

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 07/12/2024.



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Sean Hideo Shirata Lanças

**Classificação e caracterização clínica da Artrite
Relacionada à Entesite e a sua relação com as
Espondiloartrites**

Dissertação apresentada à
Faculdade de Medicina, Universidade
Estadual Paulista “Júlio de Mesquita
Filho”, Câmpus de Botucatu.

Orientadora: Profa. Dra. Claudia Saad Magalhães

**Botucatu
2022**

Sean Hideo Shirata Lanças

Classificação e caracterização clínica da Artrite
Relacionada à Entesite e a sua relação com as
Espondiloartrites

Dissertação apresentada à
Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”,
Câmpus de Botucatu.

Orientadora: Profa. Dra. Claudia Saad Magalhães

Botucatu
2022

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Lanças, Sean Hideo Shirata.

Classificação e caracterização clínica da artrite relacionada à entesite e a sua relação com as espondiloartrites / Sean Hideo Shirata Lanças. - Botucatu, 2022

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Claudia Saad Magalhães

Capes: 40101142

1. Artrite idiopática juvenil. 2. Espondiloartropatias. 3. Artrite reumatoide. 4. Articulações - Inflamação.

Palavras-chave: Artrite idiopática juvenil; Artrite relacionada à entesite; Classificação da ILAR; Espondiloartrites; Espondiloartropatias.

Dedicatória

Dedico este trabalho a todos professores, em especial à minha orientadora Dra. Claudia Saad Magalhães, que me auxiliaram durante a minha trajetória, e por acreditarem e instigarem o meu interesse pela formação acadêmica.

Agradecimentos

Agradeço profunda e sinceramente aos meus pais por todo apoio fornecido, desde o início dos meus tempos, mas principalmente durante toda a minha formação acadêmica e profissional.

Sou grato a todos os professores e mestres que se fizeram presentes em toda a minha trajetória. Agradeço à Dra. Claudia Saad Magalhães, minha orientadora, pela oportunidade e incentivo a seguir a Pós-Graduação, e por ter compartilhado comigo um pouco de sua vasta experiência e sabedoria. Meus agradecimentos especiais ao serviço de Reumatologia da Unesp, e aos professores Marcos Minicucci e Filipe Welson pelo apoio, conselhos e ensinamentos, dos quais este trabalho também é fruto.

Agradeço à minha companheira Graziela por todo seu apoio e paciência, mas também por ser um grande exemplo de entusiasmo, dedicação e experiência na área acadêmica.

Nem todos nós podemos fazer coisas grandes. Mas podemos fazer coisas pequenas com muito amor.

Madre Teresa de Calcutá

RESUMO

Introdução: A Artrite Idiopática Juvenil (AIJ) compreende o espectro das artrites crônicas da infância, tendo a Artrite Relacionada à Entesite (ARE) como um de seus subgrupos, com maior semelhança às Espondiloartrites (EpA), pela alta frequência de entesite, artrite periférica assimétrica, associação com o HLA-B27, e acometimento axial. A ARE se associa a maior risco de persistência na vida adulta, com peculiaridades atribuíveis às faixas etárias de instalação.

Objetivo: Explorar características clínico-demográficas da ARE por meio de biomarcadores, tratamento e progressão da doença, comparando-se com as Espondiloartrites.

Método: Estudo observacional transversal em pacientes consecutivos com diagnóstico de ARE, com ou sem Espondiloartrite, entre 2021 e 2022 por meio de revisão de prontuário e exame clínico e articular sistemático, com análise descritiva. As variáveis clínico-demográficas, presença de artrites, entesites e sacroilíte foram avaliadas de forma padronizada por instrumentos e métricas para determinação de índices de atividade e dano, e descritores e biomarcadores registrados desde a primeira visita ao serviço.

