

Artrite Idiopática Juvenil: um estudo sistemático acerca da terapia farmacológica

Luis Eduardo Rodrigues Pereira, Luiza Oliveira Rodrigues, Luiz Fernando Carvalho Camapum, Ludmyla Assunção de Paula, Isabela Oliveira Tanios, Jorge Gomes Pereira Júnior, Isaac Dias Mota, Mariana Azevedo Oliveira, Jeefferson Cordeiro de Melo, Larissa Kauane Morais Silva, Felipe Alencar Fialho Bringel, Beatriz Torriani Lemos, Beatriz dos Santos Grossi Araujo, Emanuel Sousa Fernandes, Higina Cristina da Silva Araújo, Emanuele Cristine Santos Marinho, Eloismaile Leite Ferraz

ARTIGO DE REVISÃO

RESUMO

O objetivo deste artigo é elucidar, através da literatura, a eficácia, os benefícios, adesão e limitações do tratamento medicamentoso da Artrite Idiopática Juvenil. Para que isso fosse possível, foi realizada uma revisão sistemática, utilizando a base de dados PubMed, selecionando artigos científicos confiáveis e atualizados, publicados entre os anos de 2014 e 2024. Através do presente estudo, foi possível concluir que a artrite idiopática juvenil é um grupo heterogêneo de doenças que pode comprometer a qualidade de vida dos pacientes. Portanto, seu tratamento deve ser multifatorial e pensado de acordo com o contexto clínico de cada paciente, nos efeitos adversos das medicações e no perfil social e na adesão terapêutica.

Palavras-chave: Artrite Idiopática Juvenil, Tratamento, Eficácia, Reumatologia pediátrica.

Juvenile Idiopathic Arthritis: a systematic study of pharmacological therapy

ABSTRACT

The objective of this article is to elucidate, through the literature, the efficacy, benefits, adherence and limitations of drug treatment for Juvenile Idiopathic Arthritis. To make this possible, a systematic review was carried out, using the PubMed database, selecting reliable and up-to-date scientific articles, published between the years 2014 and 2024. Through the present study, it was possible to conclude that juvenile idiopathic arthritis is a heterogeneous group of diseases that can compromise the quality of life of patients. Therefore, its treatment should be multifactorial and designed according to the clinical context of each patient, the adverse effects of the medications, and the social profile and therapeutic adherence.

Keywords: Juvenile Idiopathic Arthritis, Treatment, Efficacy, Pediatric Rheumatology.

Dados da publicação: Artigo recebido em 30 de Abril e publicado em 21 de Junho de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n6p1527-1543>

Autor correspondente: Luis Eduardo Rodrigues Pereira - luis.erp@discente.ufma.br

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

A Artrite Idiopática Juvenil (AIJ) é uma doença crônica, com grande potencial de causar deformidades e limitações físicas. Acomete crianças e adolescentes abaixo dos dezesseis anos de idade, configurando a doença autoimune mais comum da infância¹. A AIJ é considerada uma condição complexa e desafiadora dentro da pediatria, visto que a etiologia é indeterminada e as manifestações clínicas são capazes de causar danos não só articulares, mas também sistêmicos². A AIJ pode ser entendida como uma designação que engloba um grupo de doenças inflamatórias, podendo se subdividir em diversos subtipos, como oligoarticular, poliarticular com fator reumatoide positivo ou negativo, sistêmica, indiferenciada, psoriática ou associada a entesite. Tais classificações são baseadas no número de articulações envolvidas pela doença e a presença ou ausência de condições sistêmicas, a exemplo o exantema, hepatoesplenomegalia, serosite e febre intermitente³.

As repercussões da AIJ duram mais de 6 semanas, por isso ela é uma doença considerada crônica na Reumatologia. Além do comprometimento articular, outras condições podem ser vistas, como a inflamação intraocular, denominada uveíte, a manifestação extra-articular mais comum da AIJ^{2,4}.

