




C A P Í T U L O 4

ANÁLISE DAS DIFERENTES CLASSES DE BIOMARCADORES PARA A CARACTERIZAÇÃO LABORATORIAL DA ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.334172510074>

Amanda Perim Teixeira

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/1365522657200349>

Delise Fan

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/1029118540163726>

Esther Resende Bussinger

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/7942238915557333>

Giulia Corrêa Moreira de Almeida

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Lattes: <https://lattes.cnpq.br/5209596496396450>

Noemí Nascimento Ferreira

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/7676630060076880>

Pâmella de Souza Câmara Fontes

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/6732163118622381>

Leonardo Paes Cinelli

Universidade Federal do Rio de Janeiro

ORCID: 0000-0002-5104-2572

Clemilson Berto Junior

Universidade Federal do Rio de Janeiro
ORCID: 0000-0001-9123-3536

Edezio Ferreira da Cunha-Júnior

Universidade Federal do Rio de Janeiro
ORCID: 0000-0002-2833-1771

RESUMO: A Artrite Idiopática Juvenil (AIJ) é um grupo heterogêneo de doenças autoimunes que acometem crianças e adolescentes, caracterizadas por artrite crônica de causa desconhecida. A correta classificação e acompanhamento da AIJ requerem ferramentas sensíveis, sendo os biomarcadores laboratoriais fundamentais para diagnóstico, prognóstico e monitoramento da atividade inflamatória. Este capítulo realiza uma revisão integrativa da literatura com foco nas diferentes classes de biomarcadores utilizados na prática clínica e os potenciais novos marcadores para a caracterização laboratorial da AIJ. São discutidos os biomarcadores clássicos, como fator reumatoide (FR), anticorpos contra o peptídeo citrulinado cíclico (anti-CCP), proteína C reativa (PCR) e velocidade de hemossedimentação (VHS), além de citocinas inflamatórias (IL-6, IL-17A, IL-10, entre outras), proteínas da família S100, marcadores genéticos e quimiocinas. A utilização de novos biomarcadores permite um manejo mais preciso e individualizado, favorecendo decisões clínicas mais eficazes e alinhadas ao perfil de cada paciente.

PALAVRAS-CHAVE: Artrite Idiopática Juvenil, biomarcadores e diagnóstico laboratorial

Analysis of Biomarker Classes for the Laboratory Characterization of Juvenile Idiopathic Arthritis

ABSTRACT: Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) is a heterogeneous group of autoimmune diseases that affect children and adolescents, characterized by chronic arthritis of unknown cause. Accurate classification and monitoring of JIA require sensitive tools, with laboratory biomarkers playing a fundamental role in diagnosis, prognosis, and assessment of inflammatory activity. This chapter presents an integrative literature review focusing on the different classes of biomarkers used in clinical practice, as well as potential new markers for the laboratory characterization of JIA. Classical biomarkers such as rheumatoid factor (RF), anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (anti-CCP), C-reactive protein (CRP), and erythrocyte sedimentation rate (ESR) are discussed, along with inflammatory cytokines (IL-6, IL-17A, IL-10,

among others), S100 protein family members, genetic markers and chemokines. The use of new biomarkers enables more precise and individualized management, supporting more effective clinical decisions tailored to each patient's profile.

KEYWORDS: Juvenile Idiopathic Arthritis, biomarkers and laboratory diagnosis

INTRODUÇÃO

A Artrite Idiopática Juvenil (AIJ) é um grupo heterogêneo de doenças autoimunes caracterizadas pela presença de artrite crônica (com duração maior do que seis semanas), de origem desconhecida e que se inicia antes dos 16 anos de idade. Esta enfermidade pode causar danos articulares graves e comprometer o crescimento esquelético e a capacidade funcional do paciente (Cetrelli et al., 2024). Em 2001, a Liga Internacional de Associações de Reumatologia definiu sete subtipos de AIJ: oligoartrite, poliartrite com fator reumatoide (FR) positivo ou negativo, artrite sistêmica, artrite psoriática, artrite relacionada à entesite e artrite indiferenciada (Petty et al., 2004; Thatayatikom; Modica; De Leucio, 2025a). Essa classificação é importante pois o curso clínico e o padrão inflamatório articular variam conforme a categoria da doença e podem se alterar, visto que cada subtipo possui características clínicas, genéticas e prognósticas distintas (Thatayatikom; Modica; De Leucio, 2025b).

Como medidas de resultados clínicos da doença, utiliza-se a ferramenta intitulada Escore de Atividade da Doença da Artrite Juvenil (*Juvenile Arthritis Disease Activity Score - JADAS*), publicada e validada em 2009, que tem sua pontuação composta para a atividade da doença, o número de articulações acometidas e se a mesma se classifica em oligo ou poliarticular (Balay-Dustrude; Sheno, 2023; Consolaro et al., 2009).

