

# Capítulo 28

## Artrite Idiopática Juvenil

Virginia Paes Leme Ferriani

### ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL

Artrite idiopática juvenil (AIJ) não é uma doença única, mas um termo amplo que engloba todas as formas de artrite crônica (com duração maior do que 6 semanas) de etiologia desconhecida que começam antes dos 16 anos. Trata-se, portanto, de um diagnóstico de exclusão. Diferentes classificações têm sido utilizadas para identificar subgrupos diferentes de pacientes com artrite crônica (Tabela 28.1). A classificação proposta pela *International League of Associations for Rheumatology* (ILAR) é a mais recente e divide a AIJ em sete subtipos: sistêmico, oligoarticular; poliarticular fator reumatóide (FR) positivo; poliarticular FR negativo, artrites relacionadas às entesites, artrite psoriásica e artrites indiferenciadas (Tabela 28.2). O objetivo dessa nova classificação é identificar subtipos homogêneos de pacientes com artrite crônica e permitir o avanço das pesquisas relacionadas à etiologia, patogênese, epidemiologia, história natural e terapêutica. O termo AIJ foi adotado para substituir os termos artrite crônica juvenil (ACJ) e artrite reumatóide juvenil (ARJ), anteriormente usados, respectivamente, na Europa e nos Estados Unidos.

Nenhuma classificação é perfeita: alguns pacientes preenchem critérios para mais de um subtipo, enquanto outros não podem ser classificados em qualquer dos subtipos. Mesmo essa nova proposta de classificação ainda está sujeita a modificações.

### Epidemiologia

A AIJ acomete crianças e adolescentes em todos os países do mundo. Trata-se da doença reumática crônica mais frequente em crianças. As taxas de prevalência variam de 20 a 86/100.000 crianças por ano. As taxas de incidência divulgadas variam entre 0,83 e 22,6/100.000 crianças. Os fatores principais relacionados com a grande variabilidade destas taxas são dificuldades associadas ao diagnóstico; desenvolvimento de novos critérios e diferentes definições clínicas dos casos; diversos grupos de pacientes estudados (provenientes de clínicas especializadas ou detectados nas comunidades); qualificação e experiência dos médicos envolvidos; mudanças dependentes do tempo: melhora dos conhecimentos, da qualidade de vida, do acesso aos serviços de saúde. Em um estudo realizado em escolares de 12 anos na Austrália, a taxa de prevalência encontrada foi extremamente alta: 400/100.000. Neste estudo, a definição de caso de AIJ baseou-se no exame físico das crianças, realizado por um reumatologista pediátrico. Sete de nove casos identificados não haviam sido diagnosticados previamente, o que mostra que, mesmo em países desenvolvidos, muitos casos de AIJ permanecem sem diagnóstico.

Quanto à faixa etária, existe uma distribuição bimodal da AIJ, com um pico de incidência entre 1 e 3 anos e outro entre 8 e 10 anos.

Não existem estudos populacionais sobre a prevalência da ARJ no Brasil. No entanto, um estudo realizado recentemente mostrou que, durante pe-

**Tabela 28.I. Características das Classificações das Artrites Crônicas na Infância, Segundo ACR, EULAR e ILAR#**

| <b>Características</b>                  | <b>ACR (1977)</b>                                     | <b>EULAR (1978)</b>   | <b>ILAR (1997)</b>  |
|---|---|---|---|
| Nomenclatura                            | Artrite Reumatóide Juvenil                            | Artrite Crônica Juvenil   | Artrite Idiopática Juvenil  |
| Idade de início                         | < 16 anos   | < 16 anos   | < 16 anos   |
| Duração da artrite                      | ≥ 6 semanas   | ≥ 3 meses   | ≥ 6 semanas   |
| Exclusão de outras doenças              | Sim Sim   | Sim   |   |
| Tipos de início                         | três seis   | sete  |   |
| Inclui espondilite anquilosante juvenil | Não   | Sim   | Sim   |
| Inclui Artrite Psoriásica Não Juvenil   | Sim Sim   |   |   |
| Inclui Doença Intestinal Inflamatória   | Não   | Sim   | Sim   |
| Formas de início                        | 1) Sistêmica<br>2) Pauciarticular<br>3) Poliarticular | 1) Sistêmica<br>2) Pauciarticular<br>3) Poliarticular<br>4) ARJ (FR+)<br>5) Artrite Psoriásica Juvenil<br>6) Espondilite Anquilosante Juvenil | 1) Sistêmica<br>2) Oligoarticular<br>– Persistente*<br>– Estendida**<br>3) Poliarticular FR -<br>4) Poliarticular FR +<br>5) Artrite relacionada a entesite<br>6) Artrite Psoriásica<br>7) Artrites Indiferenciadas |

\*Persistência de até quatro articulações acometidas após os primeiros 6 meses de doença.

\*\* Acometimento de cinco ou mais articulações após os primeiros 6 meses de doença;

FR+ = Fator Reumatóide positivo; FR- = Fator Reumatóide negativo.

ACR= American College of Rheumatology; EULAR= European League Against Rheumatism;

ILAR= International League of Associations for Rheumatology

# Cassidy & Petty, 2001, modificada

ríodo de 1 ano, foram atendidas 780 crianças com ARJ em 13 serviços de referência de reumatologia pediátrica brasileiros. Nos ambulatórios de Reumatologia Pediátrica do Departamento de Puericultura e Pediatria da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, da USP, atendemos, em média, 14 casos novos de ARJ por ano, nos últimos 5 anos.

## Etiopatogenia

A multiplicidade das características clínicas, evolutivas, imunológicas e imunogenéticas desta doença heterogênea sugere que as diferentes formas clínicas representem, na realidade, entidades clínicas distintas com mecanismos etiopatogênicos próprios.

Associações entre alguns antígenos do complexo principal de histocompatibilidade (HLA-A2; HLA-DRB1\*11 e HLA-DRB1\*08) e AIJ oligoarticular têm sido descritos na literatura. HLA-DR4 (DRB1\*0401) tem uma associação forte com o tipo poliarticular FR positivo, a exemplo do que acontece na artrite reumatóide do adulto. Nas artrites relacionadas à entesite, 76% dos pacientes têm HLAB27 positivo, quando comparados a 10% da população normal.

Os fatores ambientais possivelmente associados ao desenvolvimento de AIJ são os agentes infecciosos, traumas físicos, fatores hormonais e psicológicos. Entre os vírus implicados na etiologia da AIJ, estão o Epstein-Barr, o parvovírus B19, os vírus influenza, da rubéola e herpes simples, o vírus coxsackie e o adenovírus. Estímulos ambientais, através de mecanismos mediados pelo sistema imune, podem desencadear uma resposta inflamatória em um indivíduo geneticamente suscetível, levando à destruição articular na AIJ. A presença de células T CD4+ no líquido sinovial de adultos com AR e crianças com AIJ comprova a participação da imunidade celular nesta doença. Por outro lado, vários trabalhos demonstraram a presença de altos níveis de citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$ ) no líquido sinovial de crianças com AIJ. Além disso, foi também observado que níveis de IL-6 estão significativamente mais elevados em pacientes com AIJ de início sistêmico, quando comparados aos pacientes com AIJ oligoarticular e adultos com AR. Estas citocinas têm papel fundamental na inflamação crônica e destruição da articulação e constituem alvo de novas formas de tratamento.