O diagnóstico da AIJ é essencialmente clínico, baseado em exames de imagem, coletas laboratoriais, persistência dos sintomas da criança e a avaliação criteriosa realizada por um reumatologista pediátrico^{2,3}. A AIJ, especialmente do subtipo sistêmico, pode ser causadora de sequelas e a complicações que causam risco à vida das crianças acometidas, como doenças pulmonares e envoltimentos renais³. Por isso, o diagnóstico deve ser rápido e preciso para o tratamento ser aplicado, com o objetivo de prevenir mau prognóstico.

O tratamento da AIJ era gerenciado por medicamentos limitados, como os anti-inflamatórios não esteroides, corticoides e o Metotrexato². No entanto, nos últimos anos, houve um grande avanço no tratamento da AIJ com o surgimento das Drogas Antirreumáticas Modificadoras de Doença (DARMD) e dos imunobiológicos, como os anti-TNF, pois são medicamentos que reduzem a atividade inflamatória da doença e previnem limitações físicas causadas pelas deformidades nas crianças acometidas¹. As

novas terapias demonstraram eficácia no que tange ao controle dos sintomas, à prevenção do dano articular e, conseqüentemente, na diminuição dos riscos de alterações no crescimento e desenvolvimento das crianças, condição crítica e temida que pode ser causada pela AIJ².

Por fim, pelo avanço farmacológico e a necessidade de elucidar a eficácia do tratamento da AIJ, este trabalho se justifica. O objetivo desta revisão sistemática da literatura é revelar informações concretas acerca da terapia da AIJ, trazendo seus benefícios, malefícios, adesões e limitações. Com isso, busca-se contribuir com o manejo clínico das crianças afetadas pela AIJ, além de atualizar e capacitar cientificamente os profissionais da área da saúde.

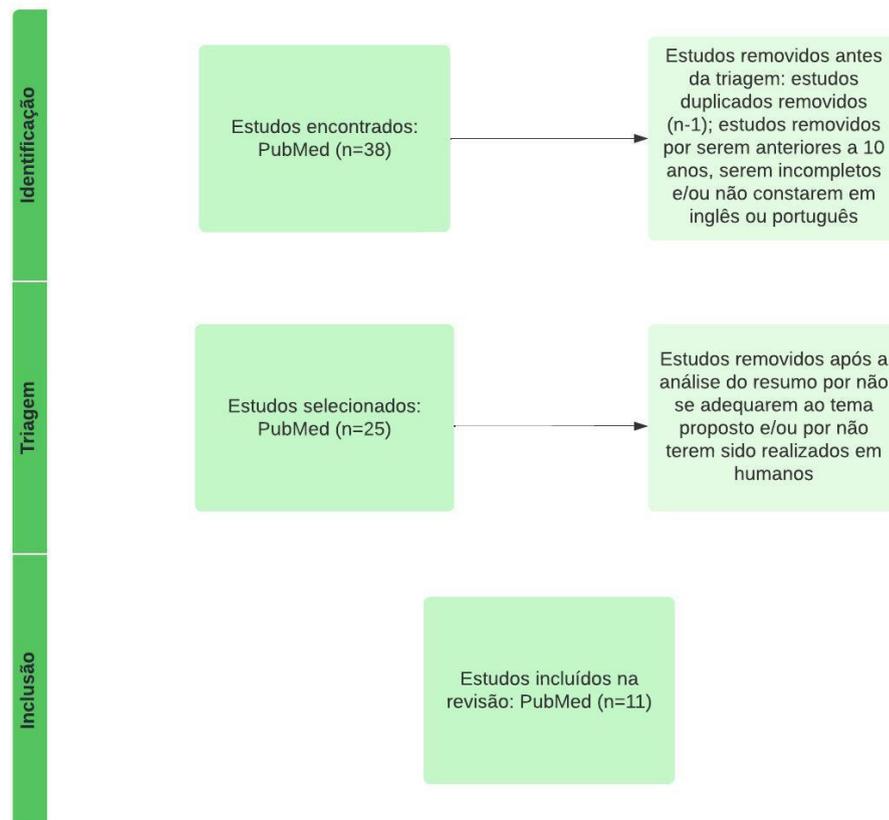
METODOLOGIA

Para realizar este trabalho, investigando detalhes acerca da terapia medicamentosa da Artrite Idiopática Juvenil, foi empregada uma metodologia sistemática, de forma abrangente e com critérios rigorosos. Utilizando a base de dados PubMed, os autores empregaram descritores relacionados ao tema proposto, como “artrite reumatoide juvenil”, “tratamento” e “adesão”.

