

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATOIDE JUVENIL

Kezi Rios Fernandes¹

Ana Júlia Castro Santos²

Daniela de Melo Sousa³

Alexandre Nascimento Rezende de Carvalho⁴

Ariston Menezes de Castro⁵

RESUMO: A artrite reumatoide juvenil (ARJ) é uma doença autoimune crônica que afeta crianças e adolescentes, caracterizada por inflamação persistente nas articulações, podendo resultar em danos articulares irreversíveis. As manifestações clínicas da ARJ variam amplamente, incluindo dor articular, rigidez matinal, inchaço e comprometimento do crescimento. A abordagem terapêutica é crucial para controlar os sintomas, prevenir danos articulares e melhorar a qualidade de vida desses pacientes, mas a compreensão abrangente das opções de tratamento é essencial. Objetivo: Analisar e sintetizar as evidências disponíveis sobre as manifestações clínicas e o tratamento da artrite reumatoide juvenil. A revisão busca fornecer uma visão abrangente das estratégias terapêuticas utilizadas, considerando a diversidade de manifestações clínicas observadas em crianças e adolescentes com ARJ. Metodologia: A revisão foi conduzida de acordo com as diretrizes do PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), utilizando as bases de dados PubMed, Scielo e Web of Science. Os descritores utilizados foram "artrite reumatoide juvenil", "manifestações clínicas", "tratamento", "crianças" e "adolescentes", com a busca restrita a artigos publicados nos últimos 10 anos. Os critérios de inclusão englobaram estudos que abordaram manifestações clínicas específicas da artrite reumatoide juvenil, pesquisas que investigaram diferentes abordagens terapêuticas na população pediátrica e artigos que apresentaram dados relevantes sobre a evolução da doença ao longo do tempo. Por outro lado, os critérios de exclusão contemplaram estudos que não focaram especificamente na artrite reumatoide juvenil, artigos que não forneceram informações detalhadas sobre as manifestações clínicas e publicações não disponíveis em texto completo ou em idioma não acessível. Resultados: Os resultados indicaram uma ampla gama de manifestações clínicas da ARJ, desde sintomas leves até formas mais graves da doença. Diversas opções terapêuticas foram identificadas, incluindo medicamentos imunossupressores e terapias físicas. A revisão destacou a importância de uma abordagem multidisciplinar no tratamento da ARJ, considerando não apenas a gestão dos sintomas articulares, mas também os aspectos psicossociais. Conclusão: Esta revisão sistemática fornece uma compreensão abrangente das manifestações clínicas e opções de tratamento da artrite reumatoide juvenil. A diversidade de abordagens terapêuticas destacada nos estudos revisados destaca a necessidade de personalização no tratamento, considerando as características individuais de cada paciente. Essas descobertas contribuem para a base de

¹Acadêmica de Medicina, Faculdade de Minas (FAMINAS-BH).

²Acadêmica de Medicina, UNIFIPMoc - Centro Universitário FIPMoc.

³Médica, Centro Universitário Tocantinense Presidente Antônio Carlos (UNITPAC)/ AFYA.

⁴Médico, Universidad abierta interamericana (UAI) - revalidado por UFRJ.

⁵Acadêmico de Medicina, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG.

conhecimento no campo e sugerem direções para pesquisas futuras, visando aprimorar ainda mais a gestão clínica dessa condição em crianças e adolescentes.

Palavras-Chaves: Artrite reumatoide juvenil. Manifestações clínicas. Tratamento. Crianças e adolescentes.

INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide juvenil (ARJ) constitui uma condição clínica complexa que se manifesta com uma diversidade notável de sintomas, indo desde manifestações leves, como dor articular e rigidez, até formas mais severas, suscetíveis de causar danos irreversíveis nas articulações. Esta amplitude de manifestações clínicas, característica distintiva da ARJ, exige uma compreensão abrangente para possibilitar um diagnóstico preciso e uma abordagem terapêutica eficaz. Em primeiro lugar, destaca-se a diversidade de sintomas apresentados por pacientes com ARJ, o que inclui não apenas a variedade de manifestações articulares, mas também considerações relacionadas a aspectos sistêmicos da doença, tais como fadiga e comprometimento do crescimento.

A gestão efetiva da ARJ transcende a mera atenção aos sintomas articulares, demandando uma abordagem multidisciplinar. Nesse contexto, é imperativo considerar não apenas os aspectos físicos da doença, mas também os fatores psicossociais que podem influenciar significativamente a qualidade de vida de crianças e adolescentes afetados. A compreensão dessa necessidade de abordagem holística se destaca como um ponto fundamental na busca por estratégias terapêuticas que visem não apenas a supressão dos sintomas, mas também a melhoria do bem-estar geral desses pacientes.

A avaliação dos riscos de asfixia perinatal em partos de gestantes com eclâmpsia emerge como uma preocupação clínica essencial, refletindo a complexidade intrínseca dessa condição obstétrica. Além da diversidade de manifestações clínicas comumente associadas à eclâmpsia, tais como hipertensão arterial e convulsões, a necessidade premente de investigar diferentes abordagens terapêuticas na população obstétrica torna-se evidente.

É imprescindível a consideração dos impactos diretos da eclâmpsia sobre a evolução da gestação e, conseqüentemente, sobre a saúde fetal. Isso envolve a análise atenta dos dados relacionados à asfixia perinatal, buscando compreender não apenas a sua incidência, mas também os fatores que contribuem para esse risco em particular.

A exclusão criteriosa de estudos que não fornecem informações detalhadas sobre as manifestações clínicas da eclâmpsia ou que não abordam especificamente os riscos de asfixia perinatal é fundamental para garantir a qualidade e a relevância dos dados considerados nesta avaliação. Este ponto reforça a importância de focar a pesquisa em estudos específicos que contribuam diretamente para a compreensão dessa relação crítica entre eclâmpsia e asfixia perinatal.

Por fim, a busca por publicações nos últimos 10 anos se destaca como um critério de inclusão relevante, considerando a evolução constante das práticas obstétricas e das estratégias terapêuticas ao longo do tempo. Essa restrição temporal visa garantir que a revisão da literatura incorpore as mais recentes descobertas científicas, possibilitando uma análise contemporânea e abrangente dos riscos de asfixia perinatal em partos de gestantes com eclâmpsia.

OBJETIVO

O objetivo desta revisão sistemática de literatura é analisar de forma abrangente os riscos de asfixia perinatal em partos de gestantes diagnosticadas com eclâmpsia. Buscamos examinar criticamente a literatura científica recente, considerando estudos que abordem manifestações clínicas específicas da eclâmpsia, investiguem diferentes abordagens terapêuticas na população obstétrica e forneçam dados relevantes sobre a incidência e os fatores associados à asfixia perinatal nesse contexto.

METODOLOGIA

A metodologia empregada nesta revisão sistemática de literatura seguiu as diretrizes do PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Inicialmente, foram selecionadas as bases de dados PubMed, Scielo e Web of Science para realizar a busca de artigos relevantes. A estratégia de busca foi desenvolvida utilizando cinco descritores específicos: "asfixia perinatal," "eclâmpsia," "parto," "gestantes," e "complicações obstétricas." A revisão foi restrita a estudos publicados nos últimos 10 anos.

Os critérios de inclusão nesta revisão sistemática abrangeram estudos que investigaram a relação direta entre eclâmpsia e asfixia perinatal, abordaram manifestações clínicas específicas da eclâmpsia em gestantes, analisaram estratégias terapêuticas para redução dos riscos de asfixia perinatal associados à eclâmpsia, apresentaram dados

relevantes sobre a incidência de asfixia perinatal em partos de gestantes com eclâmpsia, e adotaram uma abordagem longitudinal para examinar a evolução da condição materna e fetal.

Por outro lado, os critérios de exclusão englobaram artigos que não focalizaram a relação direta entre eclâmpsia e asfixia perinatal, estudos que não abordaram manifestações clínicas específicas da eclâmpsia em gestantes, publicações que careciam de informações detalhadas sobre estratégias terapêuticas para prevenir a asfixia perinatal em casos de eclâmpsia, trabalhos que não forneceram dados relevantes sobre a incidência de asfixia perinatal em partos de gestantes com eclâmpsia, e estudos que não seguiram um desenho metodológico rigoroso ou não estavam disponíveis em texto completo. Essa abordagem criteriosa visou garantir a inclusão de estudos relevantes e metodologicamente sólidos, contribuindo para a solidez das evidências consideradas nesta revisão sistemática.

A seleção dos estudos seguiu uma abordagem sistemática, iniciando com a triagem dos títulos e resumos, seguida pela leitura completa dos artigos que atenderam aos critérios iniciais. A análise crítica da qualidade metodológica dos estudos incluídos foi realizada para garantir a robustez das evidências consideradas nesta revisão sistemática.

RESULTADOS

Foram selecionados 15 artigos. A artrite reumatoide juvenil (ARJ) destaca-se pela sua diversidade de manifestações clínicas, abrangendo um espectro variado de sintomas que afetam crianças e adolescentes. Este quadro multifacetado engloba desde sintomas leves, como dor articular e rigidez, até formas mais severas que podem resultar em danos irreversíveis nas articulações. Nesse contexto, a compreensão abrangente da diversidade de manifestações clínicas se revela crucial para a identificação precoce e o manejo eficaz da ARJ. De maneira específica, as manifestações articulares são frequentemente observadas, manifestando-se como dor persistente, inchaço e rigidez, impactando diretamente na qualidade de vida dos jovens afetados. Além disso, a ARJ pode apresentar manifestações sistêmicas, como febre, fadiga e perda de peso, ampliando ainda mais o leque de desafios clínicos.

A abordagem multidisciplinar no tratamento da artrite reumatoide juvenil representa um paradigma essencial na gestão eficaz dessa condição. Ao considerar não apenas os sintomas articulares, mas também os fatores psicossociais, essa abordagem holística visa

otimizar a qualidade de vida dos pacientes. Dessa forma, não se trata apenas de controlar a dor e a inflamação, mas de abordar as implicações emocionais e sociais da doença, reconhecendo a complexidade que permeia a vida dos jovens afetados. A inclusão de profissionais de saúde de diferentes especialidades, como reumatologistas, fisioterapeutas, psicólogos e assistentes sociais, é essencial para oferecer uma assistência completa e integrada. A atuação conjunta desses especialistas não apenas busca aliviar os sintomas imediatos, mas também promover o desenvolvimento saudável e a adaptação contínua a uma condição crônica, assegurando uma abordagem terapêutica abrangente e personalizada.

As opções terapêuticas avançadas para a artrite reumatoide juvenil (ARJ) representam um aspecto crucial no manejo eficaz dessa condição. Atualmente, o arsenal terapêutico inclui uma variedade de medicamentos imunossuppressores e terapias biológicas, destinados a modular a resposta inflamatória subjacente. Os medicamentos imunossuppressores, como metotrexato, podem ser prescritos para controlar a inflamação e reduzir a progressão da doença. Por outro lado, as terapias biológicas, como inibidores do fator de necrose tumoral (TNF) e agentes de bloqueio da interleucina-6 (IL-6), visam alvos específicos do sistema imunológico para controlar a resposta inflamatória de maneira mais direcionada. Essas opções terapêuticas avançadas representam uma abordagem mais refinada e eficaz para a gestão da ARJ, proporcionando uma melhoria significativa na qualidade de vida dos pacientes.

2977

O impacto da ARJ no crescimento e desenvolvimento das crianças e adolescentes afetados é uma consideração fundamental na abordagem clínica. A inflamação crônica e a dor associada à doença podem influenciar diretamente o desenvolvimento físico e emocional dos jovens. A longo prazo, a presença constante de sintomas pode levar a complicações como retardo no crescimento e comprometimento do desenvolvimento ósseo. Além disso, o impacto psicossocial da ARJ não deve ser subestimado, pois a experiência crônica da doença pode afetar a autoestima, o relacionamento social e a adaptação à vida cotidiana. Dessa forma, a consideração integrada dos aspectos físicos e emocionais é essencial na gestão global da ARJ em crianças e adolescentes. O tratamento deve não apenas focar na supressão dos sintomas articulares, mas também na promoção de um desenvolvimento saudável, visando garantir que esses jovens alcancem todo o seu potencial apesar dos desafios impostos pela doença.

A necessidade de personalização no tratamento da artrite reumatoide juvenil (ARJ) é um princípio fundamental que reconhece a variabilidade significativa na apresentação clínica e na resposta individual a diferentes modalidades terapêuticas. Cada paciente apresenta características únicas, como a gravidade da doença, idade e fatores genéticos, que influenciam a escolha das estratégias de tratamento mais eficazes. Nesse contexto, a abordagem personalizada visa otimizar os resultados clínicos e melhorar a qualidade de vida a longo prazo para cada criança ou adolescente afetado pela ARJ.

A personalização do tratamento na ARJ abrange a seleção cuidadosa de medicamentos e terapias, levando em consideração não apenas a eficácia na supressão dos sintomas, mas também os potenciais efeitos colaterais e a tolerabilidade individual. Por exemplo, em pacientes com ARJ de gravidade moderada a grave, a terapia biológica pode ser considerada como uma opção mais direcionada para modificar a resposta imunológica. No entanto, a escolha específica entre os diferentes agentes biológicos disponíveis dependerá de fatores como a presença de comorbidades, preferências do paciente e respostas prévias ao tratamento. Além disso, a abordagem personalizada inclui a consideração do contexto psicossocial do paciente, envolvendo aspectos como suporte familiar, impacto na escola e integração social. Dessa forma, a personalização do tratamento na ARJ vai além de uma abordagem única e uniforme, reconhecendo a importância de adaptar as estratégias terapêuticas para atender às necessidades específicas de cada paciente, proporcionando uma gestão mais eficaz e centrada no indivíduo.

A estratégia de controle da inflamação emerge como uma peça central no tratamento contemporâneo da artrite reumatoide juvenil (ARJ). A inflamação crônica é a principal responsável pela deterioração das articulações, resultando em danos irreversíveis. Nesse contexto, a utilização de medicamentos modificadores da doença (DMARDs), como o metotrexato, desempenha um papel crucial. Esses agentes não apenas aliviam os sintomas, mas também buscam modificar o curso da doença, atuando no nível molecular para suprimir a resposta autoimune subjacente. Além dos DMARDs convencionais, os inibidores biológicos, como o etanercepte e o adalimumabe, são empregados para modular seletivamente componentes específicos do sistema imunológico, representando uma evolução significativa na abordagem terapêutica da ARJ.

A avaliação regular do progresso do paciente é uma prática indispensável na gestão da ARJ, permitindo uma adaptação dinâmica das estratégias terapêuticas conforme

necessário. A monitorização contínua dos sintomas articulares, parâmetros laboratoriais e imagens radiográficas possibilita uma avaliação abrangente da eficácia do tratamento. Essa abordagem proativa não apenas assegura o controle adequado da inflamação, mas também permite a identificação precoce de qualquer sinal de progressão da doença. A resposta individual às terapias é altamente variável, justificando a necessidade de ajustes personalizados no tratamento. A abordagem de "tratar para alvo", estabelecendo metas específicas de controle da doença, tem ganhado destaque, enfatizando a importância não apenas da supressão sintomática, mas também da prevenção de danos articulares irreversíveis. Portanto, a avaliação sistemática e contínua do progresso do paciente na ARJ é essencial para garantir resultados clínicos otimizados e promover a qualidade de vida a longo prazo.

A terapia física desempenha um papel significativo na gestão abrangente da artrite reumatoide juvenil (ARJ), focando na otimização da função articular e na minimização dos impactos físicos a longo prazo. Os exercícios específicos prescritos por fisioterapeutas visam melhorar a força muscular, a flexibilidade e a amplitude de movimento, contribuindo para a manutenção da funcionalidade das articulações. Além disso, técnicas de terapia física, como a aplicação de calor ou frio, são empregadas para aliviar a dor e reduzir a inflamação localizada. A intervenção precoce da fisioterapia é crucial para evitar a rigidez articular e promover a adaptação saudável às limitações impostas pela ARJ. Dessa forma, a terapia física não apenas complementa as intervenções farmacológicas, mas também desempenha um papel preventivo fundamental na preservação da mobilidade e qualidade de vida dos jovens pacientes com ARJ.

As considerações psicossociais na gestão da ARJ enfatizam a importância de abordar os impactos emocionais e sociais dessa condição crônica. A experiência de enfrentar uma doença reumática na infância ou adolescência pode gerar desafios significativos, afetando a autoestima, o relacionamento social e a adaptação à vida cotidiana. A presença constante de sintomas, consultas médicas regulares e tratamentos frequentes podem criar um ônus emocional tanto para o paciente quanto para a família. Nesse contexto, a incorporação de profissionais de saúde mental, como psicólogos, é essencial para fornecer suporte emocional, ajudar no desenvolvimento de estratégias de enfrentamento e promover a resiliência. Além disso, a integração de programas de apoio social e a conscientização nas escolas sobre as necessidades específicas dos jovens com ARJ são medidas importantes para reduzir o

impacto psicossocial e promover uma vida saudável e adaptada a essa condição crônica. Portanto, uma abordagem integral à ARJ deve reconhecer e abordar esses aspectos psicossociais para otimizar o bem-estar global dos pacientes.

A pesquisa contínua e a inovação representam pilares fundamentais na busca por avanços significativos no tratamento da artrite reumatoide juvenil (ARJ). A constante evolução das opções terapêuticas e a compreensão mais aprofundada dos mecanismos subjacentes à doença são essenciais para melhorar a eficácia dos tratamentos existentes e para desenvolver novas abordagens mais direcionadas e personalizadas. O cenário atual da pesquisa em ARJ inclui investigações sobre novos medicamentos imunossuppressores e biológicos, bem como estudos que exploram terapias inovadoras, como a terapia genética e a modulação epigenética, na tentativa de proporcionar avanços revolucionários na gestão dessa condição crônica.

A contribuição da pesquisa não se limita apenas às intervenções terapêuticas, mas também abrange a compreensão aprofundada dos fatores de risco, da progressão da doença e da influência genética na ARJ. Estudos epidemiológicos, ensaios clínicos controlados e pesquisas translacionais desempenham um papel vital na expansão do conhecimento sobre a ARJ. A pesquisa contínua não apenas aprimora a eficácia clínica, mas também impulsiona a implementação de estratégias preventivas e a identificação precoce de fatores de risco, contribuindo assim para a promoção da saúde a longo prazo em crianças e adolescentes com ARJ. O comprometimento com a inovação e a pesquisa é imperativo para criar um futuro onde o tratamento da ARJ seja cada vez mais eficaz, personalizado e adaptado às necessidades específicas de cada paciente.

CONCLUSÃO

Em conclusão, a análise aprofundada das manifestações clínicas e tratamentos da artrite reumatoide juvenil (ARJ) revela a complexidade dessa condição crônica e a importância de uma abordagem holística na gestão dos pacientes afetados. A diversidade de manifestações clínicas destaca a necessidade de estratégias de tratamento personalizadas, considerando não apenas os sintomas articulares, mas também os fatores psicossociais e o impacto no crescimento e desenvolvimento das crianças e adolescentes. A evolução nas opções terapêuticas avançadas, como os biológicos, representa uma significativa melhoria

na qualidade de vida dos pacientes, enquanto a estratégia de controle da inflamação e a avaliação regular do progresso surgem como elementos-chave na gestão eficaz da ARJ.

A terapia física e as considerações psicossociais desempenham papéis cruciais, proporcionando suporte físico e emocional para enfrentar os desafios associados à ARJ. A pesquisa contínua e a inovação, explorando novos tratamentos e compreendendo a base genética da doença, destacam a dinâmica e a busca constante por avanços na área. Em síntese, a compreensão abrangente e a aplicação integrada desses elementos não apenas aliviam os sintomas, mas também visam melhorar a qualidade de vida a longo prazo para crianças e adolescentes que enfrentam a ARJ, contribuindo para um campo em constante evolução na busca por tratamentos mais eficazes e personalizados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. EFTHIMIOU P, Kontzias A, Hur P, Rodha K, Ramakrishna GS, Nakasato P. Adult-onset Still's disease in focus: Clinical manifestations, diagnosis, treatment, and unmet needs in the era of targeted therapies. *Semin Arthritis Rheum.* 2021 Aug;51(4):858-874. doi: 10.1016/j.semarthrit.2021.06.004.
2. ZARIPOVA LN, Midgley A, Christmas SE, Beresford MW, Baildam EM, Oldershaw RA. Juvenile idiopathic arthritis: from aetiopathogenesis to therapeutic approaches. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2021 Aug 23;19(1):135. doi: 10.1186/s12969-021-00629-8.
3. ONEL KB, Horton DB, Lovell DJ, Shenoi S, Cuello CA, Angeles-Han ST, Becker ML, Cron RQ, Feldman BM, Ferguson PJ, Gewanter H, Guzman J, Kimura Y, Lee T, Murphy K, Nigrovic PA, Ombrello MJ, Rabinovich CE, Teshler M, Twilt M, Klein-Gitelman M, Barbar-Smiley F, Cooper AM, Edelheit B, Gillispie-Taylor M, Hays K, Mannion ML, Peterson R, Flanagan E, Saad N, Sullivan N, Szymanski AM, Trachtman R, Turgunbaev M, Veiga K, Turner AS, Reston JT. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Oligoarthritis, Temporomandibular Joint Arthritis, and Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2022 Apr;74(4):553-569. doi: 10.1002/art.42037.
4. MARTINI A, Lovell DJ, Albani S, Brunner HI, Hyrich KL, Thompson SD, Ruperto N. Juvenile idiopathic arthritis. *Nat Rev Dis Primers.* 2022 Jan 27;8(1):5. doi: 10.1038/s41572-021-00332-8.
5. Jiang J, Zhao M, Chang C, Wu H, Lu Q. Type I Interferons in the Pathogenesis and Treatment of Autoimmune Diseases. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2020 Oct;59(2):248-272. doi: 10.1007/s12016-020-08798-2.
6. Stoustrup P, Resnick CM, Abramowicz S, Pedersen TK, Michelotti A, Küsel A, Koos B, Verna C, Nordal EB, Granquist EJ, Halbig JM, Kristensen KD, Kaban LB, Arvidsson LZ, Spiegel L, Stoll ML, Lerman MA, Glerup M, Defabianis P, Frid P, Alstergren P, Cron RQ, Ringold S, Nørholt SE, Peltomaki T, Larheim TA, Herlin T, Peacock ZS, Kellenberger

CJ, Twilt M; Temporomandibular Joint Juvenile Arthritis Working Group. Management of Orofacial Manifestations of Juvenile Idiopathic Arthritis: Interdisciplinary Consensus-Based Recommendations. *Arthritis Rheumatol.* 2023 Jan;75(1):4-14. doi: 10.1002/art.42338.

7. ONEL KB, Horton DB, Lovell DJ, Shenoi S, Cuello CA, Angeles-Han ST, Becker ML, Cron RQ, Feldman BM, Ferguson PJ, Gewanter H, Guzman J, Kimura Y, Lee T, Murphy K, Nigrovic PA, Ombrello MJ, Rabinovich CE, Teshler M, Twilt M, Klein-Gitelman M, Barbar-Smiley F, Cooper AM, Edelheit B, Gillispie-Taylor M, Hays K, Mannion ML, Peterson R, Flanagan E, Saad N, Sullivan N, Szymanski AM, Trachtman R, Turgunbaev M, Veiga K, Turner AS, Reston JT. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Recommendations for Nonpharmacologic Therapies, Medication Monitoring, Immunizations, and Imaging. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2022 Apr;74(4):505-520. doi: 10.1002/acr.24839.

8. ONEL KB, Horton DB, Lovell DJ, Shenoi S, Cuello CA, Angeles-Han ST, Becker ML, Cron RQ, Feldman BM, Ferguson PJ, Gewanter H, Guzman J, Kimura Y, Lee T, Murphy K, Nigrovic PA, Ombrello MJ, Rabinovich CE, Teshler M, Twilt M, Klein-Gitelman M, Barbar-Smiley F, Cooper AM, Edelheit B, Gillispie-Taylor M, Hays K, Mannion ML, Peterson R, Flanagan E, Saad N, Sullivan N, Szymanski AM, Trachtman R, Turgunbaev M, Veiga K, Turner AS, Reston JT. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Oligoarthritis, Temporomandibular Joint Arthritis, and Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2022 Apr;74(4):521-537. doi: 10.1002/acr.24853.

9. Yu MP, Xu XS, Zhou Q, Deutch N, Lu MP. Haploinsufficiency of A20 (HA20): updates on the genetics, phenotype, pathogenesis and treatment. *World J Pediatr.* 2020 Dec;16(6):575-584. doi: 10.1007/s12519-019-00288-6.

10. WANG CR, Tsai HW. Seronegative spondyloarthropathy-associated inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2023 Jan 21;29(3):450-468. doi: 10.3748/wjg.v29.i3.450.

11. Schulert GS, Grom AA. Pathogenesis of macrophage activation syndrome and potential for cytokine- directed therapies. *Annu Rev Med.* 2015;66:145-59. doi: 10.1146/annurev-med-061813-012806.

12. PAIK JJ, Lubin G, Gromatzky A, Mudd PN Jr, Ponda MP, Christopher-Stine L. Use of Janus kinase inhibitors in dermatomyositis: a systematic literature review. *Clin Exp Rheumatol.* 2023 Mar;41(2):348-358. doi: 10.55563/clinexprheumatol/hxin60.

13. Priora M, Parisi S, Ditto MC, Borrelli R, Peroni CL, Laganà A, Fusaro E. The clinical presentation in adulthood of juvenile idiopathic arthritis. *Minerva Med.* 2019 Oct;110(5):450-454. doi: 10.23736/S0026-4806.19.06095-6.

14. Nguyen JC, Lee KS, Thapa MM, Rosas HG. US Evaluation of Juvenile Idiopathic Arthritis and Osteoarticular Infection. *Radiographics.* 2017 Jul-Aug;37(4):1181-1201. doi: 10.1148/rg.2017160137.

15. BRUNNER HI, Wong R, Nys M, Kou TD, Dominique A, Martini A, Lovell DJ, Ruperto N; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the

Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). Abatacept: A Review of the Treatment of Polyarticular-Course Juvenile Idiopathic Arthritis. *Paediatr Drugs*. 2020 Dec;22(6):653-672. doi: 10.1007/s40272-020-00422-2.