**Tabela 28.2. Critérios para Diagnóstico e Classificação das Artrites Idiopáticas Juvenis (AIJ) Segundo a Liga Internacional de Associações para o Reumatismo (ILAR)\***

| <b>Definição</b>   |   |
|--|---|
| Artrite com duração mínima de 6 semanas em uma ou mais articulações, idade de início inferior a 16 anos e exclusão de outras causas de artrite           |   |
| <b>Classificação em tipos ou Categorias<br/>(definidas pelas manifestações clínicas durante os primeiros 6 meses da doença; mutuamente exclusivas**)</b> |   |
| 1. Artrite Sistêmica   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Definição: artrite em uma ou mais articulações acompanhada ou precedida por febre de duração mínima de duas semanas, e acompanhada por pelo menos uma das seguintes manifestações:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– exantema evanescente (não fixo); adenomegalia generalizada; hepato e/ou esplenomegalia;</li> <li>– serosite.</li> </ul> </li> <li>Exclusões: a, b, c, d.</li> </ul>  |
| 2. Oligoartrite:   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Definição: artrite em uma a quatro articulações durante os 6 primeiros meses de doença. Duas sub-categorias são reconhecidas:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Oligoartrite persistente: compromete até quatro articulações durante todo o curso da doença</li> <li>– Oligoartrite estendida: compromete 5 ou mais articulações após os 6 primeiros meses de doença.</li> </ul> </li> <li>Exclusões: a, b, c, d, e</li> </ul>  |
| 3. Poliartrite fator reumatóide negativo   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Definição: artrite em cinco ou mais articulações durante os 6 primeiros meses de doença; teste para fator reumatóide (FR) negativo</li> <li>Exclusões: a, b, c, d, e</li> </ul>  |
| 4. Poliartrite fator reumatóide positivo   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Definição: artrite em cinco ou mais articulações durante os 6 primeiros meses de doença; dois ou mais testes para FR positivos, com intervalo de pelo menos 3 meses, durante os primeiros 6 meses de doença.</li> <li>Exclusões: a, b, c, e</li> </ul>   |
| 5. Artrite psoriásica  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Definição: artrite e psoríase, ou artrite e pelo menos dois dos seguintes critérios: dactilite; sulcos ou depressões ungueais (“nail pitting”) ou onicólise; ou psoríase em um parente de primeiro grau</li> <li>Exclusões: b, c, d, e</li> </ul>  |
| 6. Artrite relacionada à entesite  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Definição: artrite e entesite ou artrite ou entesite acompanhada de pelo menos dois dos seguintes critérios: história de dor na articulação sacro-ilíaca; presença do antígeno HLA-B27; início da artrite em menino após os seis anos de idade; uveíte anterior aguda sintomática; história de espondilite anquilosante, artrite relacionada a entesite, sacroileíte com doença intestinal inflamatória, síndrome de Reiter ou uveíte anterior aguda em um parente de primeiro grau.</li> <li>Exclusões: a, d, e.</li> </ul> |
| 7. Artrites indiferenciadas  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Definição: artrite que não preenche critérios para qualquer das categorias anteriores ou que preenche critérios para duas ou mais categorias.</li> </ul>   |

\*Petty et al, 1998 e 2004

\*\* Lista de exclusões: a- psoríase no paciente ou em parente do primeiro grau;

b- artrite em menino HLA-B27 positivo, após os 6 anos de idade;

c- espondilite anquilosante, artrite relacionada a entesite, sacroileíte com doença intestinal inflamatória, síndrome de Reiter ou uveíte anterior aguda, ou presença de qualquer uma das manifestações descritas em um parente de primeiro grau;

d- presença de fator reumatóide IgM em pelo menos 2 ocasiões com intervalo de três meses;

e- presença de AIJ sistêmica no paciente.

Outras evidências da participação do sistema imune na patogênese da AIJ são a presença de hiper-gamaglobulinemia, anticorpos antinucleares, fator reumatóide e imunocomplexos circulantes, também no líquido sinovial.

Vários aspectos dos mecanismos patogênicos responsáveis pelas manifestações clínicas da AIJ ne-

cessitam de melhores esclarecimentos, e a etiologia desta doença permanece desconhecida.

## Manifestações Clínicas e Diagnóstico

A criança com AIJ pode apresentar, além da artrite crônica, manifestações extra-articulares variáveis, dependendo do tipo de início da doença. Em

qualquer tipo de início, os joelhos são as articulações mais frequentemente acometidas. O componente doloroso da artrite às vezes é pouco intenso, o que pode dificultar o reconhecimento do problema articular.

Estudo recente mostrou que edema articular e alterações de marcha foram as causas mais frequentes de encaminhamento de crianças que posteriormente foram diagnosticadas como portadoras de AIJ pelo reumatologista pediátrico. Neste mesmo estudo, os autores observaram que a referência de dor como queixa principal entre as crianças com AIJ ocorreu em apenas 12% dos casos.

A ocorrência de artrite indolor em algumas crianças pode retardar a percepção da família e a procura pelo médico. Além disso, crianças menores têm dificuldade de identificar o local da dor e muitas vezes o problema articular é notado por causa da diminuição das atividades habituais, alterações da marcha, dificuldade ou choro à movimentação de determinados segmentos dos membros e rigidez matinal.

A AIJ constitui um desafio diagnóstico e sua identificação depende de uma avaliação clínica minuciosa e, na maioria das vezes, do seguimento prospectivo do paciente, para que se possa caracterizar o tipo de comprometimento articular e o tempo de duração da artrite, essencial ao diagnóstico, e afastar causas específicas de artrite nesta faixa etária. A inexistência de marcadores laboratoriais e a grande variabilidade de seu quadro clínico contribuem adicionalmente para a dificuldade de identificação precoce destas crianças e adolescentes. Trata-se de um diagnóstico de exclusão, uma vez que não existem sinais, sintomas ou exames laboratoriais exclusivos desta doença. Muitas outras doenças podem causar artrites em crianças e adolescentes e os diagnósticos diferenciais mais importantes para a AIJ estão listados na Tabela 28.3.

Um estudo multicêntrico recente, coordenado pelo Departamento de Reumatologia Pediátrica da Sociedade de Pediatria de São Paulo, avaliou alguns aspectos relacionados com o diagnóstico de AIJ e encaminhamento para o reumatologista pediátrico. Foram avaliadas 111 crianças com AIJ atendidas em oito centros de reumatologia pediátrica do estado de São Paulo durante um período de 24 meses. Os resultados mostraram que em 29% dos casos, a consulta com o especialista só ocorreu 12 meses após o início dos sintomas. Além disso, em 35% dos pacientes, quatro ou mais médicos foram consultados antes do reumatologista pediátrico. O pediatra foi responsável pelo primeiro atendimento

em 73% dos casos, seguido pelo ortopedista (16%). Estes resultados mostram que, no nosso meio, o atraso no diagnóstico de AIJ, assim como no encaminhamento para o reumatologista pediátrico ocorre em um número significativo de pacientes. Esta é uma realidade preocupante, visto que o diagnóstico precoce e a instituição de tratamento adequado são medidas essenciais para diminuir o impacto físico, emocional e social da AIJ.

