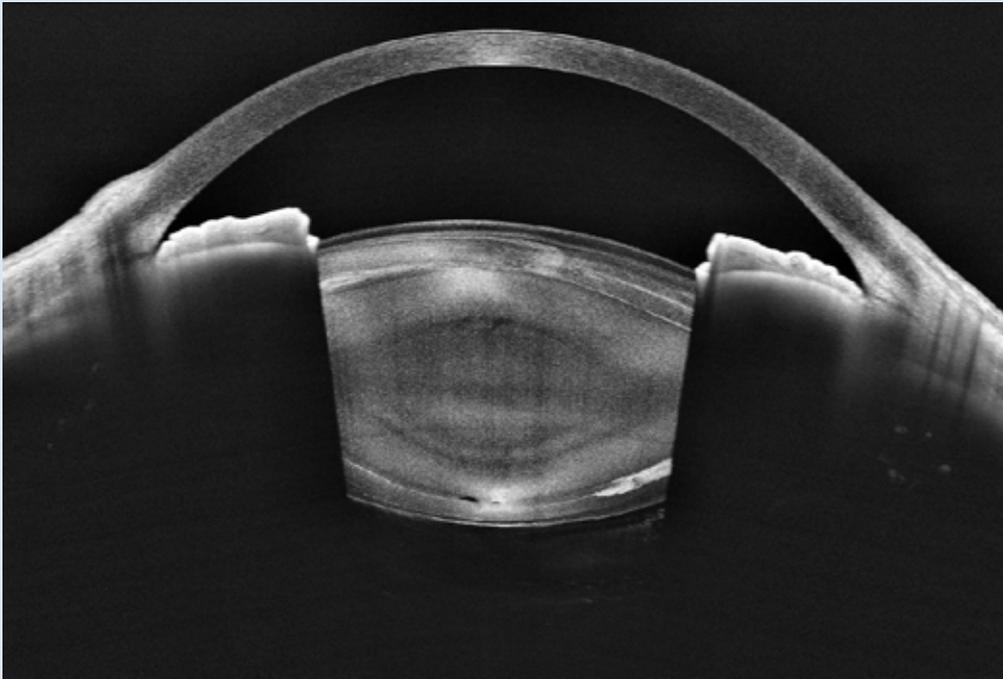


Figura 1

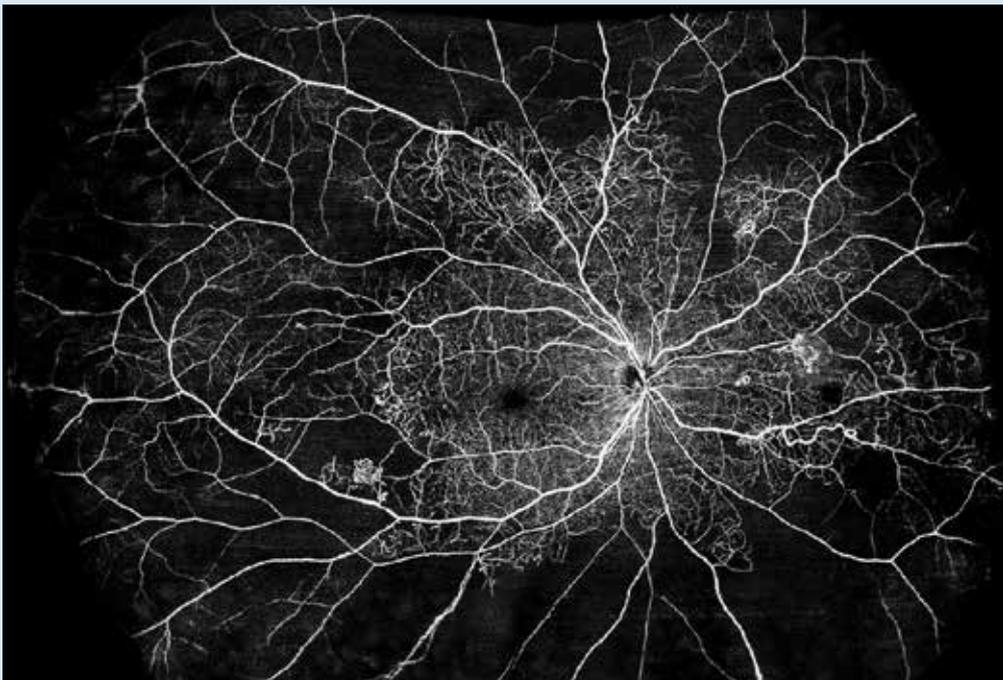
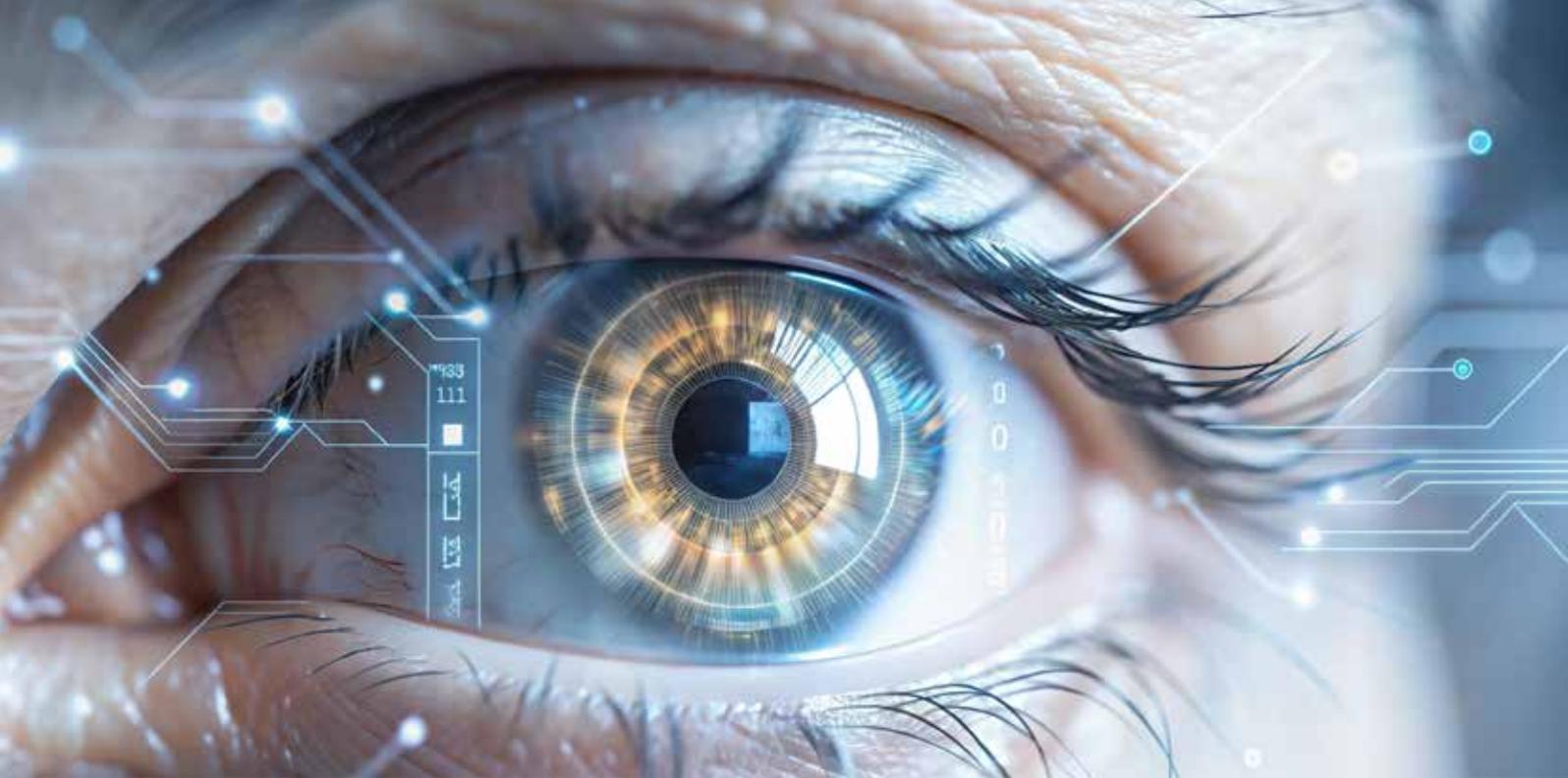


Figura 2



Angiografia fluoresceínica de grande angular

O tratamento da vasculite retiniana não infecciosa é desafiador, quando em atividade, se apresenta com infiltrados perivasculares no exame de fundo de olho e é confirmada pela angiografia fluoresceínica quando há vazamento do contraste pelos vasos retinianos no local da inflamação ocular.¹⁰ Pode ocorrer em condições oculares isoladas imunomediadas, como a coriorretinopatia de Birdshot, ou em doenças sistêmicas, como o lúpus eritematoso sistêmico e a doença de Behçet.^{10,12}

As câmeras dos retinógrafos tradicionais capturam campos de 30 a 60 graus dificultando a visualização da retina periférica na angiografia fluoresceínica. Montagens não ficam fidedignas, pois as imagens são obtidas em tempos distintos de extravasamento do contraste. O uso de lentes permitiu a ampliação do campo de visão da angiografia para cerca de 160 graus, mas, mesmo assim, não seria possível obter uma imagem da retina inteira simultaneamente. Com o advento de escaneamento por varredura a laser o campo de visão foi ampliado em até 200 graus, nas chamadas angiografias fluoresceínicas de grande angular (figura 3).¹¹

Enquanto na angiografia tradicional só era possível quantificar a inflamação intraocular do segmento posterior detalhadamente nos quadrantes pré-equatoriais, com a angiografia de grande angular é possível documentar lesões ativas também pós-equatoriais, e a resposta ao tratamento pode ser monitorada de maneira mais objetiva.¹² Não é raro encontrar achados na angiografia periférica que sugerem atividade e progressão da doença mesmo na ausência de evidências clínicas.¹²

A angiografia de grande angular tem um importante papel na mudança de condutas frente as uveítes posteriores devido ao seu potencial de identificar atividade da doença precocemente, o que não era possível na angiografia tradicional, e vem contribuindo ativamente para um melhor desfecho visual do paciente.

