

# **Serum calprotectin as a biomarker for diagnosis and monitoring of juvenile idiopathic arthritis - a systematic review**

Mariana Pereira Horta

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

**Medicina**

(mestrado integrado)

Orientador: Dr<sup>a</sup>. Margarida Isabel Dias Alexandre Oliveira

Coorientador: Dr. Miguel Gomes Guerra

**Outubro de 2025**



## Declaração de Integridade

Eu, Mariana Pereira Horta que abaixo assino, estudante de Medicina da Faculdade Ciências da Saúde com o número de inscrição 44303, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 09/10 /2025

Mariana Pereira Horta

(assinatura conforme Cartão de Cidadão ou preferencialmente assinatura digital no documento original se naquele mesmo formato)



## **Dedicatória**

À minha estrelinha mais brilhante que partiu cedo demais e deixou muitos sonhos por realizar...este sonho também é teu. B ★

Ao meu Príncipe que todos os dias me faz ser mais e melhor e que em cada desafio, em cada obstáculo me faz sorrir, lutar e nunca desistir. O motivo de tudo sem o saber.

“Lutar sempre, Vencer talvez, Desistir jamais”



## Agradecimentos

Aos meus pais, que sem eles nada seria possível. Que me deixaram voar, mas estiveram lá sempre. Obrigada por não me deixarem desistir de acreditar nos meus sonhos, obrigada por serem quem são, obrigada por fazerem de mim a pessoa que sou hoje.

À minha família, sem exceção, aos meus tios, primos, avós que tornaram o longe perto, que me deram forças para lutar e me fizeram sorrir e acreditar na beleza dos meus sonhos. Em especial aos meus pequeninos, à Tixa, à Constança e ao Mateus que mantiveram a minha eterna criança interior viva dentro de mim.

À irmã mais velha que nunca tive, que foi confidente, amiga, porto seguro, abraço casa e a melhor companheira de estudo que poderia imaginar. Obrigada, madrinha ao quadrado.

À minha comunidade, ao meu Patacão, que será sempre a base da minha essência e o exemplo da minha entrega e do meu espírito de serviço e da minha resiliência. “Posso todas as coisas Naquele que me fortalece”.

À minha família que construí pelas encostas da serra, a todos os que cruzaram o meu caminho e o tornaram especial. Aos meus amigos que foram porto seguro, aceitaram todas as minhas ausências, todo o meu distanciamento, mas mesmo assim me acariciaram com o seu melhor sorriso. Um obrigada muito especial às minhas, que mesmo na “Posterioridade” e em todos os dias foram abrigo, coragem e conforto ao longo destes seis anos. Aos meus afilhados que sem sonharem foram esperança e gratidão em todos os momentos.

À chama mais brilhante e a todas as pessoas especiais que ela me trouxe, obrigada AQTQ por tudo o que foste e me permitiste ser, viver e aprender.

À estrela de três pontas que me guiou, obrigada por todas as loucuras, todo o apoio, todas as aprendizagens, todas as gargalhadas. Obrigada por terem sido a minha família da Covilhã, o sítio onde sempre quereirei voltar. Obrigada, AE3P.

À minha orientadora, Dra. Margarida Oliveira, pela sua ajuda, compreensão e prontidão.

Ao meu coorientador, Dr. Miguel Guerra, por todo o apoio, disponibilidade e cuidado ao longo deste projeto.

À Covilhã, à Cidade Neve...obrigada!

A gratidão é a memória do coração e estarão para sempre no meu.



## Resumo

**Introdução:** As artrites idiopáticas juvenis (AIJs) são a doença reumática crónica mais frequente em idade pediátrica e caracteriza-se por heterogeneidade clínica, fisiopatológica e prognóstica. A etiologia permanece pouco esclarecida e, segundo os critérios da *International League of Associations for Rheumatology* (ILAR), engloba sete subtipos distintos, de acordo com as manifestações clínicas. A ausência de biomarcadores específicos dificulta o diagnóstico precoce, a estratificação dos subtipos e a monitorização da atividade inflamatória, frequentemente subclínica. A calprotectina sérica (sCal), é uma proteína da família das calgranulinas, produzida por neutrófilos e monócitos ativados, tem emergido como um marcador direto da inflamação sinovial, mostrando superioridade relativamente a parâmetros clássicos como a proteína C reativa (PCR) e a velocidade de sedimentação (VS).

**Objetivo:** Realizar uma revisão sistemática da literatura, visando esclarecer o papel da sCal como biomarcador no diagnóstico e monitorização das AIJs, explorando o seu valor na prática clínica e *follow-up* destes doentes.

**Métodos:** Foi realizada uma pesquisa sistemática nas bases de dados PubMed e EMBASE até janeiro de 2025, de acordo com as recomendações PRISMA 2020. Incluíram-se estudos observacionais e ensaios clínicos que analisaram a sCal em doentes com AIJ, excluindo relatos/séries de casos, estudos experimentais em animais e artigos com menos de 20 participantes. A seleção foi efetuada por revisores independentes, com resolução de discrepâncias por consenso. O risco de viés foi avaliado com as ferramentas da *National Heart, Lung, and Blood Institute* (NHLB). Os dados extraídos incluíram características populacionais, parâmetros laboratoriais e resultados principais relativos ao diagnóstico e monitorização.

**Resultados:** Foram identificadas 639 publicações, das quais 38 preencheram os critérios de inclusão. Globalmente, a sCal apresentou níveis significativamente mais elevados em crianças com AIJs em comparação com controlos saudáveis, com melhor desempenho na diferenciação da forma sistémica. Verificou-se uma correlação consistente com *scores* de atividade clínica (ex.: JADAS, DAS28), confirmando a sua utilidade na monitorização da doença. Vários estudos evidenciaram valor preditivo da sCal na resposta a diferentes terapêuticas e na previsão de recidivas após suspensão do tratamento. Contudo, a ausência de *cut-offs* uniformes e a heterogeneidade metodológica na sua determinação limitaram a comparabilidade entre estudos.

**Conclusão:** Esta revisão confirma o papel da sCal como um biomarcador com potencial para complementar a avaliação clínica das AIJs, tanto no diagnóstico como na monitorização. Os resultados sugerem vantagens face a marcadores tradicionais, sobretudo na correlação com atividade inflamatória e no suporte à decisão terapêutica. Contudo, a sua integração na prática clínica de rotina exige validação em estudos robustos, que estabeleçam *cut-offs* e protocolos laboratoriais uniformizados.

## **Palavras-chave**

Artrite Idiopática Juvenil; Calprotectina sérica; Biomarcador; Diagnóstico; Monitorização

## Abstract

**Introduction:** Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the most common chronic rheumatic disease in children and is characterized by clinical, pathophysiological, and prognostic heterogeneity. Its etiology remains unclear and, according to the International League of Associations for Rheumatology (ILAR) criteria, encompasses seven distinct subtypes, defined by clinical manifestations. The lack of specific biomarkers hinders early diagnosis, subtype stratification, and monitoring of inflammatory activity, which is often subclinical. Serum calprotectin (sCal), a protein of the calgranulin family produced by activated neutrophils and monocytes, has emerged as a direct marker of synovial inflammation, demonstrating superiority over classic parameters such as C-reactive protein (CRP) and sedimentation rate (ESR).

**Objective:** To carry out a systematic review of the literature, aiming to clarify the role of sCal as a biomarker in the diagnosis and monitoring of JIA, exploring its value in clinical practice and follow-up of these patients.

**Methods:** A systematic search of the PubMed and EMBASE databases was conducted until January 2025, according to the PRISMA 2020 recommendations. Observational studies and clinical trials that analysed sCal in patients with JIA were included, excluding case reports/series, experimental studies in animals, and articles with fewer than 20 participants. Selection was performed by independent reviewers, with discrepancies resolved by consensus. Risk of bias was assessed using tools from the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). Data extracted included population characteristics, laboratory parameters, and main outcomes related to diagnosis and monitoring.

**Results:** A total of 639 publications were identified, of which 38 met the inclusion criteria. Overall, sCal levels were significantly higher in children with JIA compared with healthy controls, with better performance in differentiating the systemic form. There was a consistent correlation with clinical activity scores (e.g., JADAS, DAS28), confirming its usefulness in disease monitoring. Several studies have demonstrated the predictive value of sCal in response to different therapies and in predicting relapses after treatment discontinuation. However, the lack of uniform cutoffs and methodological heterogeneity limited comparability between studies.

**Conclusions:** This review confirms the role of sCal as a biomarker with the potential to complement the clinical evaluation of JIA, both in diagnosis and monitoring. The results suggest advantages over traditional markers, particularly in correlation with inflammatory activity and in supporting therapeutic decision-making. However, its integration into

routine clinical practice requires validation in robust studies that establish standardized cut-offs and laboratory protocols.

## **Keywords**

Juvenile Idiopathic Arthritis; Serum Calprotectin; Biomarker; Diagnosis; Monitoring

# Índice

Declaração de Integridade.....	iii
Dedicatória .....	v
Agradecimentos.....	vii
Resumo.....	ix
Palavras-chave.....	x
Abstract.....	xi
Keywords .....	xii
Lista de Figuras .....	xv
Lista de Tabelas e Gráficos .....	xvii
Lista de Apêndices e Anexos .....	xix
Lista de Siglas e Acrónimos.....	xxi
1. Introdução .....	1
1.1 Artrite Idiopática Juvenil .....	1
1.2 Epidemiologia.....	1
1.3 Fisiopatologia das AIJs.....	2
1.4 Diagnóstico e tratamento .....	3
1.5 Monitorização.....	4
1.6 A Calprotectina sérica como biomarcador nas AIJs .....	5
2. Metodologia.....	7
2.2 Definição da questão de investigação.....	7
2.3 Critérios de elegibilidade.....	7
2.4 Seleção de Artigos.....	8
2.5 Avaliação do risco de Viés .....	8
2.6 Extração de dados.....	8
3. Resultados .....	9
3.1 Seleção de estudos .....	9

3.2	Risco de Viés .....	10
3.3	Análise de Resultados .....	12
3.3.1	A sCal no Diagnóstico das AIJs .....	13
3.3.1.1	Diagnóstico diferencial.....	13
3.3.1.2	Diagnóstico diferencial dos subtipos de AIJs segundo ILAR .....	18
3.3.2	A sCal na Monitorização das AIJs.....	19
3.3.2.1	Correlação com a atividade da doença.....	19
3.3.2.2	Correlação com outros parâmetros laboratoriais/biomarcadores.....	25
3.3.2.3	Resposta ao tratamento e adesão terapêutica.....	34
3.3.2.3.1	Estudos transversais .....	35
3.3.2.3.2	Estudos Longitudinais .....	36
3.3.2.3.3	Previsão de resposta clínica e remissão sustentada .....	39
3.3.2.3.4	Previsão de recidiva com suspensão da terapêutica.....	48
4.	Discussão.....	55
5.	Conclusão .....	59
6.	Referências bibliográficas .....	61
7.	Apêndices .....	67
	Apêndice 1- Estratégia de pesquisa .....	67
	Apêndice 2. Características clínicas e demográficas dos artigos incluídos após seleção por texto integral .....	68
	Apêndice 3. Avaliação da qualidade dos artigos incluídos após seleção por texto integral .....	76
8.	Anexos .....	79
	Anexo 1- Critérios de Classificação ILAR, de 2001, para Artrite Idiopática Juvenil .....	79

## **Lista de Figuras**

Figura 1 - Processo inflamatório articular nas AIJs: Comparação de uma articulação saudável e uma articulação patológica

Figura 2 - Moléculas alvo intra e extracelulares dos DMARDs biológicos

Figura 3 - Estruturas terciária e quaternária da sCal

Figura 4 - Fluxograma da revisão, de acordo com recomendações PRISMA

Figura 5 - Critérios de Classificação das AIJs de acordo com a ILAR, de 2001



## **Lista de Tabelas e Gráficos**

Tabela 1- Dados epidemiológicos por subtipos de AIJs

Tabela 2- Scores/Índices de atividade das AIJs

Tabela 3- Critérios de inclusão e exclusão

Gráfico 1- Avaliação qualitativa do risco de viés (NHLB)

Tabela 4 - Áreas de foco dos artigos incluídos

Tabela 5 - Resultados dos estudos sobre a utilidade da sCal no diagnóstico diferencial das AIJs

Tabela 6 - sCal na diferenciação entre subtipos de AIJs (ILAR 2001)

Tabela 7 - Relação da sCal e a atividade clínica das AIJs

Tabela 8 - Comparação do desempenho da sCal com outros biomarcadores e métodos

Tabela 9 - Estudos transversais que realizaram comparação entre grupos terapêuticos

Tabela 10 – Estudos longitudinais da sCal em relação ao tratamento

Tabela 11 – Valor preditivo da sCal na resposta ao tratamento

Tabela 12 – Papel da sCal na previsão de recidiva após suspensão terapêutica

Tabela 13 - Características clínicas e demográficas das populações em estudo

Tabela 14 - Avaliação de qualidade dos artigos incluídos após seleção por texto integral com aplicação do instrumento NHLB



## **Lista de Apêndices e Anexos**

Apêndice 1- Estratégia de pesquisa

Apêndice 2- Características clínicas e demográficas dos artigos incluídos após seleção por texto integral

Apêndice 3- Avaliação da qualidade dos artigos incluídos após seleção por texto integral

Anexo 1- Critérios de Classificação ILAR, de 2001, para as Artrites Idiopáticas Juvenis



## Lista de Siglas e Acrónimos

<b>A</b>	Anos
<b>ABA</b>	Abatacept
<b>ACR</b>	<i>American College of Rheumatology</i>
<b>ACR Pedi</b>	<i>American College of Rheumatology Pediatric Response Criteria</i>
<b>ACR30</b>	<i>American College of Rheumatology 30% Improvement Criteria</i>
<b>ACR50</b>	<i>American College of Rheumatology 50% Improvement Criteria</i>
<b>ACR-pedi100</b>	<i>American College of Rheumatology Pediatric 100% Response Criteria</i>
<b>ACR-pedi30</b>	<i>American College of Rheumatology Pediatric 30% Response Criteria</i>
<b>ACR-pedi50</b>	<i>American College of Rheumatology Pediatric 50% Response Criteria</i>
<b>ACR-pedi70</b>	<i>American College of Rheumatology Pediatric 70% Response Criteria</i>
<b>ACR-pedi90</b>	<i>American College of Rheumatology Pediatric 90% Response Criteria</i>
<b>ADA</b>	Adalimumab
<b>AIJ-ACR ID</b>	<i>Juvenile Idiopathic Arthritis – American College of Rheumatology Inactive Disease criteria</i>
<b>AIJi</b>	Artrite idiopática juvenil indiferenciada
<b>AIJns</b>	Artrite idiopática juvenil não sistêmica
<b>AIJo</b>	Artrite idiopática juvenil oligoarticular
<b>AIJo-e</b>	Artrite idiopática juvenil oligoarticular estendida
<b>AIJo-p</b>	Artrite idiopática juvenil oligoarticular persistente
<b>AIJp</b>	Artrite idiopática juvenil poliarticular
<b>AIJp-FR<sup>-</sup></b>	Artrite idiopática juvenil poliarticular com fator reumatóide negativo
<b>AIJp-FR<sup>+</sup></b>	Artrite idiopática juvenil poliarticular com fator reumatóide positivo
<b>AIJs</b>	Artrites idiopáticas juvenis
<b>AIJS</b>	Artrite idiopática juvenil sistêmica
<b>AINEs</b>	Anti-inflamatórios não esteroides
<b>AJC</b>	<i>Active joints count</i>
<b>ANA</b>	Anticorpos antinucleares
<b>ANK</b>	Anakinra
<b>ANOVA</b>	Análise de variância
<b>APJ</b>	Artrite psoriática juvenil
<b>AUC</b>	Área sob a curva
<b>AZT</b>	Azitromicina

<b>bDMARDs</b>	Fármacos biológicos modificadores da doença reumática
<b>C</b>	Estudo de Coorte
<b>CA</b>	Correlação com a atividade da doença
<b>CAN</b>	Canakinumab
<b>CARRA</b>	<i>Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance</i>
<b>CC</b>	Estudo Caso Controlo
<b>CHAQ</b>	<i>Childhood Health Assessment Questionnaire</i>
<b>CID</b>	Critérios de Inatividade da doença
<b>cJADAS</b>	<i>Clinical juvenile arthritis disease activity score</i>
<b>cJADAS10</b>	<i>Clinical Juvenile Arthritis Disease Activity Score 10 joints</i>
<b>CLIA</b>	Imunoensaio por Quimioluminescência
<b>CLQ</b>	Cloroquina
<b>CMM</b>	Comparação de marcadores e métodos
<b>Conv.</b>	Modelo Convencional
<b>CRMO</b>	Osteomielite crónica não bacteriana
<b>csDMARDs</b>	Fármacos sintéticos convencionais modificadores da doença reumática
<b>DAIs</b>	Doenças autoinflamatórias
<b>DAS28</b>	<i>Disease Activity score in 28 joints</i>
<b>DAS28-CRP</b>	<i>Disease Activity score in 28 joints with C-reactive protein</i>
<b>DD</b>	Diagnóstico Diferencial
<b>DDAIJs</b>	Diagnóstico diferencial dos subtipos de AIJs
<b>DMARDs</b>	Fármacos modificadores da doença reumática
<b>DP</b>	Desvio Padrão
<b>EIA</b>	Imunoensaio enzimático
<b>ELISA</b>	Ensaio Imuno-enzimático ligado a uma superfície sólida
<b>ERA</b>	Artrite relacionada com entesite
<b>Esp.</b>	Especificidade
<b>ETN</b>	Etanercept
<b>EULAR</b>	<i>European Alliance of Associations for Rheumatology</i>
<b>FMF</b>	Febre mediterrânea familiar
<b>FOD</b>	Febre de origem desconhecida
<b>FR</b>	Fator reumatóide
<b>FR-</b>	Fator reumatóide negativo
<b>FR+</b>	Fator reumatóide positivo
<b>G<sub>1</sub></b>	Grupo 1
<b>G<sub>2</sub></b>	Grupo 2

<b>GC</b>	Glucocorticóides
<b>GEE</b>	Equações de estimação generalizadas
<b>GOL</b>	Golimumab
<b>HCQ</b>	Hidroxicloroquina
<b>HLA-B27</b>	Antigénio leucocitário humano B27
<b>HNL</b>	Lipocalina de neutrófilos humanos
<b>HR</b>	<i>Hazard ratio</i>
<b>hsCRP</b>	Proteína C reativa de alta sensibilidade
<b>IC</b>	Intervalo de confiança
<b>ICON-JIA</b>	<i>Inception cohort of newly diagnosed patients with Juvenile Idiopathic Arthritis</i>
<b>ID</b>	Doença Inativa
<b>IFX</b>	Infliximab
<b>IL</b>	Interleucina
<b>ILAR</b>	<i>International League of Associations for Rheumatology</i>
<b>IQR</b>	Intervalo interquartil
<b>īTNFα</b>	Inibidor do fator de necrose tumoral alfa
<b>JADAS</b>	<i>Juvenile Arthritis Disease Activity Score</i>
<b>JADAS10</b>	<i>Juvenile Arthritis Disease Activity Score 10 joints</i>
<b>JADAS10-CRP</b>	<i>Juvenile Arthritis Disease Activity Score 10 joints with C-reactive protein</i>
<b>JADAS27</b>	<i>Juvenile Arthritis Disease Activity Score 27 joints</i>
<b>JADAS27-CRP</b>	<i>Juvenile Arthritis Disease Activity Score 27 joints combined with C-reactive protein</i>
<b>JADAS27-CRP ID</b>	JADAS27-CRP doença inativa
<b>JADAS27-CRP LDA</b>	JADAS27-CRP <i>low disease activity</i>
<b>JADAS71</b>	<i>Juvenile Arthritis Disease Activity Score 71 joints</i>
<b>JAK</b>	Janus quinase
<b>KD</b>	Doença de Kawasaki
<b>LEF</b>	Leflunomida
<b>LLA</b>	Leucemia linfoblástica aguda
<b>LLA-B</b>	Leucemia linfoblástica aguda de células B
<b>LLA-T</b>	Leucemia linfoblástica aguda de células T
<b>LR</b>	Razão de verosimilhança negativa

<b>LR+</b>	Razão de verossimilhança positiva
<b>LSD</b>	<i>Least Significant Difference</i>
<b>M</b>	Média
<b>m</b>	Mediana
<b>MAS</b>	Síndrome de ativação macrofágica
<b>Máx.</b>	Máximo
<b>MDA</b>	Atividade mínima de doença
<b>Mín.</b>	Mínimo
<b>MMP-3</b>	Metaloproteinase da matriz 3
<b>MMP-9</b>	Metaloproteinase da matriz 9
<b>MP</b>	Metilprednisolona
<b>MPO</b>	Mieloperoxidase
<b>MRP8/14</b>	<i>Myeloid-Related Protein 8/14</i>
<b>MSUS</b>	Ecografia musculo-esquelética
<b>MTX</b>	Metotrexato
<b>N</b>	Não
<b>NA</b>	Não aplicável
<b>ND</b>	Não determinado
<b>NE</b>	Elastase neutrofílica
<b>NHLB</b>	<i>National Heart, Lung and Blood Institute</i>
<b>NOMID</b>	Doença inflamatória multissistêmica de início neonatal
<b>NR</b>	Não reportado
<b>OR</b>	<i>Odds ratio</i>
<b>P</b>	Parcialmente
<b>PaGA</b>	<i>Patient's/Parent's Global Assessment</i>
<b>pCal</b>	Calprotectina plasmática
<b>PCR</b>	Proteína C reativa
<b>PDN</b>	Prednisolona
<b>PhGA</b>	<i>P hysician's global assessment of disease activity</i>
<b>PhGA-CRP</b>	<i>Physician's global assessment combined with C-reactive protein</i>
<b>PICO</b>	<i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i>
<b>PN</b>	Provavelmente não
<b>PRINTO</b>	<i>Pediatric Rheumatology International Trials Organization</i>
<b>PRISMA</b>	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
<b>Q</b>	Questão
<b>RAT</b>	Resposta ao tratamento e adesão terapêutica

<b>RCT</b>	Ensaio clínico randomizado controlado
<b>RIL</b>	Rilonacept
<b>ROC</b>	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
<b>RTX</b>	Rituximab
<b>S</b>	Sim
<b>SAA</b>	Substância Amiloide sérica A
<b>sCal</b>	Calprotectina sérica
<b>Sens.</b>	Sensibilidade
<b>SIF</b>	Síndromes inflamatórias febris
<b>SSF</b>	Sulfassalazina
<b>T</b>	Estudo transversal
<b>TCZ</b>	Tocilizumab
<b>TLR4</b>	<i>Toll-like 4 receptor</i>
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Fator de necrose tumoral alfa
<b>TOF</b>	Tofacitinib
<b>tsDMARDs</b>	Fármacos sintéticos direcionados modificadores da doença reumática
<b>US</b>	Ecografia
<b>VAS</b>	<i>Visual analogue scale</i>
<b>VAS médico</b>	<i>Visual analogue scale</i> do médico
<b>VP</b>	Valor Preditivo
<b>VPN</b>	Valor preditivo negativo
<b>VPP</b>	Valor preditivo positivo
<b>VS</b>	Velocidade de sedimentação
<b>vs.</b>	<i>versus</i>
<b>WBC</b>	<i>White blood cells count</i>



## 1. Introdução

### 1.1 Artrites Idiopáticas Juvenis

A artrite idiopática juvenil (AIJ) é a doença reumática crónica mais frequente na idade pediátrica (1). Caracteriza-se pelo aparecimento de artrite antes dos 16 anos, com duração mínima de seis semanas, na ausência de outras causas conhecidas de artrite. O termo “idiopática” reflete o facto de a sua etiologia permanecer incompletamente esclarecida, sugerindo uma origem multifatorial (2) (3).

Com o objetivo de uniformizar a prática clínica e facilitar a investigação científica, foram desenvolvidos vários critérios de classificação. Destacam-se os critérios do *American College of Rheumatology* (ACR) e da *European Alliance of Associations for Rheumatology* (EULAR), respetivamente datados de 1986 e 1977 (4). No entanto, os mais amplamente utilizados são os da *International League of Associations for Rheumatology* (ILAR), revistos em 2001. Esta classificação divide as AIJs em sete subtipos, mutuamente exclusivos (5):

- AIJ sistémica (AIJS);
- AIJ oligoarticular (AIJo) (persistente (AIJo-p) ou estendida (AIJo-e));
- AIJ poliarticular com fator reumatoide negativo (AIJp-RF<sup>-</sup>);
- AIJ poliarticular com fator reumatoide positivo (AIJp-RF<sup>+</sup>);
- Artrite psoriática juvenil (APJ);
- Artrite relacionada com entesite (ERA);
- AIJ indiferenciada (AIJi).

O anexo 1 apresenta as características clínicas específicas de cada subtipo. Para além desta classificação, encontram-se em fase de validação os critérios propostos em 2019 pela *Pediatric Rheumatology International Trials Organization* (PRINTO), que procuram ultrapassar as limitações dos critérios da ILAR, nomeadamente a ambiguidade em alguns subtipos e a escassa aplicabilidade em contexto não Europeu (6).

### 1.2 Epidemiologia

A incidência da AIJ em países desenvolvidos varia entre 2 e 20 casos por cada 100.000 crianças/ano, enquanto a prevalência ronda os 16 a 150 por 100.000. Globalmente, observa-se uma maior prevalência no sexo feminino, com uma razão rapazes:raparigas de aproximadamente 0,57:1. A distribuição por subtipo apresenta diferenças marcadas em termos de idade de início e predominância por sexo (tabela 1) (7) (4) (8).

**Tabela 1** - Dados epidemiológicos por subtipos de AIJs (1) (4) (9–14)

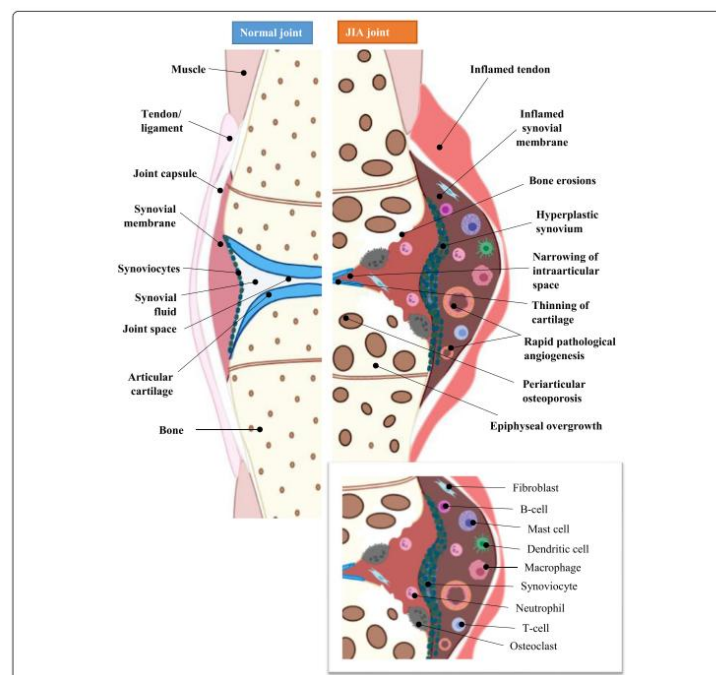
Subtipo	Prevalência (%)	Sexo predominante	Idade característica de início
Oligoarticular	55	Feminino	2–4 anos
Poliarticular FR <sup>-</sup>	17,5	Feminino	1–3 e 9–14 anos
Poliarticular FR <sup>+</sup>	7,5	Feminino	>10 anos
Sistêmica	15	Igual	<5 anos
ERA	7,5	Masculino	9–12 anos
Psoriática	7,5	Feminino	2–4 e 9–11 anos
Indiferenciada	2,5	-	Variável

**Legenda:** ERA- Artrite relacionada com entesite; FR<sup>-</sup> - fator reumatoide negativo; FR<sup>+</sup> - fator reumatoide Positivo.

### 1.3 Fisiopatologia das AIJs

Embora as causas das AIJs permaneçam desconhecidas, parecem advir da interação entre fatores genéticos predisponentes e desencadeantes ambientais, que promovem uma desregulação imunitária. Este processo envolve tanto o sistema imunitário inato como o adaptativo, levando a inflamação crônica persistente (7).

Do ponto de vista histopatológico, a inflamação sinovial caracteriza-se por proliferação de sinoviócitos, angiogênese e infiltração celular — especialmente por neutrófilos, monócitos e linfócitos T ativados — resultando na formação de *pannus*, tecido sinovial hipertrófico com potencial destrutivo para cartilagem e osso subjacente (figura 1). A compreensão destes mecanismos permite não apenas delinear terapêuticas mais direcionadas como também identificar potenciais biomarcadores com valor diagnóstico e prognóstico (3).



**Figura 1** - Processo inflamatório articular nas AIJs: Comparação de uma articulação saudável e uma articulação patológica. Adaptado de (15).

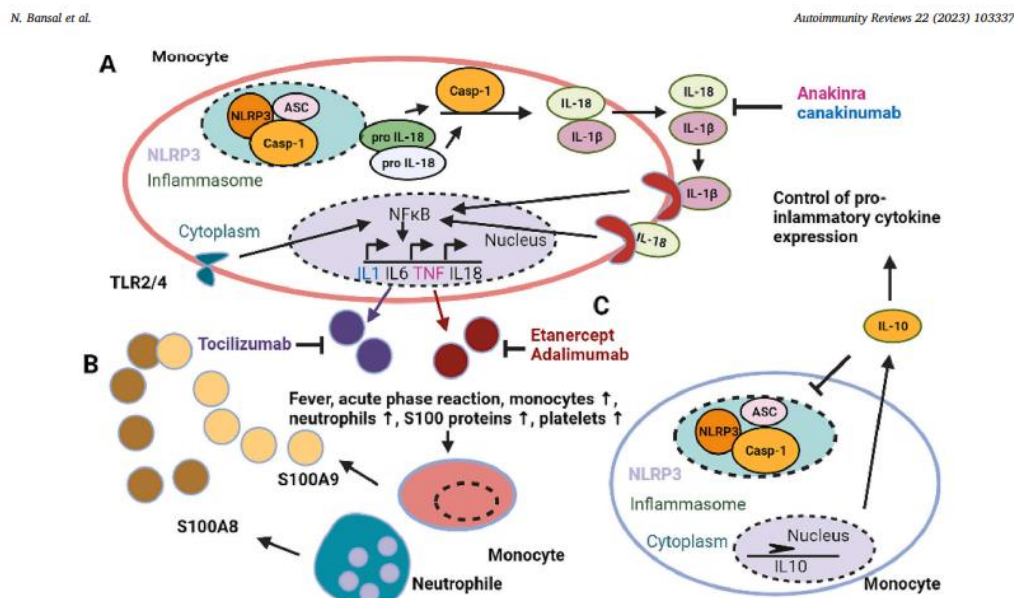
## 1.4 Diagnóstico e tratamento

O diagnóstico das AIJs é eminentemente clínico e baseado na exclusão de outras entidades reumatológicas, infecciosas, hematológicas ou neoplásicas. Embora não exista um biomarcador específico, testes laboratoriais como a proteína C reativa (PCR), a velocidade de sedimentação (VS), o fator reumatoide (FR), os anticorpos antinucleares (ANA) e o antígeno leucocitário humano B27 (HLA-B27) são utilizados como auxiliares no diagnóstico e estratificação da doença.