A seleção dos artigos foi baseada em critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos, os quais foram: a) incluir trabalhos escritos em português e/ou inglês; publicados entre os anos de 2014 e 2024; b) excluir trabalhos publicados anteriormente a 2014; realizados em animais; duplicados; incompletos ou indisponíveis; sem relações com o tema desta revisão. Os autores não impuseram qualquer limite acerca do tipo de estudo dos artigos selecionados, sendo incluídos trabalhos de revisão, relatos de casos, entre outros.

Com o intuito de garantir a confiabilidade dos resultados, os dois autores responsáveis pela seleção dos artigos realizaram a triagem de forma independente e, posteriormente, reuniram-se para garantir a integridade e a validade de todos os artigos selecionados. Apenas depois dessa avaliação os dados dos artigos que compuseram este trabalho foram coletados, analisados e tabulados.

A revisão sistemática foi realizada utilizando o método PRISMA para a identificação, triagem e inclusão dos artigos. O processo de seleção pode ser visto na figura a seguir:

Figura 1. Fluxograma PRISMA

Fonte: fluxograma elaborado pelos próprios autores.

RESULTADOS

A análise dos estudos selecionados revelou uma variedade de informações relacionadas ao tratamento medicamentoso da Artrite Idiopática Juvenil. Dados como ano de publicação, autoria, título, tipo de estudo e resultados foram tabulados e discutidos posteriormente.

Tabela 1. Artigos selecionados

Ano	Autores	Título	Tipo de estudo	Resultados
2017	Adriano, LA; <i>et al.</i>	Medication adherence in patients with juvenile idiopathic arthritis	Estudo transversal	Aplicando um questionário direcionado, o estudo mostrou que a maioria dos pacientes adere ao tratamento de maneira moderada ou baixa. Entre os motivos para isso

				estão o esquecimento do horário, descuido em relação a um fármaco importante, ineficácia referida à droga e irregularidade para receber o medicamento.
2016	Cunha, ALG; et al.	Intra-articular injection in patients with juvenile idiopathic arthritis: factors associated with a good response	Estudo retrospectivo	A infiltração intra-articular de corticosteróides é bastante usada atualmente na artrite idiopática juvenil. Neste estudo retrospectivo, 70,4% apresentaram uma boa resposta a esse tratamento, sendo que os fatores de bom prognóstico foram o diagnóstico precoce da doença, presença de uveíte em algum momento no curso da AIJ e em articulações específicas (joelhos, pulsos e cotovelos). O tratamento se mostrou seguro.
2015	Tavares, ACFMG; et al.	Síndrome de ativação macrofágica em paciente com artrite idiopática juvenil sistêmica	Relato de caso	Paciente do sexo feminino de nove anos com artrite idiopática juvenil iniciou quadro de febre, dor, vômitos e disfunção hepática. O diagnóstico de síndrome de ativação macrofágica foi feito pelo mielograma e o tratamento inicial com corticoides e ciclosporina foi feito, entretanto a paciente piorou. Pensando em associação com o vírus Epstein-Barr, o tratamento foi alterado para dexametasona, etoposide e ciclosporina. A paciente evoluiu bem, evidenciando a importância de se diagnosticar e tratar corretamente uma doença que tem associação direta com a AIJ, já que ela pode gerar vários gatilhos, e o perfil imunodeprimido dela ser um fator de risco para a infecção viral.
2020	Machado, SH; et al.	Height and sexual maturation in girls with juvenile idiopathic arthritis	Estudo transversal	O tratamento com glicocorticoides na artrite idiopática juvenil é usualmente utilizado, contudo, os altos níveis desses medicamentos inibem o crescimento ósseo e agem diretamente na placa de crescimento, de modo que os pacientes com AIJ são mais baixos do que os sem outras doenças. Igualmente, essas drogas proporcionam alterações na secreção de hormônio do crescimento e gonadotrofinas, resultando em atraso puberal nas crianças com AIJ.

