

ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL RELACIONADA À ENTESITE: UMA REVISÃO DE LITERATURA

JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS RELATED TO ENTESITES: A LITERATURE REVIEW

CATARINA AMORIM BACCARINI PIRES. Médica graduada pela Universidade Federal de Minas Gerais; especialista em Pediatria pelo Hospital Odilon Behrens e em Neonatologia pelo Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais; Docente do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior (IMES), Ipatinga/MG.

CECÍLIA SILVA DE PAULA FARIA. Acadêmica de medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior (IMES), Ipatinga/MG.

DIEGO DRUMMOND TANOS LOPES. Acadêmico de medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior (IMES), Ipatinga/MG.

ISABELA MELO BARROS. Acadêmica de medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior (IMES), Ipatinga/MG.

LÍVIA SILVA DE PAULA FARIA. Acadêmica de medicina do centro Universitário de Volta Redonda (UniFOA), Volta Redonda/RJ.

LORENA MELO BARROS. Médica graduada pela Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais; Especialista em Clínica Médica pelo Hospital Márcio Cunha, Ipatinga/MG.

Rua Heitor Vila Lobos, Bairro Alto Serenata, número 292, Apartamento 301, Timóteo-MG, CEP 35180-703. E-mail: ceciliafaria17@gmail.com

RESUMO

A artrite idiopática juvenil (AIJ) caracteriza-se por uma inflamação crônica e autoimune que acomete a faixa etária pediátrica, no qual engloba, dentre as artrites crônicas, a artrite relacionada à entesite (ARE), responsável por 10 a 20% dos casos. Sua etiopatogenia não é totalmente conhecida, apesar da influência de diversos fatores, como genéticos e ambientais. O diagnóstico é principalmente clínico, porém exames laboratoriais e de imagem podem auxiliar, assim como no diagnóstico diferencial e na extensão do quadro e grau de acometimento. Existem múltiplos tratamentos com os objetivos de controle da doença e da prevenção de complicações. Sabe-se que o acompanhamento pelas diversas áreas da saúde é essencial para adesão à intervenção proposta e para contenção da patologia. Pretende-se com esta revisão ressaltar a ARE, já que a mesma faz parte das patologias reumáticas mais comuns na pediatria. As buscas deste estudo foram realizadas através de artigos científicos publicados em revistas de renome internacional provenientes de três bases de dados: Pubmed, Scielo e Google Scholar, além de livros e texto de reumatologia e reumatologia pediátrica. Conclui-se que há a necessidade de maior conhecimento dos profissionais da área da saúde sobre a ARE, propiciando um diagnóstico precoce, escolha do tratamento adequado e prevenção de

morbidade. O estudo contribui para o conhecimento a respeito dessa patologia, auxiliando profissionais da saúde no diagnóstico da enfermidade e favorecendo a escolha apropriada do tratamento e diagnóstico precoce.

PALAVRAS-CHAVE: Artrite Idiopática Juvenil. Entesite. Autoimune.

ABSTRACT

Juvenile idiopathic arthritis (AIJ) is characterized by a chronic and autoimmune inflammation that affects the pediatric age group, which includes, among chronic arthritis, arthritis related to enthesitis (ARE), responsible for 10 to 20% of the cases. Its etiopathogenesis is not fully known, despite the influence of several factors, such as genetic and environmental factors. The diagnosis is mainly clinical, but laboratory and imaging tests can help, as well as in the differential diagnosis and in the extension of the picture and degree of affection. There are multiple treatments with the objectives of disease control and prevention of complications. It is known that follow-up by the different health areas is essential for adherence to the proposed intervention and to contain pathology. It is intended with this review to highlight the ARE, since it is part of the most common rheumatic pathologies in pediatrics. The researches were conducted through scientific articles published in internationally renowned journals from three databases: Pubmed, Scielo and Google Scholar, in addition to books and text on rheumatology and pediatric rheumatology. It is concluded that there is a need for greater knowledge of health professionals about the AER, providing an early diagnosis, choice of appropriate treatment and prevention of morbidity. The study contributes to the knowledge about this pathology, assisting health professionals in the diagnosis of the disease and favoring the appropriate choice of treatment and early diagnosis.

KEYWORDS: Juvenile Idiopathic Arthritis. Enthesitis. Autoimmune.

INTRODUÇÃO

A Artrite Idiopática Juvenil (AIJ) consiste em um termo referente às artrites que afetam pessoas com idade abaixo dos 16 anos, que tenham a duração superior a seis semanas e possuam etiologia desconhecida. Trata-se da doença reumática mais corriqueira na infância, com prevalência global estimada de 1 caso para cada 1000 crianças (MALIKI; SZTAJNBOK, 2016).

Por se tratar de um grupo heterogêneo de doenças, em 1997 a International League of Associations for Rheumatology (ILAR) convencionou a divisão das entidades nosológicas em sete subtipos, que se diferenciam pela apresentação sintomatológica, história médica e alterações nos exames laboratoriais, e são eles: artrite sistêmica, oligoartrite, poliartrite com fator reumatoide negativo, poliartrite com fator reumatoide positivo, artrite psorítica, artrite relacionada com entesite (ARE) e por último as artrites indiferenciadas (SOARES, 2015).

O diagnóstico da AIJ é essencialmente clínico, sendo necessário fazer o diagnóstico diferencial com outras causas de artrite crônica, pelo fato de não haver sinais, sintomas ou exames laboratoriais exclusivos desta patologia (OLIVEIRA; SACCHETTI, 2017; PEREIRA, 2013; SOARES, 2015).

Por ser uma doença que causa impacto psicológico e na função motora do paciente, o tratamento visa aliviar a dor e causar a remissão do quadro, de modo

que o paciente recupere sua motricidade, tenha crescimento e desenvolvimento adequados, além da qualidade de vida assegurada (MALIKI; SZTAJNBOK, 2016).