O tratamento das AIJs requer uma abordagem multidisciplinar e individualizada, que inclui farmacoterapia, reabilitação funcional e apoio psicossocial (5). Desta forma, as terapias medicamentosas mais comuns são os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), os glucocorticóides (GC) e os fármacos modificadores da doença reumática (DMARDs). Estes últimos subdividem-se em 3 grupos:

- 1) Fármacos sintéticos convencionais modificadores da doença reumática (csDMARDs) - utilizados como primeira linha em vários subtipos, nomeadamente na forma poliarticular:
  - a) Metotrexato (MTX) – agente de eleição, eficaz na maioria dos subtipos de AIJs.
  - b) Sulfassalazina (SSZ) – alternativa útil, especialmente na artrite relacionada com entesite.
  - c) Leflunomida (LEF) – alternativa ao MTX, com eficácia semelhante, embora menos usada em idade pediátrica.
- 2) Fármacos biológicos modificadores da doença reumática (bDMARDs) - indicados quando os csDMARDs não controlam adequadamente a doença. Estes agentes atuam sobre alvos específicos da cascata de inflamação (figura 2):
  - a) Inibidores do fator de necrose tumoral alfa (iTNF $\alpha$ ):
    - i) Etanercept (ETN) – é uma proteína de fusão do recetor p75 Fc do fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ); eficaz nas formas poliarticulares, oligoarticular, psoriática e relacionada com a entesite.
    - ii) Adalimumab (ADA) – anticorpo monoclonal humano; aprovado em todos os subtipos de AIJs exceto a AIJS, e também se existir uveíte associada.
  - b) Inibidores da interleucina (IL) 1:
    - i) Anakinra (ANA) – antagonista do recetor de IL-1; eficaz na AIJS.
    - ii) Canakinumab (CAN) – anticorpo monoclonal contra IL-1 $\beta$ ; aprovado para AIJS refratária.
    - iii) Riloncept (RIL) – proteína de fusão que bloqueia IL-1; menos usado na prática clínica europeia.
  - c) Inibidores da IL-6:

- i) Tocilizumab (TCZ) – anticorpo monoclonal anti-IL6; eficaz na AIJS e artrite idiopática juvenil poliarticular (AIJp).
  - d) Inibidores da coestimulação de células T:
    - i) Abatacept (ABA) – proteína de fusão que inibe a ativação dos linfócitos T ao bloquear a co-estimulação CD28–CD80/86; utilizado em casos de AIJp refratárias.
  - e) Depleção de células B:
    - i) Rituximab (RTX) – anticorpo monoclonal anti-CD20; reservado para casos refratários com autoanticorpos (ex: AIJp-RF<sup>+</sup>), apesar de uso limitado na população pediátrica.
- 3) Fármacos sintéticos direcionados modificadores da doença reumática (tsDMARDs) - atuam intra-celularmente, em vias de sinalização imunitária:
- a) Tofacitinib (TOF) – inibidor da Janus quinase (JAK); indicado na AIJp e na APJ com resposta inadequada a bDMARDs ou csDMARDs.



**Figura 2** - Moléculas alvo intra e extracelulares dos DMARDs biológicos. Adaptado de (2).

## 1.5 Monitorização clínica

A monitorização tem como objetivo determinar a atividade da doença e ajustar o tratamento, minimizar complicações, preservar o crescimento e prevenir dano irreversível. Envolve avaliações clínicas periódicas, escalas de atividade (tabela 2) e técnicas de imagem, quando necessário (5) (16) (17).

**Tabela 2** - Scores/Índices de atividade das AIJs

Score / Índice	Componentes principais	Finalidade principal
CID	Ausência de sinais clínicos de atividade; PCR normal; avaliação global do médico <1; sem artrite ativa nem uveíte ativa	Determinar remissão clínica da doença
JADAS <sub>10/27/71</sub>	Contagem de articulações ativas (10, 27 ou 71), avaliação global da doença pelo médico, avaliação global da doença pelo doente/família, PCR	Quantificar grau de atividade da AIJ de forma contínua
PhGA-CRP	Avaliação global pelo médico (escala visual 0–10) combinada com valor da PCR	Estimativa rápida da atividade da AIJ
ACR Pedi	Avaliação percentual de melhoria (30, 50, 70, 90, 100%) em 6 variáveis clínicas e laboratoriais (avaliação global de atividade da doença pelo médico; avaliação global do bem-estar pelo doente/pais; número de articulações com limitação de mobilidade; número de articulações com artrite; VS ou PCR; índice de capacidade funcional-CHAQ	Avaliar resposta ao tratamento

**Legenda:** AIJ- Artrite Idiopática Juvenil; ACRpedi- *American College of Rheumatology Pediatric Response Criteria*; CHAQ- *Childhood Health Assessment Questionnaire*; CID- Critérios de Inatividade da doença; JADAS- *Juvenile Arthritis Disease Activity Score*; PCR- Proteína C reativa; PhGA- CRP - *Physician's Global Assessment combined with C-reactive protein*.

## 1.6 A Calprotectina sérica como biomarcador na AIJs

A calprotectina sérica (sCal) é uma proteína de origem mieloide composta pelas subunidades S100A8 e S100A9, que formam um heterodímero pertencente à família das proteínas S100 (figura 3) (18). Este complexo é também conhecido na literatura por diversas designações equivalentes, como *Myeloid-Related Protein 8/14* (MRP8/14), Calgranulina A/B, Proteína L1 leucocitária, ou ainda antigénio da fibrose quística. A estrutura funcional da calprotectina depende da presença de iões de cálcio, que estabilizam a ligação entre as subunidades e permitem a sua ação no contexto inflamatório.

A sCal é maioritariamente produzida por neutrófilos e monócitos ativados, sendo libertada em grandes quantidades nos locais de inflamação ativa (19). No caso das AIJs, especialmente nas formas com envolvimento articular significativo, as células mieloides infiltram o tecido sinovial, libertando calprotectina diretamente no local e, em menor grau, para a circulação sistémica. Esta origem celular confere à calprotectina uma capacidade de refletir com sensibilidade a atividade inflamatória local, ao contrário de outros marcadores como a PCR ou a VS (18).

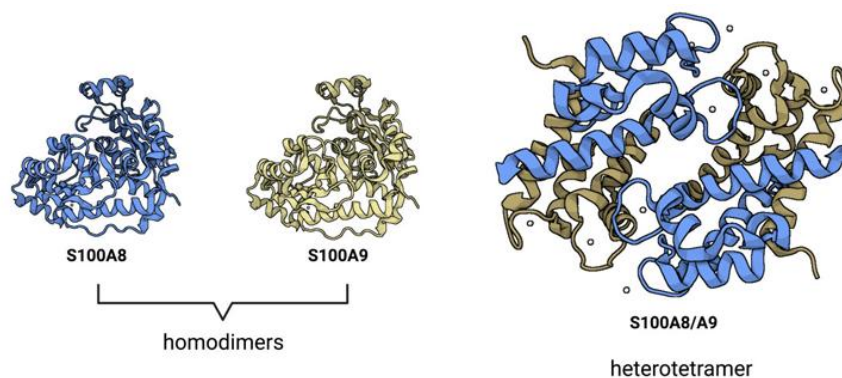
Em termos laboratoriais, a calprotectina pode ser quantificada em soro (sCal) ou em plasma (pCal), através de métodos de imunoensaio. Embora ainda não exista um ponto de corte universalmente validado para as AIJs, valores superiores a 500–800 ng/ml (0,5–0,8µg/ml) têm sido propostos em estudos para sinalizar inflamação ativa. A sua utilidade

clínica poderá vir a ser ainda mais relevante com a incorporação em algoritmos de decisão terapêutica personalizados (20) (21).

A principal limitação atual do doseamento da sCal reside na falta de padronização dos métodos de doseamento e na sobreposição com outras doenças inflamatórias e quadros infecciosos. Ainda assim, trata-se de um dos biomarcadores mais promissores em reumatologia pediátrica, com potencial para melhorar significativamente a precisão do diagnóstico, a monitorização e a previsão de evolução nas AIJs.

Com base no conhecimento científico atualmente disponível, esta revisão tem como principal objetivo avaliar o papel da sCal na monitorização clínica nas AIJs. Pretende-se sistematizar a evidência existente quanto à sua utilidade como biomarcador na diferenciação diagnóstica, na monitorização da atividade da doença e como potencial ferramenta de apoio à decisão terapêutica. Assim, a pergunta de investigação que orienta este trabalho é:

“Terá a sCal valor como biomarcador no diagnóstico e monitorização das AIJs?”



**Figura 3** - Estruturas terciária e quaternária da sCal. Adaptado de (22).

## 2. Metodologia

Esta revisão sistemática seguiu as diretrizes atualizadas do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses 2020* (PRISMA 2020), com o objetivo de garantir uma abordagem transparente e reprodutível da evidência disponível sobre a utilidade da medição da sCal nas AIJs (23,24).

### 2.1 Fonte de dados e estratégias de pesquisa

A pesquisa bibliográfica foi realizada em duas bases de dados eletrônicas — PubMed e EMBASE — desde a sua criação até 9 de janeiro de 2025. Os detalhes completos da estratégia de pesquisa encontram-se descritos no Apêndice 1.

### 2.2 Definição da questão de investigação

A pergunta de investigação formulada para esta revisão foi: “Terá a sCal valor como biomarcador na monitorização e diagnóstico da Artrite Idiopática Juvenil?”

De forma a estruturar a pergunta de investigação, foi adotado o modelo PICO (*Population, Intervention, Comparison, Outcome*) (25):

- **População:** indivíduos diagnosticados com AIJ, de qualquer subtipo, faixa etária ou sexo.
- **Intervenção:** doseamento da sCal (também designada por Calgranulina A/B, S100A8/9 ou MRP8/14).
- **Comparador:** não obrigatório, mas incluído sempre que disponível:
  - Outros biomarcadores inflamatórios (ex.: PCR, VS, ferritina)
  - Índices clínicos de avaliação da atividade da doença (ex.: JADAS)
- **Outcomes:**
  - Capacidade de diagnóstico da AIJ
  - Valor na monitorização da atividade da doença

### 2.3 Critérios de elegibilidade

Para garantir a adequação dos artigos à pergunta de investigação, foram definidos critérios de inclusão e exclusão, conforme descrito na Tabela 3.

**Tabela 3** - Critérios de inclusão e exclusão

<b>Critérios de Inclusão</b>	<b>Critérios de Exclusão</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Artigos em português, francês, espanhol, inglês e italiano;</li><li>- Estudos observacionais (T; C; CC e ensaios clínicos);</li><li>- Participantes de todas as idades com AIJ;</li><li>- Doseamento da sCal como variável analisada.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Estudos em animais ou linhas celulares;</li><li>- Estudos com menos de 20 participantes;</li><li>- Revisões narrativas, revisões sistemáticas e meta-análises;</li><li>- Publicações duplicadas do mesmo estudo;</li><li>- Relatos de caso e séries de casos;</li><li>- Artigos sem acesso ao texto completo.</li></ul>

**Legenda:** AIJ- Artrite idiopática juvenil; C- Estudo de Coorte; CC- Estudo Caso Controlo; sCal- Calprotectina Sérica; T- Estudo Transversal;

## 2.4 Seleção de Artigos

A seleção dos estudos foi realizada de acordo com as recomendações PRISMA 2020 (26). Os resultados foram exportados para o *software EndNote*, onde foram automaticamente eliminados os duplicados. Os títulos e resumos dos restantes artigos foram avaliados de forma independente por dois revisores, sendo os potencialmente elegíveis submetidos a leitura integral. Em caso de dúvidas ou discordâncias, a decisão final foi tomada com a intervenção de um terceiro revisor.

## 2.5 Avaliação do risco de Viés

A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada com recurso às ferramentas de avaliação qualitativa da *National Heart, Lung, and Blood* (NHLB), com atualização a 23 de março de 2025 (27). Estudos com risco de viés considerado “elevado” foram excluídos ou sujeitos a discussão.

## 2.6 Extração de dados

A extração dos dados dos artigos selecionados foi realizada com recurso a uma folha de cálculo standardizada em Excel, contendo as seguintes variáveis: autores, ano de publicação, tipo de estudo, país ou região da amostra, número de participantes e principais domínios de análise (diagnóstico e/ou monitorização da AIJ).

### **3. Resultados**

#### **3.1. Seleção de estudos**

A pesquisa efetuada resultou num total de 639 artigos. Destes, 128 duplicados foram eliminados automaticamente através do software *EndNote*, aos quais se juntaram 47 duplicados adicionais removidos manualmente. Após esta etapa, 464 artigos foram submetidos a *screening* por título e resumo.

Com base nos critérios de elegibilidade previamente definidos, os artigos potencialmente relevantes foram sujeitos a leitura integral e análise qualitativa de controlo de qualidade, culminando na inclusão de 38 estudos nesta revisão sistemática. Os motivos de exclusão dos restantes artigos encontram-se detalhados no diagrama de fluxo PRISMA (Figura 4).

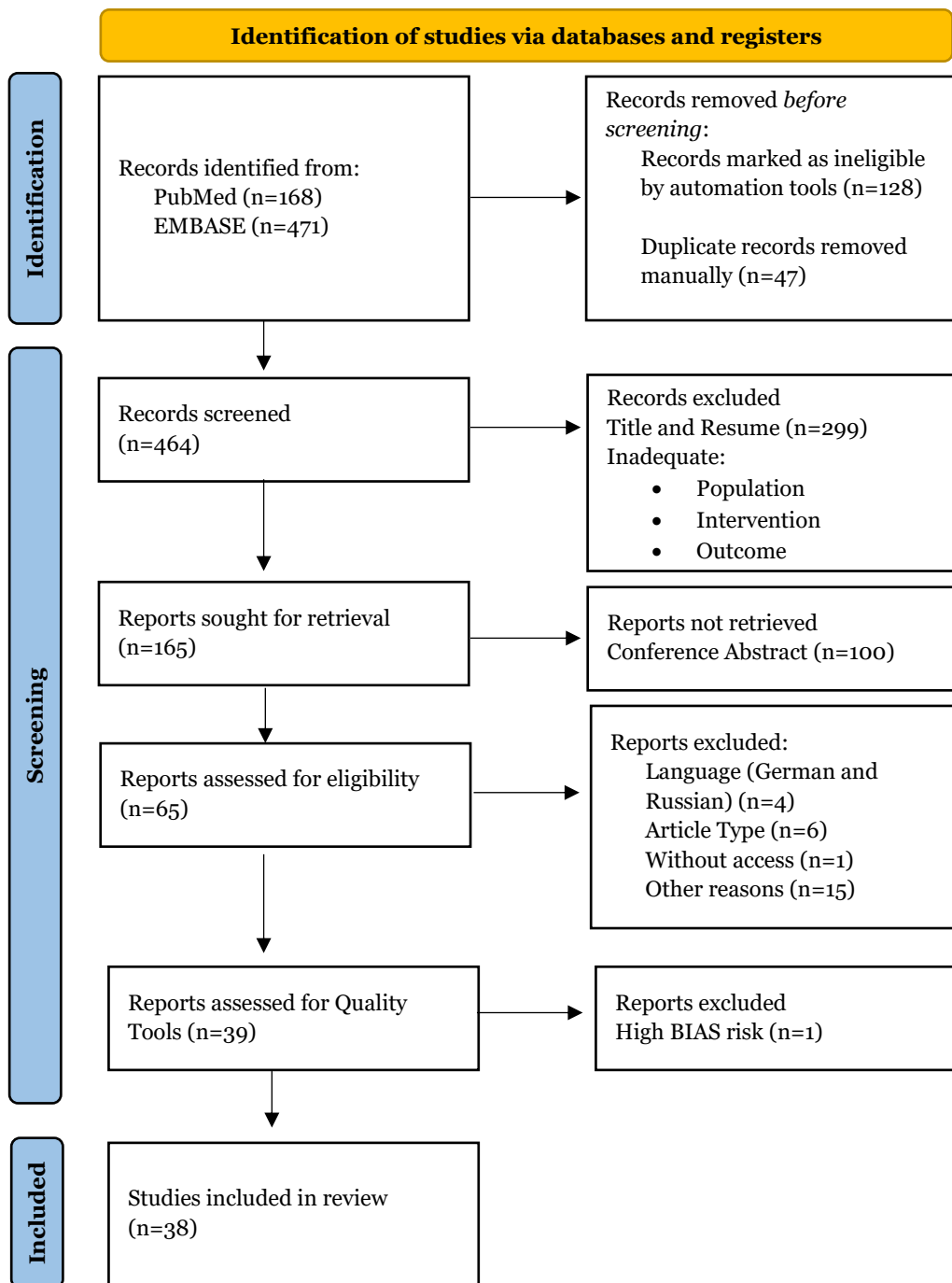


Figura 4 - Fluxograma da revisão, de acordo com recomendações PRISMA (23,24)

### 3.2 Risco de Viés

A Medicina Baseada na Evidência tem como objetivo fundamental a utilização das melhores evidências científicas disponíveis para suportar a prática clínica. Neste contexto, o viés é definido como qualquer fator ou tendência que comprometa a imparcialidade dos resultados, afetando assim a sua validade interna. Quanto menor o risco de viés, maior a confiabilidade e robustez das conclusões dos estudos. Para mitigar este risco e garantir uma

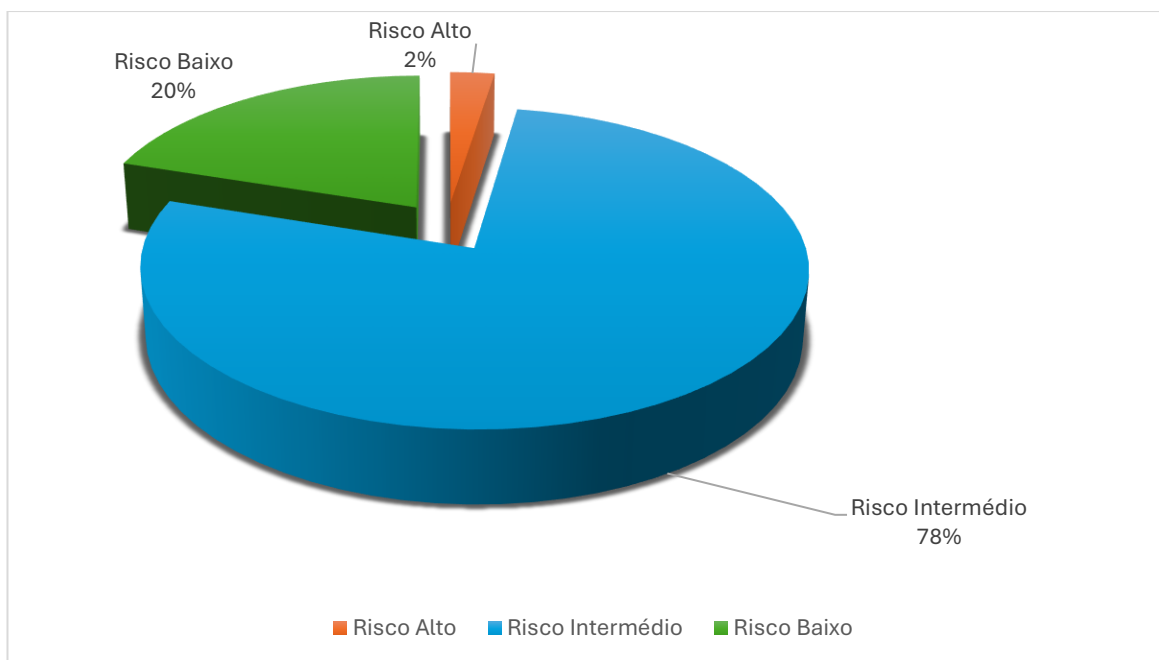
avaliação crítica da qualidade metodológica dos artigos incluídos, recorreu-se à aplicação de instrumentos de avaliação específicos (28).

Conforme referido na metodologia, o instrumento utilizado foi a ferramenta de avaliação qualitativa da NHLB, que permite classificar os estudos em três categorias de risco de viés: baixo, intermédio ou elevado. Sempre que a avaliação indicava risco de viés elevado, foi considerada a possibilidade de exclusão do estudo. Durante a aplicação do questionário, verificou-se que algumas respostas não eram claras ou objetivas, o que reflete a subjetividade inerente a este tipo de avaliação qualitativa. Foram sujeitos à avaliação de qualidade um total de 39 artigos, sendo a sua distribuição por categoria, antes da exclusão dos que apresentaram elevado risco de viés, a seguinte:

- Risco de viés baixo: n= 8
- Risco de viés intermédio: n= 31
- Risco de viés alto: n=1.

A distribuição encontra-se representada no Gráfico 1, e a grelha de avaliação detalhada está incluída na tabela 14 no Apêndice 3. (27)

**Gráfico 1** – Avaliação qualitativa do risco de viés (NHLB).



Após a aplicação do instrumento de qualidade, o artigo Aljaberi et al. foi excluído por apresentar um alto risco de viés, uma vez que os dados demográficos da população não se encontravam descritos nem disponíveis para consulta (29). Assim sendo, esta revisão fundamenta-se em 38 estudos.

### 3.3 Análise de Resultados

Os estudos incluídos nesta revisão sistemática centraram-se na avaliação da sCal como biomarcador nas AIJs, explorando o seu valor tanto no diagnóstico como na monitorização da doença.

1. No contexto diagnóstico, a sCal foi estudada sob duas perspetivas:

1. Diagnóstico diferencial: avaliou-se a utilidade da sCal na distinção entre as AIJs e outras patologias com apresentações clínicas semelhantes (ex.: infeções, neoplasias, e outras doenças imuno-mediadas).
2. Diagnóstico diferencial dos subtipos de AIJ: alguns estudos focaram-se na identificação de subtipos de AIJ e procuraram verificar se os níveis de sCal poderiam ajudar na diferenciação entre os mesmos.

2. No domínio da monitorização da doença, a sCal foi avaliada em várias dimensões:

1. Correlação com a atividade da doença: foi estudada a relação entre sCal e os índices clínicos de atividade, bem como a sua comparação com outros biomarcadores laboratoriais, como a VS e a PCR.
2. Comparação de marcadores e métodos: foi comparada a acurácia diagnóstica da sCal com outros métodos utilizados na prática clínica como o doseamento de biomarcadores, métodos ecográficos, entre outros, com o fim de perceber se o desempenho da sCal era significativo e se traria benefícios à prática clínica.
3. Resposta ao tratamento e adesão terapêutica: foram analisadas as variações dos níveis de sCal em função da atividade clínica e ao longo da terapêutica, com foco na capacidade do biomarcador para refletir a eficácia do tratamento, antecipar recidivas e fornecer indícios indiretos sobre a adesão terapêutica, sobretudo em contextos de remissão clínica aparente.

Os artigos foram agrupados consoante os *outcomes* avaliados, podendo, no entanto, integrar mais do que uma categoria. Esta informação está sintetizada na Tabela 4.

**Tabela 4** - Áreas de foco dos artigos incluídos.

Estudo	Resultados				
	Diagnóstico		Monitorização		
	DD	DDAIJs	CA	CMM	RAT
Al-Bassam et al., 2020 CC (30)	X	-	X	X	X
Alberdi-Saugstrup et al. 2017 C (31)	-	-	-	X	X
Anink et al., 2015 C (32)	-	-	X	-	X
Backlund et al., 2001 T (33)	-	-	X	X	X
Bagri et al., 2021 C (65)	-	-	-	-	X
Barendregt et al., 2020 C (34)	-	-	-	X	X
Bojko 2017 T (35)	-	X	X	-	-

Boyko et al., 2020 c (36)	-	-	-	-	X
Brix et. Al., T (37)	X	-	-	-	-
Brunner et al., 2024 RCT (38)	-	-	-	X	X
Codes Méndez et Al., 2024 T (39)	-	-	X	X	-
d'Angelo et al., 2023 T (40)	-	-	-	-	-
d'Angelo et al., 2024 c (66)	-	-	-	X	-
Foell et al., 2004 c (41)	-	-	-	-	X
Foell et al., 2010 RCT (42)	-	-	-	-	X
Foell et al., 2023 c (43)	X	X	-	X	-
Frosch et al., 2009 T (44)	X	-	-	-	X
Ganeva et al., 2021 c (45)	-	-	-	-	X
Gerss et al. 2012 c (46)	-	-	-	-	X
Glerup et al., 2024 c (47)	-	-	-	X	X
Hinze et al., 2019 c (48)	-	-	-	-	X
Holzinger et al., 2012 c (49)	X	-	X	X	X
Keskitalo et al., 2022 c (50)	-	-	-	-	X
Kostik et al., 2021 T (51)	X	-	-	-	-
La et al., 2021 c (52)	-	X	X	X	X
Lovell et al., 2013 RCT (53)	-	-	-	-	X
Ogbu et al., 2024 RCT (54)	-	-	-	-	X
Parackova et al., 2022 c (55)	-	-	-	X	X
Park et al., 2022 T (56)	X	-	-	-	-
Rahman et al., 2014 c (57)	-	-	X	-	X
Remthang puii et al., 2023 T (58)	-	X	X	X	-
Romano et al., 2021 T (59)	-	-	-	X	-
Rothmund et al., 2014 RCT (60)	-	-	-	-	X
Schulze zur Wiesch et al., 2004 c (61)	-	-	X	X	X
Shenoi et al., 2015 T (62)	X	-	-	X	-
Sumner et al. 2022 c (67)	-	-	-	-	X
Xia et al., 2017 c (63)	X	-	-	-	-
Yasin et al., 2020 T (64)	-	-	-	X	-

**Legenda:** C-Estudo de Coorte; CA- Correlação com a atividade da doença; CC- Estudo de caso-controlo; CMM- Correlação de marcadores e métodos; DD- Diagnóstico diferencial; DDAIJs- Diagnóstico diferencial dos subtipos das AIJs; T- Estudo Transversal; RAT- Resposta ao tratamento e adesão terapêutica; RCT- Ensaio clínico randomizado controlado.

### 3.3.1 A sCal no Diagnóstico da AIJ

#### 3.3.1.1 Diagnóstico diferencial

Nos estudos analisados, os níveis séricos de sCal encontraram-se consistentemente mais elevados em doentes com AIJ em comparação com controlos saudáveis, sendo esta diferença particularmente marcada na forma sistémica da doença (AIJS). A análise das curvas *Receiver Operating Characteristic* (ROC) permitiu quantificar o desempenho diagnóstico da sCal em diferentes contextos. Al-Bassam et al. reportaram uma área sob a

curva (AUC) de 0,69 para a subunidade S100A9 e de 0,64 para a S100A8, com sensibilidades entre 63 e 70% (30). De forma semelhante, Frosch et al. obtiveram uma AUC de 0,747 para um ponto de corte de 9200 ng/ml na distinção entre AIJ ativa e outras condições, com uma especificidade de 95% (44). Shenoi et al. verificaram níveis de sCal cerca de oito vezes superiores em doentes com AIJ relativamente aos controlos saudáveis, correspondendo a uma AUC de 0,86 (62).

Na diferenciação entre as AIJs e outras doenças infecciosas, inflamatórias ou auto-inflamatórias, Foell et al. (2023) observaram uma AUC de 0,908 para distinguir AIJs de infeções e de 0,946 para outras doenças inflamatórias, com valores de razão de verosimilhança negativa ( $LR^-$ ) inferiores a 0,20 (43). Resultados concordantes foram descritos por Holzinger et al., que identificaram uma AUC de 0,957 e razão de verosimilhança positiva ( $LR^+$ ) de 11,0, na distinção entre AIJs e febres de origem desconhecida (FOD) (49). Em contraste, Xia et al. reportaram que as subunidades da sCal apresentaram baixa sensibilidade e especificidade na diferenciação entre AIJ e doença de Kawasaki (KD) para os pontos de corte estudados (63).

No diagnóstico diferencial com leucemia linfoblástica aguda (LLA), os resultados foram mais expressivos. Brix et al. identificaram uma AUC de 0,98, com sensibilidade de 95% e especificidade de 91% para S100A9 (37). De forma semelhante, Foell et al. (2023) descreveram uma AUC de 0,992 (sensibilidade 84% e especificidade 100%) para a sCal (43). Xia et al. acrescentaram que, para concentrações de S100A9 superiores a 15300 pg/ml, a sensibilidade e especificidade foram ambas de 100%, enquanto para S100A8 acima de 115000 pg/ml se obtiveram valores de sensibilidade de 95,2% e especificidade de 78,9% (63).

Outras patologias também foram avaliadas. Kostik et al. reportaram níveis medianos de sCal superiores na osteomielite crónica não bacteriana (CRMO) (5,9 pg/ml; 5,2–6,7) em comparação com a AIJ não sistémica (3,6 pg/ml; 3,1–15,0), embora sem diferença estatisticamente significativa ( $p=0,115$ ) (51). Em ambas as patologias, os valores estavam aumentados relativamente aos indivíduos saudáveis (0,54 pg/ml; 0,3–0,8) (51). Park et al. avaliaram o desempenho da sCal em febres prolongadas na idade pediátrica, tendo obtido uma AUC de 0,871, com sensibilidade de 72,9% e especificidade de 90%, o que reflete uma boa capacidade discriminativa para diferenciar AIJs de outros diagnósticos alternativos (56). Contudo, quando comparados especificamente casos de AIJs com febre mediterrânica familiar (FMF) em doentes não tratados, não se observaram diferenças estatisticamente significativas. Em consonância, Xia et al. relataram ausência de valor discriminativo da sCal e das suas subunidades S100A8 e S100A9 na distinção entre AIJs e síndromes inflamatórias febris (SIF), com AUC inferiores a 0,5 (63).