As evidências atuais apontam para uma interação complexa entre diferentes células do sistema imunológico e moléculas anti e pró-inflamatórias, que desencadeiam o processo imunopatológico responsável pela inflamação articular e pelo dano tecidual característico da AIJ. Durante a fase ativa da doença, predominam os biomarcadores pró-inflamatórios, enquanto na remissão observa-se maior presença de biomarcadores anti-inflamatórios e regulatórios (Cetrelli et al., 2024).

Atualmente, um dos principais desafios é prever o curso da doença, a resposta ao tratamento e o risco de recidivas após a suspensão da medicação. Diante disso, torna-se evidente a necessidade de biomarcadores que auxiliem na tomada de decisões clínicas (Altobelli et al., 2021). Embora biomarcadores como FR e anticorpo anti-peptídeo citrulinado cíclico (anti-CCP) sejam atualmente os mais utilizados na prática clínica, outros como interleucinas 17A e 10 (IL-17A e IL-10), calprotectina sérica, Fator Neurotrófico Derivado de Células Gliais (GDNF) têm se mostrado promissores como biomarcadores prognósticos e podem representar alternativas importantes no futuro.

Considerando o exposto, este capítulo tem como objetivos apresentar os biomarcadores utilizados como rotina, assim como descrever os potenciais biomarcadores para a caracterização laboratorial das AIJs na prática clínica.

METODOLOGIA

Este estudo seguiu um delineamento de revisão integrativa da literatura, com o objetivo de identificar quais diferentes classes de biomarcadores têm sido exploradas na literatura científica para a caracterização laboratorial da AIJ. Após a definição do tema, foram definidos os descritores utilizados na busca bibliográfica com o uso de operadores booleanos para restringir e refinar os resultados. Por conseguinte, a busca foi conduzida na base de dados PubMed Central, no dia 16 de abril de 2025. Os artigos selecionados foram restritos ao intervalo de publicação compreendido entre 22 de abril de 2020 e 16 de abril de 2025 e foram usadas as palavras chaves e aplicados os critérios de inclusão, sendo eles artigos originais, artigos relacionados a biomarcadores de inflamação e estudos relacionados a AIJ. Já os critérios de exclusão estão descritos na Figura 1.

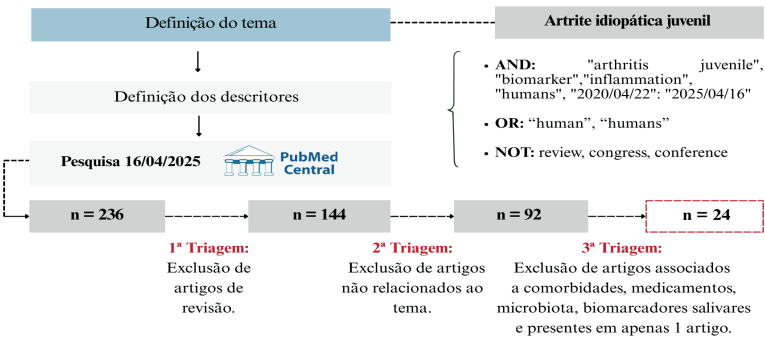


Figura 1. Metodologia utilizada para pesquisa bibliográfica. Representação esquemática do processo de busca, triagem e seleção dos artigos científicos utilizados na revisão, de acordo com a base de dados PubMed Central e critérios de inclusão e exclusão aplicados.

BIOMARCADORES CLÁSSICOS

Atualmente, seguindo as diretrizes brasileiras de reumatologia, utiliza-se a dosagem do FR como um exame laboratorial adequado para o diagnóstico e a estratificação de prognóstico da artrite reumatoide (AR). Nesse sentido, o FR pode ser caracterizado como um anticorpo dirigido contra a porção Fc da IgG. Classicamente associado à AR, é encontrado no soro de cerca de 70% dos pacientes e correlaciona-

se estatisticamente com pior prognóstico. Níveis mais elevados estão associados com doença agressiva, com presença de nódulos reumatóides e manifestações extra-articulares. Individualmente, o valor diagnóstico do FR é limitado, já que 30%-50% dos pacientes, no início do quadro, podem ser soronegativos para esse autoanticorpo (Mota et al., 2011).

Em segundo plano, diversos autoanticorpos emergiram como ferramenta diagnóstica importante para a AR, com sensibilidade semelhante e especificidade superior a do FR, dentre eles encontram-se os anticorpos contra peptídeos citrulinados cíclicos (Anti-CCP), os quais demonstraram maior aplicabilidade clínica. Quanto à ele refere-se a um exame com 70%-75% de sensibilidade, com cerca de 95% de especificidade, sendo útil sobretudo no subgrupo de pacientes com artrite na fase inicial e FR negativo. Os anti-CCP são detectados muito precocemente na evolução da AR e podem ser usados como indicador de progressão e prognóstico da doença (Mota et al., 2011).

A avaliação da atividade da AIJ envolve marcadores laboratoriais de inflamação amplamente validados na prática clínica. Entre os principais, junto ao FR e anti-CCP, estão a velocidade de hemossedimentação (VHS) e a proteína C reativa (PCR), que são considerados marcadores de fase aguda (Keskitalo et al., 2022).