O presente trabalho tem como objetivo fazer uma revisão de literatura sobre a Artrite Idiopática Juvenil, apresentando conceitos e classificações mais atuais, aspectos epidemiológicos, principais sinais e sintomas, exames que auxiliam na propedêutica da doença, além das alternativas de tratamento.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão de literatura da Artrite relacionada à Entesite, subtipo da Artrite Idiopática Juvenil. As buscas deste estudo foram realizadas através de artigos científicos publicados em revistas de renome internacional provenientes de três bases de dados: Pubmed, Scielo e Google Scholar, sendo as referências duplicadas excluídas. Livros de texto de reumatologia e reumatologia pediátrica foram pesquisados para a revisão, com enfoque no estudo da patologia, mecanismos de ação e na pesquisa dos tratamentos consolidados. Não houve limite de tempo de publicação para o levantamento dos dados, porém foi dada ênfase em referências mais atuais. Em relação aos idiomas, foram escolhidas as referências escritas em inglês, português ou espanhol. Os termos utilizados para a busca de dados foram: *Artrite Idiopática Juvenil* e *Artrite relacionada à Entesite*, nos idiomas previamente citados.

REVISÃO DE LITERATURA

Conceitos gerais

A Artrite Idiopática Juvenil (AIJ) compreende um conjunto de artropatias crônicas que ocorrem na infância, mais precisamente em idades inferiores a 16 anos, e que possui etiologia incerta, embora haja sabido envolvimento de fatores imunológicos, infecciosos e genéticos (ROBAZZI et al., 2015).

Segundo a International League of Associations for Rheumatology (ILAR), são descritas sete diferentes categorias da AIJ, sendo elas: artrite sistêmica, poliartrite com fator reumatoide positivo, poliartrite com fator reumatoide negativo, oligoartrite, artrite psoriásica, artrite relacionada à entesite e artrite indiferenciada (RAVELLI; MARTINI, 2016).

Artrite sistêmica

Esse subtipo de AIJ ocorre em 4-17% dos casos, não tendo predomínio em algum gênero. O quadro clínico é caracterizado por febre intermitente com duração mínima de 2 semanas acompanhada de pelo menos um dos seguintes sintomas: rash cutâneo (geralmente pouco pruriginoso, e localizado em tronco e região proximal de membros), adenomegalia generalizada, hepatoesplenomegalia e serosites (FERRIANI, 2008; RAVANELLI, 2016; SAKAMOTO et al., 2013).

Poliartrite com fator reumatoide positivo

Segundo Sakamoto et al. (2013), esse tipo de AIJ tem envolvimento articular semelhante ao da artrite reumatoide do adulto que é simétrica, progressiva, com acometimento preferencial pelas articulações periféricas, cervical e temporomandibular. De Moraes et al. (2012) afirmam que esta afeta 5

ou mais articulações durante os 6 primeiros meses da doença e quando o teste de fator reumatoide (FR) é realizado, seu resultado é positivo. Ferriani (2008) dispõe que a prevalência desse subtipo é de cerca de 10% de todos os casos, sendo mais frequente no sexo feminino.

Poliartrite com fator reumatoide negativo

Quadro com semelhança à poliartrite com FR positivo, ou seja, afetando 5 ou mais articulações durante os 6 primeiros meses de doença, porém aqui o anticorpo referido é negativo ao exame. Esse subtipo acomete cerca de 20-30% das crianças com artrite idiopática juvenil e possui predominância no gênero feminino (DE MORAES et al., 2012; FERRIANI, 2008).

Oligoartrite

Compreende os casos que envolvem de uma a quatro articulações, durante os primeiros 6 meses de enfermidade. É o tipo mais comum da doença, podendo chegar a 50-60% dos casos, e também de acometimento preferencial no sexo feminino (SAKAMOTO, et al., 2013).

Os joelhos e tornozelos são as articulações mais afetadas e, geralmente, esse acometimento é assimétrico. A dor causada pela oligoartrite na AIJ, na maioria das vezes, não é intensa e o maior motivo de busca por atendimento é devido ao surgimento de edema articular (FERRIANI, 2008).

Pode haver manifestações extra articulares, sendo a uveíte anterior crônica a mais temida delas. O início é insidioso e por vezes assintomático, porém os enfermos podem queixar-se de redução na acuidade visual, dor ocular, hiperemia conjuntival, lacrimejamento, fotofobia e cefaleia. Esta complicação está relacionada à presença de anticorpos antinucleares e o exame oftalmológico com lâmpada de fenda está indicado para todos os portadores desse subtipo de AIJ (FERRIANI, 2008; SAKAMOTO et al., 2013).

Artrite psoriásica

A AIJ psoriática é aquela em que o quadro de artrite surge concomitantemente com manifestações cutâneas características da psoríase ou, caso tais lesões cutâneas não estejam presentes, que a artrite seja associada à pelo menos dois dos seguintes sinais: dactilite, onicólise ou outra alteração ungueal que curse com sulcos ou depressões, presença de histórico familiar de psoríase em parente de primeiro grau (RAVANELLI, 2016).

Artrite relacionada à entesite

Entesite consiste na inflamação dolorosa nas inserções tendíneas e ligamentares dos ossos. No presente subtipo, a artrite é assimétrica e acomete principalmente membros inferiores (tornozelo e joelho, principalmente), bem como articulações sacroilíacas e da coluna, podendo desenvolver espondilite anquilosante (FERRIANI, 2008; SAKAMOTO et al., 2013).

O paciente não necessariamente necessita de ter artrite e entesite associadas para se enquadrar neste diagnóstico, uma vez que, segundo os critérios da ILAR, o indivíduo pode ter um ou outro somado à dois ou mais dos seguintes sintomas: dor em articulação sacroilíaca e/ou dor em coluna lombossacral, uveíte anterior aguda, quadro de artrite iniciado após os 6 anos de idade, presença do gene HLA-B27; histórico familiar de artrite relacionada à entesite, espondilite anquilosante, sacroileíte com doença inflamatória intestinal,

síndrome de Reitter, ou uveíte anterior em parente de primeiro grau (DE MORAES et al., 2012).

Artrite indiferenciada

São aquelas que não preenchem os requisitos para os quadros anteriormente descritos ou se enquadram em dois ou mais dos mesmos (RAVANELLI, 2016).