**Tabela 28.3. Diagnóstico diferencial de Artrite Idiopática Juvenil \***

|  |
|--|
| I. TRAUMA  |
| VII. DOENÇAS HEMATOLÓGICAS E NEOPLÁSICAS   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anemia falciforme</li> <li>• Hemofilia</li> <li>• Leucemias</li> <li>• Linfoma</li> <li>• Neuroblastoma</li> <li>• Granuloma eosinófilico</li> <li>• Tumores ósseos</li> </ul>  |
| VIII. OUTRAS CAUSAS  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dores de crescimento</li> <li>• Síndrome de hiper mobilidade articular</li> <li>• Dores músculo-esqueléticas não-orgânicas: fibromialgia, distrofia simpático-reflexa, reumatismo psicogênico</li> <li>• Epifisiólise da cabeça do fêmur</li> <li>• Sinovite por corpo estranho</li> <li>• Sinovite transitória do quadril</li> <li>• Síndrome de Osgood-Schlatter</li> </ul> |
| IX. DOENÇAS DO TECIDO CONJUNTIVO   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lupus Eritematoso Sistêmico</li> <li>• Dermatomiosite</li> <li>• Esclerose sistêmica</li> </ul>   |
| II. INFECÇÕES  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Osteomielite</li> <li>• Artrite séptica</li> <li>• Artrite Tuberculosa</li> <li>• Artrites virais</li> </ul>  |
| III. ARTRITES PÓS-INFECIOSAS   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Artrite reativa</li> <li>• Febre reumática</li> <li>• Doença de Lyme</li> <li>• Síndrome de Reiter</li> </ul>   |
| IV. DOENÇAS INTESTINAIS INFLAMATÓRIAS  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Retocolite ulcerative e Doença de Crohn</li> </ul>  |
| V. VASCULITES SISTÊMICAS   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vasculite de Hipersensibilidade</li> <li>• Púrpura de Henoch-Schonlein</li> <li>• Poliarterite nodosa</li> <li>• Doença de Kawasaki</li> </ul>  |
| VI. CAUSAS GENÉTICAS E METABÓLICAS   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Displasias esqueléticas, mucopolissacaridoses</li> <li>• Raquitismo, diabetes, hipo/hipertireoidismo</li> </ul>   |

\*Schaller 1997; Davidson, 2000; Cimaz, 2003, modificado.

A AIJ pode ser classificada em sete tipos de início, de acordo com as características clínicas apresentadas durante os primeiros 6 meses de doença (Tabela 28.2). Cada um dos tipos apresenta características genéticas, epidemiológicas, clínicas e evolutivas distintas (Tabela 28.4) que serão descritas a seguir.

### AIJ Sistêmica

Esta forma de artrite ocorre em 4 a 17% das crianças com AIJ, sem predomínio de sexo ou faixa etária, podendo inclusive manifestar-se no primeiro ano de vida.

É caracterizada pela presença de febre alta (> 39°C), diária, que persiste por um período mínimo de 15 dias, e pode ser acompanhada de outras manifestações sistêmicas: exantema eritematoso (95% dos casos), linfadenomegalia (70%), hepatoesplenomegalia (85%), pericardite (35%), pleurite (20%) e miocardite (20%). A febre pode preceder o aparecimento da artrite por dias, semanas, meses ou anos, constituindo uma das possíveis causas de febre de etiologia obscura na faixa etária pediátrica.

A febre pode ocorrer a qualquer hora do dia, mas caracteristicamente aparece em um ou dois picos, um matinal e o outro no final da tarde ou começo da noite, muitas vezes acompanhada do exantema reumatóide. Com o uso de antitérmicos a febre alta (> 39° C) geralmente cede, e a temperatura fica abaixo de 37° C. Em geral, na vigência da febre, a criança apresenta comprometimento importante do estado geral, irritabilidade, palidez e piora das manifestações articulares. Por outro lado, fora dos períodos de febre estas alterações costumam desaparecer. O exantema característico é constituído por

lesões eritematosas maculares ou máculo-papulares pequenas (2 a 5 mm), usualmente não-pruriginosas, que comprometem principalmente o tronco e a raiz de membros, mas podem estender-se para face, palmas e plantas. Na maioria das vezes é migratório e evanescente: as lesões costumam desaparecer em algumas horas, sem deixar seqüelas. É mais freqüentemente observado durante os picos febris. (Figs. 28.1 e 28.2).

As crianças portadoras de AIJ sistêmica podem se apresentar com estado geral muito comprometido. Considerando que estas crianças apresentam também febre alta, exantema, irritabilidade, emagrecimento e palidez, hepatoesplenomegalia e adenomegalia, além da artrite, os diagnósticos diferenciais mais importantes para esta forma de início são os quadros infecciosos e as neoplasias, principalmente a

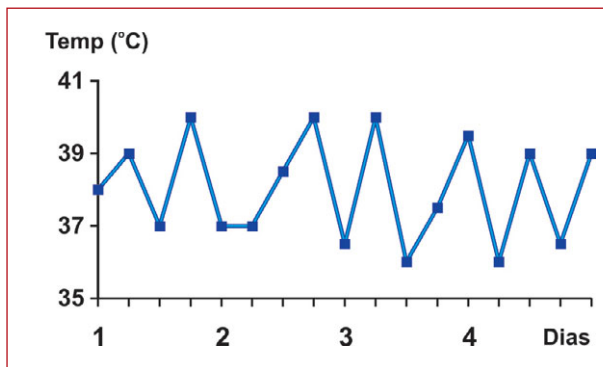


**Fig. 28.1** – Exantema típico da artrite idiopática juvenil de início sistêmico num menino de 8 anos. As lesões individuais são máculas ou máculo-pápulas pequenas de coloração rósea (rosa salmão, segundo alguns autores) e podem confluir formando lesões maiores. O exantema é evanescente e tipicamente aparece durante os picos febris

**Tabela 28.4. Características dos Tipos de Início da Artrite Idiopática Juvenil\***

|                                | <i>Freqüência</i> | <i>Idade de início</i>          | <i>Sexo</i> |
|--------------------------------|-------------------|---------------------------------|-------------|
| Sistêmica                      | 4-17%             | Toda a infância                 | F=M         |
| Oligoartrite                   | 27-56%            | Pico entre 2 e 4 anos           | F>>>M       |
| Poliartrite FR positivo        | 2-7%              | Pré adolescência e adolescência | F>>M        |
| Poliartrite FR negativo        | 11-28%            | Bifásico: 2-4 anos e 6-12 anos  | F>>M        |
| Artrite relacionada à entesite | 3-11%             | Pré adolescência e adolescência | M>>F        |
| Artrite Psoriásica             | 2-11%             | Bifásico: 2-4 anos e 9-11 anos  | F>M         |
| Artrite Indiferenciada         | 11-21%            |                                 |             |

FR= Fator Reumatóide  
\*Ravelli & Martini, 2007.



