

BMJ Best Practice

Artrite idiopática juvenil

Direto ao local de atendimento



Última atualização: Jul 12, 2024

Índice

Visão geral	3
Resumo	3
Definição	3
Teoria	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	5
Caso clínico	6
Diagnóstico	8
Abordagem	8
História e exame físico	9
Fatores de risco	11
Investigações	12
Diagnósticos diferenciais	14
Critérios	16
Tratamento	19
Abordagem	19
Visão geral do algoritmo de tratamento	27
Algoritmo de tratamento	29
Novidades	56
Prevenção primária	56
Prevenção secundária	56
Discussões com os pacientes	56
Acompanhamento	58
Monitoramento	58
Complicações	59
Prognóstico	60
Diretrizes	62
Diretrizes diagnósticas	62
Diretrizes de tratamento	62
Recursos online	64
Referências	65
Aviso legal	79

Resumo

A artrite idiopática juvenil descreve um grupo de artrites inflamatórias pediátricas crônicas. Existem vários subtipos, incluindo oligoarticular, poliarticular e 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.

Os objetivos primários do tratamento são aliviar a dor imediata e prevenir danos nas articulações e, portanto, incapacidades. Corticosteroides intra-articulares promoverão um controle efetivo apenas se algumas articulações estiverem afetadas. O metotrexato é o medicamento antirreumático modificador de doença sintético convencional mais comumente usado. 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 artrites inflamatórias pediátricas crônicas 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 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 crianças observadas 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.[5] Um estudo em países nórdicos relatou a incidência de 15 a cada 100,000 crianças por ano.[6] Uma metanálise relatou uma incidência de 1.6 a 23 casos por 100,000 crianças por ano e uma prevalência de 3.8 a 400 casos por 100,000 crianças por ano na Europa.[7]

A artrite idiopática juvenil é 3 a 6.6 vezes mais comum no sexo feminino do que no sexo masculino.[8] A artrite idiopática juvenil oligoarticular é o subtipo mais comum (50% a 60% dos casos), seguido pela artrite idiopática juvenil poliarticular (30% a 35% dos casos).[9] A artrite idiopática juvenil oligoarticular e a artrite idiopática juvenil negativa para o fator reumatoide (FR) geralmente afetam crianças do sexo feminino.[8] A artrite idiopática juvenil poliarticular com FR positivo normalmente é observada em meninas adolescentes. A artrite idiopática juvenil relacionada à entesite é predominante no sexo masculino, geralmente em meninos com mais de 6 anos de idade.[10] A artrite idiopática juvenil de início sistêmico engloba cerca de 10% a 20% de todos os casos de artrite idiopática juvenil e afeta ambos os sexos igualmente.[9] Crianças negras, indianas e nativas norte-americanas têm maior probabilidade de desenvolver artrite idiopática juvenil poliarticular.[11]

Etiologia

A etiologia exata é desconhecida. A artrite idiopática juvenil é considerada uma doença autoimune, iniciada e sustentada por fatores ambientais em indivíduos geneticamente suscetíveis.[12]

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%.[13] [14] A prevalência de probandos de artrite idiopática juvenil entre irmãos é de 15 a 30 vezes maior que a prevalência da população.[14] [15] [16] Os pares de irmãos afetados têm uma alta concordância de idade de início e subtipo, o que também dá suporte a teorias de predisposições genéticas.[17] [18] Não há associação entre ordem de nascimento e artrite idiopática juvenil.[19]

Em um estudo realizado com 110 famílias com probandos de artrite idiopática juvenil, 74% tinham pelo menos um parente com autoimunidade em comparação com apenas 33% de famílias de probandos de controle.[20] 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.[20] Esse aumento parece ser mais evidente nos familiares maternos do sexo feminino comparados com os familiares paternos.[21]

Polimorfismos nos genes que codificam antígenos leucocitários humanos foram associados a diferentes subtipos de artrite idiopática juvenil.[12] Na região do antígeno leucocitário humano (HLA) de classe I, o HLA A2 está associado à artrite idiopática juvenil de início precoce.[22] [23] O alelo HLA B27 está associado à artrite idiopática juvenil relacionada à entesite.[24] A artrite idiopática juvenil oligoarticular está

associada aos alelos HLA DRB1*01, DRB1*08, DRB1*11, DRB1*13, DPB1*02 e DQB1*04.[22] [23] [25] [26] [27] [28] Os alelos HLA DRB1*04 e DRB1*07 parecem atuar como protetores contra artrite idiopática juvenil oligoarticular.[23] [28] A artrite idiopática juvenil poliarticular com fator reumatoide (FR) negativo está associada aos alelos DRB1*08 e DPB1*03.[27] [28] 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.[27] [28] Poucos estudos confirmaram associações entre polimorfismos do HLA e artrite psoriática ou artrite idiopática juvenil de início sistêmico.

Variantes dos genes codificadores de PTPN22, TNFA e MIF também demonstraram associação com artrite idiopática juvenil.[12]

Fatores ambientais que podem influenciar o desenvolvimento de artrite idiopática juvenil incluem infecção em indivíduos geneticamente suscetíveis (nenhum agente infeccioso específico foi identificado de forma conclusiva), exposição a antibióticos na infância e tabagismo materno durante a gravidez (um estudo sugeriu um risco aumentado de poliartrite inflamatória em filhos do sexo feminino, mas isto não foi confirmado por outros estudos).[29] [30] [31]

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.[32] [33] [34] Acredita-se que o recrutamento de células pró-inflamatórias na membrana sinovial seja mediado por quimiocinas que atraem seletivamente as células T auxiliares do tipo 1. É caracterizado pela produção de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina (IL)-2, gamainterferona e fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa).[35] [36] [37] Diversos estudos demonstraram que citocinas Th1 também são predominantes no tecido sinovial e no líquido sinovial em crianças com artrite idiopática juvenil.[38] [39] [40] [41] 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.[42] 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.[43] [44] [45]

Classificação

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

Crítérios do American College of Rheumatology para artrite reumatoide juvenil[2]

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

Crítérios da The European League Against Rheumatism para artrite crônica juvenil[3]

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

Classificação proposta pela Pediatric Rheumatology International Trials Organization[4]

Esta classificação é proposta como sucessora da classificação da ILAR.

- A. Artrite idiopática juvenil sistêmica
- B. Artrite idiopática juvenil positiva para FR
- C. Artrite idiopática juvenil relacionada com espondilite/entesite
- D. Artrite idiopática juvenil positiva para fator antinuclear de início precoce
- E. Outra artrite idiopática juvenil
- F. Artrite idiopática juvenil não classificada

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 estar associada à 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

O diagnóstico é baseado predominantemente nas manifestações clínicas. Pacientes com suspeita de artrite idiopática juvenil devem ser encaminhados imediatamente a um reumatologista pediátrico para avaliação adicional.

História

Os médicos devem obter as seguintes informações:

- Sintomas articulares atuais (por exemplo, dor, edema, rigidez matinal)
- Quais articulações são afetadas
- Se os sintomas são simétricos ou assimétricos
- Presença de anormalidade na marcha
- Variação diurna nos sintomas
- Presença de febre
- Presença de alteração na pele (erupções cutâneas, facilidade para apresentar hematomas)
- Qualquer história de úlceras orais
- Qualquer história de infecção intercorrente, trauma, perda de peso ou sudorese noturna
- Quaisquer sintomas oculares sugestivos de uveíte (embora a uveíte seja frequentemente assintomática em pacientes com artrite idiopática juvenil)
- História familiar de artrite idiopática juvenil, psoríase ou autoimunidade.

Exame físico

Observações iniciais podem revelar piroxia, 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, os exames laboratoriais dão suporte à classificação de 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. A VHS é um componente do índice de atividade da doença da artrite juvenil, que informa a escolha do tratamento inicial.^[46]

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).^[50]

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.).[51] 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.[52] A sinovite subclínica pode ser detectada por ultrassonografia e, assim, esse exame pode ser útil no diagnóstico e durante a evolução da doença.[53] [54]

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.[55] 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.

História e exame físico

Principais fatores diagnósticos

presença de fatores de risco (comuns)

- Sexo feminino, polimorfismos de antígeno leucocitário humano e história familiar de autoimunidade são fatores de risco comuns para artrite idiopática juvenil.

mais de 6 semanas de duração (comuns)

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

dor nas articulações (comuns)

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

edema na articulação (comuns)

- 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 (comuns)

- 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 diagnósticos

idade abaixo de 6 anos (comuns)

- 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 (incluindo na idade adulta).

rigidez matinal (comuns)

- 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 (comuns)

- 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 (comuns)

- 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 (comuns)

- 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 (comuns)

- 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 (incomuns)

- 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 (incomuns)

- 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 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 (incomuns)

- 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.

Fatores de risco

Fortes

sexo feminino

- A maioria dos subtipos é mais comum em meninas.[8] 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.[9] [10]

polimorfismo do antígeno leucocitário humano (HLA)

- Diversos polimorfismos na região do antígeno leucocitário humano (HLA) demonstraram associações consistentes com artrite idiopática juvenil.[12]

história familiar de autoimunidade

- Famílias estendidas com casos múltiplos de artrite idiopática juvenil 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.[20]
- 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.[20] Esse aumento parece ser mais evidente nos familiares maternos do sexo feminino comparados com os familiares paternos.[21]
- A prevalência de probandos de artrite idiopática juvenil entre irmãos é de 15 a 30 vezes maior que a prevalência da população.[14] [15] [16]

Fracos

exposição a antibióticos na infância

- Tem sido relatada como possível fator de risco.[29] [30]

Investigações

Primeiro exame a ser solicitado

Exame	Resultado
Hemograma completo - 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
velocidade de hemossedimentação - 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 - 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
fatores antinucleares (FANs) - 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) 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

Outros exames a serem considerados

Exame	Resultado
anticorpos antiptéido citrulinado cíclico 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 Pode ser indicado para pacientes adolescentes com doença monoarticular.	positivo se houver infecção por clamídia
níveis de ferritina Os níveis de ferritina devem ser medidos caso haja suspeita de artrite idiopática juvenil de início sistêmico.	o resultado pode ser anormal
ultrassonografia das articulações afetadas - 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.[52]	anormal
RNM 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

Diagnósticos diferenciais

Condição	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Artrite séptica	Geralmente, se manifesta com comprometimento articular único, febre alta, dor intensa e/ou articulações eritematosas.	- 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.
Osteomielite	Geralmente se apresenta com febre alta, dor intensa e/ou sensibilidade focal.	- 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

Condição	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
		ser observados no início da evolução da infecção.
Neoplasia maligna	Sinais e sintomas consistentes com tumores ósseos, leucemias ou neuroblastoma.	Hemograma completo e radiografia, catecolaminas urinárias e exames de imagem consistentes com malignidade.
Artrite reativa	Artrite oligoarticular assimétrica, começando 1 a 4 semanas após a infecção geniturinária ou gastrointestinal. Pode estar associada a entesite, dactilite, conjuntivite, irite e erupção cutânea.	As culturas de fezes ou geniturinárias podem detectar o organismo causador, embora as culturas geralmente sejam negativas no momento em que os sintomas de artrite se desenvolvem.
Febre reumática aguda	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.	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.
Lúpus eritematoso sistêmico (LES)	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.	- Alto título de fator antinuclear e outros autoanticorpos (como anti-dsDNA, SS-A, SS-B, Smith, ribonucleoproteína) 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	Geralmente se manifesta com fraqueza muscular, dor muscular e/ou erupções cutâneas características, como pápulas de Gottron, eritemas extensores lineares ou rash heliotrópico.	Enzimas anormais derivadas de músculos, como lactose desidrogenase, aspartato transaminase, alanina transaminase, creatinina

Condição	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
	Artrite poliarticular não erosiva geralmente está presente, especialmente nos estágios iniciais da doença. A poliartrite geralmente responde ao tratamento da miosite subjacente.	quinase e aldolase, podem estar presentes.
Doença de Kawasaki	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.	A demonstração de alargamento da artéria coronária ou aneurismas é sugestiva de doença de Kawasaki.
Sinovite vilonodular pigmentada	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.	- 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	Geralmente não há rigidez matinal e o tratamento com anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) não resulta em melhora.	A RNM pode mostrar ausência de líquido sinovial e elementos vasculares e contraste.
Osteocondrite dissecante do joelho	Geralmente se manifesta com dor relacionada à atividade, derrames brandos e recorrentes ocasionalmente e/ou sensibilidade localizada no exame físico.	- As radiografias podem mostrar fraturas subcondrais. - A RNM pode demonstrar separação da cartilagem e também pode ser utilizada no estadiamento de lesões.

Critérios

Os critérios de diagnóstico para a artrite idiopática juvenil são uma área complexa e mutante que inclui o debate em torno da utilidade de classificar diferentes grupos de pacientes por critérios históricos, biológicos ou fenotípicos e a continuidade (ou outro) com doença reumática do adulto.^[56]

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 descartadas. As sete categorias diferentes são as seguintes.

- 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.

Crítérios 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 para artrite crônica juvenil[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.

Classificação proposta pela Pediatric Rheumatology International Trials Organization[4]

Esta classificação é proposta como sucessora da classificação da ILAR.

- A. Artrite idiopática juvenil sistêmica - mais relacionada com a doença de Still de início tardio
- B. Artrite idiopática juvenil com FR positivo - mais relacionada com a artrite reumatoide em adultos
- C. Artrite idiopática juvenil relacionada com entesite/espondilite - mais relacionada com as espondiloartropatias
- D. Artrite idiopática juvenil com fator antinuclear positivo de início precoce - um ciclo de doença com características clínicas distintas em crianças
- E. Outra artrite idiopática juvenil
- F. Artrite idiopática juvenil não classificada

Abordagem

Pacientes com artrite idiopática juvenil ou suspeita de artrite idiopática juvenil devem ser tratados por uma equipe multidisciplinar especializada em reumatologia pediátrica.[57]

Os objetivos do tratamento são:

- Atingir a doença clinicamente inativa
- Excelente controle de sintomas
- Prevenção e minimização de danos nas articulações
- Prevenção e minimização dos efeitos colaterais do tratamento
- Promoção da boa saúde física e mental.

O início imediato da terapia modificadora da doença é essencial, porque a artrite idiopática juvenil ativa e não controlada pode causar danos permanentes nas articulações.[58]

A terapia específica é indicada pelo fenótipo da doença, atividade da doença e presença/ausência de fatores de risco.

Grupos fenotípicos

O tratamento da artrite idiopática juvenil varia de acordo com as características clínicas predominantes. As diretrizes do American College of Rheumatology (ACR) definem os grupos de tratamento pelo fenótipo clínico, em vez das categorias da International League of Associations for Rheumatology. Os grupos de paciente são:[58] [59]

- Artrite oligoarticular (história de artrite de 4 ou menos articulações)
- Artrite poliarticular (história de artrite de 5 ou mais articulações)
- Sacroileíte ativa
- Entesite ativa
- Artrite idiopática juvenil de início sistêmico.

Pacientes com artrite psoriática podem pertencer ao grupo fenotípico poliarticular de artrite idiopática juvenil, sacroileíte ou entesite.[58]

Como avaliar a atividade da doença

A atividade da doença é avaliada por meio de:

- Classificações do paciente (ou pais)
- Classificações do médico
- Medicação de marcadores inflamatórios
- Número de articulações ativas.

Cada um desses quatro fatores é um componente do índice de atividade da doença da artrite juvenil.[60] O Índice de Atividade da Doença pode ajudar o médico a selecionar um tratamento inicial adequado e a reconhecer a necessidade de intensificar o tratamento.

A avaliação global da atividade da doença por médicos e pacientes é realizada usando uma escala de Likert. O médico classifica a atividade da doença de 0 (nenhuma atividade) a 10 (atividade máxima). O paciente (ou pais) classifica o bem-estar do paciente de 0 (muito bom) a 10 (muito ruim).[61]

Uma articulação é considerada ativa se estiver edemaciada ou com movimento limitado devido à dor/sensibilidade.

Baixa atividade da doença não é o mesmo que remissão da doença e deve levar a uma reavaliação da terapia.