Histórico

A Artrite Idiopática Juvenil compreende um grupo de doenças que receberam diferentes classificações nas últimas décadas. Entre os anos de 1977 e 1997, a literatura adotava as nomenclaturas artrite crônica juvenil (ACJ), nos países europeus, e artrite reumatoide juvenil (ARJ), nos Estados Unidos. O termo ARJ começou a ser utilizado nos Estados Unidos por volta do ano de 1940, com o objetivo de distinguir as crianças com artrite crônica, daquelas com artrite aguda, sobretudo a febre reumática. Em virtude de o termo ter sido amplamente utilizado houve a necessidade da criação de uma classificação para a ARJ, pelo Colégio Americano de Reumatologia (American College of Rheumatology - ACR), que foi amplamente aceita e, subsequentemente, validada. Nessa classificação, era necessária a presença de artrite crônica (acima de 6 semanas) em pelo menos uma articulação e a exclusão de outras doenças incluídas no diagnóstico diferencial. Durante os primeiros seis meses, podia-se identificar 1 dos 3 tipos de início: sistêmico, poliarticular e pauciarticular. Existem algumas limitações e críticas a essa classificação, como a denominação reumatoide, que sugere a ocorrência da artrite reumatoide (AR) do adulto na criança, o que não é verdadeiro, visto que menos de 10% das crianças com artrite crônica tem o padrão clínico e imunológico semelhante ao da doença do adulto. Além disso, essa classificação não contemplava as crianças com artrite psoríase e com espondiloartropatias (SOARES, 2015).

Concomitante ao desenvolvimento da classificação para a ARJ, a Liga Europeia contra o Reumatismo (EULAR) propôs a sua própria classificação, com o termo artrite crônica juvenil (ACJ), para os casos de artrite com pelo menos 3 meses de duração, incluindo as espondiloartropatias e utilizando o termo artrite reumatoide juvenil apenas para os casos de início poliarticular fator reumatoide (FR) positivo. Essa classificação nunca foi validada por estudos longitudinais. Na tentativa de uma melhor padronização da doença e dos subtipos existentes, criou-se, em 1993, o Comitê Pediátrico da Liga Internacional de Associações de Reumatologia (International League of Associations for Rheumatology- ILAR) que propôs o termo AIJ. Essa classificação foi revisada em 1997 (Durban/ África do Sul) e em 2001 (Edmonton) e consta de 6 categorias diagnósticas, baseadas nas características clínicas do comprometimento musculoesquelético (oligoartrite, poliartrite, dactilite, entesite, sacroileíte, tarsite e espondilite) e extraarticular (uveíte crônica, uveíte aguda, psoríase, alterações ungueais típicas de psoríase, nódulos subcutâneos e doença inflamatória intestinal), nos exames laboratoriais (HLA-B27, FR), na idade e na história familiar. Adicionalmente, foi incluso um sétimo subtipo “indiferenciado” para os pacientes que não se enquadram em nenhuma categoria ou apresentam características de mais de uma delas (SOARES, 2015).

Epidemiologia

Segundo Ravelli e Martini (2007), a AIJ é a forma crônica mais comum de doença reumática em crianças. Sua ocorrência é amplamente variável conforme a região geográfica, o que pode ser atribuído não apenas a fatores ambientais e populacionais (genéticos), mas também à utilização de diferentes critérios de classificação e diagnóstico. Estudos em países desenvolvidos relatam uma incidência que varia de 0,8 a 22,6 casos/100 mil crianças-ano, e uma prevalência entre 7 a 401 casos/100 mil crianças, dependendo da região (MANNERS et al., 2002; RAMOS et al., 2006). No Brasil, Zanette et al. (2010) afirmam que a inexistência de estudos com a população portadora de AIJ nos faz desconhecer a prevalência e a incidência da doença em nosso meio.

A forma de início mais comum de AIJ é a oligoarticular, seguido da forma poliarticular e depois do início sistêmico. Nas formas oligo e poliarticular, observa-se um predomínio do sexo feminino (3:1 e 5:1, respectivamente), mas na forma de início sistêmico não há preferência por sexo (RAMOS et al., 2006). Estes autores complementam que o pico de incidência é descrito por volta de 2-4 anos de vida para a forma oligoarticular. Na poliarticular, há dois picos etários: 2-4 anos e 10-14 anos. A forma de início sistêmico tem distribuição homogênea ao longo do tempo, sem apresentar picos de incidência por faixa etária. Em relação à distribuição racial, não parece haver predomínio, o que se observa são variações de acordo com o local onde foi feito o estudo.

A ARE, segundo Ravelli e Martini (2007), representa cerca de 3-11% de todas as AIJ. Entretanto, Weiss (2012) afirma que essa porcentagem pode atingir até 20%. Portanto, a literatura ainda é controversa na definição da incidência da ARE. Saurenmann et al. (2007) complementam que a prevalência desta patologia é mais relatada em Indianos e descendentes árabes.

Etiologia

A etiologia e patogênese da artrite idiopática juvenil ainda são mal compreendidos, mas assim como os outros tipos de artrite crônica na infância, parece incluir tanto componentes genéticos e ambientais (RAVELLI et al., 2007; SAKAMOTO et al., 2013). Além disso, a heterogeneidade desta doença implica que diferentes fatores provavelmente contribuem para os seus desenvolvimento e causa. A ideia de que um “gatilho” infeccioso desencadeia a AIJ em indivíduos geneticamente suscetíveis é bem aceita na literatura, mas ainda não comprovada (RAVELLI et al., 2007).

Entre os fatores genéticos, o HLA B27 tem uma forte associação com o ARE semelhante a outros espondiloartropatias, estando presente em 65% a 80% das crianças portadoras de ARE. Além do HLA B27, tem sido encontrada uma associação com a aminopeptidase-1 do retículo endoplasmático (ERAP-1). Essas enzimas codificam proteínas envolvidas nas vias inflamatórias e/ou na apresentação e peptídeos (HOCHBERG et al., 2016). Os possíveis mecanismos moleculares para o papel da ERAP-1 na ARE incluem a formação de homodímeros de HLA B27 devido ao ineficiente carregamento de peptídeos ou à presença de Cys62 no HLA B27, ocorrendo uma apresentação inadequada de antígenos devido ao aparamento inadequado de peptídeos pela ERAP-1 (AGGARWAL; MISRA, 2015).

Quanto aos fatores ambientais, a maioria das evidências aponta um papel para os micróbios gastrointestinais. Biópsias ileal e colonoscopias em pacientes com ARE revelaram a presença de inflamação intestinal. Além disso, quase

metade dos pacientes apresenta resposta linfoproliferativa aumentada aos lisados de bactérias entéricas (AGGARWAL; MISRA, 2015).

