

Ana Rita Silva Coimbra Soares

**Artrite Idiopática Juvenil: da etiologia ao tratamento**

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2015



Ana Rita Silva Coimbra Soares

**Artrite Idiopática Juvenil: da etiologia ao tratamento**

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2015

Ana Rita Silva Coimbra Soares

## **Artrite Idiopática Juvenil: da etiologia ao tratamento**

*Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa  
como parte dos requisitos para obtenção do grau de  
Mestre em Medicina Dentária*

---

(Ana Rita Silva Coimbra Soares)

## Resumo

A Artrite Idiopática Juvenil (AIJ) é uma patologia sistémica do tecido conjuntivo, caracterizada por um processo inflamatório imunológico que pode afetar uma ou várias articulações, incluindo a articulações temporomandibulares (ATMs). A AIJ quando atinge a ATM pode causar assimetria e/ou diminuição do crescimento mandibular e /ou craniofacial, com subsequente instabilidade articular e funcional. Estas alterações podem então induzir carga funcional assimétrica nas ATMs e músculos da mastigação, sintomas dolorosos orofaciais e alterações da estética facial, importantes.

Este trabalho consiste numa revisão da literatura sobre a AIJ referindo as manifestações clínicas, principais diagnósticos diferenciais e as diferentes abordagens terapêuticas sistémicas e quando esta afeta as ATMs.

Esta revisão foi realizada com limite temporal, de 2000 a 2015, e utilizaram-se as seguintes palavras-chave: *temporomandibular joint (TMJ)*, *TMJ disorders*, *arthritis*, *Juvenile idiopathic arthritis (JIA)*, *orofacial manifestations of JIA*, *treatment of JIA*.

O tratamento de pacientes que sofrem AIJ quando este afeta as ATMs destina-se especificamente a manter as funções do sistema estomatognático (SEG), reduzir sintomas orofaciais, evitar danos permanentes nos componentes cartilaginosos e ósseos da ATM e a reduzir as alterações desfavoráveis no crescimento mandibular e craniofacial. Para o tratamento destes pacientes é essencial uma abordagem multidisciplinar, e os médicos dentistas devem ser incluídos na equipa de tratamento.

## **Abstract**

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is a connective tissue systemic pathology, characterized by an inflammatory immune process that can affect one or several joints, including temporomandibular joints (TMJs). When TMJs are affected by JIA it can lead to imbalance and/or reduction of mandibular and/or craniofacial growth, with subsequent joint instability and functionality. These changes can induce functional asymmetric load on TMJs and chewing muscles, painful orofacial symptoms and important changes on facial aesthetics.

This work consists on a literature review about JIA clinical manifestations, main differential diagnoses and different systemic and orofacial therapeutic approaches.

The limits of time of this review were from 2000 to 2015, and it was used the following keywords: temporomandibular joint (TMJ), TMJ disorders, Arthritis, Juvenile idiopathic arthritis (JIA), orofacial manifestations of JIA, treatment of JIA.

The treatment of patients with JIA, when TMJ are affected, is specifically intended to maintain the functions of the stomatognathic system, reduce orofacial symptoms, prevent permanent damage on cartilage and bone components of TMJ and reduce the unfavorable changes in mandibular and craniofacial growth. For the treatment of these patients is essential a multidisciplinary approach, and dentists should be included in the treatment team.

## **Dedicatória**

Aos meus pais e as minhas irmãs pelo carinho e paciência,

E a todos aqueles que sempre me apoiaram.

## **Agradecimentos**

À Mestre Cláudia Barbosa, que como minha orientadora esteve sempre presente e disposta a esclarecer as minhas dúvidas, um incentivo e exemplo a minha formação académica e profissional.

Aos meus pais que me deram um apoio incondicional, agradeço todos os valores transmitidos pois sem eles não seria capaz de terminar esta etapa.

Às minhas irmãs Joana e Maria, que com toda a paciência me aturaram e me deram todo o carinho.

Ao Ricardo que sempre me deu força.

À minha prima Tânia pela colaboração.

Às minhas amigas, por todos os momentos de alegria e ajuda.

A todos aqueles que sempre estiveram a meu lado nesta caminhada rumo ao sonho.

À Universidade Fernando Pessoa.

## Índice

Índice de Figuras .....	VII
Índice de Tabelas .....	VIII
Índice de Abreviaturas .....	IX
Introdução.....	1
Desenvolvimento.....	2
I. Material e Métodos.....	2
II. Artrite Idiopática Juvenil.....	3
II.1. Definição e conceitos.....	3
II.2. Classificação, fisiopatologia e características clínicas dos diferentes subtipos de artrite juvenil idiopática.....	5
II.2.i. Artrite Idiopática Juvenil Sistémica.....	8
II.2.ii. Artrite Idiopática Juvenil Oligoarticular.....	11
II.2.iii. Artrite Idiopática Juvenil Poliarticular.....	14
II.2. iv. Outras formas de Artrite Idiopática Juvenil.....	15
II.3. Etiologia da Artrite Idiopática Juvenil.....	16
II.4. Epidemiologia da Artrite Idiopática Juvenil.....	18
II.5. Diagnóstico da Artrite Idiopática Juvenil.....	20
II.5.i. Índices para medição da atividade da doença .....	25
II.5.ii. Diagnóstico imagiológico.....	29

II.6. Tratamento sistémico da Artrite Idiopática Juvenil.....	31
II.6.i. Terapia farmacológica.....	31
II.6.i.a. Anti-inflamatórios não esteroides.....	31
II.6.i.b. Corticosteroides.....	32
II.6.i.c. Medicamentos modificadores do curso da doença.....	32
II.6.i.d. Abatacept.....	36
III. Artrite idiopática juvenil na ATM.....	36
III.1. Articulação temporomandibular e disfunções temporomandibulares.....	36
III.2. Manifestações da artrite idiopática no sistema estomatognático.....	40
III.3. Epidemiologia da Artrite Idiopática Juvenil na articulação temporomandibular.....	44
III.4. Diagnóstico da Artrite Idiopática Juvenil associado à articulação temporomandibular.....	45
III.5. Tratamento da Artrite Idiopática Juvenil da articulação temporomandibular.....	46
III.5.i Prevenção e cuidados dentários.....	52
Conclusão.....	53
Bibliografia.....	54

## Índice de Figuras

<b>Figura 1:</b> sagitais de tomografia computadorizada de um paciente com AIJ (Cortesia: Clínica Dr. Nelso Reis).....	29
<b>Figura 2:</b> Retrognatia (Barr <i>et al</i> , 2008).....	41
<b>Figura 3:</b> Maloclusão e mordida aberta (Barr <i>et al</i> , 2008).....	42
<b>Figura 4:</b> Reabsorção condilar num paciente com AIJ (Cortesia: Clínica Dr. Nelso Reis).....	43

## Índice de tabelas

<b>Tabela 1</b> – Comparação da patogénese entre as formas de artrite idiopática juvenil oligoarticular e artrite idiopática juvenil sistémica (Adaptado Lin <i>et al.</i> , 2011) .....	13
<b>Tabela 2</b> – Principais características clínicas e exames auxiliares de diagnóstico da artrite inflamatória.....	20
<b>Tabela 3</b> – Principais características clínicas e exames auxiliares de diagnóstico de artrites ou alterações infecciosas ósseas.....	21
<b>Tabela 4</b> - Principais características clínicas e exames auxiliares de alterações osteoarticulares de origem traumática.....	22
<b>Tabela 5</b> - Principais características clínicas e exames auxiliares de repercussão articular.....	23

## **Índice de Abreviaturas**

ACR - *American College of Rheumatology*

ADA - Adenosina Deaminase

AEM - Agencia Europeia de Medicina

AINES - Anti – Inflamatórios Não Esteróides

AIJ - Artrite Juvenil Idiopática

ANAs - Anticorpos Antinucleares

ALH - Antígeno Leucocitário Humano

ARJ - Artrite Reumatóide Juvenil

ATM - Articulação Temporomandibular

ATMs - Articulações Temporomandibulares

DTM - Disfunção Temporomandibular

DTMs - Disfunções Temporomandibulares

EAV - Escala Analógica Visual

EULAR - *European League Against Rheumatism*

FCS-UIP - Faculdade Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa

FDA - *Food and Drug Administration*

FIM - Fator Genético Inibidor da Migração de Macrófagos

FMDUP - Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto

FNT –  $\alpha$  - Fator Necrose Tumoral  $\alpha$

FR - Fator Reumatóide

HC - Hormona de Crescimento

IDAJ - Índice de Dano da Artrite Juvenil

IFN  $\gamma$  - Interferão gama

IgM - Imunoglobulina M

IL - Interleucina

ILAR - International League for Associations of Rheumatology

JIA - Juvenile Idiopathic Arthritis

MMP - Matriz de Metaloproteinases

MTX- Metotrexato

NK - Natural Killer

OA - Osteoartrose

PCT - Proteínas de choque térmico

PCR - Proteína C Reativa

QASC - Avaliação da capacidade funcional através do questionário de avaliação de saúde da criança

QOAJ - Questionário de Qualidade de Vida na Artrite Juvenil

QSC - Questionário de Saúde da Criança

QVPed - Questionário de Qualidade de Vida Pediátrica

RM - Ressonância Magnética

SAM - Síndrome de Ativação de Macrófagos

SEG - Sistema Estomatognático

TADAJ - Taxa de Atividade de Doença Artrítica Juvenil

TMJ - Temporomandibular Joint

TSE - Taxa de sedimentação de eritrócitos

VEB - Vírus Epstein Barr

## **Introdução**

A Artrite Idiopática Juvenil (AIJ) é uma das doenças crônicas mais comuns na infância, caracterizada por se iniciar antes dos 16 anos de idade e ter uma duração de 6 ou mais semanas.

Durante os últimos 30 anos, foram propostos diferentes sistemas de classificação que contribuíram para a realização de estudos sobre esta patologia e conseqüentemente para a otimização dos tratamentos das diferentes formas de artrite na infância.

O sistema de classificação vigente é o da *International League for Associations of Rheumatology (ILAR)*, que divide a AIJ em 7 subtipos: artrite sistêmica; oligoartrite; poliartrite com fator reumatóide negativo; poliartrite com fator reumatóide positivo; artrite psorítica; artrite relacionada com entesite e por último as artrites indiferenciadas.

Na AIJ ocorre uma inflamação sistêmica prolongada que culmina com a destruição e/ou diminuição da função de algumas articulações do corpo humano. Quando a AIJ atinge as articulações temporomandibulares (ATMs), as manifestações no sistema estomatognático (SEG) podem resultar da ação direta da doença ou ser induzidas pelo tratamento desta, estes pacientes apresentam muitas vezes, má oclusão dentária e alterações no padrão de crescimento facial.

Este trabalho foi efetuado no âmbito da disciplina de Projeto de Pós Graduação/ Dissertação, como forma de conclusão do Mestrado Integrado em Medicina Dentária, e tem como objetivo abordar a Artrite Idiopática Juvenil, evidenciando a etiologia, as manifestações no SEG e as demais abordagens no tratamento.

A AIJ é sem dúvida um tema bastante atual, com grandes manifestações na cavidade oral. A motivação para a realização deste trabalho baseou-se no interesse em conhecer mais aprofundadamente as conseqüências desta patologia no SEG e o seu tratamento.

## **Desenvolvimento**

### **I. Materiais e Métodos**

Para a elaboração deste trabalho, foi realizada uma revisão bibliográfica recorrendo às bases de dados B-on, Medline/PubMed e Science Direct obtendo-se todos os artigos publicados entre 2000 e 2015, em acesso eletrónico nas bibliotecas da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa (FCS-UIP) e da biblioteca da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto (FMDUP), com as seguintes palavras-chave: *temporomandibular joint (TMJ)*, *TMJ disorders*, *arthritis*, *Juvenile idiopathic arthritis (JIA)*, *orofacial manifestations of JIA*, *treatment of JIA*.

A seleção dos artigos foi efetuada após a leitura dos resumos, de acordo com a especificidade do tema e com os limites temporais referidos acima. Relativamente aos artigos que não estavam disponíveis gratuitamente, foi enviado um email ao (s) autor (es) solicitando uma cópia, dos quais se obteve maioritariamente uma resposta afirmativa. Os artigos que não se obtiveram uma resposta positiva, foram solicitados à biblioteca da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa (FCS-UIP), que os disponibilizou.

Não foi colocado nenhum limite linguístico em relação à tipologia dos artigos, aquando da pesquisa.

Foram, ainda, consultados alguns livros e teses, obtidos na biblioteca da FCS-UIP e a pesquisa de livros foi limitada à área de Oclusão.

## II. Artrite Idiopática Juvenil

### II.1. Definição e Conceitos

A artrite é uma inflamação das articulações, que pode ser de causa infecciosa quando é provocada por bactérias, vírus ou fungos, de causa imunológica por deposição de complexos antigénio-anticorpo, ou pode ser de etiologia desconhecida (Dicionário de termos médico da porto editora).

As artrites podem ser agudas, crónicas, anafiláticas, deformantes ou exsudativas, podendo afetar qualquer articulação do corpo humano, isoladamente ou sobre a forma generalizada (Shiffman *et al.*, 2014).

São o resultado de uma doença inflamatória que pode afetar uma ou mais articulações e que se inclui no grupo das doenças articulares. Estão divididas em (Leeuw, 2013, p. 222):

Osteoartrite/Osteoartrose: A osteoartrose (OA) é uma doença heterogénea caracterizada por insuficiência da articulação sinovial (Hunter, 2011). A OA é uma fase adaptativa da osteoartrite (fase ativa) onde, apesar da estabilização da condição a morfologia óssea continua modificada. Frequentemente utiliza-se o termo Doença Articular Degenerativa (DAD) como sinónimo para essas duas condições (Okeson, 2008, pp. 259 e 260). OA é caracterizada por perda progressiva da cartilagem, remodelação do osso subcondral, inflamação sinovial, com dor articular resultante e aumentando incapacidade (Hannan, 2000).

Espondilite anquilosante: é uma desordem inflamatória crónica e normalmente progressiva que afeta fundamentalmente estruturas fibrocartilagosas como as articulações sacroilíacas e a coluna vertebral (Ortega Castro *et al.*, 2013).

Artrite psoriática: é uma doença crónica inflamatória associada a uma mortalidade e morbilidade significantes, aproximadamente um terço dos pacientes com psoríase desenvolve artrite psoriática (Armstrong *et al.*, 2014).

Artrite infecciosa: também designada como séptica, piogénica, purulenta ou piartrose, é uma inflamação das articulações causada por microrganismos (Tarkowski, 2006).

Síndrome de Reiter: conhecido também por artrite reativa, ocorre como uma complicação de uma infeção não supurativa por bactérias produtoras de lipopolissacarídeos, tais como, *Yersinia enterocolitica*, *Campylobacter jejuni*, e *Chlamydia trachomatis* (Monsanto *et al.*, 2014). Compreende a clássica tríade de conjuntivite, uretrite e artrite em pacientes jovens do género masculino (Wu *et al.*, 2008).

Gota ou artrite gotosa: é uma condição artrítica na qual, um aumento sérico da concentração dos níveis de ácido úrico nas articulações e tecidos articulares produz cristais que se depositam nas articulações (Chen *et al.*, 2014). Quando não tratada adequadamente, leva à deformação das articulações e à incapacidade física por destruição das articulações e dor persistente. (Schlesinger, 2011).