2017	Fraga, MM; et al.	Percepção e enfrentamento da dor em crianças e adolescentes com fibromialgia juvenil e artrite idiopática juvenil poliarticular	Estudo transversal	Em um ambulatório especializado, foram incluídos 100 pacientes com idades entre 8 e 18 anos, dos quais 50 tinham diagnóstico de AIJ. As crianças e os pais atribuíram notas às dores sentidas na semana anterior à entrevista. A dor dos pacientes com AIJ foi relatada como transitória, por alguns minutos ao acordar e para iniciar atividade física. Em muitos casos, os pacientes com AIJ apresentam pouca ou nenhuma dor, especialmente quando o tratamento é realizado logo ao diagnosticar a doença de forma adequada e atualizada.
2017	Brunelli, JB; et al.	Latent tuberculosis infection screening in juvenile idiopathic arthritis patients preceding anti-TNF therapy in a tuberculosis high-risk country	Estudo coorte retrospectivo	Foi realizado o rastreamento à procura de infecção latente por tuberculose em 69 pacientes portadores de AIJ e que recebiam tratamento com pelo menos um anti-TNF. 3 pacientes tiveram o rastreamento positivo com o teste tuberculínico e foram tratados preventivamente com isoniazida por 6 meses. A baixa prevalência de testes positivos no rastreio pode ser explicada pela menor incidência de tuberculose em crianças e pelo fato da maioria usar o Etanercept, anti-TNF que reduz menos a imunidade contra o bacilo.
2017	Fonseca, MB; et al.	Sinais e sintomas das doenças reumáticas como primeira manifestação do câncer pediátrico: implicações diagnósticas e prognósticas	Estudo retrospectivo	O objetivo do estudo foi revelar as manifestações clínicas, diagnóstico e o tratamento das crianças com doenças neoplásicas que inicialmente foram diagnosticadas como doenças reumáticas. Concluiu-se, com a avaliação dos prontuários de 250 casos, que sintomas incluindo dor óssea noturna de forte intensidade, febre, perda de peso, astenia, linfonodomegalia e hepatoesplenomegalia são condições sugestivas de neoplasias e devem estas serem consideradas diagnóstico diferencial das doenças reumáticas, pois as neoplasias também podem estar associadas a queixas musculoesqueléticas.
2017	Frittoli, RT; et al.	Effects of the use of growth hormone in children	Revisão sistemática	Pacientes com AIJ frequentemente cursam com crescimento inadequado e baixa estatura em função da doença

		and adolescents with juvenile idiopathic arthritis: a systematic review		e dos efeitos dos medicamentos usados no seu tratamento. A revisão conduzida incluiu 17 estudos longitudinais e 3 relatos de caso e, como resultado, mostrou que a terapia com GH foi eficiente em sua maioria (80% dos artigos), porém com efeitos colaterais observados (intolerância à glicose e possível evolução para diabetes, deformidades ósseas, osteonecrose, reativação da doença e altura final baixa). Portanto, a terapia ainda precisa ser melhor estudada e a dose do hormônio deve ser prescrita corretamente.
2016	Weelden, MV; et al.	Uso de substâncias e função sexual na artrite idiopática juvenil	Estudo transversal	O objetivo do estudo foi investigar o uso de álcool, tabaco e/ou drogas ilícitas em pacientes adolescentes com AIJ. Para isso, 54 adolescentes com AIJ foram abordados e recrutados para este estudo. Concluiu-se que existe um alto risco de uso abusivo e dependência de substâncias em paciente com AIJ, além de maior propensão a ter relações sexuais.
2015	Sakamoto, AP; et al.	Uso de rituximabe em adultos jovens com diagnóstico de artrite idiopática juvenil refratária ao tratamento convencional: relato de 6 casos	Relatos de casos	Nesses seis relatos de casos, o rituximabe foi utilizado em adultos jovens com o diagnóstico de artrite idiopática juvenil refratária a outros tratamentos convencionais. Todos responderam ao tratamento em 6 a 12 meses, contudo em três isso não foi mantido e, em função da gravidade e refratariedade da doença, foram encaminhados para o transplante de medula óssea. Portanto, o rituximabe mostrou-se como um bom fármaco para tratamentos refratários de AIJ. Entre os efeitos colaterais, destaca-se a reação infusional, pois ela obriga a descontinuação do medicamento.
2017	Lopes, FPPL; et al.	Redução da ativação e do recrutamento de linfócito CD3 com o uso de anticorpo anti-TNF-alfa: avaliação da resposta clínica e cintilográfica com 99mTc-OKT3 em paciente com artrite idiopática juvenil	Relato de caso	Uma paciente do sexo feminino de 16 anos possuía uma artrite idiopática juvenil sistêmica e de curso poliarticular bastante grave e refratária a vários tratamentos. Optou-se por iniciar o tratamento com anti-TNF-alfa. Foi realizado, antes da iniciação do fármaco, uma cintilografia com 99mTc-OKT3, um radiotraçador que detecta o