Fisiopatogenia

Sznurkowska et al. (2018) afirmam que a patogênese da AIJ ainda não foi totalmente elucidada. Sabe-se que envolve a combinação de diversas células inflamatórias ativadas através de uma resposta dirigida contra auto-antígenos em indivíduos geneticamente predispostos. Kliegman et al. (2014) e Pires (2014) descrevem essa patologia como uma doença autoimune associada tanto na imunidade humoral como na mediada por células. Machado (2016) e Hahn e Kim (2010) acrescentam que, no tocante à imunidade humoral, há aumento de autoanticorpos, especialmente os antinucleares, produzidos por células B, e de fator reumatoide. Por outro lado, os Linfócitos T possuem papel central, e são recrutados para autoantígenos na sinóvia articular, sendo que ainda é desconhecida a natureza desses antígenos, embora alguns estudos cite as proteínas do choque térmico e o colágeno tipo II, e Lin et al. (2011) apontem a fibrilina, metaloproteinases de matriz e agreccan como auto antígenos importantes. A inflamação é adicionada com o consumo de complemento e deposição de imunocomplexo (KLIEGMAN et al., 2014; PIRES, 2014).

A sinovite inflamatória, resultado da ativação imunológica, é caracterizada por hipertrofia e hiperplasia vilosa, neoformação vascular - devido a liberação de fator de crescimento do endotélio vascular e osteopontina, com hiperemia e edema do tecido sinovial. A hiperplasia e o edema são caracterizados pela infiltração e presença em excesso de células, principalmente células inflamatórias, incluindo neutrófilos, plasmócitos, células dendríticas, plasmócitos, células mononucleares, plasmócitos, macrófagos, fibroblastos, células mesenquimais, osteoclastos, condrócitos, células sinoviais, e notória predominância de linfócitos T. O recrutamento dessas células pró-inflamatórias é mediado por citocinas, que de forma seletiva, atraem células T com perfil Th1 e Th17, produzindo substâncias pró-inflamatórias derivadas principalmente de monócitos, como IL-1, IL-2, IL-6, IL-17, interferon - γ , e TNF- α , e que são as citocinas predominantes na sinóvia dos pacientes com AIJ, além de inibir interleucinas anti-inflamatórias, especificamente as células de padrão Th2. Há, também, um desbalanço entre células T CD4+ e linfócitos T reguladores. (AGGARWAL; MISRA, 2015; HAHN; KIM, 2010; KLIEGMAN et al., 2014; LIN et al., 2011; PICARELLI, 2016; PIRES, 2014). Segundo Aggarwal e Misra (2015), os monócitos do sangue periférico e do líquido sinovial também demonstraram expressar níveis mais elevados de Receptores do tipo Toll (TLR) 2 e TLR-4, o que acarreta na maior produção de interleucinas e metaloproteinases (MMP). Hahn e Kim (2010) acrescentam que além da maior síntese e secreção das que com a ativação de células inflamatórias, há maior síntese e secreção de MMP, além da inibição de fatores que inibiriam essas endopeptidases, causando destruição e erosão progressiva de cartilagem articular e osso adjacente. Além disso, Kliegman et al. (2014) e Pires (2014) adicionam que com a manutenção da inflamação e proliferação de células inflamatórias é formado o "pannus", que consiste em um tecido resultante da proliferação dos sinovócitos, com invasão de células inflamatórias e angiogênese.

Assim, a patogênese imune do ARE envolve uma interação complexa de múltiplos fatores e células, levando ao aumento da produção de citocinas e dano tecidual (AGGARWAL; MISRA, 2015).

Manifestações clínicas

Os indivíduos com AIJ podem presenciar variáveis sintomas, sendo as principais características clínicas o edema persistente de uma ou mais articulações, limitação de movimentos e dor. Quando a articulação inflama, pode invadir líquido sinovial na cartilagem e no osso, provocando lesões articulares. A artrite é oligoarticular e assimétrica, e compromete inicialmente as articulações periféricas de membros inferiores e, sucessivamente, a coluna lombossacral e torácica, podendo evoluir para espondilite anquilosante (OLIVEIRA; SACCHETTI, 2017; PEREIRA, 2013).

Segundo Oliveira e Sacchetti (2017), a ARE é caracterizada pela entesite e artrite ou artrite e mais de dois dos seguintes critérios: história de dor inflamatória em articulações sacroilíaca e/ou coluna lombossacral, início em meninos maiores de 6 anos de idade, uveíte anterior aguda, antígeno HLA B27 positivo; história de espondilite anquilosante, artrite relacionada à entesite, sacroileíte com doença inflamatória intestinal, síndrome de Reiter em parente de 1º grau. As manifestações extra-articulares observadas são: entesite, doença inflamatória intestinal associada à artropatia, uveíte anterior aguda sintomática com hiperemia, fotofobia e dor recorrente, em geral unilateral. Pode evoluir com perda da visão quando persistente. Hilário e Len (2013) afirmam que crianças acometidas precocemente podem apresentar distúrbios de crescimento localizados, resultantes de lesão da cartilagem de crescimento, aumento da velocidade de ossificação, fusão prematura das fises e osteoporose, que podem ser generalizadas ou localizadas. Os critérios de exclusão da ARE são psoríase ou história de psoríase em parente de primeiro grau, presença de FR em duas ocasiões com intervalo mínimo de 3 meses e presença de forma sistêmica (MALIKI; SZTAJNBOK, 2016).

Diagnóstico

O diagnóstico da AIJ é essencialmente clínico e de exclusão, uma vez que não existem sinais, sintomas ou exames laboratoriais exclusivos desta entidade (OLIVEIRA; SACCHETTI, 2017; PEREIRA, 2013; SOARES, 2015). Contudo, segundo Soares (2015), alguns parâmetros podem ser usados para quantificar a intensidade da inflamação, a severidade da patologia, a eficácia do tratamento e o prognóstico. São eles:

- 1) contagem das células do sangue;
- 2) taxa de sedimentação de eritrócitos (TSE);
- 3) proteína C reativa (PCR);
- 4) imunoglobulinas;
- 5) FR;
- 6) ANAs;
- 7) peptídeos citrulinados anti-cíclicos;
- 8) anticorpos.

A enzima Adenosina Deaminase (ADA) tem sido estudada em pacientes com AIJ, visto que tem seus valores aumentados na fase ativa da doença, e aumenta na razão do número de linfócitos T (SOARES, 2015).