Condrocálcinose: ocorre por deposição anormal de cristais de fosfato de cálcio nas articulações cartilaginosas e fibrocartilaginosas, como é o caso da articulação temporomandibular (ATM) (Dufauret-Lombard *et al.*, 2010). Caracteriza-se clinicamente por episódios de inflamação aguda e dor crónica relacionada com a degeneração e destruição das articulações (Checa & Chen, 2014).

Artrite traumática: é resposta imediata dos tecidos da articulação a vários episódios ou a um único episódio de trauma agudo. Esta resposta é usualmente determinada pela extensão do trauma suportado pela articulação (Abubaker, 2006).

Artrite Reumatóide: é uma desordem sistémica autoimune, expressa por inflamação crónica e hiperplasia sinovial (Moen *et al.*, 2005). É uma patologia articular, simétrica, causada por uma sinovite erosiva, culminando em deformação e instabilidade articular (Sidebottom & Salha, 2012).

Artrite Idiopática Juvenil (AIJ): é uma doença heterogénea e multifatorial (Lin *et al.*, 2011), caracteriza-se pela inflamação do líquido sinovial das articulações em crianças com idade inferior a 16 anos, persistente por um período superior a 6 semanas (Ravelli

& Martini, 2007), sendo a doença reumática mais comum na infância (Tsai *et al.*, 2011). Persiste frequentemente até a idade adulta e pode resultar em significativa morbilidade a longo prazo, incluindo incapacidade física (Beukelman, 2011).

## **II.2. Classificação, fisiopatologia e características clínicas dos diferentes subtipos de artrite juvenil idiopática**

Diferentes sistemas de classificação da AIJ foram propostos nos últimos 30 anos (Thierry *et al.*, 2014) e contribuíram para a realização de estudos sobre a fisiopatologia, história natural da doença e para otimização dos tratamentos das diferentes formas de artrite na infância (Eisenstein & Berkun, 2013).

A AIJ tem sido classificada com base na idade de início, número e tipo de articulações envolvidas, presença de marcadores serológicos, sinais sistêmicos e sintomas (Kessler & Becker, 2014).

O primeiro sistema de classificação surgiu em 1972 pelo *American College of Rheumatology (ACR)* que dava o nome de Artrite Juvenil Crônica e dividia a doença em apenas 3 subtipos

1. Poliartrite:  $\geq 5$  articulações inflamadas;
2. Oligoartrite (doença pauciarticular):  $< 5$  articulações inflamadas;
3. Início Sistêmico: artrite com febre característica.

Mais tarde em 1977 o *European League Against Rheumatism (EULAR)* renomeou esta doença de Artrite Reumatóide Juvenil baseada nas características laboratoriais e clínicas e na presença de marcadores auto-imunes (Singh & Jat, 2008).

Caracterizava-se por idade de início inferior a 16 anos, artrite em uma ou mais articulações com duração de 3 ou mais meses e foi dividida em 6 subtipos que se diferenciavam pelas manifestações no início da doença.

1. Pauciarticular:  $< 5$  articulações;

2. Poliarticular: > 4 articulações, FR negativo;
3. Sistêmica: artrite com febre característica;
4. ARJ (Artrite Reumatóide Juvenil) > 4 articulações, FR positivo;
5. Espondilite anquilosante Juvenil;
6. Artrite psoriática Juvenil.

No ano de 1997 surgiu uma nova classificação, revista em 2001, proposta pela *International League of Associations for Rheumatology (ILAR)*, de onde fazem parte integrante a *ACR* e o *EULAR*. Aliadas às classificações de ambas as associações surgiu o nome Artrite Idiopática Juvenil. De acordo com esta classificação em vigor atualmente, os 7 subtipos de Artrite Idiopática Juvenil tem etiologia desconhecida, a idade de início da doença é inferior a 16 anos e têm duração de 6 ou mais semanas: (Navallas *et al.*, 2013).

1. Artrite sistêmica;
2. Oligoartrite;
  - a. persistente;
  - b. extensa;
3. Poliartrite com fator reumatóide negativo;
4. Poliartrite com fator reumatóide positivo;
5. Artrite psorítica;
6. Artrite relacionada com entesite;
7. Artrites indiferenciadas;

- a. não se adaptam a nenhuma categoria
  
- b. adaptam-se a mais que uma categoria.

O objetivo da classificação da *ILAR* foi resolver o problema da heterogeneidade na nomenclatura e critérios entre a Europa e América do Norte, permitindo assim a identificação de grupos homogêneos de crianças com artrite crônica para ajudar nas investigações sobre a causa, patogênese, epidemiologia, resultados de estudos e ensaios terapêuticos (Ravelli & Martini, 2007).

Esta classificação da *ILAR* baseia-se em conhecimentos atuais e representa uma referência útil para investigação internacional. No entanto, a classificação, precisa ainda de validação e de consenso, tem restrições intrínsecas a qualquer classificação justificada em critérios clínicos, e provavelmente irá ser modificada à medida que surjam novas informações sobre patogênese (Martini, 2003).

Por exemplo, há pacientes que apresentam exatamente as mesmas características sistêmicas observadas na artrite idiopática juvenil sistêmica mas que nunca desenvolveram artrite. Dada a ausência de artrite, não se podem incluir estes pacientes no grupo da artrite idiopática juvenil sistêmica. Este tipo de pacientes estão incluídos, na definição de doença de Still com início na idade adulta, onde a presença de artrite não é necessária para o diagnóstico, no entanto, este critério não é contemplado nesta classificação (Martini, 2012).

A classificação da artrite idiopática juvenil identifica subtipos, muitos dos quais parecem representar doenças distintas, caracterizadas por métodos distintos de apresentação, características clínicas e, em alguns casos, características genéticas diferentes.

## II.2.i. Artrite Idiopática Juvenil Sistêmica

A AIJ sistêmica é caracterizada por picos altos de febre, que persistem por mais de duas semanas, muitas vezes associados a uma erupção cutânea não fixa, eritematosa evanescente. Dor abdominal e mialgias podem intensificar-se durante os picos de febre. Outras características sistêmicas incluem hepato - esplenomegalia, linfadenopatia generalizada, e serosites (pleurite ou pericardite) (Martini, 2012).

Tem predileção para as articulações da anca, pulso, tornozelo e ATM (Coulson *et al.*, 2014).

O curso clínico da AIJ sistêmica é altamente variável. Em cerca de metade dos pacientes, a doença é monocíclica, ou caracterizada por recidivas seguidas de intervalos de remissão. Contudo, quando as características sistêmicas são controladas, a artrite costuma ceder. O prognóstico a longo prazo destes pacientes geralmente é bom. Na outra metade dos pacientes a doença segue um curso contínuo. Em muitos casos, os sintomas sistêmicos, eventualmente têm resolução, sendo a artrite crônica o principal problema a longo prazo (Martini, 2012).

A apresentação clínica da AIJ sistêmica está a tornar-se cada vez mais clara, várias linhas de evidência sugerem que, o papel da imunidade adaptada é bastante reduzido neste tipo, quando comparado com os outros subtipos de artrite idiopática juvenil (Mellins, 2011).

Evidências imunológicas incluem anomalias nos linfócitos T *natural killer* (NK), provocadas por reduzida expressão de genes envolvidos na imunidade inata. Assim sendo, ocorre uma ativação aberrante de fagócitos que termina na secreção de citocinas pro-inflamatórias Interleucina 1 (IL-1), Interleucina 6 (IL-6) e Interleucina 18 (IL-18), assim como proteínas pro-inflamatórias como as proteínas de ligação ao cálcio (S100) (Lin *et al.*, 2011). Uma forte associação com a síndrome de ativação dos macrófagos (SAM) é uma característica importante na AIJ sistêmica (Mellins, 2011).

Uma forte associação com a SAM é uma característica importante na artrite idiopática juvenil sistêmica. A SAM é uma complicação secundária severa caracterizada por

ativação excessiva de macrófagos bem diferenciados, resultando em febre, hepatoesplenomegalia, citopenia severa, insuficiência no fígado, coagulopatias com manifestações hemorrágicas e sintomas neurológicos (Lin *et al.*, 2011). Contudo, 30 a 40% dos pacientes com AIJ sistêmica ativa, não apresentam clinicamente a SAM (Vastert *et al.*, 2009).

Quando os macrófagos e células T são ativados, um fenômeno de hemofagocitose pode ocorrer com a produção maciça de citocinas. Assim sendo, os macrófagos vão fagocitar as células hematopoiéticas levando a pancitopenia (Mellins, 2011).

A IL-1 atua na medula óssea e estimula a granulopoiese, resultando em neutrofilia do sangue periférico, os receptores da IL-1 no cérebro, ativam a termorregulação do hipotálamo, desencadeando febre (Lin *et al.*, 2011). A IL-1 também é responsável pela indução da transcrição de vários genes responsáveis pela imunidade inata incluindo IL-1  $\beta$  nas células mononucleares do sangue periférico (Vastert *et al.*, 2009).

A IL-6 está marcadamente elevada no sangue periférico e no líquido sinovial dos pacientes com AIJ sistêmica, quando comparados com outros subtipos. Níveis elevados de expressão de IL-6 estão correlacionados com a atividade clínica da doença devido à extensão e severidade do envolvimento das articulações, com características distintas como trombocitose, anemia microcítica, crescimento retardado e osteopenia. As concentrações de IL-6 variam consoante os picos de febre, a IL-6 estimula também, os hepatócitos a induzir a produção de agentes de fase aguda (Fonseca, 2009).

A IL-18 está elevada no sangue periférico e no líquido sinovial dos pacientes com AIJ sistêmica quando conferidos com outros subtipos (Lin *et al.*, 2011). É produzida principalmente por monócitos / macrófagos em resposta a estímulos de origem viral ou bacteriana, a sua produção é um dos efeitos da imunidade inata. Defeitos na fosforilação do receptor de interleucina-8 foram relatados em pacientes com AIJ sistêmica ativa (Martini, 2012).

As S100 são excelentes biomarcadores da artrite idiopática juvenil sistêmica, são secretadas especialmente por fagócitos ativados, incluindo monócitos, macrófagos e

neutrófilos. Quando presentes no soro dos pacientes indicam que a doença está ativa (Lin *et al.*, 2011).

Características clínicas sistêmicas proeminentes como a ausência de auto-anticorpos e de uma relação com alelos do antígeno leucocitário humano (ALH) levaram à conclusão de que a AIJ sistêmica é uma entidade específica, com mais semelhanças com doenças auto-inflamatórias do que com doenças auto-imunes (Vastert *et al.*, 2010). Contudo estudos indicam que a AIJ sistêmica apresenta uma ligação não distinta ao ALH, ao contrário dos subtipos oligoarticular e poliarticular (Singh *et al.*, 2014).

Os efeitos genéticos limitam-se principalmente, a leves polimorfismos nas citocinas que envolvem os elementos promotores e genes que codificam a IL-6 e no fator inibitório de macrófagos (Lin *et al.*, 2011).

Estes polimorfismos têm consequências como o excesso de produção de IL-6 e níveis elevados de fator genético inibidor da migração de macrófagos (FIM) no soro e no líquido sinovial dos pacientes, piorando o prognóstico a longo prazo. Os polimorfismos do gene de IL-6 e FIM sugerem que na AIJ sistêmica ocorre uma alteração da imunidade inata. (Donn, 2004).

Por razões desconhecidas, as crianças com AIJ sistêmica são excepcionalmente sensíveis ao desenvolvimento de complicações que aumentam o risco de vida, ocorrendo em cerca de 5 a 8 % dos pacientes (Martini, 2012). A amiloidose é uma dessas complicações fatais (Coulson *et al.*, 2014).

Novas percepções sobre a patogênese da AIJ sistêmica sugerem que esta não deve ser mais classificada com um subtipo de AIJ, mas sim como uma desordem auto-inflamatória independente, devido à sua estrita ligação a IL-1 e IL-6, em contraste com a patogenia dos subtipos oligo e poliarticular que parecem estar envolvidos com o FNT- $\alpha$  (fator de necrose tumoral-  $\alpha$ ) (Singh *et al.*, 2014).

## **II.2.ii. Artrite Idiopática Juvenil Oligoarticular**

A AIJ oligoarticular ou oligoartrite é definida como uma artrite que afeta 4 ou mais articulações durante os primeiros 6 meses de doença e é um dos subtipos mais bem definidos (Kahn, 2013).

A classificação da *ILAR* distingue duas categorias de oligoartrite (Barr *et al.*, 2008):

- 1) oligoartrite persistente: afeta 4 ou menos articulações durante o decurso da doença;
- 2) oligoartrite extensa: afeta mais de quatro articulações após os primeiros 6 meses de doença;

Esta forma não é observada em adultos, é característica de crianças, com início precoce (geralmente antes dos 6 anos) apresenta-se como uma artrite assimétrica, geralmente nas articulações dos membros inferiores (ancas, joelho e tornozelos), e predominantemente em pacientes do género feminino (Tattersall & Rangaraj, 2007). Estas crianças apresentam alto risco de iridociclite (uma doença crónica, não granulomatosa, uveíte anterior que afeta a íris e o corpo ciliar que pode causar deficiência visual grave) que é usualmente assintomática podendo afetar um ou ambos os olhos (Ravelli & Martini, 2007).

Um elevado número de células T auto-reativas nas articulações de pacientes com artrite idiopática juvenil oligoarticular indica uma ativação da imunidade adaptada conduzida por antigénios, ao contrário do que acontece na forma sistémica (Lin *et al.*, 2011).

Os auto-antigénios presentes tanto na cartilagem como em outros tecidos da articulação têm um importante papel na indução da resposta pelos linfócitos T. Auto - péptidos derivados de agreganos, fibrina e matriz de metaloproteinases 3 (MMPs3), estão relacionados com este subtipo de artrite, pois ambos foram detetados no líquido sinovial de pacientes com AIJ (Kamphuis *et al.*, 2006).

O agrecano é parte constituinte da matriz extracelular, tal como a fibrina e ambos estão relacionados com a reestruturação da matriz extracelular (Lin *et al.*, 2011).

As MMPs são enzimas chave envolvidas na remodelação da matriz extracelular e na regulação de vários processos inflamatórios, estão presentes tanto em tecido saudável como perante inflamação (Parks, 2004).

Na AIJ oligo/ poliarticular, os auto-antígenos podem ativar células T CD4<sup>+</sup> auto reativas, incluídas células Th1 e Th17, levando à proliferação de células T, a produção de citocinas pró-inflamatórias Interferão  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) e IL-17 e à inibição de citocinas anti-inflamatórias de IL-10 (Kamphuis *et al.*, 2006). Isto confirma-se devido à inflamação nas articulações de pacientes com AIJ oligo / poliarticular, inflamação essa que é caracterizada por um acúmulo seletivo na membrana sinovial de células T CD4<sup>+</sup> ativadas, que são agrupadas em torno de antígeno apresentador de células dendríticas (Lin *et al.*, 2011).

Um desequilíbrio existente entre as células Th1/ Th17 e células T reguladoras está presente nos subtipos oligo/poliarticular. As células Th1 são as células mais proeminentes na articulação de pacientes com AIJ oligoarticular. Já as células Th 17 depois de ativadas podem produzir citocinas pró-inflamatórias IL-17 e IL-22, com um papel importante na manutenção da artrite autoimune incluindo os subtipos oligoarticular (Nistala *et al.*, 2008). A IL- 17 contribui para a destruição da cartilagem e do osso, atua nos fibroblastos sinoviais estimulando as MMPs que vão destruir a cartilagem. Em sinergismo com a IL-1 induzem o recetor ativador do fator nuclear- kB (RANKL) e o seu recetor RANK que vão destruir o osso (Lubberts *et al.*, 2003).