				comprometimento inflamatório e com especificidade para linfócitos T CD3, que mostrou alta atividade da doença. Após dez meses de tratamento, a paciente apresentou melhora clínica e o exame demonstrou que houve diminuição da atividade inflamatória. Contudo, ela ainda estava presente e a terapia foi continuada.
--	--	--	--	--

Fonte: elaborada pelos autores.

A Artrite Idiopática Juvenil (AIJ) é um grupo heterogêneo de doenças da infância que engloba artrite de causa desconhecida com pelo menos seis semanas de duração e com início antes dos 16 anos⁵. É, portanto, uma enfermidade crônica, inflamatória e mediada por várias citocinas (interleucina 6, fator de necrose tumoral alfa - TNF -, interleucina 1 beta) que podem afetar o organismo todo⁶.

É a doença reumática mais prevalente em crianças e adolescentes⁷ e que possui diversos subtipos: oligoarticular (quando afeta menos de 5 articulações e com incidência de 50 a 60% dos casos), poliarticular (quando afeta 5 ou mais articulações e com incidência de 30 a 35%) e sistêmica (10 a 20%)⁸. A AIJ causa dores, redução da qualidade de vida e até mesmo incapacidade funcional⁹.

Em relação a dor, um achado frequente, 86% das crianças com a doença apresentam dor leve e/ou moderada que impactam na qualidade de vida. A percepção da dor é um processo pelo qual o organismo interpreta e organiza as sensações para atribuir um significado. A dor e a sua percepção não estão relacionadas diretamente com a atividade da doença, mas sim a um conjunto de fatores, como experiências prévias, contexto social, estado emocional, raça, sexo e idade do paciente. Entrevistas realizadas com crianças diagnosticadas com AIJ tratada corretamente logo após o diagnóstico, a dor relatada é pouca ou irrelevante, de característica transitória, mais frequente pela manhã^{10,11}.

A partir disso, entende-se que o tratamento da AIJ deve controlar a inflamação e prevenir perdas prematuras de cartilagem, função articular e garantir uma vida mais digna. A terapêutica é multifatorial e envolve a combinação de fisioterapia, educação do paciente e da família, terapia ocupacional, suporte psicológico, anti-inflamatórios não esteroidais (NSAIDs), drogas antirreumáticas modificadora do curso da doença

(DMARDs, sendo os principais o metotrexato, a leflunomida e a sulfassalazina), drogas biológicas (especialmente os anti-TNF), corticoides sistêmicos (a exemplo da prednisona e da metilprednisolona), injeções intra-articulares de corticoides e, eventualmente, cirurgias^{5,9}.

Cada terapêutica tem suas vantagens e desvantagens, de modo que cada caso deve ser avaliado particularmente e diagnósticos diferenciais devem ser pensados. Os sintomas sistêmicos relacionados às doenças reumáticas, como exantema, febre e hepatoesplenomegalia, também podem corresponder aos primeiros sintomas de doenças neoplásicas em desenvolvimento. Com isso, as neoplasias devem estar incluídas no diagnóstico diferencial das doenças reumáticas, como a AIJ e o Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES). Dessa forma, evita-se uma terapêutica inadequada (como o uso de corticoide, visto que em neoplasias a corticoterapia está relacionada a piores prognósticos) e atraso no diagnóstico¹¹.