**Fig. 28.2** – Febre característica da artrite idiopática juvenil de início sistêmico numa criança de 8 anos (a mesma da Fig 28.1). A febre é alta ( $\geq 39^{\circ}\text{C}$ ), ocorre em um ou dois picos diários (fim da tarde e começo da manhã) e nesta criança era acompanhada de aparecimento do exantema e queda do estado geral.

leucose linfóide aguda. Outras doenças importantes no diagnóstico diferencial da ARJ sistêmica são as vasculites e as doenças inflamatórias intestinais.

Os pacientes com AIJ de início sistêmico frequentemente apresentam alterações laboratoriais, tais como anemia, leucocitose com neutrofilia, plaquetose, elevação do VHS, da proteína C-reativa e da ferritina, hipoalbuminemia, e hipergamaglobulinemia. Os anticorpos antinucleares e o fator reumatóide são negativos nestes casos.

Cerca de metade das crianças com esta forma de início apresenta comprometimento oligoarticular (até quatro articulações) e pode evoluir para remissão da doença após períodos variáveis de atividade. A outra metade costuma apresentar comprometimento poliarticular progressivo e simétrico de grandes e pequenas articulações e também da coluna cervical; para essas crianças, a evolução geralmente é menos benigna. Mialgias e artralguas podem preceder o quadro de artrite.

### AIJ Oligoarticular

Este termo se refere aos casos de AIJ com artrite que compromete uma a quatro articulações durante os 6 primeiros meses de doença. Esta é a forma mais frequente de AIJ, representando 26% a 56% de todos os casos, na maioria das casuísticas. Incide preferencialmente em crianças pequenas do sexo feminino (mediana de idade de início de 5,2 anos). As articulações mais frequentemente acometidas são os joelhos e os tornozelos, geralmente de maneira assimétrica.

Em geral, as crianças com AIJ oligoarticular não se queixam de dores muito intensas, e algumas são trazidas ao médico porque foi notado edema

articular. Em uma das séries publicadas, 26% dos pacientes nunca se queixaram de dor.

Cerca de 30% a 50% destas crianças apresentam acometimento de apenas uma articulação, em geral o joelho, e o primeiro profissional procurado costuma ser o ortopedista. Curiosamente, algumas destas crianças referem história de trauma precedendo o aparecimento da artrite. Durante o seguimento, a persistência da artrite e o afastamento de outras etiologias leva ao diagnóstico de AIJ. Nesta forma, a criança permanece com ótimo estado geral e não costuma apresentar outras queixas, além da artrite (Fig. 28.3).

Anticorpos antinucleares (AAN) são encontrados em 40% a 50% dos casos e constituem um fator de risco para o desenvolvimento de uveíte anterior crônica. Esta complicação, que ocorre em até 20% das crianças com esta forma de AIJ, é mais frequente durante os primeiros 5 anos de aparecimento da artrite, mas em cerca de 10% dos casos pode preceder o início do quadro articular. O início da uveíte é insidioso e assintomático na grande maioria dos casos. Quando presentes, as queixas mais comuns são hiperemia, dor ocular, lacrimejamento, diminuição da acuidade visual, fotofobia e cefaléia. O diagnóstico de uveíte pode ser feito através do exame oftalmológico de lâmpada de fenda que mostra os primeiros sinais de inflamação, que são a presença de proteínas e células (*flare*) na câmara anterior do olho. Exames de lâmpada de fenda devem ser realizados a cada 3 meses nas crianças com AIJ de início oligoarticular com AAN positivos. Uveítes não tratadas podem evoluir para seqüelas que variam desde sinéquias posteriores até catarata, glaucoma e cegueira. Quando a AIJ oligoarticular persiste acometendo até 4 articulações durante a sua evolução, é classificada como AIJ oligoarticular persistente. Se após os seis primeiros meses de doença a criança passa a apresentar artrite em cinco ou mais articulações ela será classificada como portadora de AIJ oligoarticular estendida, que pode acontecer em até 30% dos casos de AIJ oligoarticular, e tem um prognóstico pior quando comparada à forma oligoarticular persistente. Os fatores de risco para essa evolução são: artrite em punhos ou tornozelos, artrite acometendo articulações das mãos; artrite simétrica; velocidade de hemossedimentação elevada e presença de AAN. Em um estudo sobre a evolução em longo prazo (16,5 anos) da AIJ foi observada remissão da artrite em 75% dos pacientes com AIJ oligoarticular persistente e em apenas 12% daqueles portadores de AIJ oligoarticular estendida



**Fig. 28.3** – A- Menino de 2 anos portador de artrite idiopática juvenil forma oligoarticular persistente. Doença começou aos 8 meses de idade quando a mãe notou que a criança “arrastava” a perna esquerda ao engatinhar. A única articulação comprometida é o joelho esquerdo que está edemaciado e tem limitação à flexão e extensão. B- mesmo menino, aos 5 anos de idade. A movimentação do joelho esquerdo é normal, mas nota-se um aumento do tamanho do joelho esquerdo e do comprimento da coxa esquerda. O processo inflamatório articular pode estimular o crescimento ósseo, resultando em assimetrias entre o membro comprometido e o contra-lateral.

### AIJ Poliarticular FR-positivo

Este tipo é definido pela presença de artrite em cinco ou mais articulações durante os primeiros 6 meses de doença e inclui a presença de FR da classe IgM em pelo menos duas ocasiões separadas por um período de 3 meses. Esta é a forma menos freqüente e acomete, no máximo, 10% de todas as crianças portadoras de AIJ, na maioria das casuísticas. É muito mais freqüente em meninas (90% dos casos) e na maioria dos casos a doença tem início entre os 12 e os 16 anos. Sintomas sistêmicos tais como anorexia, perda de peso, febre baixa, adenomegalias, hepatoesplenomegalia e serosites discretas podem estar presentes. Além disso, algumas crianças podem apresentar outras manifestações extra-articulares como nódulos subcutâneos, vasculite sistêmica ou restritas às polpas digitais, síndrome de Felty e síndrome de Sjögren.

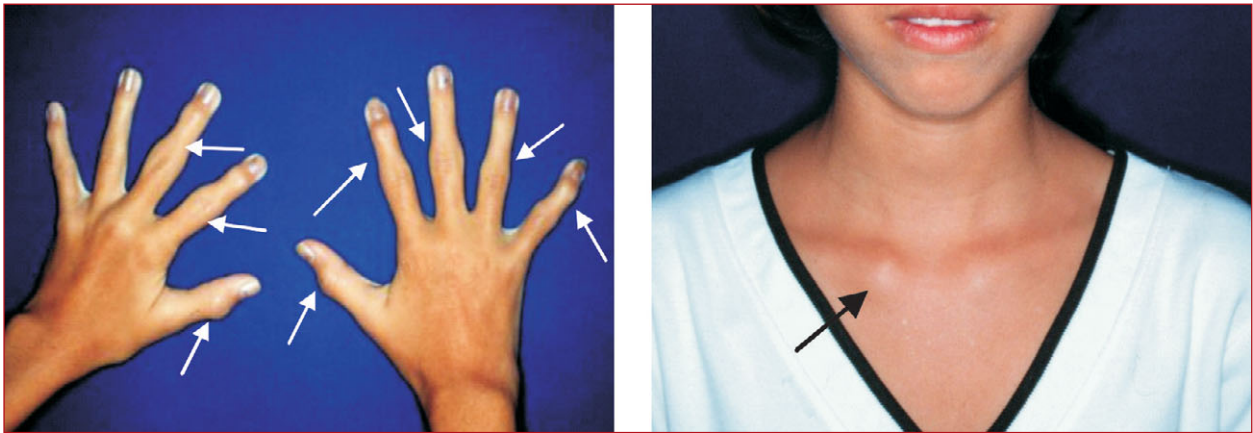
A artrite em geral inicia-se pelas pequenas articulações das mãos (Fig. 28.4) e, a seguir, quaisquer

outras articulações podem ser acometidas, principalmente os joelhos, tornozelos, cotovelos e coxofemorais. As recorrências são freqüentes e alguns pacientes evoluem com atividade contínua. Seu prognóstico é, em geral, desfavorável. Observa-se a associação à presença de anticorpos antinucleares e ao HLA-DR4. Esta forma de início da ARJ apresenta várias semelhanças clínicas, imunogenéticas e evolutivas com a artrite reumatóide (AR) do adulto.

A persistência da sinovite por meses ou anos é causa de seqüelas irreversíveis, como subluxações, fusões ou destruições osteoarticulares, podendo evoluir para uma incapacidade funcional, com repercussões importantes para a qualidade de vida do indivíduo e de seus familiares.

### AIJ Poliarticular FR-negativo

É definida como artrite que compromete 5 ou mais articulações durante os primeiros 6 meses de doença,



**Fig. 28.4** – Menina, 14 anos, com AIJ poliarticular FR positivo. Edema de pequenas articulações das mãos; hipotrofia da musculatura do dorso das mãos; subluxação do punho esquerdo; edema da articulação esterno-clavicular direita

na ausência de FR. Acomete de 20% a 30% das crianças com AIJ, em qualquer idade, com dois picos de incidência: entre 2 e 3 anos e por volta dos 10 anos de idade, com predominância do sexo feminino. A artrite em geral é simétrica, podendo comprometer qualquer articulação. As articulações freqüentemente envolvidas são os joelhos, tornozelos, punhos, carpos, tarsos e cotovelos. As interfalangeanas, metatarsofalangeanas e metacarpofalangeanas podem também estar comprometidas. Estas crianças podem, eventualmente, apresentar febre baixa, adenomegalia e hepatoesplenomegalia discretas. Raramente se detectam anticorpos antinucleares. A iridociclite pode ocorrer, embora menos freqüente que no tipo oligoarticular. Em algumas crianças, esta forma pode evoluir para artrite erosiva, mas usualmente o prognóstico articular deste tipo é mais favorável do que nos casos de AIJ poliarticular FR-positivo.

### Artrite associada à entesite

Esse tipo de AIJ acomete principalmente meninos numa proporção de 9:1, geralmente com idade superior a 6 anos. Há forte associação com presença de HLA-B27 (em 75% dos casos) e por vezes há referência de espondiloartropatia na história familiar. Os locais mais freqüentes de entesite (inflamação dolorosa nos pontos onde os tendões e ligamentos se inserem nos ossos) são a área de inserção do tendão de Aquiles no calcanhar, na fâscia plantar, na área do tarso e periarticular no joelho. A artrite geralmente é assimétrica e aditiva, comprometendo usualmente articulações periféricas dos membros inferiores, principalmente joelhos e tornozelos, e também os quadris. Ao contrário dos outros tipos de AIJ, a articulação do quadril pode estar comprometida no início da apresentação da artrite associada à entesite. Freqüente-

mente esse tipo de AIJ compromete menos de quatro articulações e tem evolução benigna. No entanto, uma parte destas crianças (50%, segundo alguns autores) a artrite pode progredir e comprometer as articulações sacroilíacas e da coluna, caracterizando um quadro evolutivo para espondilite anquilosante.

A uveíte, quando ocorre nestes casos, é geralmente aguda, sintomática e autolimitada, apresentando, na maioria das vezes, boa resposta ao tratamento.

### Artrite Psoriásica

O diagnóstico de artrite psoriásica pelos critérios da ILAR pressupõe a presença simultânea de artrite e manifestações cutâneas típicas da psoríase, ou, na ausência de lesões cutâneas, a presença de artrite associada a pelo menos 2 dos seguintes critérios: história familiar de psoríase em parentes de primeiro grau (pai, mãe ou irmãos); dactilite (edema que se estende além dos limites articulares em um ou mais dedos); e alterações ungueais (presença de sulcos ou depressões). O quadro articular consiste no comprometimento assimétrico de grandes articulações (joelhos, tornozelos) e também de pequenas articulações dos dedos das mãos e dos pés. Alguns pacientes podem desenvolver uveíte e apresentar anticorpos antinucleares circulantes, a exemplo do que ocorre no tipo oligoarticular. A artrite psoriásica é um diagnóstico difícil visto que as alterações cutâneas podem preceder o aparecimento da artrite.

### Artrites Indiferenciadas

Nesse grupo devem ser classificados os pacientes que não preenchem os critérios de inclusão para nenhum dos 6 tipos anteriores ou aqueles que preenchem critérios de inclusão para mais de um tipo



de AIJ. Os critérios de inclusão e exclusão de cada tipo de AIJ estão descritos na Tabela 28.2.

## TRATAMENTO

O tratamento da AIJ evoluiu significativamente nas últimas décadas e atualmente é grande o número de pacientes que se encontram em remissão induzida por drogas como o metotrexato ou etanercepte. A abordagem adequada de crianças e adolescentes com AIJ é complexa e requer um grupo multiprofissional com experiência no manejo deste tipo de doença. Os objetivos principais do tratamento da AIJ são reduzir a dor e suprimir o processo inflamatório e os efeitos deste processo nas articulações, de tal forma a permitir o crescimento e desenvolvimento adequados, possibilitando uma melhor qualidade de vida no que diz respeito aos aspectos físicos, intelectuais, emocionais e socioculturais. Para que estes objetivos sejam atingidos, tanto o tratamento medicamentoso como a fisioterapia e a terapia ocupacional são igualmente importantes e devem ser iniciados precocemente.