Cuidados de suporte

Todos os aspectos da saúde física e psicológica da criança devem ser avaliados e tratados pela equipe multidisciplinar.[57] Recomenda-se fisioterapia e terapia ocupacional para crianças que apresentem ou corram risco de limitações funcionais.[58]

Os pacientes devem ser encorajados a participar de interesses, esportes e vida comunitária.[57] A inatividade leva à falta de condicionamento físico e à incapacidade.[62] Atividades de levantamento de peso podem reduzir o risco de baixa densidade mineral óssea.[63] Uma revisão Cochrane constatou que a terapia com exercícios não parece melhorar a qualidade de vida, a capacidade de exercício, a capacidade funcional ou a dor em pacientes com artrite idiopática juvenil; também não está associada a efeitos adversos ou à exacerbação da artrite. No entanto, foram usadas medidas de desfecho heterogêneas nos ensaios clínicos incluídos, e os autores sugerem que são necessárias medidas de desfecho mais padronizadas para avaliar o efeito em longo prazo da terapia com exercício.[64]

A órtese do pé reduz a dor e melhora a qualidade de vida em crianças com artrite idiopática juvenil.[65] [66]

Pacientes com artrite idiopática juvenil apresentam aumento do risco de morbidade psiquiátrica.[67] Devem ser oferecidos suporte e estratégias de manejo de dificuldades.[57]

Artrite idiopática juvenil poliarticular

Medicamentos antirreumáticos modificadores de doença (MARMDs) sintéticos convencionais incluem metotrexato, sulfassalazina e leflunomida.

O metotrexato é a terapia inicial de primeira linha para crianças com artrite idiopática juvenil poliarticular.[58] Ensaios clínicos randomizados e controlados demonstraram melhora nos sintomas articulares e redução na atividade da doença com metotrexato.[68] [69] O ácido fólico é geralmente administrado concomitantemente para diminuir os efeitos colaterais do metotrexato, e antieméticos podem ser usados para reduzir a náusea. Os pacientes devem ser aconselhados a evitar álcool e gravidez enquanto tomam metotrexato.

Hemograma completo, creatinina sérica e enzimas hepáticas devem ser verificados antes de iniciar o metotrexato e a cada 3 a 4 meses durante o tratamento.[70] Pacientes com risco de infecção por hepatite B ou C devem fazer um teste de rastreamento de anticorpos antes de iniciar o metotrexato.[59] A elevação da aspartato aminotransferase (AST) ou alanina aminotransferase (ALT) acima de 2 vezes o limite superior justifica a suspensão temporária do metotrexato, que pode ser reiniciada após a normalização dos níveis séricos das enzimas hepáticas.[59]

Alguns estudos demonstraram a segurança e a eficácia da leflunomida como MARMD sintético convencional de segunda linha em pacientes pediátricos que são intolerantes ou não respondem ao metotrexato. A maioria dos pacientes pediátricos com resposta clínica à leflunomida manteve a resposta em um estudo aberto de extensão com duração de 2 anos.[71] A sulfassalazina também pode ser usada como uma opção de segunda linha.[58]

Terapias biológicas que bloqueiam a ação de citocinas inflamatórias, incluindo fator de necrose tumoral (TNF)-alfa, interleucina (IL)-1 e IL-6, são altamente eficazes e revolucionaram o tratamento da artrite

idiopática juvenil. Essas terapias são normalmente administradas em adição a um MARMD. Eles podem ser administrados como parte da terapia inicial em pacientes com fatores de risco de prognóstico desfavorável ou iniciados após uma resposta inadequada a um MARMD sintético convencional.[58]

Os fatores de risco para prognóstico desfavorável incluem:[58]

- Presença de anticorpos anti-peptídeos citrulinados cíclicos
- Presença de fator reumatoide
- Dano articular na apresentação
- Alto risco de envolvimento articular (coluna cervical, punho ou quadril)
- Alta atividade da doença
- Paciente considerado pelo médico como tendo alto risco de dano incapacitante na articulação.

Um inibidor do TNF-alfa é a primeira linha.[58] O tratamento com etanercepte ou adalimumabe é preferencial ao tratamento com infliximabe. O infliximabe é administrado em infusão intravenosa e apresenta um risco de reações associadas à infusão e não está aprovado para o tratamento de qualquer forma de artrite idiopática juvenil.

O etanercepte é um antagonista solúvel do receptor de TNF-alfa. Ele é aprovado para doença poliarticular em crianças de 2 anos de idade ou mais.[72] Um estudo de extensão aberto demonstrou segurança e eficácia por até 8 anos de uso.[73]

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.[74] Mais de 70% das crianças que recebem adalimumabe em combinação com metotrexato apresentaram melhora de 70% em pelo menos três aspectos centrais estabelecidos pelo ACR após 16 semanas de terapia.[74] Também é eficaz em pacientes com entesite.[75] A tolerabilidade e a eficácia de longo prazo do adalimumabe na artrite idiopática juvenil foram demonstradas.[76] [77]

O infliximabe é um inibidor monoclonal quimérico do TNF-alfa quimérico.[78] Anticorpos monoclonais apresentam analogias com proteínas murinas, o que significa que a pré-medicação com anti-histamínicos, paracetamol e corticosteroides é indicada para minimizar reações associadas à infusão.[79] [80]

Os inibidores de TNF-alfa devem ser usados com cautela em pacientes com infecções recorrentes, doenças que predisõem a infecções, distúrbios desmielinizantes preexistentes ou doenças hematológicas, devido à natureza imunossupressora desses medicamentos.[81] 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.[76] Portadores crônicos de tuberculose e hepatite B são suscetíveis à reativação da doença. O teste tuberculínico e o rastreamento de hepatite viral para pacientes com fatores de risco para infecção são recomendados antes do tratamento.[59] [81] Vacinas de vírus vivo devem ser evitadas durante o tratamento.[82]

Tocilizumabe (um inibidor da IL-6) ou abatacepte (uma proteína de fusão) são usados se o paciente não responder a um inibidor do TNF-alfa.

Tocilizumabe pode ser usado em monoterapia ou em combinação com metotrexato para crianças com artrite idiopática juvenil poliarticular. O tocilizumabe é relativamente bem tolerado e tem eficácia comprovada por até 52 semanas.[83] É aprovado em crianças de 2 anos de idade ou mais.

Foi identificada hepatotoxicidade grave (incluindo insuficiência hepática aguda, hepatite e icterícia) em oito pacientes tratados com tocilizumabe no mundo todo. Dois pacientes precisaram de transplante de fígado. Lesões hepáticas graves foram relatadas de 2 semanas a mais de 5 anos após o início do tratamento. Embora a toxicidade hepática seja rara e o risco-benefício ainda respalde o uso de tocilizumabe, o ACR recomenda monitorar a alanina aminotransferase (ALT) ou a aspartato aminotransferase (AST) no início do tratamento, em 4 a 8 semanas após o tratamento e, em seguida, a cada 3 a 4 meses.[70] Tenha precaução ao decidir iniciar o tratamento com tocilizumabe em pacientes com níveis de ALT ou AST acima de 1.5 vezes o limite superior do normal. Tocilizumabe não é recomendável se os níveis de ALT ou AST estiverem acima de 5 vezes o limite superior do normal. Caso sejam identificadas anormalidades na enzima hepática, considere alterar a dose (redução, interrupção ou descontinuação), de acordo com as recomendações do fabricante. Aconselhe os pacientes a procurarem atendimento médico imediatamente caso apresentem sinais e sintomas de lesão hepática.[84]

O abatacepte é uma proteína de fusão recombinante completamente humanizada composta pelo domínio extracelular de CTLA-4 humano e uma porção do domínio Fc da imunoglobulina G-1 humana. É usado em crianças com 2 anos de idade ou mais com artrite idiopática juvenil poliarticular que tiveram uma resposta inadequada a MARMDs sintéticos convencionais prévios e tem eficácia e segurança comprovadas em longo prazo.[85] [86] [87] Melhoras em qualidade de vida relacionada à saúde foram observadas durante um ensaio duplo-cego e controlado por placebo de fase 3 com abatacepte, oferecendo benefícios tangíveis reais para crianças com artrite idiopática juvenil e seus pais ou cuidadores.[88]

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) são usados como terapia adjuvante para tratar a dor e rigidez em crianças com artrite idiopática juvenil poliarticular enquanto as terapias sistêmicas começam a fazer efeito.

AINEs específicos são aprovados para crianças com artrite idiopática juvenil (por exemplo, ibuprofeno, naproxeno, meloxicam). Outros são comumente usados como tratamento off-label. Nenhum AINE específico é superior a outro.[89] Estudos sequenciais de diferentes AINEs são usados para identificar o medicamento mais eficaz para pacientes individuais.

Os possíveis efeitos adversos incluem comprometimento renal, sintomas gastrointestinais (náusea, constipação, diarreia, dor abdominal), cefaleia e erupção cutânea.[89]

A corticoterapia oral em baixas doses pode ser usada por até 3 meses para melhorar os sintomas enquanto as terapias sistêmicas começam a fazer efeito. Este tratamento é particularmente útil para crianças com artrite idiopática juvenil poliarticular com atividade da doença alta ou moderada.[46]

Injeções intra-articulares de corticosteroide podem ser usadas isoladamente ou como parte de um plano de tratamento envolvendo outros tratamentos sistêmicos. 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.

Espera-se que o alívio dure por pelo menos 4 meses.[59] As injeções podem ser repetidas a cada 4 meses, conforme necessário. Os efeitos adversos das injeções intra-articulares são incomuns.

As injeções intra-articulares de corticosteroides podem não ser um tratamento adequado para um grande número de articulações que foram injetadas várias vezes. O escalonamento da terapia sistêmica pode ser mais apropriado.[58] Uma duração de alívio <4 meses também pode implicar na necessidade de intensificar a terapia sistêmica.[59]

Artrite idiopática juvenil oligoarticular

As injeções de corticosteroides são o tratamento de primeira linha para a maioria dos pacientes.[59]

A monoterapia inicial com AINE pode ser administrada por 2 meses se a criança apresentar baixa atividade da doença, ausência de contraturas e ausência de características de prognóstico desfavorável, para aliviar a dor e o edema nas articulações.[59]

As características do prognóstico desfavorável são:[59]

- Artrite do quadril ou da coluna cervical
- Artrite do tornozelo ou punho associada à elevação prolongada ou acentuada dos marcadores inflamatórios.
- Evidências radiográficas de erosões ou estreitamento do espaço articular.

Se houver atividade da doença residual após 2 meses de tratamento, a terapia deve ser intensificada para injeções intra-articulares de corticosteroide.[59]

O metotrexato é usado se um paciente não respondeu aos corticosteroides intra-articulares ou como tratamento inicial para crianças com alta atividade da doença e características prognósticas adversas.[59]

Os inibidores de TNF-alfa raramente são necessários para pacientes com artrite idiopática juvenil oligoarticular, mas devem ser considerados em pacientes com doença ativa contínua, apesar do tratamento com corticosteroides intra-articulares e metotrexato.[59] Quando o tratamento com um inibidor do TNF-alfa é necessário, etanercepte ou adalimumabe são preferenciais ao infliximabe. O infliximabe é administrado em infusão intravenosa e apresenta um risco de reações associadas à infusão e não está aprovado para o tratamento de qualquer forma de artrite idiopática juvenil.

Sacroileíte

O tratamento de primeira linha é a monoterapia com AINE. Os corticosteroides orais podem ser usados para aliviar os sintomas por até 3 meses durante o início ou intensificação da terapia sistêmica.[58]

O tratamento deve ser escalado para um inibidor do TNF-alfa se a atividade da doença não for controlada pela monoterapia com AINE. O uso de inibidores do TNF-alfa está associado à diminuição da atividade da doença, em comparação com o placebo.[90] [91] [92] O tratamento com etanercepte ou adalimumabe é preferencial ao tratamento com infliximabe. O infliximabe é administrado em infusão intravenosa e apresenta um risco de reações associadas à infusão e não está aprovado para o tratamento de qualquer forma de artrite idiopática juvenil.

A sulfassalazina pode ser usada no lugar de um inibidor do TNF-alfa, particularmente para crianças nas quais os inibidores do TNF-alfa são contraindicados ou não tolerados.[58]

Entesite

O tratamento de primeira linha é a monoterapia com AINE. Os corticosteroides orais podem ser usados para aliviar os sintomas por até 3 meses durante o início ou intensificação da terapia sistêmica.[58]

O tratamento deve ser escalonado se houver entesite ativa, apesar da monoterapia com AINE.[58]

Normalmente, metotrexato ou sulfassalazina são usados primeiro, com mudança para inibidor de TNF-alfa se a criança não apresentar resposta.[93] Quando o tratamento com um inibidor do TNF-alfa é

necessário, etanercepte ou adalimumabe são preferenciais ao infliximabe. O infliximabe é administrado em infusão intravenosa e apresenta um risco de reações associadas à infusão e não está aprovado para o tratamento de qualquer forma de artrite idiopática juvenil.

No entanto, as diretrizes do ACR recomendam que as crianças com entesite ativa apesar da monoterapia com AINEs devem escalar para inibidores de TNF-alfa, em vez de metotrexato ou sulfassalazina, e observaram que o nível de evidência para essa recomendação era baixo.[58] Um estudo observacional relatou uma melhora maior na dor e na atividade da doença após 12 meses em crianças com entesite que receberam um inibidor de TNF-alfa, em comparação com aquelas que receberam apenas MARMD.[94]

Artrite idiopática juvenil de início sistêmico

O ACR recomenda que o tratamento da artrite idiopática juvenil se baseie em um diagnóstico confirmado de artrite idiopática juvenil, se houver características de síndrome de ativação de macrófagos (SAM).[95]

A síndrome de ativação de macrófagos é uma complicação de risco de vida da artrite idiopática juvenil de início sistêmico. Os sinais e sintomas incluem:[96]

- Febre persistente
- Ferritina elevada e/ou crescente ou outros marcadores de inflamação/dano
- Hemoglobina, contagem plaquetária ou de leucócitos (neutrófilos e linfócitos) inapropriadamente baixas ou em declínio
- Disfunção hepática
- Coagulopatia
- Esplenomegalia
- Disfunção do sistema nervoso central

Aproximadamente 10% a 15% dos pacientes com artrite idiopática juvenil de início sistêmico desenvolvem síndrome de ativação de macrófagos com risco de vida evidente.[97] A síndrome de ativação macrofágica pode estar presente se os seguintes critérios forem cumpridos em paciente febril com artrite idiopática juvenil de início sistêmico comprovada ou suspeita: ferritina >684 microgramas/L (>684 ng/mL) duas das condições a seguir: contagem plaquetária $\leq 181 \times 10^9/L$, aspartato aminotransferase >48 U/L, triglicerídeo >1.76 mmol/L (>156 mg/dL) ou fibrinogênio $\leq 3.6 \text{ g/L}$ ($\leq 360 \text{ mg/dL}$).[98] Se um paciente tiver um nível de ferritina normal, mas houver suspeita clínica contínua de SAM, testes seriados de ferritina devem ser considerados.[96]

Consulte um especialista em reumatologia pediátrica com urgência se houver características de síndrome de ativação macrofágica. Pacientes com SAM podem piorar rapidamente e podem necessitar internação em terapia intensiva. Para pacientes com suspeita de SAM, deve-se considerar iniciar o tratamento enquanto os testes diagnósticos estão em andamento.[96]

O monitoramento da resposta inicial ao tratamento através da avaliação de marcadores clínicos e laboratoriais de envolvimento de órgãos deve ser avaliada pelo menos diariamente, e os marcadores de inflamação sistêmica pelo menos duas vezes por semana. O agravamento ou a falta de melhora dos parâmetros laboratoriais da inflamação sistêmica, particularmente da ferritina, pode indicar progressão da doença e necessidade de reavaliar o diagnóstico e/ou tratamento.[96]

O ACR recomenda o uso precoce de agentes biológicos em crianças com artrite idiopática juvenil sistêmica devido à sua eficácia comprovada, afastando-se de recomendações antigas que focavam em corticosteroides e MARMDs sintéticos convencionais.