**Tabela 5** – Resultados dos estudos sobre a utilidade da sCal no diagnóstico diferencial das AIJs

Estudo	Patologia comparada	Resultados	Critérios de classificação
<b>Al-Bassam et al., (30)</b>	AIJs vs saudáveis	<p><b>Média (± DP) (ng/ml)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• S100A9 98 ± 63 (AIJs) vs. 65 ± 53 (Saudáveis) (p=0,004)<sup>1</sup></li> <li>• S100A8: 100 ± 167 (AIJs) vs. 58 ± 128 (Saudáveis) (p=0,14)<sup>1</sup></li> </ul> <p><b>Análise ROC</b></p> <p>S100A9</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cut-off 68,4 ng/ml</li> <li>• AUC 0,69</li> <li>• Sens. 70%; Esp. 66% (p=0,001)<sup>1</sup></li> </ul> <p>S100A8</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cut-off 28,3 ng/ml</li> <li>• AUC 0,64</li> <li>• Sens. 63%; Esp. 60%; (p=0,035)<sup>1</sup></li> </ul>	ILAR 2001
<b>Brix et. al., (37)</b>	LLA; LLA com artropatia; LLA-B; LLA-T; AIJs; AIJns	<p><b>Mediana S100A9 (mín.-máx.) (pg/mL)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 471 (15-1771) (saudável) vs. 511 (315-1281) (AIJS)</li> <li>vs. 47 (30-113) (LLA com artropatia) (p&lt;0,001)<sup>2</sup></li> <li>• 511 (315-1281) (AIJS) vs. 44 (11-106) (LLA) (p&lt;0,001)<sup>2</sup></li> <li>• 40 (21-85) (LLA-B) vs. 508 (314-1087) (AIJns) (p&lt;0,01)<sup>2</sup></li> <li>• 1403 (362-5381) (AIJS) (p&lt;0,01)<sup>2</sup></li> </ul> <p><b>Análise ROC (LLA-B vs AIJns)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cut-off: &lt;230 pg/ml</li> <li>• AUC 0,98</li> <li>• Sens. 0,95; Esp. 0,91; VPP 0,93; VPN 0,92 (p=0,0006)<sup>2</sup></li> </ul>	ILAR, 2001  LLA diagnosticada por biópsia medular
<b>Foell et al., 2023 (43)</b>	AIJS; Infecções; DAIs; LLA;	<p><b>Análise ROC</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cut-off: 9200 ng/mL</li> </ul> <p>AIJS vs. Infecções</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AUC 0,908</li> <li>• Sens. 0,84; Esp. 0,82; LR<sup>+</sup> 4,7; LR<sup>-</sup> 0,2 (p&lt;0,001)<sup>3</sup></li> </ul> <p>AIJS vs. LLA</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AUC 0,992;</li> <li>• Sens. 0,84; Esp. 1; LR<sup>+</sup> ∞; LR<sup>-</sup> 0,16 (p&lt;0,001)<sup>3</sup></li> </ul> <p>AIJS vs. todos os grupos</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AUC 0,960;</li> <li>• Sens. 0,84; Esp. 0,94; LR<sup>+</sup> 14,0; LR<sup>-</sup> 0,17 (p&lt;0,001)<sup>3</sup></li> </ul>	ILAR, 2001

<b>Frosch et al., (44)</b>	AIJs; DAIs; LLA; LMA; NOMID; saudáveis	<b>Média sCal (<math>\pm</math> DP) (ng/ml)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AIJs ativa: 14920 <math>\pm</math> 4030</li> <li>• DAIs: 2640 <math>\pm</math> 720</li> <li>• LLA: 650 <math>\pm</math> 280</li> <li>• LMA: 840 <math>\pm</math> 940</li> <li>• NOMID: 2830 <math>\pm</math> 580</li> <li>• Saudáveis: 340 <math>\pm</math> 70 (<math>p &lt; 0,01</math>)<sup>4</sup></li> </ul> <b>Análise ROC</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cut-off: 9200 ng/ml</li> <li>• AUC 0,747</li> <li>• Sens. 0,95; LR<sup>+</sup> 8,0 (<math>p &lt; 0,01</math>)<sup>4</sup></li> </ul>	ILAR, 2001  Critérios de diagnóstico padronizados para cada patologia
<b>Holzinger et al.,(49)</b>	AIJS; FOD; infecções; saudáveis	<b>Análise ROC</b> [AIJS vs. (FOD; infecções; saudáveis)] <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cut-off: 2100 ng/ml</li> <li>• AUC 0,957</li> <li>• Sens. 0,92; Esp. 0,83; LR<sup>+</sup> 11,0; LR<sup>-</sup> 0,18</li> </ul>	ILAR, 2001
<b>Kostik et al., (51)</b>	AIJns; CRMO; saudáveis	<b>Mediana sCal (mín.-máx.) (pg/ml)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CNO: 5,9 (5,2-6,7)</li> <li>• AIJns: 3,6 (3,1-15,0)</li> <li>• Saudáveis: 0,54 (0,3-0,8)</li> </ul> CRMO vs. (AIJns e saudáveis): $p = 0,00001$ <sup>5</sup> CRMO vs. AIJns: $p = 0,115$ <sup>5</sup>	ILAR 2001  Critérios de Jansson para CRMO
<b>Park et al., (56)</b>	AIJS; FOD; FMF; DAIs; infecções	<b>Média (<math>\pm</math> DP) (ng/ml)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AIJS: 12110 <math>\pm</math> 2650</li> <li>• vs. Outras doenças (excluindo FMF): 2980 <math>\pm</math> 510 (<math>p &lt; 0,001</math>)<sup>2</sup></li> <li>• vs. infecções: 4620 <math>\pm</math> 2290 (<math>p = 1,0</math>)<sup>2</sup></li> <li>• vs. DAIs: 2530 <math>\pm</math> 560 (<math>p &lt; 0,001</math>)<sup>2</sup></li> <li>• vs. FMF: 6250 <math>\pm</math> 3040 (<math>p &lt; 0,001</math>)<sup>2</sup></li> </ul> <b>Análise ROC</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cut-off: 9160 ng/ml (com febre ou não tratados)</li> <li>• AUC 0,871</li> <li>• Sens. 0,729; Esp. 0,904</li> </ul>	ILAR, 2001
<b>Shenoi et al.,(62)</b>	AIJS; outros quadros febris (KD; infecções; neoplasias)	<b>Mediana (percentil 25-75) (ng/ml)</b> sCal <ul style="list-style-type: none"> <li>• 38607 (22295-61815) (AIJS) vs 4734 (4283-15041) (outros quadros febris) (<math>p = 0,02</math>)<sup>2</sup></li> </ul> S100A8 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2975 (1109-4828) (AIJS) vs 214 (176-891) (outros quadros febris) (<math>p \leq 0,001</math>)<sup>2</sup></li> </ul> S100A9 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 480 (190-796) (AIJS) vs 44 (25-99) (outros quadros febris) (<math>p \leq 0,001</math>)<sup>2</sup></li> </ul>	ILAR, 2001

<b>Análise ROC</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• AUC 0,86;</li> <li>• Sens. 0,8; Esp. 0,8</li> </ul>		
<b>Xia et al., (63)</b>	AIJs; AIJS; LLA; SIF; KD; saudáveis	<b>Média S100A8 (± DP) (pg/ml)</b> <span style="float: right;">ILAR, 2001</span> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AIJS: 440,520±261,210</li> <li>• vs. Controlos saudáveis: 74,551±48,372 (p=0,000)<sup>5</sup></li> <li>• vs. SIF: 372,050±137 (p=0,304)<sup>5</sup></li> <li>• vs. KD: 275,670±99,822 (p=0,053)<sup>5</sup></li> <li>• vs. LLA: 334,540±151,780 (p=0,100)<sup>5</sup></li> <li>• vs. AIJs: 201,980±129,020 (p=0,001)<sup>5</sup></li> </ul> <b>Análise ROC (AIJ)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cut-off: 48,7 ×10<sup>4</sup> pg/mL</li> <li>• AUC 0,783</li> <li>• Sens. 47,6%; Esp. 100% (p=0,003)<sup>5</sup></li> </ul> <b>Média S100A9 (± DP) (pg/ml)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AIJS: 60,741±53,847</li> <li>• vs. Controlos saudáveis: 5,081±2,809 (p=0,000)<sup>5</sup></li> <li>• vs. SIF: 35,942±12,517 (p=0,052)<sup>5</sup></li> <li>• vs. KD: 31,904±16,135 (p=0,051)<sup>5</sup></li> <li>• vs. ALL: 5,204±4,205 (p=0,000)<sup>5</sup></li> <li>• vs. AIJs: 38,681±24,496 pg/mL (p=0,059)<sup>5</sup></li> </ul> <b>Análise ROC (AIJ)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cut-off: ND</li> <li>• AUC 0,601</li> <li>• Sens. ND; Esp. ND (p=0,284)<sup>5</sup></li> </ul>

**Legenda:** <sup>1</sup> ANOVA com teste post-hoc LSD (Least Significant Difference); <sup>2</sup> Teste de Mann–Whitney U; <sup>3</sup> ANOVA de duas vias+Kruskal-Wallis com correção de Dunn; <sup>4</sup> ANOVA com post-hoc de Dunnett com ajuste de Bonferroni; <sup>5</sup> Kruskal-Wallis test;

AIJns- Artrite idiopática juvenil não sistémica; AIJs- Artrites idiopáticas juvenis; AIJS- Artrite idiopática juvenil sistémica; AUC- Área sob a curva; CRMO- Osteomielite não bacteriana crónica; DAIs- Doenças autoinflamatórias; DP- Desvio Padrão; Esp.- Especificidade; FMF- Febre mediterrânea familiar; FOD- Febre de origem desconhecida; ILAR- *International League of Associations for Rheumatology*; KD- Doença de Kawasaki; LLA- Leucemia linfoblástica aguda; LLA-B - Leucemia linfoblástica aguda de células B; LLA-T - Leucemia linfoblástica aguda de células T; LMA- Leucemia mieloide aguda; LR<sup>+</sup>- Razão de verosimilhança positivo; LR<sup>-</sup>-Razão de verosimilhança negativa; Máx.- Máximo; Mín.- Mínimo; ND- Não determinado; NOMID- Doença inflamatória multissistémica de início neonatal; ROC- *Receiver Operating Characteristic*; sCal- Calprotectina sérica; Sens. – Sensibilidade; SIF- Síndromes inflamatórias febris; VPN- Valor preditivo negativo; VPP- Valor preditivo positivo; vs.- *versus*.

### 3.3.1.2 Diagnóstico diferencial dos subtipos de AIJ segundo ILAR

Vários estudos incluídos nesta revisão procuraram avaliar a utilidade da sCal como biomarcador no diagnóstico diferencial entre os diferentes subtipos de AIJ, conforme os critérios da ILAR 2001. Contudo, os resultados obtidos foram globalmente heterogêneos, revelando limitações metodológicas e amostras reduzidas em muitos casos. Os estudos analisados podem agrupar-se em dois grandes domínios: por um lado, a diferenciação entre formas sistêmicas e não sistêmicas de AIJ; por outro, a discriminação entre os subtipos não sistêmicos, nomeadamente AIJo, AIJp e ERA.

No estudo de Foell et al. (2023), a sCal demonstrou excelente desempenho na diferenciação entre AIJS e outros subtipos, com uma AUC de 0,960, sensibilidade de 84%, especificidade de 94%, e uma razão de verossimilhança positiva de 37,5, para um cut-off de 10,5 ng/mL (43).

De forma complementar, La et al. reportaram diferenças estatisticamente significativas nos níveis de sCal entre os subtipos de AIJ, com valores crescentes de 7,515 ng/ml na AIJo/ERA, 14,714 ng/ml na AIJp e 26,976 ng/ml na AIJs. As comparações entre grupos mostraram significância estatística ( $p < 0,01$  entre AIJo e AIJs;  $p < 0,05$  para as restantes), sugerindo que a sCal pode refletir graus distintos de inflamação consoante o subtipo e ser, potencialmente, útil na sua diferenciação (52).

Em contrapartida, estudos como os de Bojko e Remthang Puii et al. mostraram limitações neste propósito. No primeiro, embora os doentes com AIJs tivessem níveis médios significativamente superiores aos controlos saudáveis (13800 *versus* (*vs.*) 1800 ng/ml;  $p = 0,00002$ ), os valores obtidos nos subtipos não sistêmicos foram sobreponíveis (AIJp: 2700 ng/ml; AIJo: 2500 ng/ml), inviabilizando uma clara discriminação entre eles (35). De igual forma, o estudo de Remthang Puii et al., apesar de incluir uma coorte maior, não encontrou diferenças estatisticamente significativas entre os subtipos de AIJ. Ainda assim, todos apresentaram níveis de sCal muito superiores aos controlos saudáveis, reafirmando o papel da sCal como marcador inflamatório, mas não como diferenciador entre subtipos (58).

**Tabela 6** - sCal na diferenciação entre subtipos de AIJs (ILAR 2001)

Estudo	Subtipos comparados	Resultados
<b>Bojko</b> (35)	Saudáveis;	<b>Mediana sCal (mín.-máx.) (<math>\times 10^3</math> ng/ml)</b>
	AIJS;	
	AIJo;	
	AIJp;	
	ERA;	
	AIJp-RF-	
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• AIJS: 13,8 (3,1–177,0)</li> <li>• Saudáveis: 1,8 (1,0–2,7)</li> <li>• AIJo e AIJp-RF-: 2,7 (0,4–49,5)</li> <li>• Saudáveis <i>vs.</i> AIJS (<math>p = 0,00002</math>)<sup>1</sup></li> <li>• (AIJo e AIJp-RF-) <i>vs.</i> AIJS (<math>p = 0,000008</math>)<sup>1</sup></li> <li>• (AIJo e AIJp-RF-) <i>vs.</i> saudáveis (<math>p = 0,051134</math>)<sup>1</sup></li> </ul>

<b>Foell et al., 2023</b> (43)	AIJS; AIJns	<b>Análise ROC - sCal</b> • Cut-off 10,5 ng/ml • AUC 0,960 • Sens. 84%; Esp. 94%; LR <sup>+</sup> 37,5; (p<0,001) <sup>1</sup>
<b>La et al.,(52)</b>	AIJS; AIJo; AIJp; ERA; AIJo-e; AIJo-p;	<b>Média sCal (ng/ml)</b> • ERA & AIJo: 7515 • AIJp: 14714 • AIJS: 26976 • (ERA & AIJo) vs. AIJp (p<0,05) <sup>1</sup> • (ERA & AIJo) vs. AIJS (p<0,01) <sup>1</sup> • ERA vs. AIJp (p<0,05) <sup>1</sup> • ERA vs. AIJS (p<0,001) <sup>1</sup> • AIJo-e vs. AIJS (p<0,05) <sup>1</sup> • AIJo-p vs. AIJS (p<0,001) <sup>1</sup>
<b>Remthang puii et al., (58)</b>	AIJo; AIJp- FR <sup>+</sup> ; AIJp-FR <sup>-</sup> ; AIJS; ERA	Mediana sCal (IQR) (ng/mL) • AIJo; 42,330 (30,940 – 48,727) <sup>2**</sup> • AIJp-FR <sup>-</sup> : 44,380 (30,200-51,825) <sup>2**</sup> • AIJp-FR <sup>+</sup> : 56,340 <sup>2**</sup> • AIJS: 51,510 (48,785 – 51,980) <sup>2**</sup> • ERA: 41,120 (23,650 – 57,650) <sup>2**</sup>  **Ausência de diferença estatisticamente significativa entre subtipos de AIJ

**Legenda:** <sup>1</sup> Teste Mann-Whitney U; <sup>2</sup> Teste de Kruskal–Wallis

AIJns- Artrite idiopática juvenil não sistêmica; AIJo- Artrite idiopática juvenil oligoarticular; AIJo-e - Artrite idiopática juvenil oligoarticular estendida; AIJo-p- Artrite idiopática juvenil oligoarticular persistente; AIJp- Artrite idiopática juvenil poliarticular; AIJp-RF<sup>-</sup>- Artrite idiopática juvenil poliarticular com fator reumatoide negativo; AIJp-RF<sup>+</sup>- Artrite idiopática juvenil poliarticular com fator reumatoide positivo; AIJS- Artrite idiopática juvenil sistêmica; AUC- Área sob a curva; ERA- Artrite relacionada com a entesite; Esp.- Especificidade; ILAR- *International League of Associations for Rheumatology*; LR<sup>+</sup>- Razão de verossimilhança positivo; Máx.- Máximo; Mín.- Mínimo; ROC- *Receiver Operating Characteristic*; Sens. – Sensibilidade; vs.- versus.

### 3.3.2 A sCal na Monitorização da AIJ

#### 3.3.2.1 Correlação com a atividade da doença

A monitorização das AIJs é feita com base na avaliação precisa da atividade inflamatória ao longo do tempo, de forma a orientar as decisões terapêuticas e antecipar recidivas. Nesse contexto, diversos estudos têm explorado a variação de sCal como um potencial biomarcador de atividade, em correlação com escalas clínicas validadas, como o JADAS10/27/71, Disease Activity Score in 28 joints (DAS28), Visual Analogue Scale do médico (VAS médico) e Critérios do ACR.

Num estudo de Al-Bassam et al. (2020) foram avaliadas 59 crianças com AIJs e 58 controlos saudáveis, medindo os níveis séricos de S100A8 e S100A9 e relacionando-os com a atividade da doença através do JADAS27. Na estratificação por categorias de atividade do JADAS27 (baixa, intermédia, alta), não se observaram diferenças significativas nos níveis de S100A8 ( $p=0,49$ ) nem de S100A9 ( $p=0,73$ ). Também não se verificou correlação com a duração da doença. Contudo, na análise de regressão logística multinomial, a S100A9 surgiu como preditor significativo, em doentes seropositivos para FR, com PCR e JADAS27 baixo e do subtipo AIJo-p. Assim, embora S100A8 e S100A9 não tenham mostrado associação linear com a atividade clínica avaliada pelo JADAS27, a S100A9 destacou-se como potencial biomarcador discriminativo em subgrupos específicos de doentes com AIJs (30).

O estudo de Anink et al. avaliou a relação entre a sCal e o curso clínico da AIJ em pacientes com AIJs. O artigo estabeleceu uma correlação significativa entre a variação da sCal e a variação da atividade das AIJs segundo o JADAS10, ao longo do tratamento com  $\text{iTNF}\alpha$ , ( $\rho=0,421$ ;  $p=0,006$ ) (32).

Backlund et al. realizaram um estudo transversal em 69 crianças com AIJ não sistémica (excluídos AIJS e AIJp-FR<sup>+</sup>), investigando proteínas neutrofílicas como potenciais biomarcadores de atividade. Os níveis séricos de sCal correlacionaram-se significativamente com o JADAS27 ( $\rho=0,58$ ;  $p<0,001$ ). Na análise multivariada, ajustada para PCR, lipocalina de neutrófilos humanos (HNL), mieloperoxidase (MPO) e metaloproteinase da matriz 9 (MMP-9), a associação da sCal com a atividade da doença manteve-se significativa ( $\rho=0,59$ ;  $p<0,001$ ). Estes achados apoiam o papel da sCal como biomarcador independente de atividade clínica nas formas não sistémicas das AIJs (33).

O estudo de Bojko et al. comparou os níveis de sCal em diferentes subtipos de AIJ e avaliou a sua correlação com scores de atividade, em particular o JADAS27. Foi observada uma correlação positiva e estatisticamente significativa entre os níveis de sCal e o JADAS27 ( $r=0,50$ ;  $p<0,001$ ) (35).

O estudo Codes-Méndez et al., avaliou 25 crianças com diversos subtipos de AIJ, com os objetivos de identificar os valores de *cut-off* ideais da sCal para definir doença ativa *versus* inativa, bem como avaliar a relação entre sCal e os scores de atividade de doença como variáveis contínuas, nomeadamente os critérios ACR modificados e o JADAS27. Foram utilizadas duas metodologias de análise distintas, imunoensaio enzimático (EIA) e imunoensaio por quimioluminescência (CLIA). Os resultados demonstraram que a sCal, independentemente da técnica de medição, identificou pacientes com doença ativa com elevada sensibilidade e boa especificidade. O *cut-off* de 2,3  $\mu\text{g/ml}$  para a sCal, baseado em análises ROC, apresentou uma alta sensibilidade (90,9%) para a técnica EIA na deteção de doença ativa, de acordo com os critérios JADAS27. Por sua vez, o estudo não encontrou uma

correlação estatisticamente significativa entre os valores de sCal e a atividade da doença nas análises de regressão logística, tanto para os critérios ACR-modificado quanto para o JADAS27. A análise de regressão logística multinomial mostrou que níveis de sCal medidos por EIA, entre 2,3-5,3 µg/ml e >5,3 µg/ml, estão significativamente associados a um aumento das probabilidades de ter doença com atividade moderada a alta, em comparação com a doença inativa. Uma correlação forte foi observada entre as duas técnicas de medição da sCal (CLIA e EIA), utilizando o método de Kendall's tau-b (0,71,  $p < 0.001$ ) (39).

Holzinger et al. analisaram 52 doentes com AIJs. As concentrações séricas de sCal estavam significativamente mais elevadas na doença ativa, tanto no momento do diagnóstico ( $24750 \pm 11410$  ng/ml), como nas recidivas ( $12030 \pm 3090$  ng/ml), em comparação com doentes em remissão ( $864 \pm 86$  ng/ml;  $p < 0,001$ ). Verificou-se uma forte correlação com os principais scores clínicos de atividade: JADAS ( $\rho = 0,62$ ;  $p < 0,001$ ), avaliação global do médico (PhGA), ( $\rho = 0,62$ ;  $p < 0,001$ ), número de articulações ativas ( $\rho = 0,46$ ;  $p < 0,001$ ) e CHAQ ( $\rho = 0,56$ ;  $p < 0,001$ ). Pela análise da curva ROC, a sCal apresentou elevada precisão para discriminar entre atividade da doença e remissão, com AUC=0,957 e um cut-off de 2100 ng/ml, que correspondeu a uma sensibilidade de 92% e especificidade de 83% (49).

La et al., num estudo multicêntrico com 81 doentes com AIJ de diferentes subtipos, demonstraram que os níveis séricos de sCal estavam significativamente mais elevados na doença ativa (11403 ng/ml) comparativamente a doença inativa (6555 ng/ml;  $p < 0,05$ ). A sCal correlacionou-se de forma significativa com marcadores inflamatórios clássicos, apresentando uma correlação mais forte com a VS ( $\rho = 0,79$ ;  $p < 0,001$ ) do que com a PCR ( $\rho = 0,45$ ;  $p < 0,05$ ). Foi também encontrada correlação fraca entre os valores absolutos de sCal e o cJADAS10 ( $\rho = 0,20$ ;  $p < 0,05$ ). No entanto, quando analisada a evolução ao longo do tempo, verificou-se uma correlação forte entre a variação da sCal e a variação do cJADAS10 ( $\rho = 0,80$ ;  $p < 0,05$ ), bem como com o número de articulações ativas ( $\rho = 0,80$ ;  $p < 0,05$ ). A evolução da sCal acompanhou igualmente a evolução do DAS28, com uma correlação positiva significativa ( $\rho = 1$ ;  $p < 0,05$ ) (52).

Rahman et al. estudou 69 doentes com AIJs do subtipo ERA, utilizando os critérios de Wallace para classificar doença ativa e inativa. Os níveis plasmáticos de sCal foram significativamente mais elevados em doentes com doença ativa (mediana 11669,5 ng/ml; IQR 1946–27748) em comparação com aqueles com doença inativa (mediana 4421,8 ng/ml; IQR 80–13938;  $p < 0,0001$ ). Além disso, verificou-se que os níveis basais de sCal diminuíram de forma significativa nos respondedores à terapêutica após 3 a 4 meses de tratamento ( $p = 0,012$ ). Em contraste, o grupo dos não respondedores apresentou uma diminuição dos valores de sCal no mesmo período, mas não foi estatisticamente significativo ( $p = 0,347$ ) (57).

Remthangpui et al. realizou um estudo transversal para investigar a utilidade da sCal como biomarcador de atividade em diferentes subtipos de AIJs, nomeadamente as formas AIJp-FR-, AIJp-FR+, AIJo-p, ERA e AIJS. O resultado mais relevante reportado foi uma correlação positiva moderada, não significativo estatisticamente entre os valores do doseamento da sCal e o score de atividade da doença JADAS27 ( $\rho = 0,418$ ;  $p = 0,003$ ) (58).

Schulze zur Wiesch et al. acompanhou 29 doentes, 19 destes com AIJo 10 com AIJp, durante uma média de 2,9 anos. Foram analisadas 216 amostras séricas em diferentes estados de atividade. Os níveis de sCal estavam significativamente mais elevados em doentes com doença ativa ( $1.997 \pm 217$  ng/ml) do que em remissão clínica ( $640 \pm 61$  ng/ml;  $p < 0,01$ ). Pela análise ROC, a sCal distinguiu de forma significativa entre estados ativo e inativo, com  $AUC = 0,78$  ( $p < 0,01$ ) e um cut-off de 715 ng/ml (sensibilidade 84%, especificidade 67%). Na análise por subtipos, observaram-se diferenças semelhantes: na AIJo, os níveis foram de  $2000 \pm 225$  ng/ml em atividade *versus*  $720 \pm 79$  ng/ml em remissão ( $p < 0,01$ ), enquanto na AIJp foram de  $1930 \pm 187$  ng/ml e  $450 \pm 59$  ng/ml, respetivamente ( $p < 0,01$ ). Em termos de correlação, na população total, a sCal associou-se de forma significativa com a avaliação global do médico ( $r = 0,43$ ;  $p < 0,01$ ) e com o número de articulações ativas ( $r = 0,39$ ;  $p < 0,01$ ). Especificamente, na AIJo a correlação foi mais forte com o número de articulações ativas ( $r = 0,49$ ;  $p < 0,01$ ), enquanto na AIJp foi mais forte com a PhGA ( $r = 0,52$ ;  $p < 0,01$ ) (61).

**Tabela 7** - Relação da sCal e a atividade clínica das AIJs

Estudo	AIJ avaliada	Resultados	Métodos estatísticos
<b>Al-Bassam et al., (30)</b>	AIJo-p; AIJo-e; AIJp-RF <sup>+</sup> ; AIJp-RF <sup>-</sup> ; ERA; AIJS	<b>Média S100A8 (<math>\pm</math> DP) ng/ml</b> Atividade JADAS27 •Baixo: $125 \pm 185$ •Médio: $90 \pm 171$ •Alto: $63 \pm 124$ ( $p = 0,49$ ) <b>Média S100A8 (<math>\pm</math> DP) ng/ml</b> Atividade JADAS27 •Baixo: $103 \pm 74$ •Médio: $100 \pm 62$ •Alto: $87 \pm 41$ ( $p = 0,73$ )	Análise de Variância (ANOVA)
<b>Anink et al., (32)</b>	AIJns (AIJo-p; AIJo-e; AIJp-RF <sup>+</sup> ; AIJp-RF <sup>-</sup> ; ERA)	Correlação entre $\Delta$ sCal e $\Delta$ JADAS10 • $\rho = 0,421$ ( $p = 0,006$ )	Correlação de Spearman
<b>Backlund et al., (33)</b>	AIJns (AIJo-p; AIJo-e; ERA; AIJp-RF <sup>-</sup> ;	Correlação entre sCal e JADAS27 • $\rho = 0,58$ ( $p < 0,001$ ) Ajustada a PCR, HNL, MPO, MMP-9	Regressão linear multivariada

	APJ; AIJi)	• $\rho = 0,59$ ( $p < 0,001$ )	Correlação de Spearman
<b>Bojko (35)</b>	AIJs; AIJo; AIJp-RF-	Correlação entre sCal e JADAS27 $r = 0,501128$ ( $p=0,000009$ )	Correlação de Pearson
<b>Codes Méndez et al., (39)</b>	AIJo; AIJp; ERA; AIJS	<p><b>Critérios ACR modificados</b></p> <p><u>sCal EIA</u>-AUC= 0,64 (IC 95%: 0,42–0,82)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Máxima eficiência- Cut-off: 5,3 µg/ml; Sens. 33,3%; Esp. 100%; LR<sup>-</sup> 0,66</li> <li>• Análise ROC- Cut-off: 2,9 µg/ml; Sens. 75%; Esp. 53,8%; LR<sup>+</sup> 1,62; LR<sup>-</sup> 0,46</li> <li>• Correlação inatividade vs. atividade: OR(IC95%) = 1,52 (0,89–2,62) <math>p=0,12</math></li> </ul> <p><u>sCal CLIA</u>- AUC= 0,58 (IC 95%: 0,38–0,78)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Máxima eficiência- Cut-off: 2,0 µg/ml; Sens. 75%; Esp. 53,8%; LR<sup>+</sup> 1,62; LR<sup>-</sup> 0,46</li> <li>• Análise ROC- Cut-off: 2,0 µg/ml; Sens. 75%; Esp. 53,8%; LR<sup>+</sup> 1,62; LR<sup>-</sup> 0,46</li> <li>• Correlação inatividade vs. atividade: OR(IC95%) = 1,19 (0,74–1,92) <math>p=0,46</math></li> </ul> <p><b>JADAS27</b></p> <p><u>sCal EIA</u>- AUC= 0,70 (IC 95%: 0,50–0,87)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Máxima eficiência- Cut-off: 5,3 µg/ml; Sens. 36,4%; Esp. 100%; LR<sup>-</sup> 0,63</li> <li>• Análise ROC- Cut-off: 2,3 µg/ml; Sens. 90,9%; Esp. 50%; LR<sup>+</sup> 1,81; LR<sup>-</sup> 0,18</li> <li>• Correlação inatividade vs. atividade: OR(IC95%) = 1,79 (0,97–3,03) <math>p=0,06</math></li> </ul> <p><u>sCal CLIA</u> AUC= 0,61 (IC 95%: 0,38–0,78)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Máxima eficiência- Cut-off: 6,0 µg/ml; Sens. 18,2%; Esp. 100%; LR<sup>-</sup> 0,81</li> <li>• Análise ROC- Cut-off: 2,3 µg/ml; Sens. 63,6%; Esp. 57,1%; LR<sup>+</sup> 1,48; LR<sup>-</sup> 0,63</li> <li>• Correlação inatividade vs. atividade: OR(IC95%) = 1,26 (0,77–2,04) <math>p=0,35</math></li> </ul> <p><b>Correlação entre sCal medida por CLIA e EIA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Correlação de Kendall's tau-b: 0,71 (<math>p &lt; 0,001</math>)</li> </ul> <p><b>Associação da sCal e subcategoria JADAS27</b></p> <p>sCal EIA- Coeficiente de regressão (IC 95%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inativa/baixa: 0,13 (–0,9–1,24) <math>p=0,81</math></li> <li>• Alta: 0,69 (0,01–1,36) <math>p=0,04</math></li> </ul>	<p>Teste de Mann-Whitney U</p> <p>Regressão logística multinominal</p>