Resultados: Entre janeiro de 2021 e março de 2022 foram incluídos 33 pacientes, sendo 23 crianças e adolescentes (69,7%), com predomínio masculino (54,5%) e raça branca (81,8%), que foram agrupados em maiores e menores de 18 anos de idade. A mediana de idade ao diagnóstico foi superior no grupo dos adultos (12,5 vs 9; p 0,01), assim como o tempo do início dos sintomas ao diagnóstico (5,5 vs 1,5; p 0,03). Em ambos os grupos a apresentação predominante foi a mono-oligoarticular, de membros inferiores, assimétrica, com elevada frequência de entesites, porém com maior acometimento médio-tarsal e tornozelos no grupo das crianças, e de quadris nos adultos. Houve maior frequência de sintomas axiais na apresentação inicial no grupo dos adultos (30% vs

21,7%; $p=0,7$), porém no grupo <18 anos houve progressão de 43,5% para acometimento axial, com medianas de tempo para progressão e idade de instalação de 2,3 e 12 anos, respectivamente. Houve baixa frequência de uveítes em ambos os grupos. Em relação aos índices de atividade e dano, não houve diferenças entre os grupos. Sobre o manejo, 91,3% dos pacientes pediátricos e 100% dos adultos recebiam alguma modalidade de tratamento, com predomínio dos AINES em ambos os grupos, seguido dos DMARD no grupo das crianças, e dos imunobiológicos no grupo dos adultos.

Conclusão: As diferenças encontradas entre os grupos, foram: tempo para o diagnóstico e acometimento axial. A grande maioria dos pacientes em ambos os grupos estavam em tratamento, porém com maior frequência e diversificação do uso de imunobiológicos nos adultos.

Palavras-chave: Artrite Idiopática Juvenil, Artrite Relacionada à Entesite, Espondiloartrites, Espondiloartropatias, Desfechos, Classificação da ILAR

ABSTRACT

Background: Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) encompasses a spectrum of chronic arthritis. Enthesitis related arthritis (ERA) is one of the 7 subgroups with unique features and similarities with the Spondyloarthritis (SpA) with higher frequency of enthesitis, asymmetric arthritis, positive HLA-B27 association, and potential spinal and sacroiliac joints involvement. ERA may persist along adult life, and besides its resemblance with the Spondyloarthritis group, presents unique features according to the age range.

Objective: Explore ERA demographic and clinical features, biomarkers, treatment, and disease progression in outpatients with ERA, comparing to Spondyloarthritis.

Method: Cross-sectional study in outpatients with ERA diagnosis, with or without Spondyloarthritis, from 2021 to 2022 by medical records review and systematic clinical and joint exam, reported by descriptive analysis. Demographic and clinical variables, systematic assessment of arthritis, enthesitis and sacroiliitis, and tools for scoring activity and damage, and all investigations performed from the disease onset to the current assessment. For comparison, patients were grouped into under 18-years-old and over 18 years old, and compared by descriptive statistics.

Results: Between January 2021 and March 2022, 33 patients were included, 23 of which were children and adolescents (69,7%), predominantly male (54.5%) and white (81.8%). The median age at diagnosis was higher in the adult group (12.5 vs 9; p 0.01), as was the time from symptom onset to diagnosis (5.5 vs 1.5; p 0.03). In both groups there was a predominant mono-oligoarticular lower limbs asymmetrical presentation, high frequency of enthesitis, but with greater involvement of the mid-tarsal and ankles in $\leq 18y$ group, and of the hip in $>18y$. There was a higher frequency of spine symptoms at onset in the $>18y$ group (30% vs 21,7% $p=0,7$), but with 43.5% of $\leq 18y$ evolving into spondyloarthritis

diagnosis, with medians of time to progression and age of installation of 2.3 and 12 years, respectively. Frequency of uveitis was low in both groups. There was no difference on disease activity and damage scores. About their management, 91.3% of ≤ 18 y patients and 100% >18 y received any treatment, with a predominance of NSAIDs in both groups, followed by DMARDs in the children's group, and biological agents in the >18 y group. Conclusion: Patients being followed up for ERA, in different age groups, in relation to the time at disease onset and spinal involvement. Most patients in both groups received treatment, but with higher frequency of biological agents in adults.

Keywords: Juvenile Idiopathic Arthritis, Enthesitis-related Arthritis, ILAR classification, Spondyloarthritis, Spondyloarthropathy, Outcome.