Artrite idiopática juvenil sistêmica sem SAM

O tratamento inicial é feito com um agente biológico (ou seja, inibidor de IL-1 ou IL-6) e/ou AINE.[95]

Há evidências de que os indivíduos com artrite idiopática juvenil sistêmica sem SAM apresentarão resposta aos AINEs isolados e terão doença clinicamente inativa.[95] Os pacientes submetidos a uma tentativa inicial de monoterapia com AINE devem ser acompanhados por 2 semanas para avaliar uma possível necessidade de escalar a dose.[99] Caso ocorra resposta e doença inativa, os AINEs devem ser retirados gradualmente e descontinuados. Se a resposta clínica não for rápida e completa, recomenda-se a escalção rápida da terapia. Vários AINEs estão aprovados para crianças com artrite idiopática juvenil (por exemplo, ibuprofeno, naproxeno, meloxicam). Outros são comumente usados como tratamento off-label. Nenhum AINE específico é superior a outro.[89] Estudos sequenciais de diferentes AINEs são usados para identificar o medicamento mais eficaz para pacientes individuais. Os possíveis efeitos adversos incluem comprometimento renal, sintomas gastrointestinais, cefaleia e erupção cutânea.[89]

Podem ser administrados agentes biológicos em combinação com um AINE para o tratamento inicial ou após um período de tentativa com um AINE. O ACR não recomenda nenhum agente preferido, mas indica que os inibidores de IL-1 (por exemplo, anakinra, canaquinumabe) e inibidores de IL-6 (por exemplo, tocilizumabe) são opções extremamente eficazes e bem toleradas. A escolha deve basear-se em discussões entre o médico e o paciente, pois as vias de administração e a frequência variam. O ACR recomenda alternar entre inibidores de IL-1 e IL-6 quando necessário, devido à falta de eficácia ou baixa tolerância, pois a resposta individual varia consideravelmente.[95] [100] [101] [102]

Os agentes biológicos usados na artrite idiopática juvenil sistêmica parecem ser seguros e comparáveis em relação ao risco de efeitos adversos em curto prazo.[100] A anakinra tem meia-vida curta, o que significa que sua dose pode ser ajustada ou pode ser retirada com rapidez. Um ensaio clínico randomizado e controlado relatou uma taxa de resposta de 66% ao tratamento de 1 mês com anakinra, em comparação com 8% ao placebo, em crianças com artrite idiopática juvenil sistêmica. Após 1 mês, 83% das crianças que receberam placebo foram trocadas para anakinra; 90% das crianças que mudaram do placebo responderam ao anakinra.[103] Canaquinumabe é eficaz para o tratamento da artrite idiopática juvenil sistêmica ativa.[101] [104] O tratamento com canaquinumabe reduz significativamente a febre e a atividade da doença, em comparação com o placebo.[101] Um estudo randomizado mostrou uma redução significativa da febre e da artrite ativa em crianças com artrite idiopática juvenil sistêmica refratária a corticosteroides e AINEs que foram tratadas com tocilizumabe, em comparação com placebo.[105] A metanálise mostrou eficácia semelhante entre tocilizumabe, canaquinumabe e anakinra.[100] Uma metanálise de ensaios clínicos randomizados e controlados constatou que canaquinumabe teve a maior probabilidade de ser o melhor tratamento, em termos de taxa de resposta do ACR Pediatric 30 (ACRpedi30) modificado, seguido por anakinra e tocilizumabe.[106]

Foi identificada hepatotoxicidade grave (incluindo insuficiência hepática aguda, hepatite e icterícia) com o tocilizumabe. O ACR recomenda monitorar a alanina aminotransferase (ALT) ou a aspartato aminotransferase (AST) no início do tratamento, em 4 a 8 semanas após o tratamento e, em seguida, a cada 3 a 4 meses.[70] Tenha precaução ao decidir iniciar o tratamento com tocilizumabe em pacientes com níveis de ALT ou AST acima de 1.5 vezes o limite superior do normal. Tocilizumabe não é recomendável se os níveis de ALT ou AST estiverem acima de 5 vezes o limite superior do normal. Caso sejam identificadas anormalidades na enzima hepática, considere alterar a dose (redução, interrupção ou descontinuação), de acordo com as recomendações do fabricante.[84]

Uma variedade de ensaios de pequena escala demonstrou a resolução de sinais sistêmicos após o uso de agentes biológicos.[103] [105] [107] [108] Com o uso prolongado, alguns pacientes sofreram de efeitos adversos (por exemplo, infecção, neutropenia e níveis elevados de aminotransferase).[105] O ACR recomenda considerar a retirada gradual e a descontinuação das terapias biológicas quando a doença é considerada inativa.[95]

MARMDs sintéticos convencionais em combinação com agentes biológicos podem ser considerados em indivíduos que apresentam resposta inadequada.

Artrite idiopática juvenil sistêmica com SAM

O tratamento inicial inclui um agente biológico e/ou corticosteroide.[95] A monoterapia com agente biológico pode não ser suficiente para pacientes com doença grave. Agentes biológicos combinados com um corticosteroide e um MARMD sintético convencional podem ser necessários para controlar a SAM em alguns pacientes.[95] Caso seja usada uma combinação, normalmente é mantida até que o controle da doença seja estabelecido. Caso o paciente receba um agente biológico ou MARMD sintético convencional e um corticosteroide, o corticosteroide deve ser retirado gradualmente e descontinuado primeiro, antes de tentar retirar gradualmente o agente biológico ou o MARMD sintético convencional. Não está claro quão rápido eles podem ser descontinuados com segurança em pacientes com artrite idiopática juvenil sistêmica inativa.[95]

Embora haja potenciais efeitos sobre a saúde e crescimento dos ossos, os corticosteroides são condicionalmente recomendados pelo ACR como parte do tratamento inicial da artrite idiopática juvenil sistêmica aguda com síndrome de ativação de macrófagos.[95] [109] A terapia com glicocorticoide deve ser limitada à menor dose eficaz pela menor duração possível, embora o tratamento com corticosteroide em altas doses possa ser necessário para o controle inicial da doença.[95] A corticoterapia em longo prazo em crianças não é adequada devido aos potenciais efeitos colaterais sobre a saúde e crescimento dos ossos.[109]

O tratamento com agentes biológicos pode mascarar algumas características da síndrome de ativação de macrófagos e causar limitações no diagnóstico.[110] Em crianças com artrite idiopática juvenil sistêmica cuja doença está inativa, pode ser possível manter esse estado patológico inativo com doses mais baixas ou descontinuação dos agentes biológicos.[111] [112]

MARMDs sintéticos convencionais são fortemente recomendados em vez de corticosteroides em longo prazo para artrite residual e resposta incompleta a inibidores de IL-1 e/ou IL-6.[95] Não há preferência entre os agentes.[95] O MARMD sintético convencional primário usado para o tratamento da artrite idiopática juvenil sistêmica é metotrexato. Metotrexato tem sido comumente usado em crianças com artrite idiopática juvenil sistêmica devido a seu efeito poupador de corticosteroide.[113] Embora seja usado com menos frequência, pode ser administrado isolado ou em combinação com um agente biológico para controlar os sintomas. Leflunomida é outro MARMD sintético convencional que pode ser usado na artrite idiopática juvenil para controlar a resposta inflamatória quando metotrexato não é tolerado.[71] [114] Tacrolimo, ciclosporina, ciclofosfamida, etoposídeo, clorambucila e azatioprina têm sido usados no tratamento da artrite idiopática juvenil sistêmica, mas são usados com menos frequência devido à introdução de agentes biológicos.

Visão geral do algoritmo de tratamento

Observe que as formulações/vias e doses podem diferir entre nomes e marcas de medicamentos, formulários de medicamentos ou localidades. As recomendações de tratamento são específicas para os grupos de pacientes: [consulte o aviso legal](#)

Contínua		(Resumo)
artrite idiopática juvenil: 5 ou mais articulações já comprometidas		
	1a.	medicamento antirreumático modificador de doença (MARMD) sintético convencional
	associado a cuidados de suporte	
	adjunta	agente biológico
	adjunta	anti-inflamatório não esteroideal (AINE)
	adjunta	corticosteroide intra-articular
	adjunta	corticosteroide oral
artrite idiopática juvenil oligoarticular: 4 ou menos articulações já comprometidas		
	1a.	corticosteroide intra-articular
	associado a cuidados de suporte	
	adjunta	anti-inflamatório não esteroideal (AINE)
	adjunta	metotrexato
	2a.	inibidor do fator de necrose tumoral (TNF)-alfa
	associado a cuidados de suporte	
	adjunta	corticosteroide intra-articular
	adjunta	anti-inflamatório não esteroideal (AINE)
sacroileíte ativa		
	1a.	anti-inflamatório não esteroideal (AINE)
	associado a cuidados de suporte	
	adjunta	corticosteroide oral
	2a.	inibidor de TNF-alfa ou sulfassalazina
	associado a cuidados de suporte	
	adjunta	corticosteroide oral
entesite ativa		
	1a.	anti-inflamatório não esteroideal (AINE)

Contínua		(Resumo)
	associado a cuidados de suporte	
	adjunta corticosteroide oral	
	2a. metotrexato ou sulfassalazina ou inibidor de TNF-alfa	
	associado a cuidados de suporte	
	adjunta corticosteroide oral	
artrite idiopática juvenil de início sistêmico		
■ sem síndrome de ativação de macrófagos	1a. breve tentativa de AINE	
	associado a cuidados de suporte	
	adjunta agente biológico	
	adjunta MARMD sintético convencional	
■ com síndrome de ativação de macrófagos	1a. agente biológico	
	associado a cuidados de suporte	
	adjunta corticosteroide sistêmico	
	adjunta MARMD sintético convencional	

Algoritmo de tratamento

Observe que as formulações/vias e doses podem diferir entre nomes e marcas de medicamentos, formulários de medicamentos ou localidades. As recomendações de tratamento são específicas para os grupos de pacientes: [consulte o aviso legal](#)

Contínua

artrite idiopática juvenil: 5 ou mais articulações já comprometidas

1a. medicamento antirreumático modificador de doença (MARMD) sintético convencional

Opções primárias

» **metotrexato**: crianças ≥ 2 anos de idade e adolescentes: 10-15 mg/metro quadrado de área de superfície corporal por via oral/subcutânea/intramuscular uma vez por semana no mesmo dia de cada semana, ajustar a dose de acordo com a resposta, máximo de 25 mg/semana
Podem ser recomendados esquemas de dosagem alternativos.

Opções secundárias

» **leflunomida**: crianças e adolescentes: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

ou

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

» Pacientes com artrite idiopática juvenil incidente devem ser tratados por uma equipe multidisciplinar especializada em reumatologia pediátrica.[57]

» Os MARMDs sintéticos são usados como terapia inicial para crianças com artrite idiopática juvenil poliarticular.[58]

» O metotrexato é a primeira linha e pode ser administrado por via oral, subcutânea ou intramuscular. Ensaios clínicos randomizados e controlados demonstraram melhora nos sintomas articulares e redução na atividade da doença com metotrexato.[68] [69] O ácido fólico é geralmente administrado concomitantemente para diminuir os efeitos colaterais do metotrexato, e antieméticos podem

Contínua

ser usados para reduzir a náusea. Os pacientes devem ser aconselhados a evitar álcool e gravidez enquanto tomam metotrexato.

» Antes de iniciar o metotrexato, deve-se verificar o hemograma completo, creatinina sérica e enzimas hepáticas. As medições devem ser repetidas a cada 3 a 4 meses durante o tratamento.[70] Pacientes com risco de infecção por hepatite B ou C devem fazer um teste de rastreamento de anticorpos antes de iniciar o metotrexato.[59] A elevação da aspartato aminotransferase ou alanina aminotransferase acima de 2 vezes o limite superior justifica a suspensão temporária do metotrexato, que pode ser reiniciado após a normalização dos níveis séricos das enzimas hepáticas.[59]

» Alguns estudos demonstraram a segurança e a eficácia da leflunomida como MARMD sintético convencional de segunda linha em pacientes pediátricos que são intolerantes ou não respondem ao metotrexato. A maioria dos pacientes pediátricos com resposta clínica à leflunomida manteve a resposta em um estudo aberto de extensão com duração de 2 anos.[71]

» A sulfassalazina também pode ser usada como uma opção de segunda linha.[58]

associado a cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» Todos os aspectos da saúde física e psicológica da criança devem ser avaliados e tratados pela equipe multidisciplinar.[57] É necessária a consulta constante com fisioterapeutas e terapeutas ocupacionais.[57]

» Pacientes com artrite idiopática juvenil apresentam aumento do risco de morbidade psiquiátrica.[67] Devem ser oferecidos suporte e estratégias de manejo de dificuldades.[57]

adjunta agente biológico

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **adalimumabe**: crianças ≥ 2 anos de idade e adolescentes (10-14 kg de peso corporal): 10 mg por via subcutânea a cada 2 semanas; crianças ≥ 2 anos de idade e adolescentes (15-29 kg de peso corporal): 20 mg por via subcutânea a cada 2 semanas; crianças ≥ 2 anos de idade e adolescentes (≥ 30 kg de

Contínua

peso corporal): 40 mg por via subcutânea a cada 2 semanas

ou

» **etanercepte**: crianças ≥ 2 anos de idade e adolescentes (< 63 kg de peso corporal): 0.8 mg/kg por via subcutânea uma vez por semana, máximo de 50 mg/semana; crianças ≥ 2 anos de idade e adolescentes (≥ 63 kg de peso corporal): 50 mg por via subcutânea uma vez por semana

Opções secundárias

» **tocilizumabe**: crianças ≥ 2 anos de idade e adolescentes (< 30 kg de peso corporal): 10 mg por via intravenosa a cada 4 semanas, ou 162 mg por via subcutânea a cada 3 semanas; crianças ≥ 2 anos de idade e adolescentes (≥ 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

ou

» **abatacepte**: crianças e adolescentes: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

ou

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

» Esta terapia é tipicamente administrada junto com um MARMD sintético convencional. Pode ser administrado como parte da terapia inicial em pacientes com fatores de risco de prognóstico desfavorável ou iniciado após uma resposta inadequada a um MARMD sintético convencional.[58] Os fatores de risco para prognóstico desfavorável incluem: presença de anticorpos anti-peptídeos citrulinados cíclicos, presença de fator reumatoide, lesão articular na apresentação, envolvimento articular de alto risco (coluna cervical, punho ou quadril), alta atividade da doença ou paciente avaliado pelo médico estar em alto risco de incapacitar lesões nas articulações.[58]

» Um inibidor do fator de necrose tumoral (TNF)-alfa é opção de primeira linha. O tratamento com etanercepte ou adalimumabe é preferencial

Contínua

ao tratamento com infliximabe. O infliximabe apresenta risco de reações associadas à infusão e não está aprovado para o tratamento de nenhuma forma de artrite idiopática juvenil.

» Tocilizumabe (um inibidor da interleucina-6) ou abatacepte (uma proteína de fusão) são usados se o paciente não responder a um inibidor do TNF-alfa.

» Aconselha-se ter cautela em pacientes com infecções recorrentes, doenças que predis põem a infecções, distúrbios desmielinizantes preexistentes ou doenças hematológicas, devido à natureza imunossupressora desses medicamentos.[81] 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.[76] Portadores crônicos de tuberculose e hepatite B são suscetíveis à reativação da doença. O teste tuberculínico e o rastreamento de hepatite viral para pacientes com fatores de risco para infecção são recomendados antes do tratamento.[59] [81] Vacinas de vírus vivo devem ser evitadas durante o tratamento.[82]

» Foi identificada hepatotoxicidade grave (incluindo insuficiência hepática aguda, hepatite e icterícia) com o tocilizumabe. O American College of Rheumatology recomenda monitorar a alanina aminotransferase (ALT) ou a aspartato aminotransferase (AST) no início do tratamento, em 4 a 8 semanas após o tratamento e, em seguida, a cada 3 a 4 meses.[70] Tenha precaução ao decidir iniciar o tratamento com tocilizumabe em pacientes com níveis de ALT ou AST acima de 1.5 vezes o limite superior do normal. Tocilizumabe não é recomendável se os níveis de ALT ou AST estiverem acima de 5 vezes o limite superior do normal. Caso sejam identificadas anormalidades na enzima hepática, considere alterar a dose (redução, interrupção ou descontinuação), de acordo com as recomendações do fabricante.[84]

adjunta anti-inflamatório não esteroideal (AINE)

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **ibuprofeno**: crianças e adolescentes: 30-50 mg/kg/dia por via oral administrados em 3-4 doses fracionadas, máximo de 3200 mg/dia

ou

Contínua

» **naproxeno**: crianças ≥ 2 anos de idade e adolescentes: 5 mg/kg por via oral duas vezes ao dia, máximo de 1000 mg/dia

ou

» **meloxicam**: crianças e adolescentes (≥ 60 kg de peso corporal): 7.5 mg por via oral uma vez ao dia

» Os AINEs são usados para controlar a dor e a rigidez em crianças com artrite idiopática juvenil poliarticular enquanto as terapias sistêmicas começam a fazer efeito.

» AINEs específicos são aprovados para crianças com artrite idiopática juvenil (por exemplo, ibuprofeno, naproxeno, meloxicam). Outros são comumente usados como tratamento off-label. Nenhum AINE específico é superior a outro.[89] Estudos sequenciais de diferentes AINEs são usados para identificar o medicamento mais eficaz para pacientes individuais.