Oliveira e Sacchetti (2017) afirmam que na ARE as provas de fase aguda podem estar normais ou pouco elevadas, ANA e FR são negativos e o antígeno HLA-B27 é positivo em até 75% dos casos. A imagiologia oferece-nos a possibilidade de avaliar alterações e compará-las no tempo. A ressonância

magnética (RM) detecta alterações iniciais das articulações sacroilíacas, muitas vezes ainda não visíveis na radiografia simples. É usada também para descartar distúrbios intra-articulares que simulam doenças inflamatórias artríticas como sinovite pigmentada vilonodular ou hemangioma. Nos exames de imagem, erosão ou diminuição do espaço articular são fatores de pior prognóstico (MALIKI; SZTAJNBOK, 2016; OLIVEIRA; SACCHETTI, 2017). De acordo com Maliki e Sztajn bok (2016), o uso da ecografia revela a integridade da cartilagem, sendo esse exame e a RM os exames mais indicados para o diagnóstico de erosão e sinovite, para visualização do prognóstico e estimativa da eficácia dos tratamentos. Permitem também a detecção mais precoce de alterações no osso e cartilagem.

Diagnóstico diferencial

Os diagnósticos diferenciais são inúmeros devido a diversidade de manifestações da AIJ, os quais variam de acordo com o tipo de início da doença. Deve-se excluir as artrites inflamatórias e infecciosas, alterações osteoarticulares com origem em trauma, doenças sistêmicas com repercussão articular, entre outras. Algumas delas são as síndromes de mononucleose, leucemia e outras neoplasias, osteomielite, endocardite bacteriana, viroses, lúpus eritematoso sistêmico, febre reumática e febres de origem obscura de um modo geral (MALIKI; SZTAJNBOK, 2016; SOARES, 2015).

Tratamento

Segundo Soares (2015), o objetivo do tratamento da AIJ é controlar a doença em atividade, regularizar a função articular, garantir crescimento normal e prevenir lesões em longo prazo, assim como a insuficiência do paciente. A Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) (2017) expõe que, para tal, é essencial uma boa relação médico-paciente-família, visto que a terapêutica da doença é prolongada. Além disso, afirma que o tratamento deve ser individualizado e incluir a educação acerca da patologia, assim como controle da inflamação e da dor e prevenção de deformidades. O início deve ser precoce visando evitar comprometimentos irreversíveis. É relevante destacar ainda a importância do acompanhamento fisioterápico, psicológico, nutricional e por terapeutas ocupacionais na abordagem dos pacientes, tendo em vista a dificuldade de lidar com a doença e seu tratamento. Para Damasceno e Santos (2001), avaliações oftalmológica, ortopédica e odontológica periódicas também são essenciais. A AIJ pode ser controlada até o final da adolescência em muitos pacientes, porém, alguns podem desenvolver a doença crônica com períodos de melhora e piora que os acompanham na vida adulta (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2017).

Ainda para a SBR (2017), o tratamento depende do tipo de artrite, do paciente, do grau de atividade e de suas manifestações clínicas (sistêmica, articular ou ocular) e, segundo Damasceno e Santos (2001), sempre deve ser feito juntamente com as outras modalidades terapêuticas já citadas. A primeira opção para o tratamento inicial, na grande maioria dos casos, são os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) como Aspirina, Naproxeno, Ibuprofeno, Indometacina, Piroxicam, entre outros, muito úteis no controle da dor e do processo inflamatório. São usados diariamente (Tabela 1) e recomenda-se o uso após a alimentação para evitar efeitos adversos como náuseas, vômito e epigastralgia. Ainda de acordo com Sakamoto et al. (2013), aconselha-se utilizá-

los por curto período, pois estão relacionados a doença péptica e tubulopatia renal. A Indometacina, além do efeito antiinflamatório, atua muito bem no controle de vômitos e na pericardite da forma sistêmica da doença. O Naproxeno é efetivo e bem tolerado, além de possuir efeitos colaterais leves e reversíveis. Quanto ao Piroxicam, permite dose única diária com boa tolerância pelos pacientes (DAMASCENO; SANTOS, 2001).

Tabela 1- Anti-inflamatórios não hormonais utilizados no tratamento de pacientes com artrite idiopática juvenil.

	DOSE	TOMADAS
Aspirina	80-100mg/kg/dia	3 vezes/dia
Naproxeno	10-20mg/kg/dia	2 vezes/dia
Ibuprofeno	30-40mg/kg/dia	2-3 vezes/dia
Indometacina	1-3mg/kg/dia	3 vezes/dia
Proxicam	0-5-0,75mg/kg/dia	1 vez/dia

Fonte: SAKAMOTO et al. (2013).

Conforme Damasceno e Santos (2001), uso dos corticosteroides em doses altas (1 a 2 mg/kg/dia) é restrito na AIJ, utilizado apenas se manifestações extra articulares na forma de início sistêmico, poliartrite grave rapidamente progressiva com risco de limitações funcionais importantes, iridoclite persistente, doença de início oligoarticular persistente sem resposta aos AINES, artrite poliarticular que evoluiu com manutenção da artrite, dor de forte intensidade e uveíte com má resposta ao tratamento clínico. Além disso, pode ser feito através de injeções, injeções intra-articulares ou via sistêmica. O uso restrito se deve pelos efeitos colaterais conhecidos, como síndrome de Cushing, retardo no crescimento, catarata, imunossupressão e osteopenia. A injeção intra-articular (0,5 a 1 mg/kg para cada junta afetada) está indicada no comprometimento de uma ou duas articulações. A via endovenosa (metilprednisolona) pode ser utilizada em doses mais altas e por um menor período de tempo, além de reduzir possíveis efeitos indesejados como ganho rápido de peso, estrias, hipertensão arterial, aumento de pelos, maior suscetibilidade a infecções, osteoporose e retardo de crescimento. Deve-se evitar o uso desses medicamentos pela possibilidade do desenvolvimento de doenças linfoproliferativas com manifestações articulares (SAKAMOTO et al., 2013; SOARES, 2015; SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2017).

