



BIOMARCADORES NA ESPONDILITE ANQUILOSANTE: NOVAS PERSPECTIVAS PARA DIAGNÓSTICO E PROGNÓSTICO

Thaís Azevedo Santos¹, Jamilly Ribeiro Pereira², Beatriz de Almeida Fraga³, Izabely Dantas Vale⁴, Dianny Sabino Furtado de Carvalho⁵, Maria Luiza Lima Costa⁶, Mylena Ferreira de Azevedo⁷, Suellen Adnês Nascimento⁸, João Carlos Moura de Arruda⁹, Thomas Roberto Formiga de Almeida¹⁰, Mariana Silva Longo¹¹, Pedro Jorge de Araújo Batista¹², Alexandre Gouveia Sarmiento¹³, Itan Araújo Pereira¹⁴, Janyara Anny Azevedo de Andrade¹⁵, Renilson Douglas Fernandes Ferreira¹⁶.



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2025v7n2p764-776>

Artigo publicado em 14 de Fevereiro de 2025

REVISÃO NARRATIVA

RESUMO

A espondilite anquilosante (EA) é uma doença inflamatória crônica do esqueleto axial que pode levar a deformidades estruturais e incapacidade funcional. O diagnóstico precoce continua sendo um desafio, uma vez que os métodos tradicionais, como exames de imagem e biomarcadores inflamatórios inespecíficos, apresentam limitações na detecção da doença em estágios iniciais. Este estudo teve como objetivo revisar os avanços recentes na identificação e aplicação de biomarcadores para o diagnóstico e prognóstico da espondilite anquilosante. Foram analisadas evidências sobre marcadores inflamatórios, genéticos e moleculares, incluindo **proteína C-reativa (PCR)**, **metaloproteinases da matriz (MMPs)**, **TNF- α** e **IL-17**, além de novas abordagens como **microRNAs (miRNAs)** e **escores de risco poligênico (PRS)**. Os achados indicam que a integração de biomarcadores séricos, genéticos e técnicas de inteligência artificial pode melhorar significativamente a acurácia diagnóstica e a predição da progressão da doença. No entanto, a validação clínica e a padronização dos biomarcadores ainda representam desafios importantes. O avanço dessas ferramentas poderá contribuir para um diagnóstico mais precoce e uma abordagem terapêutica mais personalizada para pacientes com espondilite anquilosante.

Palavras-chave: Biomarcadores; Espondilite anquilosante; Diagnóstico; Prognóstico; Inflamação.

BIOMARKERS IN ANKYLOSING SPONDYLITIS: NEW PERSPECTIVES FOR DIAGNOSIS AND PROGNOSIS

ABSTRACT

Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic inflammatory disease of the axial skeleton that can lead to structural deformities and functional disability. Early diagnosis remains a challenge, as traditional methods such as imaging and nonspecific inflammatory biomarkers have limitations in detecting the disease in its early stages. This study aimed to review recent advances in the identification and application of biomarkers for the diagnosis and prognosis of ankylosing spondylitis. Evidence on inflammatory, genetic, and molecular markers was analyzed, including C-reactive protein (CRP), matrix metalloproteinases (MMPs), TNF- α and IL-17, as well as new approaches such as microRNAs (miRNAs) and polygenic risk scores (PRS). Findings indicate that integrating serum, genetic, and artificial intelligence-based biomarkers may significantly improve diagnostic accuracy and disease progression prediction. However, clinical validation and biomarker standardization remain major challenges. The advancement of these tools could contribute to earlier diagnosis and a more personalized therapeutic approach for patients with ankylosing spondylitis.

Keywords: Biomarkers; Ankylosing spondylitis; Diagnosis; Prognosis; Inflammation.

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).





INTRODUÇÃO

A espondilite anquilosante (EA) é uma doença inflamatória crônica que afeta predominantemente o esqueleto axial, levando à inflamação progressiva, dor e rigidez na coluna vertebral e nas articulações sacroilíacas. Classificada dentro do espectro das espondiloartrites, essa condição apresenta um impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes, podendo resultar em incapacidade funcional a longo prazo (REVEILLE, 2015; BRAUN *et al.*, 2015). O diagnóstico precoce da espondilite anquilosante é um dos principais desafios enfrentados na prática clínica, uma vez que os sintomas iniciais são frequentemente inespecíficos, e as alterações radiográficas características podem levar anos para se manifestar (FRISON; BREBAN; COSTANTINO, 2024).