» Os possíveis efeitos adversos incluem comprometimento renal, sintomas gastrointestinais (náusea, constipação, diarreia, dor abdominal), cefaleia e erupção cutânea.[89]

adjunta corticosteroide intra-articular

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **triancinolona acetona**: crianças e adolescentes: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose intra-articular

ou

» **acetato de metilprednisolona**: crianças e adolescentes: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose intra-articular

» As injeções intra-articulares de corticosteroides são usadas para aliviar a dor e/ou edema enquanto as terapias sistêmicas começam a fazer efeito.[58]

» 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

Contínua

criança. Os efeitos adversos das injeções intra-articulares são incomuns.

» Espera-se que o alívio dure por pelo menos 4 meses.[59] As injeções podem ser repetidas a cada 4 meses, conforme necessário. Uma duração mais curta de alívio pode implicar na necessidade de intensificar a terapia sistêmica.[59]

» As injeções intra-articulares de corticosteroides podem não ser um tratamento adequado para um grande número de articulações que foram injetadas várias vezes. O escalonamento da terapia sistêmica pode ser mais apropriado.[58]

adjunta

corticosteroide oral

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **prednisolona**: crianças e adolescentes: 0.05 a 2 mg/kg/dia por via oral administrados em 1-4 doses fracionadas

» Usado para aliviar os sintomas por até 3 meses em pacientes com atividade da doença alta ou moderada, enquanto medicamentos antirreumáticos modificadores de doença ou terapias biológicas começam a fazer efeito.[58]

**artrite idiopática juvenil
oligoarticular: 4 ou menos
articulações já comprometidas**

1a.

corticosteroide intra-articular

Opções primárias

» **triancinolona acetona**: crianças e adolescentes: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose intra-articular

ou

» **acetato de metilprednisolona**: crianças e adolescentes: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose intra-articular

» Pacientes com artrite idiopática juvenil incidente devem ser tratados por uma equipe multidisciplinar especializada em reumatologia pediátrica.[57]

» As injeções de corticosteroides isoladamente podem ser apropriadas para crianças com artrite oligoarticular.[59]

Contínua

» 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 incomuns.

» Espera-se que o alívio dure por pelo menos 4 meses.^[59] As injeções podem ser repetidas a cada 4 meses, conforme necessário. Uma duração mais curta de alívio pode implicar na necessidade de intensificar a terapia sistêmica.^[59]

associado a cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» Todos os aspectos da saúde física e psicológica da criança devem ser avaliados e tratados pela equipe multidisciplinar.^[57] É necessária a consulta constante com fisioterapeutas e terapeutas ocupacionais.^[57]

» Pacientes com artrite idiopática juvenil apresentam aumento do risco de morbidade psiquiátrica.^[67] Devem ser oferecidos suporte e estratégias de manejo de dificuldades.^[57]

adjunta anti-inflamatório não esteroideal (AINE)

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **ibuprofeno**: crianças e adolescentes: 30-50 mg/kg/dia por via oral administrados em 3-4 doses fracionadas, máximo de 3200 mg/dia

ou

» **naproxeno**: crianças ≥ 2 anos de idade e adolescentes: 5 mg/kg por via oral duas vezes ao dia, máximo de 1000 mg/dia

ou

» **meloxicam**: crianças e adolescentes (≥ 60 kg de peso corporal): 7.5 mg por via oral uma vez ao dia

» Usado para o alívio da dor e/ou edema nas articulações. A monoterapia com AINE pode ser administrada por 2 meses se a criança apresentar baixa atividade da doença, ausência de contraturas e ausência de características de prognóstico desfavorável.^[59] As características de prognóstico desfavorável são: artrite do

Contínua

quadril ou da coluna cervical, artrite do tornozelo ou do punho associada à elevação acentuada dos marcadores inflamatórios, ou evidências radiográficas de erosões ou estreitamento do espaço articular.[59] Se houver atividade da doença residual após 2 meses de tratamento, a terapia deve ser intensificada para injeções intra-articulares de corticosteroide.[59]

» AINEs específicos são aprovados para crianças com artrite idiopática juvenil (por exemplo, ibuprofeno, naproxeno, meloxicam). Outros são comumente usados como tratamento off-label. Nenhum AINE específico é superior a outro.[89] Estudos sequenciais de diferentes AINEs são usados para identificar o medicamento mais eficaz para pacientes individuais.

» Os possíveis efeitos adversos incluem comprometimento renal, sintomas gastrointestinais (náusea, constipação, diarreia, dor abdominal), cefaleia e erupção cutânea.[89]

adjunta metotrexato

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **metotrexato**: crianças ≥ 2 anos de idade e adolescentes: 10-15 mg/metro quadrado de área de superfície corporal por via oral/subcutânea/intramuscular uma vez por semana no mesmo dia de cada semana, ajustar a dose de acordo com a resposta, máximo de 25 mg/semana. Podem ser recomendados esquemas de dosagem alternativos.

» Iniciado inicialmente para pacientes com alta atividade da doença e características de prognóstico desfavorável.[59] As características de prognóstico desfavorável são: artrite do quadril ou da coluna cervical, artrite do tornozelo ou do punho associada à elevação acentuada dos marcadores inflamatórios, ou evidências radiográficas de erosões ou estreitamento do espaço articular.[59]

» Recomendado após as injeções iniciais de corticosteroide para pacientes com alta atividade da doença, mas sem características de prognóstico desfavorável, e pacientes com atividade moderada da doença e características de prognóstico desfavorável.[59] Também recomendado após as injeções repetidas de corticosteroide para pacientes com atividade

Contínua

moderada da doença, mas sem características de prognóstico desfavorável, e pacientes com atividade baixa da doença e características de prognóstico desfavorável.[59]

» O ácido fólico é geralmente administrado concomitantemente para diminuir os efeitos colaterais do metotrexato, e antieméticos podem ser usados para reduzir a náusea. Os pacientes devem ser aconselhados a evitar álcool e gravidez enquanto tomam metotrexato.

» Antes de iniciar o metotrexato, deve-se verificar o hemograma completo, creatinina sérica e enzimas hepáticas. As medições devem ser repetidas a cada 3 a 4 meses durante o tratamento.[70] Pacientes com risco de infecção por hepatite B ou C devem fazer um teste de rastreamento de anticorpos antes de iniciar o metotrexato.[59] A elevação da aspartato aminotransferase ou alanina aminotransferase acima de 2 vezes o limite superior justifica a suspensão temporária do metotrexato, que pode ser reiniciado após a normalização dos níveis séricos das enzimas hepáticas.[59]

2a. inibidor do fator de necrose tumoral (TNF)-alfa

Opções primárias

» **adalimumabe**: crianças ≥ 2 anos de idade e adolescentes (10-14 kg de peso corporal): 10 mg por via subcutânea a cada 2 semanas; crianças ≥ 2 anos de idade e adolescentes (15-29 kg de peso corporal): 20 mg por via subcutânea a cada 2 semanas; crianças ≥ 2 anos de idade e adolescentes (≥ 30 kg de peso corporal): 40 mg por via subcutânea a cada 2 semanas

ou

» **etanercepte**: crianças ≥ 2 anos de idade e adolescentes (< 63 kg de peso corporal): 0.8 mg/kg por via subcutânea uma vez por semana, máximo de 50 mg/semana; crianças ≥ 2 anos de idade e adolescentes (≥ 63 kg de peso corporal): 50 mg por via subcutânea uma vez por semana

Opções secundárias

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

Contínua

» Os inibidores de TNF-alfa raramente são necessários para pacientes com artrite idiopática juvenil oligoarticular. Eles devem ser considerados em pacientes com atividade moderada ou alta da doença e características de prognóstico desfavorável após 3 meses de tratamento com metotrexato na dose máxima tolerada e corticosteroides intra-articulares, e em pacientes com atividade alta da doença, mas sem características de prognóstico desfavorável, após 6 meses de tratamento com metotrexato e corticosteroides intra-articulares.[59] As características de prognóstico desfavorável são: artrite do quadril ou da coluna cervical, artrite do tornozelo ou do punho associada à elevação acentuada dos marcadores inflamatórios, ou evidências radiográficas de erosões ou estreitamento do espaço articular.[59]

» Se o paciente teve uma resposta clínica parcial ao metotrexato, ela deve ser mantida após o início de um inibidor de TNF-alfa.[59]

» Quando o tratamento com um inibidor do TNF-alfa é necessário, etanercepte ou adalimumabe são preferenciais ao infliximabe. O infliximabe apresenta risco de reações associadas à infusão e não está aprovado para o tratamento de nenhuma forma de artrite idiopática juvenil.

» Aconselha-se ter cautela em pacientes com infecções recorrentes, doenças que predis põem a infecções, distúrbios desmielinizantes preexistentes ou doenças hematológicas, devido à natureza imunossupressora desses medicamentos.[81] 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.[76] Portadores crônicos de tuberculose e hepatite B são suscetíveis à reativação da doença. O teste tuberculínico e o rastreamento de hepatite viral para pacientes com fatores de risco para infecção são recomendados antes do tratamento.[59] [81] Vacinas de vírus vivo devem ser evitadas durante o tratamento.[82]

associado a cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» Todos os aspectos da saúde física e psicológica da criança devem ser avaliados e tratados pela equipe multidisciplinar.[57] É necessária a consulta constante com fisioterapeutas e terapeutas ocupacionais.[57]

Contínua

» Pacientes com artrite idiopática juvenil apresentam aumento do risco de morbidade psiquiátrica.[67] Devem ser oferecidos suporte e estratégias de manejo de dificuldades.[57]

adjunta

corticosteroide intra-articular

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **triancinolona acetonida**: crianças e adolescentes: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose intra-articular

ou

» **acetato de metilprednisolona**: crianças e adolescentes: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose intra-articular

» A injeção de corticosteroides nas articulações afetadas é recomendada para todos os pacientes com artrite ativa, em associação com qualquer terapia sistêmica.[59]

» 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 incomuns.

» Espera-se que o alívio dure por pelo menos 4 meses.[59] Uma duração mais curta de alívio pode implicar na necessidade de intensificar a terapia.[59]

adjunta

anti-inflamatório não esteroideal (AINE)

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **ibuprofeno**: crianças e adolescentes: 30-50 mg/kg/dia por via oral administrados em 3-4 doses fracionadas, máximo de 3200 mg/dia

ou

» **naproxeno**: crianças ≥ 2 anos de idade e adolescentes: 5 mg/kg por via oral duas vezes ao dia, máximo de 1000 mg/dia

ou

Contínua

» **meloxicam**: crianças e adolescentes (≥ 60 kg de peso corporal): 7.5 mg por via oral uma vez ao dia

» Usado para o alívio da dor e/ou edema nas articulações.

» AINEs específicos são aprovados para crianças com artrite idiopática juvenil (por exemplo, ibuprofeno, naproxeno, meloxicam). Outros são comumente usados como tratamento off-label. Nenhum AINE específico é superior a outro.[89] Estudos sequenciais de diferentes AINEs são usados para identificar o medicamento mais eficaz para pacientes individuais.

» Os possíveis efeitos adversos incluem comprometimento renal, sintomas gastrointestinais (náusea, constipação, diarreia, dor abdominal), cefaleia e erupção cutânea.[89]

sacroileíte ativa

1a. anti-inflamatório não esteroideal (AINE)

Opções primárias

» **ibuprofeno**: crianças e adolescentes: 30-50 mg/kg/dia por via oral administrados em 3-4 doses fracionadas, máximo de 3200 mg/dia

ou

» **naproxeno**: crianças ≥ 2 anos de idade e adolescentes: 5 mg/kg por via oral duas vezes ao dia, máximo de 1000 mg/dia

ou

» **meloxicam**: crianças e adolescentes (≥ 60 kg de peso corporal): 7.5 mg por via oral uma vez ao dia

» Pacientes com artrite idiopática juvenil incidente devem ser tratados por uma equipe multidisciplinar especializada em reumatologia pediátrica.[57]

» Os AINEs são de primeira linha para crianças e adolescentes com sacroileíte ativa.[58]

» AINEs específicos são aprovados para crianças com artrite idiopática juvenil (por exemplo, ibuprofeno, naproxeno, meloxicam). Outros são comumente usados como tratamento off-label. Nenhum AINE específico é superior a outro.[89] Estudos sequenciais de

Contínua

diferentes AINEs são usados para identificar o medicamento mais eficaz para pacientes individuais.

» Os possíveis efeitos adversos incluem comprometimento renal, sintomas gastrointestinais (náusea, constipação, diarreia, dor abdominal), cefaleia e erupção cutânea.[89]

associado a cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» Todos os aspectos da saúde física e psicológica da criança devem ser avaliados e tratados pela equipe multidisciplinar.[57] É necessária a consulta constante com fisioterapeutas e terapeutas ocupacionais.[57]

» Pacientes com artrite idiopática juvenil apresentam aumento do risco de morbidade psiquiátrica.[67] Devem ser oferecidos suporte e estratégias de manejo de dificuldades.[57]

adjunta corticosteroide oral

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **prednisolona**: crianças e adolescentes: 0.05 a 2 mg/kg/dia por via oral administrados em 1-4 doses fracionadas

» Usado para aliviar os sintomas por até 3 meses durante o início ou intensificação da terapia sistêmica.[58]

2a. inibidor de TNF-alfa ou sulfassalazina

Opções primárias

» **adalimumabe**: crianças ≥ 2 anos de idade e adolescentes (10-14 kg de peso corporal): 10 mg por via subcutânea a cada 2 semanas; crianças ≥ 2 anos de idade e adolescentes (15-29 kg de peso corporal): 20 mg por via subcutânea a cada 2 semanas; crianças ≥ 2 anos de idade e adolescentes (≥ 30 kg de peso corporal): 40 mg por via subcutânea a cada 2 semanas

ou

» **etanercepte**: crianças ≥ 2 anos de idade e adolescentes (< 63 kg de peso corporal): 0.8 mg/kg por via subcutânea uma vez por semana, máximo de 50 mg/semana; crianças ≥ 2 anos de idade e adolescentes (≥ 63 kg de

Contínua

peso corporal): 50 mg por via subcutânea uma vez por semana

Opções secundárias

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

ou

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

» O tratamento deve ser escalonado se houver sacroileíte ativa, apesar da monoterapia com AINE. O uso de inibidores do TNF-alfa está associado à diminuição da atividade da doença, em comparação com o placebo.^{[90] [91] [92]} O tratamento com etanercepte ou adalimumabe é preferencial ao tratamento com infiximabe. O infiximabe apresenta risco de reações associadas à infusão e não está aprovado para o tratamento de nenhuma forma de artrite idiopática juvenil.

» A sulfassalazina também pode ser usada, particularmente em crianças nas quais os inibidores de TNF-alfa são contraindicados ou não tolerados.^[58]

associado a cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» Todos os aspectos da saúde física e psicológica da criança devem ser avaliados e tratados pela equipe multidisciplinar.^[57] É necessária a consulta constante com fisioterapeutas e terapeutas ocupacionais.^[57]

» Pacientes com artrite idiopática juvenil apresentam aumento do risco de morbidade psiquiátrica.^[67] Devem ser oferecidos suporte e estratégias de manejo de dificuldades.^[57]

adjunta corticosteroide oral

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **prednisolona**: crianças e adolescentes: 0.05 a 2 mg/kg/dia por via oral administrados em 1-4 doses fracionadas

Contínua

» Usado para aliviar os sintomas por até 3 meses durante o início ou intensificação da terapia sistêmica.[58]

entesite ativa

1a. anti-inflamatório não esteroideal (AINE)

Opções primárias

» **ibuprofeno**: crianças e adolescentes: 30-50 mg/kg/dia por via oral administrados em 3-4 doses fracionadas, máximo de 3200 mg/dia

ou

» **naproxeno**: crianças ≥ 2 anos de idade e adolescentes: 5 mg/kg por via oral duas vezes ao dia, máximo de 1000 mg/dia

ou

» **meloxicam**: crianças e adolescentes (≥ 60 kg de peso corporal): 7.5 mg por via oral uma vez ao dia

» Pacientes com artrite idiopática juvenil incidente devem ser tratados por uma equipe multidisciplinar especializada em reumatologia pediátrica.[57]

» Os AINEs são de primeira linha para crianças e adolescentes com entesite ativa.[58]

» AINEs específicos são aprovados para crianças com artrite idiopática juvenil (por exemplo, ibuprofeno, naproxeno, meloxicam). Outros são comumente usados como tratamento off-label. Nenhum AINE específico é superior a outro.[89] Estudos sequenciais de diferentes AINEs são usados para identificar o medicamento mais eficaz para pacientes individuais.