Sumário

1. INTRODUÇÃO	17
2. JUSTIFICATIVA	21
3. OBJETIVO.....	22
4. MÉTODO.....	23
4.1. DESENHO	23
4.2. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	23
4.3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	24
4.4. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	24
4.5. PROCESSOS DO ESTUDO.....	25
4.6. ANÁLISE ESTATÍSTICA	27
5. RESULTADOS	27
6. DISCUSSÃO	35
REFERÊNCIAS	40
APÊNDICES.....	44
APÊNDICE 1.....	44
APÊNDICE 2.....	48
APÊNDICE 3.....	52
ANEXO 1 – Formulário de Coleta de Dados.....	55
ANEXO 2 – O índice de Dano Articular (JADI-A).....	70
ANEXO 3 – O índice de Dano Extra-articular (JADI-E).....	73
ANEXO 4 – O índice Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS) J.	77
ANEXO 5 – O escore Juvenile Spondyloarthritis Disease Activity (JSpada) .	78
ANEXO 6 – Instrumentos para pesquisa de sítios de entesite. protocolos de LEI, MASES e SPARCC.....	79
ANEXO 7 – Avaliação da mobilidade da coluna lombar pelo teste de Schöber modificado.....	80

Abreviaturas

ADA	Adalimumabe
AIJ	Artrite Idiopática Juvenil
AIJs	Artrite Idiopática Juvenil Sistêmica
AINES	Antiinflamatórios não-esteroidais
AR	Artrite Reumatóide
ARE	Artrite Relacionada à Entesite
ASAS	<i>Assessment in Spondyloarthritis International Society</i>
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DMARDs	<i>Disease modifying anti-rheumatic drugs</i>
DRS	Departamento Regional de Saúde
EA	Espondilite Anquilosante
EI	Espondilite Indiferenciada
EpA	Espondiloartrites
ETN	Etanercepte
EVA	Escala visual analógica
FR	Fator Reumatóide
FAN(ANA)	Fator Anti-núcleo (Anticorpos antinucleares)
GOL	Golimumabe
HC	Hospital das Clínicas
HLA B-27	<i>Human Leucocyte Antigen B-27</i>
IFX	Infliximabe
IgM	Imunoglobulina M
iJAK	Inibidor de quinase de Janus
ILAR	<i>International League of Associations for Rheumatology</i>
JADAS	<i>Juvenile Arthritis Disease Activity Score</i>
JADI-A	<i>Juvenile Arthritis Damage Index - Articular</i>
JADI-E	<i>Juvenile Arthritis Damage Index – Extra articular</i>
JsPADA	<i>Juvenile Spondyloarthritis Disease Activity Index</i>

LEI	<i>Leeds enthesitis index</i>
LFN	Leflunomida
MASES	<i>Maastricht ankylosing spondylitis enthesitis escore</i>
MTX	Metrotrexato
PRINTO	<i>Pediatric Rheumatology International Trials Organization</i>
PYGADA	<i>Physician's Global Assessment of Disease Activity</i>
OMERACT	<i>Outcome measures in Rheumatology</i>
SCK	Secuquinumabe
SPARCC	<i>Spondyloarthritis research consortium of Canada enteshitis index</i>
TC	Tomografia Computadorizada
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UNESP	Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita
USG	Ultrassonografia
VAS	<i>Visual analogic scale</i>

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Comparação do perfil sociodemográfico, frequência de HLA-B27 e uveíte, nos grupos $\leq$ e $>$ 18 anos.....	29
Tabela 2 – Perfil clínico-fenotípico de apresentação nos dois grupos, $\leq$ e $>$ 18 anos.	30
Tabela 3 – Perfil clínico-fenotípico de progressão da doença nos dois grupos, $\leq$ e $>$ 18 anos.	30
Tabela 4 – Avaliação transversal e status de atividade em diversos domínios, por meio de exame articular, auto-relatos e escalas.....	33

Lista de Figuras

Figura 1 - Frequência e distribuição dos pontos de entesite no grupo $\leq$ e $>$ 18 anos.....	31
Figura 2 - Frequência e distribuição dos pontos de entesite no grupo.	32
Figura 3 - Frequência relativa das modalidades de tratamento em vigência conforme grupos.	34
Figura 4 - Frequência e distribuição dos diferentes tipos de Imunobiológicos nos grupos $\leq$ e $>$ 18 anos..	34

1. INTRODUÇÃO

Artrite Idiopática Juvenil (AIJ) compreende o espectro das artrites crônicas, com início antes dos 16 anos, e duração superior a 6 semanas (1), com expressão variável em sua apresentação clínica, evolução, sequelas físicas e psicossociais, sobretudo em relação à progressão e persistência de sintomas durante a vida adulta (2).