As drogas de base ou de segunda linha são utilizadas nos casos de inflamação persistente, ou seja, resposta inadequada aos antiinflamatórios após 1 a 2 meses de uso, ou nos casos em que a doença já se iniciou de forma mais grave, visando controlar ou cessar a inflamação. São conhecidos como medicamentos modificadores do curso da doença (DARMD) e são divididos em dois grupos: clássicos (Metotrexato, Azatioprina, Ciclosporina e Leflunomide) e agentes biológicos como os inibidores do TNF-alfa (Etanercept, Adalimumab, Infliximab, Golimumab, Certolizumabpegol), anti-interleucina 1 (Anakinra, Canakinumab, Rilonacept), anti-interleucina 6 (Tocilizumab, Rituximab e Tofacitinib) e CTLA4 Ig (Abatacept). Entre os medicamentos clássicos, citam-se, ainda, as drogas de ação lenta, como os antimaláricos (hidroxicloroquina e difosfato de cloroquina), sais de ouro, D-penicilamina (DPA) e a sulfassalazina. Eles possuem um período de latência de 1 a 6 meses, são eficazes e devem ser usadas por um tempo mínimo de 2 anos. A tendência atual é iniciar o tratamento

associando AINES com as drogas de ação lenta, visto que o prognóstico da doença não se mostrou tão satisfatório quanto se pensava, de acordo com estudos controlados. Os mais utilizados são Metotrexato (imunossupressor), Sulfassalazina e Hidroxicloriquina (DAMASCENO; SANTOS, 2001; SOARES, 2015; SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2017).

Sulfassalazina

Tem início de ação mais rápido que as outras drogas da mesma classe (6 a 8 semanas), é segura e eficaz para o tratamento da artrite poli ou oligoarticular marcado por artrite e entesite, tendo ou não acometimento de articulações sacroilíacas e da coluna vertebral. Entretanto, é contra indicada quando a patologia tem início sistêmico. É administrada duas vezes ao dia, sendo a dose de 30-60 mg/kg/dia (dose máxima: 2000mg/dia). Seus efeitos adversos mais frequentes são gastrointestinais, como náuseas, vômitos e dor abdominal. Pode ocorrer também erupção cutânea, azospermia e leucopenia reversíveis. Exames hematológicos periódicos (a cada 3 meses) devem ser realizados (DAMASCENO; SANTOS, 2001; SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2017).

Sais de ouro

Para Damasceno e Santos (2001), o ouro intramuscular possui duas apresentações (aquoso ou oleoso) e eficácia ao redor de 50%, além de toxicidade variando de 20 a 50%. É administrado em injeções de 1 mg/kg/semana (dose máxima de 50 mg/dose) por um período de 20 semanas, sendo que, de acordo com a resposta do paciente, os intervalos entre as injeções vão aumentando gradativamente para 15 a 30 dias. Seus efeitos colaterais consistem em reações vasomotoras como hiperemia facial, cefaleia, cansaço, náuseas, fraqueza, sudorese, tonturas, exacerbações dos sintomas articulares, discrasias sanguíneas, reações mucocutâneas, infiltrado pulmonar e proteinúria. Hemograma, função renal, urinálise e exame clinic complete devem ser feitos periodicamente (DAMASCENO; SANTOS, 2001).

D-Penicilamina

É administrada pela manhã e em jejum, sendo que a dose de 10 mg/kg/dia é atingida pelo aumento da dose inicial a cada 2 a 3 meses. Geralmente, é utilizada por um período de 3 anos. Seus efeitos adversos são principalmente gastrointestinais (náuseas e alterações do paladar), mas também são descritos erupções cutâneas e prurido (que cessam com a suspensão da medicação ou redução de sua dose), toxicidade medular (leucopenia e trombocitopenia), renal (proteinúria) e desenvolvimento de outras doenças autoimunes como lupus eritematoso sistêmico e pênfigo (DAMASCENO; SANTOS, 2001).

Metotrexato

De acordo com a SBR (2017), é usado na terapia inicial da AIJ pela sua eficácia, facilidade posológica (uma vez por semana, via oral ou subcutânea), segurança e baixo custo. Sua dose é de 5 a 30 mg/m² ou 0,15 a 1 mg/kg. É utilizado no subtipo oligoarticular persistente com acometimento de punhos, tornozelos e quadris que não responde de forma adequada aos AINES ou com injeções intra-articulares de corticoide e para todos os pacientes com o tipo poliarticular. Apesar de ser bem tolerado e seguro, pode levar a ulceração oral,

mucosite, náuseas, vômitos, diarreia, supressão medular, hepatotoxicidade, toxicidade hematológica, leucopenia, anemia e infecções bacterianas e, por isso, é essencial a realização de exams laboratoriais periódicos (hemograma e dosagem de enzimas hepáticas) a cada 2 ou 3 meses para detecção precoce dessas possíveis alterações. Além disso, Segundo Damasceno e Santos (2001), ao se planejar o tratamento, deve ser feita radiografia de torax. A administração conjunta com ácido fólico (1 mg/dia) parece reduzir os efeitos colaterais sem prejudicar a ação do medicamento (SOARES, 2015; SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2017).

Hidroxicloroquina

Como já dito anteriormente, é um antimalárico, administrado por via oral na dose de 5 a 7 mg/kg/dia, uma vez ao dia, no subtipo oligoarticular sem acometimento de punhos, tornozelos e quadris e refratários ao tratamento com AINES. São necessários 3 a 6 meses para avaliar sua eficácia sendo que, se não houver resposta após esse período, outro medicamento deve ser utilizado. Os principais efeitos adversos são oculares (ceratopatia por deposição da droga na cornea, degeneração macular) e, por isso, é essencial a realização de exams oftalmológicos semestrais como fundo de olho, campimetria e diferenciação de cores. Devido a esses efeitos, não deve ser utilizado por mais de 2 anos. Não se recomenda o uso em menores de 7 anos, pois a toxicidade ocular pode ser assintomática (DAMASCENO; SANTOS, 2001; SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2017).

Ciclosporina

Utilizada na AIJ sistêmica severa resistente ou dependente de elevadas doses de corticosteroides (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2017).

No que diz respeito às terapias biológicas, estão sendo utilizadas por via subcutânea ou endovenosa, nos pacientes com má resposta aos medicamentos clássicos. Apresentam alguns efeitos adversos como infecções oportunistas (principalmente virais), tuberculose, desordens inflamatórias, desordens dismielínicas, doenças inflamatórias da medula óssea, psoríase, uveíte e hipersensibilidade, seja no local de aplicação ou sistêmica. Por isso, todo paciente que for iniciar o uso dessas terapias deve ser investigado previamente para tuberculose por raio X de tórax e PPD (teste tuberculínico). A limitação está em seu custo elevado (SOARES, 2015; SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2017).