» Os possíveis efeitos adversos incluem comprometimento renal, sintomas gastrointestinais (náusea, constipação, diarreia, dor abdominal), cefaleia e erupção cutânea.[89]

associado a cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» Todos os aspectos da saúde física e psicológica da criança devem ser avaliados e tratados pela equipe multidisciplinar.[57] É necessária a consulta constante com fisioterapeutas e terapeutas ocupacionais.[57]

Contínua

adjunta

» Pacientes com artrite idiopática juvenil apresentam aumento do risco de morbidade psiquiátrica.[67] Devem ser oferecidos suporte e estratégias de manejo de dificuldades.[57]

corticosteroide oral

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **prednisolona**: crianças e adolescentes: 0.05 a 2 mg/kg/dia por via oral administrados em 1-4 doses fracionadas

» Usado para aliviar os sintomas por até 3 meses durante o início ou intensificação da terapia sistêmica.[58]

2a. metotrexato ou sulfassalazina ou inibidor de TNF-alfa

Opções primárias

» **metotrexato**: crianças ≥ 2 anos de idade e adolescentes: 10-15 mg/metro quadrado de área de superfície corporal por via oral/subcutânea/intramuscular uma vez por semana no mesmo dia de cada semana, máximo de 25 mg/semana
Podem ser recomendados esquemas de dosagem alternativos.

ou

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

ou

» **adalimumabe**: crianças ≥ 2 anos de idade e adolescentes (10-14 kg de peso corporal): 10 mg por via subcutânea a cada 2 semanas; crianças ≥ 2 anos de idade e adolescentes (15-29 kg de peso corporal): 20 mg por via subcutânea a cada 2 semanas; crianças ≥ 2 anos de idade e adolescentes (≥ 30 kg de peso corporal): 40 mg por via subcutânea a cada 2 semanas

ou

» **etanercepte**: crianças ≥ 2 anos de idade e adolescentes (< 63 kg de peso corporal): 0.8 mg/kg por via subcutânea uma vez por

Contínua

semana, máximo de 50 mg/semana; crianças ≥2 anos de idade e adolescentes (≥63 kg de peso corporal): 50 mg por via subcutânea uma vez por semana

Opções secundárias

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

» O tratamento deve ser escalonado se houver entesite ativa, apesar da monoterapia com AINE.[58]

» Normalmente, metotrexato ou sulfassalazina são usados primeiro, com mudança para inibidor de TNF-alfa se a criança não apresentar resposta.[93] Quando o tratamento com um inibidor do TNF-alfa é necessário, etanercepte ou adalimumabe são preferenciais ao infiximabe. O infiximabe apresenta risco de reações associadas à infusão e não está aprovado para o tratamento de nenhuma forma de artrite idiopática juvenil.

» No entanto, as diretrizes do American College of Rheumatology recomendam que as crianças com entesite ativa apesar da monoterapia com AINEs devem escalar para inibidores de TNF-alfa, em vez de metotrexato ou sulfassalazina, e observaram que o nível de evidência para essa recomendação era baixo.[58] Um estudo observacional relatou uma melhora maior na dor e na atividade da doença após 12 meses em crianças com entesite que receberam um inibidor de TNF-alfa, em comparação com aquelas que receberam apenas um medicamento antirreumático modificador de doença.[94]

» Antes de iniciar o metotrexato, deve-se verificar o hemograma completo, creatinina sérica e enzimas hepáticas. As medições devem ser repetidas a cada 3 a 4 meses durante o tratamento.[70] Pacientes com risco de infecção por hepatite B ou C devem fazer um teste de rastreamento de anticorpos antes de iniciar o metotrexato.[59] A elevação da aspartato aminotransferase ou alanina aminotransferase acima de 2 vezes o limite superior justifica a suspensão temporária do metotrexato, que pode ser reiniciado após a normalização dos níveis séricos das enzimas hepáticas.[59] O ácido fólico é geralmente administrado concomitantemente para diminuir os efeitos colaterais do metotrexato, e antieméticos podem ser usados para reduzir a náusea.

Contínua

» Para os inibidores do TNF-alfa, 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.[81] 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.[76] Portadores crônicos de tuberculose e hepatite B são suscetíveis à reativação da doença. O teste tuberculínico e o rastreamento de hepatite viral para pacientes com fatores de risco para infecção são recomendados antes do tratamento.[59] [81] Vacinas de vírus vivo devem ser evitadas durante o tratamento.[82]

associado a cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» Todos os aspectos da saúde física e psicológica da criança devem ser avaliados e tratados pela equipe multidisciplinar.[57] É necessária a consulta constante com fisioterapeutas e terapeutas ocupacionais.[57]

» Pacientes com artrite idiopática juvenil apresentam aumento do risco de morbidade psiquiátrica.[67] Devem ser oferecidos suporte e estratégias de manejo de dificuldades.[57]

adjunta corticosteroide oral

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **prednisolona**: crianças e adolescentes: 0.05 a 2 mg/kg/dia por via oral administrados em 1-4 doses fracionadas

» Usado para aliviar os sintomas por até 3 meses durante o início ou intensificação da terapia sistêmica.[58]

artrite idiopática juvenil de início sistêmico

- sem síndrome de ativação de macrófagos

1a. breve tentativa de AINE

Opções primárias

» **ibuprofeno**: crianças e adolescentes: 30-50 mg/kg/dia por via oral administrados em 3-4 doses fracionadas, máximo de 3200 mg/dia

Continúa

ou

» **naproxeno**: crianças ≥ 2 anos de idade e adolescentes: 5 mg/kg por via oral duas vezes ao dia, máximo de 1000 mg/dia

ou

» **meloxicam**: crianças e adolescentes (≥ 60 kg de peso corporal): 7.5 mg por via oral uma vez ao dia

» Uma tentativa inicial de monoterapia com AINE é opção de primeira linha.[95]

» Há evidências de que os indivíduos com artrite idiopática juvenil sistêmica sem SAM apresentarão resposta aos AINEs isolados e terão doença clinicamente inativa.[95]

» Os pacientes submetidos a uma tentativa inicial de monoterapia com AINE devem ser acompanhados por 2 semanas para avaliar uma possível necessidade de escalar a dose.[99] Caso ocorra resposta e doença inativa, os AINEs devem ser retirados gradualmente e descontinuados. Se a resposta clínica não for rápida e completa, recomenda-se a escalação rápida da terapia.

» Vários AINEs estão aprovados para crianças com artrite idiopática juvenil (por exemplo, ibuprofeno, naproxeno, meloxicam). Outros são comumente usados como tratamento off-label. Nenhum AINE específico é superior a outro.[89] Estudos sequenciais de diferentes AINEs são usados para identificar o medicamento mais eficaz para pacientes individuais.

» Os possíveis efeitos adversos incluem comprometimento renal, sintomas gastrointestinais, cefaleia e erupção cutânea.[89]

associado a cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» Todos os aspectos da saúde física e psicológica da criança devem ser avaliados e tratados pela equipe multidisciplinar.[57] É necessária a consulta constante com fisioterapeutas e terapeutas ocupacionais.[57]

» Pacientes com artrite idiopática juvenil apresentam aumento do risco de morbidade

Contínua

adjunta

psiquiátrica.[67] Devem ser oferecidos suporte e estratégias de manejo de dificuldades.[57]

agente biológico

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **tocilizumabe**: crianças ≥ 2 anos de idade e adolescentes (< 30 kg de peso corporal): 12 mg por via intravenosa a cada 2 semanas, ou 162 mg por via subcutânea a cada 2 semanas; crianças ≥ 2 anos de idade e adolescentes (≥ 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

ou

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

ou

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

» Podem ser administrados agentes biológicos em combinação com um AINE para o tratamento inicial ou após um período de tentativa com um AINE.[95] Agentes biológicos também podem ser usados como monoterapia (isto é, inibidor de interleucina [IL]-1 ou IL-6) em opção de primeira linha.

» O American College of Rheumatology (ACR) não recomenda nenhum agente preferido, mas indica que os inibidores de IL-1 (por exemplo, anakinra, canaquinumabe) e inibidores de IL-6 (por exemplo, tocilizumabe) são opções extremamente eficazes e bem toleradas. A escolha deve basear-se em discussões entre o médico e o paciente, pois as vias de administração e a frequência variam. O ACR recomenda alternar entre inibidores de IL-1 e IL-6 quando necessário, devido à falta de eficácia ou baixa tolerância, pois a resposta individual varia consideravelmente.[95] [100] [101] [102]

» Os agentes biológicos usados na artrite idiopática juvenil sistêmica parecem ser seguros

Contínua

e comparáveis em relação ao risco de efeitos adversos em curto prazo.[100] A anakinra tem meia-vida curta, o que significa que sua dose pode ser ajustada ou pode ser retirada com rapidez. Um ensaio clínico randomizado e controlado relatou uma taxa de resposta de 66% ao tratamento de 1 mês com anakinra, em comparação com 8% ao placebo, em crianças com artrite idiopática juvenil sistêmica. Após 1 mês, 83% das crianças que receberam placebo foram trocadas para anakinra; 90% das crianças que mudaram do placebo responderam ao anakinra.[103] Canakinumabe é eficaz para o tratamento da artrite idiopática juvenil sistêmica ativa.[101] [104] O tratamento com canakinumabe reduz significativamente a febre e a atividade da doença, em comparação com o placebo.[101] Um estudo randomizado mostrou uma redução significativa da febre e da artrite ativa em crianças com artrite idiopática juvenil sistêmica refratária a corticosteroides e AINEs que foram tratadas com tocilizumabe, em comparação com placebo.[105] A metanálise mostrou eficácia semelhante entre tocilizumabe, canakinumabe e anakinra.[100] Uma metanálise de ensaios clínicos randomizados e controlados constatou que canakinumabe teve a maior probabilidade de ser o melhor tratamento, em termos de taxa de resposta do ACR Pediatric 30 (ACRpedi30) modificado, seguido por anakinra e tocilizumabe.[106]

» Foi identificada hepatotoxicidade grave (incluindo insuficiência hepática aguda, hepatite e icterícia) com o tocilizumabe. O ACR recomenda monitorar a alanina aminotransferase (ALT) ou a aspartato aminotransferase (AST) no início do tratamento, em 4 a 8 semanas após o tratamento e, em seguida, a cada 3 a 4 meses.[70] Tenha precaução ao decidir iniciar o tratamento com tocilizumabe em pacientes com níveis de ALT ou AST acima de 1.5 vezes o limite superior do normal. Tocilizumabe não é recomendável se os níveis de ALT ou AST estiverem acima de 5 vezes o limite superior do normal. Caso sejam identificadas anormalidades na enzima hepática, considere alterar a dose (redução, interrupção ou descontinuação), de acordo com as recomendações do fabricante.[84]

» Uma variedade de ensaios de pequena escala demonstrou a resolução de sinais sistêmicos após o uso de agentes biológicos.[103] [105] [107] [108] Com o uso prolongado, alguns pacientes sofreram de efeitos adversos (por

Continua

exemplo, infecção, neutropenia e níveis elevados de aminotransferase).[105]

» O ACR recomenda considerar a retirada gradual e a descontinuação das terapias biológicas quando a doença é considerada inativa.[95]

adjunta

MARMD sintético convencional

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **metotrexato**: crianças ≥ 2 anos de idade e adolescentes: 10-15 mg/metro quadrado de área de superfície corporal por via oral/subcutânea/intramuscular uma vez por semana no mesmo dia de cada semana, máximo de 25 mg/semana

Podem ser recomendados esquemas de dosagem alternativos.

Opções secundárias

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

» Um MARMD sintético convencional pode ser acrescentado se houver artrite residual após o tratamento inicial.[95] Não há preferência entre os agentes.

» O MARMD sintético convencional primário usado para o tratamento da artrite idiopática juvenil sistêmica é metotrexato. Metotrexato tem sido comumente usado em crianças com artrite idiopática juvenil sistêmica devido a seu efeito poupador de corticosteroide.[113] Embora seja usado com menos frequência, pode ser administrado isolado ou em combinação com um agente biológico para controlar os sintomas. Leflunomida é outro MARMD sintético convencional que pode ser usado na artrite idiopática juvenil para controlar a resposta inflamatória quando metotrexato não é tolerado.[71] [114]

»

com síndrome de ativação de macrófagos

1a.

agente biológico

Opções primárias

» **tocilizumabe**: crianças ≥ 2 anos de idade e adolescentes (< 30 kg de peso corporal): 12 mg por via intravenosa a cada 2 semanas, ou 162 mg por via subcutânea a cada 2 semanas; crianças ≥ 2 anos de idade e

Contínua

adolescentes (≥ 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

ou

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

ou

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

» A síndrome de ativação de macrófagos é uma complicação de risco de vida da artrite idiopática juvenil de início sistêmico. A síndrome de ativação macrofágica pode estar presente se os seguintes critérios forem cumpridos em paciente febril com artrite idiopática juvenil de início sistêmico comprovada ou suspeita: ferritina >684 microgramas/L (>684 ng/mL) duas das condições a seguir: contagem plaquetária $\leq 181 \times 10^9/L$, aspartato aminotransferase >48 U/L, triglicerídeo >1.76 mmol/L (>156 mg/dL) ou fibrinogênio ≤ 3.6 g/L (≤ 360 mg/dL).^[98] Se um paciente tiver um nível de ferritina normal, mas houver suspeita clínica contínua de SAM, testes seriados de ferritina devem ser considerados.^[96]

» Consulte um especialista em reumatologia pediátrica com urgência se houver características de síndrome de ativação macrofágica. Pacientes com SAM podem piorar rapidamente e podem necessitar internação em terapia intensiva. Para pacientes com suspeita de SAM, deve-se considerar iniciar o tratamento enquanto os testes diagnósticos estão em andamento.^[96] O monitoramento da resposta inicial ao tratamento através da avaliação de marcadores clínicos e laboratoriais de envolvimento de órgãos deve ser avaliada pelo menos diariamente, e os marcadores de inflamação sistêmica pelo menos duas vezes por semana. O agravamento ou a falta de melhora dos parâmetros laboratoriais da inflamação sistêmica, particularmente da ferritina, pode indicar progressão da doença e necessidade de reavaliar o diagnóstico e/ou tratamento.^[96]

Contínua

» A monoterapia com agente biológico (isto é, inibidor de interleucina [IL]-1 ou IL-6) é a opção de primeira linha.[95]

» O American College of Rheumatology (ACR) não recomenda nenhum agente preferido, mas indica que os inibidores de IL-1 (por exemplo, anakinra, canakinumabe) e inibidores de IL-6 (por exemplo, tocilizumabe) são opções extremamente eficazes e bem toleradas. A escolha deve basear-se em discussões entre o médico e o paciente, pois as vias de administração e a frequência variam. O ACR recomenda alternar entre inibidores de IL-1 e IL-6 quando necessário, devido à falta de eficácia ou baixa tolerância, pois a resposta individual varia consideravelmente.[95] [100] [101] [102]

» Os agentes biológicos usados na artrite idiopática juvenil sistêmica parecem ser seguros e comparáveis em relação ao risco de efeitos adversos em curto prazo.[100] A anakinra tem meia-vida curta, o que significa que sua dose pode ser ajustada ou pode ser retirada com rapidez. Um ensaio clínico randomizado e controlado relatou uma taxa de resposta de 66% ao tratamento de 1 mês com anakinra, em comparação com 8% ao placebo, em crianças com artrite idiopática juvenil sistêmica. Após 1 mês, 83% das crianças que receberam placebo foram trocadas para anakinra; 90% das crianças que mudaram do placebo responderam ao anakinra.[103] Canakinumabe é eficaz para o tratamento da artrite idiopática juvenil sistêmica ativa.[101] [104] O tratamento com canakinumabe reduz significativamente a febre e a atividade da doença, em comparação com o placebo.[101] Um estudo randomizado mostrou uma redução significativa da febre e da artrite ativa em crianças com artrite idiopática juvenil sistêmica refratária a corticosteroides e AINEs que foram tratadas com tocilizumabe, em comparação com placebo.[105] A metanálise mostrou eficácia semelhante entre tocilizumabe, canakinumabe e anakinra.[100] Uma metanálise de ensaios clínicos randomizados e controlados constatou que canakinumabe teve a maior probabilidade de ser o melhor tratamento, em termos de taxa de resposta do ACR Pediatric 30 (ACRpedi30) modificado, seguido por anakinra e tocilizumabe.[106]

» Foi identificada hepatotoxicidade grave (incluindo insuficiência hepática aguda, hepatite e icterícia) com o tocilizumabe. O ACR recomenda monitorar a alanina