Outro fator que influencia diretamente na escolha do tratamento são os fatores sociais. Sabe-se que a AIJ acomete crianças e adolescentes até os 16 anos de idade, um período de descobertas e fases importantes para o desenvolvimento psicossocial e estabelecimento de relações. O uso abusivo de substâncias, atividade sexual precoce/desprotegida e contaminações por doenças sexualmente transmissíveis são alguns dos principais problemas enfrentados durante o período da adolescência. Em pacientes com AIJ, pode-se notar que, mesmo durante tratamento com DMARDs biológicos ou não biológicos, houve uso de substâncias concomitantes à terapia, apesar dos riscos de eventos adversos, como a toxicidade hepática, terem sido esclarecidos. Apesar da AIJ ser uma doença crônica e dolorosa capaz de influenciar na função sexual, os pacientes com AIJ tendem a ter relações sexuais mais precocemente¹².

Outrossim, a adesão aos medicamentos não é feita de modo integral por todos os pacientes. Uma pesquisa conduzida por Adriano, LA. *et al.* (2017) mostrou que apenas 46,5% dos portadores de AIJ estudados tinham uma aderência considerada alta. Entre os problemas para a redução da adesão estavam o esquecimento de tomar os comprimidos, falta de cuidado com o tratamento, dificuldade para adquirir os remédios, ineficiência da droga e efeitos adversos das medicações.

Entre as terapias de escolha, é preciso destacar a injeção intra-articular de corticoides. Seus benefícios e remissão dos sintomas são mais evidentes em pacientes

que tiveram o diagnóstico em uma idade precoce e que, durante o curso clínico da doença, apresentaram em algum momento uveíte. As injeções em pacientes com o subtipo oligoarticular ou naqueles com complicações e que esperam o uso das DMARDs. O fármaco escolhido é o hexacetonido de triancinolona e ele costuma agir melhor em joelhos, pulsos e cotovelos. Entre os efeitos colaterais há a hipotrofia periarticular e a hipocromia no local da injeção, contudo são bastante contornáveis se seu uso for feito corretamente⁹.

Quando a doença se agrava e se torna cada vez mais refratária a fármacos mais convencionais, pode-se usar de outras terapias medicamentosas menos usuais. Um desses tratamentos é com o rituximabe, uma vez que, mesmo que poucos ensaios clínicos tenham sido feitos com ele, alguns relatos de caso demonstraram melhora na clínica dos pacientes com AIJ. O principal efeito colateral dele é a reação infusional e que demanda descontinuação imediata do rituximabe¹³.

Para acompanhar a evolução e melhora dos pacientes, deve-se observar seu quadro clínico, exames laboratoriais e recorrer a métodos de imagem quando necessário. A resposta imunológica de doenças inflamatórias como a AIJ depende da apresentação do antígeno pelo complexo receptor da célula T, pelo complexo maior de histocompatibilidade celular e da transmissão de sinais que necessitam do complexo CD3 para gerar uma resposta nos linfócitos T. Por conta disso, pode-se saber se um fármaco está agindo corretamente quando a atividade dos linfócitos T-CD3 está reduzida. Isso pode ser medido, por exemplo, com uma cintilografia com ^{99m}Tc-OKT3, um radiotraçador que detecta o comprometimento inflamatório e com especificidade para linfócitos T-CD3¹⁴.

Existem complicações graves vistas na AIJ, como a Síndrome de Ativação Macrofágica (SAM). É uma condição grave caracterizada por febre, hepatoesplenomegalia, citopenias, disfunção hepática e sintomas neurológicos, essencialmente. Se o tratamento para a complicação não for rapidamente instituído, a síndrome pode ser fatal. Devido a alta frequência com que a SAM vem sendo diagnosticada, a terapia imunobiológica tem sido relacionada ao aumento do número de complicações da AIJ, pois causam imunossupressão e deixam os pacientes acometidos mais vulneráveis a infecções oportunistas de qualquer etiologia. Logo,

percebe-se que, apesar da eficácia, a nova terapêutica da AIJ também tem sido relacionada a desfechos nocivos¹⁵.

Os pacientes que possuem AIJ também são mais suscetíveis a terem tuberculose, além de que os fármacos utilizados tornam o sistema imune mais propenso a infecções pelo *Mycobacterium tuberculosis*. Nessa perspectiva é importante que se façam testes de rastreio à infecção latente de tuberculose em pacientes que irão iniciar o uso de medicamentos imunobiológicos, por meio da história clínica, radiografia de tórax e prova tuberculínica⁷.