Glerup e colaboradores (2024), em seus achados, evidenciaram que os níveis elevados de VHS estão associados a uma maior probabilidade de atividade sustentada da doença em um acompanhamento de 12 meses. Os níveis basais da VHS encontram-se elevados em pacientes com AIJ. Além disso, demonstra-se um aumento nesses níveis em casos de AIJ sistêmica, indicando uma atividade inflamatória mais intensa nesse subtipo de doença (Ganeva et al., 2021; Keskitalo et al., 2022; Zhang et al., 2025; Ganeva et al., 2021), comparou os níveis dos biomarcadores entre pacientes com doença ativa ($n = 228$) e aqueles com doença inativa ($n = 32$) na visita de 3 meses. A VHS se encontrava com valor duas vezes maior nos pacientes com a doença ativa (mediana de 12 [intervalo de 7–19] vs. 6 [4–12,5] mm/h, $p < 0,001$). Demonstrando, assim, que esse marcador é mais sensível quando a inflamação está mais acentuada, visto que a maior diferença foi observada especialmente nos pacientes com atividade moderada a alta. Resultados conflitantes foram descritos por Zhang et al., (2025), onde os níveis de VHS apresentaram uma tendência de aumento entre os grupos clínicos analisados, com mediana de 58,00 mm/h no grupo controle 1 ($n = 89$), 64,00 mm/h no grupo controle 2 ($n = 32$) e 75,00 mm/h no grupo controle 3 ($n = 44$). Apesar dessa elevação progressiva, a diferença entre os grupos não foi estatisticamente significativa ($p = 0,135$), sugerindo que, embora possa haver uma relação com a gravidade ou o fenótipo da dor, os valores de VHS não diferem de forma robusta entre os subgrupos analisados neste estudo. Além disso, diversos autores, descrevem que mesmo em estudos iniciais, observou-se

que os níveis de PCR e VHS estavam consistentemente elevados apenas na AIJ sistêmica, com resultados irregulares na forma poliarticular, onde eles geralmente se correlacionam entre si, mas não com a atividade da doença (Glerup et al, 2024; Winsz-Szczotka et al, 2024).

Resultados mais recentes demonstram o valor questionável da PCR e da VHS como marcadores de desfechos em longo prazo, como citado na Tabela 1, demonstrando a necessidade de novas medidas que melhor reflitam as experiências e perspectivas do paciente (Balay-Dustrude; Shenoi, 2023).

Além do surgimento dos primeiros sinais antes dos 16 anos de idade, o diagnóstico e classificação da AIJ baseiam-se em diversos recursos, incluindo os biomarcadores clássicos já citados, conforme apresentado nos critérios das diretrizes de 2013. Esses critérios, adaptados de Henrique Da Mota, estão sintetizados na Tabela 2, que detalha os parâmetros essenciais para o diagnóstico e classificação da doença (Henrique Da Mota et al., 2013). A AIJ é um grupo heterogêneo de doenças autoimunes caracterizadas pela presença de artrite crônica (com duração maior do que seis semanas), de origem desconhecida e que se inicia antes dos 16 anos de idade. Esta doença pode causar danos articulares graves e comprometer o crescimento esquelético e a capacidade funcional do paciente (Cetrelli et al., 2024).

GRUPO	PONTUAÇÃO	VALORES DE REFERÊNCIA
Acometimento articular		
1 grande articulação	0	
2-10 grandes articulações	1	
1-3 pequenas articulações	2	
4-10 pequenas articulações	3	
>10 articulações (pelo menos uma pequena articulação)	5	
Sorologia*		
FR e Anti-CCP	0	FR < 20 U/mL Anti-CCP < 20 U/mL
FR ou Anti-CCP em baixos títulos	2	FR > 20 U/mL Anti-CCP > 60–100 U/mL
FR ou Anti-CCP em altos títulos	3	FR > 20 U/mL Anti-CCP > 100 U/mL
Provas de atividades inflamatórias*		

VHS e PCR normais	0	PCR < 0,5 mg/dL VHS: homens < 10 mm/h; mulher < 20 m/h
VHS e PCR alterados	1	PCR > 0,5 mg/dL VHS: homens > 10 mm/h; mulher > 20 m/h
Duração dos sintomas		
Duração < 6 semanas	0	
Duração dos sintomas ≥ 6 semanas	1	

A pontuação ≥ 6 é necessária para classificação definitiva de paciente com AR.

Legenda: FR: Fator Reumatoide; Anti-CCP: Anticorpos anti-peptídeos citrulinados cíclicos; VHS: Velocidade de hemossedimentação; PCR: Proteína C reativa. *Pelo menos um resultado é necessário

Tabela 1. Critérios das Diretrizes de 2013 para Classificação de Artrite Reumatoide. Adaptado de Henrique Da Mota et al., 2013 e Cetrelli et al., 2024.