Contínua

aminotransferase (ALT) ou a aspartato aminotransferase (AST) no início do tratamento, em 4 a 8 semanas após o tratamento e, em seguida, a cada 3 a 4 meses.[70] Tenha precaução ao decidir iniciar o tratamento com tocilizumabe em pacientes com níveis de ALT ou AST acima de 1.5 vezes o limite superior do normal. Tocilizumabe não é recomendável se os níveis de ALT ou AST estiverem acima de 5 vezes o limite superior do normal. Caso sejam identificadas anormalidades na enzima hepática, considere alterar a dose (redução, interrupção ou descontinuação), de acordo com as recomendações do fabricante.[84]

» Uma variedade de ensaios de pequena escala demonstrou a resolução de sinais sistêmicos após o uso de agentes biológicos.[103] [105] [107] [108] Com o uso prolongado, alguns pacientes sofreram de efeitos adversos (por exemplo, infecção, neutropenia e níveis elevados de aminotransferase).[105]

» Em crianças com artrite idiopática juvenil sistêmica cuja doença está inativa, pode ser possível manter esse estado patológico inativo com doses mais baixas ou descontinuação dos agentes biológicos.[111] [112] Não está claro quão rápido pode ser iniciada a retirada gradual após alcançar a doença inativa.[95]

»

associado a cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» Todos os aspectos da saúde física e psicológica da criança devem ser avaliados e tratados pela equipe multidisciplinar.[57] É necessária a consulta constante com fisioterapeutas e terapeutas ocupacionais.[57]

» Pacientes com artrite idiopática juvenil apresentam aumento do risco de morbidade psiquiátrica.[67] Devem ser oferecidos suporte e estratégias de manejo de dificuldades.[57]

adjunta corticosteroide sistêmico

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **succinato sódico de metilprednisolona:** crianças e adolescentes: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose intravenosa

Contínua

ou

» **prednisolona**: crianças e adolescentes: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose oral

» Os corticosteroides podem ser usados em combinação com um agente biológico. A monoterapia com agente biológico pode não ser suficiente para pacientes com doença grave.[95]

» A terapia com glicocorticoide deve ser limitada à menor dose eficaz pela menor duração possível, embora o tratamento com corticosteroide em altas doses possa ser necessário para o controle inicial da doença.[95] A corticoterapia em longo prazo em crianças não é adequada devido aos potenciais efeitos colaterais sobre a saúde e crescimento dos ossos.[109] A retirada gradual e a descontinuação de corticosteroides são fortemente recomendadas após alcançar a doença inativa na artrite idiopática juvenil sistêmica.[95]

adjunta

MARMD sintético convencional

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **metotrexato**: crianças ≥ 2 anos de idade e adolescentes: 10-15 mg/metro quadrado de área de superfície corporal por via oral/subcutânea/intramuscular uma vez por semana no mesmo dia de cada semana, máximo de 25 mg/semana
Podem ser recomendados esquemas de dosagem alternativos.

Opções secundárias

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

» Agentes biológicos combinados com um corticosteroide e um MARMD sintético convencional podem ser necessários para controlar a SAM em alguns pacientes.[95]

» Um MARMD sintético convencional pode ser acrescentado se houver artrite residual após o tratamento inicial.[95] Não há preferência entre os agentes.[95]

» O MARMD sintético convencional primário usado para o tratamento da artrite idiopática

Continúa

juvenil sistêmica é metotrexato. Metotrexato tem sido comumente usado em crianças com artrite idiopática juvenil sistêmica devido a seu efeito poupador de corticosteroide.[113] Embora seja usado com menos frequência, pode ser administrado isolado ou em combinação com um agente biológico para controlar os sintomas. Leflunomida é outro MARMD sintético convencional que pode ser usado na artrite idiopática juvenil para controlar a resposta inflamatória quando metotrexato não é tolerado.[71] [114]

» Caso o paciente receba um agente biológico e um corticosteroide, o corticosteroide deve ser retirado gradualmente e descontinuado primeiro, antes de tentar retirar gradualmente o agente biológico. Não está claro quão rápido eles podem ser descontinuados com segurança em pacientes com artrite idiopática juvenil sistêmica inativa.[95]

Novidades

Baricitinibe

O baricitinibe é um inibidor de janus quinases (JAK). Ele está aprovado pela European Medicines Agency (EMA) para o tratamento da artrite idiopática juvenil em crianças de 2 anos ou mais que tiverem apresentado resposta inadequada ou intolerância a um ou mais dos medicamentos antirreumáticos modificadores de doença (MARMDs) convencionais sintéticos ou biológicos prévios.[115] Ele pode ser usado como monoterapia ou em combinação com metotrexato. Atualmente o baricitinibe não está aprovado nos EUA para essa indicação. Orientações adicionais relativas ao seu uso devem ser emitidas no final de 2023.

Tofacitinibe

O tofacitinibe é outro inibidor de JAK. Um estudo de fase 3 demonstrou que o tofacitinibe reduz significativamente as exacerbações da doença em pacientes com artrite idiopática juvenil poliarticular, em comparação com o placebo.[116] O tofacitinibe foi aprovado nos Estados Unidos e na Europa para uso em crianças com 2 anos ou mais com artrite idiopática juvenil poliarticular ativa.

Golimumabe

O golimumabe é um anticorpo monoclonal recombinante humano direcionado contra o TNF-alfa.[117] Na Europa, ele é indicado para o tratamento de artrite idiopática juvenil poliarticular em crianças em combinação com o metotrexato. Foi aprovado pela Food and Drug Administration dos EUA para crianças a partir de 2 anos com artrite idiopática juvenil poliarticular.

Rilonacept

Um inibidor da interleucina-1 que demonstrou eficácia na artrite idiopática juvenil sistêmica ativa.[118] Em um pequeno estudo, rilonacept mostrou ser bem tolerado e demonstrou melhoras nas manifestações articulares e sistêmicas da artrite idiopática juvenil em >50% dos pacientes ao longo de 2 anos.[108]

Prevenção primária

Não se conhecem medidas de prevenção primária.

Prevenção secundária

A atividade física regular pode ajudar a prevenir a falta de condicionamento físico.[62] Fisioterapia e terapia ocupacional também são recomendadas.[57]

Os pacientes devem ser vacinados, mas a tomada de decisão compartilhada com os pacientes deve ser incentivada em relação à suspensão de medicamentos imunossupressores ou ao atraso da vacinação para maximizar a eficácia da vacina. O risco individual de doença evitável por vacinação e agravamento da doença deve ser considerado se os medicamentos imunossupressores forem suspensos para vacinação.[130] 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 desencadeie uma exacerbação. Para aqueles que estiverem recebendo agentes imunossupressores, a profilaxia da varicela após um contato é aconselhada.

Discussões com os pacientes

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.[64] 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.[127]

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. Devido a preocupações relativas à segurança das vacinas na artrite idiopática juvenil, os médicos devem discutir com as famílias as evidências que dão suporte aos seus benefícios e segurança, assegurando, sempre que possível, a adesão ao cronograma de imunização local.[70]

Há evidências de que crianças com artrite idiopática juvenil e pés chatos podem ser beneficiadas pelo uso de órteses feitas sob medida para o pé.[66] [128] [129]

Informações para pacientes estão disponíveis na Arthritis Foundation e no National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases. [Arthritis Foundation: juvenile idiopathic arthritis] (<http://www.arthritis.org/about-arthritis/types/juvenile-idiopathic-arthritis-jia>) [National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases (NIAMS): juvenile arthritis] (http://www.niams.nih.gov/Health_Info/Juv_Arthritis/default.asp)

Terapia física e ocupacional deve ser incentivada em conjunto com os medicamentos.

Monitoramento

Monitoramento

O American College of Rheumatology (ACR) recomenda a vigilância da infecção no rastreamento da tuberculose (TB) antes de iniciar a terapia biológica e quando houver preocupação relativa à exposição a tuberculose. A exposição é ampla e inclui contato com alguém com tuberculose ativa, viagem a locais em que a tuberculose é endêmica, contato com indivíduos de alto risco (por exemplo, presidiários, visitantes que estiveram em áreas endêmicas para tuberculose) ou residência em comunidades com alta frequência de tuberculose. No entanto, em um cenário clínico urgente (isto é, na artrite idiopática juvenil sistêmica ativa e na síndrome de ativação de macrófagos), seria apropriado iniciar o tratamento imediatamente.[70]

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.[126]

Hemograma completo, creatinina sérica e enzimas hepáticas devem ser verificados a cada 3 a 4 meses durante o tratamento com metotrexato.[70] A elevação da aspartato aminotransferase ou alanina aminotransferase acima de 2 vezes o limite superior justifica a suspensão temporária do metotrexato, que pode ser reiniciado após a normalização dos níveis séricos das enzimas hepáticas.[59]

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.

Exames oftalmológicos regulares para sinais de uveíte anterior são essenciais. O ACR recomenda o rastreamento a cada 3 meses para crianças com alto risco de uveíte, e o rastreamento a cada 6 a 12 meses para crianças com menor risco.[123] As características de alto risco são artrite idiopática juvenil oligoartricular, artrite idiopática juvenil poliarticular com fator reumatoide negativo, artrite psoriática, artrite não diferenciada com fator antinuclear positivo, idade inferior a 7 anos no início da artrite idiopática juvenil e duração de 4 anos ou menos da artrite idiopática juvenil.[123]

As diretrizes da British Society for Paediatric and Adolescent Rheumatology 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 recommçado com intervalos de 2 meses por 6 meses antes de voltar aos arranjos prévios de rastreamento.[57]

O ACR recomenda testes laboratoriais iniciais antes de começar o tratamento, para todos os medicamentos.[70] Isso deve incluir hemograma completo com celularidade diferencial e teste da função hepática (por exemplo, alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase), associados a testes da função renal (por exemplo, ureia, creatinina e urinalise) para pacientes tratados com metotrexato, sulfassalazina ou anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e perfil lipídico para pacientes tratados com tocilizumabe e tofacitinibe. Ele também recomenda o monitoramento laboratorial regular para detectar toxicidade da medicação e o risco de eventos adversos a medicamentos ou classes de medicamentos específicos. Caso uma criança receba >1 medicamento, recomenda-se um cronograma mais frequente de testes laboratoriais.[70]

Complicações

Complicações	Período de ocorrência	Probabilidade
discrepância no comprimento da perna, micrognatia	longo prazo	Médias
Pode ocorrer com inflamação contínua e controle indevido da doença.		
erosão articular	longo prazo	Médias
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.		
uveíte	variável	Médias
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. O início da uveíte crônica geralmente é insidioso e assintomático; desse modo, o rastreamento e o monitoramento rigorosos por um oftalmologista pediátrico com lâmpada de fenda são essenciais para o diagnóstico. O American College of Rheumatology recomenda o rastreamento a cada 3 meses para crianças com alto risco de uveíte, e o rastreamento a cada 6 a 12 meses para crianças com menor risco.^[123] As características de alto risco são: artrite idiopática juvenil oligoartricular, artrite idiopática juvenil poliarticular com fator reumatoide negativo, artrite psoriática, artrite não diferenciada com fator antinuclear positivo, idade inferior a 7 anos no início da artrite idiopática juvenil e duração de 4 anos ou menos da artrite idiopática juvenil.^[123] Complicações adicionais, como glaucoma, catarata, ceratopatia em banda, sinéquias e cegueira, podem ocorrer. Corticosteroides tópicos devem ser usados inicialmente para tratar uveíte anterior ativa. Anti-inflamatórios não esteroidais tópicos e sistêmicos não devem ser usados isoladamente no tratamento de uveíte anterior ativa. 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.^[124] 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		

Complicações	Período de ocorrência	Probabilidade
tratamento com antifator de necrose tumoral é recomendado em pacientes com uveíte refratária/resistente a medicamentos antirreumáticos modificadores de doença, sobretudo o metotrexato.[124]		
síndrome de ativação macrofágica (SAM)	variável	Médias
A SAM é uma complicação de risco de vida da artrite idiopática juvenil de início sistêmico. Os sinais e sintomas incluem febre persistente; ferritina elevada e/ou crescente ou outros marcadores de inflamação/dano; hemoglobina, contagem plaquetária ou de leucócitos (neutrófilos e linfócitos) inapropriadamente baixas ou em declínio; disfunção hepática; coagulopatia; esplenomegalia; disfunção do sistema nervoso central.[96] Anormalidades laboratoriais incluem pancitopenia, velocidade de hemossedimentação (VHS) reduzida, testes da função hepática elevados e coagulopatia de coagulação intravascular disseminada. A síndrome de ativação macrofágica pode estar presente se os seguintes critérios forem cumpridos em paciente febril com artrite idiopática juvenil sistêmica comprovada ou suspeita: ferritina >684 microgramas/L (>684 ng/mL) duas das condições a seguir: contagem plaquetária $\leq 181 \times 10^9/L$, aspartato aminotransferase >48 U/L, triglicerídeo >1.76 mmol/L (>156 mg/dL) ou fibrinogênio $\leq 3.6 \text{ g/L}$ ($\leq 360 \text{ mg/dL}$).[98] Consulte um especialista em reumatologia pediátrica com urgência se houver características de síndrome de ativação macrofágica. Pacientes com síndrome de ativação macrofágica podem piorar rapidamente e podem necessitar internação em terapia intensiva. O tratamento inicial é com corticosteroides intravenosos em altas doses. O manejo de pacientes com síndrome de ativação macrofágica é abordado neste tópico Algoritmo de tratamento .		
doença pulmonar altamente fatal	variável	baixa
A doença pulmonar altamente fatal foi observada em algumas crianças com artrite idiopática juvenil, e a maioria recebeu tratamento com terapia biológica. Os fatores de risco incluem síndrome de ativação de macrófagos, idade mais jovem com síndrome de ativação de macrófagos, reações prévias a tocilizumabe e trissomia do cromossomo 21. Normalmente, as crianças afetadas apresentam baqueteamento digital agudo.[95] [125]		

Prognóstico

Relatórios sugerem que aproximadamente dois terços dos pacientes alcançam remissão ou doença inativa.[119] 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.[120] 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.[121] 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.[122] 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 tenha

bons desfechos quando monitorados e tratados adequadamente, 25% a 50% das crianças com uveíte desenvolvem catarata, glaucoma ou sinéquias e 10% a 20% desenvolvem perda da visão.^[123]

Diretrizes diagnósticas

Europa

EULAR-PRoS points to consider for the use of imaging in the diagnosis and management of juvenile idiopathic arthritis in clinical practice (https://www.eular.org/recommendations_management.cfm)

Publicado por: European League against Rheumatism; Paediatric Rheumatology European Society

Última publicação: 2015

Internacional

EULAR/ACR points to consider at the early stages of diagnosis and management of suspected haemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome (<https://www.eular.org/recommendations-eular-acr>)

Publicado por: European League against Rheumatism; American College of Rheumatology

Última publicação: 2023

International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14760812>)

Publicado por: International League of Associations for Rheumatology

Última publicação: 2004

Diretrizes de tratamento

Reino Unido

Standards of care for people with inflammatory arthritis (<http://arma.uk.net/wp-content/uploads/2017/08/inflammatory-arthritis.pdf>)

Publicado por: Arthritis and Musculoskeletal Alliance

Última publicação: 2017

Abatacept, adalimumab, etanercept and tocilizumab for treating juvenile idiopathic arthritis (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta373>)

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação: 2015

BSPAR standards of care for children and young people with juvenile idiopathic arthritis (<https://academic.oup.com/rheumatology/article/49/7/1406/1785261/BSPAR-Standards-of-Care-for-children-and-young>)

Publicado por: British Society of Paediatric and Adolescent Rheumatology

Última publicação: 2010

Internacional

EULAR/ACR points to consider at the early stages of diagnosis and management of suspected haemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome (<https://www.eular.org/recommendations-eular-acr>)

Publicado por: European League against Rheumatism; American College of Rheumatology

Última publicação: 2023

América do Norte

2022 American College of Rheumatology guideline for vaccinations in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases (<https://rheumatology.org/vaccinations-guideline>)

Publicado por: American College of Rheumatology

Última publicação: 2023

2021 American College of Rheumatology guideline for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: therapeutic approaches for oligoarthritis, temporomandibular joint arthritis, and systemic juvenile idiopathic arthritis (<https://www.rheumatology.org/Practice-Quality/Clinical-Support/Clinical-Practice-Guidelines>)

Publicado por: American College of Rheumatology

Última publicação: 2022

2021 American College of Rheumatology guideline for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for nonpharmacologic therapies, medication monitoring, immunizations, and imaging (<https://www.rheumatology.org/Practice-Quality/Clinical-Support/Clinical-Practice-Guidelines>)

Publicado por: American College of Rheumatology

Última publicação: 2022

American College of Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: therapeutic approaches for non-systemic polyarthritis, sacroiliitis, and enthesitis (<https://www.rheumatology.org/Practice-Quality/Clinical-Support/Clinical-Practice-Guidelines>)

