Tratamento das entesopatias

Parte 2 – Tratamento medicamentoso

**Marcelo de Medeiros Pinheiro¹, Cristiano Barbosa Campanholo²,
Rodrigo Luppino Assad³, Percival Degraça Sampaio-Barros⁴, Carla Gonçalves Schahin Saad⁵**

DOI: <https://doi.org/10.46833/reumatologiasp.2020.19.4.87-93>

Resumo O tratamento das entesopatias é baseado no controle da dor e inflamação, mas também na restauração da função e mobilidade, redução de recidivas e melhora da qualidade de vida dos pacientes. De modo geral, a identificação da possível etiologia do quadro entesopático (mecânico vs. inflamatório vs. superposição entre eles, por exemplo) é crucial para a tomada de decisão e os princípios biomecânicos individuais e o conhecimento fisiopatológico do funcionamento e reparo da êntese irão nortear as estratégias terapêuticas. Além disso, é preciso avaliar os principais diagnósticos diferenciais, a fim de direcioná-lo para o controle da doença de base, sobretudo em doenças sistêmicas, como as espondiloartrites, doença por depósito de pirofosfato de cálcio, doença renal crônica, DISH ou síndrome metabólica/obesidade, bem como para causas infecciosas ou genéticas. Outra importante classificação é determinar se o quadro é agudo, crônico ou recorrente, e se há algum fator predisponente que possa ser identificado e modificável. Abordando especificamente o tratamento farmacológico das entesopatias, os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) são as medicações de primeira escolha e as infiltrações periarticulares, guiadas por imagem de preferência, são a segunda estratégia na prática clínica. Naquelas relacionadas às espondiloartrites, incluindo entesite e dactilite, uma abordagem mais alvo-específica pode ser usada, incluindo o uso de medicações modificadoras do curso de doença (MMCDs) e os imunobiológicos, tais como bloqueadores do TNF α , IL-17 e IL-23 e os inibidores das JAKs, associados à abordagem não farmacológica, sobretudo redução de peso e reabilitação.

Unitermos Entesopatias. Entesites. Espondiloartrites. Tratamento medicamentoso. Procedimentos.

O tratamento das entesopatias tem como principal premissa o controle da dor e inflamação, mas também a restauração da função e mobilidade, redução de recidivas e melhora da qualidade de vida dos pacientes.

Dentro deste contexto, o conhecimento biomecânico do funcionamento e dos mecanismos de reparo das ênteses irão permitir a identificação das possíveis etiologias do quadro entesopático (mecânico vs. inflamatório vs. superposição entre eles, por exemplo),

1. Assistente-doutor, chefe do Setor de Espondiloartrites da Disciplina de Reumatologia da Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp). Coordenador da Comissão de Espondiloartrites da Sociedade Brasileira de Reumatologia. Presidente da Sociedade Paulista de Reumatologia.
2. Médico assistente da Disciplina de Reumatologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Coordenador da Comissão de Artrite Psoriásica da Sociedade Brasileira de Reumatologia.
3. Médico assistente da Disciplina de Reumatologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP).
4. Assistente-doutor da Disciplina de Reumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Coordenador do Registro Brasileiro de Reumatologia (2006-2020). Membro do Advisory Board do ASAS.

5. Assistente doutora da Disciplina de Reumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Correspondência: Dr. Marcelo de Medeiros Pinheiro, e-mail: mpinheiro@uol.com.br.

Como citar este artigo: Pinheiro MM, Campanholo CB, Assad RL, Sampaio-Barros PD, Saad CGS. Tratamento das entesopatias. Parte 2 – Tratamento medicamentoso. Rev Paul Reumatol. 2020 out-dez;19(4):87-93. DOI: <https://doi.org/10.46833/reumatologiasp.2020.19.4.87-93>.

Os autores não contaram com apoio financeiro.

Os autores declaram não ter interesses associativos, comerciais, de propriedade ou financeiros que representem conflito de interesse nos produtos e empresas descritos neste artigo.

permitindo que se estabeleçam estratégias terapêuticas específicas e individualizadas. Um controle adequado das doenças de base também é muito importante, sobretudo nas doenças sistêmicas, que incluem as espondiloartrites (EpAs), doença por depósito de pirofosfato de cálcio, doença renal crônica, hiperostose esquelética idiopática difusa (DISH), diabetes *mellitus*, síndrome metabólica/obesidade e hipermobilidade, além das causas infecciosas ou genéticas¹⁻². A determinação do curso (agudo, crônico ou recorrente), da topografia (insercional ou não insercional) e da presença de fatores predisponentes que possam ser identificados e modificáveis (particularmente aqueles biomecânicos) completam os dados para a tomada da decisão terapêutica (Figura 1).

Abordando especificamente o tratamento farmacológico das entesopatias, os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) são as medicações de primeira escolha. Eles podem ser usados em dose plena e por adequado intervalo de tempo para a resolução dos sintomas, juntamente com as medidas não medicamentosas, como perda de peso³, remoção dos fatores biomecânicos perpetuadores do processo e reabilitação. Em geral, o intervalo de uso é de 7-14 dias, mas pode ser estendido em casos mais graves ou refratários, com a ponderação de eficácia e segurança, sobretudo nas entesites relacionadas com as EpAs. Mais recentemente, a eficácia e segurança dos AINEs foram abordadas nas recomendações brasileiras para o tratamento das EpAs axiais⁴. Embora o efeito dessa classe de medicações não tenha sido avaliado especificamente com relação à entesite em estudos clínicos randomizados, particularmente como desfecho primário, foi considerado importante estabelecer uma recomendação específica (rec. 3) orientando o uso dos AINEs nas entesites, baseando-se em estudos feitos em pacientes com APs, na opinião de especialistas e na análise *pós-hoc*⁵⁻⁸.

Cursos rápidos de glicocorticosteroides (prednisona ou equivalente, por via oral, ou betametasona, por via intramuscular), também podem ser usados em pacientes que não responderam ou tenham contraindicações aos AINEs.

As infiltrações periarticulares são a segunda estratégia na prática clínica. Usa-se, em geral, a betametasona, e o procedimento

pode ser feito às cegas, tais como em pacientes com a síndrome dolorosa do grande trocânter, bursite anserina, epicondilite ou tendinopatia do supraespinhal. Nos casos de entesite insercional de calcâneo, recomenda-se que o procedimento seja feito por médico habilitado e bem treinado e, de preferência, guiado por imagem, como o ultrassom, devido ao risco de rotura tendínea⁹⁻¹⁰.

Naquelas relacionadas às espondiloartrites, incluindo entesite e dactilite, uma abordagem mais alvo-específica pode ser usada, incluindo o uso de medicações modificadoras do curso de doença (MMCDs) e os imunobiológicos, tais como bloqueadores do TNF α , IL-17, IL-12/23 e IL-23, e os MMCD alvo-específicos, como inibidores das JAKs (Figura 2), e tem sido recomendados por diversas sociedades nacionais (Sociedade Brasileira de Reumatologia¹¹) e internacionais (GRAPPA⁵, EULAR⁶, ACR/National Psoriasis Foundation¹² e American Academy of Dermatology^{13,14}). No entanto, é importante ressaltar que nenhum ensaio clínico pi-

FIGURA 2 Tratamento medicamentoso nas espondiloartrites/artrite psoriásica.

MMCDs: medicamentos modificadores do curso de doença.

FIGURA 1 Entesopatias – Abordagem global e tomada de decisão.

MMSS: membros superiores; MMII: membros inferiores; AVDs: atividades da vida diária; AIVDs: atividades instrumentais da vida diária.

votal com essas medicações usou esses dois domínios (entesite e dactilite) como desfechos primários. Em todos eles, foram objetivos secundários ou exploratórios e se basearam mais em estudos clínicos em pacientes com APs. Outro aspecto a ser considerado é que eles usaram diferentes instrumentos clínicos para a definição de ambos os desfechos, bem como distintas medidas de avaliação de resposta¹⁵, dificultando a homogeneização dos achados e a impossibilidade de comparação do tamanho do efeito.

Para a entesite propriamente dita e baseando-se na escassez de evidências sobre a eficácia de MMCDs sintéticos convencionais (sc), a orientação é prescrever imunobiológicos (MMCDb) ou MMCDs alvo-específicos na resposta inadequada ou toxicidade/contraindicações aos AINEs. No entanto, na presença de manifestações articulares, como dactilite e artrite, ou atividade cutânea, ocular ou intestinal, o uso de MMCDs convencionais pode ser uma alternativa eficaz, tanto em monoterapia como em combinação.

O papel benéfico do metotrexato (MTX) sobre o domínio cutâneo, artrite periférica, dactilite e a maior probabilidade de alcançar a mínima atividade de doença tem sido demonstrado desde os primeiros dados dos estudos TICOPA (*Tight Control of PsA*) e MIPA (*Methotrexate in Psoriatic Arthritis study*). Por outro lado, os resultados sobre a entesite propriamente dita não são robustos¹⁶⁻¹⁹ e, provavelmente, não demonstraram eficácia com relação a esse domínio até o momento. Além disso, não

tem sido demonstrado qualquer efeito adicional na combinação com os inibidores do TNF- α ²⁰. No entanto, um interessante estudo polonês mostrou o papel do MTX em reduzir a espessura do tendão extensor dos dedos (entesopatia da interfalângica distal com doença ungueal) em pacientes com psoríase, mas não naqueles com APs²¹. Com relação à leflunomida, ciclosporina A e sulfassalazina, os poucos dados disponíveis exploraram basicamente o desfecho artrite periférica¹⁶, não existindo dados sobre a entesite e dactilite, nem para progressão radiográfica.

No que diz respeito aos imunobiológicos, os principais resultados das primeiras 24 semanas relacionados à entesite e à dactilite estão mostrados nos Quadros 1, 2, 3, 4 e 5. Em geral, o tempo médio para resolução completa ficou entre 60-90 dias e mais de 160 dias para o placebo, sugerindo rapidez de ação e efeito sustentado²². Após 52 e 104 semanas, a resolução completa desses achados tende a alcançar mais de 65% e 80% dos pacientes, respectivamente²²⁻²⁵. De modo interessante, 80-90% dos pacientes sem entesite, no período da inclusão, permaneceram sem ela ao final do segundo ano de seguimento. Achados semelhantes têm sido observados com a dactilite²⁵.

Além dos desfechos clínicos, os dados do ustequinumabe e secuquinumabe mostraram redução dos escores ultrassonográficos de entesopatia inflamatória subclínica e da artrite inflamatória subclínica pela ressonância magnética em pacientes com

QUADRO 1 Imunobiológicos anti-TNF – entesite nas espondiloartrites/artrite psoriásica.

AGENTE	ESCORE	DESFECHO (DEFINIÇÃO)	TRIAL	EFICÁCIA EM 24 SEMANAS
IFX	Entesopatia Aquiles e fâscia plantar	Exploratório (resolução, sim ou não)	IMPACT 2	20 vs. 37% (p=0,002)
ADA	4-point	Exploratório (mudança média)	ADEPT	> resposta do que placebo, mas não significativa
ETA	SPARCC	Secundário (resolução completa)	SEAM	53% vs. 43% (p<0,05)
CZP	LEI	Secundário (mudança média)	RAPID-PsA	-1,8 vs. -1,1 p=0,003
GOL SC IV	MASES modificado LEI	Secundário (resolução e mudança)	GO-reveal	60 vs. 12% (p<0,001) -2,1 vs. -1,1 (p<0,001)

ADA: adalimumabe; IFX: infliximabe; ETA: etanercepte; GOL: golimumabe; CZP: certolizumabe; SC: subcutâneo; IV: intravenoso.

QUADRO 2 Imunobiológicos não anti-TNF – entesite nas espondiloartrites/artrite psoriásica.

AGENTE	ESCORE	DESFECHO (DEFINIÇÃO)	TRIAL	EFICÁCIA EM 24 SEMANAS
UST	PsA-mod MASES	Exploratório (mudança média)	PSUMMIT 1 e 2	-45%; p=0,0019
GUS	LEI	Secundário (resolução completa)	Fase 2	57% vs. 29% (p<0,01)
IXE	LEI SPARCC	Secundário (resolução completa)	SPIRIT P1 H2H (vs. ADA)	35% vs. 22% (p=0,08) 57% vs. 45%
SEK	LEI	Secundário (resolução completa)	FUTURE 2	48,2% vs. 21,5% (p<0,01)
ABATA	LEI	Exploratório (mudança média)	Fase 3	32,9 vs. 21,2% (NS)

UST: ustequinumabe; GUS: guselcumabe; IXE: ixequizumabe; SEK: secuquinumabe; ABATA: abatacepte.

psoríase moderada a grave, sem sintomas musculoesqueléticos, sugerindo a possibilidade de que essas medicações possam impedir a progressão da doença²⁶.

Não existe tratamento hierarquizado para o uso de imunobiológicos em pacientes com APs e há poucos estudos cabeça-cabeça (*head-to-head*). Até o momento, apenas dois desses estudos foram publicados comparando o adalimumabe com secuquinumabe²⁷, e ixequizumabe²⁸, mas não encontraram diferença significativa entre os agentes com relação à entesite, avaliadas pelo LEI e SPARCC, na semana 52. Simons *et al.* avaliaram 17 ensaios clínicos randomizados para comparar a eficácia dos inibidores (i) do TNF α , IL12/23 (ustequinumabe), IL17 (secuquinumabe, ixequizumabe) e CTLA4Ig (abatacepte) no que diz respeito à entesite e dactilite. Para o desfecho entesite, os iTNF α e iIL17 tiveram melhor eficácia do que os demais agentes. Com relação à dactilite, somente iTNF e iIL17 foram significativos²⁹.

Com relação aos novos medicamentos para o tratamento da APs, o guselcumabe, um anticorpo monoclonal contra a IL-23, mostrou resultados positivos para a entesite quando comparado ao grupo placebo³⁰, assim como o upadacitinibe, um inibidor de Janus Kinase 1 (JAK1), incluindo pacientes com resposta inadequada aos MMCDsc³¹ quanto os MMCDh³².

Recentemente, Araujo *et al.* avaliaram 51 pacientes com APs e entesite ativa, por meio de estudo aberto, randomizado e controlado, prospectivo, usando o SPARCC e a resolução completa como desfecho primário. Após 24 semanas, cerca de 75% daqueles que receberam ustequinumabe e pouco mais de 40% dos que usaram iTNF α ($p=0,018$) alcançaram o objetivo do estudo. Assim, houve resposta superior com relação à entesite e lesões de pele, mas não para a artrite³³. No entanto, é importante ressaltar diversas limitações do estudo ECLIPSA, sobretudo o delineamento aberto e o tamanho amostral.

QUADRO 3 Tratamento alvo-específico – entesite nas espondiloartrites/artrite psoriásica.

AGENTE	ESCORE	DESFECHO (DEFINIÇÃO)	TRIAL	EFICÁCIA EM 24 SEMANAS
APR	MASES	Secundário (resolução completa)	PALACE 1	33,6% vs. 14,4% ($p<0,001$)
TOFA	LEI	Secundário (mudança média)	OPAL Broaden OPAL Beyond	-1,5

APR: apremilaste; TOFA: tofacitinibe.

QUADRO 4 Tratamento anti-TNF – dactilite nas espondiloartrites/artrite psoriásica.

AGENTE	DEFINIÇÃO	DESFECHO	EFICÁCIA EM 24 SEMANAS
IFX	Sim ou não	Exploratório	12 vs. 34% ($p<0,001$)
ADA	Escala 0-3 (dedos mãos e pés)	Exploratório	> placebo (NS)
ETA	Escala 0-3 (dedos mãos e pés)	Secundário	84,5%
CZP	LDI	Secundário	-53,5% vs. -22 ($p<0,001$)
GOL			
SC	Escala 0-3 (dedos mãos e pés)	Exploratório	100 vs. 42% ($p<0,09$)
IV			-8,2 vs. -5,0 ($p<0,001$)

ADA: adalimumabe; IFX: infliximabe; ETA: etanercepte; GOL: golimumabe; CZP: certolizumabe; SC: subcutâneo; IV: intravenoso.

Pinheiro MM. Comunicação pessoal do autor.

QUADRO 5 Tratamento não anti-TNF – dactilite nas espondiloartrites/artrite psoriásica.

AGENTE	DEFINIÇÃO	DESFECHO	EFICÁCIA EM 24 SEMANAS
UST	Escala 0-3 (dedos mãos e pés)	Exploratório	-75%; $p=0,0003$
GUS	Escala 0-3 (dedos mãos e pés)	Secundário	-100 vs. 33% ($p<0,001$)
IXE	LDI	Secundário (resolução completa)	75% vs. 21% ($p=0,002$)
SEK	Sim ou não	Secundário (resolução completa)	56,5% vs. 14,8% ($p=0,0056$)
ABATA	LDI	Exploratório (resolução completa)	44,3 vs. 34% (NS)
TOFA	Dactylitis severity score	Secundário	-6,0

UST: ustequinumabe; GUS: guselcumabe; IXE: ixequizumabe; SEK: secuquinumabe; ABATA: abatacepte; TOFA: tofacitinibe.

Pinheiro MM. Comunicação pessoal do autor.

Um outro detalhe clínico ao tomar a decisão de tratamento da entesite e dactilite relacionadas às EpAs, é ponderar se existem outros pontos, como envolvimento axial, articular periférico ou manifestações extra-articulares. De modo geral, todos os iTNFs e iIL17 têm eficácia nos quadros axiais. Por outro lado, uestequinmabe, risanquizumabe, abatacepte, iIL-6 e apremilaste não tiveram significância estatística. Abatacepte, iIL-6 (clazaquizumabe em APs e tocilizumabe em EA) e apremilaste não funcionaram em entesites. Desse modo, essas medicações não devem ser usadas em pacientes com entesites e concomitância com quadro axial. Apremilaste só teve eficácia para artrite (Quadro 6).

No entanto, apesar de todo esse arsenal terapêutico de combate à inflamação, alguns pacientes ainda mantêm dor e as síndromes de amplificação dolorosa, incluindo a fibromialgia, precisam ser consideradas e tratadas, embora o diferencial seja um desafio na prática clínica³⁴. Recentemente, Fiorenza *et al.*³⁵ descreveram a dificuldade no manejo clínico em pacientes com APs ao comparar pacientes com APs (CASPAR, 2006), fibromialgia (critérios de 2016) e a concomitância entre ambas, por meio de clinimetria (LEI e MASES) e US (Escore GUESS) com *power* Doppler. Observaram elevada prevalência de entesopatia ultrassonográfica nos três grupos (43%, 50,8% e 51,3%, respectivamente). No entanto, as alterações da êntese propriamente dita foram detectadas em 77%, 35% e 74%, respectivamente, independente do elevado BASDAI, ASDAS e escore clínico de entesite. Esses achados podem ser úteis na tomada de decisão de tratamento entre trocar, associar medicações ou modificar totalmente a estratégia de tratamento para a implementação de moduladores centrais da dor.

Por outro lado, alguns estudos mais recentes questionam os exames de imagem para diferenciar essas duas condições, uma vez que apontam para a perda de correlação entre eles (US ou RM e a clínica⁴⁵). Assim, alguns autores têm proposto o termo “entesalgia” para definir esses pontos dolorosos onde não se consegue determinar os achados inflamatórios propriamente ditos e, muitas vezes, estão associados à fadiga, distúrbios do sono e espectro fibromiálgico (“fibromyalgianess”), presente em 15-30% dos pacientes com doenças reumáticas e dor crônica e menor probabilidade de alcançar a remissão.

PERSPECTIVAS

Embora sem indicações formais de bula (*off-label*), alguns agentes terapêuticos podem ser usados em casos difíceis ou em situações de refratariedade, particularmente nas doenças relacionadas aos

depósitos de cristais, tais como o anakinra³⁶ (um antagonista direto do receptor da IL-1, mas ainda sem comercialização no Brasil) e a colchicina³⁷, por meio do potencial bloqueio da IL-1. Existem estudos controlados do anakinra em artrite pelos cristais de monourato de sódio³⁸, mas não em pacientes com artrite ou entesopatias por depósito de pirofosfato de cálcio^{39,40}. Com relação aos depósitos de hidroxiapatita, algumas séries de casos mostram benefícios em casos refratários ou na impossibilidade de tratamento convencional com AINEs ou glicocorticosteroides para casos de artrite, mas não de entesopatias propriamente ditas⁴¹⁻⁴². Apesar da ausência de ensaios clínicos controlados e randomizados de qualidade com a colchicina para as entesopatias, ela pode ser usada em casos refratários ou recorrentes e refratários aos AINEs e corticosteroides. Por outro lado, podem ser usados em casos de entesopatias relacionadas à febre familiar do mediterrâneo⁴³⁻⁴⁵.

Importante ressaltar que não existem orientações baseadas em evidências do uso dessas medicações nas EpAs axiais e periféricas e, portanto, elas não deveriam ser recomendadas. Tan *et al.*⁴⁶, em pequeno estudo piloto com 9 pacientes com EA e curta duração (três meses de seguimento), demonstraram melhora clínica da entesite e dos parâmetros de sacroilite pela ressonância magnética. No entanto, o uso foi abandonado pela falta de resposta ao longo do tempo e em séries maiores.

Diversos procedimentos têm sido usados para o tratamento das entesopatias *lato sensu*, tais como o plasma rico em plaquetas (PRP) e a terapia por ondas de choque (TOC), sobretudo pelos ortopedistas. O PRP tem evidências para tendinopatias, tais como epicondilites, tendinopatia de calcâneo, bursite anserina, extensor radial do carpo e do supraespinhal⁴⁷⁻⁵². Alguns trabalhos experimentais em ratos e coelhos mostraram regeneração de tenócitos danificados e da própria êntese de fibrocartilagem do tendão de Aquiles com o uso do PRP^{53,54}. Embora pareça promissor para o alívio da dor e melhora da função, existe elevada taxa de vieses e do grau de incertezas⁵⁵⁻⁶⁰. Com relação à TOCE, ver artigo “Tratamento das entesopatias: Parte 1 – Abordagem não farmacológica e reabilitação”.

Intervenções cirúrgicas são indicadas em casos selecionados, particularmente no contexto ortopédico e mecânico ou naqueles com rotura completa e prejuízo funcional ou dor intratável⁶¹.

Mais recentemente, tem havido grandes avanços na bioengenharia de tecidos para melhorar a integração da interface osso-tendão e a regeneração das entesopatias⁶²⁻⁶⁵, bem como o uso de terapia celular e de fatores de crescimento específicos em modelos animais.

QUADRO 6 Eficácia relevante dos imunobiológicos e terapia alvo-específica nos desfechos relacionados com as espondiloartrites.

AGENTE	ARTRITE PERIFÉRICA	AXIAL	ENTESITE	DACTILITE	PSORÍASE (PELE E UNHA)	UVEÍTE	DII
iTNF	+++	+++	+++	+++	+++	+++ (mAbs)	+++ (mAbs)
iIL-17	+++	+++	+++	+++	+++	–	–
iIL-23	++	–	+++	NA	+++	–	+++
JAKs	++	++	+	+	++	NA	++
ABATA	++	–	–	–	+	NA	NA
APR	+	–	–	–	+ / –	NA	NA

REFERÊNCIAS

1. Sunar I, Ataman S, Nas K, Kilic E, Sargin B, Kasman SA, et al. Enthesitis and its relationship with disease activity, functional status, and quality of life in psoriatic arthritis: a multi-center study. *Rheumatol Int.* 2020 Feb;40(2):283-94. <https://doi.org/10.1007/s00296-019-04480-9>.
2. Iqbal SM, Qadir S, Aslam HM, Qadir MA. Updated Treatment for Calcium Pyrophosphate Deposition Disease: An Insight. *Cureus.* 2019 Jan 7;11(1):e3840. <https://doi.org/10.7759/cureus.3840>.
3. Højgaard P, Glintborg B, Kristensen LE, Gudbjornsson B, Love TJ, Dreyer L. The influence of obesity on response to tumour necrosis factor- α inhibitors in psoriatic arthritis: results from the DANBIO and ICEBIO registries. *Rheumatology (Oxford).* 2016 Dec;55(12):2191-2199. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew326>.
4. Lage RC, Marques CDL, Oliveira TL, Resende GG, Lubianca Kohem CL, Saad CG, et al. Brazilian recommendations for the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with axial spondyloarthritis. *Adv Rheumatol.* 2021;61:4. <https://doi.org/10.1186/s42358-020-00160-6>.
5. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, Soriano ER, Laura Acosta-Felquer M, Armstrong AW, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheum.* 2016;68(5):1060-71. <https://doi.org/10.1002/art.39573>.
6. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, de Wit M, Cutolo M, Dougados M, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(3):499-510. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208337>.
7. van der Heijde D, Baraf HSB, Ramos-Remus C, Calin A, Weaver AL, Schiff M, et al. Evaluation of the efficacy of etoricoxib in ankylosing spondylitis: results of a fifty-two-week, randomized, controlled study. *Arthritis Rheum.* 2005;52(4):1205-15. <https://doi.org/10.1002/art.20985>.
8. Gossec L, van der Heijde D, Melian A, Krupa DA, James MK, Kavanaugh PF, et al. Efficacy of cyclo-oxygenase-2 inhibition by etoricoxib and naproxen on the axial manifestations of ankylosing spondylitis in the presence of peripheral arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(11):1563-7. <https://doi.org/10.1136/ard.2004.029611>.
9. Abdelghani KB, Rouached L, Fazaa A, Miladi S, Ouenniche K, Souabni L, et al. Efficacy of local injection therapy for heel pain in rheumatic inflammatory diseases: A systematic review. *Z Rheumatol.* 2020;79(10):1033-9. <https://doi.org/10.1007/s00393-020-00888-y>.
10. Srivastava P, Aggarwal A. Ultrasound-guided retro-calcaneal Bursa corticosteroid injection for refractory Achilles tendinitis in patients with seronegative spondyloarthropathy: efficacy and follow-up study. *Rheumatol Int.* 2016 Jun;36(6):875-80. <https://doi.org/10.1007/s00296-016-3440-4>.
11. Resende GG, Meirelles ES, Marques CDL, Chierighin A, Lyrio AM, Ximenes AC, et al. The Brazilian Society of Rheumatology guidelines for axial spondyloarthritis - 2019. *Adv Rheumatol.* 2020 Feb 21;60(1):19. <https://doi.org/10.1186/s42358-020-0116-2>.
12. Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, Gladman DD, Deal C, Deodhar A, et al. Special article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation guideline for the treatment of psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Jan;71(1):5-32. Epub 2018 Nov 30. <https://doi.org/10.1002/art.40726>.
13. Elmets CA, Leonardi CL, Davis DMR, Gelfand JM, Lichten J, Mehta NN, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with awareness and attention to comorbidities. *J Am Acad Dermatol.* 2019 Apr;80(4):1073-113. Epub 2019 Feb 13. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.11.058>.
14. Bagel J, Schwartzman S. Enthesitis and dactylitis in psoriatic arthritis: a guide for dermatologists. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(6):839-52. <https://doi.org/10.1007/s40257-018-0377-2>.
15. Mease P. Enthesitis in psoriatic arthritis (Part 3): clinical assessment and management. *Rheumatology.* 2020;59:i21-i28. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa042>.
16. Marchesoni A, Lubrano E, Cauli A, Ricci M, Manara M. Psoriatic disease: Update on traditional disease-modifying antirheumatic drugs. *J Rheumatol Suppl.* 2015;93:61-4. <https://doi.org/10.3899/jrheum.150639>.
17. Coates LC, Helliwell PS. Methotrexate Efficacy in the Tight Control in Psoriatic Arthritis Study. *J Rheumatol.* 2016;43(2):356-61. <https://doi.org/10.3899/jrheum.150614>.
18. Sakkas LI, Alexiou I, Simopoulou T, Vlychou M. Enthesitis in psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;43(3):325-34. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2013.04.005>.
19. Appani SK, Devarasetti PK, Irlapati RVP, Rajasekhar L. Methotrexate achieves major cDAPSA response and improvement in dactylitis and functional status in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(5):869-873. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key369>.
20. Mease PJ, Gladman DD, Collier DH, Ritchlin CT, Helliwell PS, Liu L, et al. Etanercept and methotrexate as monotherapy or in combination for psoriatic arthritis: primary results from a randomized, controlled phase III trial. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Jul;71(7):1112-4. Epub 2019 May 28. <https://doi.org/10.1002/art.40851>.
21. Krajewska-Włodarczyk M, Owczarczyk-Saczonek A, Placek W, Wojtkiewicz M, Wojtkiewicz J. Effect of methotrexate in the treatment of distal interphalangeal joint extensor tendon enthesopathy in patients with nail psoriasis. *J Clin Med.* 2018;7(12):546. <https://doi.org/10.3390/jcm7120546>.
22. Coates LC, Wallman JK, McGonagle D, Schett GA, McInnes IB, Mease PJ, et al. Secukinumab efficacy on resolution of enthesitis in psoriatic arthritis: pooled analysis of two phase 3 studies. *Arthritis Res Ther.* 2019 Dec 4;21(1):266. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-2055-z>.
23. van der Heijde D, Dougados M, Landewé R, Sieper J, Maksymowych WP, Rudwaleit M, et al. Sustained efficacy, safety and patient-reported outcomes of certolizumab pegol in axial spondyloarthritis: 4-year outcomes from RAPID-axSpA. *Rheumatology (Oxford).* 2017 Sep 1;56(9):1498-509. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex174>.
24. van der Heijde D, Deodhar A, FitzGerald O, Fleischmann R, Gladman D, Gotlib AB, et al. 4-year results from the RAPID-PSA phase 3 randomised placebo-controlled trial of certolizumab pegol in psoriatic arthritis. *RMD Open.* 2018 Mar 14;4(1):e000582. eCollection 2018. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2017-000582>.
25. Gladman DD, Orbai AM, Klitz U, Wei JC, Gallo G, Birt J, et al. Ixekizumab and complete resolution of enthesitis and dactylitis: integrated analysis of two phase 3 randomized trials in psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2019 Jan 29;21(1):38. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1831-0>.
26. Savage L, Goodfield M, Horton L, Watad A, Hensor E, Emery P, et al. Regression of peripheral subclinical enthesopathy in therapy-naïve patients treated with ustekinumab for moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a fifty-two-Week, prospective, open-label feasibility study. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Apr;71(4):626-31. <https://doi.org/10.1002/art.40778>.
27. McInnes IB, Behrens F, Mease PJ, Kavanaugh A, Ritchlin C, Nash P, et al.; EXCEED Study Group. Secukinumab versus adalimumab for treatment of active psoriatic arthritis (EXCEED): a double-blind, parallel-group, randomised, active-controlled, phase 3b trial. *Lancet.* 2020 May 9;395(10235):1496-505. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30564-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30564-X).
28. Mease PJ, Smolen JS, Behrens F, Nash P, Leage SL, Li L, et al.; SPIRIT H2H study group. A head-to-head comparison of the efficacy and safety of ixekizumab and adalimumab in biological-naïve patients with active psoriatic arthritis: 24-week results of a randomised, open-label, blinded-assessor trial. *Ann Rheum Dis.* 2020 Jan;79(1):123-31. Epub 2019 Sep 28. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215386>.
29. Simons N, Degboé Y, Barnette T, Cantagrel A, Ruysen-Witrand A, Constant A. Biological DMARD efficacy in psoriatic arthritis: a systematic literature review and meta-analysis on articular, enthesitis, dactylitis, skin and functional outcomes. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38(3):508-15.
30. Mease PJ, Gladman DD, Deodhar A, McGonagle DG, Nash P, Boehncke WH, et al. Impact of guselkumab, an interleukin-23 p19 subunit inhibitor, on enthesitis and dactylitis in patients with moderate to severe psoriatic arthritis: results from a randomised, placebo-controlled, phase II study. *RMD Open.* 2020 Jul;6(2):e001217. PMID: 32665433; PMCID: PMC7425189. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2020-001217>.
31. McInnes I, Anderson J, Magrey M, Merola JF, Liu Y, Kishimoto M, et al. LBO001 efficacy and safety of upadacitinib versus placebo and adalimumab in patients with active psoriatic arthritis and inadequate response to non-biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-PSA-1): a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(Suppl 1):16-17. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-eular6727>.

32. Mease PJ, Lertratanakul A, Anderson JK, Papp K, Van den Bosch F, Tsuji S, et al. Upadacitinib for psoriatic arthritis refractory to biologics: SELECT-PSA 2. *Ann Rheum Dis*. 2020 Dec 3;80(3):312-320. Online ahead of print. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218870>.
33. Araujo EG, Englbrecht M, Hoepken S, Finzel S, Kampylafka E, Kleyer A, et al. Effects of ustekinumab versus tumor necrosis factor inhibition on enthesitis: Results from the enthesial clearance in psoriatic arthritis (ECLIPSA) study. *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Feb;48(4):632-7. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.05.011>.
34. Marchesoni A, De Marco G, Merashli M, McKenna F, Tinazzi I, Marzo-Ortega H, et al. The problem in differentiation between psoriatic-related polyarthritides and fibromyalgia. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Jan 1;57(1):32-40. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex079>.
35. Fiorenza A, Bonitta G, Gerrata E, Marino F, Sarzi-Puttini P, Salaffi F, et al. Assessment of enthesitis in patients with psoriatic arthritis and fibromyalgia using clinical examination and ultrasound. *Clin Exp Rheumatol*. 2020 Jan-Feb;38 Suppl 123(1):31-9.
36. Ottaviani S, Brunier L, Sibilia J, Maurier F, Ardizzone M, Wendling D, et al. Efficacy of anakinra in calcium pyrophosphate crystal-induced arthritis: a report of 16 cases and review of the literature. *Joint Bone Spine*. 2013 Mar;80(2):178-82. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2012.07.018>.
37. Announ N, Guerne PA. Treating difficult crystal pyrophosphate dihydrate deposition disease. *Curr Rheumatol Rep*. 2008 Jul;10(3):228-34. <https://doi.org/10.1007/s11926-008-0037-2>.
38. Janssen CA, Oude Voshaar MAH, Vonkeman HE, Jansen TLTA, Janssen M, Kok MR, et al. Anakinra for the treatment of acute gout flares: a randomized, double-blind, placebo-controlled, active-comparator, non-inferiority trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Jan 2. Online ahead of print. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key402>.
39. Andrés M, Sivera F, Pascual E. Therapy for CPPD: Options and Evidence. *Curr Rheumatol Rep*. 2018 Apr 19;20(6):31. <https://doi.org/10.1007/s11926-018-0739-z>.
40. Zhang W, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Guerne PA, Jansen TL, et al. EULAR recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part II: management. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(4):571-5. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.139360>.
41. Aouba A, Deshayes S, Frenzel L, Decottignies A, Pressiat C, Bienvenu B, et al. Efficacy of anakinra for various types of crystal-induced arthritis in complex hospitalized patients: a case series and review of the literature. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:792173. <https://doi.org/10.1155/2015/792173>.
42. Zufferey P, Valcov R, Thomas M, Dumusc A, Forien M, So A, et al. Efficacy of anakinra in acute hydroxyapatite calcification-induced joint pain: A retrospective study of 23 cases. *Joint Bone Spine*. 2019 Jan;86(1):83-88. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2018.05.008>.
43. Aydin F, Özçakar ZB, Çakar N, Çelikel E, Uncu N, Çelikel Acar B, et al. Sacroiliitis in children with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol*. 2019 Mar;25(2):69-73. <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000000770>.
44. Gülhan B, Akkuş A, Özçakar L, Beşbaş N, Ozen S. Are MEFV mutations susceptibility factors in enthesitis-related arthritis patients in the eastern Mediterranean? *Clin Exp Rheumatol*. 2014 Jul-Aug;32(4 Suppl 84):S160-4.
45. Ozkan F, Cetin GY, Inci MF, Bakan B, Yuksel M, Ekerbicer HC, et al. Increased enthesopathy in patients with familial Mediterranean fever: evaluation with a new sonographic enthesitis index. *Ultrasound Med*. 2013 Feb;32(2):325-32. <https://doi.org/10.7863/jum.2013.32.2.325>.
46. Tan AL, Marzo-Ortega H, O'Connor P, Fraser A, Emery P, McGonagle D. Efficacy of anakinra in active ankylosing spondylitis: a clinical and magnetic resonance imaging study. *Ann Rheum Dis*. 2004 Sep;63(9):1041-5. <https://doi.org/10.1136/ard.2004.020800>.
47. Fang J, Wang X, Jiang W, Zhu Y, Hu Y, Zhao Y, et al. Platelet-rich plasma therapy in the treatment of diseases associated with orthopedic injuries. *Tissue Eng Part B Rev*. 2020 Dec;26(6):571-585. Epub 2020 Nov 3. <https://doi.org/10.1089/ten.teb.2019.0292>.
48. Barnett J, Bernacki MN, Kainer JL, Smith HN, Zaharoff AM, Subramanian SK. The effects of regenerative injection therapy compared to corticosteroids for the treatment of lateral epicondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Physiother*. 2019 Nov 13;9:12. <https://doi.org/10.1186/s40945-019-0063-6>.
49. Rowicki K, Płomiński J, Bachta A. Evaluation of the effectiveness of platelet rich plasma in treatment of chronic pes anserinus pain syndrome. *Ortop Traumatol Rehabil*. 2014 May-Jun;16(3):307-18. <https://doi.org/10.5604/15093492.1112532>.
50. Muto T, Kokubu T, Mifune Y, Sakata R, Nagura I, Nishimoto H, et al. Platelet-rich plasma protects rotator cuff-derived cells from the deleterious effects of triamcinolone acetonide. *J Orthop Res*. 2013 Jun;31(6):976-82. <https://doi.org/10.1002/jor.22301>.
51. Bernstein J, Wolf JM. Autologous blood and platelet-rich plasma injections for enthesopathy of the extensor carpi radialis brevis origin. *J Hand Surg Am*. 2013 May;38(5):992-4. <https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2013.01.001>.
52. Lian J, Mohamadi A, Chan JJ, Hanna P, Hemmati D, Lechtig A, et al. Comparative efficacy and safety nonsurgical treatment options for enthesopathy of the extensor carpi radialis brevis: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Am J Sports Med*. 2019 Oct;47(12):3019-29. <https://doi.org/10.1177/0363546518801914>.
53. Faisal T, Asjid R, Qamar K, Akhtar N, Moeed K, Hussain T. Effect of autologous platelet-rich plasma on appearance of tenocytes at injured Achilles tendon entheses in rabbits. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2019 Nov;29(11):1029-33. PMID: 31659956. <https://doi.org/10.29271/jcpsp.2019.11.1029>.
54. Zhang J, Yuan T, Zheng N, Zhou Y, Hogan MV, Wang JH. The combined use of kartogenin and platelet-rich plasma promotes fibrocartilage formation in the wounded rat Achilles tendon entheses. *Bone Joint Res*. 2017 Apr;6(4):231-44. <https://doi.org/10.1302/2046-3758.64.BJR-2017-0268.R1>.
55. Stania M, Juras G, Chmielewska D, Polak A, Kucio C, Król P. Extracorporeal Shock Wave Therapy for Achilles Tendinopathy. *Biomed Res Int*. 2019 Dec 26;2019:3086910. eCollection 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/3086910>.
56. Liao CD, Xie GM, Tsao JY, Chen HC, Liou TH. Efficacy of extracorporeal shock wave therapy for knee tendinopathies and other soft tissue disorders: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Musculoskelet Disord*. 2018;19(1):278. <https://doi.org/10.1186/s12891-018-2204-6>.
57. Surace SJ, Deitch J, Johnston RV, Buchbinder R. Shock wave therapy for rotator cuff disease with or without calcification. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;3(3):CD008962. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008962>.
58. Li H, Xiong Y, Zhou W, Liu Y, Liu J, Xue H, et al. Shock-wave therapy improved outcome with plantar fasciitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2019 Dec;139(12):1763-70. <https://doi.org/10.1007/s00402-019-03262-z>.
59. Xiong Y, Wu Q, Mi B, Zhou W, Liu Y, Liu J, et al. Comparison of efficacy of shock-wave therapy versus corticosteroids in plantar fasciitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2019 Apr;139(4):529-36. <https://doi.org/10.1007/s00402-018-3071-1>.
60. Mansur NS, Faloppa F, Bellotti JC, Ingham SJ, Matsunaga FT, Santos PR, et al. Shock wave therapy associated with eccentric strengthening versus isolated eccentric strengthening for Achilles insertional tendinopathy treatment: a double-blinded randomized clinical trial protocol. *BMJ Open*. 2017 Jan 27;7(1):e013332. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-013332>.
61. Shakked RJ, Raikin SM. Insertional tendinopathy of the Achilles: debridement, primary repair and when to augment. *Foot Ankle Clin*. 2017 Dec;22(4):761-80. <https://doi.org/10.1016/j.facl.2017.07.005>.
62. Kuntz LA, Rossetti L, Kunold E, Schmitt A, von Eisenhart-Rothe R, R Bausch AR, et al. Biomarkers for tissue engineering of the tendon-bone interface. *PLoS One*. 2018 Jan 3;13(1):e0189668. eCollection 2018. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189668>.
63. Su W, Wang Z, Jiang J, Liu X, Zhao J, Zhang Z. Promoting tendon to bone integration using graphene oxide-doped electrospun poly(lactic-co-glycolic acid) nanofibrous membrane. *Int J Nanomedicine*. 2019 Mar 11;14:1835-47. eCollection 2019. <https://doi.org/10.2147/IJN.S183842>.
64. Patel S, Caldwell JM, Doty SB, Levine WN, Rodeo S, Soslowsky LJ, et al. Integrating soft and hard tissues via interface tissue engineering. *J Orthop Res*. 2018 Apr;36(4):1069-77. <https://doi.org/10.1002/jor.23810>.
65. Calejo I, Costa-Almeida R, Gomes ME. Cellular complexity at the interface: Challenges in enthesitis tissue engineering. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1144:71-90. https://doi.org/10.1007/5584_2018_307.