NOVOS BIOMARCADORES APLICADOS A AIJ

CITOCINAS

IL-10

No contexto da AIJ, diferentes estudos apontam que alterações nos níveis séricos e polimorfismos genéticos relacionados a essa citocina podem influenciar a gravidade clínica e a evolução da doença. Em uma coorte de longo prazo, Glerup et al. (2024) observaram que níveis elevados de IL-10 na fase inicial da doença estavam associados a uma maior atividade inflamatória e à manutenção da doença ativa após 18 anos de acompanhamento, reforçando o papel da IL-10 como marcador de inflamação crônica, especialmente em conjunto com outras citocinas como IL-6 e IL-17A. O estudo avaliou 16 biomarcadores inflamatórios em 236 pacientes com AIJ, e embora os dados quantitativos específicos para IL-10 não tenham sido detalhados, a análise estatística evidenciou que concentrações elevadas desta citocina estão associadas à persistência da doença ao longo do tempo.

Por outro lado, Möttönen et al. (2024a) destacaram a influência de polimorfismos no gene promotor de IL-10, além de sugerirem que a produção reduzida dessa citocina, associada a esses polimorfismos, pode contribuir para um controle inadequado da resposta inflamatória, principalmente nas formas oligoarticular e poliarticular da doença. Adicionalmente, Zhang et al. (2025) exploraram a relação

entre os níveis séricos de IL-10 e os diferentes padrões de dor em pacientes com AIJ sistêmica, evidenciando que concentrações mais elevadas dessa citocina estavam associadas a quadros de dor mais intensa e com maior comprometimento funcional, sugerindo um possível envolvimento da IL-10 na modulação da dor inflamatória nesses indivíduos. Embora os valores de IL-10 não tenham sido relatados no estudo, os autores apontaram uma correlação estatística entre o aumento dos níveis dessa citocina e os escores clínicos de dor e comprometimento funcional.

IL-17A

Através de um estudo realizado com uma coorte de 266 crianças recém-diagnosticadas com AIJ, Ganeva et al. (2021) constataram que níveis séricos elevados de IL-17A, mensurados no início da doença, estavam associados a um risco aumentado de persistência da atividade da AIJ após 12 meses, especialmente em pacientes com perfil imunológico caracterizado por maior ativação da via Th17. Corroborando tais achados, Glerup et al. (2024) também identificaram a IL-17A como um dos biomarcadores associados à manutenção da atividade inflamatória em longo prazo. No acompanhamento de uma coorte com 236 pacientes, os autores analisaram um conjunto de citocinas logo no início da doença e perceberam que níveis elevados de IL-17A, associados a IL-10 e IL-6, estavam associados à inflamação mesmo após 18 anos. Adicionalmente, Möttönen et al. (2024a) investigaram a associação entre polimorfismos no gene da IL-17A e a suscetibilidade à AIJ, evidenciando que determinadas variantes genéticas estavam vinculadas a níveis séricos mais elevados dessa citocina e a um risco aumentado para o desenvolvimento das formas oligoarticular e poliarticular da doença.

Por outro lado, Verweyen et al., (2023), ao realizarem análise de expressão gênica em células imunes de pacientes com AIJ sistêmica, não observaram alterações diretas nos níveis de IL-17A, mas evidenciaram a ativação de vias inflamatórias relacionadas ao eixo Th17, sugerindo um papel indireto dessa citocina na modulação da resposta imune, sobretudo em casos com manifestações graves, como a síndrome de ativação macrofágica (MAS).

IL-18

Essa citocina tem sido apontada como um importante biomarcador inflamatório na AIJ, apresentando variações consideráveis entre os diferentes subtipos da doença. No estudo conduzido por Ganeva et al., (2021), foram identificadas concentrações séricas significativamente elevadas de IL-18 em pacientes com a forma sistêmica da AIJ, quando comparados aos demais grupos, sugerindo uma associação entre o aumento dessa citocina e a gravidade clínica associada a essa forma da doença.

De maneira semelhante, Glerup et al., (2024), também relataram níveis acentuadamente superiores de IL-18 nos casos sistêmicos, além de descreverem uma redução gradual desses valores ao longo de 18 anos de acompanhamento, indicando uma possível correlação entre a atividade inflamatória inicial e a evolução da doença a longo prazo.

Em contraste com esses resultados, Elfving et al., (2023), analisaram a expressão de proteínas plasmáticas em pacientes com AIJ, mas, diferentemente dos estudos anteriores, não relataram aumento expressivo de IL-18 nas amostras avaliadas, nem correlação direta com a atividade da doença ou com a intensidade da dor.