Vários fatores psicossociais importantes devem ser avaliados e abordados nas crianças e adolescentes com AIJ, e uma doença crônica como essa afeta toda a família. Por outro lado, a dinâmica familiar e a percepção da doença pelo paciente e pelos pais influenciam o curso e a evolução da doença. Desta forma, é ideal que os pacientes e seus familiares tenham acesso a acompanhamento e suporte psicológico especializados.

Um outro objetivo do tratamento é a prevenção de alterações visuais conseqüentes à uveíte. A uveíte relacionada com a AIJ é geralmente assintomática, e por isso as crianças e adolescentes devem ser acompanhados por oftalmologistas treinados para o diagnóstico e tratamento da uveíte, através do exame de lâmpada de fenda. Esta avaliação deve ser feita a cada 3 a 12 meses, dependendo da forma de início da AIJ. Estes pacientes também precisam ser monitorados quanto à toxicidade ocular conseqüente ao uso de corticosteróides e hidroxicloroquina a cada 6 a 12 meses.

Uma outra questão importante a ser considerada no manejo de crianças e adolescentes com AIJ é o fato de estes pacientes estarem em fase de crescimento. A escolha do melhor esquema terapêutico deve levar em conta a necessidade de permitir que o crescimento e o desenvolvimento destes pacientes seja, idealmente, preservado.

## Tratamento Medicamentoso

Atualmente existe uma tendência à utilização precoce de drogas mais agressivas no tratamento da AIJ, o que tem resultado em melhor evolução em longo prazo destes pacientes e menor freqüência de desenvolvimento de seqüelas articulares.

Os antiinflamatórios não-hormonais (AINH) são utilizados pela maioria das crianças com AIJ. Os diferentes tipos de AINH têm eficácia terapêutica semelhante, mas diferem em relação às doses utilizadas, ao intervalo entre as doses e aos efeitos colaterais (Tabela 28.5).

**Tabela 28.5. Anti-inflamatórios Não-hormonais Utilizados para o Tratamento de Pacientes com Artrite Idiopática Juvenil \***

| <i>Droga</i>            | <i>Dose em mg/kg/dia</i> | <i>Número de tomadas (vezes/dia)</i> | <i>Dose máxima diária (em miligramas)</i> | <i>Efeitos colaterais</i>   |
|-------------------------|--------------------------|--------------------------------------|---|---|
| Ácido acetilsalicílico# | 75-100                   | 3-4                                  | 4000                                      | Gastrite, ↑ transaminases, inibição plaquetária, síndrome de Reye |
| Naproxeno#              | 15-20                    | 2                                    | 1500                                      | Gastrite, ↑ transaminases, erupções cutâneas                      |
| Ibuprofeno*             | 35-45                    | 3-4                                  | 2400                                      | Gastrite, ↑ transaminases, erupções cutâneas                      |
| Indometacina            | 1-3                      | 3-4                                  | 150                                       | Gastrite, cefaléia, hepatite                                      |
| Diclofenaco             | 2-3                      | 3-4                                  | 150                                       | Gastrite, ↑ transaminases   |
| Piroxicam               | 0,3-0,6                  | 1                                    | 20  | Gastrite, hematúria, ↑ transaminases                              |

\* Cassidy & Petty, 2001; Schneider & Passo, 2002, modificado.

# liberadas pelo FDA para uso em crianças

Os corticosteróides sistêmicos têm excelente ação antiinflamatória, mas não previnem a destruição articular nos pacientes com AIJ. Seu uso nesta doença deve ser cauteloso, tendo em vista os sérios efeitos colaterais e também a ocorrência de corticodependência, que é comum nos pacientes com AIJ. Devem ser usados idealmente por períodos curtos de tempo e sempre em associação a uma droga modificadora da doença. As indicações do uso de corticosteróides sistêmicos na AIJ são a presença de manifestações sistêmicas graves (pericardite, miocardite, vasculites, síndrome de ativação macrofágica), artrite incapacitante e iridociclite não-responsiva ao uso de corticosteróides tópicos. Nestes casos utiliza-se a prednisona ou prednisolona em doses variáveis, de acordo com a indicação.

O uso de injeções intra-articulares de hexacetinido de triancinolona está indicado na forma de início oligoarticular não-responsiva a AINH. A dose varia de 10 a 40 mg por injeção, dependendo do peso da criança e do tamanho da articulação a ser injetada. Os resultados geralmente são muito bons e os efeitos colaterais são raros.

O MTX é a medicação de escolha para os pacientes com AIJ de início ou evolução poliarticular pela sua eficácia e segurança e as crianças em geral toleram melhor esta droga do que os adultos. Pode ser utilizado em doses que variam de 10 a 15 mg/m<sup>2</sup>/semana por via oral ou injetável (SC ou IM). Cerca de 60% dos pacientes com AIJ de início ou evolução poliarticular respondem ao tratamento com MTX. Um estudo recente mostrou que a eficácia e a segurança do uso de leflunomide em crianças com AIJ são semelhantes às do MTX. Nos casos de artrite relacionada à entesite, pode ser utilizada a sulfassalazina, na dose de 30 a 50mg/kg/dia divididas em duas tomadas (dose máxima diária de 2 g).

A introdução dos agentes biológicos representou um avanço considerável no tratamento da AIJ em pacientes não responsivos aos AINH e MTX. O etanercepte é o único agente biológico anti TNF registrado para uso em crianças com AIJ e sua eficácia e segurança em curto prazo para o tratamento da AIJ já estão bem estabelecidas, com base em estudos controlados. A dose de etanercepte preconizada para crianças é de 0.4 mg/kg/dose, 2 vezes por semana, por via subcutânea. Outros anti-TNF como infliximabe e adalimumabe também já foram objeto de estudos controlados em crianças com AIJ e os resultados desses estudos estão publicados na forma de resumos. É importante ressaltar que as drogas anti-TNF são imunossupressoras e a administração de vacinas de vírus vivos está contra-indicada du-

rante o seu uso. Além disso, como existem relatos de reativação de tuberculose em pacientes previamente assintomáticos, é necessário que os pacientes sejam submetidos à triagem para Tb (com PPD e Rx de tórax) antes do início dessas medicações.

Para os pacientes com AIJ sistêmica que apresentam resposta insuficiente ao uso de MTX, outras opções terapêuticas são a ciclosporina e os agentes anti-TNF. No entanto, pacientes com AIJ sistêmica apresentam, em geral, resposta insuficiente a essas drogas, quando comparados aos portadores de AIJ poliarticular. Estudos demonstraram melhora de pacientes com AIJ sistêmica com o uso de inibidores de Interleucina 1 e também com inibidores de interleucina 6. Esses resultados sugerem que essas citocinas, e não o TNF $\alpha$ , são mediadores essenciais do processo inflamatório nesses pacientes. Para os casos refratários ao uso de MTX e/ou antagonistas do TNF- $\alpha$ , resta um recurso terapêutico que é o transplante autólogo de células-tronco. Cerca de 30 pacientes com AIJ refratária ao tratamento com drogas anti-reumáticas já foram submetidos a este procedimento e 16 encontram-se em remissão após o transplante. Quatro óbitos ocorreram causados por infecção e/ou síndrome de ativação macrofágica. Novos protocolos têm sido testados com o intuito de diminuir a mortalidade.