Inibidores do TNF-alfa

Conforme Soares (2015), o Etarnecept é o mais utilizado, sendo indicado para tratar artrite poliarticular moderada a grave em crianças maiores de 2 anos. De acordo com Damasceno e Santos (2001), é administrado por via subcutânea na dose de 0,4 mg/kg (dose máxima de 25mg), duas vezes por semanas e paradas por 72 a 96 horas. Seus efeitos colaterais são reações no local de aplicação, infecção, dor abdominal, náuseas, vômitos e cefaleia. Não deve ser utilizada em pacientes com infecções ativas, de repetição ou em pacientes alérgicos ao medicamento ou seus componentes. O Adalimumab é um anticorpo monoclonal de administração subcutânea que possui a mesma indicação da medicação anterior, porém só pode ser usado em crianças maiores de 4 anos.

Por sua vez, o Infliximab, que também é um anticorpo monoclonal, é administrado via endovenosa e possui indicação na doença poliarticular persistente (SOARES, 2015). Um estudo mostrou a eficácia deste mesmo medicamento par tratamento de ARE (GOWDIE; TSE, 2012).

Anti-interleucina 1

A Anakinra geralmente é utilizada como primeira escolha no tratamento inicial da artrite sistêmica ativa, sendo que sua administração sistêmica se mostrou melhor do que a articular na doença avançada. Seu uso é subcutâneo, sendo iniciado com uma dose de 1-2 mg/kg/dia podendo chegar a 8 mg/kg/dia. Seus efeitos adversos consistem em dor onde se aplicou a injeção, toxicidade hepática e neutropenia. O Canakinumab é usado em pacientes maiores de 2 anos que apresentam a doença ativa. Geralmente é prescrito quando o tratamento com corticóides, metotrexato e outros agents biológicos não surtiram resposta adequada. Seu uso também é subcutâneo e sua dose é 4 mg/kg, 1 vez ao mês. O Rinolacept não é indicado na terapia inicial dos pacientes com a doença sistêmica em decorrência de seus efeitos colaterais como infecções pulmonares e gastrointestinais virais e reações no local da injeção (SOARES, 2015).

Anti-interleucina 6

O Tocilizumab é indicado no tratamento de crianças maiores de 2 anos que possuem artrite sistêmica ou poliarticular e também é prescrito como alternativa de tratamento em artrite sistêmica refratária ao uso de inibidores de TNF-alfa e anti-interleucina 1. É de uso intravenoso e sua dosagem é 8mg/kg a cada 2 semanas em menores de 30kg e 12 mg/kg a cada 2 semanas em maiores ou iguais a 30kg. Quanto ao Rituximab, não é muito utilizado na AIJ e sim na artrite reumatóide em adultos. Porém, pode ser indicado na artrite poliarticular quando os outros esquemas terapêuticos falharam e deve ter seu uso iniciado o mais precoce possível. Por fim, o Tofatinib é um inibidor da enzima tirosinaquinase e, normalmente, é prescrito para tartar artrite reumatóide (SOARES, 2015).

Abatacept

É uma proteína de fusão recombinante capaz de bloquear a ativação de células T, sendo utilizado na artrite poliarticular moderada e severa refratária ao tratamento com inibidores de TNF-alfa por 4 meses. Indicado para maiores de 6 anos, sendo medicação segura e bem tolerada (SOARES, 2015).

Por fim, o tratamento da uveíte anterior, segundo Naz et al. (2013), é inicialmente feito com o uso de glicocorticóides, seja tópico ou injeção intraocular. Caso não haja resposta esperada, Kahn (2013) afirma que a terapêutica deve ser feita com DARMD's, como metotrexato e com os agentes biológicos, como os bloqueadores de TNF-alfa.

Evolução/Complicações

A AIJ é uma patologia heterogênea, de prognóstico e cursos variáveis dependente de seu modo de surgimento, forma clínica, gravidade, precocidade e eficácia de diagnóstico e tratamento (DAMASCENO; SANTOS, 2001; SAKAMOTO et al., 2013).

De acordo com Damasceno e Santos (2001), sabe-se que a maioria das crianças permanece com a doença em atividade por longos períodos, mesmo

estando na vida adulta. Atualmente, o método de avaliação da evolução da doença mais utilizado pelos médicos que cuidam de crianças com AIJ é o Questionário de Avaliação de Saúde em Crianças (CHAQ, do inglês). Esse questionário é formado por 8 componentes básicos (vestir-se, levantar-se, alimentar-se, caminhar, higiene pessoal, alcançar, apreender objetos, outras atividades) divididos em 30 perguntas, sendo que a cada pergunta é atribuído um escore de 0 a 3. Ao final, faz-se a média aritmética dos maiores escores de cada componente. O paciente é considerado sem incapacidade funcional quando a mediana do CHAQ for 0, com incapacidade funcional leve se igual a 0,13, incapacidade funcional leve a moderada quando igual a 0,63, incapacidade funcional moderada quando igual a 1,75 e incapacidade funcional grave se entre 2 e 3 (ALMEIDA, 2008).

O prognóstico da artrite relacionada à entesite varia entre os pacientes, porém tende a ser persistente, principalmente se ocorrer acometimento das articulações sacroilíacas e coluna vertebral. Alguns pacientes podem entrar em remissão (SAKAMOTO et al., 2013). Weiss (2013) afirma que estudos sugeriram que as crianças portadoras de ARE são menos propensas a inativar a doença após 1 ano de tratamento, se comparada aos outros tipos de AIJ. Ademais, a autora acrescenta que a ARE é mais associada com pior qualidade de vida, maior intensidade de dor e menor função da articulação, sendo a positividade do HLA-B27, a tarsite, a artrite do quadril e a idade mais avançada no início da patologia estão associadas a pior prognóstico.

Por fim, segundo Sakamoto et al. (2013), ao redor de 30% dos pacientes poderão desenvolver atividade inflamatória na vida adulta, sendo importante ressaltar que a AIJ é diferente da artrite reumatoide do adulto.

CONCLUSÃO

Pretende-se com esta revisão ressaltar a Artrite relacionada à Entesite, já que a mesma faz parte das patologias reumáticas mais comuns na pediatria. Portanto, há a necessidade de maior conhecimento dos profissionais da área da saúde sobre esta patologia, propiciando um diagnóstico precoce, escolha do tratamento adequado e prevenção de morbidade.

A artrite relacionada à Entesite, assim como os outros subtipos de AIJ, se não tratada, apresenta alta taxa de morbidade e, por isso, uma terapia correta é importante para boa qualidade de vida e melhora clínica do paciente.

Por essa razão, o estudo contribui para o conhecimento a respeito da Artrite relacionada à Entesite, auxiliando profissionais da saúde no diagnóstico da enfermidade e favorecendo, principalmente, a escolha apropriada do tratamento e diagnóstico precoce.