As células T reguladoras têm uma função imunossupressora mediada pelo contato célula - célula e pela produção de citocinas anti-inflamatórias IL-10. Dois tipos de células T reguladoras podem ser distinguidos pelo seu mecanismo de imunossupressão e fenótipo: ocorrência natural células T reguladoras como o fator de transcrição Foxp3<sup>+</sup> e as células T reguladoras induzidas pela ativação da produção de IL-10 (Hori *et al.*, 2003). Tem sido sugerido que as células T reguladoras induzidas por ativação, são as mais importantes na regulação das respostas imunes (Horwitz *et al.*, 2008).

Nas formas de AIJ oligo / poliarticular, um curso clínico leve e um prognóstico favorável, estão relacionados com a presença e a capacidade funcional de dois tipos de células T reguladoras, presentes no líquido sinovial, a Foxp3+ e as proteínas de choque térmico (PCT) (de Kleer *et al.*, 2004). As PCT são proteínas de stress endógenas, presentes nas células afetadas dos tecidos sinoviais e são expressas na inflamação crónica, induzindo resposta imune por produção de c IL-10, contribuindo para o aumento do número e função das células T reguladoras, o que resulta em tolerância imunológica (Lin *et al.*, 2011).

Quando o efeito pró-inflamatório das células Th1 e Th17 supera o efeito anti-inflamatório de células T reguladoras, o desequilíbrio entre a força pró-inflamatória e força anti-inflamatória conduzirá ao desenvolvimento de AIJ oligo/ poliarticular (Lin *et al.*,2011).

Tabela 1 – Comparação da patogénese entre as formas de artrite idiopática juvenil oligoarticular e artrite idiopática juvenil sistémica (Adaptado Lin *et al.*, 2011).

	<b>ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL Sistémica</b>	<b>ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL Oligoarticular</b>
<b>Imunidade</b>	Inata	Adaptada
<b>Células patogénicas</b>	Fagócitos	Linfócitos T
<b>Mecanismo</b>	Perda de controlo da via de secreção alternativa Ativação aberrante de fagócitos Doença auto inflamatória	Desequilíbrio entre células Th1/Th17 auto reativas e células T reguladoras Insuficiência de tolerância de células T aos antigénios próprios
<b>Mediadores</b>	Aumento de citocinas pró-inflamatórias IL-1, IL-6,IL-18 e proteína S100	Aumento de citocinas pró-inflamatórias IFN- $\gamma$ , IL-17 Diminuição da citocina anti-inflamatória IL-10

### **II.2.iii. Artrite Idiopática Juvenil Poliarticular**

A AIJ poliarticular está subdividida em (Kahn, 2013):

- 1) Fator Reumatóide Positivo: afeta 5 ou mais articulações nos primeiros 6 meses de doença;
- 2) Fator Reumatóide Negativo: afeta 5 ou mais articulações nos primeiros 6 meses de doença;

A AIJ com fator reumatóide (FR) positivo, ocorre mais em raparigas adolescentes e caracteriza-se por uma poliartrite simétrica que afeta maioritariamente as pequenas articulações das mãos e pés. As grandes articulações, geralmente joelhos e tornozelos, também podem ser afetadas no início da doença (Ravelli & Martini, 2007). Pode também envolver a coluna cervical e a ATM (Kahn, 2013). Este subtipo é também caracterizado pela presença de FR e Imunoglobulina M (IgM) em pelo menos duas ocasiões, com mais de 3 meses de intervalo (Martini, 2003).

A AIJ com FR negativo, representa 25% da AIJ é provavelmente o subtipo mais heterogéneo, assinala-se por artrite assimétrica de início precoce, predominância do género feminino, risco aumentado de iridociclite (Eisenstein & Berkun, 2013). Este subtipo, ao contrário do anterior, não apresenta fator reumatóide IgM e está frequentemente associado à presença de anticorpos antinucleares (ANAs) positivos. A presença de ANAs está relacionada com aparecimento de uveíte anterior. Existe também uma associação entre os ANAs e início precoce da poliartrite (Tattersall & Rangaraj, 2007).

## II.2. iv. Outras formas de Artrite Idiopática Juvenil

A AIJ psoriática não representa uma entidade bem definida, assinala-se por ter início precoce, erupção cutânea psorítica, ou na ausência de prurido pela presença de pelo menos 2 dos critérios *minor* : parente de primeiro grau com psoríase ou onicólise e dactilite (Aviel *et al.*, 2013). A AIJ psorítica apresenta características muito semelhantes à poliartrite com FR negativo: presença de oligoartrite assimétrica, risco de desenvolvimento de iridociclite e frequentemente com presença de ANAs (Tattersall & Rangaraj, 2007). A principal diferença encontra-se no facto de os pacientes com AIJ psorítica terem maior frequência de dactilite e de a artrite afetar mais pequenas e grandes articulações quando comparadas com crianças que sofrem de oligoartrite (Ravelli & Martini, 2007). Pacientes com AIJ psoriática associada a entesite tem risco de desenvolver sacroilíte à semelhança de pacientes adultos, que sofrem de AIJ psoriática poderem vir a desenvolver espondilatropatias (Prakken *et al.*, 2011).

Artrite relacionada com entesite ocorre em indivíduos com mais de 6 anos, é caracterizada pela entesite e artrite ou artrite e mais de dois dos seguintes critérios: sensibilidade sacroilíaca e /ou inflamatória associada a dor lombar, ALH-B27 positivo, uveíte anterior aguda ou um parente do primeiro grau com artrite psorítica (Coulson *et al.*, 2014). A entesite é caracterizada pela inflamação do ponto de inserção de um tendão, ligamento, fásia ou da cápsula articular (Tattersall & Rangaraj, 2007).

AIJ indiferenciada, não representa um subconjunto separado, mas inclui pacientes que não satisfazem critérios de inclusão para qualquer categoria, ou que podem ser inseridos em para mais do que um subgrupo (Tsitsami *et al.*, 2003). Dentro deste subgrupo, estão incluídos pacientes com psoríase ou história de psoríase no próprio ou num familiar do primeiro grau; artrite com ALH- B27 positivo para género masculino que tem início antes dos 6 anos; espondilite anquilosante, artrite relacionada com entesite, sacroilíte com doença inflamatória do intestino, síndrome de Reiter ou uveíte anterior aguda ou história de um destes distúrbios num familiar do primeiro grau; presença de FR positivo para IgM em pelo menos duas ocasiões mais de 3 meses de intervalo; pacientes com AIJ sistémica (Armon, 2013).

### II.3. Etiologia

A AIJ é uma patologia multifatorial, influenciada por fatores ambientais e genéticos. Os fatores ambientais podem provocar desenvolvimento da autoimunidade, por ativação do sistema imunitário, assim sendo, vários agentes infecciosos têm sido relacionados com o início da doença. As maiorias dos estudos realizados indicam que crianças com doenças reumatológicas apresentam alta taxa de infecção por Pavovirus B19, contudo também foram realizados estudos que não encontraram associação entre as artrites e o Pavovirus B19 (Rigante *et al.*, 2014).

Relativamente ao vírus Epstein Barr (VEB), estudos realizados em adultos com artrite reumatóide indicam que o VEB está relacionado não só com a artrite mas também com o início de outras doenças autoimunes. Estudos de Aghghi *et al.*, 2007 revelaram que a associação da AIJ com o VEB pode ser apenas casual. Já Kawada *et al.*, 2013 concluíram que este vírus é um fator de proteção quando existe risco de desenvolver AIJ, pois doentes analisados apresentaram remissão da doença após infecção primária por VEB (Rigante *et al.*, 2014).

Após análise das células do líquido sinovial de pacientes com AIJ, vários autores indicam que as bactérias *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Bartonella Henselae*, podem estar envolvidas no aparecimento da AIJ, contudo mais estudos a este nível, são necessários para confirmar esta associação (Rigante *et al.*, 2014).

Infeções por estreptococos, nomeadamente do grupo A, parecem ter grande correlação na patogénese e exacerbação da doença articular. (Oberke *et al.*, 2014) (Rigante *et al.*, 2014). A associação a bactérias como *Mycoplasma pneumoniae* tem sido relatada no começo e exacerbação em ambos os subtipos (Barash & Goldzweig, 2007).

A *Porphyromonas gingivalis* é sugerida como estando envolvida em reações autoimunes, como a artrite reumatóide (Rigante *et al.*, 2014).

Infeção e vacinação têm sido sugeridas como candidatas a causas de AIJ, contudo ainda não está confirmado devido a escassez de estudos (Prakken *et al.*, 2011). Outros autores

indicam que a vacinação não está relacionada com o início nem com a exacerbação da doença. (Lin *et al.*, 2011).

O stress e os fatores psicológicos, hábitos tabágicos maternos, alterações meteorológicas e vacinação são relatados como fatores de risco no início e exacerbação da AIJ oligoarticular. O stress leva ao aumento da IL-6, uma citocina importantíssima desta patologia. Alterações na função dos recetores adrenérgicos nestes pacientes sugerem uma explicação para estes acontecimentos. Por último o stress é um fator mais importante a considerar na infância do que na idade adulta (Lin *et al.*, 2011).

O tabaco estimula o sistema imunitário e quando presente durante a gravidez, aumenta a suscetibilidade a agentes infecciosos durante o desenvolvimento do feto, é um forte fator de risco no desenvolvimento de artrite reumatóide nos adultos. (Oberle *et al.*, 2014). As mudanças de temperatura abruptas mudam os fatores desencadeantes da artralgia, verificando-se um aumento em períodos mais frios. (Lin *et al.*, 2011).

Dados sugerem que fatores genéticos contribuem substancialmente para a predisposição de AIJ. Os genes positivos na AIJ parecem ter efeito numa época, durante a qual, podem contribuir para o risco de doença. No entanto também podem estar adormecidos não influenciando a AIJ ou até mesmo servir de fator de proteção. O subgrupo que se identifica mais com este acontecimento é o oligoarticular, pois os riscos relacionados com o ALH diferem bastante com a idade (Rigante *et al.*, 2014).

Associações ao ALH nos subtipos oligoarticular e poliarticular com FR negativo apontam para uma relação entre eles. No entanto a AIJ poliarticular com FR negativo parece ser geneticamente semelhante a artrite reumatóide no adulto, pois o trajeto clínico da doença, tratamento e complicações associadas são semelhantes (Singh *et al.*, 2014)

## II.4. Epidemiologia

Cerca de 1 em cada 1000 crianças em todo o mundo sofrem de AIJ; no entanto, a incidência e prevalência de AIJ varia muito, em parte porque é uma doença heterogênea, cujo diagnóstico é na maior parte das vezes clínico e não há um teste de diagnóstico específico (Huang, 2012).

A incidência estimada é de 2 a 20 casos por 100.000 crianças e a sua prevalência é de cerca de 16 a 150 casos por 100.000 crianças (Rigante *et al.*, 2014).

A maioria dos dados de incidência e prevalência têm sido estudados na América do Norte e na Europa. A incidência da AIJ é descrita como 3-23 por 100.000 crianças, e a prevalência é relatada como 16-140 por 100.000 crianças. (Macaubas *et al.*, 2009) (Heiligenhaus *et al.*, 2014). Na Europa, subsiste uma tendência para a diminuição da incidência de norte para sul. Crianças de raça negra, asiáticas ou de etnia indiana são menos afetadas pela doença do que as crianças caucasianas da América do Norte (Heiligenhaus *et al.*, 2014).

Na América do Norte e na Europa, as frequências relativas dos subtipos de AIJ são de 10 a 30% (Macaubas *et al.*, 2009).

No ano de 2010, o número estimado de incidência na Europa, foi de 6900 casos e a prevalência foi de 59.000 de casos de AIJ (Thierry *et al.*, 2014).

Sendo uma condição rara, aproximadamente 4 a 17% dos casos de AIJ, estão incluídos no subgrupo sistêmico (Coulson *et al.*, 2014). Fisiopatologicamente é diferente das outras formas de AIJ, tipicamente e em contraste com os outros subtipos, não há predominância feminina (Eisenstein & Berkun, 2013).

A AIJ sistêmica compreende 10% dos pacientes do norte da Europa e ocorre com a mesma distribuição em ambos os gêneros (Eisenstein & Berkun, 2013). Em Taiwan a AIJ sistêmica é a mais comum, varia entre 10 a 30% das crianças hospitalizadas (Tsai *et al.*, 2011).

A artrite poliarticular com fator reumatóide positivo é rara, ocorre cerca de 2 a 7% do total de casos de AIJ. Por sua vez a artrite poliarticular reumatóide negativo é comum, ocorre em cerca de 30 a 40% dos casos (Coulson *et al.*, 2013). Cerca de 5 a 10% dos pacientes da América do Norte e Europa apresentam subtipo poliarticular com FR positivo (Macaubas *et al.*, 2009).

Estudos em multiétnicas, em comunidades da América do Norte e da Europa sugerem que, com exceção do FR positivo, a ascendência europeia tem um importante fator predisponente para a AIJ especialmente para a forma oligoarticular extensa e para ANAs associado a AIJ com uveíte. Por outro lado, pacientes africanos, americanos e de ascendência americana são mais propensos a AIJ poliarticular com FR positivo quando comparados com crianças de ascendência europeia (Macaubas *et al.*, 2009).

Na América do Norte e Europa, a frequência relativa de pacientes da apresentam subtipo poliarticular com FR positivo é de 5 a 10% (Macaubas *et al.*, 2009).

A oligoartrite constitui aproximadamente metade do total de incidência de casos de AIJ na população caucasiana da América do Norte e Europa. No geral o gênero feminino é mais afetado do que o masculino, numa razão de 2:1, mas o gênero com mais risco, varia de acordo com o subtipo de AIJ. Existe uma elevada predominância do gênero feminino nos subtipos oligoarticular e poliarticular, já na artrite relacionada com entesite a predominância é de indivíduos do gênero masculino (Heiligenhaus *et al.*, 2014).

A oligoartrite, nos Estados Unidos da América é o subtipo com maior predominância, afeta mais de 300.000 crianças, com uma incidência estimada de 2 a 20 casos em 100.000 crianças, sem predileção por raça, com predominância do gênero feminino. (Kahn, 2013).

Na América do Norte e Europa, 30 a 60% dos pacientes da sofrem de artrite oligoarticular (Macaubas *et al.*, 2009).

A prevalência global AIJ parece ser maior na América do Norte e Europa do que na Ásia, sendo que na Ásia o subtipo mais prevalente parece ser a artrite relacionada com entesite (Heiligenhaus *et al.*, 2014).

A AIJ associada a uveíte, conhecida também por iridociclite, é a manifestação extra articular mais prevalente na América do Norte e ocorre em cerca de 10 a 20% das crianças com esta patologia (Angeles-Han, *et al.*, 2013).

A prevalência de uveíte nos subtipos oligoarticular e poliarticular é aparentemente mais elevada na Escandinávia e na Ásia Oriental e Índia. Pacientes afro-americanos, têm uma maior taxa de AIJ poliarticular com FR positivo e menor percentagem de artrite associada a uveíte quando comparados com crianças de ascendência Europeia (Macaubas *et al.*, 2009).