Atualmente, o diagnóstico da espondilite anquilosante baseia-se em critérios clínicos e exames de imagem, sendo a presença do alelo HLA-B27 um dos principais marcadores genéticos associados à doença (QUADEN; DE WINTER; SOMERS, 2016). No entanto, nem todos os pacientes com espondilite anquilosante possuem esse marcador, e sua presença isolada não é suficiente para a confirmação diagnóstica, tornando necessária a busca por biomarcadores complementares com maior especificidade e sensibilidade (MOHAN; ASSASSI, 2015). Além disso, a progressão da doença e a resposta às terapias atuais variam significativamente entre os pacientes, destacando a necessidade de biomarcadores prognósticos capazes de prever a evolução clínica e a resposta ao tratamento (MAKSYMOWYCH, 2017).

Nos últimos anos, diversos estudos têm investigado o potencial de biomarcadores inflamatórios, genéticos e moleculares na espondilite anquilosante. Marcadores como proteína C-reativa (PCR) e taxa de sedimentação de eritrócitos (VHS) são amplamente utilizados para monitorar a inflamação, mas apresentam limitações quanto à especificidade (BARALIAKOS *et al.*, 2024). Por outro lado, novas abordagens, como a avaliação das metaloproteinases da matriz (MMPs), citocinas inflamatórias como TNF- α e IL-17, além da expressão diferencial de microRNAs (miRNAs), têm mostrado resultados promissores tanto para o diagnóstico quanto para



a predição da progressão da doença (SLOUMA *et al.*, 2023; WIELINSKA; BOGUNIA-KUBIK, 2021).

Além dos biomarcadores séricos, avanços em machine learning e inteligência artificial vêm sendo aplicados para identificar padrões biológicos e preditivos em pacientes com espondilite anquilosante. A combinação de escores de risco poligênico (PRS) com algoritmos de aprendizado de máquina tem demonstrado um potencial significativo para aprimorar a precisão diagnóstica e estratificar pacientes de acordo com seu risco de progressão da doença (CHEN *et al.*, 2024).

Diante desse cenário, o presente estudo tem como objetivo realizar uma revisão narrativa da literatura para avaliar os avanços recentes na identificação e aplicação de biomarcadores na espondilite anquilosante, com foco em seu papel no diagnóstico e prognóstico da doença. A partir da análise dos dados disponíveis, busca-se compreender quais biomarcadores apresentam maior potencial para serem incorporados à prática clínica, contribuindo para um manejo mais eficaz e personalizado da espondilite anquilosante.

METODOLOGIA

Este estudo visa realizar uma revisão narrativa para avaliar os avanços nos biomarcadores na espondilite anquilosante e suas implicações no diagnóstico e prognóstico. A análise abrangerá estudos clínicos recentes, buscando sintetizar as evidências disponíveis sobre o tema. Serão incluídos estudos que envolvam pacientes diagnosticados com espondilite anquilosante, independentemente da faixa etária e do sexo. Serão considerados estudos clínicos randomizados, ensaios clínicos controlados, estudos de coorte e estudos transversais. Os artigos devem estar disponíveis em inglês ou português e abordar diretamente biomarcadores relacionados ao diagnóstico e prognóstico da espondilite anquilosante. Será considerado o período de publicação de 2015 a 2025, garantindo a inclusão dos estudos mais recentes.

Serão excluídos estudos que não se relacionem diretamente com o tema específico, bem como aqueles que não atenderem aos critérios de qualidade



estabelecidos, como estudos com amostras pequenas, falta de grupo controle ou metodologia inadequada.