Um avanço importante no manejo dos pacientes com AIJ foi a definição de um critério de melhora – ACR pediátrico, importante não só para a avaliação clínica da resposta individual ao tratamento, como também para a realização de estudos clínicos para avaliação da eficácia de drogas. A Tabela 28.6 mostra os parâmetros e a definição de melhora proposta para a AIJ (ACR pediátrico).

**Tabela 28.6. Parâmetros e Definição de Melhora para a Artrite Idiopática Juvenil – (ACR Ped 30)\***

1. Número de articulações ativas
2. Número de articulações com limitação
3. Avaliação da atividade global da doença pelo médico
4. Avaliação da saúde geral pelos pais/pacientes
5. Children's health assessment questionnaire (CHAQ)
6. VHS

Definição de melhora de 30% (ACR Ped 30): melhora de pelo menos 30% em pelo menos 3 dos 6 parâmetros e não mais do que um parâmetro com piora >30%.

\* Giannini et al. *Arthritis Rheum* 1997;40:1202

## Prognóstico e Evolução

A evolução da AIJ é muito variável: alguns pacientes ficam livres dos sintomas e não apresentam seqüelas, enquanto outros podem apresentar sintomas durante a vida toda e desenvolver diferentes tipos de deficiências motoras. Alguns fatores de mau prognóstico estão listados na Tabela 28.7. Em estudo recente realizado no Canadá, os autores analisaram a evolução e o prognóstico de crianças com AIJ seguidas por um período mínimo de 5 anos. A probabilidade de remissão após 10 anos do início da doença foi de 37%, 47%, 23% e 6% para pacientes com as formas de início sistêmico, oligoarticular, poliarticular FR-negativo e poliarticular FR-positivo, respectivamente. Outro resultado importante deste estudo foi o encontro de taxas menores de escolaridade e maiores de desemprego em pacientes com AIJ (idade 20 a 25), quando comparados com a população da mesma idade, no Canadá.

A padronização e a disseminação do uso de questionários de avaliação funcional permitiu uma avaliação mais fidedigna do impacto da AIJ nas atividades diárias dos pacientes, assim como das seqüelas funcionais ou incapacidades conseqüentes à presença de sinovite crônica. Um destes questionários, o CHAQ (do inglês *childhood health assessment questionnaire*) foi traduzido e validado em diferentes países, inclusive no Brasil. O CHAQ avalia a capacidade e independência da criança para realizar oito atividades da vida diária, numa escala de zero (nenhuma incapacidade) a três (maior incapacidade). Estudos

prospectivos de avaliação funcional de um grande número de pacientes com AIJ, seguidos por 7 a 15 anos, mostram incapacidades moderadas a graves (evidenciadas por índices de CHAQ maiores do que 0,5) em 15% a 28% dos pacientes.

Um outro aspecto importante da avaliação global dos pacientes com AIJ, a exemplo do que ocorre com qualquer doença crônica, é o desenvolvimento de instrumentos capazes de mensurar o impacto da doença, sob aspectos sociais, psicológicos, educacionais e econômicos, na qualidade de vida dos pacientes e de suas famílias. Um destes instrumentos é o CHQ (do inglês *childhood health questionnaire*), também padronizado e validado no Brasil.

Considerando que a AIJ pode persistir na vida adulta, o acompanhamento destes pacientes, em longo prazo, é muito importante para permitir uma melhor qualidade de vida e possibilitar a inserção destes indivíduos no mercado de trabalho.

A mortalidade da AIJ é baixa, entre 0,29% e 1,1%, valores pouco superiores aos observados na população geral entre 1 e 24 anos de idade. A maioria dos óbitos ocorre em crianças com AIJ de início sistêmico, e as causas principais de morte são miocardites, pericardites com tamponamento, infecções e síndrome de ativação macrofágica.

## ASPECTOS PARTICULARES DA ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL

### Alterações do Crescimento

Alterações localizadas de crescimento podem ocorrer em pacientes com AIJ, causando problemas funcionais e estéticos. Crescimento ósseo localizado pode ocorrer como conseqüência do desenvolvimento acelerado dos centros de crescimento associado ao processo inflamatório local. Por outro lado, o fechamento prematuro das epífises ou a destruição dos centros de crescimento podem levar à diminuição do crescimento ósseo. A alteração de crescimento mais comum na AIJ de início oligoarticular é o aumento do comprimento do membro inferior causado por artrite do joelho homolateral, levando a uma assimetria no tamanho das pernas (Fig. 28.3B). A injeção intra-articular de corticosteróide no início da doença reduz a freqüência e a gravidade destas diferenças de tamanho entre o membro inferior afetado (p. ex., com artrite de joelho) e o normal. As alterações de crescimento mais freqüentes na AIJ poliarticular são a micrognatia e retrognatia, secundárias à artrite da articulação temporomandibular (Fig. 28.5), a braquidactilia e a diminuição do tamanho das mãos e pés associada à artrite das pequenas articulações.

**Tabela 28.7. Indicadores de Mau Prognóstico em Pacientes com Artrite Idiopática Juvenil\***

|  |
|--|
| Persistência de manifestações sistêmicas após os primeiros 6 meses de doença |
| Início e curso poliarticular   |
| Sexo feminino  |
| Presença de fator reumatóide   |
| Rigidez matinal persistente  |
| Tenosinovite   |
| Nódulos subcutâneos  |
| Anticorpos antinucleares   |
| Envolvimento precoce de pequenas articulações de mãos e pés                  |
| Aparecimento precoce de erosões  |
| Início pauci e curso poliarticular   |

\*Ilowite, 2002



**Fig. 28.5** – Micrognatía, uma conseqüência do comprometimento da articulação têmporo-mandibular, em criança com AIJ poliarticular FR negativo

Baixa estatura é uma causa importante de morbidade associada principalmente à AIJ sistêmica e poliarticular. Os principais fatores responsáveis por esta seqüela são diminuição da ingestão calórica, aumento do catabolismo causado pelo processo inflamatório ativo e o uso crônico de corticosteróides sistêmicos. Sabe-se que doses equivalentes a 5 mg de prednisona/m<sup>2</sup> de superfície corporal causam diminuição do crescimento linear. O uso de corticosteróides em dias alternados tem um impacto bem menor na velocidade de crescimento destas crianças.

### Osteoporose

Pacientes com AIJ podem desenvolver, além da osteoporose periarticular, osteopenia e osteoporose generalizada e predisposição a fraturas. A etiologia da desmineralização óssea na AIJ é multifatorial: ingestão inadequada de cálcio, uso de corticosteróides, atividade da artrite, restrição da atividade física,

emagrecimento e atraso puberal. Crianças com AIJ sistêmica e poliarticular têm maior risco de desenvolver osteoporose. Em um estudo recente, 23% de 103 crianças com ARJ sistêmica apresentaram pelo menos uma fratura. Mais da metade das fraturas ocorreu em vértebras.

A prevenção da osteoporose deve ser uma preocupação desde o diagnóstico de AIJ. A necessidade diária de ingestão de cálcio varia com a idade. Crianças entre 1 e 5 anos de idade necessitam de 800 mg/dia; entre 6 e 10 anos, 800 a 1.200 mg/dia e adolescentes e adultos jovens devem receber entre 1.200 e 1.500 mg de cálcio por dia. Quanto à vitamina D, a necessidade mínima diária é de 400 UI. A prevenção e o tratamento da osteoporose incluem a suplementação de cálcio e vitamina D, o controle precoce da atividade da artrite, o aumento da atividade física, e a restrição do uso de corticosteróides sistêmicos ao mínimo necessário, tanto no que diz respeito à dose, quanto à duração do uso.

### Síndrome de Ativação Macrofágica

A síndrome da ativação macrofágica é uma complicação grave da AIJ que acontece quase que exclusivamente no tipo de início sistêmico. É considerada uma forma de síndrome hemofagocítica linfo-histiocitária. Pode ser desencadeada por infecções virais, uso de medicamentos como antiinflamatórios não-hormonais, sais de ouro e sulfassalazina. O quadro clínico se caracteriza por aparecimento súbito de febre, linfadenomegalia generalizada, hepatoesplenomegalia e distúrbios de coagulação. O quadro pode evoluir com insuficiência respiratória, encefalopatia e insuficiência renal. Ao contrário do que acontece na AIJ sistêmica, pacientes com síndrome da ativação macrofágica apresentam VHS baixo e pancitopenia. Outras alterações laboratoriais são prolongamento do tempo de protrombina e de tromboplastina parcial, aumento dos triglicérides e elevações importantes da ferritina. O diagnóstico pode ser confirmado pelo achado de histiócitos fagocitando hemácias ou plaquetas na medula óssea, em gânglios linfáticos, no fígado ou no baço. O reconhecimento precoce e o tratamento adequado desta complicação é essencial para a sobrevivência do paciente. Doses altas de corticosteróides (na forma de pulsos), ciclosporina e, mais recentemente, etanercepte, já foram utilizadas com sucesso no tratamento desta síndrome.

## LEITURA RECOMENDADA

1. Brewer Jr EJ, Bass JC, Baum J et al. Current proposed revision of JRA criteria. *JRA. Arthritis Rheum* 1977;20 (suppl 2):195-199.
2. Carvalho MFF, Magalhães C, Silva CA, Sztajn bok F, Hilário MOE, Naka EM et al. Epidemiology of pediatric rheumatic diseases in Brazil: multicentric study. *Clin Exp Rheumatology* 2005;23:S-76.
3. Cassidy JT, Petty RE. Juvenile rheumatoid arthritis. In: *Textbook of Pediatric Rheumatology* 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders: 214-321, 2001.
4. Cimaz R, Gabriele Simonini G. Differential diagnosis of arthritis in childhood. *Ped Rheumatol Online Journal* 2003; 1. <http://www.pedrheumononlinejournal.org/issues1>
5. Davidson J. Juvenile idiopathic arthritis: a clinical overview. *Eur J Radiol* 2000; 33:128-34.
6. European League Against Rheumatism: EULAR Bulletin No. 4: Nomenclature and classification of arthritis in children. Basel, National Zeitung AG, 1977.
7. Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, Lovell DJ, Felson DT, Martini A. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis Rheum* 1997; 40(7):1202-9.
8. Hashkes P & Laxer R. Medical treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *JAMA* 2005; 294:1671-85.
9. Hofer M, Southwood TR. Classification of childhood arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2002 ;16:379-96.
10. Hilário MOE, Len CA. Artrite reumatóide juvenil. In: Sato E. *Guia de Reumatologia*. Barueri, Manole: 99-109, 2004.
11. Ilowite NT. Current treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics* 2002;109:109-15.
12. Kiss MHB, Lotito AP. Artrite reumatóide juvenil. In: Marcondes, Vaz, Ramos & Okay. *Pediatria Básica*, 9th ed. São Paulo, Sarvier: 799-806, 2003.
13. Len CA, Liphaut B, Machado CS et al. Artrite reumatóide juvenil: atraso no diagnóstico e no encaminhamento para o especialista. *Rev Paul Pediatria* 2002; 20:280-2.
14. Machado CS, Ruperto N, Silva C, Ferriani VPL, Roscoe I, Campos L et al. The Brazilian version of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Assessment Questionnaire (CHQ). *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19 (Suppl 23):S25-S29.
15. Manners PJ, Bower C. Worldwide prevalence of juvenile arthritis. Why does it vary so much? *J Rheumatol* 2002;29:1520-30.
16. Manners PJ, Diepeveen DA. Prevalence of juvenile chronic arthritis in a population of 12-year-old children in urban Australia. *Pediatrics* 1996; 98: 84-90.
17. Martini A. Are the number of joints involved or the presence of psoriasis still useful tools to identify homogeneous disease entities in juvenile idiopathic arthritis? *J Rheumatol* 2003; 30:1900-3.
18. McGhee JL, Burks FN, Sheckels JL, Jarvis JN. Identifying children with chronic arthritis based on chief complaints: absence of predictive value for musculoskeletal pain as an indicator of rheumatic disease in children. *Pediatrics* 2002;110:354-9.
19. Oen K, Malleson P, Cabral D, Alan M, Rosenberg AM, Petty RE et al. Disease course and outcome of juvenile rheumatoid arthritis in a multicenter cohort. *J Rheumatol* 2002;29:1989-99.
20. Oliveira SKF, Azevedo ECL. *Artrite reumatóide juvenil em Reumatologia Pediátrica*, 2.ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2001. p. 143-208.
21. Padeh S, Passwell JH. Intraarticular corticosteroid injection in the management of children with chronic arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41:1210-4
22. Petty RE, Southwood TR, Baum J et al. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1977. *J Rheumatol* 1998; 24:1991-4.
23. 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; 31:390-2.
24. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*, 2007;369:767-78.
25. Schaller JG. Juvenile rheumatoid arthritis. *Pediat Rev*, 1997;18: 337-49.
26. Schneider R, Passo MH. Juvenile rheumatoid arthritis. *Rheum Clin North America* 2002; 28(3):503-30.
27. Sherry DD, Bohnsack J, Salmonson K, Wallace CA, Mellins E. Painless juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr*. 1990;116:921-3.
28. Sherry DD, Stein LD, Reed AM, Schanberg LE, Kredich DW. Prevention of leg length discrepancy in young children with pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis by treatment with intraarticular steroids. *Arthritis Rheum* 1999; 42:2330-4.
29. Silverman E, Mouy R, Spiegel L, Jung LK, Saurenmann RK, Lahdenne P et al. Leflunomide or Methotrexate for Juvenile Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2005;352: 1655-66.
30. Wulfraat NM, Kuis W. Autologous stem cell transplantation: a possible treatment for refractory juvenile chronic arthritis? *Rheumatology*. 1999; 38:764-6.