## II.5. Diagnóstico

O diagnóstico diferencial da AIJ sistémica pode ser difícil já que se tem de excluir as artrites inflamatórias (Tabela 2), as artrites infecciosas (artrite séptica, osteomielite, artrite reativa e pós infecciosa, febre reumática, doença de Lyme) (Tabela 3), alterações osteoarticulares com origem em trauma (artrite traumática, epifisite femoral juvenil, doença de Perthe) (Tabela 4), doenças sistémicas com repercussão articular (síndrome da hiper mobilidade articular, síndrome da dor idiopática localizada ou difusa, doença inflamatória intestinal) (Tabela 5), entre outras (Armon, 2013).

Tabela 2 – Principais características clínicas e exames auxiliares de diagnóstico da artrite inflamatória

Artrite Inflamatória	Principais características clínicas	Exames auxiliares de diagnóstico
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edema inicial gradual associado a calor e ardor</li> <li>• Sensibilidade e perda de movimento.</li> <li>• Mal-estar geral, falta de apetite, febre e cansaço associado a erupção cutânea</li> </ul>	<p><u>Exames laboratoriais:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anemia normocítica, normocrômica ou microcítica associada a um aumento de plaquetas;</li> <li>• Leucócitos normais ou ligeiramente aumentados;</li> <li>• TSE e PCR aumentadas</li> </ul>

		<p>(principalmente nos subtipos sistémico e poliarticular);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Presença de ANAs, FR e ALH- B27 podem ou não estar positivos.</li> </ul> <p><u>Exames imagiológicos:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Osteoporose periarticular visível no Rx</li> <li>• Derrame e edema dos tecidos moles na RM</li> </ul>
--	--	--

Tabela 3 – Principais características clínicas e exames auxiliares de diagnóstico de artrites ou alterações infecciosas ósseas

<b>Artrites Infecciosas</b>	<b>Principais características clínicas</b>	<b>Exames auxiliares de diagnóstico</b>
<b>Artrite Séptica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mais comum <math>\geq</math> 2anos;</li> <li>• Muito dolorosa (pseudo-paralisia);</li> <li>• Febre;</li> <li>• Diminuição dos exercícios de amplitude de movimento da articulação afetada.</li> </ul>	<p><u>Exame laboratoriais:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento da TSE e da PCR, PCR &gt; 20;</li> <li>• Leucocitose;</li> <li>• Artrocentese positiva;</li> <li>• Teste do antígeno positivo.</li> </ul> <p>Progressão da doença seguida de remissão;</p>
<b>Osteomielite</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Presente em qualquer idade;</li> <li>• Características semelhantes à artrite séptica;</li> <li>• Pode estar presente edema e eritema local.</li> </ul>	<p><u>Exames imagiológicos:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ultrassonografia no osso com reação periostal;</li> <li>• Cintilografia óssea;</li> <li>• Ressonância magnética;</li> <li>• Alterações radiográficas só aparecem após algumas semanas.</li> </ul>
<b>Artrite reativa e pós infecciosa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3-9 anos;</li> <li>• Irritação da articulação da anca;</li> <li>• Dor;</li> <li>• Dificuldade em andar;</li> <li>• Diminuição dos exercícios de amplitude de movimento da articulação da anca mas não tão dolorosa como na artrite séptica;</li> <li>• Infecção viral secundária;</li> </ul>	<p><u>Exames laboratoriais:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Despiste de infeções virais (rubéola, sarampo, parotidite infecciosa, pavovírus, varicela, hepatite);</li> <li>• TSE e PCR ligeiramente aumentadas; tipicamente uma artrite reativa de curta duração em resposta</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Artrite normalmente assimétrica de padrão oligoarticular.</li> </ul>	a AINEs.
<b>Febre Reumática</b>	<p>Associada a dois critérios major:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• cardite, poliartrite, coreia, eritema marginado e nódulos subcutâneos;</li> <li>• Associada a um critério major e dois minor (artralgia, febre).</li> </ul>	<p><u>Exames laboratoriais:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pode haver evidência de infecção por estreptococos do grupo A;</li> <li>• TSE e PCR ligeiramente aumentadas ;</li> <li>• Artrite é muitas vezes migratória e de curta duração.</li> </ul>
<b>Doença de Lyme</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Meses ou semanas após uma mordedura de carraça;</li> <li>• Presença de oligoartrite nas articulações major nos últimos dias ou semanas, que aparece e desaparece na mesma articulação ou em outra;</li> <li>• Eritema migrans cor rosa;</li> <li>• Letargia/mal-estar geral com febre intermitente;</li> <li>• Anomalias neurológicas ou cardíacas também podem ocorrer.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• O diagnóstico tem sido um problema crescente, sendo realizado tratamento com antibióticos.</li> </ul>

Tabela 4 - Principais características clínicas e exames auxiliares de alterações osteoarticulares de origem traumática

	<b>Principais características clínicas</b>	<b>Exames auxiliares de diagnóstico</b>
<b>Artrite Traumática</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• História de trauma em crianças.</li> </ul>	<p><u>Exames imagiológicos:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Radiografia é de extrema importância para perceber se a história é coincidente com os resultados do exame.</li> </ul>
<b>Epifisite femoral juvenil;</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mais em rapazes do que raparigas entre os 8-15 anos;</li> <li>• História de um trauma minor com dor súbita,</li> <li>• Dor no joelho e diminuição dos exercícios de amplitude de movimento da articulação da anca.</li> </ul>	<p><u>Exames imagiológicos:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Visão anteroposterior e vista lateral de “ perna de rã ” ( para observação das ancas).</li> </ul>

<p><b>Doença de Perthe</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mais em rapazes do que raparigas entre os 4-10 anos.</li> <li>• Dificuldade na marcha devido a dores na virilha, coxa ou joelho;</li> <li>• Diminuição da amplitude de movimentos e rotação interna da anca frequentemente reduzida.</li> </ul>	<p><u>Exames imagiológicos:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Radiografia (pode haver necessidade de repetir se os sintomas permanecerem).</li> </ul>
--------------------------------	--	--

Tabela 5 - Principais características clínicas e exames auxiliares de repercussão articular

	<p><b>Principais características clínicas</b></p>	<p><b>Exames auxiliares de diagnóstico</b></p>
<p><b>Síndrome da hiper mobilidade articular benigna</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dores músculo-esqueléticas ocorrem após atividade ou ao final do dia;</li> </ul>	<p><b>Exames imagiológicos:</b> 1. Radiografia;</p> <p><b>Exames laboratoriais:</b> 1. Sem alterações</p> <p><b>Critérios de Brighton</b> (Grahame <i>et al.</i>, 2000)</p> <p><b>Critérios major:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brighton <math>\geq 4</math>;</li> <li>• Artralgia &gt;3 meses em 4 ou + articulações.</li> </ul> <p><b>Critérios minor:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brighton 1,2 ou 3 (+50 anos);</li> <li>• Artralgia &gt;3 meses em 1 até 3 articulações ou dores lombares;</li> <li>• Hx de luxação ou subluxação de uma ou mais articulações;</li> <li>• Reumatismo de tecidos moles - 3 episódios no mínimo - bursite, tenossinovite, epicondilite;</li> <li>• Alteração na pele - estrias, hiperextensibilidade, pele fina, cicatrizes tipo papiro;</li> <li>• Veias varicosas ou hérnias ou prolapsos uterinos/rectais;</li> <li>• Olhos- miopia ou pregas anti-mongoloide ou pálpebras descaídas;</li> <li>• Perfil tipo Marfanoide (altura; magreza; aracnodactilia).</li> </ul>
<p><b>Síndrome da dor idiopática localizada (ou difusa)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Distrofia simpático-reflexa com presença de dor incapacitante;</li> <li>• Desuso do membro;</li> <li>• Alodinia;</li> <li>• Edema;</li> </ul>	

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eritema;</li> <li>• Frio;</li> <li>• Diminuição da sudorese.</li> </ul>	
<b>Doença inflamatória intestinal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A artrite pode ser o primeiro sintoma desta patologia;</li> <li>• Perda de peso substancial;</li> <li>• Úlceras orais e anais.</li> </ul>	<p>Exames laboratoriais:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Investigar história familiar de ALH- B27, anemia, aumento dos marcadores inflamatórios, diminuição de proteínas nomeadamente albumina;</li> <li>• Pode haver necessidade de realizar endoscopia e biopsia.</li> </ul>

Outras desordens sistémicas como raquitismo, hemoglobinopatias, hemofilia, diabetes, hiperparatireoidismo e mucopolissacaridoses também podem provocar alterações osteoarticulares, como tal, uma bateria de exames laboratoriais para pesquisa, devem ser realizados aquando do diagnóstico de AIJ, nomeadamente a pesquisa de desordens sistémicas subjacentes e a presença de glicosaminoglicanos na urina, no caso de suspeita de mucopolissacaridoses.

Determinados problemas oncológicos como leucemia, linfoma, neuroblastoma, sarcoma de Ewings, tumores ósseos com dor noturna, podem dar sintomas como mal-estar sistémico, perda de peso, dor nas costas, palidez, contusões e hepatoesplenomegalia, que se podem confundir com AIJ sistémica e portanto, é necessário realizar exames laboratoriais que nestes casos apresentam TSE elevada, plaquetas com quantidade normal a reduzida e aumento de LDH, na suspeita realizar biopsia de aspiração da medula óssea (Armon, 2013).

O diagnóstico da AIJ é essencialmente clínico e não existe um teste laboratorial que a confirme. Contudo, alguns parâmetros podem ser usados para determinar a quantidade de inflamação e a severidade da doença, eficácia do tratamento e prognóstico. Os parâmetros são os seguintes: 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 (Doudkani-Fard *et al.*, 2014).

Outro dos parâmetros que também tem sido estudado em pacientes com AIJ é o nível da Adenosina Deaminase (ADA), uma enzima que tem os seus valores aumentados na fase

ativa da doença, e aumenta na razão do número de linfócitos T (Doudkani-Fard *et al.*, 2014).

A AIJ poliarticular FR positivo, é considerada equivalente à artrite reumatóide do adulto (Einstein & Berkun, 2013). Contudo existem algumas diferenças no fenótipo da doença, que estão relacionados com o efeito da doença no esqueleto de um indivíduo que ainda está em crescimento (Ravelli & Martini, 2007).

Na AIJ sistêmica, exames laboratoriais mostram uma resposta inflamatória proeminente caracterizada por leucocitose (com neutrofilia), alta TSE e concentrações altas PCR, e trombocitose. A presença de anemia microcítica é comum (Prakken *et al.*, 2011). Características laboratoriais incluem ainda transaminases e triglicerídeos elevados, com aumento marcado de concentrações de ferritina. A presença de células fagocíticas e hematopoiéticas pelos macrófagos, presentes na medula óssea é comum (Martini, 2012).

A AIJ sistêmica caracteriza-se por ter um quadro clínico semelhante a doença de Still no adulto com febre clássica (um ou dois picos diários, geralmente à noite), erupção cutânea (rosa salmão, evanescente, macular) e artrite - frequentemente poliartrite, alta quantidade proteínas de fase aguda, por vezes hiperferritinemia e serosite, hepatoesplenomegalia ou linfadenopatia (Coulson *et al.*, 2013).

### **II.5.1. Índices para medição da atividade da doença**

Para a medir a atividade da doença durante o tratamento, o *ACR* criou um conjunto de critérios direcionados à pediatria: o *ACR* Pedi 30 – Melhoria mínima de 30% em pelo menos três das seis variáveis, com um agravamento de 30 % em não mais de uma variável; *ACR* Pedi 50, 70, 90 e 100 – Melhoria mínima de 50%, 70%, 90% e 100% de melhoria respetivamente em pelo menos três dos seis principais critérios com um agravamento de 30% em não mais de uma variável (Kessler & Becker 2014):

1. Avaliação global médica da atividade da doença numa escala analógica visual (EAV);
2. Avaliação da atividade da doença por um parente ou paciente numa EAV;

3. Avaliação da capacidade funcional através do questionário de avaliação de saúde da criança (QASC);
4. Número de articulações com artrite ativa;
5. Número de articulações com restrição da amplitude do movimento;
6. TSE.

Relativamente à dor, é medida numa escala EAV e registada como parte do QASC (Armon, 2013).

Outra forma de medir a taxa de atividade de doença artrítica juvenil (TADAJ) baseia-se numa soma aritmética das seguintes medidas:

1. Avaliação global médica da atividade da doença EAV;
2. Avaliação da atividade da doença por um parente ou paciente numa EAV;
3. Número de articulações com artrite ativa baseada numa contagem de 27 articulações;
4. Taxa de sedimentação de eritrócitos;

Para definir se a doença está ativa, existem 3 formas de avaliação:

- 1) Avaliação da doença clínica não ativa onde devem estar presentes as seis condições: Articulações sem artrite ativa; Ausência febre, eritema, serosite, esplenomegalia ou linfadenopatia generalizada relacionada com AIJ; Uveíte inativa; Níveis de TSE ou PCR dentro dos limites normais ou elevados, mas não relacionados com AIJ; Avaliação global física da atividade da doença, com os valores mais baixos na escala usada;  $\leq 15$  minutos de rigidez matinal.
- 2) Avaliação da remissão clínica com presença de medicação – doença inativa que persiste  $\geq 6$  meses mesmo fazendo medicação.

- 3) Avaliação da remissão clínica na ausência de medicação – Doença inativa  $\geq 12$  meses depois de descontinuação da terapia para a AIJ.

Para a estimativa da qualidade de vida existem quatro medidas comumente usadas, o QASC, o questionário de qualidade de vida na artrite juvenil (QQAJ), o questionário de qualidade de vida pediátrica (QVPed) e o questionário de saúde da criança (QSC) (Armon, 2013).

O QASC foi publicado em 1994, deriva do questionário de avaliação da saúde e analisa a incapacidade e desconforto numa escala de 0 a 3, e é similar a EAV para avaliação global e do bem-estar (Armon, 2013). Estudos indicam que os resultados a nível da saúde de pacientes com AIJ variam significativamente entre os vários subtipos (Weiss *et al.*, 2012).

O índice de dano da artrite juvenil (IDAJ) preocupa-se com estado funcional de uma criança ou jovem com AIJ, são analisados quaisquer danos articulares (cartilagem e osso), ou danos noutros sistemas (Viola *et al.*, 2005). Baseia-se na avaliação de alterações persistentes na anatomia, estado psicológico, processos patológicos e função como resultado de doença ativa prévia, complicações da terapia, comorbilidade. Não está relacionado com a doença ativa e tem de estar presente pelo menos durante 6 meses. O dano é irreversível e cumulativo e tem tendência a estabilizar ou até mesmo a aumentar. É um índice composto por duas partes, uma dedicada a avaliação intra articular (IDAJ-A) e outra dedicada a avaliação do dano extra articular (IDAJ-E) (Armon, 2013).

A IDAJ avalia a presença de danos nas ATMs, coluna cervical, ombro, cotovelo, punho, metacarpo falangeanas, interfalangeanas proximais, ancas, joelho, tornozelo e metatarso falangeanas. Para a sua medição é usado um goniómetro que mede a amplitude do movimento, contudo a maior parte das articulações pode ser medida sem recorrer a este instrumento. As articulações são avaliadas numa escala de 1 e 2, sendo que o 1 representa as articulações com dano parcial e o 2 representa as articulações com danos severos, anquilose ou prótese. O valor máximo deste índice é 72 valores (Viola *et al.*, 2005).