REFERÊNCIAS

AGGARWAL, A.; MISRA, D. P. Enthesitis-related arthritis. **Clinical Rheumatology**, v. 34, n. 11, p. 1839-1846, 2015.

ALMEIDA, R.G. **Classificação e evolução clínica dos pacientes com Artrite Idiopática Juvenil em um serviço de referência no Rio de Janeiro**. 2008. 115p. Tese (Pós-Graduação em Saúde da Criança e da Mulher) – Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2008.

DAMASCENO, R.P.; SANTOS, F.P.S.T. Artrite Reumatóide Juvenil. In: MOREIRA, C.; CARVALHO, M.A.P. (Org.). **Reumatologia: diagnóstico e tratamento**. 2. ed. Rio de Janeiro: Medsi, 2001, p.563-580.

DE MORAES, A.J.P. et al. **Artrite idiopática juvenil: diagnóstico**. Projeto Diretrizes. Associação Médica Brasileira e Sociedade Brasileira de Reumatologia. Out 2012.

FERRIANI, V. P. L. Artrite Idiopática Juvenil. In: VOLTARELLI, J C. (Org.). **Imunologia Clínica na Prática Médica**. São Paulo: Atheneu, 2008, v. 1, p. 637-649.

GOWDIE, P. J.; TSE, S. M. L. Juvenile Idiopathic Arthritis. **Pediatr Clin N Am**, v. 59, n. 2012, p. 301-327, Toronto, 2012.

HAHN, Y.; KIM, J. Pathogenesis and clinical manifestations of juvenile rheumatoid arthritis. **Korean Jornal Pediatrics**, v.53, n.11, p.921-930, 2010.

HILÁRIO, M. O. E.; LEN, C. A. Artrite idiopática juvenil (AIJ). In: MORAIS, M. B.; CAMPOS, S. O.; HILÁRIO, M. O. E. **Pediatria: Diagnóstico e Tratamento**. Barueri, SP: ed. Manole, 2013. p. 1181 – 1186.

HOCHBERG, M. C. et al. Comparison of the efficacy of the tumour necrosis factor alpha blocking agents adalimumab, etanercept, and infliximab when added to methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. **Ann Rheum Dis**, v. 62, n. 2, p. 13-16, 2003.

KAHN, P. Juvenile idiopathic arthritis - what the clinician needs to know. **Bulletin of the Hospital for Joint Diseases**, v. 71, n. 3, p.194-199, 2013.

LIN, Y. et al. The pathogenesis of oligoarticular/polyarticular vs systemic juvenile idiopathic arthritis. **Autoimmunity Reviews**, v. 10, n. 8, p. 482-489, Jun 2011.

MACHADO, S. H. **Ultrassonografia pélvico-abdominal na avaliação dos marcos puberais em meninas com artrite idiopática juvenil**. 2016. 83p. Tese (Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2016.

MALIKI, A. D.; SZTAJNBOK, F. R. Artigo de revisão Artrite Idiopática Juvenil: atualização. **Hupe**, v.15, n. 2, p. 140-145, Jun 2016.

MANNERS, P. J. et al. Worldwide prevalence of juvenile arthritis why does it vary so much?. **The Journal of rheumatology**, v. 29, n. 7, p. 1520-1530, 2002.

NAZ, S. et al. Juvenile Arthritis. **Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan**, Carash, v. 23, n. 6, p. 409-412, 2013.

OLIVEIRA, S. K. F.; SACCHETTI. S. B. Artrite idiopática juvenil. In: BURNS. D. A. R. et al. **Tratado de Pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria**. Barueri, SP: ed. Manole, 2017. p. 1773 – 1779.

PEREIRA. T. J. D. **Manifestações orofaciais da Artrite Idiopática Juvenil: revisão da literatura e caracterização clínica**. 2013, 25 f. Tese (Mestre em Medicina Dentária). Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal.

PICARELLI, M. M. C. **Avaliação da rigidez arterial e comprimento de telômeros na Artrite Idiopática Juvenil**. 2016. 85p. Dissertação (Mestrado em Medicina) – Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Mar 2016.

PIRES, C. F. **Estudo do HLA-Dr e HLA-DQ em pacientes piauienses com Artrite Idiopática Juvenil**. 2016. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2016.

RAMOS, V. C. S. et al. Caracterização epidemiológica, clínica e laboratorial de 100 crianças com artrite reumatóide juvenil. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 24, n. 4, p. 335-342, 2006.

RAVELLI, A. **Handbook of Juvenile Idiopathic Arthritis**. Springer International Publishing Switzerland. Australasian Drug Information Service – Adis. Ebook. Auckland. 2016.

RAVELLI, A; MARTINI, A. Juvenile idiopathic arthritis. **Lancet**, n. 369, p. 767-778, 2007.

ROBAZZI, T.C.M.V. et al. Dois pares de irmãos com artrite idiopática juvenil (AIJ): relato de casos. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 55, n. 1, Rio de Janeiro, 2015.

SAKAMOTO, A.P. et al. Artrite Idiopática Juvenil. **Pediatria Moderna**, São Paulo, v.49, n. 9, p. 398-402, Set. 2013.

SAURENMANN, R. K et al. Epidemiology of Juvenile Idiopathic Arthritis in a Multiethnic Cohort. **American College of Rheumatology**, v. 56, n. 6, p. 1974-1984, Jun 2007.

SOARES, A. R. C. **Artrite Idiopática Juvenil da etiologia ao tratamento**. 2015, 67f. Tese (Mestre em Medicina Dentária) – Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2015.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA. **Artrite Idiopática Juvenil**. São Paulo: 2017.

SZNURKOWSKA, K. et al. Peripheral regulatory T cells and anti-inflammatory cytokines in children with juvenile idiopathic arthritis. **Acta Biochimica Polonica**, v. 65, n. 1, p. 119-123, 2018.

WEISS, P. F. Diagnosis and treatment of enthesitis-related arthritis. **Adolesc Health Med Ther**, v.3, p. 67-74, 2012.

WEISS, P. F. Evaluation and Treatment of Enthesitis-Related Arthritis. **Curr Med Lit Rheumatol**. 2013; 32(2): 33–41.

ZANETTE, C. A. et al. Síndrome metabólica e artrite idiopática juvenil. **Rev Bras Reumatol**, v. 50, n. 2, p. 190-204, 2010.