IL-6

Os estudos analisados concordam que os níveis da IL-6 apresentam elevação associada à AIJ e seus subtipos (Elfving et al., 2023; Ganeva et al., 2021; Glerup et al., 2024; Möttönen et al., 2024a; Qu et al., 2021). Tanto Elfving et al., (2023), (51 pacientes com AIJ e 18 saudáveis), quanto Qu et al., (2021), (21 pacientes com AIJ e 60 saudáveis), chegaram à conclusão que essa citocina está em níveis elevados em pacientes com AIJ quando comparados com o grupo de controle saudável. Möttönen et al, 2024, em seu estudo com pacientes com diferentes subtipos de AIJ, obteve o resultado da concentração de IL-6 de 264,24 pg/mL em pacientes com poliartrite (n=34), enquanto os outros subtipos apresentaram concentrações de 39,06 pg/mL e 38,27 pg/mL para o grupo com oligoartrite (n=51) e artrite relacionada à entese (n=10). Glerup et al, 2024, compara pacientes de AIJ sistêmica (n=10) com pacientes de AIJ não sistêmica (n=226), observando uma mediana no nível sérico maior no primeiro grupo (11,5 pg/mL) do que no segundo (6,7 pg/mL). Para uma melhor comparação entre esses dois estudos, foi montada a Tabela 2 com os resultados obtidos.

Já Ganeva et al, 2021, percebeu que os níveis basais dessa citocina se apresentam mais elevados em pacientes com doença mais ativa ou que mantiveram inflamação após 12 meses. Apesar disso, Zhang et al, 2024, em seu estudo sobre fenótipos de dor de pacientes com AIJs recém-diagnosticados, aponta que os níveis de IL-6 não demonstraram diferenças significativas entre os fenótipos de dor, ficando em todas as classes de dor entre 40,54 e 45,36 pg/mL (n=165). De modo geral, esta citocina pode ser utilizada como biomarcador, ajudando no diagnóstico e manejo da AIJ (Glerup et al., 2024).

Subtipo de artrite	Mediana de concentração de IL-6 (pg/mL)	N de pacientes com o subtipo	Referência
Poliartrite	264,24	34	Möttönen et al, 2024
Oligoartrite	39,06	51	Möttönen et al, 2024
Artrite relacionada à entese	38,27	10	Möttönen et al, 2024
AII sistêmica	11,5	10	Glerup et al, 2024
AII não sistêmica	6,7	226	Glerup et al, 2024

Tabela 2. Comparação entre os estudos que relacionam a concentração de IL-6 com os subtipos de artrite. Adaptado de Möttönen et al, 2024 e Glerup et al, 2024.

PROTEÍNAS LIGADORAS DE CÁLCIO

Família S100A8/A9 e A12

Estudos recentes têm apontado o papel central das proteínas da família S100, especialmente a calprotectina (S100A8/A9) e a S100A12, como biomarcadores inflamatórios relevantes na AIJ, sobretudo na forma sistêmica da doença. A calprotectina S100A8/A9 é um complexo heterodimérico formado pelas subunidades S100A8 e S100A9 e é sintetizado principalmente por neutrófilos e monócitos ativados. Indivíduos saudáveis apresentam baixos níveis desse biomarcador, porém são encontrados de forma expressiva em pacientes com AIJ ativa, como relatado por Krainer et al., (2023).

Do mesmo modo, Backlund, Venge e Berntson (2021) destacaram uma correlação entre os níveis de S100A8/A9 e a intensidade do processo inflamatório, reforçando seu potencial como biomarcador da atividade da doença. Adicionalmente, estudos conduzidos por Ganeva et al., (2021), e La et al., (2021), relataram que os níveis dessa proteína são ainda mais elevados nos casos de AIJ sistêmica, o que permite distinguir as diferentes formas ativas da doença. Ainda, S100A12 tem sido estudada como um biomarcador inflamatório com potencial clínico para diagnóstico e diferenciação entre subtipos da doença.

Em estudos avaliados por Glerup et al., (2024), Ganeva et al., (2021), e Krainer et al., (2023), os autores demonstraram que os níveis séricos de S100A12 são mais elevados em pacientes com a forma sistêmica da doença, em comparação àqueles com formas não sistêmicas ou em remissão. Além disso, Qu et al., (2021) reforçaram o potencial da calprotectina como biomarcador de resposta ao tratamento, evidenciando sua utilidade no monitoramento da evolução da doença.

QUIMIOCINAS

LIGANTE 2 DA QUIMIOCINA COM MOTIVO CC (CCL2)

CCL2, também conhecido como MCP-1, é uma quimiocina envolvida no recrutamento de monócitos para locais de inflamação. O CCL2 foi um dos biomarcadores previamente identificado como marcador correlacionado com a atividade da doença, e sua inclusão no painel de biomarcadores foi baseada em estudos anteriores de multiplexagem de citocinas (Ganeva et al., 2021). Além disso, aparece entre as proteínas com maior importância na separação entre os grupos (SJA ativo, inativo e controles saudáveis), identificada via análise de floresta aleatória com importância de 0,0194 e precisão preditiva de 90,6%. Tal resultado sugere que o CCL2 possui um potencial discriminativo como biomarcador diagnóstico da AIJ (Qu et al., 2021).