A IDAJ- E avalia a ausência ou presença de danos em 5 sistemas diferentes, divididos em 13 itens, o sistema ocular, musculoesquelético não articular, cutâneo, endócrino e amiloidose secundária. A escala usada é de 0 ou 1, sendo que o 0 é usado quando existe alteração ausente, e 1 quando a alteração está presente. O impacto ocular é uma exceção pois a escala vai até 3, sendo que o 2 é aplicado a cada olho que sofreu intervenção cirúrgica e o 3 quando já existe cegueira (Viola *et al.*, 2005).

Pacientes com artrite relacionada com entesite demonstram diferenças significativas quando comparados com outros subtipos, está associada com frequência a dor intensa e diminuição da função. Entesite ativa, sensibilidade sacroilíaca, uso recorrente de AINES em pacientes com mais idade, está significativamente associado a um aumento da intensidade da dor (Weiss *et al.*, 2012).

Países como o Reino Unido e o Canadá desenvolveram alguns estudos para avaliar a quantidade de lesões e a qualidade de vida de pacientes com AIJ e concluíram que a AIJ é uma doença que se prolonga até a idade adulta e não é tão benigna como se pensava. Pacientes com artrite oligoarticular apresentam melhores resultados, ao contrário de pacientes com artrite poliarticular e sistêmica sofrem de incapacidade moderada a grave. Pacientes com artrite poliarticular com FR positivo, devem ser tratados mais agressivamente desde o início da patologia, pois a taxa de destruição e persistência da doença é muito alta (Armon, 2013). Resultados de vários estudos sugerem que a dor é muito prevalente na AIJ, as crianças com esta patologia referem dor diária leve a moderada com impacto nas suas atividades do quotidiano (Weiss *et al.*, 2014).

Fatores de risco associados ao desenvolvimento de uveíte incluem idade precoce de início, género, curta duração de doença, subtipo de artrite como oligoarticular, psorítica, artrite relacionada com entesite e AIJ indiferenciada e ANAs positivo. Os subtipos oligoarticular e poliarticular com FR negativo, possuem propensão ao desenvolvimento de uveíte, embora com diferenças significativas entre a forma extensa e persistente (Angeles-Han, *et al.*, 2013).

## II.5.ii. Diagnóstico imagiológico

Porque um dos objetivos do tratamento de AIJ é prevenir ou retardar destruição das articulações, a imagiologia oferece-nos a possibilidade de avaliar estas alterações e compará-las no tempo, sempre que necessário (Rossum, 2005).

As radiografias convencionais são usadas para excluir outras causas de dor e edema nas crianças, como o trauma, a osteocondrose, tumores osteoides ou displasias (Lanni *et al.*, 2014). Apesar da utilidade das radiografias no estudo da progressão da doença, existem alguns inconvenientes, como não refletirem na totalidade o resultado biológico da doença considerando que parte do dano articular ocorre nos tecidos moles circundantes e nos ossos (Viola *et al.*, 2005).

A tomografia computadorizada (TC) é o exame por excelência para ver as alterações ósseas associadas à AIJ (Figura 1). Um número de publicações recentes têm demonstrado que a tomografia computadorizada de feixe cônico (TCFC) pode, distintamente melhorar o diagnóstico, especialmente para medições numa escala real em três dimensões, das alterações de desenvolvimento condilares, contudo não se pode deixar de ignorar as precauções necessárias, pois é um exame que obriga a grande exposição a radiação, ao contrário das outras técnicas, como a radiografia panorâmica (Koos *et al.*, 2013).

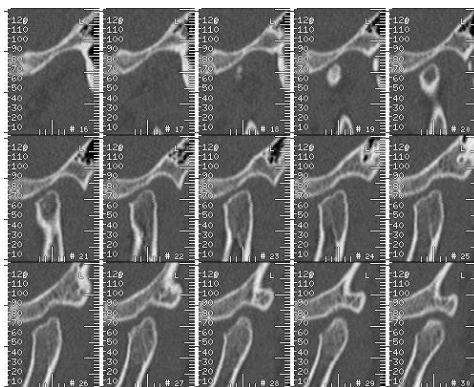


Figura 1: Cortes sagitais de tomografia computadorizada de um paciente com AIJ (Cortesia: Clínica Dr. Nelso Reis)

A ressonância magnética (RM) é o “gold standard” para a visualização do disco da ATM mas o uso da TCFC e o protocolo de diagnóstico a três dimensões em pacientes jovens com AIJ possibilita imagens exatas e precisas, quantitativas e volumétricas das estruturas condilares e mandibulares e das suas relações dimensionais (Farronato *et al.*, 2014).

Em pacientes AIJ, a RM é adequada para descrever o envolvimento das articulações que não são fáceis de avaliar clinicamente, tais como as ATMs, anca e sacroilíaca (Giancane *et al.*, 2014). É usada para descartar desordens intra-articulares que simulem doenças inflamatórias artríticas como hemangioma ou sinovite pigmentada vilonodular (Lanni *et al.*, 2014).

A RM com contraste de gadolínio identifica alterações iniciais como edema do osso medular, inflamação da membrana sinovial e derrames intra-articulares antes do aparecimento das alterações ósseas (Stoll *et al.*, 2012).

O uso da ecografia está a aumentar na prática clínica para realização do diagnóstico, e monitorização de pacientes com esta patologia, pois a integridade da cartilagem pode ser detetada (Lanni *et al.*, 2014).

A ecografia e RM são os exames mais indicados para o diagnóstico de erosão e sinovite, para visualização do prognóstico e estimação da eficácia dos tratamentos. Permitem também a deteção mais precoce de alterações no osso e cartilagem (Doudkani-Fard *et al.*, 2014; Giancane *et al.*, 2014).

No estudo de Koos *et al.* (2013) ao comparar a ecografia com a RM, os autores verificaram que esta identificou apenas metade do número de inflamações crónicas que tinham sido identificados através da RM (Koos *et al.*, 2013).

Outra opção que pode ganhar importância no futuro é a visualização tridimensional facial através da digitalização ótica extra oral que pode proporcionar a incorporação dos arcos dentários à imagem global para observação dos potenciais casos de inibição do crescimento resultando em anomalias oclusais (Koos *et al.*, 2013).

A imagem de superfície a três dimensões parece ser uma ferramenta útil, pois representam as estruturas de forma detalhada e com coloração, para a monitorização do desenvolvimento facial de indivíduos com AIJ e também pode vir a ser uma ferramenta eficaz para comparação dos resultados dos diferentes tratamentos (Darvann *et al.*, 2015)

## **II.6. Tratamento**

Os objetivos do tratamento da AIJ são eliminar a doença ativa, regularizar a função articular, preservar o crescimento normal, evitar lesões a longo prazo e evitar a insuficiência do paciente (Huang, 2012).

O uso dos corticoides e o aumento marcante de citocinas pró-inflamatórias promovem alterações na secreção da hormona do crescimento (HC). Em concomitância, estes pacientes, em particular os subtipos sistémico e poliarticular, apresentam menor massa muscular, podendo provocar diminuição da massa óssea destes indivíduos, comprometendo não apenas o crescimento global do paciente, mas também o mandibular (Carvalho *et al.*, 2012).

### **II.6.i. Terapia farmacológica**

#### **II.6.i.a. Anti inflamatórios não esteroides (AINES)**

Durante décadas, o tratamento farmacológico de pacientes com AIJ, era realizado apenas com AINEs, mas o aparecimento de novas terapias, revelou que a sua utilização era pouco efetiva no tratamento da AIJ devido á sua baixa eficácia na diminuição da dor (Stoll & Cron, 2014). Em 2005 a *Food and Drug Administration (FDA)* aprovou o uso de ibuprofeno, tolmetina, oxaproxina e do meloxicam. Outras drogas podem também ser utilizadas como o naproxeno, indometacina e rofecoxibe (Barr *et al.*, 2008; Sobet *et al.*, 2014).

### **II.6.i.b. Corticosteróides**

O tratamento com glucocorticóides, tem um papel delineado no tratamento da AIJ. Pode ser realizado através de injeções, injeções intra articulares ou via sistémica, contudo este último pode ser crucial na terapia agressiva em doença avançada. (Oberle *et al.*, 2014). As injeções estão mais indicadas para pacientes com artrite oligoarticular, enquanto as injeções intra articulares são usadas como terapia efetiva, com rápido alívio dos sintomas em pacientes com oligoartrite (Ruth & Passo, 2012). Os fármacos usados nas injeções intra articulares são a triamcinolona acetonida e a triamcinolona hexacetonida, sendo esta última a mais eficaz e a que garante mais resposta ao tratamento (Stoll & Cron, 2014).

Existem algumas desvantagens na utilização destes fármacos como a dor pós operatória, atrofia subcutânea no local da injeção associada a hipopigmentação e formação de cicatriz, lipoartrofia, edema da face 1 ou 2 dias pós-aplicação, febre, impacto negativo no crescimento da mandíbula com agravamento da classe II e osteoporose como efeito adverso a nível sistémico (Veldhuis *et al.*, 2014).

### **II.6.i.c. Medicamentos modificadores do curso da doença**

Os medicamentos modificadores do curso da doença dividem-se em dois grupos, os clássicos como o metotrexato (MTX), Lefunomida, Sulfasalazina, Azatioprina, ciclosporina, hidroxicoloroquina; o grupo das drogas biológicas, os inibidores do FNT- $\alpha$  como o etarnecept, adalimumab, infliximab, golimumab, certolizumab pegol; as drogas inibidoras da IL-1 como anakinra, canakinumab, rilonacept e drogas inibidoras da IL-6 como o tocilizumab, rituximab e tofacitinib. Outro medicamento modificador do curso da doença existente é o abatacept, que não se insere em nenhum dos grupos anteriores. (Beresford, 2011; Stoll & Cron, 2014).

#### **Metotrexato**

O MTX é usado na terapia inicial da AIJ, administrado via oral ou subcutânea, é considerado como sendo a administração oral a mais afetiva. Embora seja bem tolerado e seguro, apresenta vários efeitos colaterais como ulceração oral, mucosite, náuseas,

supressão medular, embora menor do que em pacientes oncológicos, provoca também hepatotoxicidade, toxicidade hematológica, leucopenia e infecções bacterianas (Ruth e Passo, 2012) (Kessler & Becker, 2014). O MTX é o único medicamento clássico modificador do curso da doença, com evidência significativa na artrite da ATM (Carrasco, 2015).

É usado mais frequentemente para AIJ do subtipo oligoarticular persistente que não responda à terapia com AINES ou com injeções intra articulares de corticoides. O tratamento via subcutânea é preferível no tratamento dos subgrupos oligoarticular extensa e poliarticular. Demonstrou ser pouco efetivo no tratamento da AIJ de início sistêmico, contudo a sua associação a inibidores do IL-1 e IL-6 revelou ser benéfica. (Kessler & Becker, 2014).

### **Leflunomida**

A alternativa para pacientes intolerantes ao MTX designa-se leflunomida, revelou ser benéfico no subtipo oligoarticular e no tratamento das grandes articulações na AIJ poliarticular (Beresford, 2011). Apresenta tal como o MTX efeitos adversos mas que se resolvem fazendo descontinuação da medicação que pode ser iniciada quando os efeitos cessarem (Kessler & Becker, 2014).

### **Sulfasalazina**

A sulfasalazina demonstra ser efetiva no tratamento dos subtipos oligoarticular e poliarticular e com benefícios no tratamento da artrite relacionada com a entesite (Oberle *et al.*, 2014).

### **Ciclosporina**

A ciclosporina é usada no tratamento da AIJ sistêmica severa quando existe evidência da SAM secundária (Beresford, 2011).

O desenvolvimento de medicamentos biológicos veio revolucionar o tratamento da AIJ e de outras doenças autoimunes infantis, são até designadas as drogas da nova era do tratamento da AIJ (Kessler & Becker, 2014).

Tal como os outros fármacos os medicamentos modificadores do curso da doença biológicos apresentam alguns efeitos adversos como infeções oportunistas, tuberculose, desordens inflamatórias, desordens dismielínicas, doenças inflamatórias da medula óssea, psoríase e uveíte (Beresford, 2011).

### **Inibidores do Fator de Necrose Tumoral $\alpha$**

O etarnecept é o medicamento modificador inibidor do FNT- $\alpha$  mais utilizado, foi aprovado pela FDA e mais recentemente pela Agencia Europeia de Medicina (AEM) para o tratamento da AIJ poliarticular moderada a severa para crianças com mais de 2 anos de idade (Kessler & Becker, 2014).

### **Adalimumab**

A adalimumab é um anticorpo monoclonal de administração subcutânea, usado no tratamento da AIJ poliarticular moderada a severa para crianças com idade superior a 4 anos, conforme autorizado pela FDA (Beresford, 2011).

### **Infliximab**

O infliximab é também um anticorpo monoclonal, utilizado na artrite poliarticular que persiste, como é o único inibidor do FNT- $\alpha$  de administração IV, pode levar a reações de no local de infusão ( Stoll & Cron, 2014; Kessler & Becker, 2014).

### **Anakinra**

A anakinra, bloqueia a atividade da IL-1 $\alpha$  e IL-1 $\beta$ , é frequentemente a primeira escolha no tratamento inicial da AIJ sistémica ativa, na presença de SAM. A sua forma sistémica parece ser mais benéfica do que a articular, quando a doença está mais avançada (Stoll & Cron, 2014). Ao contrário das drogas referidas anteriormente a anakinra não tem aprovação da AEM ou da FDA, porém parece ser razoavelmente segura, apesar dos seus efeitos adversos como dor no local da injeção, hepatotoxicidade e neutropenia (Kessler & Becker 2014; Stoll & Cron, 2014). De acordo as recomendações da ACR em 2011, a anakinra foi recomendada como tratamento de

primeira linha para pacientes com AIJ sistémica e características sistémicas ativas (Yokota *et al.*, 2012).

### **Canakinumab**

Canakinumab é um anticorpo monoclonal, aprovado recentemente pela FDA, pode ser prescrito para pacientes com idade superior a 2 anos com AIJ ativa. Em 2013 a ACR recomendou que pacientes com AIJ sistémica fossem tratados com este anticorpo monoclonal, quando o tratamento prévio com glucocorticoides, MTX ou leflunomida, anakinra e tocilizumab não tenha sido efetivo (Kessler & Becker, 2014; Beukleman, 2014).

### **Rinolacept**

O Rinolacept é uma proteína de fusão que se liga à IL-1, inibindo a sua ligação aos recetores presentes na superfície das células. Pacientes tratados com este fármaco ostentam severas infeções pulmonares e gastroenterites virais, reações no local da injeção também são muito comuns. Segundo as recomendações da ACR, este fármaco não está aconselhado na terapia inicial de pacientes com a patologia AIJ sistémica (Kessler & Becker, 2014).

### **Tocilizumab**

O tocilizumab, um anticorpo monoclonal, aprovado pela FDA e AEM para o tratamento de crianças com mais de 2 anos de idade, que sofram de AIJ sistémica ou poliarticular (Kessler & Becker, 2014) (Carrasco, 2015). É aconselhado como opção terapêutica para pacientes com AIJ sistémica depois da terapia com Inibidores do FNT- $\alpha$  e da IL-1 ter falhado (Beresford, 2011).

### **Rituximab**

Rituximab é utilizado quando outras terapias falharam e deve ser administrado cedo no curso da doença, é principalmente utilizado o tratamento agressivo da AIJ poliarticular, contudo é pouco utilizado em crianças com AIJ, sendo mais efetivo no adulto com artrite reumatóide (Huang, 2012; Stoll & Cron, 2014).