		<p>sCal CLIA- Coeficiente de regressão (IC 95%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inativa/baixa: 0,13 (-0,97-0,92) p=0,95</li> <li>• Alta: 0,28 (-0,22-0,79) p=0,27</li> </ul>	
<b>Holzinger et al., (49)</b>	AIJS	<p><b>Média sCal (<math>\pm</math>DP) ng/ml</b></p> <p>AIJS ativa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Início da doença- 24750<math>\pm</math>11410</li> <li>• Recidiva- 12030<math>\pm</math>3090</li> </ul> <p>AIJS em remissão</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 864<math>\pm</math>86 (p&lt;0,0001)</li> </ul> <p><b>Correlação entre:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sCal e JADAS <math>\rho</math>=0,62 (p&lt;0,001)</li> <li>• sCal e PhGA <math>\rho</math>=0,62 (p&lt;0,001)</li> <li>• sCal e Número de articulações ativas <math>\rho</math>=0,46 (p&lt;0,001)</li> <li>• sCal e CHAQ <math>\rho</math>=0,56 (p&lt;0,001)</li> </ul> <p><b>Análise ROC- previsão de recidiva</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cut-off 2100 ng/ml</li> <li>• AUC 0,957 <math>\pm</math> 0,019</li> <li>• Sens. 92%; Esp. 83%</li> </ul>	<p>Teste de Mann-Whitney;</p> <p>Correlação de Spearman</p> <p>Análise ROC</p>
<b>La et al., (52)</b>	AIJS; AIJo-p; AIJo-e; AIJp-FR <sup>+</sup> ; AIJp-FR <sup>-</sup> ; ERA	<p><b>Mediana sCal (ng/ml)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AIJS ativa- 11403</li> <li>• AIJS em remissão- 6555 (p&gt;0,05)</li> </ul> <p><b>Correlação entre:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sCal e cJADAS10 <math>\rho</math>=0,20 (p&lt;0,05)</li> <li>• <math>\Delta</math>sCal e <math>\Delta</math>cJADAS10 <math>\rho</math>=0,80 (p&lt;0,05)</li> <li>• <math>\Delta</math>sCal e DAS28 <math>\rho</math>=1,0 (p&lt;0,05)</li> <li>• sCal e Número de articulações ativas <math>\rho</math>=0,80 (p&lt;0,05)</li> </ul>	<p>Teste de Mann-Whitney</p> <p>Coeficiente de correlação de Spearman</p>
<b>Rahman et al., (57)</b>	ERA	<p><b>Mediana de sCal (IQR) (ng/ml):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 11669,5 (1946-27748) (Doença ativa) vs. 4421,8 (80-13938,2) (Doença inativa) (p&lt;0,0001)</li> </ul> <p>• Respondedores</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Basal- 11197,5 ng/ml</li> <li>• Follow-up - 3784 ng/ml (p = 0,012)</li> </ul> <p>• Não respondedores</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Basal- 11145,5 ng/ml</li> <li>• Follow-up - 10843,38 ng/ml (p = 0,347)</li> </ul>	<p>Teste de Mann-Whitney U</p> <p>Teste de Wilcoxon</p>
<b>Remthang pui et al., (58)</b>	AIJp-FR <sup>-</sup> ; AIJo-p; AIJS; ERA; AIJ-FR <sup>+</sup>	<p>Correlação entre sCal e JADAS27:</p> <p><math>\rho</math>=0,418 (p=0,003)</p>	<p>Correlação de Spearman</p>

<b>Schulze zur Wiesch et al., (61)</b>	AIJo; AIJp	<p><b>População total- Média sCal (<math>\pm</math>DP) ng/ml</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1997 <math>\pm</math> 217 (Ativa) vs. 640 <math>\pm</math> 61 (Inativa) (p&lt;0,01)</li> </ul> <p><b>Análise ROC- diferenciação doença ativa vs. inativa</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AUC 0,78 (p&lt;0,01)</li> </ul> <p><b>Correlação entre:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sCal e PhGA- r = 0,43 (p&lt;0,01)</li> <li>• sCal e Número articulações ativas- r = 0,39 (p&lt;0,01)</li> </ul> <p><b>AIJo- Média sCal (<math>\pm</math>DP) ng/ml</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2000 <math>\pm</math> 225 (Ativa) vs. 720 <math>\pm</math> 79 (Inativa) (p&lt;0,01)</li> </ul> <p><b>Correlação entre:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sCal e PhGA- r = 0,49 (p&lt;0,01)<sup>1</sup></li> <li>• sCal e Número articulações ativas- r = 0,40 (p&lt;0,01)</li> </ul> <p><b>AIJp- Média sCal (<math>\pm</math>DP) ng/ml</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1930 <math>\pm</math> 187 (Ativa) vs. 450 <math>\pm</math> 59 (Inativa) (p&lt;0,01)</li> </ul> <p><b>Correlação entre</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sCal e PhGA- r = 0,52 (p&lt;0,01)</li> <li>• sCal e Número articulações ativas- r=0,35 (p&lt;0,01)</li> </ul>	<p>Student's t-test e o teste de Mann-Whitney U</p> <p>Análise de ROC</p> <p>Correlação de Pearson</p>
--	------------	---	--

**Legenda:** ACR- *American College of Rheumatology*; AIJi- Artrite Idiopática Juvenil indiferenciada; AIJns- Artrite Idiopática Juvenil não sistêmica; AIJo- Artrite Idiopática Juvenil oligoarticular; AIJo-e- Artrite Idiopática Juvenil oligoarticular estendida; AIJo-p- Artrite Idiopática Juvenil oligoarticular persistente; AIJp- Artrite Idiopática Juvenil poliarticular; AIJp-RF- Artrite Idiopática Juvenil poliarticular com fator reumatoide negativo; AIJp-RF+ - Artrite Idiopática Juvenil poliarticular com fator reumatoide positivo; AIJS- Artrite Idiopática Juvenil Sistêmica; APJ- Artrite psoriática juvenil; AUC- Área sob a curva; CHAQ- *Childhood Health Assessment Questionnaire*; cJADAS10- *Clinical Juvenile Arthritis Disease Activity Score 10 joints*; CLIA- Imunoensaio por quimioluminescente; DAS28- *Disease Activity Score in 28 joints*; DP- Desvio Padrão; EIA- Imunoensaio enzimático; ERA- Artrite relacionada com a entesite; Esp.- Especificidade; HNL- lipocalina de neutrófilos humanos; IC- Intervalo de Confiança; IQR- Intervalo interquartil; JADAS10- *Juvenile Arthritis Disease Activity Score 10 joints*; JADAS27- *Juvenile Arthritis Disease Activity Score 27 joints*; MMP-9- Metaloproteinase da matriz 9; MPO- Mieloperoxidase; PCR- Proteína C reativa; PhGA- *physician's global assessment of disease activity*; ROC- *Receiver Operating Characteristic*; sCal- Calprotectina sérica; Sens. - Sensibilidade; VPn- Valor preditivo negativo; VPP- Valor preditivo positivo; vs.-*versus*.

### 3.3.2.2 Correlação com outros parâmetros laboratoriais/biomarcadores

Como já foi referido, a sCal tem sido amplamente investigada na monitorização da atividade inflamatória na AIJ, sendo também comparada com parâmetros laboratoriais convencionais, como a PCR e a VS, bem como outros biomarcadores inflamatórios emergentes.

No estudo caso controlo de Al-Bassam et al., foram estudadas 59 crianças com diversos tipos de AIJ. Foram estabelecidas diversas correlações nomeadamente entre as subunidades da sCal, isto é, entre a S100A8 e S100A9 que não foi significativa (r=0,27; p=0,036). Por sua vez, foram estabelecidas relações entre as subunidades e o *Toll-like 4 receptor* (TLR4), sendo que a correlação entre a subunidade S100A8 e o biomarcador TLR4

foi forte e estatisticamente significativa ( $r=0,73$   $p=0,001$ ), contudo tal não se verificou com a correlação com a subunidade S100A9 ( $r=0,29$ ;  $p=0,026$ ). É de realçar que nenhuma destas correlações foi encontrada para a atividade da doença ou a sua duração (30).

O estudo de Alberdi-Saugstrup et al documentou uma forte correlação entre a sCal e a PCR ( $\rho=0,74$ ;  $p<0,0001$ ). Esta forte correlação reflete a utilidade de ambos os biomarcadores como indicadores de atividade inflamatória nas AIJs (31).

No estudo de Backlund et al, a sCal correlacionou-se positivamente com a HNL ( $\rho=0,52$ ;  $p=0,001$  no grupo não tratado e  $\rho=0,52$ ;  $p=0,003$  no grupo tratado), e não se observaram correlações significativas com a MPO. Adicionalmente, verificou-se correlação com marcadores inflamatórios clássicos: PCR ( $\rho=0,66$ ,  $p<0,001$  no grupo tratado) e VS ( $\rho=0,42$ ,  $p=0,01$  no grupo não tratado) (33).

No estudo de Barendregt et al, a sCal mostrou correlações com marcadores inflamatórios clássicos, variando por coorte e estado de doença: na coorte II (participantes do ensaio BeSt for Kids) do grupo de artrite inicial, correlacionou-se com a VS ( $\rho=0,38$ ;  $p<0,01$ ) e com a contagem de neutrófilos ( $\rho=0,46$ ;  $p<0,01$ ), enquanto na coorte I (observacional) não se observaram correlações significativas. Em doença clinicamente inativa, não houve correlações na coorte I; já na coorte II observou-se correlação com VS ( $\rho=0,43$ ;  $p=0,01$ ). Ao combinar as coortes de artrite inicial, verificaram-se correlações com VS ( $\rho=0,27$ ;  $p<0,05$ ) e neutrófilos ( $\rho=0,30$ ;  $p<0,01$ ). Considerando todos os doentes (sem estratificação por atividade), a sCal correlacionou-se com VS ( $\rho=0,16$ ;  $p<0,05$ ), leucócitos ( $\rho=0,18$ ;  $p<0,05$ ) e neutrófilos ( $\rho=0,33$ ;  $p<0,01$ ). Além disso, houve correlação moderada entre sCal e elastase neutrofílica (NE) ( $\rho=0,63$ ;  $p<0,01$ ) (34).

O estudo de Brunner et al. demonstrou que os níveis basais de sCal e S100A12 estão altamente correlacionados entre si, com um coeficiente de correlação de Spearman de  $\rho=0,91$ . Em comparação com a PCR, a sCal mostrou uma correlação forte ( $\rho=0,64$  e  $p<0,05$ ), enquanto a S100A12 apenas uma correlação moderada ( $\rho=0,52$ ) (38).

Como já referido, o estudo transversal de Codes-Méndez et al., realizado com uma pequena coorte de 25 pacientes pediátricos com AIJs em Barcelona, teve como foco avaliar a precisão diagnóstica da sCal. O doseamento da sCal foi realizado por duas metodologias (EIA e CLIA) e comparado com os biomarcadores convencionais PCR e VS. Os resultados do estudo demonstraram que a sCal, particularmente quando medida por EIA, é um marcador mais sensível para a deteção de doença ativa, atingindo uma sensibilidade de 90,9% para um cut-off de 2,3  $\mu\text{g/ml}$  e uma especificidade de 50%, que foi consideravelmente inferior à da PCR (92,2%), alertando para a possibilidade de falsos positivos. O estudo confirmou ainda uma forte correlação entre os dois métodos de doseamento de sCal, com um coeficiente de Kendall's tau-b de 0,71 e  $p<0,001$ , validando a consistência do biomarcador. Estes achados sublinham o papel da sCal na identificação de

inflamação, mesmo em fases subclínicas onde os biomarcadores convencionais podem não ser eficazes (39).

D'Angelo et al (2024) comparou o desempenho da sCal com outros biomarcadores e métodos, incluindo ecografia músculo-esquelética (MSUS). Sessenta pacientes em remissão clínica foram seguidos ao longo de 18 meses, sendo avaliados aos 3, 6, 12 e 18 meses. A avaliação ecográfica foi realizada através de um sistema de pontuação composto pela soma dos graus de derrame sinovial, hipertrofia sinovial, sinal Power Doppler e erosões ósseas em cada articulação (*US score*) e, posteriormente, o *US ratio* (*US score* dividido pelo número de articulações examinadas). Dos 60 pacientes, 31 (51,6%) sofreram uma recidiva dentro do período de 18 meses. Os resultados demonstraram uma correlação significativa entre a sCal e os parâmetros ecográficos ( $\rho=0,47$ ;  $p=0,005$ ). Em termos de capacidade preditiva, a sCal foi preditiva de recidiva tardia aos 18 meses (OR=1,66;  $p=0,01$ ). Por outro lado, o MSUS mostrou-se mais útil na previsão de recidivas precoces, sublinhando o papel complementar destes métodos na avaliação da doença (66).

Foell et al. (2023) avaliou o desempenho de uma nova medição automatizada, o sCAL *turbo*, numa coorte de 615 pacientes pediátricos. O estudo demonstrou uma excelente correlação entre o novo método e o já utilizado ELISA ( $\rho=0,99$ ;  $p<0,001$ ), o que validou a consistência do biomarcador. Na análise ROC, o sCAL *turbo* mostrou uma precisão diagnóstica superior aos biomarcadores convencionais. Com uma AUC de 0,908, uma sensibilidade de 84% e uma especificidade de 82%, a sCal superou a PCR (AUC=0,577;  $p=0,134$ ), a VS (AUC=0,658;  $p=0,007$ ) e a contagem de leucócitos (AUC=0,656;  $p=0,003$ ) (43).

O estudo de Glerup et al. avaliou a utilidade de 16 biomarcadores séricos, incluindo a S100A9, para prever a atividade e a remissão da doença em pacientes com AIJ ao longo de 18 anos, no âmbito da coorte populacional nórdica. Foram comparados dois modelos: um baseado em variáveis clínicas convencionais (género, idade, contagem de articulações ativas, VS e PCR) e outro que integrou adicionalmente o painel de biomarcadores (S100A12, IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-10, IL-12p70, IL-13, IL-17A, IL-18, TNF- $\alpha$ , MMP-3, MPO, CCL-2 e sCD25). A inclusão dos biomarcadores aumentou significativamente a capacidade preditiva do modelo para atividade/inatividade aos 18 anos, com a AUC a subir de 0,59 para 0,80 ( $p=0,02$ ). Pacientes com doença ativa ao fim do seguimento apresentaram níveis basais significativamente mais elevados de IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12p70, IL-13, MMP-3, S100A9 e S100A12 em comparação com os que estavam inativos. A análise de regressão múltipla identificou a S100A9 como o preditor independente mais forte de atividade da doença após 18 anos. Além disso, níveis basais de IL-18, S100A9 e S100A12 foram significativamente superiores em doentes com AIJS face aos subtipos não sistémicos (47).

No estudo multicêntrico e longitudinal de Holzinger et al., que incluiu 52 doentes com AIJs, a sCal foi comparada com biomarcadores clássicos de inflamação. Observou-se uma correlação significativa entre os níveis séricos de sCal e parâmetros clínicos de atividade, incluindo a avaliação global do médico ( $r=0,62$ ), o CHAQ ( $r=0,56$ ) e a contagem de articulações ativas ( $r=0,46$ ), bem como com biomarcadores laboratoriais: PCR ( $r=0,71$ ;  $p<0,001$ ), VS ( $r=0,72$ ;  $p<0,001$ ) e leucócitos ( $r=0,59$ ;  $p<0,001$ ). Na análise ROC para distinguir doença ativa de inativa, a sCal apresentou uma AUC de  $0,957\pm 0,019$ , superior à da PCR ( $0,893\pm 0,043$ ) e da VS ( $0,889\pm 0,038$ ). Além disso, níveis de sCal acima de 740 ng/ml em doentes em remissão clínica predizeram recidiva com sensibilidade de 92% e especificidade de 88% (49).

O estudo observacional e multicêntrico de La et al., estudou uma população de 81 indivíduos com AIJs juntamente com 11 controlos saudáveis não pediátricos. Demonstraram uma correlação estatisticamente significativa entre a sCal e a PCR ( $\rho=0,45$ ;  $p<0,05$ ), sendo a associação ainda mais forte com a VS ( $\rho=0,79$ ;  $p<0,001$ ). Em comparação com a PCR, a sCal mostrou maior capacidade para acompanhar a evolução da atividade da doença, correlacionando-se de forma robusta com os scores compostos (JADAS10-CRP e DAS28-CRP) (52).

No estudo de Parackova et al., foi analisada uma população de 46 indivíduos dos quais 20 em idade pediátrica com AIJs ativa e os restantes constituíam o grupo controlo. A sCal apresentou correlações significativas com vários biomarcadores inflamatórios, incluindo a PCR ( $\rho=0,52$ ;  $p<0,01$ ), a contagem de neutrófilos ( $\rho=0,64$ ;  $p<0,001$ ), substância amilóide A sérica (SAA) ( $\rho=0,58$ ;  $p<0,01$ ) e a IL-6 ( $\rho=0,41$ ;  $p=0,03$ ). Em contrapartida, não foram observadas correlações significativas com parâmetros plaquetários (55).

O estudo transversal de Remthangpui et al., realizado em 50 crianças indianas com AIJs ativa, excepto APJ e AIJi, sem tratamento prévio, confirmou uma correlação positiva e estatisticamente significativa entre a sCal e a PCR ( $r=0,489$ ;  $p<0,001$ ) (58).

No estudo transversal de Romano et al., realizado em 30 crianças com AIJns, a sCal mostrou uma correlação moderada com a PCR ( $\rho=0,44$ ;  $p=0,01$ ), e com a calprotectina plasmática (pCal) ( $\rho=0,56$ ;  $p=0,0021$ ). Não se observaram correlações significativas com a VS ( $\rho=0,19$ ;  $p=0,325$ ). Adicionalmente, os níveis de sCal não diferiram entre doentes com doença ativa ou inativa, quer pela avaliação clínica quer pela ecográfica, e não se verificou correlação entre a sCal e a proliferação sinovial detetada por MSUS (59).

No estudo prospetivo de Schulze zur Wiesch et al., realizado em 29 doentes com AIJ acompanhados durante uma média de 2,9 anos, os níveis séricos de sCal foram comparados com os biomarcadores clássicos PCR e VS. Verificou-se que, em doentes clinicamente inativos, mas que recaíram nos meses subsequentes, os níveis de sCal eram

significativamente mais elevados do que nos que se mantiveram em remissão estável (660±70 ng/ml vs. 395 ±60 ng/ml;  $p < 0,05$ ). Em contraste, PCR (0,2 vs. 0,1 mg/dl) e VS (10,8 vs. 8,6 mm/h) não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ( $p > 0,05$ ) (61)

No estudo piloto de Shenoi et al., envolvendo 10 crianças com AIJS ativa e 10 com febres de outras etiologias, a sCal apresentou níveis séricos significativamente mais elevados nos doentes com AIJS (38607 vs. 4734 ng/ml;  $p = 0,02$ , AUC 0,86), superando a PCR (AUC 0,72) e a VS (AUC 0,69). As subunidades S100A8 (2975 vs. 214 ng/ml;  $p \leq 0,001$ ; AUC 0,96) e S100A9 (480 vs. 44 ng/ml;  $p \leq 0,001$ ; AUC 0,96) mostraram igualmente forte capacidade discriminativa, ao contrário da PCR e da VS, que não apresentaram diferenças significativas entre os grupos (62).

No estudo de Yasin et al., realizado em 40 doentes com AIJS, a IL-18 correlacionou-se de forma moderada com a sCal no conjunto global ( $\rho = 0,47$ ;  $p = 0,002$ ), sendo a associação mais forte em doentes com doença ativa ( $\rho = 0,67$ ;  $p = 0,0009$ ), mas ausente se remissão clínica. Estes resultados sugerem que a IL-18 e a sCal refletem vias inflamatórias parcialmente sobrepostas, sobretudo durante atividade da doença (64).

**Tabela 8** - Comparação do desempenho da sCal com outros biomarcadores e métodos

Estudo	Biomarcadores avaliados	Resultados	Análise estatística
Al-Bassam et al., (30)	sCal e TLR4	<b>Correlação entre:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>S100A8 e S100A9: <math>r = 0,27</math> (<math>p = 0,036</math>)</li> <li>S100A8 e TLR4: <math>r = 0,73</math> (<math>p = 0,001</math>)</li> <li>S100A9 e TLR4: <math>r = 0,29</math> (<math>p = 0,026</math>)</li> </ul>	Correlação de Pearson
Alberdi-Saugstrup et al., (31)	sCal e PCR	<b>Correlação entre:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>sCal e PCR: <math>\rho = 0,74</math> (<math>p &lt; 0,0001</math>)</li> </ul>	Correlação de Spearman
Backlund et al., (33)	sCal, HNL, MPO, PCR, VS	<b>Correlação entre sCal e:</b> <b>Grupo com AIJs não tratado</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>HNL: <math>\rho = 0,52</math> (<math>p = 0,001</math>)</li> <li>MPO: <math>\rho = -0,07</math> (<math>p = 0,69</math>)</li> <li>PCR: <math>\rho = 0,45</math> (<math>p = 0,006</math>)</li> <li>VS: <math>\rho = 0,42</math> (<math>p = 0,01</math>)</li> </ul> <b>Grupo com AIJs tratado</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>HNL: <math>\rho = 0,52</math> (<math>p = 0,003</math>)</li> <li>MPO: <math>\rho = -0,05</math> (<math>p = 0,77</math>)</li> <li>PCR: <math>\rho = 0,66</math> (<math>p &lt; 0,001</math>)</li> <li>VS: <math>p &gt; 0,05</math></li> </ul>	Correlação de Spearman

<b>Barendregt et al., (34)</b>	sCal, NE, VS, Neutrófilos, Leucócitos	<p><b>Correlação entre sCal e: AIJs recente</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• VS: <math>\rho=0,27</math> (<math>p&lt;0,05</math>)</li> <li>• Leucócitos: <math>\rho=0,10</math> (<math>p=0,34</math>)</li> <li>• Neutrófilos: <math>\rho=0,30</math> (<math>p&lt;0,01</math>)</li> </ul> <p><b>AIJs inativa</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• VS: <math>\rho=-0,04</math> (<math>p=0,75</math>)</li> </ul> <p><b>Toda a população</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• VS: <math>\rho=0,16</math> (<math>p&lt;0,05</math>)</li> <li>• Leucócitos: <math>\rho=0,18</math> (<math>p&lt;0,05</math>)</li> <li>• Neutrófilos: <math>\rho=0,33</math> (<math>p&lt;0,01</math>)</li> <li>• NE: <math>\rho=0,63</math> (<math>p&lt;0,01</math>)</li> </ul>	Correlação de Spearman
<b>Brix et. al., (37)</b>	S100A9, PCR, VS, S100A12	<p><b>Análise ROC</b></p> <p><u>S100A9</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cut-off &lt;230 pg/ml</li> <li>• AUC 0,98</li> <li>• Sens. 95%; Esp. 91%; VPP 93%; VPN 92%</li> </ul> <p><u>S100A12</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cut-off &lt;864 pg/ml</li> <li>• AUC 0,89</li> <li>• Sens. 86%; Esp. 77%; VPP 86%; VPN 77%</li> </ul> <p><u>PCR</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cut-off &gt;1 mg/ml</li> <li>• AUC 0,87</li> <li>• Sens. 84%; Esp. 65%; VPP 81%; VPN 69%</li> </ul> <p><u>VS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cut-off &gt;15mm/H</li> <li>• AUC 0,92</li> <li>• Sens. 93%; Esp. 60%; VPP 91%; VPN 68%</li> </ul>	Análise ROC
<b>Brunner et al., (38)</b>	sCal, PCR e S100A12	<p><b>Correlação entre sCal e:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• S100A12: <math>\rho=0,91</math> (<math>p&lt;0,05</math>)</li> <li>• PCR: <math>\rho=0,64</math> (<math>p&lt;0,05</math>)</li> </ul>	Correlação de Spearman
<b>Codes Méndez et al., (39)</b>	sCal CLIA, sCal EIA, PCR e VS	<p><b>Diferenciar doença ativa de inativa</b></p> <p><u>sCal (combinação dos métodos)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cut-off 2,3 <math>\mu\text{g/mL}</math></li> <li>• AUC 0,98</li> <li>• Sens. 95%; Esp. 91%; VPP 93%; VPN 92%</li> </ul> <p><u>sCal EIA</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AUC 0,70</li> <li>• Sens. 90,9%; Esp. 50%; VPP 58,8%; VPN 87,5%; LR<sup>+</sup>:1,81; LR<sup>-</sup>: 0,18</li> </ul> <p><u>sCal CLIA</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AUC 0,61</li> </ul>	Análise ROC

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sens. 63,6%; Esp. 57,1%; VPP 53,8%; VPN 66,7%; LR<sup>+</sup>:1,48; LR<sup>-</sup>: 0,63</li> </ul> <p><b>Correlação entre sCal CLIA e sCal EIA:</b> Kendall's tau-b: 0,71 (p&lt;0,001)</p> <p><u>PCR</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cut-off 3,1 mg/L</li> <li>• AUC 0,81</li> <li>• Sens. 72,7%; Esp. 92,2%; VPP 92,3%; VPN 66,7%; LR<sup>+</sup>:10,18; LR<sup>-</sup>: 0,29</li> </ul> <p><u>VS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cut-off 10 mm/h</li> <li>• AUC 0,75</li> <li>• Sens. 41,7%; Esp. 100%; VPP 92,3%; VPN 54,5%; LR<sup>+</sup>: ND; LR<sup>-</sup>: 0,48</li> </ul>	
<b>d'Angelo et al, 2024 (66)</b>	sCal, MSUS (US score; US ratio)	<p><b>Correlação entre JADAS27 e:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sCal: <math>\rho=0,34-0,57</math> (p=0,013-0,001)</li> <li>• US score: <math>\rho=0,35-0,78</math> (p=0,018-0,001)</li> <li>• US ratio não significativo</li> </ul> <p><b>Correlação entre sCal e:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• US score: <math>\rho=0,47</math> (p=0,005)</li> <li>• US ratio: <math>\rho=0,22</math> (p=0,012)</li> </ul> <p><b>OR (IC 95%) - recidiva até 18 meses</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sCal: 1,21 (1,08-1,36) (p&lt;0,001)</li> <li>• US score: 1,96 (1,56-2,46) (p&lt;0,001)</li> <li>• US ratio: 16, 62 (7,17-38,54) (p&lt;0,001)</li> </ul> <p><b>OR (IC 95%) - recidiva precoce 6 meses</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sCal: 1,05 (0,99-1,11) (p=0,064)</li> <li>• US score: 1,96 (1,09-3,52), (p=0,024)</li> <li>• US ratio: 2,80 (0,83-1,21) (p=0,156)</li> </ul> <p><b>OR (IC 95%) - recidiva tardia aos 18 meses</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sCal: 1,66 (1,13-2,44) (p=0,010)</li> <li>• US score: 0,99 (0,75-1,30) (p=0,922)</li> <li>• US ratio: 1,03 (0,79-1,34) (p=0,826)</li> </ul>	Correlação de Spearman  Regressão logística multivariada
<b>Foell et al., 2023 (43)</b>	sCal turbo, sCal ELISA, PCR, VS, WBC	<p><b>Correlação entre sCAL turbo e ELISA:</b> <math>\rho=0,99</math> (p&lt;0,001)</p> <p><b>Análise ROC-</b> Diagnóstico diferencial AIJs vs. Infecções</p> <p><u>sCal</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AUC 0,908</li> <li>• Sens. 84%; Esp. 82%; LR<sup>+</sup> 4,7; LR<sup>-</sup> 0,20</li> </ul> <p><u>PCR</u></p>	Correlação de Spearman  Teste ANOVA e teste de Kruskal-Wallis  Análise ROC

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• AUC 0,577 (p=0,134)</li> </ul> <p><u>VS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AUC 0,658 (p=0,007)</li> </ul> <p><u>WBC:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AUC 0,656 (p=0,003)</li> </ul>	
<b>Glerup et al., (47)</b>	sCal vs. PCR, VS, S100A12; IL-1 $\beta$ ; IL-6; IL-13; MMP-3	<p><b>Análise ROC- ID vs. doença ativa</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• S100A9: AUC 0,6 (p=0,020)</li> <li>• PCR: AUC 0,58 (p=0,090)</li> <li>• VS: AUC 0,59 (p=0,048)</li> <li>• S100A12: AUC 0,63 (p=0,002)</li> <li>• IL-1<math>\beta</math>: AUC 0,60 (p=0,020)</li> <li>• IL-6: AUC 0,61 (p=0,011)</li> <li>• IL-13: AUC 0,61 (p=0,010)</li> <li>• MMP-3: AUC 0,64 (p&lt;0,001)</li> </ul> <p><b>Análise ROC- Remissão sem medicação</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• S100A9: AUC 0,56 (p=0,181)</li> <li>• PCR: AUC 0,54 (p=0,359)</li> <li>• VHS: AUC 0,58 (p=0,093)</li> <li>• S100A12: AUC 0,58 (p=0,074)</li> <li>• IL-1<math>\beta</math>: AUC 0,60 (p=0,016)</li> <li>• IL-6: AUC 0,57 (p=0,093)</li> <li>• IL-13: AUC 0,59 (p=0,029)</li> <li>• MMP-3: AUC 0,60 (p=0,020)</li> </ul> <p><b>Modelo Clínico:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AUC 0,59</li> </ul> <p><b>Modelo Expandido</b> (clínico &amp; biomarcadores):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AUC 0,80; (p=0,024)</li> </ul>	Análise ROC
<b>Holzinger et al., (49)</b>	sCal, PCR, VS, WBC	<p><b>Correlação entre sCal e:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PCR: <math>\rho=0,71</math> (p&lt;0,001)</li> <li>• VS: <math>\rho=0,72</math> (p&lt;0,001)</li> <li>• WBC: <math>\rho=0,59</math> (p&lt;0,001)</li> </ul> <p><b>Análise ROC- detetar recidivas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sCal: AUC 0,957<math>\pm</math>0,019</li> <li>• PCR: AUC 0,893<math>\pm</math>0,043</li> <li>• VS: AUC 0,889<math>\pm</math>0,038</li> </ul>	Correlação de Spearman  Análise ROC
<b>La et al., (52)</b>	sCal, PCR, VS	<p><b>Correlação entre sCal e:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PCR: <math>\rho=0,45</math> (p&lt; 0,05)</li> <li>• VS: <math>\rho=0,79</math> (p&lt;0,001)</li> </ul>	Correlação de Spearman
<b>Parackova et al., (55)</b>	sCal, Contagem de neutrófilos; SAA;	<p><b>Correlação entre sCal e:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PCR: <math>\rho=0,52</math> (p&lt;0,01)</li> </ul>	Correlação de Spearman