Historicamente, a classificação das artrites crônicas pediátricas se baseou em descrições clínicas e contagem de articulações inflamadas, no seu curso e desfechos. Com o avanço no conhecimento sobre a genética e patogênese (3,4), a nomenclatura e classificação das artrites crônicas e seus diferentes subtipos vem se desenvolvendo sucessivamente (5–8), o que resultou em sucessivas propostas de reclassificação, sendo a AIJ atualmente definida conforme os critérios da *International League of Associations for Rheumatology* (ILAR), propostos em 1995 e revisados em 2001 por consenso entre especialistas em Reumatologia Pediátrica (8), com subdivisão em subgrupos mutuamente exclusivos, agrupados conforme características clínicas e laboratoriais.

Dentro da perspectiva global, em concomitância com a evolução dos estudos nas artropatias inflamatórias crônicas do adulto, esforços para harmonização das classificações em diferentes grupos etários trarão benefícios para a pesquisa clínica e fundamentação de ensaios clínicos e desenvolvimento de novos tratamentos(9), uma vez que intervenções controladas requerem seleção de grupos homogêneos de pacientes. A diferenciação entre formas de início exclusivo na infância daquelas que apresentariam um *continuum* com as doenças dos adultos (7), foi proposta, em 2016, pela *Pediatric Rheumatology Trials Organization* (PRINTO), dentro do projeto para nova classificação da AIJ (8). Tal processo encontra-se em fase experimental com coleta prospectiva de dados de AIJ inicial, coletados globalmente em larga escala.

A Artrite Relacionada à Entesite (ARE) compreende um subgrupo da

AIJ com maior associação com entesite, artrite assimétrica, acometimento axial e das articulações sacroilíacas, das articulações do quadril e médio-tarsais, e associação com o biomarcador HLA B-27 (*Human Leucocyte Antigen*). Tem distribuição variável entre diferentes populações, com média global em torno de 5–10 % dos pacientes com AIJ, predominância no sexo masculino (7:1), e início após os 6 anos (10–12). Comparada com outros subgrupos, a ARE tende a apresentar persistência dos sintomas na idade adulta.

É classificada, pelos critérios ILAR, mediante: (1) presença de artrite associada à entesite; ou (2) presença de artrite ou entesite em associação à pelo menos dois critérios adicionais (10,11): Dor lombar inflamatória ou dor à palpação de articulações sacroilíacas; Uveíte anterior sintomática; início em meninos maiores de 6 anos; presença de HLA B-27 positivo; presença de doença associada ao HLA B-27 em parentes de 1º grau. São critérios de exclusão: diagnóstico de outras formas de AIJ (sistêmica, artrite psoriásica, etc.); ou presença de Fator Reumatóide (FR) IgM persistentemente, positivo determinado em pelo menos duas ocasiões com intervalo mínimo de 12 semanas.

Ressalta-se que a ARE tem características semelhantes ao grupo denominado Espondiloartropatias ou Espondiloartrites (EpA), por isso há propostas prévias de classificação como Espondiloartrite Juvenil (13). De fato, uma das principais críticas aos critérios de classificação da ILAR é a não abrangência de todo espectro das EpA, bem como a não diferenciação entre formas de predomínio axial e periférica (13–15).

Dessa forma, entre as propostas de classificação atual, a ARE foi considerada como apresentação pediátrica do espectro das EpA, mais comum sob forma indiferenciada. Inicialmente denominada como “Espondiloartrite Juvenil”, foi posteriormente renomeada “AIJ relacionada à entesite/ espondilite”, uma vez que ainda não há consenso entre os especialistas (3,11,13,15) que se tratem da mesma doença com

expressões diversas nas diferentes faixas etárias. Foram reforçadas as definições (ou descritores) de artrite, entesite, dor lombar inflamatória, alterações radiológicas, entre outros (8), ampliando o seu conceito em relação ao frequente acometimento axial, inclusive com as formas mais precoces classificadas como “Não-radiográficas” no adulto, dessa forma caracterizando-se grupos mais homogêneos e com oportunidades terapêuticas mais adequadas (17-18). A ARE permanece como um desafio diagnóstico, principalmente associado à baixa sensibilidade de detecção de artrite, entesite e sacroilíte pelo exame clínico, onde o apoio exames de imagem como a ultrassonografia e ressonância magnética seria essencial (29,30).

A entesite constitui o ponto central nas EpA e ARE, sendo caracterizada pela inflamação e dor em locais de inserção de tendões, ligamentos ou fáscia aos ossos, estando presentes em cerca de 50% dos pacientes de ambos os grupos, porém com maior destaque na ARE, com predomínio em membros inferiores e coluna (10,13,19,20). Ressalta-se o crescente interesse sobre as erosões ósseas, correlação com artrite e investigação das formas subclínicas de entesite com auxílio dos métodos de diagnóstico por imagem (12,18).

O acometimento axial, sob forma de artrite dos quadris, ombros e articulações sacroilíacas também é característico da ARE, presente em cerca de 1/3, 1/10 e 1/3, dos pacientes respectivamente (11), o que também ajuda a diferenciá-la de outras formas de AIJ. Também sob esta perspectiva aproxima-se ainda mais do espectro das Espondiloartrites. Em contrapartida, tende a assumir caráter menos proeminente nas crianças e adolescentes, com até 20 a 40% dos casos apresentando-se clinicamente assintomáticos, detectados apenas por exames de imagem (11,12). Tais dados destacam a importância do acometimento axial e das avaliações por imagem na classificação da ARE, fato criticado pela sua ausência nos critérios anteriores (21).

Estas características e peculiaridades enfatizam a importância da melhor definição e classificação da Artrite relacionada à entesite, e de suas semelhanças e diferenças com as Espondiloartrites dos adultos, para melhor abordagem e tratamento (14).

Há que se considerar que os ensaios clínicos para AIJ incluem todas as formas de apresentação (*basket trials*), com base principalmente no número de articulações acometidas, observando-se na prática que a resposta ao tratamento pode ser distinta entre elas (10–18), de forma semelhante ao que ocorre nas Espondiloartrites do adulto (22), com um pior prognóstico relacionado à ARE com acometimento axial. Além da estratégia “*treat-to-target*”, para controle de atividade em tempo oportuno, melhores desfechos e prevenção de danos, recomenda-se que o manejo seja baseado nas características de cada subtipo de AIJ (17,18,23,24). Outro ponto relevante são os atrasos e desigualdades no acesso aos serviços e tratamentos especializados, além de fatores socioeconômicos, que também impactam os desfechos (18). Em síntese, o melhor entendimento da apresentação e progressão contribuiria para melhores estratégias de tratamento.