LIGANTE 11 DA QUIMIOCINA COM MOTIVO CXC (CXCL11)

CXCL11 é uma quimiocina induzida por IFN γ que provoca atividade quimiotática em células T ativadas por interleucina. Segundo Qu et al., (2021), a CXCL11 atua como um biomarcador inflamatório na AIJ, no qual foi diferencialmente expressa em AIJ sistêmica ativa em comparação aos controles saudáveis, sendo regulada positivamente com o $p < 0,05$ e se mostrou significativamente aumentada, principalmente em pacientes com MAS, uma complicação grave da AIJ sistêmica. Além disso, no estudo que avaliava o curso da doença em pacientes recém diagnosticados ($n=266$) ao longo do período de 12 meses, não demonstrou relevância estatística como um possível marcador preditivo ou prognóstico. (Ganeva et al., 2021).

BIOMARCADORES PREDITIVOS

No estudo de Möttönen et al., (2024a), todos os pacientes positivos para a doença ($n = 98$) apresentaram polimorfismos em *IL-17A* e *IL-10* na patogênese da AIJ. Demonstraram que o portador de genótipos variantes rs2275913 (AG/AA) ou rs8193036 de *IL-17A* (CT/CC) e genótipos variantes rs1800896 de *IL-10* (TC/CC) aumenta o risco de AIJ e, especificamente, o risco de poliartrite soronegativa é aumentado no fundo da variante rs8193036 de *IL-17A*. Além disso, o alelo menor A rs2275913 da *IL-17A* foi identificado como um fator de risco para os tipos de oligoartrite e poliartrite da AIJ. Foi-se, ainda, evidenciado que o genótipo da variante *IL-10* rs1800871 pode estar relacionado a uma melhor resposta ao tratamento em 1 ano.

No que cunha os termos, (AG/AA); (CT/CC); (TC/CC), estes correspondem à distribuição dos genótipos do polimorfismo.

Ding et al., (2024), exploraram e identificaram os principais biomarcadores *ALDH1A1*, *CEACAM1*, *YBX3* e *SLC6A8*, que estão significativamente associados à AIJ sistêmica, apontando que a combinação desses 4 genes pode efetivamente construir um modelo de diagnóstico e de prognóstico da AIJ sistêmica.

Elfving et al., (2023), correlacionou os níveis de Fator Neurotrófico Derivado de Células da Glia (GDNF), originários de células neurais, com o grau de dor dos pacientes com AIJ, mas não com o grau de inflamação. No que se refere a um biomarcador relacionado à dor na AIJ que não seja explicado principalmente pela inflamação, o GDNF pode ser um possível candidato para estudos futuros.

Os estudos experimentais, de Nikopensius et al., (2021), revelaram que a via de sinalização CD200/CD200R1 tem um efeito imunossupressor na resposta imune celular inflamatória e mantém a homeostase imunológica. Nesse cenário, destaca-se o envolvimento da CD200 / CD200R1 na patogênese da AR e implicar *CD200R1* como um potencial biomarcador valioso da atividade da doença.

Huang et al., (2024), demonstrou que o anticorpo contra o ácido poligalacturônico (PGA) correlacionou-se positivamente com indicadores inflamatórios, incluindo PCR, VHS e contagem de leucócitos. Com correlação significativa entre PGA-IgA e JADAS27, o índice de escore de atividade da doença, o qual é comumente usado para AIJ. Portanto, a PGA-IgA demonstrou boa sensibilidade e especificidade e pode ser um biomarcador complementar para a atividade da patologia.

Huang et al., (2024), demonstram em seus achados que níveis aumentados dos anticorpos a (PGA), foram significativamente associados à AIJ. Nesse cenário, a PGA-IgA além de poder servir como um biomarcador sensível (84,4%) e específico (84,2%) para a atividade da doença na AIJ, pode potencialmente auxiliar no diagnóstico de AIJ (área sob a curva = 0,879).

BIOMARCADORES PROGNÓSTICOS

Durante pesquisas verificou-se que o gene *GZMB* que codifica a granzima B, uma serina proteinase secretada por células T citotóxicas e células natural killer (NK), é um marcador preditivo promissor. O *GZMB* foi associado à progressão da AIJ anteriormente, embora não tenha sido rastreado pelo modelo de regressão logística. Ambos os marcadores foram significativamente diminuídos no número de 77 pacientes com boa resposta ao tratamento proposto e podem ser utilizados clinicamente (Ren et al., 2022, p. 202).

Em consonância ao estudo realizado por Möttönen et al., (2024b), com o n = 21, os pacientes com AIJ ativa após um ano de tratamento, mostraram uma redução mais sistemática na atividade da doença em comparação com o momento do diagnóstico em comparação com outros subtipos, mostrando que o genótipo da variante *IL-10* rs1800871 pode estar relacionado a uma melhor resposta ao tratamento.

CONCLUSÃO

Apesar de limitações importantes, os biomarcadores clássicos, como o FR, anti-CCP, PCR e VHS, ainda são amplamente utilizados na prática clínica para a caracterização laboratorial da AIJ. Isso se deve principalmente ao seu acesso facilitado, padronização laboratorial e papel histórico no diagnóstico e monitoramento da doença. Entretanto, esses marcadores apresentam baixa especificidade entre os subtipos da doença e resultados variáveis. Além disso, não predizem com precisão a progressão da doença nem a resposta terapêutica individual, o que limita sua utilidade no manejo clínico de longo prazo. Diante dessas limitações, cresce o interesse por novos biomarcadores que ofereçam maior sensibilidade, especificidade e valor prognóstico (Figura 2).