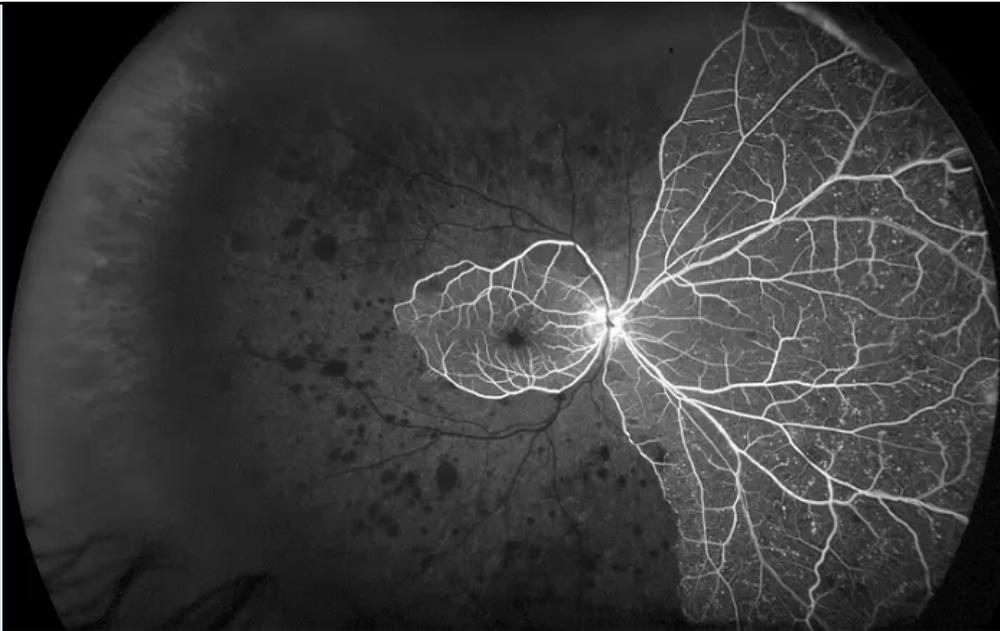


Figura 3

Meibografia

Quando se fala em superfície ocular, a doença do olho seco é uma das condições mais prevalentes na prática oftalmológica. Hoje, sabe-se que é uma doença multifatorial, classificada em deficiência aquosa, olho seco evaporativo ou ainda, a forma mista. Vem em crescente associação com doenças sistêmicas, como a Síndrome de Sjogren e outras doenças autoimunes.¹³

Existe uma demanda crescente em desenvolver métodos objetivos que permitam o diagnóstico das causas da doença do olho seco e avaliem a eficácia do tratamento escolhido para cada caso.

Entre os avanços diagnósticos, destaca-se a meibografia, uma fotografia infravermelha das glândulas de Meibomius, que permite uma avaliação detalhada da morfologia dessas glândulas (figura 4).¹⁴

De acordo com o estudo DREAM (*Dry Eye Assessment and Management*), pacientes com a associação doença do olho seco e Síndrome de Sjogren, apresentam menos glândulas distorcidas e menos glândulas fantasmas na pálpebra superior e glândulas menos encurtadas na pálpebra inferior.¹⁵

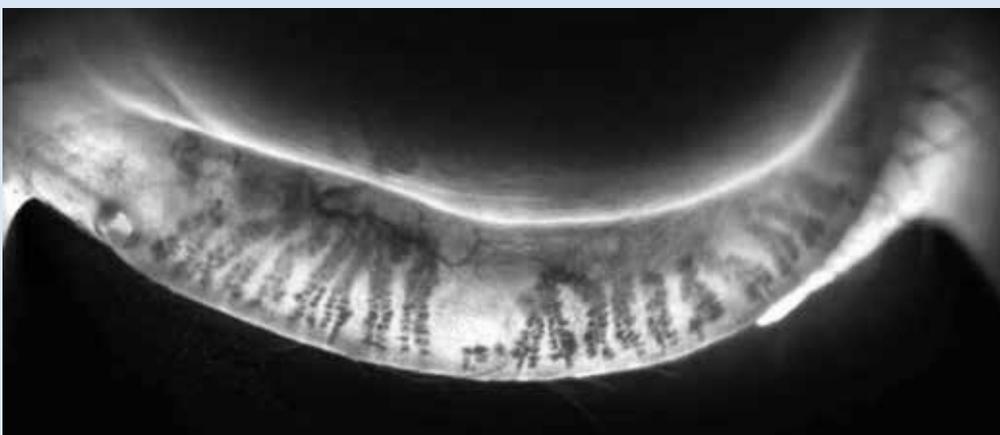


Figura 3

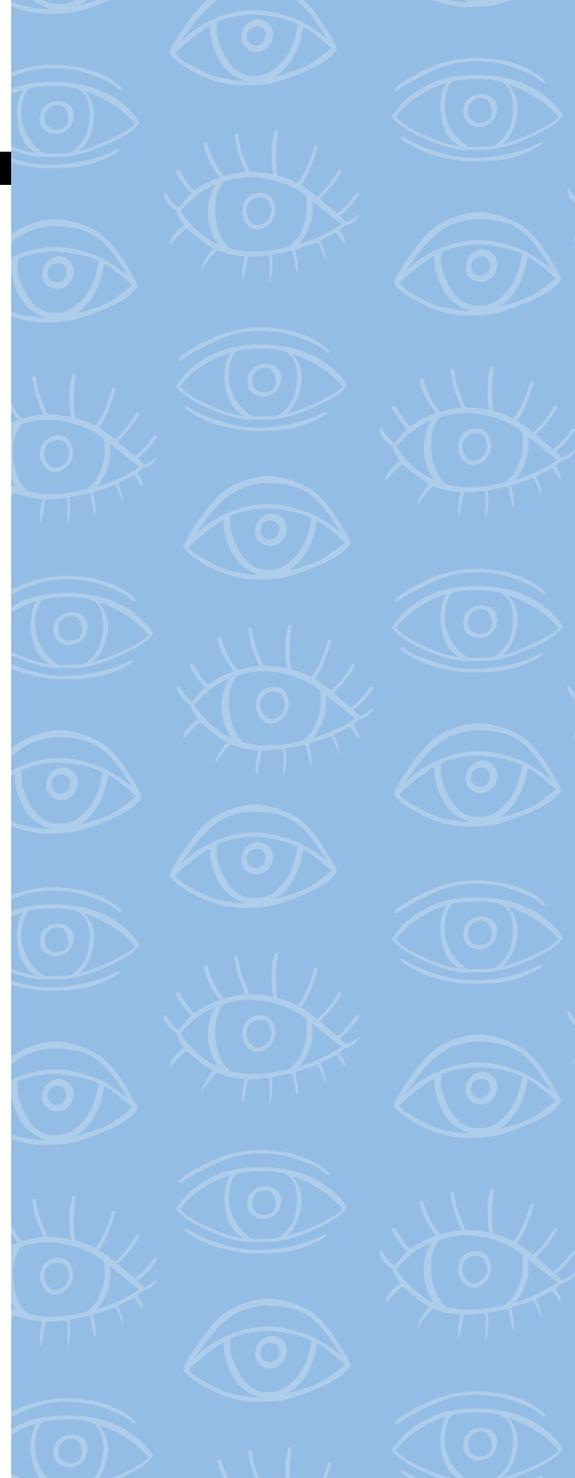
INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL

As uveítes representam um complexo campo da oftalmologia que lida com um grande espectro de doenças inflamatórias intraoculares com potencial gravidade e risco de cegueira. Além de terem interferência em outras especialidades médicas principalmente a reumatologia.