## **Tofatinib**

Por último o Tofatinib é um inibidor da enzima tirosina cinase, que é essencial para vincular as citoquinas aos seus recetores específicos na superfície da célula, está aprovado pela FDA para o tratamento da artrite reumatóide (Oberle *et al.*, 2014).

Como toda a medicação implica complicações, tal como a SAM que pode ser provocado por drogas como o tocilizumab e os antagonistas da IL-1. Anakinra tem um papel importante no tratamento do SAM associado a AIJ sistémica, incluindo o SAM idiopático. A ciclosporina, é raramente usada no tratamento da AIJ, é considerado o padrão no tratamento do SAM. Terapia combinada com corticoides de alta dose, ciclosporina, e anakinra parece substituir abordagens mais delicadas no tratamento secundário de muitas formas de HLH e SAM (Stoll & Cron, 2014).

### **II.6.i.d. Abatacept**

Atualmente aceite pela FDA e pela AEM para o tratamento de pacientes com idade superior a 6 anos, sendo bem tolerado e seguro (Beresford, 2011). É uma proteína de fusão recombinante, com a função de bloquear a ativação das células T, é considerado, segundo a ACR como o medicamento alternativo aos inibidores do FNT- $\alpha$ , após 4 meses de terapia que não tiveram sucesso, no tratamento do subtipo poliarticular moderado e severo (Oberle *et al.*, 2014, Kessler & Becker, 2014).

## **III. Artrite idiopática juvenil na ATM**

### **III.1. Articulação temporomandibular e disfunções temporomandibulares**

A ATM é classificada como uma diartrose bicondílea e gínglimoartroidal, pois combina movimentos de rotação e translação que permitem a realização dos movimentos de abertura e fecho da mandíbula essenciais à mastigação, fonética e deglutição (Willard *et al.*, 2011).

É também uma articulação composta pois é constituída por três elementos, o osso temporal, o côndilo mandibular e o disco articular (Okeson, 2008, p.6). O disco funciona como um terceiro osso não calcificado que permite a realização de

movimentos mais complexos, já que reduz a incongruência e aumenta a estabilidade das articulações por ampliar a área de contato entre as estruturas (Koolstra, 2002; Tanaka & van Eijden, 2003). Tem uma estrutura bicôncava fibrocartilaginosa e divide a ATM em dois compartimentos (Alomar *et al.*, 2007). É constituído por três regiões: a porção posterior mais espessa (3mm), a zona intermediária mais fina (1 mm), e a porção anterior (2mm) (Alomar *et al.*, 2007; Bag *et al.*, 2014). Apesar da sua flexibilidade e adaptabilidade, o disco articular, mantém a sua morfologia exceto quando forças destrutivas ou alterações estruturais ocorrem na articulação (Okeson, 2008, p.7).

A ATM é uma articulação sinovial pois contém um líquido lubrificante (líquido sinovial) com duas funções de extrema importância na dinâmica mandibular: 1) supre as necessidades metabólicas das superfícies articulares da ATM; 2) age como lubrificante entre as superfícies articulares durante a função (Okeson, 2008, p.8).

À semelhança de outros sistemas articulares, os ligamentos da ATM desempenham um papel importante na proteção das estruturas articulares, restringindo e limitando os movimentos, contudo não intervêm ativamente durante a função (Okeson, 2007). São eles:

1) ligamentos colaterais (colateral medial e colateral lateral) permitem que o disco se mova passivamente em conjunto com o côndilo durante o movimento de translação;

2) ligamento capsular que envolve toda a articulação, sendo responsável pela retenção do líquido sinovial;

3) ligamento temporomandibular é considerado um reforço da cápsula e é a única estrutura capsular que liga diretamente o osso temporal e a mandíbula (Okeson, 2007).

Relativamente à biomecânica, a ATM pode ser dividida em dois sistemas biomecânicos (Okeson, 2008, p.16). No primeiro, devido à ação do complexo côndilo-disco, ocorre o movimento de rotação. No segundo sistema o complexo côndilo-disco trabalha contra a

fossa mandibular/eminência articular possibilitando o movimento de translação entre as superfícies, quando a mandíbula se move anteriormente (Okeson, 2008, p.17).

Disfunções temporomandibulares (DTMs) é um termo coletivo utilizado para descrever um conjunto de distúrbios que envolvem as ATMs, os músculos da mastigação e as estruturas associadas, ou ambos (Leeuw, 2013; Feteih, 2006).

As DTMs são uma das principais causas de dor na ATM e, portanto, são uma queixa comum entre os pacientes que visitam o médico dentista. Várias causas têm sido atribuídas a esta disfunção, no entanto o tratamento é definido por uma causa específica. Em alguns pacientes, a DTM continua a ser um problema recorrente e o tratamento adequado é difícil de conseguir. É necessário o conhecimento de todas as causas, a realização de um diagnóstico correto e adaptação de protocolos de tratamento de acordo com a causa (Suma & Kumar, 2012).

A dor relacionada com as DTMs tem impacto individual nas atividades do cotidiano, na vida social e qualidade de vida (Shiffman *et al.*, 2014).

As disfunções da ATM classificam-se como: dor na articulação, desordens da articulação, doenças da articulação, fraturas e deformações de desenvolvimento congénitas.

Classificação taxonómica das Disfunções Temporomandibulares (DTMs) segundo o *International Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders Consortium Network (2014)*.

- 1) Dor na articulação
  - a. Artralgia
  - b. Artrite
- 2) Desordens da articulação
  - a. Desordens do disco
    - i. Deslocamento do disco com redução
    - ii. Deslocamento do disco com redução com bloqueio intermitente

- iii. Deslocamento do disco sem redução com limitação da abertura de boca
  - iv. Deslocamento do disco sem redução sem limitação da abertura de boca
  - b. Desordens de hipomobilidade sem ser desordens do disco
    - i. Adesões/ Aderência
    - ii. Anquilose
      - 1. Fibrosa
      - 2. Óssea
  - c. Desordens de hiper mobilidade
    - i. Deslocamentos
      - 1. Subluxação
      - 2. Luxação
- 3) Doenças da articulação
- a. Doenças degenerativas da articulação
    - i. Osteoartroses
    - ii. Osteoartrites
  - b. Artrites sistémicas
  - c. Condiloses / reabsorção condilar idiopática
  - d. Osteocondrite dissecante
  - e. Osteonecrose
  - f. Neoplasma
  - g. Condromatose sinovial
- 4) Fraturas
- 5) Deformações de desenvolvimento congénitas
- a. Aplasia
  - b. Hipoplasia
  - c. Hiperplasia

A artrite idiopática juvenil é uma patologia que está incluída dentro do grupo das doenças da articulação, no subgrupo artrites sistémicas, tal como as outras artrites sistémicas tem um potencial de vir a tornar-se uma DTM (Schiffman *et al.*, 2014).

Quando atinge a ATM pode fazê-lo uni ou bilateralmente, o envolvimento ocorre durante a fase ativa da doença (Cedströmer *et al.*, 2013). Pode levar à destruição da cartilagem hialina e fibrocartilagem terminando na perda irreversível da função articular (Iturriaga *et al.*, 2010). A inflamação gera leões no osso condral e sub-condral, o que leva a consequências significativas no crescimento e desenvolvimento mandibular, associado ou não a sinais e sintomas. Dor nas articulações durante a função ou descanso, abertura de boca com limitações, ruídos articulares, sensibilidade à palpação da ATM e dos músculos envolventes, podem estar presentes (Cedströmer *et al.*, 2013).

### **III.2 Manifestações da artrite idiopática no sistema estomatognático**

A artrite crónica na ATM foi descrita pela primeira vez por Still em 1897 (Olsen-Bergem & Bjørnland, 2014).

As manifestações da AIJ no sistema mastigatório podem ser provocadas, não só pela doença mas também pelo seu tratamento (Barr *et al.*, 2008).

As consequências dentofaciais de AIJ são baseadas em mudanças na estrutura da ATM e efeitos sobre o crescimento mandibular (Barr *et al.*, 2008). O processo inflamatório crónico no curso da AIJ pode afetar as ATMs assim como as superfícies dos ossos que contactam com estas, incluindo o temporal e o processo do côndilo mandibular (Gorska *et al.*, 2014).

Características clínicas do envolvimento da ATM em pacientes com AIJ incluem micrognatia, retrognatia; assimetria mandibular; maloclusão; dor; limitação da máxima abertura de boca; reabsorção condilar; mordida aberta; trismo; deflexão na abertura máxima; edema da ATM; movimentos excursivos limitados; desvio e/ou deflexão durante a abertura de boca, crepitações, ausência de translação condilar durante os movimentos, rigidez matinal local; aumento da chanfradura antegonial devido ao abatimento dos côndilos. (Ferraz *et al.*, 2012; Veldhuis *et al.*, 2014). Os pacientes com AIJ apresentam tipicamente rotação da mandíbula para posterior e para baixo, plano mandibular acentuado e retrognatia. Nos casos mais graves, estes pacientes são descritos como tendo uma deformidade designada "cara de pássaro". A frequência e gravidade de alterações faciais estão relacionadas com o subtipo de AIJ existente, sendo

o subtipo poliarticular, o que sofre maior impacto sobre o crescimento facial e a forma final da face (Barr *et al.*, 2008).

Micrognatia e retrognatismo, são menos comuns devido à atual prescrição de MTX e medicamentos modificadores do curso da doença biológicos, geralmente manifestam-se em crianças com doença refratária grave ou pacientes pediátricos que receberam cuidados de reumatologia quando a doença já estava avançada (Barr *et al.*, 2008) (Figura 2).



Figura 2 : Retrognatia (Barr *et al.*, 2008)

Estudos apontam que pacientes com AIJ podem apresentar uma deficiência do crescimento global, com maior incidência nos subtipos sistêmico e poliarticular (Carvalho *et al.*, 2012). Estes pacientes muitas vezes apresentam relação molar classe II e muitos também possuem uma mordida aberta anterior devido à perda gradual da dimensão posterior e da reabsorção condilar progressiva (Twilt *et al.*, 2006).

A mordida aberta, além do comprometimento estético, promove uma sobrecarga mastigatória dos elementos posteriores, podendo acarretar desde desconforto mastigatório a dores mais intensas na região da ATM (Figura 3). Contudo, muitas vezes ocorre crescimento vertical compensatório na região anterior do osso alveolar mandibular, fazendo com que os incisivos inferiores e superiores sofram uma sobreerupção, o que pode camuflar clinicamente a mordida aberta instalada (Carvalho *et al.*, 2012). Para compensar essa deficiência, ocorre biprotrusão dos incisivos superiores, conduzindo a diminuição do ângulo interincisivo (Hu, 2009).



Figura 3: Maloclusão e mordida aberta (Barr *et al.*, 2008)

Manifestações orais incluem aumento das cáries, deficiente higiene oral e má oclusão, pacientes com AIJ apresentam quase o dobro da média do índice de CPOD (dentes cariados, perdidos, obturados), comparativamente com a população sem a patologia. Estes pacientes possuem vários dentes cariados e morbidade dentária significativa (Bhatt *et al.*, 2014). Há quem aponte para que, a má higiene oral destes pacientes, seja resultado da alteração na motricidade fina nos membros superiores, o que dificulta a escovagem dos dentes e uso de fio dentário (Barr *et al.*, 2008).

Contudo estudos indicam que a localização da placa bacteriana encontrada nos dentes de pacientes com AIJ está igualmente distribuída pelas superfícies dentárias, o que aponta para que a causa da má escovagem seja a dificuldade de abertura de boca e não a dificuldade realização dos movimentos (Leksell *et al.*, 2008).

O aumento da incidência de cáries também pode ser provocado pela medicação para o controlo da inflamação, nomeadamente AINEs e medicamentos modificadores do curso da doença (Jordan & Mc Donagh, 2006). Os AINEs são os fármacos de primeira linha prescritos em idades mais jovens. Formulações em cápsula ou comprimidos muitas vezes não são bem toleradas e, por esta razão são prescritos xaropes, a maioria dos quais bastante açucarados. Isto, associado a uma deficiente higiene oral, contribui para o aumento da incidência global de cárie. Algumas formulações de medicamentos sem açúcar estão disponíveis e devem ser recomendadas, quando possível (Barr *et al.*, 2008).

Alterações crónicas na ATM incluem destruição e deslocamento do disco, alterações da forma do côndilo e erosões ósseas. Como resultado das alterações crónicas, ocorre

destruição óssea e formação óssea hipertrófica, bem como, micrognatia devido a distúrbios de crescimento (Vaid *et al.*, 2014).

A dor nas ATMs é o sintoma mais comum quando existem alterações. A dor aparece nos tecidos que envolvem as ATMs, torna-se mais tensa levando a alterações nos músculos da mastigação também podem ser objeto de uma contração reflexa em resposta ao dano articular para tentar proteger as articulações mais destruídas (Ferraz *et al.*, 2012).

No caso do osso mandibular, para além da deficiência na libertação da HC, estão associadas lesões erosivas nos côndilos provocadas pelo processo inflamatório da artrite e o fechamento prematuro da epífise óssea, devido ao uso prolongado de corticoides durante a fase de crescimento (Mandall, 2010). Tudo isto provoca deficiência de crescimento mandibular, uma vez que a região condilar é o principal centro de crescimento. Essas alterações parecem tornar-se mais evidentes nos pacientes com idades entre 9 a 12 anos, período em que se dá o surto do crescimento e no qual é esperado que a mandíbula tenha um maior pico de crescimento (Synodinos & Polyzois, 2008). Se apenas uma ATM for atingida pela doença, a assimetria facial torna-se presente, pois apenas uma área de crescimento mandibular está comprometida, enquanto o lado oposto apresentará crescimento normal (Bellintani *et al.*, 2005) (Figura 4).



Figura 4: Reabsorção condilar num paciente com AIJ (Cortesia: Clínica Dr. Nelso Reis)

É fundamental que o reumatologista compreenda o seu papel na detecção precoce e no encaminhamento do paciente com AIJ, incluindo esta o exame desta articulação na rotina clínica. Devem ser considerados como parâmetros, a limitação da abertura de

boca, dor, desvio mandibular na abertura e/ou fechamento, estalidos, crepitações e retrusão mandibular acentuada (Ringold & Cron, 2009).

Um bom diagnóstico é importante para distinguir entre má oclusão dentária e discrepância óssea, diferenciando assim, o crescimento normal de um crescimento alterado despertado por uma condição patológica. Há uma acentuada necessidade de criação de critérios que facilitem o diagnóstico precoce do comprometimento da ATM, a fim de instituir-se o tratamento precoce. É altamente recomendável acompanhar a função mastigatória de crianças com AIJ, além da capacidade funcional da ATM (Carvalho *et al.*, 2012).

Os pacientes com a ATM acometida pela doença apresentam também o músculo masseter curto. A presença desta característica é observada mais frequentemente em pacientes mais jovens diagnosticados com AIJ e DTM, uma vez que a própria dor gerada pela DTM inibe o desenvolvimento do músculo masseter, o que leva a uma retenção do crescimento ósseo mandibular e desvio para o lado do músculo afetado durante a abertura máxima da boca (Cahill *et al.*, 2007; Carvalho *et al.*, 2012).