Portanto, conforme demonstrado na presente revisão, é possível inferir que IL-10, IL-17A, IL-18 e IL-6 podem ser empregadas como novos biomarcadores da AIJ. A IL-10, embora seja uma citocina anti-inflamatória, mostrou-se elevada em casos ativos da AIJ, principalmente na forma sistêmica, tal comportamento pode ser atribuído a uma tentativa de controle da inflamação crônica ou mesmo atuação na modulação da dor. Os achados evidenciam que a IL-17A está relacionada com a manutenção da atividade inflamatória em longo prazo, além de atuação na ativação da via Th17. Ainda, sugere-se que a interleucina possa atuar como biomarcador preditivo, evidenciado pelo polimorfismo do gene da IL-17A e a suscetibilidade à AIJ. Enquanto a IL-6 apresenta níveis elevados na AIJ ativa, a IL-18 pode ser relacionada a inflamação prolongada, atuando na forma sistêmica da AIJ. Esses processos imunológicos e suas interações com os principais biomarcadores estão resumidos na Figura 2, que ilustra as alterações na articulação comprometida pela AIJ em comparação com uma articulação saudável (Figura 2).

Além disso, a partir dos estudos é possível destacar as proteínas S100A8/A9 e S100A12 como biomarcadores inflamatórios promissores, com ênfase para a forma sistêmica da doença. Seus níveis elevados se associam à atividade inflamatória, ajudam a diferenciar subtipos da doença e contribuem para o monitoramento da resposta ao tratamento (Figura 2).

Em suma, conclui-se a importância dos biomarcadores para a caracterização laboratorial da AIJ. Nesse contexto, os achados têm relevância clínica futura, pois contribuem para uma compreensão mais aprofundada da patogênese da AIJ, para a identificação de possíveis alvos terapêuticos (seja para o desenvolvimento de novos medicamentos ou para o reposicionamento de tratamentos existentes) e, potencialmente, para uma previsibilidade AIJ e de seus subtipos. Nesse cenário, os biomarcadores preditivos e prognósticos se encontram promissores, devido à variedade de origem. Tais como os genéticos, *IL-17A* e *IL-10*, *GZMB*, *ALDH1A1*, *CEACAM1*, *YBX3* e *SLC6A8*; anticorpo, PGA; proteína como a GDNF e via de sinalização celular CD200/CD200R1 (Figura 2). Entretanto, mais pesquisas são necessárias para tal identificação.

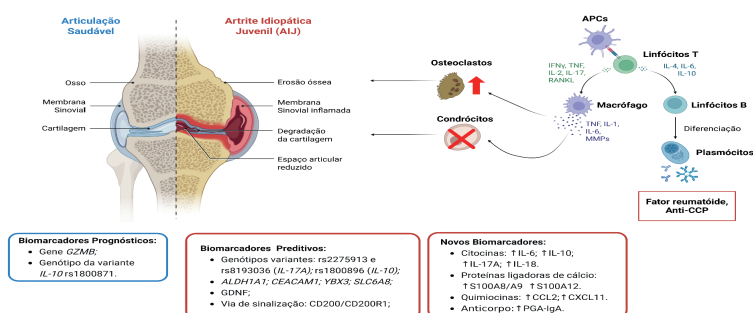


Figura 2. Fisiopatologia da artrite idiopática juvenil e principais biomarcadores associados. Representação esquemática comparando uma articulação saudável (em azul) com a articulação comprometida pela AIJ (em vermelho), destacando as principais alterações imunológicas e inflamatórias envolvidos na fisiopatologia da doença. Inicialmente, células apresentadoras de antígenos (APCs) ativam linfócitos T que secretam citocinas pró-inflamatórias como IFN- γ , TNF- α , IL-2, IL-17 e a via RANK–RANKL (essencial para ativação de osteoclastos). Esta sinalização induz a ativação de macrófagos, responsáveis por liberar TNF- α , IL-1, IL-6 e metaloproteinases de matriz (MMPs), que promovem apoptose de condrocitos e a diferenciação de osteoclastos, resultando em degradação da cartilagem e erosão óssea, respectivamente. Linfócitos B também são ativados (sob influência de IL-4, IL-6 e IL-10), diferenciando-se em plasmócitos produtores de autoanticorpos, como o fator reumatoide e os anticorpos anti-peptídeos citrulinados cíclicos (Anti-CCP). Na parte inferior, são apresentados biomarcadores prognósticos (em azul), preditivos e novos biomarcadores inflamatórios (em vermelho).

REFERÊNCIAS

ALTOBELLI, Emma *et al.* Serum Calprotectin a Potential Biomarker in Juvenile Idiopathic Arthritis: A Meta-Analysis. **Journal of Clinical Medicine**, v. 10, n. 21, p. 4861, jan. 2021.