	IL-6; Parâmetros plaquetários	<ul style="list-style-type: none"> <li>Contagem de neutrófilos: <math>\rho=0,64</math> (<math>p&lt;0,001</math>)</li> <li>SAA: <math>\rho=0,58</math> (<math>p&lt;0,01</math>)</li> <li>IL-6: <math>\rho=0,41</math> (<math>p=0,03</math>)</li> <li>Parâmetros plaquetários <math>p&gt;0,05</math></li> </ul>	
<b>Remthang puii et al., (58)</b>	sCal, PCR	<b>Correlação entre sCal e PCR:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><math>\rho=0,489</math> (<math>p=0,003</math>)</li> </ul>	Correlação de Spearman
<b>Romano et al., (59)</b>	sCal, PCR, VS, MSUS	<b>Correlação entre sCal e:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>PCR: <math>\rho=0,44</math> (<math>p=0,01</math>)</li> <li>VS: <math>\rho=0,19</math> (<math>p=0,325</math>)</li> <li>MSUS: <math>p&gt;0,05</math></li> </ul> <b>Correlação entre pCal e:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>PCR: <math>\rho=0,56</math> (<math>p=0,0021</math>)</li> <li>VS: <math>\rho=0,17</math> (<math>p=0,39</math>)</li> <li>MSUS: <math>p&gt;0,05</math></li> </ul>	Correlação de Spearman
<b>Schulze zur Wiesch et al., (61)</b>	sCal, PCR, VS	<b>Média sCal (<math>\pm</math>DP) (ng/ml)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Recidiva: <math>660 \pm 70</math></li> <li>Sem Recidiva: <math>395 \pm 60</math> (<math>p&lt;0,05</math>)</li> </ul> <b>Média PCR (<math>\pm</math>DP) (mg/dl)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Recidiva: 0,2</li> <li>Sem recidiva: 0,1 (<math>p&gt;0,05</math>)</li> </ul> <b>Média VS (<math>\pm</math>DP) (mm/h)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Recidiva: 10,8</li> <li>Sem Recidiva: 8,6 (<math>p&gt;0,05</math>)</li> </ul>	Teste de Mann-Whitney
<b>Shenoi et al., (62)</b>	sCal, S100A12; S100A8; S100A9; PCR; VS; Procalcitonina	<b>Desempenho diagnóstico sCal (S100A8/9)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mediana: 38 607 (AIJS) vs. 4 734 (febre não-AIJS) ng/ml (<math>p=0,02</math>)</li> <li>AUC 0,86 (IC95% 0,69–1,00)</li> <li>OR 3,48 (IC95% 1,05–11,5)</li> </ul> <b>S100A8</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mediana: 2 975 (AIJS) vs. 214 (febre não-AIJS) ng/ml (<math>p\leq 0,001</math>)</li> <li>AUC 0,96 (IC95% 0,86–1,00)</li> <li>OR 7,80 (IC95% 1,39–43,82)</li> </ul> <b>S100A9</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mediana: 480 (AIJS) vs. 44 (febre não-AIJS) ng/ml (<math>p\leq 0,001</math>)</li> <li>AUC 0,96 (IC95% 0,88–1,00)</li> <li>OR 16,1 (IC95% 1,48–175,11)</li> </ul> <b>S100A12</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mediana: 7 236 (AIJS) vs. 308 (febre não-AIJS) ng/ml (<math>p\leq 0,001</math>)</li> </ul>	Análise ROC Regressão Logística Multivariada

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AUC 0,97 (IC95% 0,89–1,00)</li> <li>• OR 5,88 (IC95% 1,33–26,03)</li> </ul> <p><u>PCR</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mediana 13 (AIJS) vs. 13 (febre não-AIJs) mg/dl (p=0,69)</li> <li>• AUC 0,72 (IC95% 0,48–0,97)</li> <li>• OR 0,99 (IC95% 0,90–1,10)</li> </ul> <p><u>VS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mediana 78 (AIJS) vs. 68 (febre não-AIJs) mm/h (p=0,59)</li> <li>• AUC 0,69 (IC95% 0,42–0,97)</li> <li>• OR 1,03 (IC95% 0,97–1,08)</li> </ul> <p><u>Procalcitonina</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mediana 0,2(AIJS) vs. 0,9 (febre não-AIJs) ng/ml (p=0,38)</li> <li>• AUC 0,74 (IC95% 0,51–0,98)</li> <li>• OR 1,05 (IC95% 0,97–1,18)</li> </ul>	
<b>Yasin et al., (64)</b>	<p><b>Correlação entre IL-18 e sCal</b></p> <p><u>População total</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\rho=0,47</math> (p=0,002)</li> </ul> <p><u>Doença ativa</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\rho=0,67</math> (p=0,0009)</li> </ul> <p><u>CID</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\rho=0,193</math> (p=0,420)</li> </ul>	Correlação de Spearman

**Legenda:** ANOVA- Análise de variância; AIJs- Artrites idiopáticas juvenis; AIJS- Artrite idiopática juvenil sistêmica; AUC- Área sob a curva; CID- Critérios de Inatividade da doença; CLIA- Imunoensaio quimioluminescente; EIA- Imunoensaio enzimático; ELISA- Ensaio imuno-enzimático ligado a uma superfície sólida; Esp. – Especificidade; HNL- Lipocalina de neutrófilos humanos; IC- Intervalo de confiança; ID- Doença Inativa; IL- Interleucina; LR- Razão de verosimilhança negativa; LR<sup>+</sup>- Razão de verosimilhança positiva; MMP-3- Metaloproteinase da matriz 3; MPO- Mieloperoxidase; MSUS- Ecografia musculo-esquelética; ND- Não determinado; NE- Elastase Neutrófila; OR- *Odds ratio*; PCR- Proteína C reativa; ROC- *Receiver Operating Characteristic*; SAA- Substância Amilóide sérico A; sCal- Calprotectina sérica; Sens. - Sensibilidade; TLR4- *Toll-like 4 receptor*; TNF- $\alpha$  – Fator de necrose tumoral alfa; US- ecografia; VPN-Valor preditivo negativo; VPP-Valor preditivo positivo; VS- Velocidade de Sedimentação; WBC- *White blood cells count*.

### 3.3.2.3 Resposta ao tratamento e adesão terapêutica

A avaliação da resposta e adesão ao tratamento representa um dos pilares da monitorização das AIJs, sendo essencial para guiar decisões terapêuticas e antecipar complicações. Tradicionalmente baseada em critérios clínicos e parâmetros como a PCR e a VS, a procura por biomarcadores mais sensíveis levou à investigação da sCal neste âmbito.

### 3.3.2.3.1 Estudos transversais

Alguns estudos apresentaram análises transversais dos valores de sCal entre grupos sob terapêutica com diferentes fármacos, sem que fosse analisada a variação ao longo do tempo.

O estudo de Al-Bassam et al. avaliou os níveis séricos de calgranulinas em crianças com AIJ, incluindo as subunidades S100A8 e S100A9 da sCal. O objetivo foi compreender se estas subunidades apresentavam variações relevantes em função dos diferentes tratamentos farmacológicos. Os fármacos incluíam metilprednisolona (MP, 50 mg/dia), MTX (5–15 mg/semana), ETN (25 mg/semana) e ADA (20 mg/semana), sem sobreposição de terapêuticas. Os resultados demonstraram que os níveis médios de S100A9 estavam significativamente mais elevados nos doentes não tratados ( $161 \pm 132$  ng/ml) e naqueles sob ADA ( $132 \pm 42$  ng/ml), em comparação com os que recebiam MTX ( $58 \pm 35$  ng/ml), com  $p=0,012$  e  $p=0,033$ , respetivamente. No caso da S100A8, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, embora os valores médios apresentassem alguma variabilidade entre si (30).

No estudo de Backlund et al., foram comparados os níveis de sCal em crianças com AIJ sem tratamento ( $n=37$ ), em tratamento com MTX, bDMARDs ou a sua combinação ( $n=32$ ), e em controlos saudáveis ( $n=16$ ). Verificou-se que os doentes não tratados apresentavam níveis significativamente mais elevados de sCal em comparação com os controlos ( $p=0,01$ ), enquanto os doentes sob terapêutica apresentavam valores mais baixos, próximos dos observados nos controlos. A comparação direta entre os grupos de AIJ demonstrou valores significativamente mais baixos de sCal nos doentes tratados (33).

Brunner et al., num ensaio de fase 3, avaliou o valor preditivo da sCal em doentes com AIJp tratados com ABA e comparou os valores de sCal em dois grupos terapêuticos. Os doentes sob ABA e MTX apresentaram níveis basais mais elevados do que aqueles em monoterapia com ABA, mas sem diferença estatisticamente significativa (38).

Glerup et al., na coorte nórdica de AIJ, realizaram uma análise transversal inicial num estudo longitudinal com seguimento até 18 anos. À *baseline*, os doentes foram estratificados em três grupos: *naïve* para DMARDs (76,3%), em tratamento com DMARDs (19,1%) e com exposição prévia a DMARDs (5%). Os níveis séricos de S100A9 foram significativamente mais baixos nos doentes *naïve* em comparação com os não-*naïve* ( $p=0,032$ ). Contudo, não se verificou diferença significativa entre doentes *naïve* e sob tratamento ( $p=0,079$ )(47).

**Tabela 9** - Estudos transversais que realizaram comparação entre grupos terapêuticos.

Estudo	Fármacos Comparados	Resultados	Análise estatística
<b>Al-Bassam et al., (30)</b>	MTX; ADA; ETN; MP; Não tratados	<p><b>Média (± DP) (ng/ml)</b></p> <p><u>S100A8</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Não tratados 177 ± 244</li> <li>• MTX: 39 ± 30</li> <li>• ADA: 148 ± 282</li> <li>• ETN: 98 ± 137</li> <li>• MP: 150 ± 267 (p=0,18) (Sem diferença entre grupos)</li> </ul> <p><u>S100A9</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Não tratados: 161 ± 132</li> <li>• MTX: 88 ± 58</li> <li>• ADA: 132 ± 42</li> <li>• ETN: 89 ± 55</li> <li>• MP: 58 ± 35 (p=0,05)</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Não tratados vs. MP (p=0,012)</li> <li>• ADA vs. MP (p=0,033)</li> </ul>	ANOVA com análise <i>post-hoc</i> LSD
<b>Backlund et al., (33)*</b>	MTX e bDMARDs	<p>Saudáveis vs. sem tratamento: p=0,01</p> <p>Saudáveis vs. com tratamento: p&gt;0,05</p> <p>Com tratamento vs. sem tratamento: p=0,02</p> <p>*Valores séricos de sCal não representados numericamente</p>	Teste de Mann-Whitney U
<b>Brunner et al., (38)</b>	ABA; MTX+ABA	<p><b>Mediana sCal basal (IQR) (ng/mL)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MTX+ABA: 3359 (544,3-160193,3)</li> <li>• ABA: 2752 (612,9-76786,7) (p=0,5)</li> </ul>	Teste de Mann-Whitney
<b>Glerup et al., (47)</b>	DMARDs	<p><b>Mediana sCal basal (IQR) (pg/ml)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DMARD-naïve 496 (296-1039)</li> <li>• Exposição prévia a DMARDs 1997 (186-5435)</li> <li>• Em tratamento com DMARDs 582 (393-1307)</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DMARD-naïve vs. em tratamento com DMARDs: p=0,079</li> <li>• DMARD-naïve vs. DMARD não naïve: p=0,032</li> </ul>	Teste de Mann-Whitney

**Legenda:** ABA- Abatacept; ADA- Adalimumab; bDMARDs- Fármacos biológicos modificadores da doença reumática; DMARDs- Fármacos modificadores da doença reumática; DP- Desvio Padrão; ETN- Etanercept; IQR- Intervalo interquartil; MP- Metilprednisolona; MTX- Metotrexato; sCal-Calprotectina sérica; vs.- versus.

### 3.3.2.3.2 Estudos Longitudinais

Vários estudos analisaram a relação entre a variação longitudinal da sCal e o tipo de tratamento realizado (tabela 10).

No estudo de Anink et al., os doentes que atingiram uma resposta ACR-pedi50 ou superior (respondedores) apresentaram uma redução significativa dos níveis de sCal após o início da terapêutica com iTNF $\alpha$  (mediana da variação de -1034 ng/ml), ao contrário dos não-respondedores, nos quais a diminuição foi menos acentuada (mediana da variação de -486 ng/ml). Além disso, a magnitude da diminuição da sCal correlacionou-se de forma significativa com a melhoria da atividade da doença medida pelo JADAS10 ( $\rho=0,421$ ;  $p=0,006$ ) (32).

O estudo longitudinal de Bagri et al. incluiu 69 crianças com AIJ, *naïve* para MTX, acompanhadas durante três meses após o início do fármaco. Os autores observaram que a variação longitudinal da sCal diferiu significativamente entre os grupos: os doentes respondedores ( $\geq$ ACR50) apresentaram uma redução mais acentuada da sCal (média da variação: -70,13 ng/ml) em comparação com os não respondedores (65).

Foell et al. (2004) realizaram um estudo longitudinal prospetivo que incluiu 25 doentes com AIJo e AIJp tratados com MTX, dos quais 22 tinham amostras séricas disponíveis para análise da sCal. As concentrações de sCal encontravam-se elevadas em fase de doença ativa ( $2970 \pm 1070$  ng/ml no grupo 1;  $2920 \pm 970$  ng/ml no grupo 2) e diminuíram significativamente após o início do tratamento e durante a remissão clínica ( $490 \pm 80$  ng/ml e  $420 \pm 80$  ng/ml, respetivamente ( $p<0,001$ ) (41).

Hinze et al. realizaram um estudo prospetivo multicêntrico que incluiu 137 doentes com AIJp com doença clinicamente inativa sob tratamento com iTNF $\alpha$  (dos quais 130 foram avaliáveis). Durante os seis meses de seguimento sob terapêutica, verificou-se apenas uma correlação moderada entre os níveis séricos de sCal (S100A8/A9) medidos no baseline e no final da fase ( $\rho=0,36$ ), sem associação com a manutenção ou perda do estado de inatividade clínica. A utilização de diferentes agentes iTNF $\alpha$  (ETN, ADA ou IFX), bem como a terapêutica concomitante com MTX, não influenciaram significativamente os níveis de sCal (48).

Lovell et al. avaliaram a variação longitudinal da sCal como biomarcador da resposta terapêutica ao RIL, um anti-IL-1, em doentes com AIJS. Durante a fase duplamente cega inicial (4 semanas), os respondedores (ACR Pedi $\geq$ 30) apresentaram uma redução mediana de -63,7% nos níveis de sCal, significativamente superior à registada nos não respondedores (-21,9%;  $p=0,0099$ ). Durante a fase aberta, com seguimento até 24 meses, registaram-se reduções sustentadas da sCal, com medianas de -80% aos 12 meses e -67% aos 24 meses, tendo cerca de metade dos doentes atingido valores dentro da normalidade (53).

Ogbu et al. analisaram a variação de diversos biomarcadores séricos em 166 doentes com AIJp tratados com TOF. Entre os 143 doentes com amostras séricas emparelhadas

(baseline e semana 18), não se demonstrou uma correlação significativa entre a variação de sCal e a melhoria clínica, avaliada pelo JADAS27 ou pela resposta JIA-ACR90 (54).

Parackova et al. (2022) avaliou a variação da subunidade S100A9 em 20 doentes com AIJo, AIJp ou ERA, antes e após 6 meses de tratamento com iTNF $\alpha$ , em associação com MTX e/ou AINEs. Os resultados mostraram uma redução estatisticamente significativa dos níveis séricos de S100A9 após a terapêutica, embora estes se mantivessem ainda significativamente superiores aos dos controlos saudáveis(55).

**Tabela 10** – Estudos longitudinais da sCal em relação ao tratamento

Estudo	Fármacos Comparados	Resultados	Análise estatística
Anink et al., (32)	ETN; ADA	<b>Mediana <math>\Delta</math> sCal (mín-máx.) (ng/ml)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• -1034 (-2723 a 401) (ID/respondedores) <i>vs.</i> -486 (-1084 a 209) (Doença ativa/ Não respondedores) (p&lt; 0,001)</li> </ul> <b>Correlação entre a <math>\Delta</math>sCal e <math>\Delta</math>JADAS10:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\rho=0,421</math>, (p=0,006)</li> </ul>	Teste de Wilcoxon Correlação de Spearman
Bagri et al., (65)	MTX	<b>Média <math>\Delta</math>sCal (IC 95%) (ng/ml)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• -70,13 ng/mL (-92,18 a -48,08) [Respondedores (ACR50)] <i>vs.</i> -9,19 (-35,22 a 16,83) (Não Respondedores) (p=0,002)</li> </ul>	Teste t de Student para amostras emparelhadas
Foell et al., 2004 (41)	MTX	<b>Média de sCal (<math>\pm</math> DP) (ng/ml)</b> <b>G<sub>1</sub></b> (suspendeu o MTX em média 3,8 meses após a remissão): <ul style="list-style-type: none"> <li>• - 2970<math>\pm</math> 1070 (basal) <i>vs.</i> - 490<math>\pm</math>80 (em remissão) (p&lt;0,001)</li> </ul> <b>G<sub>2</sub></b> (descontinuou em média 12,6 meses após a remissão) <ul style="list-style-type: none"> <li>• - 2920<math>\pm</math>970 (basal) <i>vs.</i> - 420<math>\pm</math> 80 (em remissão) (p&lt;0,001)</li> </ul>	Teste de Mann-Whitney
Hinze et al., (48)	ETN; ADA ou IFX com ou sem MTX	<b>Correlação entre os níveis sCal no início e após 6 meses tratamento</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\rho =0,36</math></li> </ul>	Correlação de Spearman
Lovell et al., (53)	RIL	<b>Redução mediana da sCal (%):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Respondedores (<math>\geq</math>ACR-pedi30): -63,7%</li> <li>• Não respondedores: -21,9%</li> </ul> p=0,0099	Teste de Mann-Whitney
Ogbu et al., (54)	TOF; MTX; GC Orais	<b>Correlação entre <math>\Delta</math>sCal e a <math>\Delta</math>JADAS-27 nas 18 semanas de TOF</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\rho=0,14755</math>; (p=0,0819)</li> </ul>	Correlação de Spearman
Parackova et al., (55)	iTNF $\alpha$ ; AINEs MTX;	<b>Mediana S100A9 [IQR] (ng/ml)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Baseline</i>: 5 073 [3 643-7 987]</li> <li>• 6 meses: 3 149 [2 373-4 412]</li> <li>• Controlos saudáveis: 1 190 [923-1 532]</li> </ul>	Testes t pareados Teste de Mann-Whitney

**Comparações:**

- *Baseline vs. 6 meses*:  $p < 0,05$
- *Baseline vs. saudáveis*:  $p < 0,01$
- *6 meses vs. saudáveis*:  $p < 0,05$

**Legenda:** ACR-pedi30- *American College of Rheumatology Pediatric 30% Response Criteria*; ACR50- *American College of Rheumatology 50% Improvement Criteria*; ADA- *Adalimumab*; AINEs- *Anti-Inflamatórios não esteroides*; DP- *Desvio Padrão*; ETN- *Etanercept*; G1- *Grupo 1*; G2- *Grupo 2*; GC- *Glucocorticoides*; IC-*Intervalo de Confiança*; ID- *Doença inativa*; IFX- *Infliximab*; JADAS10- *Juvenile Arthritis Disease Activity Score 10 joints*; MTX- *Metotrexato*; RIL- *Rilonacept*; sCal- *Calprotectina sérica*; iTNF $\alpha$  - *Inibidor do fator de necrose tumoral alfa*; TOF- *Tofacitinib*; *vs.-versus*.

### 3.3.2.3.3 Previsão de resposta clínica e remissão sustentada

Um dos principais desafios na gestão de doentes com AIJ, independentemente do subtipo, é a seleção da terapêutica mais adequada. Atualmente, existem poucos indicadores capazes de prever a resposta ao tratamento ou de determinar, de forma antecipada, se a atividade da doença justifica uma estratégia mais agressiva. Nesse contexto, o principal objetivo tem sido investigar se os níveis de sCal poderão atuar como preditores de resposta antes do início da terapêutica.

O estudo de Alberdi-Saugstrup et al. avaliou o valor preditivo da sCal e da PCR na resposta ao tratamento com iTNF $\alpha$  (IFX, ETN, ADA, GOL) em 152 doentes com AIJs, *naïves* a terapêutica biológica, acompanhados até 11 anos. Níveis basais mais elevados de sCal associaram-se significativamente ao atingimento de doença inativa ao fim de 1 ano (1265 *vs.* 735 ng/ml;  $p=0,01$ ), associação confirmada por regressão logística multivariável (OR 1,55; IC95% 1,06–2,25;  $p=0,024$ ). Apesar destes achados, o valor discriminativo isolado da sCal revelou-se limitado, com uma AUC de 0,68 para o *cut-off* de 500 ng/ml, com sensibilidade de 22% e especificidade de 80%. No que respeita à suspensão do tratamento por falta de eficácia, os doentes que interromperam apresentavam níveis basais significativamente mais baixos (685 *vs.* 1235 ng/ml;  $p < 0,001$ ). A regressão logística confirmou esta associação (OR 0,51; IC95% 0,34–0,77;  $p=0,002$ ), embora novamente com capacidade preditiva limitada (AUC 0,70; *cut-off* <500 ng/ml, sensibilidade 39%, especificidade 83%) (31).

O estudo de Anink et al. demonstrou que níveis basais mais elevados de sCal se associaram a melhor resposta ao tratamento com ETN e ADA. Os respondedores apresentaram valores basais significativamente superiores aos não respondedores (1466 *vs.* 812 ng/ml;  $p < 0,001$ ), e os doentes que atingiram ID tinham níveis ainda mais elevados (2287 *vs.* 1174 ng/ml;  $p=0,005$ ). A análise confirmou a capacidade discriminativa da sCal (AUC 0,76) e mostrou que cada aumento de 500 ng/ml elevava em 1,5 vezes a probabilidade de resposta ACR-pedi50 (32).

O estudo de Bagri et al. avaliou o valor preditivo da sCal na resposta ao tratamento com MTX em 69 crianças com AIJ *naïve* a DMARDs, acompanhadas durante 3 meses. Os respondedores (ACR-pedi50) apresentaram níveis basais significativamente mais elevados de sCal (144,34 ng/ml; IQR 88,54–188,34) em comparação com os não respondedores (95,34 ng/ml; IQR 76,54–130,28;  $p=0,047$ ). A regressão logística multivariável confirmou esta associação (OR 1,01; IC95% 1,00–1,02;  $p=0,027$ ), e a análise ROC demonstrou uma boa capacidade discriminativa (AUC 0,821) (65).

No estudo de Barendregt et al., foram avaliadas duas coortes de doentes com AIJ de início recente, todos *naïve* a DMARDs, com o objetivo de investigar o valor preditivo da sCal na resposta ao tratamento e na ocorrência de recidivas. A coorte I incluiu 32 doentes tratados inicialmente com injeção intra-articular de corticosteroides, enquanto a coorte II englobou 81 doentes submetidos a diferentes estratégias terapêuticas (MTX, MTX associado a injeção intra-articular ou ETN). O seguimento foi de 12 meses e foi avaliada a resposta ACRpedi e o atingimento de doença inativa. Em ambas as coortes, os níveis basais de sCal não diferiram entre respondedores e não respondedores, quer aos 6 meses (coorte I: 8450 vs. 5120 ng/ml,  $p=0,81$ ; coorte II: 2039 vs. 1552 ng/ml,  $p=0,31$ ) quer aos 12 meses (coorte I: 11775 vs. 4895 ng/ml,  $p=0,42$ ; coorte II: 1672 vs. 2468 ng/ml,  $p=0,28$ ), não tendo a análise ROC demonstrado capacidade discriminativa. De forma semelhante, nos doentes em remissão clínica, a sCal basal não permitiu diferenciar os que recidivaram dos que se mantiveram estáveis, tanto aos 6 como aos 12 meses, com AUC  $<0,7$  em ambas as coortes (34).

O estudo de Brunner et al. analisou o valor preditivo da sCal na resposta ao tratamento com ABA em 158 doentes com AIJp. Níveis basais mais baixos de sCal ( $\leq 3295$  ng/ml) associaram-se a uma maior probabilidade de atingir, ao 4.º mês, respostas elevadas como JIA-ACR90 (OR 2,54; IC95% 1,25–5,18), JIA-ACR100 (OR 3,72; IC95% 1,48–9,37), ID segundo JIA-ACR (OR 4,25; IC95% 2,03–8,92) e ID segundo JADAS27-CRP (OR 2,34; IC95% 1,02–5,39). Aos 16 meses, níveis basais baixos mantiveram-se associados ao atingimento de ID (OR 3,01; IC95% 1,57–5,78). A análise adicional demonstrou que a combinação de níveis baixos de sCal e PCR aumentava ainda mais a capacidade preditiva, nomeadamente para alcançar JIA-ACR100 já aos 3 meses (OR 6,9; IC95% 2,20–21,87) (38).

O estudo de D'Angelo et al. (2023) avaliou o valor preditivo da sCal basal para a evolução clínica em 111 doentes com AIJns, dos quais cerca de três quartos estavam sob terapêutica de manutenção (MTX, iTNF $\alpha$  ou outros bDMARDs) e o restante encontrava-se sem medicação. O grupo incluía 56 doentes em remissão clínica e 55 com doença ativa no início do seguimento. Nos doentes em remissão clínica, 31 sofreram recidiva durante os 18 meses de seguimento. Os níveis basais de sCal foram significativamente mais elevados nos que recaíram (8,53 vs. 1,52 ng/ml;  $p=0,001$ ). A regressão logística multivariável confirmou

que valores basais mais altos se associaram a maior risco de recidiva aos 18 meses (OR 1,66; IC95% 1,13–2,44;  $p=0,010$ ). Quando considerado todo o período de seguimento, a associação manteve-se, com aumento consistente do risco global de recidiva (OR 1,21; IC95% 1,08–1,36). Importa salientar que este efeito foi independente da terapêutica em curso, não havendo diferenças significativas nos níveis de sCal entre doentes em remissão medicados e não medicados ( $p=0,736$ ), nem entre diferentes classes de fármacos ( $p=0,546$ ). Nos doentes com doença ativa, os níveis basais de sCal foram ligeiramente mais elevados nos que atingiram remissão aos 12 meses ( $p=0,001$ ). Contudo, a análise de sobrevivência (Kaplan-Meier e log-rank) não identificou um ponto de corte discriminativo, e a associação perdeu robustez estatística em análises ajustadas (40).

No seguimento deste estudo, D'Angelo et al. (2024) aprofundou a análise num subgrupo de 60 doentes com AIJns em remissão clínica. O objetivo foi avaliar de forma longitudinal se a variação dos níveis de sCal poderia prever a recidiva em doentes em remissão. Os resultados mostraram que os doentes que recaíram apresentavam níveis basais significativamente mais elevados na última consulta antes do *flare* (8,2 ng/ml; IQR: 1,2–38,8) em comparação com os que se mantiveram estáveis (1,7 ng/ml; IQR: 1,2–12,4;  $p=0,001$ ). Além disso, os níveis mantiveram-se persistentemente mais altos ao longo do tempo nos indivíduos que vieram a recair. A análise por Equações de Estimação Generalizadas (GEE) confirmou a tendência longitudinal, enquanto a regressão multivariada ajustada (idade de início da doença, JADAS27 basal, género e duração do tratamento com MTX) demonstrou que cada aumento de 100 ng/ml de sCal se associou a um risco 1,21 vezes maior de recidiva (OR 1,21; IC95%: 1,08–1,36;  $p<0,001$ ). Estes resultados reforçam e expandem os achados prévios, consolidando a sCal como um biomarcador prognóstico útil para identificar doentes em risco de recidiva, independentemente da terapêutica em curso (42).

O estudo de Ganeva et al. integrou 266 crianças recentemente diagnosticadas com AIJ, incluídas numa coorte prospetiva, com o objetivo de identificar biomarcadores basais associados à evolução clínica no primeiro ano. Durante o seguimento, 45 doentes (16,9%) necessitaram de escalonamento terapêutico para um bDMARD, na maioria dos casos um iTNF $\alpha$  (91%). Níveis iniciais mais elevados de sCal, em associação com PCR, VS e S100A12, associaram-se significativamente à necessidade de introdução de terapêutica biológica. Contudo, o valor discriminativo isolado da sCal foi apenas modesto: a análise ROC revelou uma AUC de 0,598 ( $p=0,046$ ) para prever a necessidade de bDMARDs no primeiro ano (45).

Como já referido, Glerup et al. realizaram uma análise longitudinal de base populacional na coorte nórdica de AIJ, que incluiu doentes acompanhados por um período de 18 anos após o início da doença. O objetivo foi avaliar a utilidade preditiva da S100A9

para o estado clínico a longo prazo. Na avaliação basal, a maioria dos doentes era DMARD-naïve, e a evolução terapêutica foi registada durante o seguimento. Na análise univariada, os níveis séricos de S100A9 mostraram capacidade discriminativa moderada para prever o desfecho clínico: AUC 0,67 para previsão de doença inativa e AUC 0,68 para previsão de doença ativa (JADAS71 > 1) ao fim de 18 anos. Além disso, os autores compararam dois modelos de previsão:

- O modelo convencional, baseado apenas em variáveis clínicas e demográficas (incluindo VS e PCR), que apresentou AUC 0,59.

- O modelo estendido, que integrou 16 biomarcadores séricos adicionais, entre os quais a S100A9, e demonstrou uma melhoria significativa da capacidade preditiva (AUC 0,80; p=0,02).

Estes resultados mostram que, apesar de a S100A9 isoladamente ter valor preditivo limitado, a sua integração em modelos combinados com dados clínicos pode melhorar substancialmente a estratificação de risco de longo prazo em doentes com AIJ (47).

O estudo de Keskitalo et al. avaliou o valor preditivo da sCal em 87 crianças recentemente diagnosticadas com AIJ, ainda naïve a DMARDs, acompanhadas durante 1,5 anos. O objetivo principal foi determinar se os níveis basais de sCal se associavam à necessidade futura de terapêutica imunossupressora. Observou-se que os doentes que vieram a necessitar de csDMARDs apresentavam níveis significativamente mais elevados de sCal basal em comparação com os que não necessitaram de qualquer terapêutica imunossupressora (298 ± 118 vs. 198 ± 87 ng/ml no soro, p<0,001; 291 ± 180 vs. 137 ± 105 ng/ml no plasma, p=0,001). Embora os valores fossem mais altos nos que necessitaram de bDMARDs, a diferença não atingiu significância, provavelmente devido ao reduzido número de doentes (n=10). No segundo objetivo, avaliou-se se a sCal basal distinguia os doentes que atingiram doença inativa sustentada sem medicação daqueles que necessitaram de iniciar MTX. Os níveis foram mais elevados no grupo medicado (298 ± 112 vs. 219 ± 86 ng/ml no soro, p=0,006; 296 ± 172 vs. 141 ± 124 ng/ml no plasma, p=0,001), embora com capacidade discriminativa limitada(50).