### **III.3. Epidemiologia da Artrite Idiopática Juvenil na articulação temporomandibular**

A artrite na ATM ocorre em mais de 80% das crianças com AIJ e pode resultar em deformação da articulação (Vaid *et al.*, 2014).

A prevalência de sinais, sintomas e achados radiológicos no sistema mastigatório em pacientes com AIJ ativa, tem variado entre 17% e 87%, (Koos *et al.*, 2013). 69% dos casos têm demonstrado ser assintomáticos, podendo estar envolvidas uma ou ambas as ATMs (Cedströmer *et al.*, 2013). Deve notar-se que em 27 a 50% dos pacientes com envolvimento da ATM, apenas uma delas está envolvida no início da doença (Cannizzaro *et al.*, 2010).

Anomalias resultantes da AIJ incluem micrognatia presente em mais de 30% das crianças e má oclusão que afeta mais de 69% das crianças (Ferraz *et al.*, 2012).

A presença de sintomas orofaciais e deficiências funcionais da ATM e os tecidos moles circundantes ocorrem em 26 a 74% dos pacientes AIJ com artrite na ATM e a duração da doença correlaciona-se com sintomas craniofaciais e disfunção (Stoustrup *et al.*, 2013).

#### **III.4. Diagnóstico da Artrite Idiopática Juvenil associado à articulação temporomandibular**

A ATM é uma das articulações mais frequentemente envolvidas na AIJ (Ringold & Cron, 2009). A presença de edema na ATM, raramente é diagnosticada pois evolui sem expressão clínica. Assim sendo é designada pela reumatologia pediátrica como a “articulação esquecida” (Vaid *et al.*, 2014).

A artrite na ATM é, em muitos casos, detetada tardiamente tendo consequências para o crescimento e função mandibular. Surgiu então a necessidade de associar ao exame clínico a realização de exames imagiológicos à ATM (Cedströmer *et al.*, 2014). Como exames auxiliares de diagnóstico, podem ser utilizadas radiografias panorâmicas ou transcranianas, ecografia da região articular, RM, TC e TCFC (Vaid *et al.*, 2014).

A prevalência de alterações radiográficas na ATM varia entre 17% e 63%. Cerca de 45% dos casos podem ser diagnosticados a partir de alterações na radiografia panorâmica. Há evidência de alterações radiográficas presentes em crianças com doença refratária grave ou que receberam cuidados de reumatologia no final do curso da doença (Bhatt *et al.*, 2014).

No entanto, alterações radiográficas são precedidas por alterações na cartilagem articular, que não são visualizadas nos exames radiográficos. Portanto, os sinais e sintomas clínicos podem às vezes não estar de acordo com os achados radiográficos (Ferraz *et al.*, 2012).

A RM é considerada a melhor forma de diagnóstico precoce, uma vez que pode detetar alterações musculares, sinoviais cartilaginosas e ósseas mesmo no início da doença (Cahill *et al.*, 2007).

Com a TCFC é possível realizar uma investigação completa dos componentes ósseos da ATM, pois as imagens obtidas apresentam grande qualidade para obtenção do diagnóstico, por isso pode ser considerado o exame de escolha para observação das alteações da ATM (Ferraz *et al.*, 2012).

Numa criança com AIJ controlada, um pico inflamatório sem causa aparente, pode ser provocado por uma infecção dentária, como por exemplo um abscesso, sendo importante dessa forma o controlo das infeções dentárias para evitar a oscilação da AIJ (Barr *et al.*, 2008).

### **III.5. Tratamento da Artrite Idiopática Juvenil da articulação temporomandibular**

A manutenção de pacientes com AIJ é de extrema importância, quando a ATM é afetada, provoca sintomas a nível orofacial o que pode destabilizar e interferir com as atividades do quotidiano e afetar a função normal da ATM e muscular ideal, músculos da mastigação que são cruciais para o desenvolvimento craniofacial em crianças e adolescentes (Stoustrup *et al.*, 2013).

O objetivo do tratamento da AIJ na ATM é controlar a doença e prevenir a progressão da doença, através da fisioterapia, farmacologia local e sistémica, aparelhos oclusais (goteiras), aparelhos ortodônticos, cirurgia ortognática, artrocentese, artroscopia ou a combinação de terapias (Huang, 2012) (Veldhuis *et al.*, 2014).

Fisioterapia e terapia ocupacional são importantes componentes da abordagem terapêutica para qualquer paciente com AIJ, podem ser executados exercícios de abertura de boca para assegurar a adequada amplitude de movimento da ATM (Barr *et al.*, 2008).

Injeções intra-articulares com corticosteroides parecem ser seguras e efetivas no tratamento da artrite na ATM de crianças com AIJ, melhorando a sintomatologia e aumentando a abertura máxima. (Stoll *et al.*, 2012). Tem sido observado, através de RM um aumento da amplitude do movimento e na inflamação da ATM. A aplicação transdérmica de dexametasona iontoforese é uma modalidade não invasiva que, dada a

posição relativamente superficial da ATM, parece ser benéfica para o tratamento da ATM de crianças com AIJ (Mina *et al.*, 2011).

Estas injeções têm um efeito negativo na formação do osso e cartilagem e consequentemente afetam o centro de crescimento mandibular (Stoustrup *et al.*, 2013).

Os efeitos da medicação sistêmica nas doenças da ATM ainda não foi estudado, à exceção e uma série de casos observacionais, sugeriram que o MTX pode diminuir a severidade da destruição dos côndilos e das alterações craniofaciais associadas a artrite na ATM em crianças com AIJ oligoarticular e poliarticular (Ringold *et al.*, 2008)

Os aparelhos funcionais e ortopédicos como os arcos ativadores, goteiras de distração e os aparelhos de propulsão mandibular (*bitejumping appliances*) são rotineiramente usados para o tratamento da insuficiência mandibular. Eles são descritos como aparelhos removíveis para dentes ou tecidos moles que previnem a influência negativa dos tecidos moles sobre o crescimento mandibular, promovem uma posição favorável da mandíbula e introduzem forças mecânicas ambientais que influenciam a formação de osso. Este tipo de tratamento está indicado quando têm início alterações no crescimento mandibular (Pedersen & Verna, 2015).

A goteira de distração é usada como suporte do desenvolvimento posterior vertical, cobre a superfície oclusal e aumenta a altura posterior e muda a inclinação do plano oclusal, prevenindo assim, o colapso posterior. O seu efeito implica que ainda esteja ativo o crescimento condilar. A terapia com goteira parece aumentar a estabilidade da oclusão funcional e diminuir a dor nas ATMs e a atividade da AIJ. Já os aparelhos de aumento da mordida, são uma espécie de ativadores que tem um efeito compensatório no processo dentoalveolar (Pedersen & Norholt, 2011).

Um ativador é um aparelho com dupla função, atua na fase inflamatória ativa, protegendo a ATM da destruição e dos efeitos da sinovite na superfície da articulação através da distração condilar. E durante a fase de remissão o ativador tem função ortopédica, modificando o padrão de crescimento por alongamento muscular além da posição de descanso. Em pacientes que já não possuem crescimento, é muito importante como terapia intercetiva, protegendo assim a ATM durante a fase ativa da doença (Farronato *et al.*, 2009). O arco ativador que é colocado na mandíbula para corrigir a

insuficiência sagital, quando usado para correção da insuficiência vertical, entra em contacto com os dentes de forma passiva em casos de mordida aberta para prevenir a erupção de dentes posteriores (Pedersen & Verna, 2015).

Um dos tratamentos de manutenção proposto é a utilização de uma goteira de estabilização oclusal, que permite o reposicionamento cêndilo, impedindo a alta pressão sobre as superfícies articulares, diminuição da atividade muscular mastigatória, redução do bruxismo, equilíbrio da oclusão, consciencialização do aspeto cognitivo-comportamental da dor orofacial, permitindo assim, o restabelecimento da fisiologia mastigatória (Synodinos & Polyzois, 2008, Stoustrup *et al.*, 2013).

Stoustrup *et al.*, 2013 concluíram que esta goteira pode reduzir a intensidade e frequência da artrite da ATM e metade dos pacientes reportaram redução da dor até 50%. Os autores concluíram que a goteira de estabilização é uma forma de manutenção da AIJ, segura, reversível, conhecida pelos médicos dentistas e de baixo custo. Há que salientar que o objetivo do seu uso não é diminuir a inflamação da ATM, mas sim reduzir os sintomas orofaciais.

Para além disso é uma modalidade de tratamento única que pode ser usada juntamente com outras estratégias de tratamento como a injeção intra articular de corticosteroides, fisioterapia e/ou anti-inflamatórios sistémicos (Stoustrup *et al.*, 2013).

Após o tratamento com aparelhos funcionais, está indicado o tratamento precoce com aparelhos ortodônticos funcionais, visa alcançar e manter o equilíbrio oclusal, reabilitar e preservar a função da ATM, ao mesmo tempo permitindo o crescimento mandibular sem alterações. Contudo muitos ortodontistas ficam reticentes ao tratamento de más oclusões esqueléticas de classe II com aparelhos funcionais, enquanto a doença permanece ativa, devido ao risco de perda de osso no centro de crescimento condilar (Synodinos & Polyzois, 2008; Pedersen & Verna, 2015).

O atraso na intervenção destes pacientes resultaria na exclusão qualquer efeito ortopédico do tratamento ortodôntico, uma vez que a remissão completa de AIJ não ocorre até a adolescência, na maioria dos casos, as únicas opções restantes seriam tratá-los no final da adolescência, induzindo camuflagem oclusal da discrepância esquelética

com ortodontia, ou em casos extremos, a aplicação de tratamento ortodôntico e cirurgia. Em último caso, o enxerto de costela pode ser aplicado como substituto da cabeça do côndilo (Synodinos & Polyzois, 2008).

Em qualquer caso de AIJ justifica a existência de algum tipo de tratamento ortodôntico, deve notar-se que a medicação administrada pode interferir com a fisiologia do osso, afetando negativamente a remodelação óssea, restringindo o movimento ortodôntico. Após a normalização do padrão de crescimento craniofacial, a aplicação de aparelhos ortodônticos fixos facilita a reabilitação oclusal (Synodinos & Polyzois, 2008).

Apenas quando os aspectos sistêmicos estiverem controlados é que a cirurgia pode ser realizada, considerando sempre o elevado potencial de recidiva esquelética destes pacientes. A progressão da mordida aberta em pacientes com AIJ é uma contraindicação para cirurgia ortognática, especialmente se os côndilos estão numa fase ativa de lise (Barr *et al.*, 2008).

O sucesso da cirurgia ortognática está baseado nos resultados estéticos e funcionais. Um resultado funcional estável é muito difícil na maioria dos casos de reabsorção condilar idiopática. Em muitos casos a etiologia da reabsorção condilar não está clara e o curso clínico é imprevisível. Nos casos de maloclusão esquelética que exibem reabsorção condilar antes da cirurgia, são muito difíceis de tratar porque muitas vezes esta condição agrava ou reativa após cirurgia ortognática, originando uma oclusão instável e recidiva subsequente (Schendel, *et al.*, 2007).

A condilectomia e enxerto costochondral são uma alternativa ao tratamento da reabsorção condilar, pois permitem a reconstrução do ramo do côndilo como um todo. Segundo Huang *et al* em 2009, estas técnicas parecem ter melhores resultados do que a cirurgia ortognática, que parece atuar no estímulo da reabsorção do côndilo (Troulis *et al.*, 2005).

A condilectomia modificada é o único procedimento cirúrgico que não invade as estruturas articulares. Embora alguns autores recomendem esta técnica como tratamento cirúrgico de escolha para todas as fases de desordens da ATM, parece ter mais sucesso

quando realizada em casos de dores na ATM e diminuição da abertura de boca, como é o caso da AIJ (Dolwick, 2007).

A osteogénese de distração é um tratamento comprovado e recomendado para grandes deformidades esqueléticas maxilo-faciais pois o aumento incremental do osso permite que os tecidos moles se adaptem, com resultados mais favoráveis no tratamento da assimetria temporomandibular. É benéfica no tratamento de maloclusões esqueléticas complexas, pois o efeito da pressão no côndilo está diminuído. Os seus resultados a longo prazo são desconhecidos, com o desenvolvimento contínuo, esta modalidade de tratamento será uma mais-valia (Schendel, *et al.*, 2007; Nørholt *et al.*, 2013).

A artrocentese consiste na lavagem da ATM, colocação de medicação e observação da mesma, sob efeito de anestesia (Dolwick, 2007). É comumente usada em pacientes que não respondem ao tratamento conservador. A ação mecânica da lavagem do espaço articular quebra as aderências dentro da articulação e remove mediadores inflamatórios, tais como as interleucinas e citotoxinas, que são responsáveis pela dor crónica. O alívio da dor permite o aumento da amplitude da abertura máxima e melhoria da mastigação (Gouveia *et al.*, 2014).

A artrocentese no tratamento da ATM em pacientes com AIJ pode ser benéfica e não há nenhum efeito adicional, se realizada com corticosteroides. Mais estudos são necessários para avaliar os efeitos a longo prazo da artrocentese na ATM e no crescimento condilar (Olsen-Bergem & Bjørnland, 2014). O ácido hialurónico é um componente fundamental para a lubrificação das articulações, por essa razão o ácido hialurónico é utilizado na lavagem da ATM na presença da AIJ (Guarda-Nardini *et al.*, 2012).

Com o aperfeiçoamento de equipamentos e habilidades cirúrgicas, a artroscopia da ATM, uma técnica minimamente invasiva, foi deliberada como uma ferramenta de diagnóstico e também como um método cirúrgico. Avançados procedimentos cirúrgicos por artroscopia, foram projetados para a gestão de graves alterações degenerativas das superfícies articulares como as que ocorrem na AIJ. A sua principal função é a libertação das adesões intra-articulares, bem como, a regularização das superfícies

osteocondrais, com a concomitante lavagem articular com ácido hialurónico (Undt *et al.*, 2006).

A artroscopia na ATM é um procedimento minimamente invasivo pode ser executada de duas formas, a técnica de uma única punção e a técnica de dupla punção. Sendo que na técnica de dupla punção, as aderências são quebradas com recurso a sondas ou pinças de biopsia, com visão direta. É uma técnica com altas taxas de sucesso, com aumento da abertura de boca e diminuição de dor nas ATMs, com o auxílio da RM e um sistema de navegação intra operatória, tornam a manipulação da articulação muito mais fácil (González-García, 2015).

Embora a realização de artrotomia como tratamento de desordens da ATM tenha vindo a diminuir, ainda é relativamente usada e fornece ao cirurgião um alcance ilimitado de procedimentos que variam desde o simples desbridamento da articulação até à remoção do disco articular (Dolwick, 2007).

Em situações mais graves, a substituição da ATM por materiais aloplásticos, é por vezes executada em pacientes adultos que já sofreram processos de anquilose na ATM ou complicações provocadas por outras cirurgias. No entanto, correm complicações sendo a lesão do nervo facial a mais relevante, sucede-se também a formação de osso heterotrópico, reações alérgicas a corpos estranhos, má-oclusão e falência da prótese, sendo estas últimas as mais raras (Dolwick, 2007).