BACKLUND, Malin; VENGE, Per; BERNTSON, Lillemor. A cross-sectional cohort study of the activity and turnover of neutrophil granulocytes in juvenile idiopathic arthritis. **Pediatric Rheumatology Online Journal**, v. 19, n. 1, p. 102, 30 jun. 2021.

BALAY-DUSTRUDE, Erin; SHENOI, Susan. Current Validated Clinical and Patient Reported Disease Outcome Measures in Juvenile Idiopathic Arthritis. **Open Access Rheumatology: Research and Reviews**, v. 15, p. 189–206, 2023.

CETRELLI, Lena *et al.* Serum and salivary inflammatory biomarkers in juvenile idiopathic arthritis-an explorative cross-sectional study. **Pediatric Rheumatology Online Journal**, v. 22, n. 1, p. 36, 9 mar. 2024.

CONSOLARO, Alessandro *et al.* Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. **Arthritis and Rheumatism**, v. 61, n. 5, p. 658–666, 15 maio 2009.

DING, Pan *et al.* Establishment and analysis of a novel diagnostic model for systemic juvenile idiopathic arthritis based on machine learning. **Pediatric Rheumatology Online Journal**, v. 22, n. 1, p. 18, 19 jan. 2024.

ELFVING, Andreas *et al.* An explorative study on proteomic analyses related to inflammation and pain in children with juvenile idiopathic arthritis. **BMC pediatrics**, v. 23, n. 1, p. 365, 15 jul. 2023.

GANEVA, Margarita *et al.* Trajectories of disease courses in the inception cohort of newly diagnosed patients with JIA (ICON-JIA): the potential of serum biomarkers at baseline. **Pediatric Rheumatology Online Journal**, v. 19, n. 1, p. 64, 1 maio 2021.

GLERUP, Mia *et al.* Inflammatory biomarkers predicting long-term remission and active disease in juvenile idiopathic arthritis: a population-based study of the Nordic JIA cohort. **RMD open**, v. 10, n. 3, p. e004317, 5 set. 2024.

HENRIQUE DA MOTA, Licia Maria *et al.* Guidelines for the diagnosis of rheumatoid arthritis. **Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition)**, v. 53, n. 2, p. 141–157, mar. 2013.

HUANG, Jiqian *et al.* Anti- α -1,4-D-polygalacturonic acid antibodies as a new biomarker for juvenile idiopathic arthritis. **Clinical Rheumatology**, v. 43, n. 9, p. 2919–2926, set. 2024.

KESKITALO, Paula L. *et al.* Myeloid-related protein 8/14 in plasma and serum in patients with new-onset juvenile idiopathic arthritis in real-world setting in a single center. **Pediatric Rheumatology Online Journal**, v. 20, n. 1, p. 42, 16 jun. 2022.

MOTA, Licia Maria Henrique da *et al.* Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia 2011 para o diagnóstico e avaliação inicial da artrite reumatoide. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 51, p. 207–219, jun. 2011.

MÖTTÖNEN, Milja *et al.* Association of IL-17A and IL-10 Polymorphisms with Juvenile Idiopathic Arthritis in Finnish Children. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 15, p. 8323, jan. 2024a.

MÖTTÖNEN, Milja *et al.* Association of IL-17A and IL-10 Polymorphisms with Juvenile Idiopathic Arthritis in Finnish Children. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 15, p. 8323, jan. 2024b.

NIKOPENSUUS, Tiit *et al.* Association analysis of juvenile idiopathic arthritis genetic susceptibility factors in Estonian patients. **Clinical Rheumatology**, v. 40, n. 10, p. 4157–4165, out. 2021.

PETTY, Ross E. *et al.* International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. **The Journal of Rheumatology**, v. 31, n. 2, p. 390–392, fev. 2004.

QU, Heshuang *et al.* Immunoprofiling of active and inactive systemic juvenile idiopathic arthritis reveals distinct biomarkers: a single-center study. **Pediatric Rheumatology Online Journal**, v. 19, n. 1, p. 173, 28 dez. 2021.

REN, Yi *et al.* Altered molecular pathways and prognostic markers in active systemic juvenile idiopathic arthritis: integrated bioinformatic analysis. **Bosnian Journal of Basic Medical Sciences**, v. 22, n. 2, p. 247–260, 1 abr. 2022.

THATAYATIKOM, Akaluck; MODICA, Renee; DE LEUCIO, Alessandro. Juvenile Idiopathic Arthritis. In: **StatPearls**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025a.

THATAYATIKOM, Akaluck; MODICA, Renee; DE LEUCIO, Alessandro. Juvenile Idiopathic Arthritis. In: **StatPearls**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025b.

VERWEYEN, Emely L. *et al.* Population-level single-cell genomics reveals conserved gene programs in systemic juvenile idiopathic arthritis. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 133, n. 22, p. e166741, 15 nov. 2023.

ZHANG, Hui *et al.* Latent class analysis identifies distinct pain phenotypes in newly diagnosed systemic juvenile idiopathic arthritis. **Arthritis Research & Therapy**, v. 27, n. 1, p. 71, 31 mar. 2025.