O estudo multicêntrico de La et al. avaliou o papel da sCal como biomarcador preditivo em duas situações clínicas distintas: resposta ao tratamento em doentes com AIJ ativa e risco de recidiva em doentes em remissão sob terapêutica estável. Na coorte de 36 doentes com doença ativa, tratados maioritariamente com MTX ou bDMARDs, aqueles que atingiram um estado de atividade mínima da doença (MDA) aos 6 meses apresentavam níveis basais de sCal significativamente mais elevados do que os não respondedores (12 138 ± 2133 vs. 5165 ± 1255 ng/ml; p=0,03). A análise ROC confirmou um valor discriminativo moderado (AUC 0,73), com um ponto de corte de 9095 ng/ml (sensibilidade 91%; especificidade 46%). Na coorte de 45 doentes em remissão sob tratamento estável, quatro

sofreram recidiva nos 3–9 meses seguintes. Estes apresentavam níveis basais de sCal marcadamente mais elevados em comparação com os que se mantiveram em remissão ( $26\,073 \pm 5295$  vs.  $7066 \pm 1126$  ng/ml;  $p=0,001$ ). A análise ROC revelou excelente desempenho discriminativo (AUC 0,95), com um valor de corte de 10 285 ng/ml que atingiu 100% de sensibilidade e 78% de especificidade. Apesar da limitação do reduzido número de casos na análise de recidiva, os resultados reforçam o potencial da sCal como biomarcador preditivo tanto de resposta inicial como de manutenção da remissão (52).

O estudo de Ogbu et al. avaliou vários biomarcadores séricos em 166 doentes com AIJp tratados com TOF durante 18 semanas, com o objetivo de identificar preditores de resposta à terapêutica. Entre os biomarcadores estudados, incluíram-se as subunidades da sCal, S100A8 e S100A9. A análise mostrou que os níveis basais de sCal não diferiam significativamente entre respondedores e não respondedores ao tratamento, definidos pela obtenção de JIA-ACR90 às 18 semanas ( $p=0,58$ ). Resultados semelhantes foram observados quando a análise excluiu doentes com AIJS, reforçando que a ausência de associação não se devia à presença deste subtipo ( $p=0,60$ ). Do mesmo modo, não se encontrou correlação significativa entre os valores basais de sCal e a variação do JADAS27 ( $p=0,316$ ) (54).

O estudo prospetivo de Schulze zur Wiesch et al. incluiu 29 doentes com AIJo e AIJp, acompanhados durante uma média de 2,9 anos, com o objetivo de avaliar se os níveis séricos de sCal nos doentes em remissão clínica sob terapêutica estável poderiam prever o risco de recidiva. A maioria dos doentes encontrava-se sob MTX, alguns em tratamento apenas com AINEs e uma minoria sem medicação ativa. Os doentes que recidivaram apresentaram níveis basais significativamente mais elevados em comparação com os que permaneceram em remissão estável por pelo menos 12 meses ( $662 \pm 70$  vs.  $395 \pm 60$  ng/ml;  $p<0,05$ ). A análise ROC confirmou a capacidade discriminativa da sCal (AUC 0,78;  $p<0,01$ ). Um ponto de corte de 450 ng/ml apresentou sensibilidade de 65% e especificidade de 83% (VPP 80%), enquanto um limiar inferior de 350 ng/ml aumentou a sensibilidade para 78%, mas reduziu a especificidade para 63% (VPN 85%) (61).

**Tabela 11** – Valor preditivo da sCal na resposta ao tratamento

Estudo	Fármacos Comparados	Resultados	Análise estatística
<b>Alberdi-Saugstrup et al., (31)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>iTNF<math>\alpha</math> (IFX;</li> <li>ETN;</li> <li>GOL)</li> </ul>	<p><b>Doença inativa (1 ano):</b></p> <p>Mediana basal (ng/ml):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1265 (700–2280) (ID) vs. 735 (350–1290) (Sem ID) (<math>p=0,01</math>)</li> <li>• OR ajustado: 1,55 (IC95% 1,06–2,25; <math>p=0,024</math>)</li> <li>• AUC 0,68</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Teste de Mann-Whitney</li> <li>Regressão logística</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cut-off &gt;500 ng/ml; Sens. 22%; Esp. 80%</li> </ul> <p><b>Suspensão do tratamento por ineficácia:</b>                  Mediana basal (ng/ml):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1235 (770–2600) (Adesão) vs. 685 (355–1310) (Suspensão) (p&lt;0,001)</li> <li>• OR ajustado: 0,51 (IC95% 0,34–0,77; p=0,002)</li> <li>• AUC 0,70</li> <li>• Cut-off &lt;500 ng/ml (Sens. 39%, Esp. 83%)</li> </ul> <p><i>Nota: Associações com ACR-pedi30/50/70/90 não atingiram significância estatística</i></p>	Análise ROC
<b>Anink et al., (32)</b>	ETN; ADA	<p><b>Resposta ao iTNFα (≤6 meses):</b>                  Mediana basal (IQR) (ng/ml):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1466 (1045–3170) (Respondedores) vs. 812 (570–1178) (Não respondedores) (p&lt;0,001)</li> <li>• 2287 (1053–3672) (ID) vs. 1174 (704–2030) (ativa) (p=0,005)</li> </ul> <p>Análise ROC com cut-off 1193 ng/ml:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AUC 0,76;</li> <li>• Sens. 67%; Esp. 81%</li> <li>• OR: 1,5 (IC95% 1,1–2,1) por cada 500 ng/ml</li> </ul> <p><b>Atividade da doença (ΔJADAS10):</b>                  Correlação positiva com sCal basal</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• β=0,636/500 ng/ml; IC95% 0,254–1,018;</li> <li>• p=0,001</li> </ul> <p><b>Recidiva após suspensão (6 meses):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cut-off 720 ng/ml</li> <li>• AUC 0,75 (IC95% 0,55–0,95)</li> <li>• Sens. 75%; Esp. 79%; LR+ 3,5; LR– 0,5</li> </ul>	Teste de Mann-Whitney  Análise ROC  Regressão logística  Regressão linear
<b>Bagri et al., (65)</b>	MTX	<p><b>Mediana sCal baseline (IQR) (ng/ml)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 144,34 (88,54-188,34) (respondedores-ACR50) vs. 95,34 (76,54-130,28) (não respondedores) (p=0,047)</li> <li>• OR 1,01 (IC 95%: 1,00-1,02) (p=0,027)</li> </ul> <p><b>Análise ROC-Prever resposta ao tratamento</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AUC 0,821</li> </ul>	Teste de Mann-Whitney  Regressão logística multivariada  Análise ROC
<b>Barendregt et al., (34)</b>	MTX, Injeção Intra-articular de GC; ETN	<p><b>Mediana sCal baseline (IQR) (ng/ml)</b>                  Coorte I (injeção intra-articular de GC)</p> <p><b>6 meses</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 8450 (849-8450) (respondedores) vs. 5120 (1595-1495) (não respondedores) (p=0,81)</li> </ul> <p><b>12 meses</b></p>	Teste de Mann-Whitney

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• 11775 (1409-25688) (respondedores) vs. 4895 (1688-14100) (não respondedores) (p=0,42)</li> </ul> <p>Coorte II (MTX ± GC intra-articulares ou ETN)</p> <p><b>6 meses</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2039 (1141-3513) (respondedores) vs. 1552 (1164-2893) (não respondedores) (p=0,31)</li> </ul> <p><b>12 meses</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1672 (1069-3212) (respondedores) vs. 2468 (1298-3386) (não respondedores) (p=0,28)</li> </ul>	
<b>Brunner et al., (38)</b>	ABA; MTX	<p><b>Capacidade preditiva de resposta ao ABA</b></p> <p>Cut-off sCal ≤ 3295 ng/mL</p> <p><b>4 meses [OR (IC 95%)]</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AIJ-ACR50: 1,22 (0,60-2,49)</li> <li>• AIJ-ACR70: 1,43 (0,76-2,69)</li> <li>• AIJ-ACR90: 2,54 (1,25-5,18)</li> <li>• AIJ-ACR100: 3,72 (1,48-9,37)</li> <li>• AIJ-ACR ID: 4,25 (2,03-8,92)</li> <li>• JADAS27-CRP LDA: 2,22 (1,16-4,23)</li> <li>• JADAS27-CRP ID: 2,34 (1,02-5,39)</li> </ul> <p><b>16 meses [OR (IC 95%)]</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AIJ-ACR50: 0,88 (0,43-1,79)</li> <li>• AIJ-ACR70: 0,89 (0,46-1,74)</li> <li>• AIJ-ACR90: 1,51 (0,80-2,83)</li> <li>• AIJ-ACR100: 1,55 (0,81-2,97)</li> <li>• AIJ-ACR ID: 3,01 (1,57-5,78)</li> <li>• JADAS27-CRP LDA: 1,36 (0,73-2,57)</li> <li>• JADAS27-CRP ID: 1,06 (0,55-2,02)</li> </ul>	Regressão logística univariada;
<b>D'Angelo et al., 2023 (40)</b>	MTX; iTNFα;	<p><b>Doentes em remissão (n=56)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 8,53 ± 13,7 (recidiva) vs. 1,52 ± 1,58(sem recidiva) ng/ml (p=0,001)</li> <li>• Regressão logística: OR 1,66 (1,13–2,44; p=0,010)</li> <li>• Regressão de Cox: HR 2,09 (&gt;3 ng/ml); HR 1,84 (&gt;10 ng/ml); HR 1,91 (&gt;12 ng/ml); HR 1,88 (&gt;15 ng/ml); HR 2,06 (&gt;20 ng/ml)</li> <li>• Kaplan-Meier/log-rank: significância a partir de 12 ng/ml (p=0,045)</li> <li>• Sem diferenças entre com vs. sem tratamento (p=0,736)</li> <li>• Sem diferenças entre classes de fármacos (p=0,546).</li> </ul> <p><b>Doentes com doença ativa (n=55)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Remissão vs. sem remissão: p=0,001</li> </ul>	<p>Teste de Mann-Whitney;</p> <p>Curvas de Kaplan-Meier com teste de log-rank;</p> <p>Regressão de Cox multivariada;</p>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Regressão de Cox: HR 0,45 (&gt;10 ng/ml); HR 0,45 (&gt;12 ng/ml); HR 0,43 (&gt;15 ng/ml)</li> <li>• Kaplan-Meier/log-rank: diferenças significativas a partir de 12 ng/ml (p=0,021)</li> </ul>	
<b>d'Angelo et al., 2024 c 108 (42)</b>	MTX; iTNF $\alpha$	<p><b>Mediana sCal (IQR) (ng/ml)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 8,2 (1,2–38,8) (recidiva) <i>vs.</i> 1,7 (1,2–12,4) (sem recidiva) (p=0,001)</li> </ul> <p><u>Recidiva em 6 meses</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OR: 1,04 (0,99–1,10); (p=0,105)</li> <li>• OR*: 1,05 (0,99–1,11); (p=0,064)</li> </ul> <p><u>Recidiva em 18 meses (níveis sCal basal superiores)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OR: 1,64 (0,13–2,38); (p=0,009)</li> <li>• OR*: 1,66 (1,13–2,44); (p=0,010)</li> </ul> <p><u>Risco global de recidiva até 18 meses</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OR*: 1,21 (1,08–1,36); (p&lt;0,001)</li> </ul> <p><b>Correlação de Spearman</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\rho = -0,252</math>; p=0,052 (sCal basal <i>vs.</i> tempo até recidiva)</li> </ul>	<p>Teste de Mann-Whitney</p> <p>Correlação de Spearman</p> <p>Regressão logística univariada e multivariada*</p>
<b>Ganeva et al., (45)</b>	iTNF $\alpha$ ; ANK; CAN; TOF	<p><b>Análise ROC</b>- necessidade de escalonamento aos 12 meses:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AUC 0,598 (p=0,046)</li> </ul> <p><b>Análise ROC</b>- ID aos 12 meses:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• não significativo</li> </ul>	Análise ROC
<b>Glerup et al., 2024 (47)</b>	AINE, csDMARDs	<p><b>Predição de ID aos 18 anos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AUC (conv. <math>\rightarrow</math> estendido): 0,59 <math>\rightarrow</math> 0,80 (p=0,024)</li> <li>• Cut-off S100A9: &gt;493 pg/ml</li> <li>• OR: 2,88 (IC95%: 1,19–7,00; p=0,019)</li> </ul> <p><b>Predição de remissão sem medicação aos 18 anos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AUC (conv. <math>\rightarrow</math> estendido): 0,60 <math>\rightarrow</math> 0,71 (p=0,446)</li> </ul> <p>Predição de ID (excluindo AIJS)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AUC (conv. <math>\rightarrow</math> estendido): 0,64 <math>\rightarrow</math> 0,85 (p=0,0004)</li> </ul> <p><b>Predição de remissão sem medicação (excluindo AIJS)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AUC (conv. <math>\rightarrow</math> estendido): 0,61 <math>\rightarrow</math> 0,80 (p=0,010)</li> </ul> <p>Predição de ID (Apenas doentes virgens de DMARDs)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AUC (conv. <math>\rightarrow</math> estendido): 0,61 <math>\rightarrow</math> 0,81 (p=0,38)</li> </ul>	<p>Teste de Mann-Whitney</p> <p>Análise ROC</p> <p>Regressão logística multivariada</p>
<b>Keskitalo et al., (50)</b>	MTX; SSZ; PDN; bDMARD	<p><b>Média da calprotectina basal (<math>\pm</math>DP) (ng/ml) Soro (sCal)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 298 <math>\pm</math> 118 (com terapêutica imunossupressora) <i>vs.</i> 198 <math>\pm</math> 87 (sem terapêutica imunossupressora) (p&lt;0,001)</li> </ul>	<p>Teste t de student ANOVA univariada</p>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• 219 ± 86 (estado inativo ≥6 meses sem medicação) vs. 298 ± 112 (estado inativo ≥6 meses com início de MTX) (p=0,006)</li> </ul> <p><b>Plasma (pCal)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 291 ± 180 (com terapêutica imunossupressora) vs. 137 ± 105 (sem terapêutica imunossupressora) (p=0,001)</li> <li>• 141 ± 124 (estado inativo ≥6 meses sem medicação) vs. 296 ± 172 (estado inativo ≥6 meses com início de MTX) (p=0,001)</li> </ul>	
<b>La et al., (52)</b>	MTX; bDMARD	<p><b>Prever a resposta ao tratamento (MDA aos 6 meses)</b></p> <p><b>Média basal de sCal (± DP) (ng/ml)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 12138 ± 2133 (MDA) vs. 5165 ± 1255 (doença ativa) (p=0,03)</li> </ul> <p><b>Análise ROC</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cut-off: 9095 ng/ml</li> <li>• AUC: 0.73</li> <li>• Sens.91%; Esp. 46%.</li> </ul> <p><b>Prever a ocorrência de recidiva em doentes em remissão</b></p> <p><b>Média basal de sCal (± DP) (ng/ml)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 26073 ± 5295 (recidiva em 3-9 meses) vs. 7066 ± 1126 (sem recidiva) (p=0,001)</li> </ul> <p><b>Análise ROC</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cut-off: 10285 ng/ml</li> <li>• AUC: 0,95</li> <li>• Sens.100%; Esp. 78%.</li> </ul>	<p>Teste de Mann-Whitney</p> <p>Análise ROC</p>
<b>Ogbu et al., (54)</b>	TOF	<p><b>Prever resposta AIJ-ACR90</b></p> <p><b>Mediana sCal (IQR)(µg/ml)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2,7 (1,52-5,82) (respondedores) vs. 2,76 (1,46-5,01) (não respondedores) (p=0,5806)</li> </ul> <p><b>Excluindo indivíduos com AIJS</b></p> <p><b>Mediana sCal (IQR)(µg/ml)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2,7 (1,52-5,82) (respondedores) vs. 2,90 (1,46-5,51) (não respondedores) (p=0,5969)</li> </ul> <p><b>Correlação entre sCal basal e ΔJADAS27</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ρ=0,08536 (p=0,3160)</li> </ul>	<p>Teste de Mann-Whitney</p> <p>Correlação de Spearman</p>
<b>Schulze zur Wiesch et al., (61)</b>	MTX; AINES	<p><b>Média sCal (±DP) (ng/ml)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 660 ± 70 (recidiva em 3-9 meses) vs. 395 ± 60 (remissão estável) (p&lt;0,05)</li> </ul> <p><b>Análise ROC- preditor de recidivas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cut-off:350 ng/ml</li> <li>• Sens.78%; Esp. 63%</li> </ul>	<p>Teste t de Student</p> <p>Teste de Mann-Whitney</p> <p>Análise ROC</p>

- VPP 68%; VPN 85%; LR<sup>+</sup> 2,1; LR<sup>-</sup> 0,35
- Cut-off: 450 ng/ml
- Sens.65%; Esp.83%
- VPP 80%; VPN 83%; LR<sup>+</sup> 3,7; LR<sup>-</sup> 0,42

**Legenda:** ABA- Abatacept; ACR50- American College of Rheumatology 50% Improvement Criteria; ACR-pedi100- American College of Rheumatology Pediatric 100% Response Criteria; ACR-pedi30- American College of Rheumatology Pediatric 30% Response Criteria; ACR-pedi50- American College of Rheumatology Pediatric 50% Response Criteria; ACR-pedi70- American College of Rheumatology Pediatric 70% Response Criteria; ACR-pedi90- American College of Rheumatology Pediatric 90% Response Criteria; ADA- Adalimumab; AIJ-ACR ID- *Juvenile Idiopathic Arthritis – American College of Rheumatology Inactive Disease criteria* ; AIJS- Artrite idiopática juvenil sistêmica; AINES- Anti-inflamatórios não esteroides; ANK- Anakinra; AUC- Área sob a curva; bDMARDs- Fármacos biológicos modificadores da doença reumática; CAN- Canakinumab; Conv.- Modelo Convencional; DP- Desvio padrão; Esp.- Especificidade; ETN- Etanercept; GOL- Golimumabe; HR- *Hazard ratio*; IC- Intervalo de confiança; ID- Doença Inativa; IFX- Infliximab; IQR- Intervalo interquartil; iTNF $\alpha$ - Inibidores do fator de necrose tumoral alfa; JADAS10- *Juvenile Arthritis Disease Activity Score 10 joints*; JADAS27-CRP ID- JADAS27-CRP doença inativa; JADAS27-CRP- *Juvenile Arthritis Disease Activity Score 27 joints combined with C reactive protein*; JADAS27-CRP LDA- *JADAS27-CRP low disease activity*; LR<sup>-</sup> - Razão de verosimilhança negativo; LR<sup>+</sup>- Razão de verosimilhança positivo; MDA- Atividade mínima de doença; MTX- Metotrexato; OR- *Odds ratio*; pCal- Calprotectina plasmática; PDN- Prednisolona; ROC- Curva de característica de operação do recetor; sCal- Calprotectina sérica; Sens. – Sensibilidade; SSZ- Sulfassalazina; TOF- Tofacitinib; VP- Valor Preditivo; VPN- Valor preditivo negativo; VPP- Valor preditivo positivo; vs.- *versus*;

### 3.3.2.3.4 Previsão de recidiva com suspensão da terapêutica

Na AIJ, a decisão de suspender a terapêutica farmacológica é particularmente complexa, uma vez que implica avaliar o risco de recidiva após períodos prolongados de tratamento. A sCal tem surgido como um potencial biomarcador auxiliar neste processo, oferecendo suporte objetivo à decisão clínica de manter ou interromper os fármacos, como demonstrado nos estudos a seguir apresentados.

O estudo de Anink et al. avaliou a utilidade da sCal no contexto da suspensão de ETN, analisando se os níveis séricos deste biomarcador no momento da interrupção poderiam prever a manutenção da remissão clínica ou, pelo contrário, a ocorrência de recidivas. Verificou-se que os doentes que recidivaram nos 6 meses subsequentes apresentavam valores basais significativamente mais elevados de sCal (mediana 1025 ng/ml; IQR 588–1288) em comparação com aqueles que mantiveram a remissão (mediana 505 ng/ml; IQR 346–778) ( $p=0,031$ ). A análise ROC confirmou este achado, identificando um cut-off de 720 ng/ml (AUC 0,75; IC95% 0,55–0,95), associado a uma sensibilidade de 75% e especificidade de 79% para prever a probabilidade de recidiva após a suspensão do fármaco (32).

O estudo prospetivo de Boyko et al. avaliou o potencial da sCal como biomarcador preditivo de recidiva em 54 doentes com AIJ em remissão clínica há pelo menos 6 meses,

maioritariamente sob MTX. Toda a terapêutica foi descontinuada uma semana após a colheita basal e os doentes foram seguidos durante 12 meses. As taxas de recidiva cumulativas foram: 9,3% aos 3 meses, 15,1% aos 6 meses e 39,6% aos 12 meses. Os valores medianos de sCal basal não diferiram significativamente entre os que recidivaram e os que mantiveram a remissão: aos 3 meses (1700 vs. 1500 ng/ml;  $p=0,35$ ), aos 6 meses (1500 vs. 1500 ng/ml;  $p=0,619$ ) e aos 12 meses (1300 vs. 1650 ng/ml;  $p=0,34$ ). Assim, apesar de cerca de 40% dos doentes terem recaído no primeiro ano após a suspensão completa da terapêutica, a sCal basal não demonstrou valor preditivo para este desfecho nesta coorte (36).

O estudo prospetivo de Foell et al. (2004) avaliou 25 crianças com AIJo e AIJp em remissão clínica induzida por MTX, com o objetivo de determinar se a sCal poderia prever recidivas após a suspensão do fármaco. O MTX foi interrompido de forma precoce (<6 meses após a remissão,  $n=15$ ) ou tardia (>6 meses,  $n=10$ ), não se verificando diferenças significativas no risco de flare entre os grupos (47% vs. 60%; log-rank  $p=0,35$ ). Contudo, os níveis séricos de sCal no momento da suspensão mostraram-se altamente discriminativos: os doentes que mantiveram remissão por pelo menos 12 meses apresentaram valores significativamente mais baixos ( $210 \pm 30$  ng/ml) em comparação com aqueles que recaíram ( $590 \pm 90$  ng/ml;  $p<0,01$ ). A análise ROC identificou um ponto de corte de 250 ng/ml, com sensibilidade de 100% e especificidade de 70% (AUC 0,95; IC95% 0,85–1,00;  $p<0,001$ ), sugerindo que níveis abaixo deste limiar podem indicar maior segurança para a descontinuação do MTX, enquanto valores mais elevados se traduzem num risco acrescido de recidiva precoce (41).

O estudo multicêntrico randomizado de Foell et al. (2010), conduzido pelo PRINTO, incluiu 364 crianças com AIJ em remissão sob MTX, para avaliar se prolongar o tratamento por 12 meses reduzia o risco de recidiva face a apenas 6 meses de manutenção. Na análise por intenção de tratar (24 meses após inclusão), as taxas de recidiva foram semelhantes entre os grupos (56,7% vs. 55,6%; OR 1,02; IC95% 0,82–1,27;  $p=0,86$ ). A análise por protocolo (12 meses após a suspensão) confirmou ausência de diferenças (39,6% vs. 39,5%; OR 1,00; IC95% 0,62–1,61;  $p=0,99$ ), demonstrando que prolongar o MTX até 12 meses não reduziu o risco de recidiva. Relativamente ao valor da sCal, os doentes que recidivaram após a suspensão apresentaram níveis séricos basais significativamente mais elevados (mediana 715 ng/ml; IQR 320–1110) do que os que mantiveram remissão estável (400 ng/ml; IQR 220–800;  $p=0,003$ ). A análise ROC mostrou AUC de 0,76 (IC95% 0,62–0,90) para prever *flares* nos 3 meses subsequentes, com sensibilidade de 69% e especificidade de 66% para o ponto de corte de 690 ng/ml. Níveis  $\geq 690$  ng/ml associaram-se a risco mais do que duplicado de recidiva (HR 2,24; IC95% 1,39–3,62;  $p<0,001$ ) (42).

O estudo de Gerss et al. incluiu 188 doentes com AIJ em remissão clínica ( $\geq 6$  meses). Foram avaliados os biomarcadores S100A12, sCal e PCR de alta sensibilidade para prever recidivas no ano seguinte. Os doentes que recidivaram apresentaram níveis significativamente mais elevados de sCal (mediana 850 vs. 440 ng/ml;  $p=0,0061$ ). O risco de recidiva associado a valores elevados foi confirmado por análise de sobrevivência (HR 2,24; IC95% 1,39–3,62;  $p=0,0009$ ). A análise ROC identificou um ponto de corte de 690 ng/ml, com sensibilidade de 63% e especificidade de 65% (AUC 0,6455; IC95% 0,5360–0,7550) para prever recidivas em 12 meses. O desempenho foi mais robusto para recidivas precoces (até 3 meses após a suspensão), com AUC 0,7510 (IC95% 0,5991–0,9030) (46).

O estudo de Hinze et al. (2019) avaliou o valor preditivo da sCal para a ocorrência de recidiva após a suspensão da terapêutica com  $iTNF\alpha$  em doentes com AIJ. Tomando como referência o *cut-off* previamente proposto de 690 ng/mL, verificou-se que os níveis de sCal no momento da suspensão não tiveram utilidade preditiva. A análise ROC revelou AUC próximas do acaso (0,51 aos 30, 60 e 90 dias; 0,56 aos 8 meses), com sensibilidade de 38–67% e especificidade de 42–58%. O índice de Youden manteve-se muito baixo ( $-0,04$  a  $0,09$ ), confirmando a fraca capacidade discriminativa. De forma consistente, a análise de sobrevivência não demonstrou associação significativa, com HR próximos da unidade em todos os momentos (HR=0,68 aos 30 dias; HR=0,83 aos 60 dias; HR=0,89 aos 90 dias; HR=0,72 aos 8 meses; todos com  $p>0,05$ ). Em síntese, os autores não encontraram evidência de que a sCal basal seja um biomarcador fiável para prever a manutenção da remissão após suspensão do  $iTNF\alpha$  em doentes com AIJs (48).

O estudo de Holzinger et al. analisou o valor preditivo da sCal em 52 doentes com AIJS em remissão clínica submetidos à redução ou suspensão da terapêutica, incluindo MTX e/ou  $iTNF\alpha$ . Foi identificado um valor de corte de  $>740$  ng/mL como marcador de risco aumentado de recidiva. Este limiar apresentou excelente desempenho discriminativo, com sensibilidade de 92% e especificidade de 88%, confirmado pela análise ROC (AUC 0,91;  $p<0,001$ ). O quociente de probabilidade negativo evidenciou ainda uma forte capacidade para excluir recidivas em doentes com valores abaixo do *cut-off*, sublinhando a utilidade da sCal como ferramenta de apoio à decisão na descontinuação terapêutica (49).

Rothmund et al. estudaram 188 doentes com AIJ em remissão clínica no momento da suspensão da terapêutica (MTX,  $iTNF\alpha$  ou outros DMARDs), acompanhados até 12 meses, com o objetivo de validar a sCal como biomarcador de risco de recidiva utilizando ensaios comerciais de ELISA (Bühlmann, PhiCal) em comparação com o ensaio in-house previamente utilizado. Os resultados mostraram que níveis séricos elevados de sCal estavam associados a maior risco de recidiva. Foram estabelecidos pontos de corte específicos para cada ensaio: 690 ng/ml (in-house), 1870 ng/ml (Bühlmann) e 980 ng/ml (PhiCal). A estratificação com base nestes limiares revelou diferenças significativas no risco de flare.

Valores acima do cut-off associaram-se a um aumento do risco de recidiva, com HR entre 2,13 e 2,26 ( $p < 0,01$ ). A análise ROC mostrou um desempenho moderado, com AUC 0,65–0,66, confirmando a aplicabilidade clínica dos ensaios comerciais para estratificação do risco (60).

O estudo de Sumner et al. avaliou o papel da sCal como biomarcador preditivo de recidiva após a suspensão de MTX em doentes com AIJ. Foram incluídos 104 doentes em monoterapia com MTX, dos quais 22 interromperam a terapêutica após atingirem CID segundo os critérios de Wallace, com seguimento de 12 meses. A análise ROC identificou um valor de corte de  $\leq 4000$  ng/ml, associado a uma sensibilidade de 100% e especificidade de 23,5% para prever recidiva. Importa destacar que nenhum dos doentes com valores basais de sCal  $\leq 4000$  ng/ml sofreu recidiva durante o seguimento, o que reforça a utilidade clínica deste limiar como argumento adicional para a suspensão segura do MTX. Contudo, a especificidade reduzida e a ausência de diferenças estatisticamente significativas entre doentes com valores baixos e elevados ( $p = 0,32$ ), evidenciada também na análise de Kaplan-Meier com log-rank, refletem a limitação da dimensão amostral (67).