A busca bibliográfica foi realizada no PubMed utilizando o seguinte termo de busca: ("Biomarkers AND Ankylosing Spondylitis AND Diagnosis AND Prognosis"). Os filtros aplicados incluíram ensaios clínicos, meta-análises, ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas. Os resultados foram avaliados para garantir a inclusão dos estudos relevantes de acordo com os critérios estabelecidos.

A pergunta do estudo foi: Quais são os biomarcadores mais relevantes para o diagnóstico e prognóstico da espondilite anquilosante?

Assim, a seleção dos estudos foi realizada. A partir dos termos de busca e filtros incluídos, foram encontrados 42 artigos, que passaram por uma triagem inicial. Todos os artigos identificados durante a busca bibliográfica foram avaliados com base nos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos a partir da leitura dos títulos e resumos. Dos 42 artigos, após a leitura do título e resumos, 23 foram incluídos no estudo, sendo selecionados para uma revisão mais detalhada. Os artigos que não atenderam aos critérios de inclusão ou que não estavam diretamente relacionados ao tema foram excluídos. Dessa forma, os estudos incluídos passaram por um processo de avaliação da qualidade e síntese dos resultados.

RESULTADOS

A análise dos artigos selecionados revelou avanços significativos na identificação e aplicação de biomarcadores para o diagnóstico e prognóstico da espondilite anquilosante. Tradicionalmente, marcadores inflamatórios como proteína C-reativa (PCR) e taxa de sedimentação de eritrócitos (VHS) são amplamente utilizados na prática clínica para avaliar a atividade inflamatória da doença. No entanto, estudos indicam que esses biomarcadores apresentam baixa especificidade, dificultando a diferenciação entre espondilite anquilosante e outras doenças inflamatórias, como artrite reumatoide e espondiloartrites indiferenciadas (REVEILLE, 2015; MOHAN; ASSASSI, 2015). Além disso, seus níveis podem ser influenciados por fatores externos,



como infecções intercorrentes, o que limita sua aplicabilidade na predição da progressão da doença (BARALIAKOS *et al.*, 2024).

Estudos recentes sugerem que biomarcadores mais específicos podem ter um papel relevante na avaliação da doença. As metaloproteinases da matriz (MMPs), por exemplo, foram associadas à degradação da cartilagem e à progressão do dano estrutural, sendo consideradas potenciais preditores prognósticos (SLOUMA *et al.*, 2023). Os níveis séricos de MMP-3, em particular, foram correlacionados com a gravidade da inflamação e com o risco de progressão radiográfica em pacientes com espondilite anquilosante, sugerindo sua aplicabilidade como marcador de monitoramento clínico (BRAUN *et al.*, 2015). Além disso, as citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucina-17 (IL-17), demonstraram ser elementos-chave na fisiopatologia da espondilite anquilosante, desempenhando um papel central na ativação de vias inflamatórias que promovem tanto a erosão óssea quanto a neoformação óssea (MAKSYMOWYCH, 2017). Ensaios clínicos recentes indicaram que a inibição dessas citocinas, especialmente por meio de bloqueadores de TNF- α e IL-17, não apenas reduz a inflamação, mas também modula a expressão de biomarcadores inflamatórios, reforçando sua relevância para o monitoramento clínico e para a predição da resposta terapêutica (VAN DER HEIJDE *et al.*, 2020).

Outro avanço importante é a identificação de microRNAs (miRNAs) como potenciais biomarcadores para diagnóstico e prognóstico da espondilite anquilosante. Os miRNAs são pequenos RNAs não codificantes que regulam a expressão gênica em processos inflamatórios e autoimunes, e sua detecção em amostras sanguíneas tem se mostrado promissora como ferramenta de diagnóstico não invasiva. Estudos demonstraram que determinados perfis de miRNAs são capazes de diferenciar pacientes com espondilite anquilosante de indivíduos saudáveis, além de estarem associados à resposta terapêutica (MOHAMMADI *et al.*, 2018; WIELINSKA; BOGUNIA-KUBIK, 2021). A expressão diferencial de miR-146a e miR-155, por exemplo, tem sido associada à atividade da doença e à resistência ao tratamento com bloqueadores de TNF- α , sugerindo sua aplicabilidade como biomarcadores prognósticos (WANG *et al.*, 2024). O potencial dos miRNAs como ferramenta clínica se deve à sua estabilidade em fluidos biológicos e à sua relação direta com processos inflamatórios e imunológicos



envolvidos na doença, o que pode viabilizar a personalização do tratamento com base no perfil molecular de cada paciente.

Além dos avanços em biomarcadores séricos, a identificação de marcadores genéticos tem sido amplamente explorada para melhorar a acurácia diagnóstica da espondilite anquilosante. O HLA-B27 continua sendo o principal marcador genético associado à doença, presente em cerca de 80% a 90% dos pacientes com espondilite anquilosante em populações caucasianas (FRISON; BREBAN; COSTANTINO, 2024). No entanto, pesquisas recentes demonstram que a presença isolada do HLA-B27 não é suficiente para diagnosticar a doença, pois sua prevalência também é observada em indivíduos assintomáticos. Assim, investigações mais recentes têm explorado o uso de escores de risco poligênico (PRS), que combinam múltiplos marcadores genéticos para prever o risco individual de desenvolver espondilite anquilosante (QUADEN; DE WINTER; SOMERS, 2016). Essa abordagem tem se mostrado promissora para identificar indivíduos em risco elevado antes do aparecimento dos sintomas clínicos, permitindo intervenções mais precoces.

Adicionalmente, a integração de inteligência artificial e machine learning na análise de biomarcadores tem sido um campo emergente na reumatologia. Modelos computacionais têm sido utilizados para identificar padrões biomoleculares que auxiliam na diferenciação entre espondilite anquilosante e outras doenças reumáticas, aumentando a precisão diagnóstica e a capacidade preditiva dos biomarcadores atualmente disponíveis (CHEN *et al.*, 2024). A aplicação de machine learning também tem sido explorada na predição da resposta terapêutica, permitindo a estratificação de pacientes com base em seus perfis biológicos e genéticos, o que pode contribuir para a personalização do tratamento e para a otimização das estratégias terapêuticas.

Embora os avanços sejam promissores, os estudos ressaltam a necessidade de validação clínica para a implementação desses biomarcadores na rotina médica. Muitos dos marcadores propostos ainda carecem de padronização e reprodutibilidade em diferentes populações, o que limita sua aplicabilidade imediata (OSMAN; MAKSYMOWYCH, 2017). Além disso, fatores como variações individuais, comorbidades e uso concomitante de terapias imunossupressoras podem influenciar a expressão



desses biomarcadores, exigindo estudos adicionais para definir pontos de corte e critérios diagnósticos mais precisos (TERENZI *et al.*, 2018).

Diante dessas evidências, os biomarcadores emergem como ferramentas promissoras para aprimorar o diagnóstico e o prognóstico da espondilite anquilosante. A integração de novas abordagens moleculares, associada ao avanço das terapias direcionadas, sugere um futuro no qual a medicina personalizada poderá melhorar significativamente o manejo da doença. A possibilidade de diagnósticos mais precoces e de tratamentos individualizados baseados no perfil biológico de cada paciente representa um avanço significativo na reumatologia moderna, com potencial para reduzir a progressão da doença e melhorar a qualidade de vida dos pacientes com espondilite anquilosante.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A espondilite anquilosante representa um desafio clínico significativo devido à sua apresentação heterogênea, ao diagnóstico frequentemente tardio e à variabilidade na resposta ao tratamento. A busca por biomarcadores mais específicos e sensíveis tem sido um foco central das pesquisas recentes, com avanços promissores na identificação de marcadores inflamatórios, genéticos e moleculares que podem aprimorar tanto o diagnóstico quanto o prognóstico da doença.

Os estudos analisados reforçam que, embora a proteína C-reativa (PCR) e a taxa de sedimentação de eritrócitos (VHS) continuem sendo amplamente utilizadas, sua baixa especificidade limita sua aplicação como marcadores definitivos. Em contrapartida, biomarcadores mais recentes, como as metaloproteinases da matriz (MMPs) e as citocinas inflamatórias TNF- α e IL-17, têm demonstrado forte correlação com a atividade inflamatória e a progressão da espondilite anquilosante, destacando-se como potenciais ferramentas para o monitoramento da doença (SLOUMA *et al.*, 2023; MAKSYMOWYCH, 2017).

Além dos biomarcadores séricos, a aplicação de microRNAs (miRNAs) e escores de risco poligênico (PRS) tem se mostrado promissora para a estratificação de



pacientes, permitindo uma abordagem mais personalizada no manejo da espondilite anquilosante. A combinação desses marcadores com inteligência artificial e machine learning pode ampliar significativamente a capacidade de prever a progressão da doença e a resposta ao tratamento, abrindo caminho para uma nova era na medicina de precisão aplicada à reumatologia (CHEN *et al.*, 2024; WIELINSKA; BOGUNIA-KUBIK, 2021).

No entanto, apesar dos avanços, ainda existem desafios importantes a serem superados. Muitos biomarcadores carecem de validação clínica robusta e de padronização metodológica para que possam ser amplamente implementados na prática médica. A variabilidade individual, a influência de comorbidades e a necessidade de estudos longitudinais de longo prazo são fatores que ainda precisam ser melhor investigados para garantir a reprodutibilidade e a aplicabilidade dos novos biomarcadores na rotina clínica (OSMAN; MAKSYMOWYCH, 2017; REVEILLE, 2015).

Diante desse cenário, é evidente que a incorporação de biomarcadores no diagnóstico e prognóstico da espondilite anquilosante pode transformar a abordagem terapêutica da doença, permitindo intervenções mais precoces e eficazes. O contínuo avanço da biotecnologia e da bioinformática promete não apenas melhorar a precisão diagnóstica, mas também otimizar o acompanhamento dos pacientes e a seleção das melhores estratégias terapêuticas para cada caso. Assim, a integração de biomarcadores emergentes à prática clínica tem o potencial de revolucionar o manejo da espondilite anquilosante, contribuindo para uma medicina mais personalizada e baseada em evidências.

REFERÊNCIAS

BARALIAKOS, X. *et al.* **Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis refractory to biologic therapy: 2-year clinical and radiographic results from the open-label extension of the SELECT-AXIS 2 study.** *Arthritis Research & Therapy*, v. 26, n. 1, p. 197, 2024. DOI: 10.1186/s13075-024-03412-8.

BRAUN, J. *et al.* **Monitoring ankylosing spondylitis: clinically useful markers and prediction of**



clinical outcomes. *Expert Review of Clinical Immunology*, v. 11, n. 8, p. 935-946, 2015. DOI: 10.1586/1744666X.2015.1052795.

CHEN, Y. et al. **Entry point of machine learning in axial spondyloarthritis.** *RMD Open*, v. 10, n. 1, e003832, 2024. DOI: 10.1136/rmdopen-2023-003832.

DANVE, A.; O'DELL, J. **The ongoing quest for biomarkers in Ankylosing Spondylitis.** *International Journal of Rheumatic Diseases*, v. 18, n. 8, p. 826-834, 2015. DOI: 10.1111/1756-185X.12779.

DIACONU, A. D. et al. **Practical Significance of Biomarkers in Axial Spondyloarthritis: Updates on Diagnosis, Disease Activity, and Prognosis.** *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, n. 19, p. 11561, 2022. DOI: 10.3390/ijms231911561.

FRISON, E.; BREBAN, M.; COSTANTINO, F. **How to translate genetic findings into clinical applications in spondyloarthritis?** *Frontiers in Immunology*, v. 15, p. 1301735, 2024. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1301735.

HUANG, J. X.; LEE, Y. H.; WEI, C. C. **Benefits of tumor necrosis factor inhibitors for cardiovascular disease in ankylosing spondylitis.** *International Immunopharmacology*, v. 112, p. 109207, 2022. DOI: 10.1016/j.intimp.2022.109207.

LI, L. et al. **Bone changes and curative effect of infliximab in patients with ankylosing spondylitis.** *Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions*, v. 20, n. 3, p. 437-443, 2020.