Nestes casos de doença avançada, o tratamento a realizar pode ir desde artrocentese à mais complexa cirurgia parcial ou substituição total da articulação. Neste sentido foi desenvolvida a hemiartroplastia da ATM com prótese metálica que foi descrita pela primeira vez por Christensen, em 1964. Os autores Baltali e Keller (2008) utilizaram, no seu estudo, uma prótese metálica com o intuito de reverter o contacto inter-ósseo, em casos de DAD da ATM, prevenindo a reossificação entre o côndilo e a fossa mandibular, concluindo que a colocação de prótese metálica associada a uma técnica cirúrgica específica proporciona uma redução significativa da dor e um aumento da função num grande conjunto de pacientes (Baltali & Keller, 2008).

A artroplastia hemiarticular apresenta vantagens quando comparada com a artroplastia total pois compreende uma menor exposição cirúrgica, preserva a função dos músculos da mastigação e dos ligamentos (à apófise coronóide, côndilo e ramo da mandíbula), preserva o côndilo mandibular residual e recorre a uma menor quantidade de material aloplástico. A grande desvantagem da utilização de reconstruções hemiarticulares talvez seja a função residual do côndilo nas superfícies metálicas fossa-eminência, pois esta interface origina uma sobrecarga exagerada sobre o material, podendo provocar reabsorção do osso condilar (Baltali e Keller, 2008).

A substituição total da ATM poderá ser, a última opção de tratamento, em articulações que receberam várias operações, articulações bastante destruídas, doenças auto-imunes e do tecido conjuntivo, anquilose, defeitos congénitos e dor crónica, contudo a substituição total evita o stress excessivo e a fricção entre a superfície do osso articular e a prótese metálica podendo, a longo prazo, restabelecer a função (Guarda-Nardini *et al.*, 2008).

### **II.5.i. Prevenção e cuidados dentários**

Os tratamentos dentários em pacientes com AIJ baseiam-se na prevenção das doenças da cavidade oral. É de extrema importância que estes pacientes façam visitas regulares ao seu médico dentista, e que seja incutida, desde a infância as instruções de higiene oral, de forma a diminuir a morbidade dentária (Barr *et al.*, 2008).

Para pacientes com comprometimento dos membros superiores, devem ser recomendadas escovas de dentes elétricas, a fim de promover uma maior facilidade na higienização. Tratamentos com flúor, alterações na dieta e selantes devem ser realizados sempre que necessário e deve haver o cuidado na utilização de fármacos sem açúcar sempre que possível (Barr *et al.*, 2008).

O papel do médico dentista na otimização do atendimento odontológico destes pacientes é importantíssimo, devem também amplificar a consciência dos pediatras e especialistas em pediatria sobre a importância da manutenção de uma boa saúde oral nestes pacientes a fim de minimizar a morbidade dentária destes pacientes (Barr *et al.*, 2008; Leskell *et al.*, 2008).

## **Conclusão**

A Artrite idiopática juvenil (AIJ) é uma doença articular progressiva, com início em idades muito jovens. É classificada com base na idade de início, número e tipo de articulações envolvidas, presença de marcadores serológicos, sinais sistêmicos e sintomas.

A etiologia da AIJ ainda é desconhecida, uma patologia multifatorial influenciada por fatores ambientais e genéticos, o seu diagnóstico da AIJ essencialmente clínico e não existe um teste laboratorial que a possa confirmar, assim sendo existem inúmeros diagnósticos diferenciais.

Quando afeta o SEG, provoca grandes distúrbios orofaciais, as mudanças no crescimento mandibular geradas por disfunções na região da ATM são muito prevalentes. Tais disfunções podem conduzir principalmente a mordida aberta, retrusão mandibular, micrognatia, assimetria facial e conseqüentemente, deformidade estética.

O tratamento da AIJ visa a eliminação da doença, normalizar a função das articulações, assegurar o crescimento normal e evitar lesões a longo prazo. Deve ter-se sempre em atenção pois o tratamento também pode acarretar conseqüências no desenvolvimento do paciente.

Atualmente subsiste uma vasta lista de opções de tratamento que têm permitido que as crianças experimentem um crescimento e desenvolvimento normais, contudo existe ainda, muito a aprender acerca da etiologia, para que se possam desenvolver formas de tratamento mais eficazes.

O Médico Dentista tem um papel preponderante na equipa de tratamento multidisciplinar, de forma a diminuir os efeitos diretos e indiretos da doença ao nível do SEG e, portanto e minimizar os danos a longo prazo.

## Bibliografia

Alomar, X., *et al.* (2007). Anatomy of the temporomandibular joint. *Seminars in Ultrasound CT and MRI*, 28(3), pp. 170-183.

Angeles-Han, S., *et al.* (2013). Risk markers of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis in the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) Registry. *Journal of Rheumatology*, 40(12), pp. 2088-2096.

Arabshahi, B., *et al.* (2005). Utility of corticosteroid injection for temporomandibular arthritis in children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 52(11), pp. 3563-3569.

Armon, K. (2013). Outcomes for Juvenile idiopathic arthritis. *Paediatrics and Child Health*, 24(2), pp. 64-71.

Armstrong, A., *et al.* (2014). Metabolomics in psoriatic disease: pilot study reveals metabolite differences in psoriasis and psoriatic arthritis. *F1000Research*. [Em linha]. Disponível em <10.12688/f1000research.4709.1>. [Consultado em 25.11.14].

*artrite* in Termos Médicos [em linha]. Porto: Porto Editora, 2003-2015. [consult. 2015-01-11 16:32:29]. Disponível na Internet: <http://www.infopedia.pt/dicionarios/termos-medicos/artrite>

Aviel, Y., *et al.* (2013). Juvenile Psoriatic Arthritis (JPsA): juvenile arthritis with psoriasis? *Pediatric Rheumatology*. [Em linha]. Disponível em <doi:10.1186/1546-0096-11-11>. [Consultado em 10/03/15].

Bag, A. K., *et al.* (2014). Imaging of the temporomandibular joint: An update. *World Journal of Radiology*, 6(8), pp. 567-582.

Baltali, E. & Keller, E. (2008). Surgical management of advanced osteoarthritis of the temporomandibular joint with metal fossa-eminence hemijoint replacement: 10-year retrospective study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 66(9), pp. 1847-1855.

Barash, J. & Goldzweig, O. (2007). Possible role of streptococcal infection in flares of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 57(5), pp. 877-880.

Barr, T., Carmichael, N. & Sándor, G. (2008). Juvenile Idiopathic Arthritis: A Chronic Pediatric Musculoskeletal Condition with Significant Orofacial Manifestations. *Journal of the Canadian Dental Association*, 74(9), pp. 813-821.

Bellintani, C., *et al.* (2005). Temporomandibular joint involvement in juvenile idiopathic arthritis: treatment with an orthodontic appliance. *Reumatismo*, 57(3), pp. 201-207.

Beresford, M. (2011). Juvenile idiopathic arthritis: new insights into classification, measures of outcome, and pharmacotherapy. *Paediatric Drugs*, 13(3), pp. 161-173.

Beukelman, T. (2014). Treatment advances in systemic juvenile idiopathic arthritis. *F1000Prime Reports*. [Em linha]. Disponível em < doi:10.12703/P6-21>. [Consultado em 20.11.14].

Beukelman, T., *et al.* (2011). 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 & Research (Hoboken)*, 63(4), pp. 465-482.

Bhatt, K., *et al.* (2014). Juvenile idiopathic arthritis. *Contemporary Clinical Dentistry*, 5(1), pp. 89-91.

Cahill, A., *et al.* (2007). CT-guided percutaneous steroid injection for management of inflammatory arthropathy of the temporomandibular joint in children. *AJR American Journal of Roentgenology*, 188(1), pp. 182-186.

Cannizzaro, E., *et al.* (2011). Temporomandibular joint involvement in children with juvenile idiopathic arthritis. *Journal of Rheumatology*, 38(3), pp. 510-515.

Carrasco, R. (2015). Juvenile idiopathic arthritis overview and involvement of the temporomandibular joint: prevalence, systemic therapy. *Oral & Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, 27(1), pp. 1-10.

Carvalho, R., *et al.* (2012). Temporomandibular joint alterations and their orofacial complications in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 52(6), pp. 907-911.

Cedströmer, A., *et al.* (2014). Temporomandibular condylar alterations in juvenile idiopathic arthritis most common in longitudinally severe disease despite medical treatment. *Pediatric Rheumatolog.* [Em linha]. Disponível em <doi: 10.1186/1546-0096-12-43 >. [Consultado em 01.11.14].

Cedströmer, A., *et al.* (2013). Temporomandibular signs, symptoms, joint alterations and disease activity in juvenile idiopathic arthritis - an observational study. *Pediatric Rheumatology*, 11, p. 37.

Checa, A. & Chun, W. (2015). Rates of meniscal tearing in patients with chondrocalcinosis. *Journal of the International League of Associations for Rheumatology*, 34(3), pp. 573-577.

Chen, H., *et al.*, (2014). The effect of resveratrol on the recurrent attacks of gouty arthritis. *Clinical Rheumatology.* [Em linha]. Disponível em <DOI 10.1007/s10067-014-2836-3 >. [Consultado em 01.12.14].

Coulson, E. Hanson, H. & Foster, H., (2014). What does an adult rheumatologist need to know about juvenile idiopathic arthritis? *Rheumatology (Oxford)*, 53(12), pp. 2155-2166.

Dolwick, M. (2007). Temporomandibular joint surgery for internal derangement. *Dental Clinics of North America*, 51(1), pp. 195-208

Darvann, T., et al. (2015). 3D digital surface imaging for quantification of facial development and asymmetry in juvenile idiopathic arthritis. *Seminars in Orthodontics*. [Em linha]. Disponível em <<http://dx.doi.org/10.1053/j.sodo.2015.02.008>>. [Consultado em 20.04.15].

de Kleer, I., et al. (2004). CD4+CD25 bright regulatory T cells actively regulate inflammation in the joints of patients with the remitting form of juvenile idiopathic arthritis. *Journal of Immunology*, 172(10), pp. 6435-6443.

Donn, R., et al. (2004). A functional promoter haplotype of macrophage migration inhibitory factor is linked and associated with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 50(5), pp. 1604-1610.

Doudkani-Fard, M., et al. (2014). Sensitivity and specificity of adenosine deaminase in diagnosis of juvenile idiopathic arthritis. *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran*, 28 p.113.

Dufauret-Lombard, C., et al. (2010). Ultrasonography in Chondrocalcinosis. *Joint Bone Spine*, 77(3), pp. 218-221.

Eisenstein, E. & Berkun, Y. (2014). Diagnosis and classification of juvenile idiopathic arthritis. *Journal of Autoimmunity*, 48 (49), pp. 31-33.

Farronato, G., et al. (2009). Craniofacial growth in children affected by juvenile idiopathic arthritis involving the temporomandibular joint: functional therapy management. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 33(4), pp. 351-357.

Farronato G., et al. (2014). Three-dimensional morphological condilar and mandibular changes in a patient with juvenile idiopathic arthritis: interdisciplinary treatment. *Reumatismo*, 66 (3), pp. 254-257.

Ferraz, A., Devito, K. & Guimarães, J. (2012). Temporomandibular disorder in patients with juvenile idiopathic arthritis: clinical evaluation and correlation with the findings of cone beam computed tomography. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology*, 114(3), pp. 51-57.

Feteih, R. (2006). Signs and symptoms of temporomandibular disorders and oral parafunctions in urban Saudi Arabian adolescents: a research report. *Head & Face Medicine*, 16 (2), pp.25.

Fonseca, J., *et al.* (2009). Interleukin-6 as a key player in systemic inflammation and joint destruction. *Autoimmunity Reviews*, 8(7), pp. 538-542.

González-García, R. (2015). The current role and the future of minimally invasive temporomandibular joint surgery. *Oral & Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, 27(1), pp. 69-84.

Gouveia, M., *et al.* (2015). Effectiveness and satisfaction evaluation of patients submitted to TMJ arthrocentesis: a case series. *Brazilian Oral Research*, 29(1), pp. 50.

Grahame, R., Bird, H. & Child, A. (2000) The revised (Brighton 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS). *Journal of Rheumatology*, 27(7), 1777-9.

Guarda-Nardini, L., Manfredini, D. & Ferronato, G. (2008). Total temporomandibular joint replacement: a clinical case with a proposal for post-surgical rehabilitation. *Journal of Cranio-maxillofacial Surgery*, 36(7), pp. 403-409.

Guarda-Nardini, L., *et al.* (2012). Treatment effectiveness of arthrocentesis plus hyaluronic acid injections in different age groups of patients with temporomandibular joint osteoarthritis. *Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 70(9), pp. 2048-2056.

Górska, A., *et al.* (2014). Temporomandibular joint dysfunction and disorders in the development of the mandible in patients with juvenile idiopathic arthritis - preliminary study. *Advances in Clinical and Experimental Medicine Journal*, 23(5), pp. 797-804

Heiligenhaus, A., *et al.* (2013). Review for disease of the year: epidemiology of juvenile idiopathic arthritis and its associated uveitis: the probable risk factors. *Ocular Immunology & Inflammation*, 21(3), pp. 180-191.

Hori, S., Nomura, T. & Sakaguchi, S. (2003). Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science*, 299(5609), pp. 1057-1061.

Horwitz, D., Zheng, S. & Gray, J. (2008). Natural and TGF-beta-induced Foxp3(+)CD4(+) CD25(+) regulatory T cells are not mirror images of each other. *Trends of Immunology*, 29(9), pp. 429-435.

Hu, Y., *et al.* (2009). Variation in dentofacial morphology and occlusion in juvenile idiopathic arthritis subjects: a case-control study. *European Journal of Orthodontics*, 31(1), pp.51-58.

Huang, J. (2012). New advances in juvenile idiopathic arthritis. *Chang Gung Medical Journal*, 35(1), pp. 1-14.

Hunter, D. (2011). Osteoarthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 25(6), pp.801-814.

Iturriaga, V., *et al.* (2012). Artritis infecciosa y su relación con la articulación temporomandibular. *Avances en Odontoestomatología*, 28(1), pp. 25-32.

Jordan, A. & McDonagh, J. (2006). Juvenile idiopathic arthritis: the paediatric perspective. *Pediatric Radiology*, 36(8), pp. 734-742.

Kahn, P. (2013). Juvenile idiopathic arthritis - what the clinician needs to know. *Bulletin of the Hospital for Joint Diseases*, 71(3), pp.194-199.

Kamphuis, S., *et al.* (2006). Novel self-epitopes derived from aggrecan, fibrillin, and matrix metalloproteinase-3 drive distinct autoreactive T-cell responses in juvenile idiopathic arthritis and in health. *Arthritis Research & Therapy*, R178. [Em linha]. Disponível em <doi:10.1186/ar2088>. [Consultado em 15.04.15].

Kessler, E. & Becker, M. (2014). Therapeutic advancements in juvenile idiopathic arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 28(2), pp. 293-313.

Koolstra, J. (2002). Dynamics of the human masticatory system. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 13(4), pp. 366-376.

Koos, B., *et al.* (2013). Classification of temporomandibular joint erosion, arthritis, and inflammation in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Journal of Orofacial Orthopedics*, 74(6), pp. 506-519

Lanni, S., Martini, A. & Malattia, C. (2014). Heading toward a modern imaging approach in juvenile idiopathic arthritis. *Current Rheumatology Reports*, 16(5), pp. 416.

Leksell, E., *et al.* (2008). Intraoral condition in children with juvenile idiopathic arthritis compared to controls. *International Journal of Paediatric Dentistry*, 18(6), pp. 423-433.

Lin, Y., *et al.* (2011). The pathogenesis of oligoarticular/polyarticular vs systemic juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmunity