

BMJ Best Practice

Artrite idiopática juvenil

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	5
Prevenção	7
Prevenção primária	7
Prevenção secundária	7
Diagnóstico	8
Caso clínico	8
Abordagem passo a passo do diagnóstico	8
Fatores de risco	10
Anamnese e exame físico	11
Exames diagnóstico	12
Diagnóstico diferencial	14
Critérios de diagnóstico	17
Tratamento	20
Abordagem passo a passo do tratamento	20
Visão geral do tratamento	23
Opções de tratamento	25
Novidades	37
Acompanhamento	38
Recomendações	38
Complicações	39
Prognóstico	40
Diretrizes	42
Diretrizes de diagnóstico	42
Diretrizes de tratamento	42
Recursos online	43
Nível de evidência	44
Referências	46
Aviso legal	55

Resumo

- ◇ Artrite idiopática juvenil é a artropatia crônica mais comum em crianças e inclui diversos subtipos (inclusive oligoarticular, poliarticular e de início sistêmico).
- ◇ Afeta 1 em cada 1000 crianças e pode se manifestar em qualquer idade.
- ◇ O diagnóstico é realizado de forma clínica. Avaliações laboratoriais e radiográficas fornecem classificação e informações sobre o prognóstico, mas não são diagnósticas.
- ◇ Corticosteroides intra-articulares promoverão um controle efetivo apenas se algumas articulações estiverem afetadas. O metotrexato é o agente modificador de doença mais comumente usado. Agentes que bloqueiam citocinas inflamatórias (por exemplo, inibidores do fator de necrose tumoral [TNF]-alfa, interleucina-1 e interleucina-6) são usados em casos mais resistentes. Fisioterapia, terapia ocupacional e psicologia formam um aspecto importante do tratamento.
- ◇ Cerca de 10% a 20% das crianças com artrite idiopática juvenil correm risco de desenvolver uveíte anterior. Todas as crianças diagnosticadas com artrite idiopática juvenil devem realizar exames oftalmológicos regularmente para detecção e tratamento da inflamação.

Definição

Diversos tipos de artropatia pediátrica crônica são caracterizados por início antes dos 16 anos de idade e pela presença de artrite objetiva (em uma articulação ou mais) por pelo menos 6 semanas.[1] A artrite das articulações é definida por edema ou efusão, aumento da temperatura e/ou movimentos doloridos e limitados, com ou sem sensibilidade.

Epidemiologia

A artrite idiopática juvenil é a artropatia crônica mais comum e o distúrbio reumático crônico mais comum da infância.

Existem diversas limitações nos métodos aplicados para estudar a epidemiologia, incluindo o uso de diferentes critérios de classificação. Estudos epidemiológicos focados em casos observados em hospitais e clínicas relatam prevalências menores em comparação com estudos baseados na comunidade. Um estudo de base populacional de Rochester, Minnesota, demonstrou uma prevalência de 86.1 e uma incidência de 11.7 a cada 100,000 crianças com menos de 16 anos.[4] Um estudo em países nórdicos relatou a incidência de 15 a cada 100,000 crianças por ano.[5] Uma metanálise de estudos epidemiológicos publicados relatou prevalência entre 12 a cada 100,000 crianças em estudos baseados em clínicas e 132 a cada 100,000 crianças em estudos de base populacional.[6]

De um modo geral, a artrite idiopática juvenil é cerca de duas vezes mais comum no sexo feminino que no masculino. A artrite idiopática juvenil oligoarticular é o subtipo mais comum em crianças brancas e geralmente afeta crianças do sexo feminino com menos de 6 anos.[6] [7] A artrite idiopática juvenil poliarticular com fator reumatoide (FR) negativo é o segundo subtipo mais comum e também costuma ser observado em crianças do sexo feminino. A artrite idiopática juvenil poliarticular com FR positivo normalmente é observada em meninas adolescentes. Crianças negras, indianas e nativas norte-americanas têm maior probabilidade de desenvolver artrite idiopática juvenil poliarticular. A artrite idiopática juvenil relacionada à entesite é predominante no sexo masculino, geralmente em meninos com mais de 6 anos de idade.[8] A artrite idiopática juvenil de início sistêmico engloba cerca de 10% dos casos de artrite idiopática juvenil e afeta ambos os sexos igualmente.

Etiologia

A etiologia exata é desconhecida. No entanto, evidências diretas e indiretas apontam para o papel de respostas imunes aberrantes, sugerindo que a artrite idiopática juvenil seja um distúrbio autoimune.

A concordância entre gêmeos monozigóticos é de 25% a 40%, implicando um aumento de 250 a 400 vezes da prevalência em comparação com a prevalência da população e indicando que os fatores genéticos podem ser importantes.[9] [10] A prevalência de probandos de artrite idiopática juvenil entre irmãos é de 15 a 30 vezes maior que a prevalência da população.[10] [11] [12] Além disso, exames realizados em irmãos afetados sugerem uma concordância alta entre idade de início e subtipo, o que também comprova as teorias de predisposição genética.[13] [14] Não há associação entre ordem de nascimento e artrite idiopática juvenil.[15] Polimorfismos nos genes que codificam antígenos leucocitários humanos já foram associados a diferentes subtipos de artrite idiopática juvenil (especialmente oligoarticular e poliarticular). Variantes dos genes codificadores de PTPN22, TNFA e MIF também demonstraram associação com artrite idiopática juvenil.[16]

Fatores ambientais que podem influenciar o desenvolvimento de artrite idiopática juvenil incluem infecção em indivíduos geneticamente suscetíveis (nenhum agente infeccioso específico foi identificado conclusivamente), exposição a antibióticos na infância[17] [18] e tabagismo materno durante a gestação (um estudo sugeriu um aumento do risco de poliartrite inflamatória no sexo feminino, porém isso não foi confirmado por outros estudos).[19] Também foi sugerido que a amamentação pode promover a proteção contra o desenvolvimento de artrite idiopática juvenil.[20] No entanto, isso não foi confirmado em dois estudos subsequentes.[21] [22]

Fisiopatologia

A inflamação crônica da membrana sinovial (manifestada por acúmulo de líquido sinovial e espessamento da cápsula articular) é comum em todos os subtipos de artrite idiopática juvenil.

O tecido sinovial contém diversas células inflamatórias, incluindo neutrófilos, plasmócitos, células dendríticas, e uma alta proporção de células T ativadas.[23] [24] [25] Acredita-se que o recrutamento de células pró-inflamatórias na membrana sinovial seja mediado por quimiocinas que atraem seletivamente as células T Th1. É caracterizado pela produção de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina (IL)-2, gamainterferona e fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa).[26] [27] [28] Diversos estudos demonstraram que citocinas Th1 também são predominantes no tecido sinovial e no líquido sinovial em crianças com artrite idiopática juvenil.[29] [30] [31] [32] Citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-1beta, IL-6, TNF-alfa, IL-2R, IL-8 e sCD154, se encontram significativamente elevadas no soro de crianças afetadas.[33] Essas observações suportam o uso de agentes biológicos direcionados contra TNF-alfa, IL-1 e IL-6 para tratar artrite idiopática juvenil. IL-17 é um indutor de uma potente cascata de citocinas pró-inflamatórias e da citocina do receptor ativador de fator nuclear kappa-B (RANKL). O RANKL está presente em quantidades elevadas na membrana sinovial de crianças com artrite idiopática juvenil e está associado à reabsorção óssea e a danos na cartilagem.[34] [35] [36]

Também foram demonstradas conexões entre a região HLA e a artrite idiopática juvenil.[37] Diversos polimorfismos na região do antígeno leucocitário humano (HLA) demonstraram associações consistentes com artrite idiopática juvenil. Na região HLA classe I, o HLA A2 demonstra associações com artrite idiopática juvenil, especialmente com a doença de início precoce.[38] [39] O alelo HLA B27 está associado à artrite idiopática juvenil relacionada à entesite.[40] A artrite idiopática juvenil oligoarticular está associada aos alelos HLA DRB1*01, DRB1*08, DRB1*11, DRB1*13, DPB1*02 e DQB1*04.[38] [39] [41] [42] [43] [44] Os alelos HLA DRB1*04 e DRB1*07 parecem atuar como protetores contra artrite idiopática juvenil oligoarticular.[39] [44] A artrite idiopática juvenil poliarticular com fator reumatoide (FR) negativo está associada aos alelos DRB1*08 e DPB1*03.[43] [44] A artrite idiopática juvenil poliarticular com FR positivo, que é fenotipicamente similar à artrite reumatoide no adulto, está associada aos alelos DRB1*04, DQA1*03 e DQB1*03.[43] [44] Poucos estudos confirmaram associações entre polimorfismos do HLA e artrite psoriática ou artrite idiopática juvenil de início sistêmico.

Classificação

Classificação de artrite idiopática juvenil da International League of Associations for Rheumatology[1]

Sete subtipos são reconhecidos; alguns apresentam características clínicas e patológicas de outras doenças crônicas autoimunes:

- Artrite sistêmica
- Oligoartrite
- Poliartrite (fator reumatoide [FR]-negativo)
- Poliartrite (FR-positivo)
- Artrite psoriática
- Artrite relacionada à entesite
- Artrite não diferenciada.

Critérios do American College of Rheumatology para artrite reumatoide juvenil (ARJ)[2]

- Artrite pauciarticular
- Artrite poliarticular
- Artrite de início sistêmico.

Critérios da The European League Against Rheumatism (EULAR) para artrite crônica juvenil (ACJ)[3]

- Artrite sistêmica
- Artrite poliarticular
- Artrite reumatoide juvenil
- Artrite pauciarticular
- Espondilite anquilosante juvenil
- Artrite psoriática juvenil.

Prevenção primária

Não se conhecem medidas de prevenção primária.

Prevenção secundária

A atividade física regular pode ajudar a prevenir a falta de condicionamento físico. Evidências sugerem que fisioterapia e terapia ocupacional também ajudam.^[58] 1[B]Evidence

A vacinação anual contra a gripe (influenza), especialmente para aqueles que estão recebendo agentes imunossupressores, pode ajudar a prevenir o desenvolvimento de infecção concomitante e/ou infecção que desencadeia reação. Para aqueles que estão recebendo agentes imunossupressores, a profilaxia da varicela após contato é aconselhada.

Caso clínico

Caso clínico #1

Uma menina de 3 anos de idade apresenta rigidez e claudicação com duração de várias semanas. O início foi insidioso e seus pais não se recordam de nenhuma lesão específica ou infecções prévias. Seus pais contam que um de seus joelhos está edemaciado e não pode ser estendido, embora não esteja especificamente dolorido. Seus sintomas se agravam principalmente pela manhã ao acordar, mas sua marcha melhora com o passar do dia. Ela não teve febre, erupções cutâneas, nem outros sintomas constitucionais.

Outras apresentações

Artrite idiopática juvenil oligoarticular descreve a artrite em quatro ou menos articulações e que afeta tipicamente as crianças pequenas (frequentemente com menos de 6 anos de idade e do sexo feminino). Na maioria das vezes ela afeta as grandes articulações, como o joelho, tornozelo, punho e/ou articulações do cotovelo. Pode ser associada a uma doença ocular chamada uveíte, que afeta até 20% dos jovens com esse tipo de artrite idiopática juvenil.

A artrite idiopática juvenil poliarticular com fator reumatoide (FR) negativo costuma afetar meninas jovens e geralmente se manifesta com rigidez simétrica, edema e dor em diversas articulações, geralmente envolvendo pequenas articulações das mãos e dos pés.

A artrite idiopática juvenil poliarticular com FR positivo costuma afetar meninas mais velhas e geralmente se manifesta com sintomas simétricos que afetam diversas articulações, frequentemente envolvendo pequenas articulações das mãos e dos punhos.

A artrite idiopática juvenil de início sistêmico geralmente se manifesta com artrite em uma ou mais articulações, além de altos picos de febre diariamente e erupções cutâneas passageiras, tronculares, de cor salmão e maculares. A artrite não precisa estar presente inicialmente para o diagnóstico.

A artrite idiopática juvenil relacionada à entesite normalmente afeta meninos com mais de 6 anos e geralmente se manifesta com artrite assimétrica, entesite e comprometimento da articulação sacroilíaca.

A artrite idiopática juvenil psoriática geralmente se manifesta com artrite e histórias definitivas ou histórias familiares de psoríase (em parente de primeiro grau), alterações nas unhas e/ou dactilite; erupção cutânea psoriática pode ou não estar presente.

A artrite idiopática juvenil não diferenciada pode se manifestar com características de mais de um subtipo.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

O diagnóstico é baseado predominantemente nas manifestações clínicas. Quando o diagnóstico de artrite idiopática juvenil for suspeitado, é importante realizar o encaminhamento para um reumatologista pediátrico para minimizar os atrasos e evitar investigações de alto custo ou desnecessárias.

Fatores históricos

É importante considerar a idade e o sexo e o fato de os sintomas variarem de acordo com o subtipo. No entanto, a história deve incluir investigações de quais articulações foram afetadas; se os sintomas (dor, edema) são simétricos ou assimétricos; se há alguma diferença dos sintomas nos diferentes momentos do dia; se há anormalidades na marcha; se há febre; se há alguma mudança na pele (erupções cutâneas, hematomas); se há história familiar de úlceras orais; e se há história familiar de artrite idiopática juvenil, psoríase ou autoimunidade. Também é importante descartar história de infecção intercorrente, trauma (acidental ou não acidental), perda de peso ou sudorese noturna.

Exame físico

Observações iniciais podem revelar pirexia, e a inspeção geral pode revelar erupções cutâneas maculares, escamas psoriáticas, púrpura ou hematomas. Alterações nas unhas e/ou dactilite também podem estar evidentes. O exame dos membros afetados pode demonstrar articulações edematosas e/ou sensíveis simétricas ou assimétricas, e a avaliação da marcha pode mostrar claudicação.

Exames laboratoriais

Assim que o diagnóstico clínico é feito, exames laboratoriais são de grande ajuda para a classificação dos subtipos. Eles podem orientar o monitoramento e o tratamento e ajudar na determinação do prognóstico. O hemograma completo é normal na maioria dos subtipos, exceto na artrite idiopática juvenil de início sistêmico. A velocidade de hemossedimentação (VHS) e/ou a proteína C-reativa frequentemente são medidas e podem se encontrar elevadas em diferentes níveis dependendo do subtipo de artrite idiopática juvenil. O fator antinuclear (FAN) é detectado em 30% a 60% das crianças.[47] [48] [49] A positividade do FAN é um fator de risco para o desenvolvimento de uveíte, o que significa que esse teste é realizado rotineiramente para o diagnóstico. O fator reumatoide é positivo em cerca de 2% a 7% das crianças com artrite idiopática juvenil (geralmente crianças mais velhas com artrite idiopática juvenil poliarticular).[8] Pacientes com síndrome de ativação dos macrófagos (uma complicação grave e com possível risco de vida de diversas doenças reumáticas crônicas da infância) podem apresentar níveis anormais de VHS, testes da função hepática, ferritina, triglicerídeos, marcadores de coagulação intravascular disseminada e receptores de interleucina 2.

Um rastreamento para clamídia pode ser indicado para pacientes adolescentes com doença monoarticular.

Exames por imagem

Investigações radiográficas podem ajudar no diagnóstico, mas não são específicas, e os resultados (principalmente de radiografias) podem ser normais durante os estágios iniciais da doença. A ressonância nuclear magnética (RNM) e a ultrassonografia podem fornecer informações sobre as articulações que são difíceis de examinar (incluindo as articulações do quadril, a temporomandibular, pequenas articulações dos pés etc.).[50] O exame de ultrassonografia das articulações tem demonstrado maior sensibilidade ao avaliar a sinovite quando comparado com o exame clínico. No entanto, são necessários mais estudos para verificar a confiabilidade e a responsividade na avaliação das mudanças da sinovite no acompanhamento.[51] A sinovite subclínica pode ser detectada por ultrassonografia e, assim, esse exame pode ser útil no diagnóstico e durante a evolução da doença.[52] [53]

A RNM é útil principalmente na avaliação da atividade da doença em pacientes com doença de longa duração e também pode ser usada para avaliar as respostas ao tratamento.[54] A RNM também é de grande ajuda para descartar outros diagnósticos, como sinovite vilonodular pigmentada ou derrames nas

articulações que são difíceis de detectar clinicamente ou por radiografia simples (por exemplo, quadril). Quando a RNM é indicada, deve ser realizada com gadolínio, que demonstra captação de contraste sinovial.

Fatores de risco

Fortes

sexo feminino

- A maioria dos subtipos é mais comum em meninas. Isso é evidente na artrite idiopática juvenil oligoarticular e poliarticular. A artrite idiopática juvenil de início sistêmico tende a afetar ambos os sexos igualmente, enquanto a artrite idiopática juvenil relacionada à entesite é predominante no sexo masculino.

polimorfismo de antígeno leucocitário humano (HLA)

- Diversos polimorfismos na região do antígeno leucocitário humano (HLA) demonstraram associações consistentes com artrite idiopática juvenil.[37]

idade abaixo de 6 anos

- Na maioria das crianças, a artrite idiopática juvenil se manifesta em pouca idade. No entanto, a doença pode ocorrer a qualquer momento antes dos 16 anos.
- A artrite idiopática juvenil oligoarticular e a artrite idiopática juvenil com fator reumatoide (FR) negativo geralmente se manifestam antes dos 6 anos de idade.
- A artrite idiopática juvenil relacionada à entesite e a poliarticular com fator reumatoide positivo geralmente são observadas em crianças mais velhas.
- A artrite idiopática juvenil de início sistêmico pode ocorrer em qualquer idade (inclusive na idade adulta).
- Um estudo mostrou que 80% das crianças portadoras de HLA A2, DBP1*0201 e de quaisquer dois alelos HLA-DR de susceptibilidade desenvolveram artrite idiopática juvenil até a idade de 4.7 anos.[39]

história familiar de autoimunidade

- Famílias com casos múltiplos de artrite idiopática juvenil ao longo das gerações são relativamente raras. No entanto, história familiar positiva de distúrbios autoimunes é relativamente comum.
- Um estudo realizado com 110 famílias com probandos de artrite idiopática juvenil demonstrou que 74% delas tinham pelo menos um parente com autoimunidade em comparação com apenas 33% de famílias de probandos de controle.[45]
- Parentes de primeiro e segundo grau de crianças com artrite idiopática juvenil apresentam prevalência de autoimunidade três vezes acima do normal, principalmente doença tireoidiana autoimune.[45] Esse aumento parece ser mais evidente nos familiares maternos do sexo feminino comparados com os familiares paternos.[46]

Fracos

exposição a antibióticos na infância

- Tem sido relatada como possível fator de risco.[17] [18]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Sexo feminino, idade menor que 6 anos, polimorfismos de antígeno leucocitário humano (HLA) e história familiar de autoimunidade são fatores de risco comuns para artrite idiopática juvenil.

mais de 6 semanas de duração (comum)

- A artrite objetiva em articulações por pelo menos 6 semanas é necessária para o diagnóstico.

dor nas articulações (comum)

- As articulações afetadas podem ficar doloridas, especialmente com movimentos e à palpação.

edema na articulação (comum)

- Mais comum nos joelhos em artrite idiopática juvenil oligoarticular e pode ser o sintoma inicial. O exame de articulações afetadas pode revelar edema. Derrames e espessamento sinoviais são achados frequentes.

febre (comum)

- Altos picos de febre são comumente observados em artrite idiopática juvenil de início sistêmico, mas não são comuns em outros subtipos. Um ou 2 picos de febre por dia intercalados por temperaturas normais, com frequência diária por pelo menos 2 semanas, são necessários para o diagnóstico de artrite idiopática juvenil de início sistêmico.

Outros fatores de diagnóstico

rigidez matinal (comum)

- Rigidez ao acordar ou após períodos de inatividade é um quadro típico de artrite idiopática juvenil. Os pais frequentemente descrevem que os filhos têm marcha rígida pela manhã, que melhora após algumas horas quando as articulações de membros inferiores estão envolvidas.
- Em crianças que usam fraldas, os pais podem relatar relutância da criança na hora de trocar a fralda ao acordar.

claudicação (comum)

- Frequentemente mais evidente pela manhã e pode ser um sintoma manifesto quando as articulações de membros inferiores estão envolvidas, ou se torna evidente durante a avaliação da marcha.

movimento limitado (comum)

- Na doença ativa, a limitação é frequentemente secundária à dor. Na doença de longa duração, a limitação pode ser secundária a contraturas articulares que se devem ao enrijecimento dos ligamentos e tendões.

erupção cutânea (comum)

- Erupções cutâneas passageiras, não pruriginosas, não fixas e eritematosas são frequentes na artrite idiopática juvenil de início sistêmico. As erupções cutâneas são de coloração salmão e comumente observadas no tronco e nos membros proximais. Não costumam ser observadas na palma das mãos,

na sola dos pés, nem no rosto. As erupções cutâneas podem ocorrer simultaneamente com a febre. A erupção cutânea pode surgir em resposta a uma arranhadura na pele (fenômeno de Koebner). Erupções psoriáticas podem ser evidentes na artrite psoriática.

- A erupção cutânea é um fator-chave em caso de suspeita de artrite idiopática juvenil de início sistêmico.

entesite (comum)

- A inflamação das ênteses (espaços onde os tendões e ligamentos se inserem no osso) é uma característica comum de artrite idiopática juvenil relacionada à entesite (ênteses ao redor do joelho e tornozelo estão normalmente envolvidas).

discrepância do comprimento dos membros (incomum)

- Distúrbios de crescimento são evidentes em doença ativa e assimétrica de longa duração. Isso é observado normalmente na artrite idiopática juvenil oligoarticular com comprometimento unilateral do joelho. Nesses casos, os membros inferiores afetados tendem a ser mais longos que os do lado contralateral.

uveíte (incomum)

- Uveíte anterior crônica não granulomatosa é observada em cerca de 10% dos pacientes. Está frequentemente associada a um subgrupo de pacientes jovens, do sexo feminino e que apresentam fator antinuclear (FAN) positivo. Como a uveíte costuma ser assintomática, exames oftalmológicos regulares são importantes. Os subtipos sistêmico, com fator reumatoide positivo, poliarticular e relacionado à entesite não são normalmente associados à uveíte anterior crônica. Pacientes com artrite idiopática juvenil relacionada à entesite correm risco de uveíte anterior aguda sintomática.

nódulos reumatoides (incomum)

- Nódulos ao longo das superfícies extensoras dos tendões podem ser observados nos casos de artrite idiopática juvenil poliarticular de fator reumatoide positivo. Esses nódulos não são observados em outros subtipos.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
Hemograma completo <ul style="list-style-type: none"> • Costuma ser normal na artrite idiopática juvenil oligoarticular. Crianças com artrite idiopática juvenil de início sistêmico geralmente apresentam anemia, trombocitose e leucocitose. Crianças com artrite idiopática juvenil poliarticular e relacionada à entesite podem apresentar anemia leve e trombocitose. • Teste inicial útil para todos os pacientes. Resultados normais não descartam o diagnóstico. • Importante para ajudar na exclusão de diagnósticos diferenciais, como infecção ou malignidade. 	hemoglobina normal ou reduzida e plaquetas elevadas

Exame	Resultado
velocidade de hemossedimentação <ul style="list-style-type: none"> Elevada em diferentes níveis nos diferentes subtipos. Significativamente elevada na artrite idiopática juvenil de início sistêmico; leve a moderadamente elevada em artrite idiopática juvenil poliarticular, e pode ser normal ou com discreta elevação em artrite idiopática juvenil oligoarticular. Marcador inespecífico que pode estar elevado devido a respostas da fase aguda de qualquer causa. 	normal ou elevado
proteína C-reativa <ul style="list-style-type: none"> Elevada em diferentes níveis nos diferentes subtipos. Marcador inespecífico que pode estar elevado devido a respostas da fase aguda de qualquer causa. 	normal ou elevado
fator antinuclear (FAN) <ul style="list-style-type: none"> Positivo na artrite idiopática juvenil oligoarticular e, em menor escala, na artrite idiopática juvenil poliarticular. O FAN geralmente é negativo nos subtipos sistêmico e relacionado à entesite. O teste de FAN deve ser realizado como teste inicial. O FAN positivo está associado ao aumento da suscetibilidade à uveíte. Somente FAN positivo não é diagnóstico de artrite idiopática juvenil e FAN negativo não descarta a doença. Testes de FAN falso-positivos são frequentes. 	positivos ou negativos
fator reumatoide (FR) <ul style="list-style-type: none"> Positivo em artrite idiopática juvenil poliarticular de FR positivo e negativo nos outros subtipos. Dois testes positivos são necessários para o diagnóstico de artrite idiopática juvenil poliarticular de FR positivo. O FR positivo está associado a doenças agressivas. 	positivos ou negativos

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
anticorpos antiptéido citrulinado cíclico <ul style="list-style-type: none"> Positivo em artrite idiopática juvenil poliarticular de FR positivo; negativo nos outros subtipos. Pode ser útil em crianças mais velhas com artrite idiopática juvenil poliarticular que apresentam testes de FR negativos. 	positivos ou negativos
teste de clamídia <ul style="list-style-type: none"> Pode ser indicado para pacientes adolescentes com doença monoarticular. 	positivo se houver infecção por clamídia
níveis de ferritina <ul style="list-style-type: none"> Os níveis de ferritina devem ser medidos caso haja suspeita de artrite idiopática juvenil de início sistêmico. 	o resultado pode ser anormal

Exame	Resultado
ultrassonografia das articulações afetadas <ul style="list-style-type: none"> • Frequentemente anormal no início da evolução da doença. Útil para a identificação das articulações para injeção de corticosteroide em oligoartrite. Pode ser um achado positivo ou negativo importante caso o diagnóstico seja questionável. • Demonstrou maior sensibilidade ao avaliar sinovite quando comparado ao exame clínico. No entanto, são necessários mais estudos para verificar a confiabilidade e a responsividade na avaliação das mudanças da sinovite no acompanhamento.[51] 	anormal
RNM <ul style="list-style-type: none"> • A RNM pode ser indicada para pacientes com doença monoarticular para descartar outros diagnósticos, como sinovite vilonodular pigmentada ou hemangiomas sinoviais. Pode ser usada também para monitorar lesões na cartilagem. 	líquido sinovial; espessamento sinovial e/ou captação de contraste sinovial

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Artrite séptica	<ul style="list-style-type: none"> • Geralmente, se manifesta com comprometimento articular único, febre alta, dor intensa e/ou articulações eritematosas. 	<ul style="list-style-type: none"> • A análise do líquido sinovial demonstra a presença de bactérias, níveis elevados de leucócitos e culturas positivas. • A cintilografia óssea com radionucleotídeo mostra captação aumentada na articulação afetada. • A ressonância nuclear magnética (RNM) mostra captação de contraste sinovial e derrame e edema medular do osso adjacente nos casos de associação com osteomielite. O espessamento sinovial significativo tem maior probabilidade de estar associado à artrite inflamatória. • O líquido sinovial pode ser estéril nos casos em que efusões reativas estão presentes secundárias à osteomielite justa-articular.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Osteomielite	<ul style="list-style-type: none"> Geralmente se apresenta com febre alta, dor intensa e/ou sensibilidade focal. 	<ul style="list-style-type: none"> A análise do líquido sinovial pode demonstrar a presença de bactérias, níveis elevados de leucócitos e culturas positivas quando há comprometimento da articulação. O líquido sinovial pode ser estéril nos casos em que efusões reativas estão presentes secundárias à osteomielite justa-articular. A cintilografia óssea com radionucleotídeo mostra captação aumentada nos ossos. A RNM apresenta sinal difuso anormal na medula óssea, que é observado melhor nas imagens de RNM ponderada em T1. No entanto, deve ser citado que resultados falso-negativos da RNM podem ser observados no início da evolução da infecção.
Neoplasia maligna	<ul style="list-style-type: none"> Sinais e sintomas consistentes com tumores ósseos, leucemias ou neuroblastoma. 	<ul style="list-style-type: none"> Hemograma completo e radiografia, catecolaminas urinárias e exames de imagem consistentes com malignidade.
Febre reumática aguda	<ul style="list-style-type: none"> Geralmente se manifesta como artrite aguda e migratória que responde bem a anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs). Características incluem febre contínua, comprometimento cardíaco e/ou erupções cutâneas com eritema marginado. 	<ul style="list-style-type: none"> Culturas faríngeas positivas para estreptococo do grupo A; teste rápido de detecção do antígeno estreptocócico positivo e/ou níveis elevados ou crescentes de título de anticorpos antiestreptocócicos.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Lúpus eritematoso sistêmico (LES)	<ul style="list-style-type: none"> Geralmente se manifesta com poliartrite não erosiva, erupções cutâneas malares, comprometimento renal e/ou fotossensibilidade. Serosite e comprometimento do sistema nervoso central (SNC) também são sugestivos de LES. 	<ul style="list-style-type: none"> Alto título de fator antinuclear (FAN) e outros autoanticorpos (como antiácido desoxirribonucleico de fita dupla [anti-dsDNA], anti-SS-A, anti-SS-B, anti-Smith, antirribonucleoproteína [anti-RNP]) podem estar presentes. Urinálise pode estar anormal, mostrando sangue e/ou proteínas. Níveis baixos de complementos C3 e/ou C4. O hemograma completo pode mostrar leucopenia, trombocitopenia e anemia (hemolítica autoimune). Velocidade de hemossedimentação elevada na ausência de proteína C-reativa elevada.
Dermatomiosite juvenil	<ul style="list-style-type: none"> Geralmente se manifesta com fraqueza muscular, dor muscular e/ou erupções cutâneas características, como pápulas de Gottron, eritemas extensores lineares ou rash heliotrópico. Artrite poliarticular não erosiva geralmente está presente, especialmente nos estágios iniciais da doença. A poliartrite geralmente responde ao tratamento da miosite subjacente. 	<ul style="list-style-type: none"> Enzimas anormais derivadas de músculos, como lactose desidrogenase, aspartato transaminase, alanina transaminase, creatinina quinase e aldolase, podem estar presentes.
Doença de Kawasaki	<ul style="list-style-type: none"> Geralmente se manifesta com febre alta persistente que não se normaliza por diversos dias, erupções cutâneas polimórficas, comprometimento dos lábios e da conjuntiva, edema dos membros e/ou descamação. 	<ul style="list-style-type: none"> A demonstração de alargamento da artéria coronária ou aneurismas é sugestiva de doença de Kawasaki.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Sinovite vilonodular pigmentada	<ul style="list-style-type: none"> Geralmente se manifesta com edema indolor recorrente em um joelho, no tornozelo ou na bainha do tendão. Geralmente associada a desgaste lento e progressivo da cartilagem com erosão óssea. 	<ul style="list-style-type: none"> A análise do líquido sinovial mostra líquido marrom escuro contendo sangue. A RNM mostra densidade de sinal baixa quando ponderada em T1 e T2.
Hemangiomas sinoviais	<ul style="list-style-type: none"> Geralmente não há rigidez matinal e o tratamento com AINEs não resulta em melhora. 	<ul style="list-style-type: none"> A RNM pode mostrar ausência de líquido sinovial e elementos vasculares e contraste.
Osteocondrite dissecante do joelho	<ul style="list-style-type: none"> Geralmente se manifesta com dor relacionada à atividade, derrames brandos e recorrentes ocasionalmente e/ou sensibilidade localizada no exame físico. 	<ul style="list-style-type: none"> As radiografias podem mostrar fraturas subcondrais. A RNM pode demonstrar separação da cartilagem e também pode ser utilizada no estadiamento de lesões.

Critérios de diagnóstico

Classificação de artrite idiopática juvenil da International League of Associations for Rheumatology (ILAR)[1]

A artrite idiopática juvenil poderá ser diagnosticada se a idade de início for menor que 16 anos, a duração da doença for de 6 semanas ou mais e outras condições conhecidas forem excluídas.

- Artrite sistêmica será diagnosticada se houver artrite em 1 ou mais articulações, ou se for precedida por febre com pelo menos 2 semanas de duração. Sinais ou sintomas devem ser registrados diariamente por, pelo menos, 3 dias e acompanhados de 1 ou mais das seguintes condições: erupções cutâneas passageiras, linfadenopatia generalizada, hepato/esplenomegalia, serosite. As exclusões são A, B, C e D da lista de exclusões abaixo.
- Oligoartrite será diagnosticada se houver artrite afetando de 1 a 4 articulações durante os primeiros 6 meses. A oligoartrite persistente afeta até 4 articulações durante a evolução da doença, e a oligoartrite estendida afeta mais de 4 articulações após os primeiros 6 meses da doença. As exclusões são A, B, C, D e E da lista de exclusões abaixo.
- A poliartrite (fator reumatoide [FR] negativo) será diagnosticada se houver artrite com FR negativo afetando 5 articulações ou mais durante os primeiros 6 meses da doença. As exclusões são A, B, C, D e E da lista de exclusões abaixo.
- A poliartrite (FR positivo) será diagnosticada se houver artrite com FR positivo afetando 5 articulações ou mais durante os primeiros 6 meses da doença. Dois ou mais testes de FR (colhidos com pelo menos 3 meses de diferença) são positivos durante os primeiros 6 meses da doença. As exclusões são A, B, C e E da lista de exclusões abaixo.

- A artrite psoriática será diagnosticada se houver artrite e psoríase, ou artrite e pelo menos 2 das seguintes condições: dactilite, depressões nas unhas, onicólise e/ou história familiar de psoríase (em um parente de primeiro grau). As exclusões são B, C, D e E da lista de exclusões abaixo.
- A artrite relacionada à entesite será diagnosticada se houver artrite e/ou entesite com pelo menos 2 das seguintes condições: presença ou história de sensibilidade da articulação sacroilíaca com ou sem dor lombossacral inflamatória; presença do antígeno leucocitário humano (HLA) B27; início da artrite no sexo masculino depois dos 6 anos de idade; uveíte anterior aguda (sintomática); história de espondilite anquilosante, artrite relacionada à entesite, sacroileíte com doença inflamatória intestinal, doença de Reiter ou uveíte anterior aguda em um parente de primeiro grau. As exclusões são A, D e E da lista de exclusões abaixo.
- Artrite indiferenciada será diagnosticada se houver artrite que não se encaixa em nenhum dos critérios das categorias acima ou que se encaixa em critérios de duas ou mais categorias acima.

Exclusões:

- A. Psoríase ou história de psoríase em pacientes ou parentes de primeiro grau.
- B. Artrite em indivíduos do sexo masculino com HLA B27 positivo, iniciada depois dos 6 anos de idade.
- C. Espondilite anquilosante, artrite relacionada à entesite, sacroileíte com doença inflamatória intestinal, doença de Reiter, uveíte anterior aguda ou história de um desses distúrbios em parentes de primeiro grau.
- D. Presença de fator reumatoide imunoglobulina M (IgM) em pelo menos duas ocasiões com pelo menos 3 meses de diferença.
- E. Presença de artrite idiopática juvenil de início sistêmico nos pacientes.

Critérios do American College of Rheumatology para artrite reumatoide juvenil (ARJ)[2]

A ARJ poderá ser diagnosticada se a idade de início for menor que 16 anos; houver artrite em 1 ou mais articulações; duração da doença de 6 semanas ou mais; e outras formas de artrite juvenil (por exemplo, psoriática e artrite associada à doença inflamatória intestinal) tiverem sido descartadas.

O tipo de doença é definido pelo tipo de doença apresentado nos primeiros 6 meses.

- A ARJ de início sistêmico apresenta picos de febre diariamente (cotidianamente) com mais de 39 °C (102.2 °F) por 2 semanas ou mais em associação com artrite de 1 ou mais articulações.
- A ARJ pauciarticular apresenta artrite em 4 ou menos articulações nos primeiros 6 meses da doença.
- A ARJ poliarticular apresenta artrite em 5 ou mais articulações nos primeiros 6 meses da doença.

Critérios da The European League Against Rheumatism (EULAR) para artrite crônica juvenil (ACJ)[3]

A ACJ poderá ser diagnosticada se a idade de início for menor que 16 anos, houver artrite em 1 ou mais articulações, e a duração da doença for de 3 meses ou mais.

Os critérios de diagnóstico para tipos de doença específicos estão descritos abaixo.

- ACJ sistêmica é artrite com febre característica.
- ACJ pauciarticular é artrite em menos de 5 articulações.

- ACJ poliarticular é artrite em mais de 4 articulações com fator reumatoide negativo.
- Artrite reumatoide juvenil é artrite em mais de 4 articulações com fator reumatoide positivo.
- Espondilite anquilosante juvenil é a presença de características de espondilite anquilosante em crianças com menos de 16 anos de idade.
- Artrite psoriática juvenil é a presença de artrite psoriática em crianças com menos de 16 anos de idade.

Abordagem passo a passo do tratamento

As opções de tratamento evoluíram nos últimos 10 anos e a descoberta de novos agentes modificadores de doença melhorou significativamente a evolução e o desfecho dessa doença. Os objetivos do tratamento primário em situações agudas incluem controlar os sintomas, melhorar a função física, evitar ou minimizar danos articulares, minimizar os efeitos colaterais e promover a estabilidade da saúde mental. A terapia específica geralmente é iniciada para doença contínua e costuma ser estabelecida pelo subtipo da doença.

Cuidado multidisciplinar e modificação do estilo de vida

Pacientes com artrite idiopática juvenil incidente ou suspeita devem ser tratados por uma equipe multidisciplinar especializada em reumatologia pediátrica.[55]

Terapia física e ocupacional deve ser incentivada em conjunto com os medicamentos. A inatividade causa falta de condicionamento físico, incapacidade, redução da massa óssea e, possivelmente, aumento da mortalidade na vida adulta. Os pacientes são incentivados a participar de atividades como natação e ciclismo. É importante dar aos pacientes todas as oportunidades de viver da maneira mais normal possível. Há evidências que sugerem que pacientes podem ser beneficiados pela prática regular de exercícios, e que aqueles que correm maior risco de baixa densidade mineral óssea devem praticar exercícios com sustentação de peso.[56] [57] No entanto, o benefício dos exercícios em longo prazo não está claro.[58] 1[B]Evidence Calor úmido pode ser uma modalidade adjuvante útil para tratar a dor e a rigidez. A órtese do pé reduz a dor e melhora a qualidade de vida em crianças com artrite idiopática juvenil.[59] [60]

Anti-inflamatórios não esteroidais

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) não são modificadores de doença, mas podem ajudar no controle da dor e da rigidez enquanto outras terapias estão sendo consideradas. AINEs específicos são liberados para crianças (por exemplo, tolmetina, naproxeno, meloxicam e ibuprofeno). No entanto, vários outros são comumente usados (por exemplo, nabumetona, diclofenaco). Nenhum AINE específico é superior, e métodos de tentativa e erro são usados para identificar o medicamento mais eficaz para cada paciente.[61] A literatura sobre pacientes adultos enfatiza os efeitos colaterais cardiovasculares, mas nenhum deles foi reportado em crianças.[62]

Corticosteroides

Corticosteroides são úteis como agentes adjuvantes. Durante a doença ativa, especialmente em artrite idiopática juvenil poliarticular, a corticoterapia em doses baixas ganha tempo para que agentes de segunda linha façam efeito. Corticosteroides orais também podem ser úteis nos subtipos sistêmico e relacionado à entesite. Pacientes com artrite idiopática juvenil de início sistêmico podem, ocasionalmente, precisar de corticosteroides intravenosos para combater a inflamação sistêmica ou complicações mais graves, como síndrome de ativação dos macrófagos ou pericardite.

Injeções intra-articulares de corticosteroide podem ser usadas isoladamente ou como parte de um plano de tratamento envolvendo outros tratamentos sistêmicos.[62] Assistência radiográfica pode ser necessária para a injeção em algumas articulações. O procedimento pode ser realizado com a administração de entonox ou anestesia geral na criança. Os efeitos adversos das injeções intra-articulares são baixos. O alívio pode durar mais de 6 meses.[63]

Medicamentos antirreumáticos modificadores de doença

Medicamentos antirreumáticos modificadores de doença (MARMDs) são usados frequentemente quando a doença não responde ao tratamento com medicamentos convencionais. O metotrexato costuma ser o primeiro agente modificador de doença usado, podendo ser administrado por via oral ou subcutânea. Geralmente é iniciado nos primeiros meses na artrite idiopática juvenil poliarticular. Um estudo mostrou melhora em 72% dos pacientes, com base no critério de 30% de melhora do American College of Rheumatology Paediatric (Pediatric 30).^[64] Evidências sugerem que o metotrexato é eficaz na artrite idiopática juvenil de longa duração.^{[65] [66] [67] [68]} ^{2[B]Evidence} O metotrexato pode induzir a remissão da doença em 15% dos pacientes com artrite idiopática juvenil.^[70] Um estudo mostrou que a administração de metotrexato resultou em melhora mais significativa que ouro via oral, penicilamina e hidroxicloroquina.^{3[B]Evidence}

O ácido fólico é usado para diminuir os efeitos colaterais relacionados ao metotrexato. Recomenda-se tirar sangue para hemograma completo, creatinina, função hepática e sorologia de hepatite antes do início do tratamento com metotrexato. Uma radiografia torácica também deve ser realizada. É importante evitar a ingestão de bebidas alcoólicas e a gravidez enquanto for seguido o tratamento com metotrexato. Amostras de sangue devem ser colhidas a cada 3 meses para a realização de hemograma completo e teste da função hepática. A elevação de aspartato transaminase (AST)/alanina aminotransferase (ALT) 3 vezes acima do limite superior justifica suspensão temporária do metotrexato, que pode voltar a ser administrado depois da normalização dos níveis séricos das enzimas hepáticas.^[65] O metotrexato pode ser retirado assim que o médico considerar que a doença está clinicamente em remissão.^[72]

É bem estabelecido que leflunomida (um inibidor da síntese de pirimidina) é seguro e eficaz para adultos com artrite reumatoide. Alguns estudos demonstraram a segurança e a eficácia da leflunomida como MARMD de segunda linha em pacientes pediátricos que são intolerantes ou não respondem ao metotrexato.^{4[B]Evidence 5[B]Evidence} A maioria dos pacientes pediátricos com resposta clínica à leflunomida manteve a resposta em um estudo aberto de extensão com duração de 2 anos.^[74] A artrite idiopática juvenil relacionada à entesite é geralmente tratada com sulfassalazina,^[62] mas, recentemente, inibidores do fator de necrose tumoral (TNF)-alfa têm sido usados com sucesso nessa população.^[70]

Os antieméticos muitas vezes são úteis para diminuir as náuseas associadas aos MARMDs.

Bloqueio de citocinas inflamatórias

Tratamentos têm sido usados para o bloqueio de citocinas inflamatórias, incluindo TNF-alfa, interleucina-1 (IL-1) e interleucina-6 (IL-6).^[75] Eles são extremamente eficazes e revolucionaram o tratamento.^{[76] [77]} Os efeitos adversos desses tratamentos, incluindo o risco de infecção, respostas às vacinas, possíveis efeitos adversos neurológicos e o risco de neoplasia maligna ainda estão sendo avaliados. Um estudo avaliando o etanercepte e o adalimumabe mostrou um aumento no número de infecções, mas nenhuma evidência clara de que o risco global de neoplasia maligna aumentou.^[78]

Inibidores de TNF-alfa (por exemplo, etanercepte, adalimumabe e infliximabe) são usados para tratar doença persistente. É comum o fato de que medicamentos diferentes têm eficácias diferentes em pacientes diferentes. Aconselha-se ter cautela em pacientes com infecções recorrentes, doenças que predisõem a infecções, distúrbios desmielinizantes preexistentes ou doenças hematológicas, devido à natureza imunossupressora desses medicamentos.^[75] Portadores crônicos de tuberculose, hepatite B e varicela-zóster são suscetíveis à reativação da doença. Por esse motivo, teste tuberculínico, rastreamento de hepatite viral e títulos de varicela são recomendados antes do tratamento.^[75] Além disso, vacinas com vírus vivo devem ser evitadas durante o tratamento.^[79] Cada vez mais os inibidores

de TNF-alfa estão sendo usados off-label como tratamento de primeira linha (além dos AINEs) em situações clínicas onde a sacroileíte é importante.

Etanercepte é um antagonista do receptor de TNF-alfa solúvel administrado a pacientes que são resistentes ou intolerantes ao metotrexato.[8] Ele é aprovado para doença poliarticular em crianças de 2 anos de idade ou mais.[80] 6[B]Evidence Também é eficaz em pacientes com artrite relacionada a entesite na artrite idiopática juvenil.[81] As evidências sobre segurança e eficácia são limitadas,[77] [80] [82] [78] mas um estudo demonstrou a segurança e eficácia de longo prazo do etanercepte em pacientes com artrite idiopática juvenil.[70] [82] A tolerabilidade de longo prazo do adalimumabe na artrite idiopática juvenil foi demonstrada.[78] O metotrexato pode ser usado como adjuvante de alguns inibidores de TNF-alfa na doença refratária grave e, em alguns casos, a associação foi considerada superior ao etanercepte isolado.[70] Deve ser evitado se a uveíte estiver presente.

O adalimumabe é um inibidor de TNF-alfa recombinante humanizado que é usado para doença poliarticular em crianças com idades de 2 anos de idade ou mais.[83] 7[B]Evidence Mais de 70% das crianças que recebem adalimumabe em combinação com metotrexato apresentaram melhora de 70% em pelo menos 3 aspectos centrais estabelecidos pelo American College of Rheumatology após 16 semanas de terapia.[83] Também é eficaz em pacientes com artrite relacionada a entesite na artrite idiopática juvenil.[84] A tolerabilidade de longo prazo do adalimumabe na artrite idiopática juvenil foi demonstrada.[78]

O infliximabe é um inibidor monoclonal quimérico do TNF-alfa quimérico.[85] 8[B]Evidence Anticorpos monoclonais apresentam analogias com proteínas murinas, o que significa que a pré-medicação com difenidramina, paracetamol e corticosteroides é indicada para minimizar reações associadas à infusão.[62] O metotrexato pode ser usado como adjuvante com inibidores de TNF-alfa para melhorar a eficácia. Se houver doença inflamatória intestinal coexistente, o metotrexato ajudará a prevenir o desenvolvimento de anticorpos antiquméricos humanos.[86] O uso do infliximabe é off-label para esta indicação.

A interrupção da terapia com inibidor de TNF-alfa pode resultar em agravamento da doença. Em um estudo multicêntrico, prospectivo de duas fases com 137 pacientes sobre inibidores de TNF-alfa, 106 pacientes permaneceram em um estado de doença clinicamente inativa por mais de 6 meses. Desses pacientes, mais de um terço sofreram agravamento da doença em 8 meses de supressão da terapia, enquanto suas medicações básicas foram mantidas. Análises estatísticas identificaram pacientes com idade avançada no início e no diagnóstico, menor duração da doença na inscrição, menor duração da doença antes de experimentar a doença clinicamente inativa e menor tempo desde o início da doença clinicamente inativa até a inscrição como menos prováveis de sofrer agravamento em 8 meses ($P < 0.05$).[87]

O tocilizumabe bloqueia a atividade da IL-6 (uma citocina pró-inflamatória), a qual desempenha um papel central na artrite idiopática juvenil de início sistêmico. A interleucina (IL)-6 se encontra significativamente elevada no sangue e no líquido sinovial de pacientes com artrite idiopática juvenil de início sistêmico.[88] [89] O tocilizumabe expande as opções disponíveis para o tratamento de crianças com artrite idiopática juvenil de início sistêmico que não responderam aos AINEs e corticosteroides sistêmicos, e crianças com artrite idiopática juvenil que não responderam às terapias convencionais. É aprovado para crianças de 2 anos de idade ou mais (crianças de 1 ano de idade ou mais em alguns países). O tocilizumabe pode ser usado como monoterapia ou em combinação com metotrexato. O tocilizumabe é relativamente bem tolerado e tem eficácia comprovada por até 52 semanas. Sua eficácia e segurança na artrite idiopática juvenil poliarticular são objeto de estudo em um ensaio de fase 3, porém estudos adicionais

são necessários para determinar sua utilidade como uma opção de primeira linha para artrite idiopática juvenil de início sistêmico.[90] [91] [92]

O abatacepte é uma proteína de fusão recombinante completamente humanizada composta pelo domínio extracelular de antígeno 4 associado ao linfócito T citotóxico (CTLA-4) humano e uma porção do domínio Fc da imunoglobulina G (IgG)-1 humana. É utilizado por aqueles que não respondem ou são intolerantes ao tratamento com MARMDs (incluindo inibidores de TNF-alfa), e apresenta eficácia comprovada e segurança em longo prazo.[93] [94] É aprovado em crianças de 2 anos de idade ou mais. Melhoras em qualidade de vida relacionada à saúde foram observadas durante um ensaio duplo-cego e controlado por placebo de fase III com abatacepte, oferecendo benefícios tangíveis reais para crianças com artrite idiopática juvenil e seus pais ou responsáveis.[95]

Canaquinumabe, um anticorpo monoclonal humano contra IL-1, é considerado eficaz para o tratamento de artrite idiopática juvenil de início sistêmico com características sistêmicas ativas. No entanto, dados sobre segurança em longo prazo são necessários.[96] É aprovado para o tratamento da artrite idiopática juvenil de início sistêmico em crianças de 2 anos de idade ou mais.

Anakinra é um antagonista do receptor de interleucina-1 eficaz no tratamento de adultos com artrite reumatoide.[97] Evidências sugerem que também é eficaz e seguro em alguns pacientes com artrite idiopática juvenil, especialmente aqueles com doença sistêmica.[97] [98] [99] [100] 9[B]Evidence Anakinra está sendo usado com sucesso em uma parcela de pacientes com artrite idiopática juvenil de início sistêmico.[101] O uso do infliximabe é off-label para esta indicação.

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo (resumo)	
terapia inicial	
1a	cuidado multidisciplinar e modificação do estilo de vida
adjunto	anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs)

Em curso (resumo)	
terapia em longo prazo	
1a	metotrexato ou sulfassalazina
mais	ácido fólico
adjunto	controle dos sintomas + modificação do estilo de vida
adjunto	antieméticos
adjunto	corticosteroides orais

Em curso		(resumo)
	adjunto	corticosteroides intra-articulares
	adjunto	corticosteroides intravenosos
	2a	inibidor de fator de necrose tumoral (TNF)-alfa, ou antagonista do receptor de interleucina, ou proteína de fusão
	adjunto	pré-medicação
	adjunto	metotrexato associado a ácido fólico
	adjunto	controle dos sintomas + modificação do estilo de vida
	adjunto	antieméticos
	adjunto	corticosteroides orais
	adjunto	corticosteroides intra-articulares
	adjunto	corticosteroides intravenosos

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo

terapia inicial

1a **cuidado multidisciplinar e modificação do estilo de vida**

» Pacientes com artrite idiopática juvenil incidente ou suspeita devem ser tratados por uma equipe multidisciplinar especializada em reumatologia pediátrica.[55]

» Fisioterapia e terapia ocupacional devem ser incentivadas em conjunto com os medicamentos. Os pacientes são incentivados a participar em atividades como natação e ciclismo, e atividades com sustentação de peso são indicadas para aqueles que apresentam maior risco de baixa densidade mineral óssea.[57] Calor úmido pode ser uma modalidade adjuvante útil para tratar a dor e a rigidez.

» A órtese do pé reduz a dor e melhora a qualidade de vida em crianças com artrite idiopática juvenil.[59] [60]

adjunto **anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs)**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **naproxeno**: crianças >2 anos de idade: 10-20 mg/kg/dia por via oral administrados em doses fracionadas a cada 12 horas

OU

» **nabumetona**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **diclofenaco sódico**: 3 mg/kg/dia por via oral administrados em 2-4 doses fracionadas

OU

» **meloxicam**: crianças ≥2 anos de idade: 0.125 mg/kg por via oral uma vez ao dia, máximo de 7.5 mg/dia

Agudo

OU

» **celecoxibe**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **ibuprofeno**: 10 mg/kg por via oral três a quatro vezes ao dia

OU

» **indometacina**: 0.5 a 1 mg/kg por via oral duas a três vezes ao dia

OU

» **piroxicam**: 0.2 a 0.4 mg/kg por via oral uma vez ao dia

» Ocasionalmente utilizados para o controle de dor e rigidez, mas não para modificação da doença.[62]

Em curso

terapia em longo prazo

1a

metotrexato ou sulfassalazina

Opções primárias

» **metotrexato**: 10 mg/metro quadrado de área de superfície corporal/por via subcutânea uma vez por semana no mesmo dia de cada semana inicialmente, ajustar a dose de acordo com a resposta, máximo de 20-30 mg/metro quadrado de área de superfície corporal/semana

Opções secundárias

» **sulfassalazina**: crianças >6 anos de idade: 30-50 mg/kg/dia por via oral administrados em 2 doses fracionadas, máximo de 2000 mg/dia

» Usado quando a doença não respondeu aos medicamentos convencionais. O metotrexato costuma ser o primeiro agente modificador de doença a ser usado e geralmente é iniciado durante os primeiros meses da doença poliarticular. As doses de metotrexato são elevadas lentamente e serão mantidas ou diminuídas se os testes da função hepática estiverem elevados ou se as contagens

Em curso

absolutas de neutrófilos estiverem abaixo de 2.5×10^9 L (2500/microlitro). O metotrexato pode ser retirado assim que o médico considerar que a doença está clinicamente em remissão.[72]

» Sulfassalazina pode ser usada para doença relacionada à entesite. As doses de sulfassalazina são aumentadas lentamente a cada semana com monitoramento cuidadoso do hemograma e do perfil metabólico completo. Sulfassalazina deve ser evitada em indivíduos com história de síndrome de Stevens-Johnson ou hipersensibilidades a medicamentos com sulfa.

mais ácido fólico

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **ácido fólico**: crianças 1-4 anos de idade: 0.15 mg por via oral uma vez ao dia; crianças 4-9 anos de idade: 0.2 mg por via oral uma vez ao dia; crianças 9-14 anos de idade: 0.3 mg por via oral uma vez ao dia; crianças >14 anos de idade: 0.4 mg por via oral uma vez ao dia

» O ácido fólico é útil para diminuir efeitos colaterais como náuseas, úlceras orais e enzimas hepáticas anormais.

adjunto controle dos sintomas + modificação do estilo de vida

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **naproxeno**: crianças >2 anos de idade: 10-20 mg/kg/dia por via oral administrados em doses fracionadas a cada 12 horas

OU

» **nabumetona**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **diclofenaco sódico**: 3 mg/kg/dia por via oral administrados em 2-4 doses fracionadas

OU

Em curso

» **meloxicam**: crianças ≥ 2 anos de idade: 0.125 mg/kg por via oral uma vez ao dia, máximo de 7.5 mg/dia

OU

» **celecoxibe**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **ibuprofeno**: 10 mg/kg por via oral três a quatro vezes ao dia

OU

» **indometacina**: 0.5 a 1 mg/kg por via oral duas a três vezes ao dia

OU

» **piroxicam**: 0.2 a 0.4 mg/kg por via oral uma vez ao dia

» AINEs podem ser utilizados para o controle de dor e rigidez, mas não para modificação da doença.[62] AINEs específicos são liberados para crianças (por exemplo, tolmetina, naproxeno, meloxicam e ibuprofeno). No entanto, vários outros são comumente usados (por exemplo, nabumetona, diclofenaco). Nenhum AINE específico é superior, e métodos de tentativa e erro são usados para identificar o medicamento mais eficaz para cada paciente.[61] A orientação de um especialista sobre dosagem é necessária para nabumetona.

» Fisioterapia e terapia ocupacional devem ser incentivadas em conjunto com os medicamentos. Os pacientes são incentivados a participar em atividades como natação e ciclismo, e atividades com sustentação de peso são indicadas para aqueles que apresentam maior risco de baixa densidade mineral óssea.[57]

adjunto **antieméticos**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **ondansetrona**: crianças < 4 anos de idade: 1-4 mg por via oral três vezes ao dia dependendo da área de superfície corporal; crianças com 4-11 anos de idade: 4 mg por

Em curso

via oral três vezes ao dia; crianças ≥ 12 anos de idade: 8 mg por via oral três vezes ao dia

» Podem ser administrados para aliviar os efeitos colaterais de náuseas.

adjunto corticosteroides orais

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **prednisolona**: 0.5 a 1 mg/kg por via oral uma vez ao dia

» A corticoterapia em doses baixas permite ganhar tempo para outros agentes fazerem efeito durante a doença ativa. É importante que corticosteroides sejam usados criteriosamente em crianças e reduzidos o mais rápido possível.

adjunto corticosteroides intra-articulares

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **triancinolona acetonida**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Injeções intra-articulares de corticosteroide podem ser usadas isoladamente ou como parte de um plano de tratamento envolvendo outros tratamentos sistêmicos.[62] Assistência radiográfica pode ser necessária para a injeção em algumas articulações. Crianças mais novas talvez precisem de sedação, especialmente se diversas articulações estiverem envolvidas. É importante que corticosteroides sejam usados criteriosamente em crianças e reduzidos o mais rápido possível. As doses geralmente dependem do tamanho da articulação e de outros fatores individuais.

adjunto corticosteroides intravenosos

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **succinato sódico de metilprednisolona**: 30 mg/kg/dia por via intravenosa administrados em três dias consecutivos, repetidos uma semana depois, máximo de 1 g/dia

» Pacientes com artrite idiopática juvenil de início sistêmico podem, ocasionalmente, precisar de corticosteroides intravenosos

Em curso

2a

para combater a inflamação sistêmica ou complicações mais graves, como síndrome de ativação dos macrófagos ou pericardite.

inibidor de fator de necrose tumoral (TNF)-alfa, ou antagonista do receptor de interleucina, ou proteína de fusão

Opções primárias

» **etanercepte**: (artrite idiopática juvenil poliarticular) crianças ≥ 2 anos de idade: 0.8 mg/kg por via subcutânea uma vez por semana, máximo 50 mg/semana

OU

» **adalimumabe**: (artrite idiopática juvenil poliarticular) crianças ≥ 2 anos de idade e 10 a <15 kg de peso corporal: 10 mg por via subcutânea a cada 2 semanas; crianças ≥ 2 anos de idade e 15 a <30 kg de peso corporal: 20 mg por via subcutânea a cada 2 semanas; crianças ≥ 2 anos de idade e ≥ 30 kg de peso corporal: 40 mg por via subcutânea a cada 2 semanas

OU

» **tocilizumabe**: (artrite idiopática juvenil poliarticular) crianças ≥ 2 anos de idade e <30 kg de peso corporal: 10 mg/kg por via intravenosa a cada 4 semanas ou 162 mg por via subcutânea a cada 3 semanas; crianças ≥ 2 anos de idade e ≥ 30 kg de peso corporal: 8 mg/kg por via intravenosa a cada 4 semanas ou 162 mg por via subcutânea a cada 2 semanas; (artrite idiopática juvenil sistêmica) crianças ≥ 2 anos de idade e <30 kg de peso corporal: 12 mg/kg por via intravenosa a cada 2 semanas ou 162 mg por via subcutânea a cada 2 semanas; crianças ≥ 2 anos de idade e ≥ 30 kg de peso corporal: 8 mg/kg por via intravenosa a cada 2 semanas ou 162 mg por via subcutânea uma vez por semana
O tocilizumabe é aprovado para uso na artrite idiopática juvenil sistêmica em crianças >1 ano de idade em alguns países.

OU

» **abatacepte**: (artrite idiopática juvenil poliarticular) a dose depende da idade, do peso corporal e de ser utilizada uma formulação intravenosa ou subcutânea;

Em curso

consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

Opções secundárias

» **canaquinumabe**: (artrite idiopática juvenil sistêmica) crianças ≥ 2 anos de idade e ≥ 7.5 kg de peso corporal: 4 mg/kg por via subcutânea a cada 4 semanas, máximo 300 mg/dose

OU

» **infiximabe**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **anakinra**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Os inibidores do TNF-alfa incluem etanercepte, infiximabe e adalimumabe.

» Etanercepte é o inibidor de TNF-alfa mais utilizado em crianças mais novas.[80] 6[B]Evidence As evidências sobre segurança e eficácia são limitadas;[77] [80] [82] mas estudos demonstraram a segurança e eficácia de longo prazo do etanercepte em pacientes com artrite idiopática juvenil.[70] [82] [78] Deve ser evitado se a uveíte estiver presente.

» Infiximabe[85] 8[B]Evidence e adalimumabe[83] 7[B]Evidence são anticorpos monoclonais. Pré-medicação com difenidramina, paracetamol e um corticosteroide é aconselhada antes da administração de infiximabe para minimizar reações associadas à infusão.[62] Mais de 70% das crianças que recebem adalimumabe em combinação com metotrexato apresentaram melhora de 70% em pelo menos 3 aspectos centrais estabelecidos pelo American College of Rheumatology após 16 semanas de terapia.[83] Também é eficaz em pacientes com artrite relacionada a entesite na artrite idiopática juvenil.[84] A tolerabilidade de longo prazo do adalimumabe na artrite idiopática juvenil foi demonstrada.[78] O uso do infiximabe é off-label para esta indicação.

» Pacientes com doença sistêmica podem se beneficiar de terapias, incluindo um antagonista do receptor de interleucina-6 (IL-6), como o tocilizumabe, ou um antagonista do receptor de interleucina-1 (IL)-1, como anakinra ou canaquinumabe.

Em curso

» O tocilizumabe bloqueia a atividade da IL-6 (uma citocina pró-inflamatória), que exerce um papel central na artrite idiopática juvenil de início sistêmico e pode ser útil em crianças com esta condição que não responderam aos AINEs e aos corticosteroides sistêmicos e crianças com artrite idiopática juvenil poliarticular que não responderam às terapias convencionais. O tocilizumabe é relativamente bem tolerado e tem eficácia comprovada por até 52 semanas.[88] [89] [90] Estudos adicionais são necessários para determinar sua utilidade como uma opção de primeira linha para artrite idiopática juvenil de início sistêmico.[90] [91]

» Canakinumabe é considerado eficaz para o tratamento de artrite idiopática juvenil de início sistêmico com características sistêmicas ativas; no entanto, dados sobre segurança em longo prazo são necessários.[96]

» Evidências sugerem que a anakinra é segura e eficaz em alguns pacientes com artrite idiopática juvenil, especialmente aqueles com doença sistêmica.[97] [98] [99] [100] 9[B]Evidence Anakinra está sendo usado com sucesso em uma parcela de pacientes com artrite idiopática juvenil de início sistêmico.[101] O uso do anakinra é off-label para esta indicação.

» Abatacepte é uma proteína de fusão recombinante completamente humanizada utilizada naqueles que não respondem ou são intolerantes ao tratamento com medicamentos antirreumáticos modificadores de doença (MARMDs; incluindo inibidores de TNF-alfa), e apresenta eficácia comprovada e segurança em longo prazo.[93] [94] Melhoras em qualidade de vida relacionada à saúde foram observadas durante um ensaio duplo-cego e controlado por placebo de fase III, oferecendo benefícios tangíveis reais para crianças com artrite idiopática juvenil e seus pais ou responsáveis.[95]

»

adjunto pré-medicação

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **difenidramina**: crianças de 2-5 anos de idade: 6.25 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 37.5 mg/dia; crianças com 6-11 anos de idade: 12.5 a

Em curso

25 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 150 mg/dia; crianças >12 anos de idade: 25-50 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 300 mg/dia

-e-

» **paracetamol**: 10-15 mg/kg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 75 mg/kg/dia

-e-

» **prednisolona**: 0.5 a 1 mg/kg/dia por via oral por 4-6 semanas

» Pré-medicação com difenidramina, paracetamol e um corticosteroide é aconselhada para minimizar reações associadas à infusão com infliximabe.[62] O metotrexato pode ser retirado assim que o médico considerar que a doença está clinicamente em remissão.[72] [71]

» É importante que corticosteroides sejam usados criteriosamente em crianças e reduzidos o mais rápido possível.

adjunto **metotrexato associado a ácido fólico**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **metotrexato**: 10 mg/metro quadrado de área de superfície corporal/por via subcutânea uma vez por semana no mesmo dia de cada semana inicialmente, ajustar a dose de acordo com a resposta, máximo de 20-30 mg/metro quadrado de área de superfície corporal/semana

-e-

» **ácido fólico**: crianças 1-4 anos de idade: 0.15 mg por via oral uma vez ao dia; crianças 4-9 anos de idade: 0.2 mg por via oral uma vez ao dia; crianças 9-14 anos de idade: 0.3 mg por via oral uma vez ao dia; crianças >14 anos de idade: 0.4 mg por via oral uma vez ao dia

» Se for tolerado, o metotrexato pode ser usado como adjuvante de adalimumabe ou infliximabe em doença refratária grave.

» Se houver doença inflamatória intestinal coexistente, o metotrexato ajudará a prevenir o desenvolvimento de anticorpos antiuméricos humanos.[86] O metotrexato pode ser retirado assim que o médico considerar que a doença está clinicamente em remissão.[72]

Em curso

adjunto

» O ácido fólico é útil para diminuir efeitos colaterais como náuseas, úlceras orais e enzimas hepáticas anormais.

controle dos sintomas + modificação do estilo de vida

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **naproxeno**: crianças >2 anos de idade: 10-20 mg/kg/dia por via oral administrados em doses fracionadas a cada 12 horas

OU

» **nabumetona**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **diclofenaco sódico**: 3 mg/kg/dia por via oral administrados em 2-4 doses fracionadas

OU

» **meloxicam**: crianças ≥2 anos de idade: 0.125 mg/kg por via oral uma vez ao dia, máximo de 7.5 mg/dia

OU

» **celecoxibe**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **ibuprofeno**: 10 mg/kg por via oral três a quatro vezes ao dia

OU

» **indometacina**: 0.5 a 1 mg/kg por via oral duas a três vezes ao dia

OU

» **piroxicam**: 0.2 a 0.4 mg/kg por via oral uma vez ao dia

» AINEs podem ser utilizados para o controle de dor e rigidez, mas não para modificação da doença.[62] AINEs específicos são liberados para crianças (por exemplo, tolmetina,

Em curso

naproxeno, meloxicam e ibuprofeno). No entanto, vários outros são comumente usados (por exemplo, nabumetona, diclofenaco). Nenhum AINE específico é superior, e métodos de tentativa e erro são usados para identificar o medicamento mais eficaz para cada paciente.[61] A orientação de um especialista sobre dosagem é necessária para nabumetona.

» Fisioterapia e terapia ocupacional devem ser incentivadas em conjunto com os medicamentos. Os pacientes são incentivados a participar em atividades como natação e ciclismo, e atividades com sustentação de peso são indicadas para aqueles que apresentam maior risco de baixa densidade mineral óssea.[57]

adjunto antieméticos

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **ondansetrona**: crianças <4 anos de idade: 1-4 mg por via oral três vezes ao dia dependendo da área de superfície corporal; crianças com 4-11 anos de idade: 4 mg por via oral três vezes ao dia; crianças ≥12 anos de idade: 8 mg por via oral três vezes ao dia

» Podem ser administrados para aliviar os efeitos colaterais de náuseas.

adjunto corticosteroides orais

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **prednisolona**: 0.5 a 1 mg/kg por via oral uma vez ao dia

» A corticoterapia em doses baixas permite ganhar tempo para outros agentes fazerem efeito durante a doença ativa. É importante que corticosteroides sejam usados criteriosamente em crianças e reduzidos o mais rápido possível.

adjunto corticosteroides intra-articulares

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **triancinolona acetônida**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

Em curso

» Injeções intra-articulares de corticosteroide podem ser usadas isoladamente ou como parte de um plano de tratamento envolvendo outros tratamentos sistêmicos.[62] Assistência radiográfica pode ser necessária para a injeção em algumas articulações. Crianças mais novas talvez precisem de sedação, especialmente se diversas articulações estiverem envolvidas. É importante que corticosteroides sejam usados criteriosamente em crianças e reduzidos o mais rápido possível. As doses geralmente dependem do tamanho da articulação e de outros fatores individuais.

adjunto corticosteroides intravenosos

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **succinato sódico de metilprednisolona**: 30 mg/kg/dia por via intravenosa administrados em três dias consecutivos, repetidos uma semana depois, máximo de 1 g/dia

» Pacientes com artrite idiopática juvenil de início sistêmico podem, ocasionalmente, precisar de corticosteroides intravenosos para combater a inflamação sistêmica ou complicações mais graves, como síndrome de ativação dos macrófagos ou pericardite.

Novidades

Golimumabe

O golimumabe é um anticorpo monoclonal recombinante humano direcionado contra o TNF-alfa.[102] Na Europa, ele é indicado para o tratamento de artrite idiopática juvenil poliarticular em crianças em combinação com o metotrexato. Ainda não foi aprovado nos EUA para esta indicação.

Rilonacept

Um inibidor da interleucina-1 que demonstrou eficácia na artrite idiopática juvenil sistêmica ativa.[103]

Rituximabe

O rituximabe é uma infusão de anti-CD20 direcionada contra célula B que tem sido usada com sucesso em adultos com artrite reumatoide.[104] Esse agente também tem sido usado em crianças e adultos com lúpus eritematoso sistêmico (LES). Nenhum ensaio em crianças com artrite idiopática juvenil foi publicado. No entanto, foi reportada sua eficácia no controle da doença refratária poliarticular com fator reumatoide negativo em adultos.[97]

Recomendações

Monitoramento

Os pacientes geralmente são tratados ativamente por reumatologistas pediátricos até que a doença atinja remissão. Em remissão, podem ser acompanhados por profissionais de atenção primária.

A dieta deve ser otimizada e, quando necessário, suplementos de cálcio e vitamina D devem ser usados, principalmente se os pacientes estiverem tomando corticosteroides em longo prazo.[\[61\]](#) [\[113\]](#)

É importante que os pacientes que estão tomando naproxeno realizem, no início e a cada 6 meses, hemograma completo, urinálise e avaliação do perfil metabólico (ureia, creatinina, transaminases, bilirrubina e albumina). Pacientes que estão tomando metotrexato precisam fazer hemograma completo e testes da função hepática a cada 2 meses. A elevação de aspartato transaminase (AST)/alanina aminotransferase (ALT) 3 vezes acima do limite superior justifica suspensão temporária do metotrexato, que pode voltar a ser administrado depois da normalização dos níveis séricos das enzimas hepáticas.[\[65\]](#)

Ultrassonografia e ressonâncias nucleares magnéticas (RNMs) são úteis para monitorar a atividade das articulações que são de difícil avaliação clínica nos estágios iniciais (articulações temporomandibulares, subtalares e do quadril). Anormalidades sutis de crescimento podem ocorrer insidiosamente ao longo do tempo, de modo que é importante monitorar discrepância do comprimento das pernas, escoliose e assimetria da articulação temporomandibular.

As diretrizes da American Academy of Pediatrics sobre a frequência de exames oftalmológicos em crianças com artrite idiopática juvenil dependem de subtipo da artrite, positividade do fator antinuclear (FAN), idade de início e duração da doença. Pacientes com doença oligoarticular ou poliarticular, FAN positivo, doença com início aos 6 anos de idade ou menos e duração da doença menor que 4 anos têm risco elevado e precisam fazer exame de lâmpada de fenda a cada 3 meses.[\[110\]](#) As diretrizes da British Society for Paediatric and Adolescent Rheumatology (BSPAR) afirmam que o rastreamento inicial deve ser realizado nas 6 semanas seguintes ao diagnóstico e, para aqueles com alto risco, a cada 2 meses por 6 meses. Quando os pacientes entram em remissão e são retirados do tratamento imunossupressor, o rastreamento deve ser recommençado com intervalos de 2 meses por 6 meses antes de voltar aos arranjos prévios de rastreamento.[\[55\]](#)

Instruções ao paciente

Os pacientes precisam de acompanhamento regular, embora aqueles que apresentam artrite idiopática juvenil oligoarticular precisem de acompanhamento menos frequente assim que a doença é controlada. Crianças com subtipos poliarticulares ou sistêmicos precisam de acompanhamento mais frequente (inicialmente, todo mês ou a cada dois meses).

A educação do paciente e da família é um aspecto importante da terapia e ajuda a garantir a adesão aos esquemas de tratamento. A adesão a programas de exercícios em casa também deve ser incentivada para preservar e melhorar a amplitude de movimentos. No entanto, o benefício dos exercícios em longo prazo não está claro.[\[58\]](#) [1\[B\]](#)[Evidence](#) O suporte psicológico para os pacientes e suas famílias pode ser útil para promover a adesão ao tratamento e deve ser considerado para todos os pacientes com doença em longo prazo.[\[114\]](#)

O monitoramento cuidadoso dos efeitos colaterais do medicamento é fundamental. Os pacientes devem ser aconselhados a contatar o profissional de saúde imediatamente caso haja algum sinal de infecção, especialmente febres persistentes.

Vacinas com vírus vivos não são recomendadas para pacientes que tomam certos medicamentos, embora vacinas inativadas sejam seguras e a vacinação anual contra a gripe (influenza) seja recomendada.

Há evidências que sugerem que crianças com artrite idiopática juvenil e pés chatos podem ser beneficiadas pelo uso de órteses feitas sob medida para o pé.^{[60] [115] [116]}

Informações para pacientes estão disponíveis na Arthritis Foundation e no National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases. [\[Arthritis Foundation: juvenile idiopathic arthritis\]](#) [\[National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases \(NIAMS\): juvenile arthritis\]](#)

Terapia física e ocupacional deve ser incentivada em conjunto com os medicamentos. A inatividade causa falta de condicionamento físico, incapacidade, redução da massa óssea e, possivelmente, aumento da mortalidade na vida adulta. Os pacientes são incentivados a participar de atividades como natação e ciclismo. Calor úmido pode ser uma modalidade adjuvante útil para tratar a dor e a rigidez.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
discrepância no comprimento da perna, micrognatia	longo prazo	média
Pode ocorrer com inflamação contínua e controle indevido da doença.		
erosão articular	longo prazo	média
Pode ocorrer com controle indevido da doença e causar a necessidade de artroplastia de articulação.		
 fusão da coluna cervical e subluxação de C1-C2	longo prazo	baixa
Podem ocorrer com inflamação contínua e controle indevido da doença, especialmente nos subtipos sistêmico e poliarticular.		
articulação sacroilíaca e anquilose da coluna	longo prazo	baixa
Pode ocorrer com inflamação contínua e controle indevido da doença em crianças com artrite idiopática juvenil relacionada à entesite.		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
uveíte	variável	média
<p>A uveíte associada à artrite idiopática juvenil é uma das complicações mais devastadoras. É uma inflamação crônica, anterior e não granulomatosa que afeta a íris e o corpo ciliar.</p> <p>O início da uveíte crônica costuma ser insidioso e assintomático; desse modo, o rastreamento e o monitoramento rigorosos por um oftalmologista pediátrico com lâmpada de fenda são essenciais para o diagnóstico.^{[110] [111]}</p> <p>Complicações adicionais, como glaucoma, catarata, ceratopatia em banda, sinéquias e cegueira, podem ocorrer.</p> <p>Corticosteroides tópicos devem ser usados inicialmente para tratar uveíte anterior ativa.</p> <p>Anti-inflamatórios não esteroidais tópicos e sistêmicos não devem ser usados isoladamente no tratamento de uveíte anterior ativa.</p> <p>Recomenda-se a imunossupressão sistêmica se a inatividade não for alcançada em 3 meses ou se a inflamação estiver reativando durante a redução da dose de corticosteroide. A imunossupressão sistêmica na uveíte ativa é recomendada se na primeira visita houverem fatores de prognóstico desfavoráveis (uveíte anterior à artrite, sinéquias posteriores, sexo masculino, ceratopatia, glaucoma e catarata, visão inicial ruim, hipotonia, edema macular e densa opacificação do corpo vítreo). A não remissão mais tarde na evolução da doença também requer imunossupressão sistêmica.^[112]</p> <p>O metotrexato é a primeira opção para imunossupressão sistêmica. Se o metotrexato for ineficaz ou não for tolerado, recomenda-se adicionar ou mudar para o tratamento biológico. O uso de estratégias de tratamento com antifator de necrose tumoral (adalimumabe>infiximabe>golimumabe) é recomendado em pacientes com uveíte refratária/resistente a medicamentos antirreumáticos modificadores de doença, sobretudo o metotrexato.^[112]</p>		
síndrome de ativação de macrófagos	variável	média
<p>A síndrome de ativação de macrófagos é uma complicação com risco de vida da artrite idiopática juvenil de início sistêmico. Sinais e sintomas incluem febre, erupção cutânea pruriginosa, hepatoesplenomegalia, linfadenopatia, insuficiência hepática, encefalopatia, hematoma e sangramento das mucosas.</p> <p>Anormalidades laboratoriais incluem pancitopenia, velocidade de hemossedimentação (VHS) reduzida, testes da função hepática elevados e coagulopatia de coagulação intravascular disseminada. O tratamento inclui altas doses intravenosas de corticosteroides, talidomida e ciclosporina.</p>		

Prognóstico

Relatos sugerem que entre 40% e 60% dos pacientes obtêm a remissão ou inativação da doença.^{[8] [105]} No entanto, o desfecho é variável e depende do subtipo da doença. O desfecho em longo prazo é predito mais adequadamente por características da doença não no início, mas após 5 anos de acompanhamento.^[106] De modo geral, houve uma grande melhora na última década em resultado de modalidades terapêuticas novas e altamente eficazes. Duração mais curta da doença antes do tratamento, resposta inicial adequada à terapia e terapia agressiva resultam em uma probabilidade maior e duração mais longa da doença clinicamente inativa em pacientes com artrite idiopática juvenil poliarticular.^[107]

Infelizmente, alguns pacientes não respondem ao tratamento e têm deficiências moderadas a graves. A doença oligoarticular parece ser a que apresenta o melhor prognóstico, com melhores desfechos funcionais, e uma maior proporção de pacientes atingem remissão.[108] Uma maior proporção de pacientes com os subtipos fator reumatoide positivo e de início sistêmico continua apresentando doença ativa por vários anos.

A uveíte associada ao início idiopático juvenil é a manifestação extra-articular mais comum e pode causar comprometimento visual se a doença não for bem controlada. Embora a maioria dos pacientes apresente bons desfechos quando a doença é devidamente monitorada e tratada, de acordo com a literatura, uma grande porcentagem ainda desenvolve complicações como glaucoma (22%), catarata (58%), ceratopatia em banda (42%) e cegueira (15% a 30%).[109]

Diretrizes de diagnóstico

Internacional

International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision

Publicado por: International League of Associations for Rheumatology

Última publicação em:
2004

Diretrizes de tratamento

Europa

Abatacept, adalimumab, etanercept and tocilizumab for treating juvenile idiopathic arthritis

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2015

BSPAR standards of care for children and young people with juvenile idiopathic arthritis

Publicado por: British Society of Paediatric and Adolescent Rheumatology

Última publicação em:
2010

Standards of care for people with inflammatory arthritis

Publicado por: Arthritis and Musculoskeletal Alliance

Última publicação em:
2004

América do Norte

2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis

Publicado por: American College of Rheumatology

Última publicação em:
2013

Recursos online

1. [Arthritis Foundation: juvenile idiopathic arthritis](#) (*external link*)
 2. [National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases \(NIAMS\): juvenile arthritis](#) (*external link*)
-

Nível de evidência

1. Eficácia do tratamento: há evidências de qualidade moderada que sugerem que existem possíveis benefícios de exercícios regulares em pacientes com artrite idiopática juvenil; o benefício em longo prazo não está claro.[\[58\]](#)
Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.
2. Eficácia do tratamento: há evidências de qualidade moderada de que o metotrexato (administrado semanalmente em doses baixas) é um tratamento eficaz para pacientes com artrite idiopática juvenil resistente.[\[69\]](#)
Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.
3. Eficácia do tratamento: há evidências de qualidade moderada de que o metotrexato é significativamente mais eficaz que a d-penicilamina, a hidroxicloroquina e a auranofina (ouro oral).[\[71\]](#)
Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.
4. Eficácia do tratamento: há evidências de qualidade moderada de que a leflunomida é eficaz em pacientes com artrite reumatoide juvenil que não responderam ou foram intolerantes ao metotrexato.[\[73\]](#)
Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.
5. Eficácia do tratamento: há evidências de qualidade moderada de que a leflunomida gera melhora clínica em pacientes com artrite reumatoide juvenil poliarticular; o metotrexato foi mais eficaz.[\[74\]](#)
Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.
6. Eficácia do tratamento: há evidências de qualidade moderada de que o etanercepte é seguro e eficaz em pacientes com artrite idiopática juvenil poliarticular.[\[80\]](#)
Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

7. Eficácia do tratamento: há evidências de qualidade moderada de que o adalimumabe administrado por via subcutânea em semanas alternadas é eficaz na artrite idiopática juvenil poliarticular com ou sem metotrexato concomitante.[83]

Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

8. Eficácia do tratamento: há evidências de qualidade moderada de que o infliximabe é eficaz no tratamento de crianças com artrite idiopática juvenil poliarticular e que a adição de infliximabe ao metotrexato melhora a eficácia do tratamento.[85]

Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

9. Eficácia do tratamento: há evidências de qualidade moderada que sugerem que a anakinra é segura em crianças com artrite reumatoide juvenil.[100]

Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

Artigos principais

- Davies K, Cleary G, Foster H, et al. BSPAR Standards of Care for children and young people with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Jul;49(7):1406-8. [Texto completo](#)
- Schoels MM, van der Heijde D, Breedveld FC, et al. Blocking the effects of interleukin-6 in rheumatoid arthritis and other inflammatory rheumatic diseases: systematic literature review and meta-analysis informing a consensus statement. *Ann Rheum Dis*. 2013 Apr;72(4):583-9. [Texto completo](#)

Referências

1. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. 2004;31:390-392.
2. Brewer EJ, Jr., Bass J, Baum J, et al. Current proposed revision of JRA Criteria. JRA Criteria Subcommittee of the Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Section of The Arthritis Foundation. *Arthritis Rheum*. 1977 Mar;20(suppl 2):195-9.
3. Wood PH. Special meeting on: Nomenclature and classification of arthritis in children. In: Munthie E, ed. *The care of rheumatic children*. Basel: EULAR Bulletin; 1996 Aug;39(8):1385-90.
4. Peterson LS, Mason T, Nelson AM, et al. Juvenile rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota 1960-1993. Is the epidemiology changing? *Arthritis Rheum*. 1996;39:1385-1390.
5. Berntson L, Andersson Gare B, Fasth A, et al. Incidence of juvenile idiopathic arthritis in the Nordic countries. A population based study with special reference to the validity of the ILAR and EULAR criteria. *J Rheumatol*. 2003;30:2275-2282.
6. Oen KG, Cheang M. Epidemiology of chronic arthritis in childhood. *Semin Arthritis Rheum*. 1996;26:575-591.
7. Graham TB, Glass DN. Juvenile rheumatoid arthritis: ethnic differences in diagnostic types. *J Rheumatol*. 1997;24:1677-1679.
8. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2007;369:767-778.
9. Prahalad S. Genetics of juvenile idiopathic arthritis: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2004 Sep;16(5):588-94.
10. Savolainen A, Säilä H, Kotaniemi K, et al. Magnitude of the genetic component in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2000 Dec;59(12):1001. [Texto completo](#)
11. Glass DN, Giannini EH. Juvenile rheumatoid arthritis as a complex genetic trait. *Arthritis Rheum*. 1999 Nov;42(11):2261-8. [Texto completo](#)

12. Prahalad S, O'Brien E, Fraser AM, et al. Familial aggregation of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004 Dec;50(12):4022-7.
13. Moroldo MB, Chaudhari M, Shear E, et al. Juvenile rheumatoid arthritis affected sibpairs: extent of clinical phenotype concordance. *Arthritis Rheum.* 2004 Jun;50(6):1928-34.
14. Moroldo MB, Tague BL, Shear ES, et al. Juvenile rheumatoid arthritis in affected sibpairs. *Arthritis Rheum.* 1997 Nov;40(11):1962-6.
15. Prahalad S, Fraser AM, O'Brien E, et al. Lack of association between birth order and juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003 Oct;48(10):2989-90.
16. Prahalad S, Glass DN. A comprehensive review of the genetics of juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric Rheumatol Online J.* 2008 Jul 21;6:11. [Texto completo](#)
17. Arvonen M, Virta LJ, Pokka T, et al. Repeated exposure to antibiotics in infancy: a predisposing factor for juvenile idiopathic arthritis or a sign of this group's greater susceptibility to infections? *J Rheumatol.* 2015 Mar;42(3):521-6.
18. Horton DB, Scott FI, Haynes K, et al. Antibiotic exposure and juvenile idiopathic arthritis: a case-control study. *Pediatrics.* 2015 Aug;136(2):e333-43. [Texto completo](#)
19. Jaakkola JJ, Gissler M. Maternal smoking in pregnancy as a determinant of rheumatoid arthritis and other inflammatory polyarthropathies during the first 7 years of life. *Int J Epidemiol.* 2005 Jun;34(3):664-71. [Texto completo](#)
20. Mason T, Rabinovich CE, Fredrickson DD, et al. Breast feeding and the development of juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1995 Jun;22(6):1166-70.
21. Rosenberg AM. Evaluation of associations between breast feeding and subsequent development of juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1996 Jun;23(6):1080-2.
22. Kasapcopur O, Tasdan Y, Apelyan M, et al. Does breast feeding prevent the development of juvenile rheumatoid arthritis? *J Rheumatol.* 1998 Nov;25(11):2286-7.
23. Forre O, Dobloug JH, Natvig JB. Augmented numbers of HLA-DR-positive T lymphocytes in the synovial fluid and synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis and juvenile rheumatoid arthritis: in vivo-activated T lymphocytes are potent stimulators in the mixed lymphocyte reaction. *Scand J Immunol.* 1982 Feb;15(2):227-31.
24. Konttinen YT, Bergroth V, Kunnamo I, et al. The value of biopsy in patients with monarticular juvenile rheumatoid arthritis of recent onset. *Arthritis Rheum.* 1986 Jan;29(1):47-53.
25. Silverman ED, Isacovics B, Petsche D, et al. Synovial fluid cells in juvenile arthritis: evidence of selective T cell migration to inflamed tissue. *Clin Exp Immunol.* 1993 Jan;91(1):90-5. [Texto completo](#)
26. Thompson SD, Luyrink LK, Graham TB, et al. Chemokine receptor CCR4 on CD4+ T cells in juvenile rheumatoid arthritis synovial fluid defines a subset of cells with increased IL-4:IFN-gamma mRNA ratios. *J Immunol.* 2001 Jun 1;166(11):6899-906. [Texto completo](#)

27. Wedderburn LR, Robinson N, Patel A, et al. Selective recruitment of polarized T cells expressing CCR5 and CXCR3 to the inflamed joints of children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000 Apr;43(4):765-74.
28. Wedderburn LR, Woo P. Type 1 and type 2 immune responses in children: their relevance in juvenile arthritis. *Springer Semin Immunopathol.* 1999;21(3):361-74.
29. Eberhard BA, Laxer RM, Andersson U, et al. Local synthesis of both macrophage and T cell cytokines by synovial fluid cells from children with juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol.* 1994 May;96(2):260-6. [Texto completo](#)
30. Gattorno M, Facchetti P, Ghiotto F, et al. Synovial fluid T cell clones from oligoarticular juvenile arthritis patients display a prevalent Th1/Th0-type pattern of cytokine secretion irrespective of immunophenotype. *Clin Exp Immunol.* 1997 Jul;109(1):4-11. [Texto completo](#)
31. Murray KJ, Grom AA, Thompson SD, et al. Contrasting cytokine profiles in the synovium of different forms of juvenile rheumatoid arthritis and juvenile spondyloarthropathy: prominence of interleukin 4 in restricted disease. *J Rheumatol.* 1998 Jul;25(7):1388-98.
32. Ozen S, Tucker LB, Miller LC. Identification of Th subsets in juvenile rheumatoid arthritis confirmed by intracellular cytokine staining. *J Rheumatol.* 1998 Aug;25(8):1651-3.
33. Prahalad S, Martins TB, Tebo AE, et al. Elevated serum levels of soluble CD154 in children with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2008;6:8. [Texto completo](#)
34. Agarwal S, Misra R, Aggarwal A. Interleukin 17 levels are increased in juvenile idiopathic arthritis synovial fluid and induce synovial fibroblasts to produce proinflammatory cytokines and matrix metalloproteinases. *J Rheumatol.* 2008 Mar;35(3):515-9.
35. Varsani H, Patel A, van Kooyk Y, et al. Synovial dendritic cells in juvenile idiopathic arthritis (JIA) express receptor activator of NF-kappaB (RANK). *Rheumatology (Oxford).* 2003 Apr;42(4):583-90. [Texto completo](#)
36. Lubberts E, Koenders MI, van den Berg WB. The role of T-cell interleukin-17 in conducting destructive arthritis: lessons from animal models. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(1):29-37. [Texto completo](#)
37. Prahalad S, Ryan MH, Shear ES, et al. Juvenile rheumatoid arthritis: linkage to HLA demonstrated by allele sharing in affected sibpairs. *Arthritis Rheum.* 2000 Oct;43(10):2335-8.
38. Brunner HI, Ivaskova E, Haas JP, et al. Class I associations and frequencies of class II HLA-DRB alleles by RFLP analysis in children with rheumatoid-factor-negative juvenile chronic arthritis. *Rheumatol Int.* 1993;13(2):83-8.
39. Murray KJ, Moroldo MB, Donnelly P, et al. Age-specific effects of juvenile rheumatoid arthritis-associated HLA alleles. *Arthritis Rheum.* 1999 Sep;42(9):1843-53.
40. Rachelefsky GS, Terasaki PI, Katz R, et al. Increased prevalence of W27 in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 1974 Apr 18;290(16):892-3.

41. Forre O, Dobloug JH, Hoyeraal HM, et al. HLA antigens in juvenile arthritis. Genetic basis for the different subtypes. *Arthritis Rheum.* 1983 Jan;26(1):35-8.
42. Moroldo MB, Donnelly P, Saunders J, et al. Transmission disequilibrium as a test of linkage and association between HLA alleles and pauciarticular-onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1998 Sep;41(9):1620-4.
43. Ploski R, Vinje O, Ronningen KS, et al. HLA class II alleles and heterogeneity of juvenile rheumatoid arthritis. DRB1*0101 may define a novel subset of the disease. *Arthritis Rheum.* 1993 Apr;36(4):465-72.
44. Thomson W, Barrett JH, Donn R, et al. Juvenile idiopathic arthritis classified by the ILAR criteria: HLA associations in UK patients. *Rheumatology (Oxford).* 2002 Oct;41(10):1183-9. [Texto completo](#)
45. Prahalad S, Shear ES, Thompson SD, et al. Increased prevalence of familial autoimmunity in simplex and multiplex families with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002 Jul;46(7):1851-6.
46. Zeff A, Shear ES, Thompson SD, et al. Familial autoimmunity: maternal parent-of-origin effect in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol.* 2008 Feb;27(2):241-4.
47. Permin H, Horbov S, Wiik A, et al. Antinuclear antibodies in juvenile chronic arthritis. *Acta Paediatr Scand.* 1978 Mar;67(2):181-5.
48. Shin JI, Kim KH, Chun JK, et al. Prevalence and patterns of anti-nuclear antibodies in Korean children with juvenile idiopathic arthritis according to ILAR criteria. *Scand J Rheumatol.* 2008 Sep-Oct;37(5):348-51.
49. Southwood TR, Roberts-Thomson PJ, Ahern MJ, et al. Autoantibodies in patients with juvenile chronic arthritis and their immediate family relatives. *Ann Rheum Dis.* 1990 Dec;49(12):968-72. [Texto completo](#)
50. Graham TB. Imaging in juvenile arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2005 Sep;17(5):574-8.
51. Collado P, Jousse-Joulin S, Alcade M, et al. Is ultrasound a validated imaging tool for the diagnosis and management of synovitis in juvenile idiopathic arthritis? A systematic literature review. *Arthritis Care Res.* 2012 Jul;64(7):1011-9.
52. Magni-Manzoni S, Epis O, Ravelli A, et al. Comparison of clinical versus ultrasound-determined synovitis in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009 Nov 15;61(11):1497-504.
53. McKay GM, Cox LA, Long BW. Imaging juvenile idiopathic arthritis: assessing the modalities. *Radiol Technol.* 2010 Mar-Apr;81(4):318-27.
54. Miller E, Uleryk E, Doria AS. Evidence-based outcomes of studies addressing diagnostic accuracy of MRI of juvenile idiopathic arthritis. *AJR Am J Roentgenol.* 2009 May;192(5):1209-18. [Texto completo](#)
55. Davies K, Cleary G, Foster H, et al. BSPAR Standards of Care for children and young people with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2010 Jul;49(7):1406-8. [Texto completo](#)

56. Long AR, Rouster-Stevens KA. The role of exercise therapy in the management of juvenile idiopathic arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2010 Mar;22(2):213-7.
57. Gannotti ME, Nahorniak M, Gorton GE III, et al. Can exercise influence low bone mineral density in children with juvenile rheumatoid arthritis? *Pediatr Phys Ther*. 2007 Summer;19(2):128-39.
58. Takken T, van Brussel M, Engelbert RH, et al. Exercise therapy in juvenile idiopathic arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(2):CD005954. [Texto completo](#)
59. Coda A, Fowlie PW, Davidson JE, et al. Foot orthoses in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child*. 2014 Jul;99(7):649-51.
60. Brosseau L, Toupin-April K, Wells G, et al. Ottawa Panel evidence-based clinical practice guidelines for foot care in the management of juvenile idiopathic arthritis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2016 Jul;97(7):1163-1181.e14.
61. Royal Australian College of General Practitioners. Clinical guideline for the diagnosis and management of juvenile idiopathic arthritis. August 2009 [internet publication]. [Texto completo](#)
62. Hashkes PJ, Laxer RM. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis. *JAMA*. 2005 Oct 5;294(13):1671-84. [Texto completo](#)
63. Habib GS, Saliba W, Nashashibi M. Local effects of intra-articular corticosteroids. *Clin Rheumatol*. 2010 Apr;29(4):347-56.
64. Ruperto N, Murray KJ, Gerloni V, et al. A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2004 Jul;50(7):2191-201.
65. Pereira IA, Cruz BA, Xavier RM, et al. National recommendations based on scientific evidence and opinions of experts on the use of methotrexate in rheumatic disorders, especially in rheumatoid arthritis: results of the 3E Initiative from Brazil. *Rev Bras Reumatol*. 2009;49(4):346-361. [Texto completo](#)
66. Wallace CA, Bleyer WA, Sherry DD, et al. Toxicity and serum levels of methotrexate in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1989 Jun;32(6):677-81.
67. Wallace CA, Sherry DD. Preliminary report of higher dose methotrexate treatment in juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1992 Oct;19(10):1604-7.
68. Reiff A, Shaham B, Wood BP, et al. High dose methotrexate in the treatment of refractory juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 1995 Jan-Feb;13(1):113-8.
69. Giannini EH, Brewer EJ, Kuzmina N, et al. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U.S.A.-U.S.S.R. double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med*. 1992;326:1043-1049.
70. Hayward K, Wallace CA. Recent developments in anti-rheumatic drugs in pediatrics: treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(1):216. [Texto completo](#)

71. Giannini EH, Cassidy JT, Brewer EJ, et al. Comparative efficacy and safety of advanced drug therapy in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 1993;23:34-46.
72. Foell D, Wulffraat N, Wedderburn LR, et al. Methotrexate withdrawal at 6 vs 12 months in juvenile idiopathic arthritis in remission: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2010 Apr 7;303(13):1266-73. [Texto completo](#)
73. Silverman E, Spiegel L, Hawkins D, et al. Long-term open-label preliminary study of the safety and efficacy of leflunomide in patients with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005;52:554-562.
74. Silverman E, Mouy R, Spiegel L, et al. Leflunomide or methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2005;352:1655-1666. [Texto completo](#)
75. Carrasco R, Smith JA, Lovell D. Biologic agents for the treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *Paediatr Drugs.* 2004;6(3):137-46.
76. Ilowite NT. Update on biologics in juvenile idiopathic arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2008 Sep;20(5):613-8.
77. Gartlehner G, Hansen RA, Jonas BL, et al. Biologics for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and critical analysis of the evidence. *Clin Rheumatol.* 2008 Jan;27(1):67-76.
78. Klotsche J, Niewerth M, Haas JP, et al. Long-term safety of etanercept and adalimumab compared to methotrexate in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Ann Rheum Dis.* 2016 May;75(5):855-61.
79. Yokota S, Mori M, Imagawa T, et al. Guidelines on the use of etanercept for juvenile idiopathic arthritis in Japan. *Mod Rheumatol.* 2010 Apr;20(2):107-13.
80. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2000 Mar 16;342(11):763-9. [Texto completo](#)
81. Horneff G, Foeldvari I, Minden K, et al. Efficacy and safety of etanercept in patients with the enthesitis-related arthritis category of juvenile idiopathic arthritis: results from a phase III randomized, double-blind study. *Arthritis Rheumatol.* 2015 May;67(8):2240-9.
82. Lovell DJ, Reiff A, Ilowite NT, et al. Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008 May;58(5):1496-504.
83. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, et al. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2008 Aug 21;359(8):810-20. [Texto completo](#)
84. Burgos-Vargas R, Tse SM, Horneff G, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study of adalimumab in pediatric patients with enthesitis-related arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015 Nov;67(11):1503-12. [Texto completo](#)

85. Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R, et al. A randomized, placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007 Sep;56(9):3096-106.
86. Sandborn WJ. Optimizing anti-tumor necrosis factor strategies in inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 2003 Dec;5(6):501-5.
87. Lovell DJ, Johnson AL, Huang B, et al. Risk, timing, and predictors of disease flare after discontinuation of anti-tumor necrosis factor therapy in children with polyarticular forms of juvenile idiopathic arthritis with clinically inactive disease. *Arthritis Rheumatol.* 2018 Jul 25;70(9):1508-18.
88. Mangge H, Kenzian H, Gallistl S, et al. Serum cytokines in juvenile rheumatoid arthritis. Correlation with conventional inflammation parameters and clinical subtypes. *Arthritis Rheum.* 1995 Feb;38(2):211-20.
89. Rooney M, David J, Symons J, et al. Inflammatory cytokine responses in juvenile chronic arthritis. *Br J Rheumatol.* 1995 May;34(5):454-60.
90. Decelle K, Horton ER. Tocilizumab for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Ann Pharmacother.* 2012 Jun;46(6):822-9.
91. Schoels MM, van der Heijde D, Breedveld FC, et al. Blocking the effects of interleukin-6 in rheumatoid arthritis and other inflammatory rheumatic diseases: systematic literature review and meta-analysis informing a consensus statement. *Ann Rheum Dis.* 2013 Apr;72(4):583-9. [Texto completo](#)
92. Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. *Ann Rheum Dis.* 2015 Jun;74(6):1110-7. [Texto completo](#)
93. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. *Lancet.* 2008 Aug 2;372(9636):383-91.
94. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, et al. Long-term safety and efficacy of abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010 Jun;62(6):1792-802. [Texto completo](#)
95. Ruperto N, Lovell DJ, Li T, et al. Abatacept improves health-related quality of life, pain, sleep quality, and daily participation in subjects with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res.* 2010 Nov;62(11):1542-51. [Texto completo](#)
96. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, et al; PRINTO; PRCSG. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med.* 2012 Dec 20;367(25):2396-406. [Texto completo](#)
97. Cohen S, Hurd E, Cush J, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate: results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2002 Mar;46(3):614-24.

98. Kalliolias GD, Liossis SN. The future of the IL-1 receptor antagonist anakinra: from rheumatoid arthritis to adult-onset Still's disease and systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Investig Drugs*. 2008 Mar;17(3):349-59.
99. Gattorno M, Piccini A, Lasiglie D, et al. The pattern of response to anti-interleukin-1 treatment distinguishes two subsets of patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008 May;58(5):1505-15.
100. Ilowite N, Porras O, Reiff A, et al. Anakinra in the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: safety and preliminary efficacy results of a randomized multicenter study. *Clin Rheumatol*. 2009 Feb;28(2):129-37.
101. Dückers G, Niehues T. The importance of biologicals in the treatment of SoJIA [in German]. *Z Rheumatol*. 2010 Aug;69(6):505-15.
102. Brunner HI, Ruperto N, Tzaribachev N, et al. Subcutaneous golimumab for children with active polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results of a multicentre, double-blind, randomised-withdrawal trial. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jan;77(1):21-29. [Texto completo](#)
103. Ilowite NT, Prather K, Lokhnygina Y, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of riloncept in the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Sep;66(9):2570-9. [Texto completo](#)
104. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2004 Jun 17;350(25):2572-81. [Texto completo](#)
105. Guzman J, Oen K, Tucker LB, et al; ReACCh-Out Investigators. The outcomes of juvenile idiopathic arthritis in children managed with contemporary treatments: results from the ReACCh-Out cohort. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1854-1860.
106. Bertilsson L, Andersson-Gäre B, Fasth A, et al. Disease course, outcome, and predictors of outcome in a population-based juvenile chronic arthritis cohort followed for 17 years. *J Rheumatol*. 2013;40:715-724.
107. Wallace CA, Giannini EH, Spalding SJ, et al. Clinically inactive disease in a cohort of children with new-onset polyarticular juvenile idiopathic arthritis treated with early aggressive therapy: time to achievement, total duration, and predictors. *J Rheumatol*. 2014;41:1163-1170.
108. Prahalad S. Subtype-specific outcomes in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Curr Med Lit Rheumatol*. 2006;25:1-9.
109. Cassidy JT, Petty RE. Textbook of pediatric rheumatology. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2005.
110. Cassidy J, Kivlin J, Lindsley C, et al. Ophthalmologic examinations in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics*. 2006 May;117(5):1843-5. [Texto completo](#)
111. Cincinnati Children's Hospital Medical Center. Best evidence statement (BES): screening for uveitis in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA). June 2012 [internet publication]. [Texto completo](#)

112. Constantin T, Foeldvari I, Anton J, et al. Consensus-based recommendations for the management of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis*. 2018 Mar 28;77(8):1107-17. [Texto completo](#)
113. Thornton J, Ashcroft D, O'Neill T, et al. A systematic review of the effectiveness of strategies for reducing fracture risk in children with juvenile idiopathic arthritis with additional data on long-term risk of fracture and cost of disease management. *Health Technol Assess*. 2008 Mar;12(3):iii-ix, xi-xiv, 1-208. [Texto completo](#)
114. Kahana S, Drotar D, Frazier T. Meta-analysis of psychological interventions to promote adherence to treatment in pediatric chronic health conditions. *J Pediatr Psychol*. 2008 Jul;33(6):590-611.
115. Evans AM. The flat-footed child - to treat or not to treat: what is the clinician to do? *J Am Podiatr Med Assoc*. 2008 Sep-Oct;98(5):386-93.
116. Hawke F, Burns J, Radford JA, et al. Custom-made foot orthoses for the treatment of foot pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(3):CD006801. [Texto completo](#)

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerá-las substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web atualizada pela última vez em: Jan 08, 2019.

As monografias do BMJ Best Practice são atualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Jacqui Clinch, MRCP, FRCPCH

Consultant Paediatric Rheumatologist

Department of Paediatric Rheumatology, Bristol Royal Hospital for Children, Bristol, UK

DIVULGAÇÕES: JC declares that she has no competing interests.

Ripal Shah, MBBS, MD, PDF (CMC Vellore), APLAR Fellowship

Consultant Rheumatologist

ONE Centre for Rheumatology and Genetics, Vadodara, Gujarat, India

DIVULGAÇÕES: RS declares that he has no competing interests.

// Reconhecimentos:

Dr Jacqui Clinch and Dr Ripal Shah would like to gratefully acknowledge Dr Eve Bassett, Dr Sheila Angeles-Han, and Dr Sampath Prahalad, the previous contributors to this monograph. EB declares that she has no competing interests. SAH and SP are authors of a number of references cited in this monograph. SP is the recipient of research funding from the National Institute of Health and Arthritis Foundation.

// Colegas revisores:

Paul Rosen, MD

Clinical Director

Division of Pediatric Rheumatology, Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, PA

DIVULGAÇÕES: PR declares that he has no competing interests.

Murray Passo, MD

Director

Division of Rheumatology, Professor of Pediatrics, Department of Pediatrics, Medical University of South Carolina, Charleston, SC

DIVULGAÇÕES: MP is an author of a number of references cited in this monograph. He is a consultant to Pfizer Pharmaceuticals as the chairman of the Expert Advisory Panel to review toxicity of celecoxib. He has been a visiting professor from the American College of Rheumatology, and from the American Academy of Pediatrics.

Patricia Woo, CBE

Professor of Paediatric Rheumatology

University College London, London, UK

DIVULGAÇÕES: Not disclosed.