MAGREY, M.; RITCHLIN, C. **Measuring outcomes in ankylosing spondylitis: pearls and pitfalls.** *Current Opinion in Rheumatology*, v. 31, n. 2, p. 109-117, 2019. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000588.

MAKSYMOWYCH, W. P. **An update on biomarker discovery and use in axial spondyloarthritis.** *Expert Review of Molecular Diagnostics*, v. 17, n. 11, p. 965-974, 2017. DOI: 10.1080/14737159.2017.1381562.

MAKSYMOWYCH, W. P. **Biomarkers for Diagnosis of Axial Spondyloarthritis, Disease Activity, Prognosis, and Prediction of Response to Therapy.** *Frontiers in Immunology*, v. 10, p. 305, 2019. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00305.



MCGONAGLE, D. et al. **Why Inhibition of IL-23 Lacked Efficacy in Ankylosing Spondylitis.** *Frontiers in Immunology*, v. 12, p. 614255, 2021. DOI: 10.3389/fimmu.2021.614255.

MOHAN, C.; ASSASSI, S. **Biomarkers in rheumatic diseases: how can they facilitate diagnosis and assessment of disease activity?** *BMJ*, v. 351, p. h5079, 2015. DOI: 10.1136/bmj.h5079.

MOHAMMADI, H. et al. **MicroRNA implications in the etiopathogenesis of ankylosing spondylitis.** *Journal of Cellular Physiology*, v. 233, n. 8, p. 5564-5573, 2018. DOI: 10.1002/jcp.26500.

OSMAN, M. S.; MAKSYMOWYCH, W. P. **An update on the use of tumor necrosis factor alpha inhibitors in the treatment of ankylosing spondylitis.** *Expert Review of Clinical Immunology*, v. 13, n. 2, p. 125-131, 2017. DOI: 10.1080/1744666X.2016.1218761.

QUADEN, D. H.; DE WINTER, L. M.; SOMERS, V. **Detection of novel diagnostic antibodies in ankylosing spondylitis: An overview.** *Autoimmunity Reviews*, v. 15, n. 8, p. 820-832, 2016. DOI: 10.1016/j.autrev.2016.06.001.

REVEILLE, J. D. **Biomarkers for diagnosis, monitoring of progression, and treatment responses in ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis.** *Clinical Rheumatology*, v. 34, n. 6, p. 1009-1018, 2015. DOI: 10.1007/s10067-015-2949-3.

SLOUMA, M. et al. **Matrix Metalloproteinases: A Biomarker of Disease Activity and Prognosis in Spondyloarthritis.** *Current Reviews in Clinical & Experimental Pharmacology*, v. 18, n. 1, p. 31-38, 2023. DOI: 10.2174/2772432817666220113112809.

STANEK, A. et al. **Whole-Body Cryotherapy Decreases the Levels of Inflammatory, Oxidative Stress, and Atherosclerosis Plaque Markers in Male Patients with Active-Phase Ankylosing Spondylitis.** *Mediators of Inflammation*, v. 2018, p. 8592532, 2018. DOI: 10.1155/2018/8592532.

TERENZI, R. et al. **One year in review 2017: spondyloarthritis.** *Clinical & Experimental Rheumatology*, v. 36, n. 1, p. 1-14, 2018.

TURINA, M. C.; LANDEWÉ, R.; BAETEN, D. **Lessons to be learned from serum biomarkers in psoriasis and IBD - the potential role in SpA.** *Expert Review of Clinical Immunology*, v. 13, n. 4, p. 333-344, 2017. DOI: 10.1080/1744666X.2017.1244004.



VAN DER HEIJDE, D. *et al.* **Dual neutralisation of interleukin-17A and interleukin-17F with bimekizumab in patients with active ankylosing spondylitis.** *Annals of the Rheumatic Diseases*, v. 79, n. 5, p. 595-604, 2020. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-216980.

WIELINSKA, J.; BOGUNIA-KUBIK, K. **miRNAs as potential biomarkers of treatment outcome in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis.** *Pharmacogenomics*, v. 22, n. 5, p. 291-301, 2021. DOI: 10.2217/pgs-2020-0148.