Pesquisas recentes exploram como a inteligência artificial, através dos modelos de linguagem de grande escala, tais como o *ChatGPT*, podem apoiar o diagnóstico e o tratamento das uveítes. Os resultados são animadores em fornecer informações úteis e precisas, porém ainda requerem validação de um profissional experiente devido a complexidade que a subespecialidade requer.^{16,17}

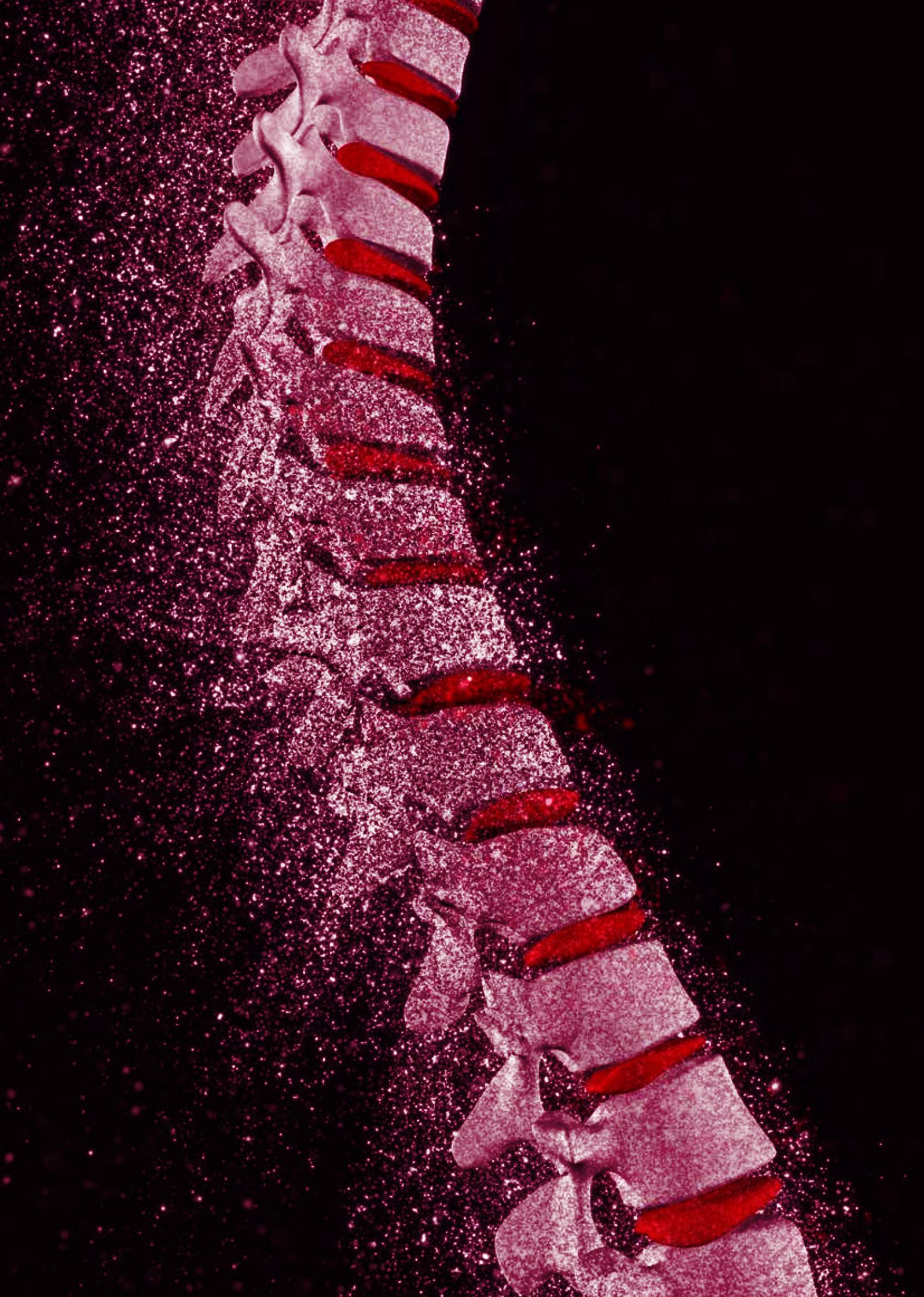
No que diz respeito a automação e o uso da inteligência artificial no processamento de imagens dos exames complementares usados no manejo clínico das uveítes, essas inovações têm o potencial de detectar mais precocemente alterações em padrões pré-definidos.¹⁸

O desenvolvimento de tais inovações ainda está em andamento e tem se notado esforços importantes nessa área, fundamentais também para reproduzir padrões acurados em futuros ensaios clínicos, contribuindo para a melhor compreensão da doença e sua progressão.¹⁹



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nussenblatt RB, Rosenbaum JT; Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol*. 2005 Sep;140(3):509-16.
2. Rothova A, de Boer JH, Ten Dam-van Loon NH, Postma G, de Visser L, Zuurveen SJ, et al. Usefulness of aqueous humor analysis for the diagnosis of posterior uveitis. *Ophthalmology*. 2008;115(2):306-11.
3. Van der Lelij A, Rothova A. Diagnóstico anterior chamado paracentesis in uveitis: a safe procedure? *Br J Ophthalmol* 1997;81:976-9.
4. Santos FF, Commodaro AG, Souza AV, Pinho JRR, Sitnik R, Garcia C, Ribeiro ALP, Muccioli C, Lottemberg CL, Rizzo LV, Belfort Jr. R. Real-time PCR in infectious uveitis as an alternative diagnosis. *Arq Bras Oftalmol*. 2011;74(4):258-61.
5. Mochizuki M, Sugita S, Kamoi K, Takase H. A new era of uveitis: impact of polymerase chain reaction in intraocular inflammatory diseases. *Jpn J Ophthalmol*. 2017 Jan;61(1):1-20.
6. Farah, ME. Tomografia de Coerência Óptica – OCT: domínio espectral e novas tecnologias – 3 ed. – Rio de Janeiro: Cultura Médica, 2015.
7. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Melles RB, Mieler WF; American Academy of Ophthalmology. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology*. 2016 Jun;123(6):1386-94.
8. Dhirachaikulpanich D, Chanthongdee K, Zheng Y, Beare NAV. A systematic review of OCT and OCT angiography in retinal vasculitis. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2023 Jan 30;13(1):1
9. Noori J, Shi Y, Yang J, Gregori G, Albin TA, Rosenfeld PJ, Davis JL. A Novel Method to Detect and Monitor Retinal Vasculitis Using Swept-Source OCT Angiography. *Ophthalmol Retina*. 2021 Dec;5(12):1226-1234.
10. Leder HA, Campbell JP, Sepah YJ, Gan T, Dunn JP, Hatef E, Cho B, Ibrahim M, Bittencourt M, Channa R, Do DV, Nguyen QD. Ultra-wide-field retinal imaging in the management of non-infectious retinal vasculitis. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2013 Feb 11;3(1):30.
11. Hwang BE, Kim M, Park YG, Park YH. Assessment of Choroidal Vascular Alterations in Branch Retinal Vein Occlusion Using Wide-Field Indocyanine Green and Fluorescein Angiography. *Retina*. 2025 Mar 11.
12. Manivannan A, Pliskova J, Farrow A, McKay S, Sharp PF, Forrester JV. Ultra- wide-field fluorescein angiography of the ocular fundus. *Am J Ophthalmol*. 2005 Sep;140(3):525-7.
13. Daniel E, Pistilli M, Ying GS, Bunya VY, Massaro-Giordano M, Asbell PA, Maguire MG; Dry Eye Assessment and Management (DREAM) Study Research Group. Association of meibomian gland morphology with symptoms and signs of dry eye disease in the Dry Eye Assessment and Management (DREAM) study. *Ocul Surf*. 2020 Oct;18(4):761-769.
14. Ban Y, Shimazaki-Den S, Tsubota K, Shimazaki J. Morphological evaluation of meibomian glands using noncontact infrared meibography. *Ocul Surf*. 2013;11:47–53.
15. Daniel E, Maguire MG, Pistilli M, Bunya VY, Massaro-Giordano GM, Smith E, et al. Dry Eye Assessment and Management (DREAM) Study Research Group. Grading and baseline characteristics of meibomian glands in meibography images and their clinical associations in the Dry Eye Assessment and Management (DREAM) study. *Ocul Surf*. 2019;17:491–501.
16. Schumacher I, Bühler VMM, Jaggi D, Roth J. Artificial intelligence derived large language model in decision-making process in uveitis. *Int J Retina Vitreous*. 2024 Sep 11;10(1):63.
17. Marshall RF, Mallem K, Xu H, Thorne J, Burkholder B, Chain B, Lieberman P, Birkenstock M. Investigating the Accuracy and Completeness of an Artificial Intelligence Large Language Model About Uveitis: An Evaluation of ChatGPT. *Ocul Immunol Inflamm*. 2024 Nov;32(9):2052-2055.
18. Abellanas M, Elena MJ, Keane PA, Balaskas K, Grewal DS, Carreño E. Artificial Intelligence and Imaging Processing in Optical Coherence Tomography and Digital Images in Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2022 Apr 3;30(3):675-681.
19. Murugan SRB, Sanjay S, Somanath A, Mahendradas P, Patil A, Kaur K, Gurnani B. Artificial Intelligence in Uveitis: Innovations in Diagnosis and Therapeutic Strategies. *Clin Ophthalmol*. 2024 Dec 14;18:3753-3766.



REUMATO NA PRÁTICA

**RAFAELA SILVA GUIMARÃES GONÇALVES**

Professora Adjunto da disciplina de Reumatologia da UFPE

Coordenadora Comissão de Artrite Psoriásica da Sociedade Brasileira de Reumatologia (2024-2026)

Membro do GRAPPA

Coordenadora do ambulatório de Artrite Psoriásica do HC-UFPE

CHECK LIST: ESPONDILOARTRITES

Apesar de fazerem parte do mesmo grupo de doenças, há o entendimento que a Espondiloartrite axial (EpAax) é uma doença diferente da Artrite Psoriásica (APs), e o intuito aqui é compilar alguns *highlights* de cada uma delas.



ESPONDILOARTRITE AXIAL

A primeira novidade é que não devemos mais utilizar o nome Espondilite anquilosante. A correta nomenclatura da doença agora é definida como Espondiloartrite axial radiográfica.⁽¹⁾

No estudo SPACE, um diagnóstico de EpAax definido pode ser feito de forma confiável, em quase um terço dos pacientes com dor lombar crônica nos primeiros 2 anos. No entanto, é importante ratificar que a incerteza diagnóstica pode persistir em 5%–30% após 2 anos. O rendimento de avaliações com radiografias (RX) e ressonância magnética (RNM) repetidas é modesto, mas a repetição da ressonância magnética pode valer a pena em pacientes que tem HLA-B27+ e são do do sexo masculino.⁽²⁾

Outro assunto discutido que vale a pena discorrer é sobre a existência do difícil de tratar (D2T) nas EpAax ⁽³⁾. Vários são os senões que dificultam a definição e aplicabilidade prática no cotidiano. Um dos comemorativos refletem os fenótipos da doença que sugerem até mesmo serem doenças diferentes, como por exemplo o conceito de que o nr-axEpA, negativo para HLA-B27, parece ser uma entidade diferente e não progride da mesma maneira. Esse conceito vem de estudos que mostram uma falta de progressão de alguns fenótipos nr-axEpA para r-axEpA, indicando potenciais resultados díspares dentro de diferentes grupos de doenças refratárias ⁽⁴⁾.

Isso remete outro ponto interessante, uma vez que a RNM em axEpA é usada principalmente para fins de diagnóstico, e nem sempre para avaliar a inflamação para estratégia de tratamento, e portanto, atualmente há uma falta de dados sobre a medição da verdadeira doença refratária. Dessa maneira é importante pontuar que a natureza arbitrária de uma definição baseada apenas no número de terapias direcionadas com falha, sem especificar a duração da exposição ao tratamento (e a duração da resposta inadequada) e, possivelmente, a ordem de uso dessas terapias, dificultam ainda mais o poder da definição do que seria o D2T na axEpA.⁽⁵⁾



A importância de medidas compostas como HLA-B27 + PCR + RNM são ainda mais ressaltadas pela coorte Desir que acompanhou mais de 700 casos de dor lombar inflamatória por uma década. Apenas o grupo positivo para HLA-B27 e RNM mostrou doença progressiva significativa com pouquíssima progressão nos outros grupos. Isso levanta a questão sobre o que exatamente esses outros grupos representam...⁽³⁾

Se levarmos o conceito de dor inflamatória como o cerne do diagnóstico, também há o risco do diagnóstico equivocado. A dor inflamatória certamente ocorre em "condições não inflamatórias", incluindo "osteoartrite inflamatória". Além disso, a obesidade é comum e está ligada a uma PCR elevada, e indivíduos obesos comumente apresentam entesopatia mecânica, incluindo fasciíte plantar. E há de se lembrar que a psoríase também é relativamente comum, ainda mais na obesidade, assim como a dor nas costas na obesidade, então o risco de diagnóstico incorreto pode ser considerável. Reais "confundidores" são: IMC, estresse biomecânico e idade ⁽³⁾.

Na prática clínica, o diagnóstico é baseado principalmente na avaliação clínica e na imagem de alta qualidade, ambas exigindo um certo grau de especialização para sua interpretação correta. E é fato que biomarcadores séricos específicos e ferramentas de imagem que refletem a fase imunoinflamatória da axEpA ainda estão faltando, e dessa maneira continua sendo um desafio determinar processos patológicos em andamento na coluna e na êntese ⁽³⁾.

ARTRITE PSORIÁSICA

O assunto mais comentado e que de fato tem muita relevância das APs são as células T residentes de memória.

Essas células têm sido estudadas em várias doenças como diabetes, asma, esclerose múltipla... e seu papel nas doenças reumatológicas, especialmente APs, remetem a necessidade do diagnóstico correto precoce e o início de tratamento eficaz.

A célula T residente de memória (Trm) tem uma vida longa, vive por décadas, diferente das células T convencionais que duram em média 6 meses. Essas células Trm são ativadas no tecido após o primeiro insulto inflamatório, e mudam de conformação fenotípica, e apesar de entrarem em quiescência, logo após esse primeiro processo inflamatório esfriar, com novos insultos inflamatórios, as células Trm, que já tem memória inflamatória, logo se ativam, e as articulações anteriormente afetadas tem maior probabilidade de piorar do que as articulações anteriormente poupadas, um fenômeno denominado memória específica ⁽⁶⁾.

Importante ratificar que cada insulto inflamatório faz com que essa célula se modifique cada vez mais, fenotipicamente falando, e por conseguinte quanto mais tempo demora o início de terapia eficaz, mais difícil ficará a resposta terapêutica.





Dessa maneira cresce ainda mais a sedimentação do conceito do *Treat to intercept* (T2I) na APs ⁽⁷⁾ onde infere-se o conceito de tratar o doente psoriásico quando em vigência de psoríase, mesmo que não tenha doença inflamatória reumatológica, uma vez que traz o preceito de que a psoríase é uma doença, e portanto como tal, relevando-se ainda os fatores de risco como obesidade, artralgia, genética suscetível (HLA B27, B38, B08, B39), deve ser aventada a necessidade de tratamento sistêmico eficaz.

Ainda podemos associar o conhecimento das células Trm a este conceito, e a partir daí lembrar que uma vez ativadas, mesmo que inicialmente na pele, podem posteriormente migrar para outros órgãos como articulação, êntese, olho, intestino ⁽⁸⁾.

Neste esforço de buscar terapia cada vez mais eficaz, e entendendo que há pacientes difíceis de tratar na APs, já há publicações de séries de casos onde há combinações de terapias biológicas/alvo específicas ⁽⁹⁾, e ainda um trial em andamento com combinação de guselcumabe e golimumabe (NCT05071664).

Percebemos que a reumatologia vem avançando quanto às discussões de melhoria de diagnóstico, e de melhores formas de direcionar o tratamento. De fato precisamos esmiuçar uma medicina de precisão nas EpAs que possibilite tratar os pacientes utilizando uma espécie de matriz que envolva biomarcadores moleculares (sejam eles: séricos, genéticos, teciduais) associados ao fenótipo-clínico, e não apenas pelo fenótipo-clínico, como usualmente fazemos na atualidade... de fato precisamos aperfeiçoar as nossas ferramentas. E já há alguns estudos tentando, ainda que de forma rudimentar, introduzir e trabalhar este conceito, como o OPTIMISE TRIAL, com previsão de finalizar em 2026 ⁽¹⁰⁾.





REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. van der Heijde D, Molto A, Ramiro S, Braun J, Dougados M, van Gaalen FA, et al. Goodbye to the term 'ankylosing spondylitis', hello 'axial spondyloarthritis': time to embrace the ASAS-defined nomenclature. *Ann Rheum Dis.* 2024;83(5):547-9.
2. Marques ML, Ramiro S, van Lunteren M, Stal RA, Landewe RB, van de Sande M, et al. Can rheumatologists unequivocally diagnose axial spondyloarthritis in patients with chronic back pain of less than 2 years duration? Primary outcome of the 2-year SPondyloArthritis Caught Early (SPACE) cohort. *Ann Rheum Dis.* 2024;83(5):589-98.
3. McGonagle D, Ramonda R, Scagnellato L, Scriffignano S, Weddell J, Lubrano E. A strategy towards disentangling treatment refractory from misdiagnosed axial Spondyloarthritis. *Autoimmun Rev.* 2024;23(1):103405.
4. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Mease PJ, Maksymowych WP, Brown MA, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis.* 2013;72(6):815-22.
5. Perrotta FM, Scriffignano S, Ciccio F, Lubrano E. Clinical Characteristics of Potential "Difficult-to-treat" Patients with Psoriatic Arthritis: A Retrospective Analysis of a Longitudinal Cohort. *Rheumatol Ther.* 2022;9(4):1193-201.
6. Chang MH, Fuhlbrigge RC, Nigrovic PA. Joint-specific memory, resident memory T cells and the rolling window of opportunity in arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2024;20(5):258-71.
7. McGonagle DG, Zabotti A, Watad A, Bridgewood C, De Marco G, Kerschbaumer A, et al. Intercepting psoriatic arthritis in patients with psoriasis: buy one get one free? *Ann Rheum Dis.* 2022;81(1):7-10.
8. Dong C, Lin L, Du J. Characteristics and sources of tissue-resident memory T cells in psoriasis relapse. *Curr Res Immunol.* 2023;4:100067.
9. Abedalweli R, Nguyen M, Deodhar A. Combination biologics or targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs in the treatment of spondyloarthritis: a systematic literature review. *Expert Rev Clin Immunol.* 2024;20(7):735-43.
10. Ooms A, Al-Mossawi H, Bennett L, Bogale M, Bowness P, Francis A, et al. Optimising psoriatic arthritis therapy with immunological methods to increase standard evaluation: the protocol of an open-label multicentre, parallel-group, two-arm randomised controlled study evaluation precision medicine approach in the treatment of psoriatic arthritis. *BMJ Open.* 2023;13(9):e078539.



REUMATO NA ACADEMIA**FERNANDA GODINHO DE AMORIM**

Mestre e Doutoranda em Ciências da Saúde Aplicada à Reumatologia pela Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP. Médica assistente e coordenadora do Ambulatório de Esclerose Sistêmica do Hospital de Base do Distrito Federal. Email: amorim.fernanda@unifesp.br

**MARCELO DA SILVA MACEDO**

Cardiologista pelo Hospital das Forças Armadas. Brasília-DF, Brasil

BIOMARCADORES EM REUMATOLOGIA: O FUTURO JÁ CHEGOU?

INTRODUÇÃO

As pesquisas no ramo dos biomarcadores em medicina apresentaram avanços significativos na última década. Esse processo tem sido aprimorado pela integração da Inteligência Artificial (IA) e análise de big data, que surgiram como forças transformadoras na identificação, caracterização e análise preditiva de biomarcadores em reumatologia. No entanto, essa jornada abrange uma miríade de desafios, incluindo processos de validação rigorosos e novas regulamentações éticas e legais¹.



As doenças reumáticas se caracterizam pelo acometimento articular e tecidos conjuntivos. Apesar dos avanços terapêuticos, a baixa taxa de remissão ainda é um desafio ao tratamento^{2,3}. Um exemplo marcante é a Artrite Reumatoide (AR), em que apenas 20% dos pacientes atingem a remissão⁴

Os principais obstáculos são a imprevisibilidade do tratamento, que leva a atrasos na resposta terapêutica e a heterogeneidade clínica, resultante de uma diversidade molecular, gênica e subpopulações celulares. Nesse contexto, é fundamental a implementação de novas soluções para o manejo de doenças imunomediadas^{2,3,5}.

Biomarcador é “uma medida indicativa de processos biológicos normais, patogênicos ou respostas farmacológicas a uma intervenção terapêutica”⁶. Entre suas características desejáveis estão: sensibilidade e especificidade elevadas, reprodutibilidade, acessibilidade e custo-benefício. Além disso, é crucial ser validado em múltiplas coortes e que possa ser mensurado por métodos laboratoriais padronizados⁷.

Embora o termo seja recente, a prática de observar sinais biológicos como indicadores de saúde remonta à medicina da antiguidade. Dos tempos clássicos à atualidade, a expressão “biomarcador” se expandiu pela confluência de três fatores principais: a digitalização de uma quantidade massiva de dados; maior reconhecimento fisiopatológico das doenças e avanços em algoritmos de Machine Learning (ML)⁸. A figura 1 apresenta a linha histórica dos biomarcadores na reumatologia.

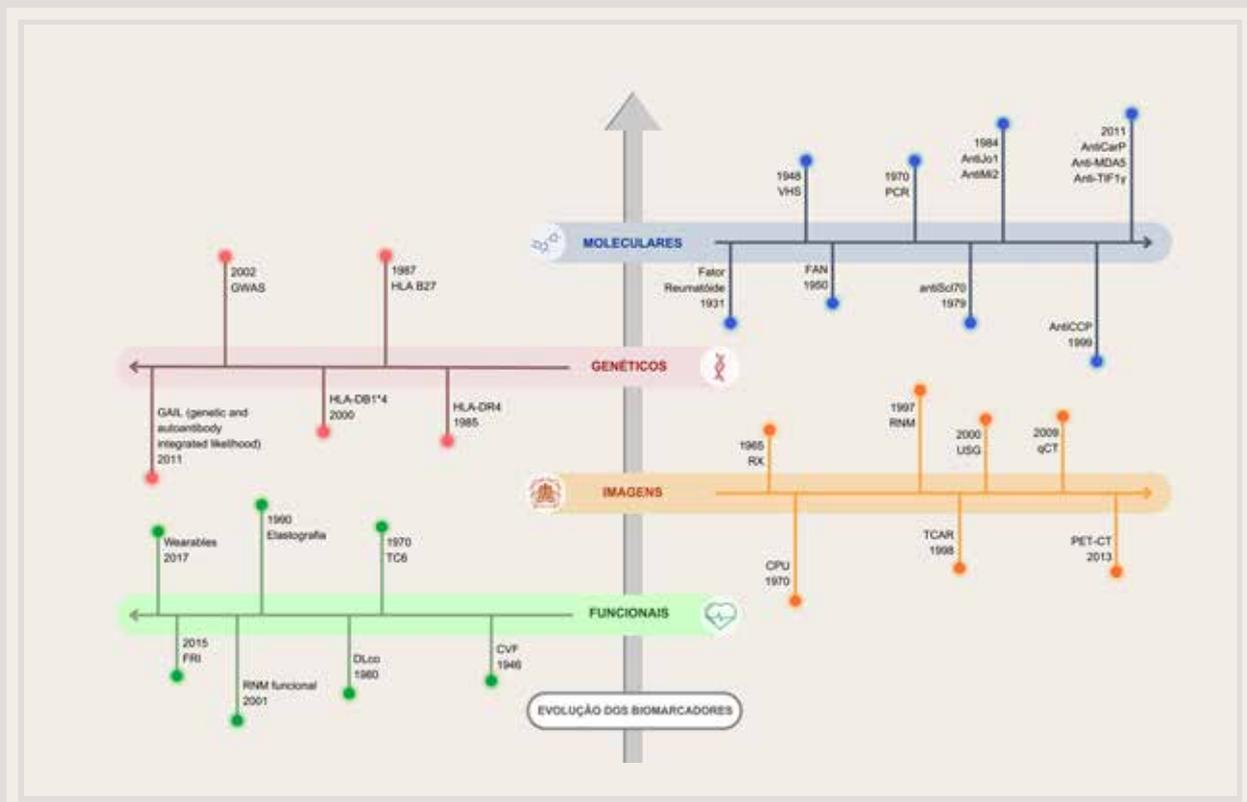


Figura 1. Linha do tempo com os principais avanços tecnológicos em biomarcadores em reumatologia. antiCCP: anticorpos antiproteína citrulinada, AntiCarP: anticorpos anti-proteínas carbamiladas, AntiJo1: anti Histidil tRNA sintetase, AntiMi2: anti antígeno nuclear Mi-2, anti MDA5: anti gene associado à diferenciação de melanoma 5, AntiSc170: antiTopoisomerase1, anti-TIF1γ: anti-transcriptional intermediary factor 1γ, DLco: teste de difusão de monócito de carbono, FAN: fator anti-nuclear, FRI: Funcional Respiratory Imaging, HLAB1*4: antígeno de histocompatibilidade humano B1*4, HLAB27: antígeno de histocompatibilidade humano B27, HLADR4: antígeno de histocompatibilidade humano DR4, CPU: capilaroscopia Periungueal, CVP: Capacidade Vital Forçada, GWAS: genome-wide association study, PCR: proteína C reativa, PET-CT: Positron Emission Tomography, qCT: tomografia quantificada, RX: raio X, RNM: ressonância nuclear magnética, TC6: teste de caminhada de 6 minutos, TCAR: tomografia computadorizada de alta resolução, USG: ultrassonografia, VHS: velocidade de hemossedimentação.

Conforme a origem dos dados, os biomarcadores podem ser divididos em moleculares, imagens, clínicos e funcionais (figura 2)⁷. Os biomarcadores moleculares são variáveis extraídas de fluidos corporais e tecidos. Exemplos como Velocidade de Hemossedimentação (VHS) e a Proteína C-Reativa (PCR) são amplamente utilizadas na avaliação da AR e outras doenças reumáticas, reforçando o componente inflamatório dessas doenças. Ambos são essenciais para estimativas de atividade, como o escore de atividade da doença de 28 articulações (DAS28), auxiliando no monitoramento da progressão, resposta ao tratamento e estado de remissão⁸.



Figura 2. Classificação de biomarcadores BEST: Biomarkers, EndpointS, and other Tools. Siglas: antiCCP: anticorpos antiproteína citrulinada, C3: complemento 3, C4: complemento 4 Anti-DNA: anti-DNA de dupla fita, FAN: fator anti-nuclear, HLAB1*4: antígeno de histocompatibilidade humano B1*4, HLAB27: antígeno de histocompatibilidade humano B27, HLABDR4: antígeno de histocompatibilidade humano DR4, PCR: proteína C reativa, VHS: velocidade de hemossedimentação.

No Lúpus Eritematoso Sistêmico, níveis reduzidos de complemento estão associados à gravidade, incluindo crises renais, previsão de atividade antes do evento e monitoramento da resposta ao tratamento em ensaios clínicos direcionados às células B com rituximabe^{9,10}.

Enquanto o HLA-B2711 é reconhecidamente um marcador de espondiloartrites, marcadores de renovação da cartilagem como o CTX-1 (C-telopeptídeo-1) estão associados a maiores pontuações de inflamação na ressonância magnética das sacroilíacas e na coluna vertebral¹². Além disso, a calprotectina fecal foi incorporada recentemente como marcador de inflamação intestinal¹³.

Na esclerose sistêmica, osteoartrite e em patologias cujo diagnóstico é essencialmente clínico, como na fibromialgia, biomarcadores se propõem a reconhecer precocemente o dano e a atividade de doença, com as mesmas limitações inerentes a complexidade das demais doenças reumáticas¹⁴.

Ainda que não sejam “biomarcadores” no sentido tradicional, as imagens podem fornecer informações valiosas, como a identificação de danos estruturais¹⁵. Embora algoritmos para classificar padrões existam há décadas, avanços recentes em processamento revolucionaram o ramo dos softwares de análise de imagens digitais¹⁶.

Os biomarcadores clínicos são variáveis físicas ou sintomas, como contagem de articulações, escore de Rodnan, entre outros. Apesar de contribuir para o diagnóstico e avaliação de doenças estabelecidas, possuem baixa reprodutibilidade (figura 3)^{2,3}.

Biomarcadores: classificações e usos clínicos

	Desfecho de interesse	Tempo	Subclasse	Exemplos
Diagnóstico	Presença de doença ou condição	Baseline	Moleculares	FAN, fator reumatóide
Prognóstico	Desfecho ou progressão	Longitudinal	Moleculares	AntiDNA, AntiScl70
Preditivos	Probabilidade de resposta terapêutica	Longitudinal	Moleculares	PCR, IL6
Monitoramento	Curso da doença ou o efeito do tratamento	Longitudinal	Moleculares	C3, C4, VHS, PCR
Segurança	Efeitos adversos	Longitudinal	Moleculares	Hidroxicloroquinemia
Suscetibilidade ou Risco	Predisposição à doença	Screening	Genéticos	HLA-B27
Exposição	Exposição a agentes	Longitudinal	Imagens	-

Figura 3. . Infográfico de biomarcadores e suas classificações. Sigla: antiDNA: antiDNA dupla hélice, anti-Scl70: anti-topoisomerase 1, C3: complemento 3, C4: complemento 4, FAN: fator anti-nuclear, FR: Fator Reumatoide, HLAB27: antígeno de histocompatibilidade humano B27, IL6: Interleucina 6, PCR: proteína C reativa VHS: velocidade de hemossedimentação.

Com o sequenciamento do genoma humano e a popularização das “ômicas” — genômica, transcriptômica, proteômica e metabolômica — a reumatologia buscou biomarcadores mais integrativos¹⁷. Estudos de expressão gênica, como os conduzidos pelo projeto ImmunoChip, permitiram identificar variantes genéticas associadas a múltiplas doenças autoimunes^{17,18}. A análise de polimorfismos genéticos, especialmente variantes nos genes HLA-DRB1, STAT4 e PTPN22 está associada a diferentes respostas terapêuticas, este último relacionado à baixa resposta aos anti-TNFs¹⁹.

Nakano et al. descreveram o envolvimento de diferentes células imunes no início e exacerbação do LES. A expressão gênica de células Th1 foi associada a sintomas cutâneos, a linhagem de monócitos está relacionada a manifestações articulares e a presença de neutrófilos a lesões renais²⁰. Exemplos de biomarcadores promissores podem ser vistos na Tabela1.

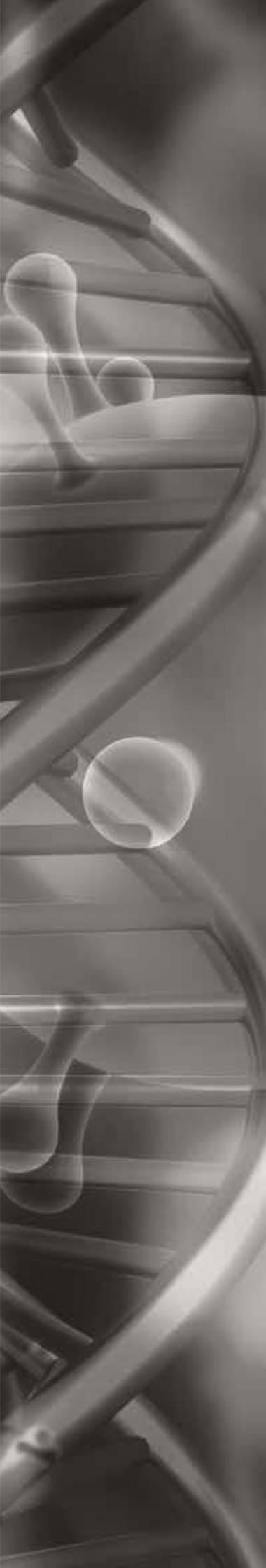
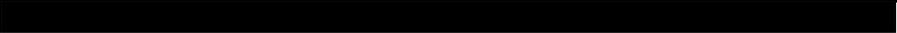
Tabela 1: Biomarcadores promissores em reumatologia

BIOMARCADOR	NOME	ASSOCIAÇÃO CLINICA	FUNÇÃO	DOENÇA ASSOCIADA	REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA
KL-6	Proteína de Krebs von den Lungen-6	Atividade, gravidade	Glicoproteína de pneumócitos após lesão celular	ES	Proteína de Krebs von den Lungen-6
IL6	Interleucina 6	Atividade, predição e mortalidade	Ativa sinalização intracelular pela via da JAK/STAT	AR, Epa, ES	Yoshida Y, et al. Biomed Res Int. 2014; De Lauretis A, et al. J Rheumatol ,2013
CXCL12	Quimiocinas quimiotática de neutrófilos 12	Progressão radiológica	Homeostase dos condrocitos após dano	OA	Braaten JA, et al. Life. 2022
CXCL16	Quimiocinas quimiotática de neutrófilos 16	Atividade e predição	Promove a migração direcionada de células inflamatórias	NL	Wen S, et al. Clin Exp Rheumatol. 2018 Jan-Feb;36(1):36-43.
anti-CD74	Anti-CD74	Diagnóstico, atividade e progressão radiográfica	Apresentação de antígenos, inflamação e câncer	EP	Diaconu AD, et al. Int J Mol Sci. 2022
miR-146a miR-4484	microRNA-146	Progressão renal	Regulação da expressão gênica	SS	Jiang CR, et al. Eur Rev Med Pharmacol Sci . 2018
IL-8 e MCP-1	Interleucina 8	Gravidade da dor	Altos de substância P	FM	Hackshaw KV. Et.al Diagnostics 2021

Siglas: AR: artrite reumatoide, DPI: doença pulmonar intersticial, ES: esclerose sistêmica, EP: espondiloartrite, FM: fibromialgia, JAK/STAT: via Janus quinases (JAK) e fatores de transcrição ativados por sinal de transdutores de ativação de janus (STATs), NL: nefrite lúpica, SS: síndrome de Sjögren

Dificuldades na mensuração e heterogeneidade clínica também motivou grupos de trabalho colaborativos em medidas compostas (Scores). MBDA é um algoritmo que avalia a inflamação a partir de 12 biomarcadores, incluindo IL-6, receptor TNF tipo 1 (TNFR1), molécula de adesão celular vascular-1 (VCAM-1), fator de crescimento epidérmico (EGF), fator de crescimento endotelial vascular A (VEGF-A), YKL-40, metaloproteinases de matriz (MMP-1 e MMP-3), PCR, amiloide sérico A (SAA), leptina e resistina. Esses biomarcadores são combinados em uma única pontuação que varia de 0 a 100, oferecendo uma medida da atividade na AR. No LES, uma avaliação composta de anticorpos anti-dsDNA, complemento C3 e C4 e assinaturas de interferon-alfa fornece uma medida mais robusta da atividade da doença. Na artrite psoriática (APs) a integração de MMP-3, COMP, HLA-B27 e HLA-C06 melhora a diferenciação entre APs e psoríase sem artrite²¹.





Apesar dos avanços expressivos, há diversas controvérsias no uso dos biomarcadores. Uma das principais incertezas é à validação e reprodutibilidade. Muitos estudos são realizados em coortes americanas ou europeias reduzidas, sem adequada validação externa ou replicação em populações independentes. Tal cenário é agravado pelo viés de publicação, que privilegia resultados positivos, comprometendo a visão holística do desempenho real de um biomarcador.

Outro ponto crítico é o impacto na equidade nos cuidados em saúde. Apesar da promessa de eficiência e alocação mais racional de recursos, os altos custos podem inviabilizar a realização desses testes em populações carentes²².

CONCLUSÃO

A integração da IA e biomarcadores oferecem insights mais profundos e permitem estratégias personalizadas na descoberta de medicamentos e ensaios clínicos. Estas novas tecnologias prometem otimizar a tomada de decisões clínicas, personalizar a terapêutica e melhorar a precisão do diagnóstico.

O impacto dos biomarcadores na medicina transcende o âmbito técnico, promovendo mudanças profundas na gestão de políticas públicas, nas práticas clínicas e na cultura de saúde. Embora os avanços sejam notáveis, é necessário continuar debatendo criticamente suas implicações éticas, econômicas e sociais para os benefícios serem distribuídos de maneira equitativa.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Michelhaugh SA, Januzzi JL Jr. Using Artificial Intelligence to Better Predict and Develop Biomarkers. *Heart Fail Clin.* 2022 Apr;18(2):275-285. doi: 10.1016/j.hfc.2021.11.004. Epub 2022 Mar 8. PMID: 35341540.
2. Sargsyan, A., Thevissen, K., Van Hoecke, S., & Decruyenaere, J. (2021). Artificial intelligence in rheumatology: a scoping review. *Arthritis Research & Therapy*, 23(1), 122.
3. Lin, C.M.A.; Cooles, F.A.H.; Isaacs, J.D. Precision medicine: The precision gap in rheumatic disease. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2022, 18, 725–733.
4. Salliot C., Finckh A., Katchamart W., Lu Y., Sun Y., Bombardier C., Keystone E. Indirect Comparisons of the Efficacy of Biological Antirheumatic Agents in Rheumatoid Arthritis in Patients with an Inadequate Response to Conventional Disease-Modifying Antirheumatic Drugs or to an Anti-Tumour Necrosis Factor Agent: A Meta-Analysis. *Ann. Rheum. Dis.* 2011;70:266–271. doi: 10.1136/ard.2010.132134
5. Katz, P., et al. (2019). Delay in the diagnosis and treatment of systemic lupus erythematosus: the need for improvements in clinical care. *Lupus Science & Medicine*, 6(1), e000349.
6. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001 Mar;69(3):89-95. doi: 10.1067/mcp.2001.113989. PMID: 11240971.
7. FDA-NIH Biomarker Working Group. (2016). BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource. National Institutes of Health (NIH).
8. Gibson D.S, Rooney M.E., Finnegan S, Ji Qiu, et al. Biomarkers in rheumatology, now and in the future, *Rheumatology*, Volume 51, Issue 3, March 2012, Pages 423–433
9. Ostendorf, L., et al. (2021). Precision medicine in systemic lupus erythematosus: Learning from omics approaches. *Nature Reviews Rheumatology*, 17(12), 715–719
10. Furie R, MD , Rovin B H. , Houssiau F. Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. *N Engl J Med* 2020;383:1117-1128.
11. Brown MA, Pile KD, Kennedy LG, et al. HLA class I associations of ankylosing spondylitis in the white population in the United Kingdom. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1996;55:268-270
12. Vasiliadis ES, Evangelopoulos DS, Kaspiris A, Benetos IS, Vlachos C, Pneumaticos SG. The Role of Sclerostin in Bone Diseases. *J Clin Med.* 2022 Feb 2;11(3):806. doi: 10.3390/jcm11030806. PMID: 35160258; PMCID: PMC8836457
13. Cyper H, Varkas G, Beeckman S, et al. Elevated calprotectin levels reveal bowel inflammation in spondyloarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2016;75:1357-1362.
14. Hackshaw KV. The Search for Biomarkers in Fibromyalgia. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Jan 21;11(2):156. doi: 10.3390/diagnostics11020156. PMID: 33494476; PMCID: PMC7911687.
15. Wu X, Kim GH, Salisbury ML, et.al. Computed Tomographic Biomarkers in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. The Future of Quantitative Analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019 Jan 1;199(1):12-21. doi: 10.1164/rccm.201803-0444PP. PMID: 29986154.
16. Amorim FG, Dos Santos ER, Yuji Verrastro CG, Kayser C. Quantitative chest computed tomography predicts mortality in systemic sclerosis: A longitudinal study. *PLoS One.* 2024 Sep 27;19(9):e0310892. doi: 10.1371/journal.pone.0310892. PMID: 39331602; PMCID: PMC11432915.
17. Colina, M.; Campana, G. Precision Medicine in Rheumatology: The Role of Biomarkers in Diagnosis and Treatment Optimization. *J. Clin. Med.* 2025, 14, 1735. <https://doi.org/10.3390/jcm14051735>
18. Schork NJ. Personalized medicine: Time for one-person trials. *Nature.* 2015 Apr 30;520(7549):609-11. doi: 10.1038/520609a. PMID: 25925459.
19. Idborg, H.; Eketjäll, S.; Pettersson, S.; Gustafsson, J.T.; Zickert, A.; Kvarnström, M.; Oke, V.; Jakobsson, P.-J.; Gunnarsson, I.; Svenungsson, E. TNF- α and plasma albumin as biomarkers of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci. Med.* 2018, 5, e000260.
20. Nakano, M.; Ota, M.; Takeshima, Y.; Iwasaki, Y.; Hatano, H.; Nagafuchi, Y.; Itamiya, T.; Maeda, J.; Yoshida, R.; Yamada, S.; et al. Distinct transcriptome architectures underlying lupus establishment and exacerbation. *Cell* 2022, 185, 3375–3389.e21
21. Bakker, M.F.; Cavet, G.; Jacobs, J.W.; Bijlsma, J.W.J.; Haney, D.J.; Shen, Y.; Hesterberg, L.K.; Smith, D.R.; Centola, M.; Roon, J.A.G.v.; et al. Performance of a multi-biomarker score measuring rheumatoid arthritis disease activity in the CAMERA tight control study. *Ann. Rheum. Dis.* 2012, 71, 1692–1697.
22. Carter, E. E., et al. (2021). Health disparities in rheumatology: a call for action. *Nature Reviews Rheumatology*, 17(11), 641–650



REUMATO INTERDISCIPLINAR

**GIOVANNA BERNARDES DE LIMA MIZIARA**

CRM DF 14428 RQE Nº: 7503

Membro Titular da Sociedade Brasileira de Mastologia

Mastologista do Hospital Sírio Libanês e da SES-DF

Especialista na Área de Atuação e Mamografia pelo

Colégio Brasileiro de Radiologia

MASTITE GRANULOMATOSA IDIOPÁTICA: REVISÃO E ABORDAGEM ATUAL

A mastite granulomatosa idiopática (MGI) é uma condição inflamatória benigna rara da mama, de evolução crônica e autolimitada, que simula clinicamente o carcinoma mamário, descrita inicialmente por Kessler e Wolloch em 1972¹. O diagnóstico é desafiador devido à sua apresentação clínica variada e à semelhança com outras condições, exigindo exclusão de causas infecciosas como tuberculose e outras etiologias².

Estudos relatam pacientes com lesões que mimetizam carcinoma, com pesquisa negativa para bactérias e fungos, e ausência de sinais clínicos e laboratoriais de tuberculose¹. A MGI geralmente acomete mulheres em idade reprodutiva, especialmente no pós-parto e em lactação, com idade média entre 30 e 35 anos, embora possa afetar mulheres fora dessa faixa^{3,4,5}. A manifestação clínica mais comum é uma massa palpável unilateral de crescimento progressivo, geralmente associada a ulceração cutânea com formação de fístula de drenagem, e elevação da pele (Fig. 1). Sintomas menos frequentes incluem dor, eritema, secreção, retração mamilar e linfonodomegalia axilar³.

Fig. 1 - Manifestação clínica



Foto: clínica da mama esquerda de paciente de 24 anos, mostra quatro escaras (setas), duas das quais na parte superior estavam drenando fluido turvo, associado a eritema e elevação da pele. Fonte: Fazzio, R. T. et al., 2016.

O mecanismo subjacente de sua patogênese permanece indefinido, com teorias apontando para uma resposta inflamatória às secreções glandulares extravasadas após o dano ductal, provocando mastite química⁴. Vários fatores têm sido sugeridos como precipitantes, incluindo doenças autoimunes, gravidez, lactação, hiperprolactinemia, uso de contraceptivos orais, trauma e presença de corpo estranho^{6,7,8,9,10}.

A biópsia é fundamental para o diagnóstico definitivo da MGI, pois a confirmação histopatológica permite a identificação de granulomas não caseosos, e é essencial para diferenciar a MGI de outras condições, como infecções, tuberculose e neoplasias¹¹. Histologicamente, a MGI se caracteriza por granulomas não caseosos nos lóbulos, com infiltrado inflamatório composto por células gigantes multinucleadas, linfócitos, plasmócitos, histiócitos e, em alguns casos, neutrófilos formando microabscessos^{3,7} (Fig. 2). A necrose é rara, sendo mais característica da mastite tuberculosa¹².

Fig. 1 - Manifestação clínica

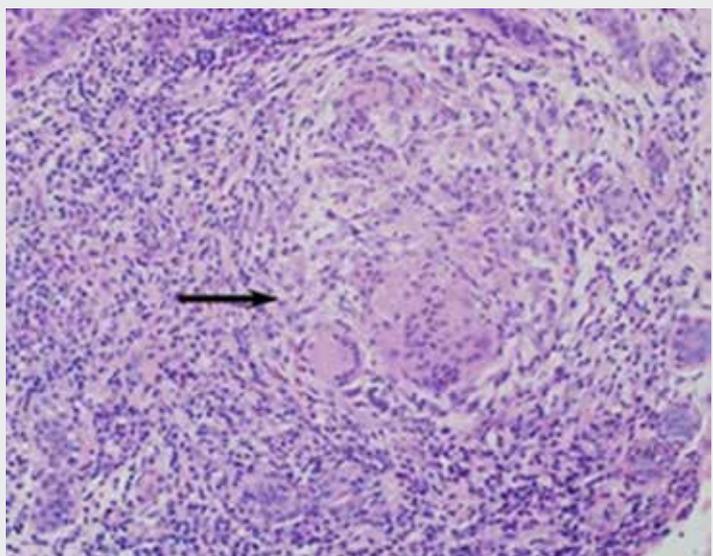


Foto: Inflamação granulomatosa não necrosante (seta), composta por histiócitos e células gigantes. Fonte: Fazzio, R. T. et al., 2016.

Os exames de imagem são ferramentas valiosas para avaliação, embora inespecíficos. A mamografia pode mostrar assimetria focal ou regional unilateral, distorção arquitetural e, raramente, calcificações. A ultrassonografia revela nódulo hipocóide irregular, com halo hiperecóide, vascularização interna ao doppler e linfonodos reacionais. Pode haver trajeto fistuloso hipocóide conectando a massa à pele. Na ressonância magnética, nota-se realce nodular irregular com áreas não nodulares ao redor, padrão cinético misto ou em platô, além de linfonodos com alterações inflamatórias. Em casos avançados, observa-se massa hiperintensa em T2, com realce periférico e áreas centrais não realçadas, indicando abscesso (Fig. 3). Pode haver também aumento da mama, acometimento da pele e do mamilo³.

Fig. 3 - Achados de imagem



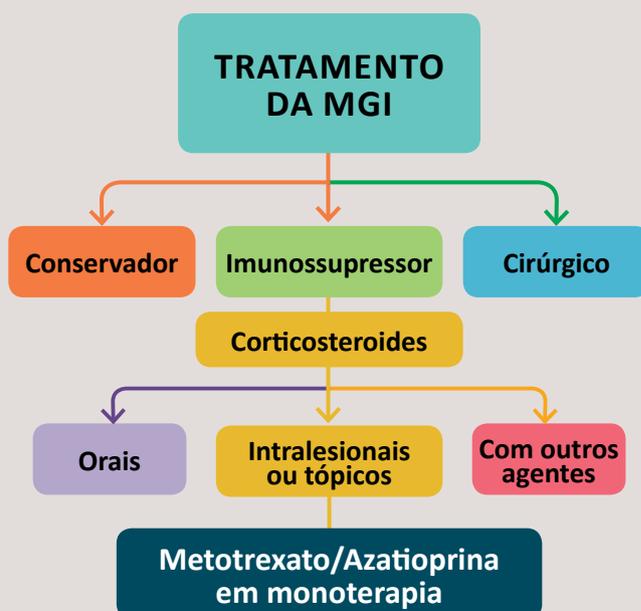
Paciente de 24 anos, demonstra a (a) mamografia assimetria regional na mama direita (setas), ao (b) ultrassom massa hipocóide de margens indistintas e trajeto fistuloso e a ressonância (c) massa com captação heterogênea com áreas centrais não captantes. Fonte: Fazzio, R. T. et al, 2016.



A administração local de corticosteroides por via intralesional (triamcinolona 20 mg por sessão) ou tópica (pomada esteroideal duas vezes ao dia) tem ganhado destaque por reduzir os efeitos adversos sistêmicos^{14,15}. A combinação de tratamentos sistêmico e local pode otimizar os resultados terapêuticos¹⁵. Outra abordagem promissora é a lavagem ductal com corticosteroide e antibiótico, através da cateterização de ductos seguida de observação, com eficácia semelhante à administração oral, porém com menos efeitos adversos¹⁶.

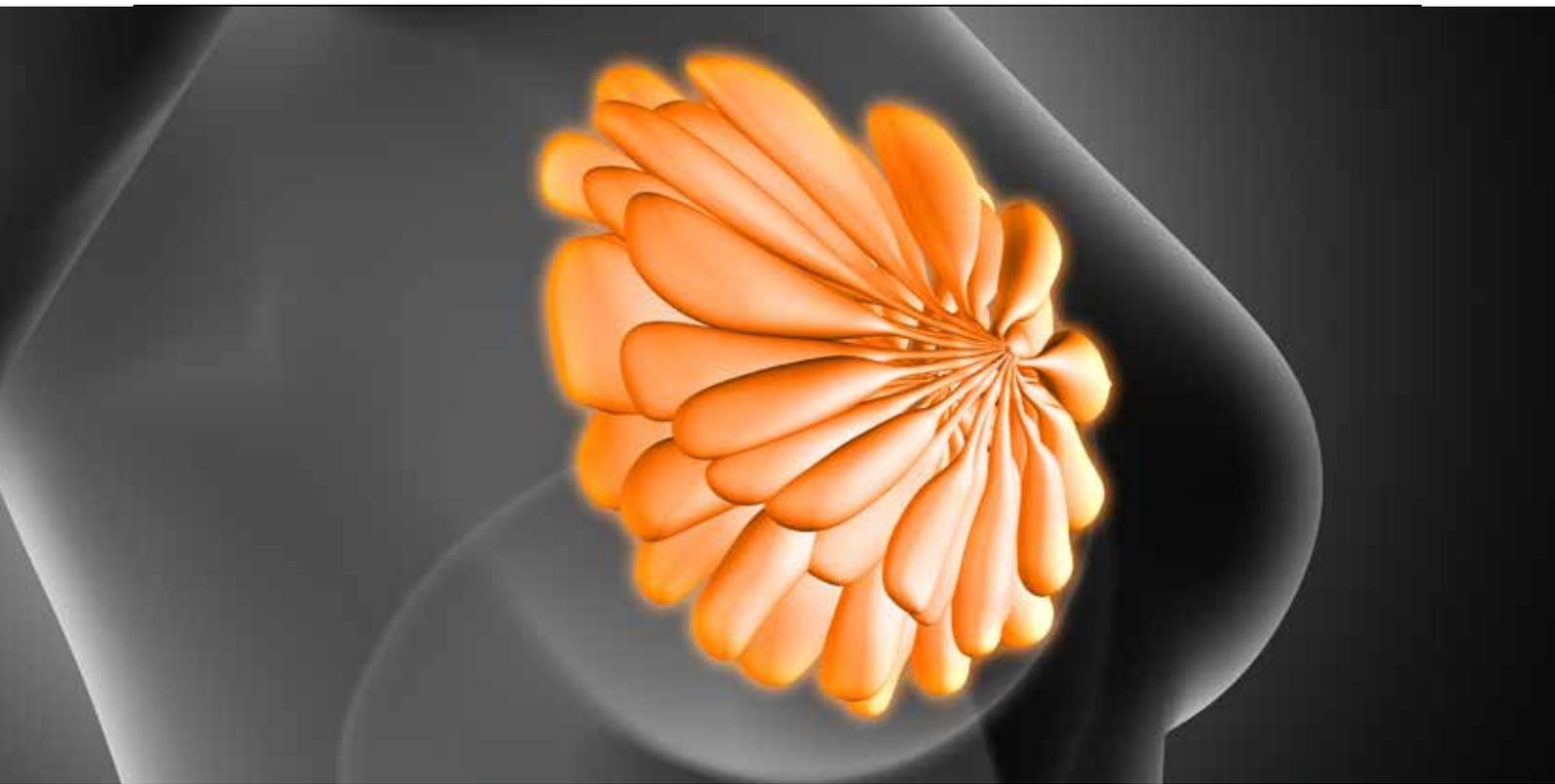
Para casos refratários ou com múltiplas recorrências, a associação de corticosteroides com metotrexato, um imunomodulador, mostrou elevada taxa de resposta completa (94,3%)¹⁸. A azatioprina também tem se mostrado eficaz, especialmente em reduzir recorrências, com taxas de 9,1% em combinação com corticosteroides e 4,7% quando usada isoladamente¹⁸. Estudos comparativos entre azatioprina e metotrexato apontam eficácia semelhante, com o primeiro sendo mais eficaz na prevenção de recorrência e o segundo mais comum em combinação com corticosteroides, para casos refratários^{17,18}. O micofenolato mofetil surge como alternativa em casos selecionados, embora a evidência ainda seja limitada¹⁷. O Fluxograma do tratamento pode ser visualizado a seguir (Fig. 4).

Fig. 1 - Manifestação clínica



Fonte: Autoria própria, 2025.

Em suma, a MGI é uma condição complexa que exige uma abordagem diagnóstica cuidadosa com biópsia histopatológica e exclusão de causas infecciosas e neoplasia. O tratamento deve ser individualizado e multidisciplinar, considerando as opções clínicas e reservando a cirurgia para casos refratários.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kessler E, Wolloch Y. Granulomatous mastitis: a lesion clinically simulating carcinoma. *Am J Clin Pathol.* 1972;58:642-6.
2. Akbulut S, Yilmaz D, Bakir S. Methotrexate in the management of idiopathic granulomatous mastitis: review of 108 published cases and report of four cases. *Breast J.* 2010;17:661-8.
3. Fazio RT, Shah SS, Sandhu NP, Glazebrook KN. Idiopathic granulomatous mastitis: Imaging update and review. *Springer.* 2016;7:531-539.
4. Çetin K. Breastfeeding and secretory factors in idiopathic granulomatous mastitis: Unveiling etiological insights. *World J Surg.* 2025;49(1):15-23.
5. Nizida IVV, Di Gioia TSR, Martisn AMN, et al. Tuberculose da mama ou mastite granulomatosa? *The Brazilian Journal of Infectious Diseases.* 2023;27:3661.
6. Gautier N, Lalonde L, Tran-Thanh D, et al. Chronic granulomatous mastitis: imaging, pathology and management. *Eur J Radiol.* 2013;82:e165-75.
7. Erhan Y, Veral A, Kara E, et al. A clinicopathologic study of a rare clinical entity mimicking breast carcinoma: idiopathic granulomatous mastitis. *Breast.* 2000;9:52-6.
8. Lin C-H, Hsu C-W, Tsao T-Y, Chou J. Idiopathic granulomatous mastitis associated with risperidone-induced hyperprolactinemia. *Diagn Pathol.* 2012;7:2.
9. Nikolaev A, Blake CN, Carlson DL. Association between hyperprolactinemia and granulomatous mastitis. *Breast J.* 2016;22(2):224-31.
10. Fattahi AS, Amini G, Sajedi F, Mehrad-Majd H. Factors Affecting Recurrence of Idiopathic Granulomatous Mastitis: A Systematic Review. *Breast J.* 2023;2023:9947797.
11. . Bani-Hani KE, Yaghan RJ, Matalka II, Shatnawi NJ. Idiopathic granulomatous mastitis: time to avoid unnecessary mastectomies. *Breast J.* 2004;10(4):318-322.
12. Seo HRN, Na KY, Yim HE, et al. Differential diagnosis in idiopathic granulomatous mastitis and tuberculous mastitis. *J Breast Cancer.* 2012;15:111-8.
13. Montazer M, Dadashzadeh M, Moosavi Toomatari SE. Comparison of the Outcome of Low Dose and High-Dose Corticosteroid in the Treatment of Idiopathic Granulomatous Mastitis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2020;21(4):993-996.
14. Alper F, Karadeniz E, Güven F, et al. Comparison of the Efficacy of Systemic Versus Local Steroid Treatment in Idiopathic Granulomatous Mastitis: A Cohort Study. *J Surg Res.* 2022;278:86-92.
15. Çetin K, Sıkar HE, Göret NE, et al. Comparison of Topical, Systemic, and Combined Therapy With Steroids on Idiopathic Granulomatous Mastitis: A Prospective Randomized Study. *World J Surg.* 2019;43(11):2865-2873.
16. Chen X, Huang H, Huang H, Yong J, Zhu L, Chen Q, Tan L, et al. Ductal lavage followed by observation versus oral corticosteroids in idiopathic granulomatous mastitis: A randomized trial. *Nat Commun.* 2024 Oct 23;15(1):9144.
17. Kehribar DY, Duran TI, Polat AK, Ozgen M. Effectiveness of Methotrexate in Idiopathic Granulomatous Mastitis Treatment. *Am J Med Sci.* 2020;360(5):560-5.
18. Senol K, Ozsen M, Gokalp G, et al. Efficacy of azathioprine in reducing recurrence in idiopathic granulomatous mastitis. *Sci Rep.* 2025; 15:7391.



**SOCIEDADE DE
REUMATOLOGIA
DE BRASÍLIA**