**Tabela 12** – Papel da sCal na previsão de recidiva após suspensão terapêutica

Estudo	Fármacos Suspensos	Resultados	Análise estatística
<b>Anink et al., (32)</b>	ETN	<p><b>Mediana sCal (IQR) (ng/ml)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1025 (588-1288) (recidiva após 6 meses de suspensão) vs. 505 (346-778) (remissão mantida) (<math>p = 0,031</math>)</li> </ul> <p><b>Análise ROC- capacidade preditiva de recidiva</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Cut-off: 720 ng/ml</li> <li>AUC 0,75 (IC 95%: 0,55-0,95)</li> <li>Sens. 75%; Esp. 79%</li> </ul>	<p>Teste de Mann-Whitney</p> <p>Análise ROC</p>
<b>Boyko et al., (36)</b>	MTX; MTX+ bDMARDs; ETN; SSF	<p><b>Mediana sCal basal (IQR) ng/ml</b></p> <p><u>3 meses após-suspensão- 9,3% recidiva</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1700 (920–24000) (recidiva) vs. 1500 (200–30000) (sem recidiva) (<math>p = 0,35</math>)</li> </ul> <p><u>6 meses após-suspensão- 15,1% (cumulativo)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1500 (200–30000) (recidiva) vs. 1500 (200–30000) (sem recidiva) (<math>p = 0,619</math>)</li> </ul> <p><u>12 meses após suspensão- 39,6% recidiva (cumulativa)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1300 (200–30000) (recidiva) vs. 1650 (200–11200) (sem recidiva) (<math>p = 0,34</math>)</li> </ul>	<p>Teste de Mann-Whitney</p>
<b>Foell et al., 2004 (41)</b>	MTX	<p><b>Média de sCal aquando suspensão (<math>\pm</math> DP) (ng/ml)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>210 (<math>\pm 30</math>) (remissão estável <math>\geq 12</math> meses) vs. (recidiva precoce) 590 (<math>\pm 90</math>) (<math>p &lt; 0,01</math>)</li> </ul> <p><b>Análise ROC (valor preditivo de recidiva)</b></p> <p>Cut-off: 250 ng/mL</p>	<p>Teste de Mann-Whitney</p> <p>Análise ROC</p>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• AUC 0,95</li> <li>• Sens. 100%; Esp. 70% (p&lt;0,001)</li> </ul>	
<b>Foell et al., 2010 (42)</b>	MTX	<p><b>Taxa de recidiva</b> (análise por intenção de tratar, 24 meses após inclusão)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• G1 (suspensão após 6 meses de remissão): 56,7%</li> <li>• G2 (suspensão após 12 meses de remissão): 55,6%</li> <li>• OR 1,02 (IC95%: 0,82–1,27); p=0,86</li> <li>• Análise de sobrevivência: p=0,61</li> </ul> <p><b>Taxa de recidiva</b> (análise por protocolo, 12 meses após suspensão)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• G1: 39,6%</li> <li>• G2: 39,5%</li> <li>• OR 1,00 (IC95%: 0,62–1,61); p=0,99</li> <li>• Análise de sobrevivência: p=0,97</li> </ul> <p><b>Comparação entre 6 e 12 meses de remissão antes da suspensão</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HR 1,07 (IC95%: 0,82–1,41); p=0,61</li> </ul> <p><b>sCal aquando suspensão (mediana, IQR, ng/ml)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 715 (320–1110) (recidiva) vs. 400 (220–800) (remissão estável) (p=0,003)</li> </ul> <p><b>Valor preditivo de sCal para recidiva</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cut-off: 690 ng/ml</li> <li>• HR 2,24 (IC95%: 1,39–3,62) (p&lt;0,001)</li> <li>• AUC 0,76 (IC95%: 0,62–0,90)</li> <li>• Sens. 69%; Esp. 66%</li> </ul>	<p>Curvas de Kaplan-Meier</p> <p>Teste de log-rank</p> <p>Regressão COX</p> <p>Análise ROC</p>
<b>Gerss et al., (46)</b>	MTX e outros csDMARDs; bDMARDs	<p><b>Mediana de sCal (ng/ml)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 850 (recidiva &lt; 6 meses) vs. 440 (remissão estável ≥ 6 meses) (p = 0,0061)</li> </ul> <p><b>Recidiva em 6 meses</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cut-off: ≥690 ng/mL</li> </ul> <p><b>Análise ROC</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AUC 0,6455 (IC95%: 0,5360–0,7550)</li> <li>• Sens. 62%; Esp. 62%; VPP 34%; VPN 84%</li> </ul> <p><b>Recidiva em 3 meses</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AUC 0,7510 (IC 95%: 0,5991- 0,9030)</li> </ul> <p><b>Análise de sobrevivência- risco de recidiva em 12 meses</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HR 2,24 (IC95%: 1,39–3,62) (p = 0,0009)</li> </ul>	<p>Teste de Mann-Whitney</p> <p>Análise ROC</p> <p>Regressão Cox</p> <p>Índice de Youden</p>
<b>Hinze et al., (48)</b>	ETN; ADA ou IFX com ou sem MTX	<p><b>Predição de recidiva após suspensão 30 dias</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AUC: 0,51 (IC95%: 0,31–0,70)</li> <li>• Sens. 67%; Esp. 42%; LR<sup>+</sup> 1,16</li> <li>• Índice de Youden: 0,09</li> </ul>	<p>Regressão Cox</p> <p>Coefficiente de Spearman</p>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• HR: 0,68 (IC95%: 0,18–2,58), p = 0,57</li> </ul> <p><u>60 dias</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AUC: 0,51 (IC95%: 0,33–0,69)</li> <li>• Sens. 38%; Esp. 58%; LR<sup>+</sup> 0,91</li> <li>• Índice de Youden: –0,04</li> <li>• HR: 0,83 (IC95%: 0,28–2,52), p = 0,75</li> </ul> <p><u>90 dias</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AUC: 0,51 (IC95%: 0,34–0,67)</li> <li>• Sens. 40%; Esp. 58%; LR<sup>+</sup> 0,95</li> <li>• Índice de Youden: –0,02</li> <li>• HR: 0,89 (IC95%: 0,32–2,49), p = 0,82</li> </ul> <p><u>8 meses</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AUC: 0,56 (IC95%: 0,44–0,67)</li> <li>• Sens. 66%; Esp. 45%; LR<sup>+</sup>: 1,20</li> <li>• Índice de Youden: 0,11</li> <li>• HR: 0,72 (IC95%: 0,36–1,42), p = 0,34</li> </ul> <p><b>Correlação sCal basal e tempo até recidiva</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\rho = -0,16</math>; p = 0,35</li> </ul>	<p>Análise ROC</p> <p>Índice de Youden</p>
<b>Holzinger et al., 2012 (49)</b>	ANK; ETN; MTX	<p><b>Média de sCal (<math>\pm</math> DP) (ng/ml)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1000 <math>\pm</math> 206 (recidiva) vs. 458 <math>\pm</math> 151 (remissão estável) (p&lt;0,001)</li> </ul> <p><b>Análise ROC</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cut-off: &gt;740 ng/ml</li> <li>• AUC 0,91 (p &lt; 0,001)</li> <li>• Sens. 92%; Esp. 88% (p&lt;0,001)</li> </ul> <p><b>Análise de sobrevivência</b> (Kaplan–Meier / log-rank)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sCal &gt;740 ng/ml- associado a maior risco de recidiva nos 6 meses (p&lt;0,001)</li> </ul>	<p>Teste de Mann-Whitney</p> <p>Análise ROC</p> <p>Curvas de Kaplan-Meier com teste de log-rank</p>
<b>Rothmund et al., 2014 (60)</b>	AINE; MTX	<p><b>Análise ROC</b></p> <p><u>In-house MRP-8/MRP-14 ELISA (Munster)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cut-off: 690 ng/mL (alto risco de recidiva)</li> <li>• AUC 0,668 (IC 95%: 0,559-0,776)</li> <li>• Sens. 63%; Esp. 86%;</li> <li>• HR 2,809 (IC 95%: 1,698–4,649) (p&lt;0,0001)</li> </ul> <p><u>Bühlmann MRP8/14 Calprotectin ELISA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cut-off: 1 870 ng/mL</li> <li>• AUC 0,649 (IC 95%: 0,532-0,766)</li> <li>• Sens. 66%; Esp. 63%</li> <li>• HR: 2,133 (IC 95%: 1,286–3,537), (p=0,0017)</li> </ul> <p><u>PhiCal Calprotectin ELISA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cut-off: 980 ng/mL</li> <li>• AUC: 0,658 (IC 95%: 0,537-0,779);</li> <li>Sens. 59%; Esp. 73%</li> </ul>	<p>Análise ROC</p> <p>Regressão Cox</p>

		•HR: 2,257 (IC 95%: 1,357–3,753) (p=0,0033)	
<b>Sumner et al. (67)</b>	MTX	<p><b>Valor absoluto de recidivas (12 meses)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sCal &gt;4000 ng/ml: 5 recidivas, 13 sem recidiva</li> <li>• sCal ≤4000 ng/ml: 0 recidivas, 4 sem recidiva</li> <li>• Comparação sCal alto vs. baixo: p=0,321</li> </ul> <p><b>Análise ROC-</b> previsão de ausência de recidiva</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cut-off ≤4000 ng/ml</li> <li>• Sens. 100%; Esp. 23,5%; VPP 27%</li> <li>• p&gt;0,05</li> </ul>	<p>Análise ROC</p> <p>Teste de log-rank</p>

**Legenda:** ADA- Adalimumab; ANK- Anakinra; AUC- Área sob a curva; bDMARDs- Fármacos biológicos modificadores da doença reumática; csDMARDs- Fármacos sintéticos convencionais modificadores da doença reumática; DP- Desvio padrão; Esp.-Especificidade; ETN- Etanercept; G1-Grupo 1; G2-Grupo 2; HR- *Hazard ratio*; IC- Intervalo de confiança; IFX- Infliximab; IQR- Intervalo interquartil; LR<sup>+</sup>- Razão de verossimilhança positivo; MTX-Metotrexato; OR- *Odds ratio*; ROC- *Receiver Operating Characteristic*; sCal- calprotectina sérica; Sens.- Sensibilidade; SSF- Sulfasalazina; VPN-Valor preditivo negativo; VPP- Valor preditivo positivo; *vs.-versus*.

## 4. Discussão

A presente revisão sistemática baseou-se na análise de 38 estudos originais que estudaram a utilidade da sCal nas AIJs, com enfoque no diagnóstico, monitorização da atividade inflamatória e apoio à decisão terapêutica. A análise dos resultados permite identificar um conjunto de evidências consistentes, mas também revelar discrepâncias e limitações metodológicas que condicionam a extrapolação direta dos resultados para a prática clínica.

De forma transversal, verificou-se que os níveis séricos de sCal estão significativamente aumentados em crianças com AIJs ativa quando comparadas com controlos saudáveis, um achado reportado de forma consistente em diferentes coortes (Foell et al., 2004; Frosch et al.; Shenoj et al.) (41) (44) (62). Esta elevação é particularmente marcada na AIJS, refletindo a fisiopatologia da doença. A libertação maciça de sCal por neutrófilos e monócitos ativados amplifica a resposta inflamatória, por um mecanismo de retroação positiva, através da ativação do TLR4 e da produção de IL-1 $\beta$ , explicando porque este biomarcador atinge valores tão elevados na AIJS em comparação com outras situações transitórias, como infeções agudas ou AIJns (Frosch et al.; Park et al.) (44) (56). Esta característica torna a sCal especialmente relevante no diagnóstico diferencial inicial de crianças com febre prolongada e artrite persistente, contexto clínico em que a distinção entre AIJS e infeções ou neoplasias, nomeadamente LLA, é muitas vezes difícil. Estudos como os de Brix et al. reforçam este ponto, demonstrando que, apesar de ambas as condições partilharem manifestações sistémicas, o padrão de ativação mieloide e a magnitude da libertação de sCal são mais acentuados na AIJS, permitindo melhorar a capacidade discriminativa (37).

A utilidade da sCal estende-se também ao diagnóstico diferencial com outras doenças inflamatórias pediátricas. Por exemplo, os níveis de sCal foram significativamente mais baixos nas AIJns em comparação com a CRMO, sugerindo potencial para distinguir estas duas condições (Kostik et al.) (51). Em relação à KD, a literatura aponta para a IL-18 como biomarcador mais específico (Xia et al.), sendo a sCal mais fortemente associada à AIJS (63). Estes achados sublinham que a especificidade da sCal depende do contexto clínico, funcionando como marcador discriminativo sobretudo em situações onde a ativação da imunidade inata tem um papel central (19).

No entanto, quando aplicada à diferenciação entre subtipos de AIJs, a sCal revelou limitações importantes. Enquanto Bojko e Remthangpui et al. descreveram níveis progressivamente mais altos em AIJp do que em AIJo, outros estudos, incluindo La et al., não confirmaram diferenças significativas (35) (58) (52). Esta inconsistência poderá dever-se a diferenças na fisiopatologia: a AIJS é dominada por mecanismos da imunidade inata, diretamente ligados à libertação de sCal, enquanto os subtipos não sistémicos envolvem de

forma mais relevante o sistema imunitário adaptativo, mediado por linfócitos T. Assim, a sCal pode não refletir de forma uniforme a inflamação em todos os subtipos, limitando a sua utilidade. Este ponto é relevante clinicamente, já que reforça a noção de que a sCal deve ser usada como complemento, e não substituto, da avaliação clínica e dos critérios classificativos atuais.

Se no diagnóstico diferencial os resultados são mistos, na monitorização da atividade da doença a evidência é mais robusta e consistente. Vários estudos reportaram forte correlação entre os níveis de sCal e *scores* clínicos validados como o JADAS e o PhGA (Holzinger et al.; Al-Bassam et al.; Remthangpui et al.) (49) (30) (58). Esta relação foi particularmente evidente na AIJS, mas também descrita, ainda que de forma mais variável, em subtipos não sistêmicos. É importante notar, contudo, que os *scores* de atividade incluem componentes subjetivos, o que pode explicar a imperfeita correlação com um biomarcador objetivo como a sCal. Por outro lado, esta discrepância poderá dever-se à capacidade da sCal em refletir inflamação subclínica não identificada clinicamente, hipótese sustentada por estudos que documentaram níveis elevados de sCal em doentes aparentemente em remissão clínica, mas que recidivaram precocemente (61) (42).

Vários trabalhos também compararam a sCal com PCR e VS, demonstrando a sua superioridade. Foell et al. (2023) mostraram que a AUC da sCal (0,908) superava claramente a da PCR (0,577) e da VS (0,658) na identificação de doença ativa. Enquanto a PCR e VS são marcadores indiretos e inespecíficos, influenciados por múltiplos fatores, a sCal é libertada diretamente pelas células inflamatórias na sinovite ativa, refletindo de forma mais direta a inflamação (43). Adicionalmente, a correlação significativa entre a sCal e achados de imagem em MSUS (D'Angelo et al., 2024) reforça a sua utilidade, alinhando resultados laboratoriais com métodos imagiológicos sensíveis (66).

Um dos aspetos mais promissores é o valor preditivo da sCal. Estudos longitudinais mostraram que níveis elevados durante a remissão se associam a maior risco de recidiva, sugerindo que este biomarcador pode identificar inflamação subclínica persistente (D'Angelo et al., 2023) (40). Schulze zur Wiesch et al., Foell et al. (2010) e Sumner et al. reportaram que níveis baixos de sCal aquando da suspensão de MTX prediziam manutenção da remissão, enquanto valores mais elevados estavam ligados a recidivas precoces (61) (42). Hinze et al. e Anink et al. chegaram a conclusões semelhantes para doentes que suspenderam a terapêutica com iTNF $\alpha$  (48) (32). Esta informação é particularmente valiosa num cenário clínico onde a decisão de interromper fármacos é difícil e frequentemente associada a risco de recidiva.

No que respeita à resposta ao tratamento, a maioria dos estudos mostrou redução significativa da sCal após terapêuticas eficazes, quer com csDMARDs quer com bDMARDs (Alberdi-Saugstrup et al.; Parackova et al.) (31) (55). Contudo, a sua capacidade preditiva

para resposta a classes específicas de fármacos permanece menos clara. Bagri et al. observaram que níveis elevados de sCal antes do MTX estavam associados a menor probabilidade de resposta clínica satisfatória, sugerindo que doentes com carga inflamatória muito alta podem necessitar de terapêuticas mais agressivas (65). Já no caso dos  $\text{tTNF}\alpha$ , Anink et al. não encontraram associação significativa, mas Brunner et al. reportaram que níveis elevados de sCal basal estavam ligados a menor resposta ao ABT, o que faz sentido tendo em conta que este atua sobre a co-estimulação de células T, menos relevante em doentes com inflamação predominantemente mieloide (32) (38). Estes dados ilustram o potencial da sCal para ajudar a personalizar escolhas terapêuticas, mas também a necessidade de estudos mais robustos para validar estas associações.

Apesar dos resultados encorajadores, existem limitações significativas. A ausência de padronização dos métodos de doseamento da sCal (ELISA, CLIA, EIA) e valores de corte muito díspares, dificulta a comparabilidade. Os critérios de inclusão e os scores de atividade também variaram consideravelmente entre estudos, e a maioria dos trabalhos foi observacional, com amostras pequenas e sem validação externa. Esta heterogeneidade compromete a força da evidência e justifica algumas contradições encontradas. Adicionalmente, os comparadores variaram — alguns estudos incluíram apenas controlos saudáveis, outros adicionaram doentes com infeções, doenças autoimunes ou malignas —, o que também pode ter influenciado os resultados.

Não obstante estas limitações, o conjunto de evidências aponta para a sCal como um biomarcador promissor. O seu papel mais sólido é na monitorização da atividade e na previsão de recidivas, mas também poderá ter utilidade no diagnóstico diferencial inicial. O desafio passa agora pela padronização metodológica, pela definição de *cut-offs* validados e pela realização de ensaios prospetivos multicêntricos, capazes de confirmar o seu valor preditivo e de clarificar em que contextos clínicos poderá ser integrada como ferramenta de decisão. No âmbito da medicina personalizada, a sCal poderá contribuir para uma gestão mais precisa das AIJs, reduzindo o risco de terapêuticas desnecessárias, prevenindo recidivas e otimizando os resultados a longo prazo.



## 5. Conclusão

A evidência reunida nesta revisão sistemática confirma que a sCal é um biomarcador promissor nas AIJs, apresentando níveis elevados em doença ativa, correlação consistente com scores clínicos e melhor desempenho do que PCR e VS na monitorização da atividade inflamatória. Mostrou ainda valor no diagnóstico diferencial em contextos clínicos desafiantes, como a distinção entre AIJs, infecções e LLA, e demonstrou potencial como preditor de recidiva após suspensão da terapêutica.

Apesar destas vantagens, a aplicação da sCal na prática clínica permanece limitada pela ausência de padronização dos métodos laboratoriais, pela variabilidade do *cut-offs* propostos e pela heterogeneidade dos desenhos de estudo. A predominância de estudos observacionais, com amostras pequenas e falta de validação externa, reforça a necessidade de investigação adicional antes da sua integração sistemática nos algoritmos de decisão clínica.

Neste momento, a sCal deve ser entendida como marcador complementar, útil para reforçar a avaliação clínica e laboratorial convencional, mas ainda insuficiente para substituir os parâmetros tradicionais. O futuro da investigação nesta área deverá centrar-se na uniformização metodológica, na validação de valores de referência e na realização de estudos prospetivos multicêntricos de grande escala. Apenas assim será possível consolidar a sCal como biomarcador robusto, capaz de apoiar decisões diagnósticas e terapêuticas e de contribuir para uma abordagem mais personalizada e eficaz na gestão da AIJ.



## 6. Referências bibliográficas

1. Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* [Internet]. 2011 [cited 2025 Mar 31];377(9783):2138–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21684384/>
2. Bansal N, Pasricha C, Kumari P, Jangra S, Kaur R, Singh R. A comprehensive overview of juvenile idiopathic arthritis: From pathophysiology to management. *Autoimmun Rev*. 2023 Jul 1;22(7):103337.
3. Zaripova LN, Midgley A, Christmas SE, Beresford MW, Baildam EM, Oldershaw RA. Juvenile idiopathic arthritis: from aetiopathogenesis to therapeutic approaches. *Pediatr Rheumatol Online J* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2025 Mar 31];19(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34425842/>
4. Thierry S, Fautrel B, Lemelle I, Guillemin F. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Joint Bone Spine* [Internet]. 2014 [cited 2025 Mar 31];81(2):112–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24210707/>
5. Barut K, Adrovic A, Şahin S, Kasapçopur Ö. Juvenile Idiopathic Arthritis. *Balkan Med J* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2025 Mar 31];34(2):90–101. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28418334/>
6. 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. *J Rheumatol* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2025 Mar 31];46(2):190–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30275259/>
7. Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* [Internet]. 2011 [cited 2025 Mar 31];377(9783):2138–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21684384/>
8. Palman J, Shoop-Worrall S, Hyrich K, McDonagh JE. Update on the epidemiology, risk factors and disease outcomes of Juvenile idiopathic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2025 Mar 31];32(2):206–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30527427/>
9. Giancane G, Consolaro A, Lanni S, Davì S, Schiappapietra B, Ravelli A. Juvenile Idiopathic Arthritis: Diagnosis and Treatment. *Rheumatol Ther* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2025 Jun 22];3(2):187–207. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27747582/>
10. Stoll ML CRQ. Treatment of juvenile idiopathic arthritis: a revolution in care. *Pediatr Clin North Am*. 2012;59(2):301–27.
11. Weiss P. Diagnosis and treatment of enthesitis-related arthritis. *Adolesc Health Med Ther* [Internet]. 2012 Jun [cited 2025 Jun 22];2012(3):67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23236258/>
12. Ringold S AHSBT et al. 2019 ACR/PRINTO/Pres criteria for classification of JIA.. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(7):1038–49.
13. Petty RE STMP et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*;31(2):390–2. 2004;
14. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* [Internet]. 2007 Mar 3 [cited 2025 Jun 22];369(9563):767–78. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17336654/>
15. Zaripova LN, Midgley A, Christmas SE, Beresford MW, Baildam EM, Oldershaw RA. Juvenile idiopathic arthritis: from aetiopathogenesis to therapeutic approaches. *Pediatr Rheumatol Online J* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2025 Mar 31];19(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34425842/>
16. Codes-Méndez H, Magallares-López B, Park HS, Mariscal A, Juárez C, Boronat S, et al. Diagnostic accuracy of serum calprotectin measured by CLIA and EIA in juvenile

- idiopathic arthritis: a proof-of-concept study. *Front Pediatr.* 2024 Jun 19;12:1422916.
17. Palman J, Shoop-Worrall S, Hyrich K, McDonagh JE. Update on the epidemiology, risk factors and disease outcomes of Juvenile idiopathic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2025 Mar 31];32(2):206–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30527427/>
  18. Serum calprotectin: review of its usefulness and validity in paediatric rheumatic diseases - PubMed [Internet]. [cited 2025 Mar 31]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25535818/>
  19. Altobelli E, Angeletti PM, Petrocelli R, Lapergola G, Farello G, Cannataro G, et al. Serum Calprotectin a Potential Biomarker in Juvenile Idiopathic Arthritis: A Meta-Analysis. *J Clin Med* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2025 Mar 31];10(21). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34768386/>
  20. Toward a Multibiomarker Panel to Optimize Outcome and Predict Response in Juvenile Idiopathic Arthritis. 2018 [cited 2025 Mar 31]; Available from: [www.jrheum.org](http://www.jrheum.org)
  21. Inciarte-Mundo J, Frade-Sosa B, Sanmartí R. From bench to bedside: Calprotectin (S100A8/S100A9) as a biomarker in rheumatoid arthritis. *Front Immunol.* 2022 Nov 3;13:1001025.
  22. Carnazzo V, Redi S, Basile V, Natali P, Gulli F, Equitani F, et al. Calprotectin: two sides of the same coin. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2024 Jan 1 [cited 2025 Mar 31];63(1):26–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37603715/>
  23. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. [cited 2025 Mar 23]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n71>
  24. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: Updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *The BMJ.* 2021 Mar 29;372.
  25. The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions - PubMed [Internet]. [cited 2025 Mar 30]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7582737/>
  26. PRISMA 2020 flow diagram — PRISMA statement [Internet]. [cited 2025 Mar 23]. Available from: <https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram>
  27. Study Quality Assessment Tools | NHLBI, NIH [Internet]. [cited 2025 Mar 23]. Available from: <https://www.nlm.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>
  28. VIÉS NA MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIAS. 2023 [cited 2025 Mar 28]; Available from: [www.conectfarma.net](http://www.conectfarma.net)
  29. Aljaberi N, Tronconi E, Schulert G, Grom AA, Lovell DJ, Huggins JL, et al. The use of S100 proteins testing in juvenile idiopathic arthritis and autoinflammatory diseases in a pediatric clinical setting: A retrospective analysis. *Pediatric Rheumatology.* 2020 Jan 16;18(1).
  30. Al-Bassam WW, Ad'hiah AH, Mayouf KZ. Significance of calgranulins (S100A8, S100A9 and S100A12), ferritin and toll-like receptor 4 in juvenile idiopathic arthritis children. *Egyptian Rheumatologist.* 2020 Apr 1;42(2):147–52.
  31. Alberdi-Saugstrup M, Nielsen S, Mathiessen P, Nielsen CH, Müller K. Low pretreatment levels of myeloid-related protein-8/14 and C-reactive protein predict poor adherence to treatment with tumor necrosis factor inhibitors in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2025 Mar 29];36(1):67–75. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10067-016-3375-x>
  32. Anink J, Van Suijlekom-Smit LWA, Otten MH, Prince FHM, van Rossum MAJ, Dolman KM, et al. MRP8/14 serum levels as a predictor of response to starting and stopping anti-TNF treatment in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2015 Aug 7 [cited 2025 Mar 31];17(1):1–8. Available from: <https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13075-015-0723-1>

33. Backlund M, Venge P, Berntson L. A cross-sectional cohort study of the activity and turnover of neutrophil granulocytes in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric Rheumatology* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2025 Mar 29];19(1):1–8. Available from: <https://ped-rheum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12969-021-00600-7>
34. Bagri NK, Karmakar S, Haldar P, Lodha R, Kabra SK. Role of Serum MRP8/14 in Predicting Response to Methotrexate in Children With Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Clin Rheumatol* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2025 Apr 13];27(8):E336–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32658390/>
35. Barendregt AM, Veldkamp SR, Hissink Muller PCE, Van De Geer A, Aarts C, Van Gulik EC, et al. MRP8/14 and neutrophil elastase for predicting treatment response and occurrence of flare in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2025 Mar 30];59(9):2392–401. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kez590>
36. Bojko J. Measurement of blood calprotectin (MRP-8/MRP-14) levels in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Reumatologia* [Internet]. 2017 Feb 28 [cited 2025 Mar 29];55(1):18–22. Available from: <https://reu.termedia.pl/Measurement-of-blood-calprotectin-MRP-8-MRP-14-levels-in-patients-with-juvenile-idiopathic,68890,0,2.html>
37. Boyko Y, Ivanova V, Vakaruk M, Kozina T, Shevchenko N, Vaizer N, et al. Blood calprotectin in children with juvenile idiopathic arthritis: relationship to flare development after discontinuation of treatment. *Reumatologia* [Internet]. 2020 Sep 29 [cited 2025 Mar 31];58(4):202–7. Available from: <https://reu.termedia.pl/Blood-calprotectin-in-children-with-juvenile-idiopathic-arthritis-relationship-to,125486,0,2.html>
38. Brix N, Glerup M, Foell D, Kessel C, Wittkowski H, Berntson L, et al. Inflammatory Biomarkers Can Differentiate Acute Lymphoblastic Leukemia with Arthropathy from Juvenile Idiopathic Arthritis Better Than Standard Blood Tests. *Journal of Pediatrics* [Internet]. 2023 Jul 1 [cited 2025 Mar 31];258:113406. Available from: <https://www.jpeds.com/action/showFullText?pii=S0022347623002330>
39. Brunner HI, Schulert GS, Sproles A, Thornton S, Cornejo GV, Antón J, et al. S100 proteins as potential predictive biomarkers of abatacept response in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2025 Mar 31];26(1):1–12. Available from: <https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13075-024-03347-0>
40. Codes-Méndez H, Magallares-López B, Park HS, Mariscal A, Juárez C, Boronat S, et al. Diagnostic accuracy of serum calprotectin measured by CLIA and EIA in juvenile idiopathic arthritis: a proof-of-concept study. *Front Pediatr* [Internet]. 2024 [cited 2025 Mar 31];12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38962573/>
41. d'Angelo DM, Attanasi M, Di Donato G, Lapergola G, Flacco M, Chiarelli F, et al. The Role of Serum Calprotectin in Defining Disease Outcomes in Non-Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A Pilot Study. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2025 Mar 31];24(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36675189/>
42. d'Angelo DM, Attanasi M, Di Donato G, Lapergola G, Cannataro G, Flacco M, et al. Serum calprotectin and joint ultrasound in the definition of disease relapse in non-systemic juvenile idiopathic arthritis: a prospective longitudinal study. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. 2024 Jan 1 [cited 2025 Apr 13];42(1):185–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37877377/>
43. Foell D, Frosch M, Schulze Zur Wiesch A, Vogl T, Sorg C, Roth J. Methotrexate treatment in juvenile idiopathic arthritis: when is the right time to stop? *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2004 Feb 1 [cited 2025 Mar 31];63(2):206–8. Available from: <https://ard.bmj.com/content/63/2/206>
44. Foell D, Wulffraat N, Wedderburn LR, Wittkowski H, Frosch M, Gerß J, et al. Methotrexate withdrawal at 6 vs 12 months in juvenile idiopathic arthritis in remission: a randomized clinical trial. *JAMA* [Internet]. 2010 Apr 7 [cited 2025 Apr 2];303(13):1266–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20371785/>

45. Foell D, Saers M, Park C, Brix N, Glerup M, Kessel C, et al. A novel serum calprotectin (MRP8/14) particle-enhanced immuno-turbidimetric assay (sCAL turbo) helps to differentiate systemic juvenile idiopathic arthritis from other diseases in routine clinical laboratory settings. *Mol Cell Pediatr* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2025 Mar 30];10(1):1–9. Available from: <https://molcellped.springeropen.com/articles/10.1186/s40348-023-00168-0>
46. Frosch M, Ahlmann M, Vogl T, Wittkowski H, Wulffraat N, Foell D, et al. The myeloid-related proteins 8 and 14 complex, a novel ligand of toll-like receptor 4, and interleukin-1beta form a positive feedback mechanism in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2009 Mar [cited 2025 Apr 2];60(3):883–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19248102/>
47. Ganeva M, Fuehner S, Kessel C, Klotsche J, Niewerth M, Minden K, 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* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2025 Mar 30];19(1):1–12. Available from: <https://ped-rheum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12969-021-00553-x>
48. Gerss J, Roth J, Holzinger D, Ruperto N, Wittkowski H, Frosch M, et al. Phagocyte-specific S100 proteins and high-sensitivity C reactive protein as biomarkers for a risk-adapted treatment to maintain remission in juvenile idiopathic arthritis: A comparative study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2012 Dec 1 [cited 2025 Apr 2];71(12):1991–7. Available from: <https://ard.eular.org/action/showFullText?pii=S0003496724185998>
49. Glerup M, Kessel C, Foell D, Berntson L, Fasth A, Myrup C, 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* [Internet]. 2024 Sep 1 [cited 2025 Apr 2];10(3):e004317. Available from: <https://rmdopen.bmj.com/content/10/3/e004317>
50. Hinze CH, Foell D, Johnson AL, Spalding SJ, Gottlieb BS, Morris PW, et al. Serum S100A8/A9 and S100A12 Levels in Children With Polyarticular Forms of Juvenile Idiopathic Arthritis: Relationship to Maintenance of Clinically Inactive Disease During Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy and Occurrence of Disease Flare After Discontinuation of Therapy. *Arthritis and Rheumatology*. 2019 Mar 1;71(3):451–9.
51. Holzinger D, Frosch M, Kastrup A, Prince FHM, Otten MH, Van Suijlekom-Smit LWA, et al. The toll-like receptor 4 agonist MRP8/14 protein complex is a sensitive indicator for disease activity and predicts relapses in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2012 Jun 1 [cited 2025 Apr 2];71(6):974–80. Available from: <https://ard.eular.org/action/showFullText?pii=S0003496724188218>
52. Keskitalo PL, Kangas SM, Sard S, Pokka T, Glumoff V, Kulmala P, 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* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2025 Apr 2];20(1):1–9. Available from: <https://ped-rheum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12969-022-00701-x>
53. Kostik MM, Makhova MA, Maletin AS, Magomedova SM, Sorokina LS, Tsukasaki M, et al. Cytokine profile in patients with chronic non-bacterial osteomyelitis, juvenile idiopathic arthritis, and insulin-dependent diabetes mellitus. *Cytokine*. 2021 Jul 1;143:155521.
54. La C, Lê PQ, Ferster A, Goffin L, Spruyt D, Lauwerys B, et al. Serum calprotectin (S100A8/A9): a promising biomarker in diagnosis and follow-up in different subgroups of juvenile idiopathic arthritis. *RMD Open* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2025 Apr 2];7(2):e001646. Available from: <https://rmdopen.bmj.com/content/7/2/e001646>
55. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff AO, Kimura Y, Li S, Hashkes PJ, et al. Long-term safety and efficacy of rilonacept in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2013 Aug;65(9):2486–96.