Publicado por: American College of Rheumatology; Arthritis Foundation

Última publicação: 2019

Recursos online

1. Arthritis Foundation: juvenile idiopathic arthritis (<http://www.arthritis.org/about-arthritis/types/juvenile-idiopathic-arthritis-jia>) (*external link*)
2. National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases (NIAMS): juvenile arthritis (http://www.niams.nih.gov/Health_Info/Juv_Arthritis/default.asp) (*external link*)

Principais artigos

- 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 \(https://academic.oup.com/rheumatology/article/49/7/1406/1785261/BSPAR-Standards-of-Care-for-children-and-young\)](https://academic.oup.com/rheumatology/article/49/7/1406/1785261/BSPAR-Standards-of-Care-for-children-and-young) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20173199?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20173199?tool=bestpractice.bmj.com)
- Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Apr;63(4):465-82. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3222233\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3222233) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21452260?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21452260?tool=bestpractice.bmj.com)
- Onel KB, Horton DB, Lovell DJ, et al. 2021 American College of Rheumatology guideline for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for nonpharmacologic therapies, medication monitoring, immunizations, and imaging. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2022 Apr;74(4):505-20. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35233989?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35233989?tool=bestpractice.bmj.com)
- Onel KB, Horton DB, Lovell DJ, et al. 2021 American College of Rheumatology guideline for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: therapeutic approaches for oligoarthritis, temporomandibular joint arthritis, and systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2022 Apr;74(4):521-37. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35233986?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35233986?tool=bestpractice.bmj.com)

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 Feb;31(2):390-2. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14760812?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14760812?tool=bestpractice.bmj.com)
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. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/318120?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/318120?tool=bestpractice.bmj.com)
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. Martini A, Ravelli A, Avcin T, et al. Toward new classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: first steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization international consensus. *J Rheumatol*. 2019 Feb;46(2):190-7. [Texto completo \(https://www.jrheum.org/content/46/2/190\)](https://www.jrheum.org/content/46/2/190) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30275259?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30275259?tool=bestpractice.bmj.com)

5. Peterson LS, Mason T, Nelson AM, et al. Juvenile rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota 1960-1993: is the epidemiology changing? *Arthritis Rheum.* 1996 Aug;39(8):1385-90. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8702448?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8702448?tool=bestpractice.bmj.com)
6. 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 Oct;30(10):2275-82. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14528529?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14528529?tool=bestpractice.bmj.com)
7. Thierry S, Fautrel B, Lemelle I, et al. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Joint Bone Spine.* 2014 Mar;81(2):112-7. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24210707?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24210707?tool=bestpractice.bmj.com)
8. Cattalini M, Soliani M, Caparello MC, et al. Sex differences in pediatric rheumatology. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019 Jun;56(3):293-307. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28849549?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28849549?tool=bestpractice.bmj.com)
9. Weiss JE, Ilowite NT. Juvenile idiopathic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2007 Aug;33(3):441-70. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17936173?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17936173?tool=bestpractice.bmj.com)
10. Aggarwal A, Misra DP. Enthesitis-related arthritis. *Clin Rheumatol.* 2015 Nov;34(11):1839-46. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26233720?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26233720?tool=bestpractice.bmj.com)
11. Saurenmann RK, Rose JB, Tyrrell P, et al. Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in a multiethnic cohort: ethnicity as a risk factor. *Arthritis Rheum.* 2007 Jun;56(6):1974-84. [Texto completo \(https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.22709\)](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.22709) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17530723?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17530723?tool=bestpractice.bmj.com)
12. Rigante D, Bosco A, Esposito S. The etiology of juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2015 Oct;49(2):253-61. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25384710?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25384710?tool=bestpractice.bmj.com)
13. Prahalad S. Genetics of juvenile idiopathic arthritis: an update. *Curr Opin Rheumatol.* 2004 Sep;16(5):588-94. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15314499?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15314499?tool=bestpractice.bmj.com)
14. 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 \(http://ard.bmj.com/content/59/12/1001.1.long\)](http://ard.bmj.com/content/59/12/1001.1.long) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11153478?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11153478?tool=bestpractice.bmj.com)
15. Glass DN, Giannini EH. Juvenile rheumatoid arthritis as a complex genetic trait. *Arthritis Rheum.* 1999 Nov;42(11):2261-8. [Texto completo \(http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1529-0131%28199911%2942:11%3C2261::AID-ANR1%3E3.0.CO;2-P/pdf\)](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1529-0131%28199911%2942:11%3C2261::AID-ANR1%3E3.0.CO;2-P/pdf) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10555018?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10555018?tool=bestpractice.bmj.com)

16. Prahalad S, O'Brien E, Fraser AM, et al. Familial aggregation of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004 Dec;50(12):4022-7. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15593218?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15593218?tool=bestpractice.bmj.com)
17. 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. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15188369?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15188369?tool=bestpractice.bmj.com)
18. Moroldo MB, Tague BL, Shear ES, et al. Juvenile rheumatoid arthritis in affected sibpairs. *Arthritis Rheum.* 1997 Nov;40(11):1962-6. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9365084?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9365084?tool=bestpractice.bmj.com)
19. 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. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14558107?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14558107?tool=bestpractice.bmj.com)
20. 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. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12124869?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12124869?tool=bestpractice.bmj.com)
21. 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. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17994193?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17994193?tool=bestpractice.bmj.com)
22. 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. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8102807?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8102807?tool=bestpractice.bmj.com)
23. 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. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10513798?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10513798?tool=bestpractice.bmj.com)
24. 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. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4544652?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4544652?tool=bestpractice.bmj.com)
25. 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. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6401993?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6401993?tool=bestpractice.bmj.com)
26. 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. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9751094?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9751094?tool=bestpractice.bmj.com)

27. 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. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8457222?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8457222?tool=bestpractice.bmj.com)
28. 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 \(https://academic.oup.com/rheumatology/article/41/10/1183/1784374/Juvenile-idiopathic-arthritis-classified-by-the\)](https://academic.oup.com/rheumatology/article/41/10/1183/1784374/Juvenile-idiopathic-arthritis-classified-by-the) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12364641?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12364641?tool=bestpractice.bmj.com)
29. 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. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25320218?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25320218?tool=bestpractice.bmj.com)
30. 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 \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4516942\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4516942) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26195533?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26195533?tool=bestpractice.bmj.com)
31. 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 \(https://academic.oup.com/ije/article/34/3/664/682257/Maternal-smoking-in-pregnancy-as-a-determinant-of\)](https://academic.oup.com/ije/article/34/3/664/682257/Maternal-smoking-in-pregnancy-as-a-determinant-of) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15649961?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15649961?tool=bestpractice.bmj.com)
32. 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. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6213027?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6213027?tool=bestpractice.bmj.com)
33. Kontinen 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. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3511921?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3511921?tool=bestpractice.bmj.com)
34. 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 \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1554635/pdf/clinexpimmunol00039-0092.pdf\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1554635/pdf/clinexpimmunol00039-0092.pdf) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8093436?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8093436?tool=bestpractice.bmj.com)
35. 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 \(http://www.jimmunol.org/content/166/11/6899.full\)](http://www.jimmunol.org/content/166/11/6899.full) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11359851?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11359851?tool=bestpractice.bmj.com)
36. 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. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10765921?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10765921?tool=bestpractice.bmj.com)
37. 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. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/0010666778?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/0010666778?tool=bestpractice.bmj.com)
38. 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 \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1534897/pdf/clinexpimmunol00025-0084.pdf\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1534897/pdf/clinexpimmunol00025-0084.pdf) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8187333?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8187333?tool=bestpractice.bmj.com)
39. 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 \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1904718/pdf/cei0109-0004.pdf\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1904718/pdf/cei0109-0004.pdf) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9218817?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9218817?tool=bestpractice.bmj.com)
40. Murray KJ, Grom AA, Thompson SD, et al. Contrasting cytokine profiles in the synovium of different forms of juvenile rheumatoid arthritis and juvenile spondyloarthritis: prominence of interleukin 4 in restricted disease. J Rheumatol. 1998 Jul;25(7):1388-98. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9676774?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9676774?tool=bestpractice.bmj.com)
41. 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. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9712118?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9712118?tool=bestpractice.bmj.com)
42. 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 \(https://ped-rheum.biomedcentral.com/articles/10.1186/1546-0096-6-8\)](https://ped-rheum.biomedcentral.com/articles/10.1186/1546-0096-6-8) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18507862?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18507862?tool=bestpractice.bmj.com)
43. 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. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18203309?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18203309?tool=bestpractice.bmj.com)
44. 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 \(https://academic.oup.com/rheumatology/article/42/4/583/1788196/Synovial-dendritic-cells-in-juvenile-idiopathic\)](https://academic.oup.com/rheumatology/article/42/4/583/1788196/Synovial-dendritic-cells-in-juvenile-idiopathic) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12649407?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12649407?tool=bestpractice.bmj.com)
45. 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 \(https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/ar1478\)](https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/ar1478) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15642151?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15642151?tool=bestpractice.bmj.com)

46. Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, et al. 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. *Arthritis Rheum.* 2013 Oct;65(10):2499-512. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5408575\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5408575) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24092554?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24092554?tool=bestpractice.bmj.com)
47. Permin H, Horbov S, Wiik A, et al. Antinuclear antibodies in juvenile chronic arthritis. *Acta Paediatr Scand.* 1978 Mar;67(2):181-5. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/305186?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/305186?tool=bestpractice.bmj.com)
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. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18666025?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18666025?tool=bestpractice.bmj.com)
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 \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1004288/pdf/annrheumd00446-0010.pdf\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1004288/pdf/annrheumd00446-0010.pdf) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2270968?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2270968?tool=bestpractice.bmj.com)
50. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet.* 2007 Mar 3;369(9563):767-78. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17336654?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17336654?tool=bestpractice.bmj.com)
51. Graham TB. Imaging in juvenile arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2005 Sep;17(5):574-8. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16093836?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16093836?tool=bestpractice.bmj.com)
52. 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. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22337596?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22337596?tool=bestpractice.bmj.com)
53. 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. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19877100?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19877100?tool=bestpractice.bmj.com)
54. McKay GM, Cox LA, Long BW. Imaging juvenile idiopathic arthritis: assessing the modalities. *Radiol Technol.* 2010 Mar-Apr;81(4):318-27. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20207788?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20207788?tool=bestpractice.bmj.com)
55. 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 \(http://www.ajronline.org/doi/full/10.2214/AJR.08.2304\)](http://www.ajronline.org/doi/full/10.2214/AJR.08.2304) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19380543?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19380543?tool=bestpractice.bmj.com)
56. Beukelman T, Nigrovic PA. Juvenile idiopathic arthritis: an idea whose time has gone? *J Rheumatol.* 2019 Feb;46(2):124-6. [Texto completo \(https://www.jrheum.org/content/46/2/124.long\)](https://www.jrheum.org/content/46/2/124.long) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30710000?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30710000?tool=bestpractice.bmj.com)

57. 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 \(https://academic.oup.com/rheumatology/article/49/7/1406/1785261/BSPAR-Standards-of-Care-for-children-and-young\)](https://academic.oup.com/rheumatology/article/49/7/1406/1785261/BSPAR-Standards-of-Care-for-children-and-young) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20173199?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20173199?tool=bestpractice.bmj.com)
58. Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: therapeutic approaches for non-systemic polyarthritis, sacroiliitis, and enthesitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 Jun;71(6):717-34. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6561125\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6561125) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31021516?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31021516?tool=bestpractice.bmj.com)
59. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Apr;63(4):465-82. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3222233\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3222233) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21452260?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21452260?tool=bestpractice.bmj.com)
60. Consolaro A, Ruperto N, Bazso A, et al. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009 May 15;61(5):658-66. [Texto completo \(https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.24516\)](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.24516) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19405003?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19405003?tool=bestpractice.bmj.com)
61. Consolaro A, Giancane G, Schiappapietra B, et al. Clinical outcome measures in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016 Apr 18;14(1):23. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4836071\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4836071) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27089922?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27089922?tool=bestpractice.bmj.com)
62. 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. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20010296?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20010296?tool=bestpractice.bmj.com)
63. 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. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17505290?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17505290?tool=bestpractice.bmj.com)
64. Takken T, van Brussel M, Engelbert RH, et al. Exercise therapy in juvenile idiopathic arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Apr 16;(2):CD005954. [Texto completo \(https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD005954.pub2/full\)](https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD005954.pub2/full) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18425929?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18425929?tool=bestpractice.bmj.com)
65. 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. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24636956?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24636956?tool=bestpractice.bmj.com)
66. 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):1163-81. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26707409?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26707409?tool=bestpractice.bmj.com)

67. Mullick MS, Nahar JS, Haq SA. Psychiatric morbidity, stressors, impact, and burden in juvenile idiopathic arthritis. *J Health Popul Nutr.* 2005 Jun;23(2):142-9. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16117366?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16117366?tool=bestpractice.bmj.com)
68. 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. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15248217?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15248217?tool=bestpractice.bmj.com)
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 Apr 16;326(16):1043-9. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1549149?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1549149?tool=bestpractice.bmj.com)
70. Onel KB, Horton DB, Lovell DJ, et al. 2021 American College of Rheumatology guideline for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for nonpharmacologic therapies, medication monitoring, immunizations, and imaging. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2022 Apr;74(4):505-20. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35233989?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35233989?tool=bestpractice.bmj.com)
71. Silverman E, Mouy R, Spiegel L, et al. Leflunomide or methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2005 Apr 21;352(16):1655-66. [Texto completo \(http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa041810#t=article\)](http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa041810#t=article) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15843668?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15843668?tool=bestpractice.bmj.com)
72. 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 \(http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM200003163421103#t=article\)](http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM200003163421103#t=article) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10717011?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10717011?tool=bestpractice.bmj.com)
73. 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. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18438876?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18438876?tool=bestpractice.bmj.com)
74. 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 \(http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0706290#t=article\)](http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0706290#t=article) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18716298?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18716298?tool=bestpractice.bmj.com)
75. 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 \(http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.22657/full\)](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.22657/full) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26223543?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26223543?tool=bestpractice.bmj.com)
76. 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. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25926155?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25926155?tool=bestpractice.bmj.com)

77. Lovell DJ, Brunner HI, Reiff AO, et al. Long-term outcomes in patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis receiving adalimumab with or without methotrexate. RMD Open. 2020 Jul;6(2):e001208. [Texto completo \(https://rmdopen.bmj.com/content/6/2/e001208.long\)](https://rmdopen.bmj.com/content/6/2/e001208.long) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32665432?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32665432?tool=bestpractice.bmj.com)
78. 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. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17763439?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17763439?tool=bestpractice.bmj.com)
79. Aeschlimann FA, Hofer KD, Cannizzaro Schneider E, et al. Infliximab in pediatric rheumatology patients: a retrospective analysis of infusion reactions and severe adverse events during 2246 infusions over 12 years. J Rheumatol. 2014 Jul;41(7):1409-15. [Texto completo \(https://www.jrheum.org/content/41/7/1409.long\)](https://www.jrheum.org/content/41/7/1409.long) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24833759?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24833759?tool=bestpractice.bmj.com)
80. Bartoli F, Bruni C, Cometi L, et al. Premedication prevents infusion reactions and improves retention rate during infliximab treatment. Clin Rheumatol. 2016 Nov;35(11):2841-5. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27436188?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27436188?tool=bestpractice.bmj.com)
81. Carrasco R, Smith JA, Lovell D. Biologic agents for the treatment of juvenile rheumatoid arthritis. Paediatr Drugs. 2004;6(3):137-46. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15170361?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15170361?tool=bestpractice.bmj.com)
82. 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. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20087751?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20087751?tool=bestpractice.bmj.com)
83. 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 \(http://ard.bmj.com/content/72/4/583.long\)](http://ard.bmj.com/content/72/4/583.long) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23144446?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23144446?tool=bestpractice.bmj.com)
84. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Tocilizumab (RoActemra): rare risk of serious liver injury including cases requiring transplantation. July 2019 [internet publication]. [Texto completo \(https://www.gov.uk/drug-safety-update/tocilizumab-roactemra-rare-risk-of-serious-liver-injury-including-cases-requiring-transplantation\)](https://www.gov.uk/drug-safety-update/tocilizumab-roactemra-rare-risk-of-serious-liver-injury-including-cases-requiring-transplantation)
85. 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. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18632147?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18632147?tool=bestpractice.bmj.com)
86. 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 \(http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.27431/full\)](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.27431/full) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20191582?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20191582?tool=bestpractice.bmj.com)