Por fim, a AIJ pode causar retardo do crescimento pelo elevado processo inflamatório (algumas citocinas liberadas reduzem a liberação hipofisária do hormônio do crescimento, o GH) e pelo uso prolongado de glicocorticoides (inibem o crescimento ósseo agindo diretamente na placa de crescimento). A baixa estatura e índice de massa corporal estão diretamente associados à forma poliarticular da AIJ e a uma dose cumulativa maior de glicocorticoides, além de que tais medicamentos ainda podem comprometer e atrasar a maturação sexual⁶.

Para tratar essa condição de retardo no crescimento, pode-se administrar diretamente o hormônio GH nesses pacientes. Em um artigo de revisão conduzido por Frittoli, RT. *et al.* (2017), 80% dos artigos escritos e analisados pelo autor apresentaram alguma eficácia no tratamento hormonal. Contudo, os efeitos colaterais foram diversos: Os efeitos adversos observados foram intolerância à glicose, diabetes, deformidades ósseas, osteonecrose, reativação da doença e altura final baixa. Portanto, a fim de se contornar esses efeitos, a terapia deve ser feita com cautela e utilizando as doses adequadas para cada paciente com AIJ.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A artrite idiopática juvenil é um grupo heterogêneo de doenças da infância e que pode comprometer a qualidade de vida dos pacientes. Portanto, seu tratamento deve ser multifatorial e pensado de acordo com o contexto clínico de cada paciente, nos efeitos adversos das medicações e no perfil social e na adesão terapêutica.



REFERÊNCIAS

1. Omena, Filipe de Almeida Agra et al. PREVALÊNCIA E CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA DISFUNÇÃO TEMPOROMANDIBULAR EM PACIENTES COM ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL POLIARTICULAR. RECIMA21-Revista Científica Multidisciplinar-ISSN 2675-6218, v. 5, n. 3, p. e534961-e534961, 2024. Disponível em: <https://recima21.com.br/index.php/recima21/article/view/4961>
2. Freire, Rodrigo José Bumussa et al. ANÁLISE DAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E TRATAMENTO DA ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL SISTÊMICA. Revista Contemporânea, v. 4, n. 3, p. e3491-e3491, 2024. Disponível em: <https://ojs.revistacontemporanea.com/ojs/index.php/home/article/view/3491>
3. De Almeida Ferreira, Sofia Alexandra. Distúrbios de Sono em Crianças com Artrite Idiopática Juvenil: um estudo preliminar. 2023. Disponível em: <https://estudogeral.uc.pt/retrieve/266522/Tese%20trabalho%20final%20Jordy.pdf>
4. London, Vivian et al. Frequência de uveíte em pacientes pediátricos com artrite idiopática juvenil em hospital terciário, 2020. Disponível em: <https://residenciapediatrica.com.br/exportar-pdf/1281/v12n2aop296.pdf>
5. Adriano LS, de França Fonteles MM, de Fátima Menezes Azevedo M, Beserra MP, Romero NR. Adesão medicamentosa em pacientes com artrite idiopática juvenil. Rev Bras Reumatol Engl Ed. 2017 Jan-Fev; 57(1):23-29. Inglês, Português. DOI: 10.1016/j.rbre.2016.05.004. Epub 2016 30 de maio. PMID: 28137399. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28137399/>
6. Machado SH, Xavier RM, Lora PS, Gonçalves LMK, Trindade LR, Marostica PJC. Estatura e maturação sexual em meninas com artrite idiopática juvenil. J Pediatr (Rio J). 2020 Jan-Fev; 96(1):100-107. DOI: 10.1016/j.jped.2018.07.015. Epub 2018 16 de outubro. PMID: 30339783; PMCID: PMC9432329. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30339783/>
7. Brunelli JB, Bonfiglioli KR, Silva CA, Kozu KT, Goldenstein-Schainberg C, Bonfa E, Aikawa NE. Latent tuberculosis infection screening in juvenile idiopathic arthritis patients preceding anti-TNF therapy in a tuberculosis high-risk country. Rev Bras Reumatol Engl Ed. 2017 Sep-Oct;57(5):392-396. English, Portuguese. doi: 10.1016/j.rbre.2016.11.004. Epub 2016 Dec 7. PMID: 29037310. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29037310/>