REFERÊNCIAS

1. Fernandes TAP, Corrente JE, Magalhães CS. Remission status follow-up in children with juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(2):141–8.
2. Sato JO, Corrente JE, Saad-Magalhães C. Progression of articular and extraarticular damage in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(5):871–7.
3. Martini A. It is time to rethink juvenile idiopathic arthritis classification and nomenclature. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(9):1437–9.
4. Lovell DJ, Ruperto N, Giannini EH, Martini A. Advances from clinical trials in juvenile idiopathic arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9(9):557–63.
5. Horneff G, Burgos-Vargas R. Juvenile idiopathic arthritis. Subgroup characteristics and comparisons between rheumatoid arthritis-like subgroups and ankylosing spondylitis-like subgroups. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(4 SUPPL. 55).
6. Beukelman T, Nigrovic PA. Juvenile idiopathic arthritis: An idea whose time has gone? *Journal of Rheumatology*. 2019;46(2):124–6.
7. Nigrovic PA, Raychaudhuri S, Thompson SD. Review: Genetics and the Classification of Arthritis in Adults and Children. *Arthritis and Rheumatology*. 2018;70(1):7–17.
8. Martini A, Ravelli A, Avcin T, Beresford MW, Burgos-Vargas R, Cuttica R, et al. Toward new classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: First steps, pediatric rheumatology international trials organization international consensus. *Journal of Rheumatology*. 2019;46(2):190–7.
9. Rumsey DG, Laxer RM. The Challenges and Opportunities of Classifying Childhood Arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2020;22(1):1–7.
10. Aggarwal A, Misra DP. Enthesitis-related arthritis. *Clin Rheumatol*. 2015;34(11):1839–46.
11. Mistry RR, Patro P, Agarwal V, Misra DP. Enthesitis-related arthritis : current perspectives. *Open Access Rheumatology*. 2019;11:19–31.
12. Kan JH. Juvenile idiopathic arthritis and enthesitis-related arthropathies. *Pediatr Radiol*. 2013;43(SUPPL. 1):172–80.
13. Gmuca S, Xiao R, Brandon TG, Pagnini I, Wright TB, Beukelman T, et al. Multicenter inception cohort of enthesitis-related arthritis: Variation in disease characteristics and treatment approaches. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):1–10.
14. Bryan AR, Rabinovich CE. Enthesitis-Related Arthritis: Time to re-define? *Curr Rheumatol Rep*. 2014;16(12).
15. Rosenberg AM, Petty RE. A syndrome of seronegative enthesopathy and arthropathy in children. *Arthritis & Rheumatology*. 1982;25(9):1041–7.
16. Tse SML, Laxer RM. New advances in juvenile spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8(5):269–79.
17. Ravelli A, Consolaro A, Horneff G, Laxer RM, Lovell DJ, Wulffraat NM, et al. Treating juvenile idiopathic arthritis to target: Recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(6):819–28.
18. Consolaro A, Giancane G, Alongi A, van Dijkhuizen EHP, Aggarwal A, Al-Mayouf SM, et al. Phenotypic variability and disparities in treatment and outcomes of

- childhood arthritis throughout the world: an observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2019;3(4):255–63.
19. Bruyn G, Hánová P, Faith N. Enthesitis: Myth or Reality?. *Journal of Rheumatology*, 2020 , 47:. 945–6.
 20. Koppikar S, Eder L. The management of enthesitis in clinical practice. Vol. 32, *Current Opinion in Rheumatology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2020. p. 380–6.
 21. Nishijima David L; Wisner, David H; Holmes, James F DKS. Enthesitis: New Insights Into Pathogenesis, Diagnostic Modalities, and Treatment. *Arthritis and Rheumatology* [Internet]. 2016;176(2):139–48. Available from: <http://internal-pdf//Nishijima, Daniel K. Simel, David L Wisner, David H Holmes - 2016 - HHS Public Access.pdf%0Ahttps://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0031938416312148?via%3Dihub>
 22. Smolen JS, Schöls M, Braun J, Dougados M, Gerald OF, Gladman DD, et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(1):3–17.
 23. Katsicas MM, Russo R. Biologic agents in juvenile spondyloarthropathies. *Pediatric Rheumatology* [Internet]. 2016;14(1):1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12969-016-0076-6>
 24. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, Tolleson-Rinehart S, Cron RQ, DeWitt EM, et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(4):465–82.
 25. Capela RC, Corrente JE, Magalhães CS. Comparison of the Disease Activity Score and Juvenile Arthritis Disease Activity Score in the juvenile idiopathic arthritis. *Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition)* [Internet]. 2015;55(1):31–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbre.2014.08.009>
 26. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: A guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(SUPPL. 2).
 27. Lambert RGW, Bakker PAC, van der Heijde D, Weber U, Rudwaleit M, Hermann KGA, et al. Defining active sacroiliitis on MRI for classification of axial spondyloarthritis: Update by the ASAS MRI working group. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(11):1958–63.
 28. Weber U, Baraliakos X. Imaging in axial spondyloarthritis: Changing concepts and thresholds. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2018;32(3):342–56. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.berh.2018.10.009>
 29. Darwish AF, Ismael FM, Ell-Laban A, Hamed A, Kader MA, Osman A. Implementation of musculoskeletal ultrasonography in detection of early juvenile idiopathic arthritis. *Eur J Radiol Open*. 2016;3:264–71.
 30. Janow GL, Panghaal V, Trinh A, Badger D, Levin TL, Ilowite NT. Detection of active disease in juvenile idiopathic arthritis: Sensitivity and specificity of the physical examination vs ultrasound. *Journal of Rheumatology*. 2011 Dec;38(12):2671–4.
 31. Zanzwar A, Phatak S, Aggarwal A. Prospective validation of the Juvenile

- Spondyloarthritis Disease Activity Index in children with enthesitis-related arthritis. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2018 Dec 1;57(12):2167–71.
32. Weiss PF, Colbert RA, Xiao R, Feudtner C, Beukelman T, Dewitt EM, et al. Development and retrospective validation of the juvenile spondyloarthritis disease activity index. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Dec 1;66(12):1775–82.
 33. Mease PJ, van den Bosch F, Sieper J, Xia Y, Pangan AL, Song IH. Performance of 3 Enthesitis Indices in Patients with Peripheral Spondyloarthritis during Treatment with Adalimumab. *Journal of Rheumatology*. 2017 May 1;44(5):599–608.
 34. Weiss PF, Klink AJ, Behrens EM, Sherry DD, Finkel TH, Feudtner C, et al. Enthesitis in an inception cohort of enthesitis-related arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(9):1307–12.
 35. Goirand M, Breton S, Chevallier F, Duong NP, Uettwiller F, Melki I, et al. Clinical features of children with enthesitis-related juvenile idiopathic arthritis / juvenile spondyloarthritis followed in a French tertiary care pediatric rheumatology centre. *Pediatric Rheumatology*. 2018 Apr 2;16(1).
 36. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, Dubreuil M, Yu D, Khan MA, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis and Rheumatology*. 2019 Oct 1;71(10):1599–613.
 37. Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, Lovell D, Cuello CA, Becker ML, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 Jun 1;71(6):717–34.
 38. Resende GG, Meirelles EDS, Marques CDL, Chiereghin A, Lyrio AM, Ximenes AC, et al. The Brazilian Society of Rheumatology guidelines for axial spondyloarthritis - 2019. *Advances in Rheumatology*. 2020 Feb 21;60(1).
 39. Fisher C, Ciurtin C, Leandro M, Sen D, Wedderburn LR. Similarities and Differences Between Juvenile and Adult Spondyloarthropathies. Vol. 8, *Frontiers in Medicine*. Frontiers Media S.A.; 2021.
 40. Weiss PF, Colbert RA. Juvenile Spondyloarthritis: A Distinct Form of Juvenile Arthritis. Vol. 65, *Pediatric Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2018. p. 675–90.
 41. Glerup M, Rypdal V, Arnstad ED, Ekelund M, Peltoniemi S, Aalto K, et al. Long-Term Outcomes in Juvenile Idiopathic Arthritis: Eighteen Years of Follow-Up in the Population-Based Nordic Juvenile Idiopathic Arthritis Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Apr 1;72(4):507–16.
 42. Shoop-Worrall SJW, Kearsley-Fleet L, Thomson W, Verstappen SMM, Hyrich KL. How common is remission in juvenile idiopathic arthritis: A systematic review. Vol. 47, *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. W.B. Saunders; 2017. p. 331–7.
 43. Selvaag AM, Aulie HA, Lilleby V, Flatø B. Disease progression into adulthood and predictors of long-term active disease in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jan 1;75(1):190–5.
 44. Smith JA, Burgos-Vargas R. Outcomes in Juvenile-Onset Spondyloarthritis. Vol. 8, *Frontiers in Medicine*. Frontiers Media S.A.; 2021.
 45. Sociedade Paulista de Reumatologia. Métricas e critérios - volume 1. *Revista*

Paulista de Reumatologia. 2022 Mar 31;21(1).