87. European Medicines Agency. Summary of opinion (post authorisation): Orenzia - abatacept. January 2019 [internet publication]. [Texto completo \(https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-orenzia-x-117-g_en.pdf\)](https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-orenzia-x-117-g_en.pdf)
88. 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 \(http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.20283/full\)](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.20283/full) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20597110?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20597110?tool=bestpractice.bmj.com)
89. Eccleston C, Cooper TE, Fisher E, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for chronic non-cancer pain in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Aug 2;8(8):CD012537. [Texto completo \(https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012537.pub2/full\)](https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012537.pub2/full) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28770976?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28770976?tool=bestpractice.bmj.com)
90. Horneff G, Fitter S, Foeldvari I, et al. Double-blind, placebo-controlled randomized trial with adalimumab for treatment of juvenile onset ankylosing spondylitis (JoAS): significant short term improvement. *Arthritis Res Ther.* 2012 Oct 24;14(5):R230. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3580542\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3580542) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23095307?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23095307?tool=bestpractice.bmj.com)
91. Hugle B, Burgos-Vargas R, Inman RD, et al. Long-term outcome of anti-tumor necrosis factor alpha blockade in the treatment of juvenile spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2014 May-Jun;32(3):424-31. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24387974?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24387974?tool=bestpractice.bmj.com)
92. Horneff G, Burgos-Vargas R, Constantin T, et al. Efficacy and safety of open-label etanercept on extended oligoarticular juvenile idiopathic arthritis, enthesitis-related arthritis and psoriatic arthritis: part 1 (week 12) of the CLIPPER study. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jun;73(6):1114-22. [Texto completo \(https://ard.bmj.com/content/73/6/1114.long\)](https://ard.bmj.com/content/73/6/1114.long) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23696632?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23696632?tool=bestpractice.bmj.com)
93. Mistry RR, Patro P, Agarwal V, et al. Enthesitis-related arthritis: current perspectives. *Open Access Rheumatol.* 2019 Jan 25;11:19-31. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6354696\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6354696) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30774484?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30774484?tool=bestpractice.bmj.com)
94. Weiss PF, Xiao R, Brandon TG, et al. Comparative effectiveness of tumor necrosis factor agents and disease-modifying antirheumatic therapy in children with enthesitis-related arthritis: the first year after diagnosis. *J Rheumatol.* 2018 Jan;45(1):107-14. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5750113\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5750113) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28916542?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28916542?tool=bestpractice.bmj.com)
95. Onel KB, Horton DB, Lovell DJ, et al. 2021 American College of Rheumatology guideline for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: therapeutic approaches for oligoarthritis, temporomandibular joint arthritis, and systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2022 Apr;74(4):521-37. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35233986?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35233986?tool=bestpractice.bmj.com)

96. Shakoory B, Geerlinks A, Wilejto M, et al. The 2022 EULAR/ACR points to consider at the early stages of diagnosis and management of suspected haemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome (HLH/MAS). *Ann Rheum Dis*. 2023 Oct;82(10):1271-85. [Texto completo \(https://ard.bmj.com/content/82/10/1271.long\)](https://ard.bmj.com/content/82/10/1271.long) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37487610?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37487610?tool=bestpractice.bmj.com)
97. Schulert GS, Yasin S, Carey B, et al. Systemic juvenile idiopathic arthritis-associated lung disease: characterization and risk factors. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Nov;71(11):1943-54. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6817389\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6817389) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31379071?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31379071?tool=bestpractice.bmj.com)
98. Ravelli A, Minoia F, Davì S, et al. 2016 classification criteria for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative initiative. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Mar;68(3):566-76. [Texto completo \(https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.39332\)](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.39332) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26314788?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26314788?tool=bestpractice.bmj.com)
99. Sura A, Failing C, Sturza J, et al. Patient characteristics associated with response to NSAID monotherapy in children with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2018 Jan 5;16(1):2. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5755314\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5755314) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29304824?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29304824?tool=bestpractice.bmj.com)
100. Tarp S, Amarilyo G, Foeldvari I, et al. Efficacy and safety of biological agents for systemic juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Apr;55(4):669-79. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5854101\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5854101) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26628580?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26628580?tool=bestpractice.bmj.com)
101. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, et al; PRINTO; PRCSSG. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med*. 2012 Dec 20;367(25):2396-406. [Texto completo \(http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1205099#t=article\)](http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1205099#t=article) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23252526?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23252526?tool=bestpractice.bmj.com)
102. Pascual V, Allantaz F, Arce E, et al. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *J Exp Med*. 2005 May 2;201(9):1479-86. [Texto completo \(https://rupress.org/jem/article/201/9/1479/46269/Role-of-interleukin-1-IL-1-in-the-pathogenesis-of\)](https://rupress.org/jem/article/201/9/1479/46269/Role-of-interleukin-1-IL-1-in-the-pathogenesis-of) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15851489?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15851489?tool=bestpractice.bmj.com)
103. Quartier P, Allantaz F, Cimaz R, et al. A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial). *Ann Rheum Dis*. 2011 May;70(5):747-54. [Texto completo \(https://ard.bmj.com/content/70/5/747.long\)](https://ard.bmj.com/content/70/5/747.long) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21173013?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21173013?tool=bestpractice.bmj.com)
104. Brunner HI, Quartier P, Alexeeva E, et al. Efficacy and safety of canakinumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis with and without fever at baseline: results from an open-label,

active-treatment extension study. *Arthritis Rheumatol.* 2020 Dec;72(12):2147-58. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32648697?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32648697?tool=bestpractice.bmj.com)

105. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med.* 2012 Dec 20;367(25):2385-95. [Texto completo \(https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1112802\)](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1112802) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23252525?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23252525?tool=bestpractice.bmj.com)
106. Song GG, Lee YH. Comparison of the efficacy and safety of biological agents in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2021 Mar;59(3):239-46. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33191906?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33191906?tool=bestpractice.bmj.com)
107. Ruperto N, Quartier P, Wulffraat N, et al. A phase II, multicenter, open-label study evaluating dosing and preliminary safety and efficacy of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis with active systemic features. *Arthritis Rheum.* 2012 Feb;64(2):557-67. [Texto completo \(https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/art.33342\)](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/art.33342) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21953497?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21953497?tool=bestpractice.bmj.com)
108. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff AO, et al. Long-term safety and efficacy of rilonacept in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2013 Sep;65(9):2486-96. [Texto completo \(https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/art.38042\)](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/art.38042) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23754188?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23754188?tool=bestpractice.bmj.com)
109. Guzman J, Kerr T, Ward LM, et al. Growth and weight gain in children with juvenile idiopathic arthritis: results from the ReACCh-Out cohort. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2017 Aug 22;15(1):68. [Texto completo \(https://ped-rheum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12969-017-0196-7\)](https://ped-rheum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12969-017-0196-7) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28830457?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28830457?tool=bestpractice.bmj.com)
110. Schulert GS, Minoia F, Bohnsack J, et al. Effect of biologic therapy on clinical and laboratory features of macrophage activation syndrome associated with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018 Mar;70(3):409-19. [Texto completo \(https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/acr.23277\)](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/acr.23277) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28499329?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28499329?tool=bestpractice.bmj.com)
111. Ter Haar NM, van Dijkhuizen EHP, Swart JF, et al. Treatment to target using recombinant interleukin-1 receptor antagonist as first-line monotherapy in new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis: results from a five-year follow-up study. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Jul;71(7):1163-73. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6617757\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6617757) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30848528?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30848528?tool=bestpractice.bmj.com)
112. Quartier P, Alexeeva E, Constantin T, et al. Tapering canakinumab monotherapy in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis in clinical remission: results from a phase IIIb/IV open-label, randomized study. *Arthritis Rheumatol.* 2021 Feb;73(2):336-46. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7898684\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7898684) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32783351?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32783351?tool=bestpractice.bmj.com)
113. DeWitt EM, Kimura Y, Beukelman T, et al. Consensus treatment plans for new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012 Jul;64(7):1001-10. [Texto completo](#)

- (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3368104>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22290637?tool=bestpractice.bmj.com>)
114. Foeldvari I, Wierk A. Effectiveness of leflunomide in patients with juvenile idiopathic arthritis in clinical practice. *J Rheumatol*. 2010 Aug 1;37(8):1763-7. Texto completo (<https://www.jrheum.org/content/37/8/1763.long>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20472925?tool=bestpractice.bmj.com>)
 115. Ramanan AV, Quartier P, Okamoto N, et al. Baricitinib in juvenile idiopathic arthritis: an international, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal, efficacy, and safety trial. *Lancet*. 2023 Aug 12;402(10401):555-70. Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37423231?tool=bestpractice.bmj.com>)
 116. ClinicalTrials.gov. Efficacy study of tofacitinib in pediatric JIA population. NCT02592434. April 2020 [internet publication]. Texto completo (<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02592434>)
 117. 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):21-9. Texto completo (<http://ard.bmj.com/content/early/2017/05/15/annrheumdis-2016-210456.long>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28507219?tool=bestpractice.bmj.com>)
 118. Ilowite NT, Prather K, Lokhnygina Y, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of rilonacept in the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Sep;66(9):2570-9. Texto completo (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.38699/full>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24839206?tool=bestpractice.bmj.com>)
 119. 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 Oct;74(10):1854-60. Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24842571?tool=bestpractice.bmj.com>)
 120. 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 May;40(5):715-24. Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23418376?tool=bestpractice.bmj.com>)
 121. 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 Jun;41(6):1163-70. Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24786928?tool=bestpractice.bmj.com>)
 122. Prahalad S. Subtype-specific outcomes in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Curr Med Lit Rheumatol*. 2006;25:1-9.
 123. Angeles-Han ST, Ringold S, Beukelman T, et al. 2019 American College of Rheumatology/ Arthritis Foundation guideline for the screening, monitoring, and treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 Jun;71(6):703-16. Texto completo

(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6777949>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31021540?tool=bestpractice.bmj.com>)

124. 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 (<https://ard.bmj.com/content/77/8/1107>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29592918?tool=bestpractice.bmj.com>)
125. Saper VE, Chen G, Deutsch GH, et al. Emergent high fatality lung disease in systemic juvenile arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2019 Dec;78(12):1722-31. [Erratum in: *Ann Rheum Dis*. 2022 Feb;81(2):e35.] Texto completo (<https://ard.bmj.com/content/78/12/1722.long>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31562126?tool=bestpractice.bmj.com>)
126. 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;xiv;1-208. Texto completo (<https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta12030#/abstract>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18284894?tool=bestpractice.bmj.com>)
127. 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. Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18192300?tool=bestpractice.bmj.com>)
128. 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. Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18820042?tool=bestpractice.bmj.com>)
129. Hawke F, Burns J, Radford JA, et al. Custom-made foot orthoses for the treatment of foot pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jul 16;(3):CD006801. Texto completo (<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006801.pub2/full>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18646168?tool=bestpractice.bmj.com>)
130. American College of Rheumatology. 2022 American College of Rheumatology guideline for vaccinations in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases. Feb 2023 [internet publication]. Texto completo (<https://rheumatology.org/vaccinations-guideline>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36597813?tool=bestpractice.bmj.com>)

Aviso legal

O BMJ Best Practice destina-se a profissionais da área médica licenciados. A BMJ Publishing Group Ltd (BMJ) não defende nem apoia o uso de qualquer medicamento ou terapia contidos nesta publicação, nem diagnóstica pacientes. Como profissional da área médica, são de sua inteira responsabilidade a assistência e o tratamento dos seus pacientes, e você deve usar seu próprio julgamento clínico e sua experiência ao utilizar este produto.

Este documento não tem a pretensão de cobrir todos os métodos diagnósticos, tratamentos, acompanhamentos, medicamentos e contraindicações ou efeitos colaterais possíveis. Além disso, como os padrões e práticas na medicina mudam à medida que são disponibilizados novos dados, você deve consultar várias fontes. Recomendamos que você verifique de maneira independente os diagnósticos, tratamentos e acompanhamentos específicos para verificar se são a opção adequada para seu paciente em sua região. Além disso, em relação aos medicamentos que exijam prescrição médica, você deve consultar a bula do produto, que acompanha cada medicamento, para verificar as condições de uso e identificar quaisquer alterações na posologia ou contraindicações, principalmente se o medicamento administrado for novo, usado com pouca frequência ou tiver uma faixa terapêutica estrita. Você deve sempre verificar se os medicamentos referenciados estão licenciados para o uso especificado e às doses especificadas na sua região.

As informações incluídas no BMJ Best Practice são fornecidas "na maneira em que se encontram", sem nenhuma declaração, condição ou garantia de serem precisas ou atualizadas. A BMJ, suas licenciadoras ou licenciadas não assumem nenhuma responsabilidade por nenhum aspecto do tratamento administrado a qualquer paciente com o auxílio dessas informações. Nos limites da lei, a BMJ e suas licenciadoras e licenciadas não deverão incorrer em qualquer responsabilização, incluindo, mas não limitada a, responsabilização por eventuais danos decorrentes do conteúdo. São excluídas todas as condições, garantias e outros termos que possam estar implícitos por lei, incluindo, entre outros, garantias de qualidade satisfatória, adequação a um fim específico, uso de assistência e habilidade razoáveis e não violação de direitos de propriedade.

Caso o BMJ Best Practice tenha sido traduzido a outro idioma diferente do inglês, a BMJ não garante a precisão e a confiabilidade das traduções ou do conteúdo fornecido por terceiros (incluindo, mas não limitado a, regulamentos locais, diretrizes clínicas, terminologia, nomes de medicamentos e dosagens de medicamentos). A BMJ não se responsabiliza por erros e omissões decorrentes das traduções e adaptações ou de outras ações. Quando o BMJ Best Practice apresenta nomes de medicamentos, usa apenas a Denominação Comum Internacional (DCI) recomendada. É possível que alguns formulários de medicamentos possam referir-se ao mesmo medicamento com nomes diferentes.

Observe que as formulações e doses recomendadas podem ser diferentes entre os bancos de dados de medicamentos, nomes e marcas de medicamentos, formulários de medicamentos ou localidades. Deve-se sempre consultar o formulário de medicamentos local para obter informações completas sobre a prescrição.

As recomendações de tratamento presentes no BMJ Best Practice são específicas para cada grupo de pacientes. Recomenda-se cautela ao selecionar o formulário de medicamento, pois algumas recomendações de tratamento destinam-se apenas a adultos, e os links externos para formulários pediátricos não necessariamente recomendam o uso em crianças (e vice-versa). Sempre verifique se você selecionou o formulário de medicamento correto para o seu paciente.

Quando sua versão do BMJ Best Practice não estiver integrada a um formulário de medicamento local, você deve consultar um banco de dados farmacêutico local para obter informações completas sobre o medicamento, incluindo as contraindicações, interações medicamentosas e dosagens alternativas antes de fazer a prescrição.

Interpretação dos números

Independentemente do idioma do conteúdo, os numerais são exibidos de acordo com o padrão de separador numérico do documento original em inglês. Por exemplo, os números de 4 dígitos não devem incluir vírgula ou ponto; os números de 5 ou mais dígitos devem incluir vírgulas; e os números menores que 1 devem incluir pontos decimais. Consulte a Figura 1 abaixo para ver uma tabela explicativa.

A BMJ não se responsabiliza pela interpretação incorreta de números que estejam em conformidade com o padrão de separador numérico mencionado.

Esta abordagem está alinhada com a orientação do [Bureau Internacional de Pesos e Medidas](#).

Figura 1 – Padrão numérico do BMJ Best Practice

numerais de 5 dígitos: 10,000

numerais de 4 dígitos: 1000

numerais < 1: 0.25

Nosso site completo e os termos e condições de inscrição podem ser encontrados aqui: [Termos e Condições do site](#).

Fale conosco

+ 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

Declarações: JC declares that she has no competing interests.

Natasha Smallwood, MB, ChB, MRCPCH

Consultant Paediatric Medicine and Rheumatology

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

Declarações: NS declares that she has no competing interests.

// Agradecimentos:

Dr Jacqui Clinch and Dr Natasha Smallwood would like to gratefully acknowledge Dr Ripal Shah, Dr Eve Bassett, Dr Sheila Angeles-Han, and Dr Sampath Prahalad, the previous contributors to this topic.

Declarações: RS and EB declare that they have no competing interests. SAH and SP are authors of a number of references cited in this topic. SP is the recipient of research funding from the National Institute of Health and Arthritis Foundation.

// Pares revisores:

Paul Rosen, MD

Clinical Director

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

Declarações: 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

Declarações: MP is an author of a number of references cited in this topic. 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

Declarações: Not disclosed.