8. Frittoli RB, Longhi BS, Silva AM, Filho AAB, Monteiro MÂRG, Appenzeller S. Efeitos do uso do hormônio do crescimento em crianças e adolescentes com artrite idiopática juvenil: uma revisão sistemática. *Rev Bras Reumatol Engl Ed.* 2017 Mar-Abr; 57(2):100-106. Inglês, Português. DOI: 10.1016/j.rbre.2016.07.009. EPub 2016 Outubro 24. Errata em: *Rev Bras Reumatol Engl Ed.* 2017 Set - Out; 57(5):500. DOI: 10.1016/j.rbre.2017.09.003. PMID: 28343613. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28343613/>
9. Cunha AL, Miotto E Silva VB, Osaku FM, Niemxeski LB, Furtado RN, Natour J, Sande MT, Terreri LR. Injeção intra-articular em pacientes com artrite idiopática juvenil: fatores associados a uma boa resposta. *Rev Bras Reumatol Engl Ed.* 2016 Nov-Dez; 56(6):490-496. Inglês, Português. DOI: 10.1016/j.rbre.2016.01.001. EPub 2016 Fev 26. PMID: 27914595. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27914595/>
10. Fraga MM, Terreri MT, Azevedo RT, Hilário MOE, Len CA. PERCEPÇÃO DA DOR E MECANISMOS DE ENFRENTAMENTO DA DOR EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM FIBROMIALGIA JUVENIL E ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL POLIARTICULAR. *Rev. Paulo Pediatr.* 2019 Jan-Mar; 37(1):11-19. DOI: 10.1590/1984-0462/; 2019; 37; 1;00006. EPub 2018 Jun 11. PMID: 29898009; PMCID: PMC6362365. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29898009/>
11. Fonseca MB, Gomes FHR, Valera ET, Pileggi GS, Gonfiantini PB, Gonfiantini MB, Ferriani VPL, Carvalho LM. Sinais e sintomas das doenças reumáticas como primeira manifestação do câncer pediátrico: implicações diagnósticas e prognósticas. *Rev Bras Reumatol Engl Ed.* 2017 Jul-Ago; 57(4):330-337. Inglês, Português. DOI: 10.1016/j.rbre.2017.01.007. EPub 2017 Fev 10. PMID: 28743360. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28743360/>
12. Weelden M van, Lourenço B, Viola GR, Aikawa NE, Queiroz LB, Silva CA. *Rev Bras Reumatol Engl Ed.* 2016 Jul-Ago; 56(4):323-9. Inglês, Português. DOI: 10.1016/j.rbre.2016.02.007. EPub 2016 11 de março. PMID: 27476625. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27476625/>
13. Sakamoto AP, Pinheiro MM, Barbosa CM, Fraga MM, Len CA, Terreri MT. *Rev Bras Reumatol.* 2015 Nov-Dez; 55(6):536-41. Inglês, Português. DOI: 10.1016/j.rbr.2014.12.015. EPub 2015 26 de maio. PMID: 26066294. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26066294/>



14. Lopes FP, Souza SA, Bica BE, Fonseca LM, Azevedo MN, Gutfilen B. Redução da ativação e recrutamento de linfócitos CD3 após o uso de inibidores de TNF: avaliação da resposta clínica e cintilográfica de ^{99m}Tc-OKT3 em paciente com artrite idiopática juvenil. Rev Bras Reumatol. 2015 Julho 26:S0482-5004(15)00077-7. Inglês, Português. DOI: 10.1016/j.rbr.2015.03.007. EPub antes da impressão. PMID: 26255077. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26255077/>

15. Tavares AC, Ferreira GA, Guimarães LJ, Guimarães RR, Santos FP. Rev Bras Reumatol. 2015 Jan-Fev; 55(1):79-82. Português. DOI: 10.1016/j.rbr.2014.02.007. EPub 2014 27 de agosto. PMID: 25575650. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25575650/>