56. Ogbu EA, Brunner HI, Elovely E, Aviel YB, Nanda K, Schmeling H, et al. Biomarker Changes in Response to Tofacitinib Treatment in Patients With Polyarticular-Course Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2025 Apr 2];76(12):1723–32. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/acr.25417>
57. Parackova Z, Zentsova I, Horvath R, Malcova H, Cebecauerova D, Sediva A, et al. Immunomodulation of neutrophils and platelets by TNF blockage in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Clinical Immunology*. 2022 Dec 1;245:109170.
58. Park C, Miranda-Garcia M, Berendes R, Horneff G, Kuemmerle-Deschner J, Ganser G, et al. MRP8/14 serum levels as diagnostic markers for systemic juvenile idiopathic arthritis in children with prolonged fever. *Rheumatology* [Internet]. 2022 Jul 6 [cited 2025 Apr 2];61(7):3082–92. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keab729>
59. Rahman MT, Myles A, Gaur P, Misra R, Aggarwal A. TLR4 endogenous ligand MRP8/14 level in enthesitis-related arthritis and its association with disease activity and TLR4 expression. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2014 Feb [cited 2025 Apr 2];53(2):270–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24231443/>
60. Remthangpuii F, Maheshwari A, Gulati S, Sharma S, Mahto D, Chandra J. Serum Calprotectin Levels in Different Subtypes of Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) and Its Correlation with Quantitative CRP and JADAS-27. *Indian J Pediatr* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2025 Apr 2];90(12):1177–81. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12098-022-04414-7>
61. Romano M, Gerloni V, De Lucia O, Piskin D, Giani T, Gattinara M, et al. Serum calprotectin (S100A8/9), clinical and ultrasound assessment in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2025 Apr 2];39(5):1132–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34128789/>
62. Rothmund F, Gerss J, Ruperto N, Däbritz J, Wittkowski H, Frosch M, et al. Validation of relapse risk biomarkers for routine use in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(6):949–55.
63. Myeloid related proteins MRP8/MRP14 may predict disease flares in juvenile idiopathic arthritis - PubMed [Internet]. [cited 2025 Apr 2]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15144135/>
64. Shenoi S, Ou JN, Ni C, Macaubas C, Gersuk VH, Wallace CA, et al. Comparison of biomarkers for systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric Research* 2015 78:5 [Internet]. 2015 Aug 12 [cited 2025 Apr 2];78(5):554–9. Available from: <https://www.nature.com/articles/pr2015144>
65. Sumner EJ, Almeida B, Palman J, Bale P, Heard C, Holzinger D, et al. Use of MRP8/14 in clinical practice as a predictor of outcome after methotrexate withdrawal in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2025 Apr 2];41(9):2825–30. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10067-022-06165-4>
66. Xia Y, Cui P, Li Q, Liang F, Li C, Yang J. Extremely elevated IL-18 levels may help distinguish systemic-onset juvenile idiopathic arthritis from other febrile diseases. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* [Internet]. 2017 Feb 16 [cited 2025 Apr 2];50(2):e5958. Available from: <https://www.scielo.br/j/bjmb/a/YjW9hrdHZbdJShk79Bfpy8C/?lang=en>
67. Yasin S, Fall N, Brown RA, Henderlight M, Canna SW, Girard-Guyonvarc'h C, et al. IL-18 as a biomarker linking systemic juvenile idiopathic arthritis and macrophage activation syndrome. *Rheumatology* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2025 Apr 2];59(2):361–6. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kez282>



## 7. Apêndices

### Apêndice 1- Estratégia de pesquisa

A estratégia de pesquisa detalhada utilizada para cada uma das bases de dados eletrônicas, no dia 9 de janeiro, encontram-se a seguir. No total foram obtidos um total de 639 resultados.

Estratégia detalhada PubMed:

(Leukocyte L1 Antigen Complex [MeSH Terms] OR Calprotectin [Title/Abstract] OR Calgranulin [Title/Abstract] OR MRP\*[Title/Abstract] OR S100\* [Title/Abstract] OR L1 [Title/Abstract] OR Myeloid related protein [Title/Abstract] OR Cystic fibrosis associated antigen [Title/Abstract] OR CFA [Title/Abstract]) AND (Arthritis, Juvenile [MeSH Terms] OR Juvenile idiopathic arth\*[Title/Abstract])

Estratégia detalhada EMBASE:

(‘Calgranulin’/exp OR ‘Calprotectin’:ti,ab OR ‘L1’:ti,ab OR ‘S100\*’:ti,ab OR ‘MRP\*’:ti,ab OR ‘Myeloid related protein’:ti,ab OR ‘Cystic fibrosis associated antigen’:ti,ab OR ‘CFA’:ti,ab) AND (‘juvenile rheumatoid arthritis’/exp OR ‘juvenile idiopathic arth\*’&#39;:ti,ab)

**Apêndice 2. Características clínicas e demográficas dos artigos incluídos após seleção por texto integral****Tabela 13** - Características clínicas e demográficas das populações em estudo

ID estudo	Tipo de Estudo	Idades	Nº total de participantes	Tempo estudo	Origem da população	AIJs estudadas	Fármacos	Scores de atividade	Crítérios de classificação
Al-Bassam et al., 2020 (30)	Caso Controlo	M= 10,1 ±4,2A (AIJs) M= 12,4 ± 3,2A (controlo)	117 - 59 AIJs - 58 saudáveis	4 meses	Iraque	AIJo-p; AIJo-e; AIJp-RF+; AIJp-RF-; ERA; AIJS	MP; MTX; ETN; ADA	JADAS27	ILAR, 2001
Alberdi-Saugstrup et al. 2017 (31)	Coorte (prospetivo)	M= 8,10A	396 (apenas 152 estudados)	13 A	Dinamarca	AIJo-p; AIJo-e; AIJp-RF+; AIJp-RF-; APJ; ERA; AIJi;	ETN; ADA; IFX; GOL; MTX	ACR-pedi 30/50/70/90; <i>Wallace et al.</i> (inatividade da doença)	ILAR, 2001
Anink et al., 2015 (32)	Coorte (prospetivo)	m= [9,4; 10] A	114 -88 AIJns (iniciar iTNFα) -26 (suspendem ETN)	6 meses	Países Baixos, Alemanha e Reino Unido	AIJns	ETN; ADA; MTX; GC	ACR-pedi 50/70/ID; JADAS10; Crítérios modificados de Wallace	ILAR, 2001
Backlund et al., 2001 (33)	Transversal	m= [5,3; 12,8]A	85 (69 com AIJs + 16 controlos saudáveis)	Não aplicável	Suécia	AIJo-p; AIJo-e; ERA; AIJp-RF-; APJ; AIJi	MTX; bDMARDs; MTX + bDMARDs	JADAS27; VAS;	ILAR, 2001
Bagri et al., 2021 (65)	Coorte prospetivo	m= 11A	69	2A e 5 meses	Índia	ERA; AIJp-RF-; AIJo; AIJS; AIJp-RF+	MTX; GC intra- articulares	CHAQ; ACR 30/50; VAS médico; VAS;	ILAR, 2001

Barendregt et al., 2020 (34)	Coorte (prospetivo)	M= 13,4 A (coorte I) M=9 A (coorte II)	201: 113 AIJ inicial + 88 ID	6-12 meses	Países Baixos	AIJo; AIJp- RF-; AIJp-RF+; ERA; APJ; AIJi	MTX; ETN; MTX +iTNF $\alpha$ ; SSF;	Critérios de Wallace; ACRpedi (ajustado); JADAS <sub>10/71</sub> Critérios de <i>flare</i> : AJC $\geq$ 1 (Critério de Brunner 2002)	ILAR, 2001
Bojko 2017 (35)	Transversal	m=10A	170: 160 com AIJs (87 doença ativa) + 10 crianças saudáveis	Não aplicável	Ucrânia	AIJS; AIJo; AIJp-FR-	MTX; PDN; ADA; TCZ; ETN; SSF	JADAS <sub>27</sub>	ILAR -Durban 1997 -Edmonton 2001
Boyko et al., 2020 (36)	Coorte (prospetivo)	M= 8,6A	54 crianças AIJo-32 AIJp-12 AIJS-5 ERA-5	12 meses	Ucrânia	AIJo; AIJp; AIJS; ERA	ETN; SSF; MTX; MTX+ETN; MTX+ADA; MTX+ CLQ; MTX+TCZ;	Critérios de Wallace, 2011	ILAR -Durban 1997 -Edmonton 2001
Brix et. Al., (37)	Transversal	m= 4,6 A (LLA) m= 6 A (AIJs)	386: 150 (LLA); 236 (AIJs)	21 A	Países Nórdicos (Dinamarca, Noruega e Suécia)	AIJo; AIJp-FR-; AIJp-FR+; AIJS; ERA; APJ; AIJi	DMARDs		ILAR, 1997; Critérios de Diagnóstico LLA por biópsia medular

Brunner et al., 2024 (38)	RCT – análise <i>post hoc</i>	M=11,37 ± 4 A	219	21 meses	EUA, Argentina, Brasil, México, Espanha, Alemanha, Itália, França, Bélgica, Peru, Rússia, África do Sul	AIJp-FR-; AIJp-FR+; AIJo-e; AIJS; APJ; ERA; AIJo-p; AIJi	ABT; MTX; GC	Critérios ACR (AIJ); JADAS27-CRP	ILAR, 2001
Codes Méndez et Al., 2024 (39)	Transversal	M=11,42 A	25	Não aplicável	Espanha	AIJo; AIJp; ERA; AIJS	PDN; csDMARDs; bDMARDs	JADAS27; Critérios modificados da ACR (Anink et al.)	PRINTO 2019 ILAR, 2001
d'Angelo et al., 2023 (40)	Transversal	M= 11,8±4,7 A (AIJs) M= 8,77±4,7 A (controlos)	161: 55 (doença ativa); 56 (remissão); 50 (saudáveis)	12 a 18 meses	Itália	AIJns; AIJo-p; AIJo-e; AIJp-FR-; APJ; ERA; AIJp-FR+	MTX; ETN; ADA; IFX; MTX + ADA; MTX + ETN; AINES	Critérios de Wallace; JADAS27;	ILAR, 2001
d'Angelo et al., 2024 (66)	Coorte (prospetivo)	M= 10,2 A	60	18 meses	Itália (Chieti)	AIJo; AIJo-e; APJ; ERA	MTX; bDMARDS	JADAS27; Critérios de Wallace	ILAR, 2001
Foell et al., 2004 (41)	Coorte (prospetivo)	M= 6,3 A	25	12 a 36 meses	Alemanha	AIJo; AIJp; AIJS;	MTX	Critérios ACR	Critérios de Durban (ILAR /ACR 1997)
Foell et al., 2010 (42)	RCT	m=11A	364	34 meses	29 países	AIJo-p; AIJp-e; AIJp-FR-; AIJp-	MTX; AINES	Critérios Wallace; PhGA-CRP	ILAR, 2001; PRINTO 2019

						FR+; AIJS; ERA; APJ			
Foell et al., 2023 (43)	Coorte (retrospectivo e prospetivo)	M= [4,4; 6,8] A	615	Não específica do	Alemanha e Países Nórdicos	AIJS; AIJns	Não aplicável	_____	ILAR, 2001; CARRA
Frosch et al., 2009 (44)	Transversal	M= 9,1 A	258	Não aplicável	Alemanha	AIJS	ANK	_____	ILAR,2001; Critérios de diagnóstico padronizados para cada patologia;
Ganeva et al., 2021 (45)	Coorte (prospetivo)	m= [5; 10] A	266	12 meses	Alemanha	AIJo; AIJp-FR+; AIJp-FR+; ERA; APJ; AIJS; AIJi	MTX; SSF; GC; ETN; ADA; TCZ; CAN; ANK	cJADAS10	ILAR, 2001
Gerss et al. 2012 (46) [Foell et al., 2010 (42)]	Coorte (prospetiva)	m=11A	188	25 meses	Países Europeus	AIJo-p; AIJp; AIJS	MTX; GC; bDMARDs	PhGA-CRP; Critérios de Wallace et al. (2004)	PRINTO
Glerup et al., 2024 (47)	Coorte (prospetivo)	m= 6 A (no início)	510 (apenas 161 indivíduos finais)	18 A	Países nórdicos – Dinamarca, Suécia, Noruega e Finlândia	AIJS; AIJo-p; AIJo-e; AIJp-FR+; AIJp-FR-; APJ; ERA; AIJi	DMARDs	Critérios de Wallace (2004/2011) JADAS71 Critérios provisórios do ACR (2011) para CID; PhGA e PaGA;	ILAR, 2001

Hinze et al., 2019 (48)	Coorte (prospetivo)	M= 11,2 ±4,5 A	137	Até 14 meses	Estados Unidos da América e Alemanha	AIJo-e; AIJp-FR-; AIJp-FR+;	iTNFα; MTX; AINEs; GC	Critérios provisórios do ACR para CID; Critérios preliminares de flare (Brunner et al. 2002)	ILAR, 2001
Holzinger et al., 2012 (49)	Coorte (retrospetivo)	m= 11A	52	12 a 120 meses	Alemanha, Países Baixos e Reino Unido	AIJS	MTX; ANK; ETN; PDN; MP; AZT	Critérios de Wallace et al., (2004); JADAS71; Critérios preliminares de flare (Brunner et al., 2002); CHAQ	ILAR, 2001
Keskitalo et al., 2022 (50)	Coorte (prospetivo)	M= 6,6 ±4,3 A	87	18 meses	Finlândia	AIJo-p; AIJo-e; AIJp-FR-; AIJp-FR+; ERA; APJ	csDMARDs bDMARDs	_____	ILAR, 2001
Kostik et al., 2021 (51)	Transversal	m=4,0 A	117	Não aplicável	Rússia e Japão	AIJns	AINEs; MTX; bDMRDs	_____	ILAR, 2001
La et al., 2021 (52)	Coorte (prospetivo)	m=12,6 A (AIJs) m=26,2 A (controlo)	92: 81 (AIJs); 11 (Controlos)	2A	Bélgica	AIJS; AIJo-p; AIJo-e; AIJp-FR+; AIJp-FR-; ERA	MTX; bDMARDs; GC	Critérios ACR 2002/2011 JADAS10-CRP DAS28-CRP	ILAR, 2001

Lovell et al., 2013 (53)	RCT	M=12,6 A	24	2 A	EUA; Alemanha; Israel;	AIJS	RIL; MTX; PDN; AINEs	ACR-pedi (30/50/70) Critérios Wallace et al. (2004)	ILAR, 2001
Ogbu et al., 2024 c 359 (54)	RCT	M=13 A	166	18 semanas	EUA, Israel, Argentina, Itália, Canadá e outros	AIJp-RF+; AIJp-RF-; AIJo-e; APJ; ERA; AIJS	TOF; MTX; GC	Critérios ACR da AIJ (30/50/70/90); JADAS27	ILAR, 2001
Parackova et al., 2022 (55)	Coorte (prospetivo)	M= 12,65 A (AIJs) M= 11,44 A (controlo)	46: 20 (AIJs); 26 (controlo)	6 meses	Chéquia	AIJo; AIJo-e; AIJp; ERA	AINEs; csDMARD; GC	JADAS27	ILAR, 2001
Park et al., 2022 (56)	Transversal	M=9,13 A	1110	6 A	Alemanha	AIJS	AINEs; GC; bDMARDs	_____	ILAR, 2001
Rahman et al., 2014 (57)	Coorte (prospetivo)	M=15,2±2,7 A	69	4 meses	Índia	ERA	AINEs; MTX; PDN; SSF; HCQ	Critérios de Wallace et al. (2006)	ILAR, 2001
Remthang puii et al., 2023 (58)	Transversal	M=9 A	50	16 meses	Índia	AIJp-FR-; AIJo; AIJS; ERA; AIJ-FR+	Não foram referidos fármacos	JADAS27	ILAR, 2001
Romano et al., 2021 (59)	Transversal	m=10,6A	50: 30 (AIJs); 20 (controlos saudáveis)	6 meses	Itália	AIJo-p; AIJo-e; AIJp-RF+; AIJp-RF-; ERA; APJ	GC; DMARDs; bDMARS	Critérios de Wallace 2004; OMERACT	ILAR, 2001

Rothmund et al., 2014 (60) [Gerss et al. 2012 (46) e Foell et al., 2010 (42)]	RCT	m=11 A	188	Máximo 12 meses	Alemanha, Itália, Holanda, Reino Unido, Israel, França, Portugal e Brasil.	AIJS	MTX		ILAR, 2001
Schulze zur Wiesch et al., 2004 (61)	Coorte (prospetivo)	M=12,6 A	29 (20 raparigas, 9 rapazes)	2,9 A	Alemanha	AIJo; AIJp	MTX; AINEs	Critérios ACR (1981); CHAQ; PhGA; Critérios de Flare ACR (2002); PaGA; VAS	ILAR, 1995
Shenoi et al., 2015 (62)	Transversal	m =3,6 A [1,8-3,7] (AIJns) m =5,55 A [3,6-11,5] (AIJS)	20 (10 AIJS; 10 AIJS não febril)	2 A	EUA	AIJS	ANK; PDN; MTX; TCZ; Ciclosporina		ILAR, 2001
Sumner et al., 2022 (67)	Coorte (retrospetivo)	m= 9,11 (5,97-12,2) A	104 (79 raparigas; 25 rapazes)	27 meses	Reino Unido	AIJo; AIJp-FR <sup>+</sup> ; AIJS; AIJp-FR <sup>+</sup> ; APJ; ERA	MTX	Critérios de Wallace (2004)	ILAR, 2001
Xia et al., 2017 (63)	Coorte (retrospetivo)	m= 8,2A	130	15 meses	China	AIJS; AIJp	MTX	Critérios de Wallace (2004)	ILAR, 2001
Yasin et al., 2020 (64)	Transversal	M= 10 ± 5,8 A	40 (24 rapazes; 16 raparigas)	Pontual	EUA e Suíça	AIJS	Não aplicável	Critérios ACR/EULAR de 2016 para MAS; Critérios de Wallace (2004)	ILAR, 2001

**Legenda:** A-Anos; ACR- *American College of Rheumatology*; ACRpedi- *Pediatric American College of Rheumatology*; ADA- Adalimumab; AIJi- Artrite idiopática juvenil indiferenciada; AIJns- Artrite idiopática juvenil não sistêmica; AIJo- Artrite idiopática juvenil oligoarticular; AIJo-e - Artrite idiopática juvenil oligoarticular estendida; AIJo-p - Artrite idiopática juvenil oligoarticular persistente; AIJp- Artrite idiopática juvenil poliarticular; AIJp-FR- Artrite idiopática juvenil poliarticular fator reumatoide negativo; AIJp-FR<sup>+</sup>- Artrite idiopática juvenil poliarticular fator reumatoide positivo; AIJs- Artrites idiopáticas juvenis; AIJS- Artrite idiopática juvenil sistêmica; AINEs- Anti-inflamatórios não esteroides; AJC- *Active joints count*; ANK- Anakinra; APJ- Artrite psoriática juvenil; AZT- Azitromicina; bDMARDs- Fármacos biológicos modificadores da doença reumática; CAN- Canakinumab; CARRA- Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance; CHAQ- Childhood Health Assessment Questionnaire; CID- Doença clinicamente inativa; cJADAS10- *Clinical Juvenile Arthritis Disease Activity Score 10 joints*; CLQ- Cloroquina; csDMARD- Fármacos sintéticos convencionais modificadores da doença reumática; DAS28-CRP- Disease Activity score in 28 joints with C reactive protein; DMARDs- Fármacos modificadores da doença reumática; ERA- Artrite relacionada com a entesite; ETN- Etanercept; EULAR- *European Alliance of Associations for Rheumatology*; iTNF $\alpha$ - Inibidores do fator de necrose tumoral alfa; GC- Glucocorticoides; GOL- Golimumabe; HCQ- Hidroxicloroquina; ID- Doença inativa; IFX- Infliximab; ILAR- *International League of Associations for Rheumatology*; JADAS10- *Juvenile Arthritis Disease Activity Score 10 joints*; JADAS10-CRP- *Juvenile Arthritis Disease Activity Score 10 joints with C reactive protein*; JADAS27- *Juvenile Arthritis Disease Activity Score 27 joints*; LLA- Leucemia linfoblástica aguda; M- Média; m- mediana; MAS- Síndrome de ativação macrofágica. MP- Metilprednisolona; MTX-Metrotexato; PaGA- *Patient's/Parent's Global Assessment*; PDN-Prednisolona; PhGA- *Physician's global assessment of disease activity*; PhGA-CRP- *Physician's Global Assessment combined with C-reactive protein*; RCT- Ensaio clínico randomizado controlado; RIL- Riloncept; SSF- Sulfassalazina; TCZ- Tocilizumab; TOF- Tofacitinib; VAS- Visual Analogue Scale; VAS médico- Visual Analogue Scale do médico.

**Apêndice 3. Avaliação da qualidade dos artigos incluídos após seleção por texto integral****Tabela 14** - Avaliação de qualidade dos artigos incluídos após seleção por texto integral com aplicação do instrumento NHLB

ID estudo	Q <sub>1</sub>	Q <sub>2</sub>	Q <sub>3</sub>	Q <sub>4</sub>	Q <sub>5</sub>	Q <sub>6</sub>	Q <sub>7</sub>	Q <sub>8</sub>	Q <sub>9</sub>	Q <sub>10</sub>	Q <sub>11</sub>	Q <sub>12</sub>	Q <sub>13</sub>	Q <sub>14</sub>	Risco de Viés
Al-Bassam et al., 2020 CC (30)	S	S	N	S	S	S	N	S	N	S	N	NR	-	-	Intermédio
Alberdi-Saugstrup et al., 2017 c (31)	S	S	N	S	NA	S	S	S	S	N	S	NR	N	S	Intermédio
Aljaberi et al., 2020 T (29)*	S	S	NR	S	N	N	S	S	S	N	S	N	NA	N	Alto
Anink et al., 2015 c (32)	S	S	S	S	N	S	S	S	S	P	S	S	S	S	Baixo
Backlund et al., 2021 T (33)	S	S	S	S	N	NA	NA	S	S	N	S	N	NA	S	Baixo
Bagri et al., 2021 c (65)	S	S	S	S	S	S	S	N	S	S	PN	S	S	S	Intermédio
Barendregt et al., 2020 c (34)	S	S	S	S	N	S	S	S	S	N	S	PN	S	P	Intermédio
Bojko, 2017 T (35)	S	S	S	N	S	NR	N	S	NA	S	S	NR	NA	N	Intermédio
Boyko et al., 2020 c (36)	S	S	S	S	N	S	S	S	S	N	S	N	S	N	Intermédio
Brix et al., 2023 T (37)	S	S	S	S	N	N	N	S	S	N	S	S	NA	S	Baixo
Brunner et al., 2024 RCT (38)	N	N	N	N	S	N	S	N	S	S	S	N	N	S	Intermédio
Codes-Méndez et al., 2024 T (39)	S	S	S	S	N	S	NA	S	S	N	S	NR	NA	N	Intermédio
d'Angelo et al., 2023 T (40)	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S	NR	N	S	Intermédio
d'Angelo et al., 2024 c (66)	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S	S	N	S	Intermédio
Foell et al., 2004 c (41)	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	S	NR	S	N	Intermédio
Foell et al., 2010 RCT (42)	S	S	N	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	Baixo
Foell et al., 2023 c (43)	S	S	S	S	N	S	NA	S	S	N	S	N	NA	N	Intermédio
Frosch et al., 2009 T (44)	S	S	NR	S	N	N	N	S	S	N	S	NR	NA	N	Intermédio
Ganeva et al., 2021 c (45)	S	S	S	S	N	S	S	S	S	P	S	N	S	P	Intermédio
Gerss et al., 2012 c (46)	S	S	S	S	N	S	S	S	S	N	S	S	S	S	Intermédio
Glerup et al., 2024 c (47)	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S	NR	S	S	Baixo
Hinze et al., 2019 c (48)	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S	S	S	ND	Baixo
Holzinger et al., 2012 c (49)	S	S	NR	S	N	S	S	S	S	S	S	S	NR	N	Intermédio
Keskitalo et al., 2022 c (50)	S	S	S	S	N	S	S	S	S	N	S	N	S	S	Intermédio

Kostik et al., 2021 T (51)	S	S	S	S	N	S	N	S	S	N	S	ND	NA	S	Intermédio
La et al., 2021 c (52)	S	S	ND	S	N	S	S	S	S	S	S	ND	S	N	Intermédio
Lovell et al., 2013 RCT (53)	S	S	P	S	NR	S	N	S	S	S	S	N	S	P	Intermédio
Ogbu et al., 2024 RCT (54)	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S	N	S	S	Baixo
Parackova et al., 2022 c (55)	S	S	NR	S	N	S	S	N	S	N	S	N	S	N	Intermédio
Park et al., 2022 T (56)	S	S	P	S	N	S	S	S	S	N	S	N	NA	P	Intermédio
Rahman et al., 2014 c (57)	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S	NA	NR	N	Intermédio
Remthangpuii et al., 2023 T (58)	S	S	S	S	S	N	NA	S	S	N	S	NR	NA	N	Intermédio
Romano et al., 2021 T (59)	S	S	S	S	N	N	N	S	S	N	S	S	NA	N	Intermédio
Rothmund et al., 2014 RCT (60)	S	S	S	S	N	S	S	S	S	N	S	NR	S	S	Baixo
Schulze zur Wiesch et al., 2004 c (61)	S	S	NR	S	N	S	S	S	S	S	S	S	NR	N	Intermédio
Shenoi et al., 2015 T (62)	S	S	ND	S	N	S	S	S	S	N	S	ND	S	S	Intermédio
Sumner et al., 2022 c (67)	S	S	NR	S	N	S	S	S	S	N	S	N	S	N	Intermédio
Xia et al., 2017 c (63)	S	S	NR	S	N	N	N	S	S	N	S	N	NA	N	Intermédio
Yasin et al., 2020 T (64)	S	S	ND	S	N	N	N	S	S	N	S	ND	NA	N	Intermédio

**Legenda:** \* Excluído após avaliação de qualidade

C- Estudo de Coorte; CC- Estudo caso controlo; N- Não; NA- Não aplicável; ND- Não determinado; NR – Não reportado; P – Parcialmente; PN- Provavelmente não; Q- Questão; RCT- Ensaio clínico randomizado controlado; S- Sim; T- Estudo transversal



## 8. Anexos

### Anexo 1- Critérios de Classificação ILAR, de 2001, para Artrite Idiopática Juvenil

TABLE 1. International League of Associations for Rheumatology classification of subtypes of juvenile idiopathic arthritis (4)

Type	Definition and Exclusion $\beta$
Systemic onset JIA	Fever of $\geq 2$ weeks and arthritis in $\geq 1$ joint, plus one or more of the following: 1. Evanescent, non-fixed erythematous rash 2. Generalized lymph node enlargement 3. Hepatomegaly, splenomegaly, or both 4. Serositis Exclusion: a, b, c, d
Oligoarthritis onset JIA	Arthritis affecting $\leq 4$ joints during the first 6 months. Exclusion: a, b, c, d, e
Persistent oligoarthritis	Affecting $\leq 4$ joints throughout the disease
Extended oligoarthritis	Affecting $>4$ joints after the first 6 months
Polyarthritis Onset JIA	Arthritis affecting $\geq 5$ joints during the first 6 months
Rheumatoid factor negative	RF negative Exclusion: a, b, c, d, e
Rheumatoid factor positive	RF positive at least two times 3 months apart Exclusion: a, b, c, e
Psoriatic arthritis	Arthritis and psoriasis or arthritis and at least two of the following: dactylitis, nail pitting or onycholysis, psoriasis in a first-degree relative Exclusion: b, c, d, e
Enthesitis-related arthritis	Arthritis and enthesitis, or arthritis, or enthesitis, with at least two of the following: presence/history of sacroiliac joint tenderness and/or lumbosacral pain, presence of HLA-B27 antigen, onset of arthritis in a male $>6$ years old, acute anterior uveitis. History of one of the following in a first-degree relative: ankylosing spondylitis, enthesitis-related arthritis, sacroiliitis with inflammatory bowel disease, Reiter syndrome, or acute anterior uveitis Exclusion: a, d, e
Undifferentiated arthritis	Fulfils none of the above subsets or fulfils more than one of the above subsets

HLA: human leukocyte antigen; RF: rheumatoid factor; JIA: juvenile idiopathic arthritis;  $\beta$ exclusion criteria for JIA: (a) psoriasis or a history of psoriasis in the patient or first-degree relative; (b) arthritis in an HLA-B27-positive male beginning after the sixth birthday; (c) ankylosing spondylitis; enthesitis-related arthritis; sacroiliitis with inflammatory bowel disease; Reiter syndrome; or acute uveitis - history of one of these or in first-degree relative; (d) presence of immunoglobulin M rheumatoid factor on at least two occasions at least 3 months apart; (e) presence of systemic JIA in the patient

Figura 5- Critérios de Classificação das AIJs de acordo com a ILAR, de 2001. Adaptado de (5)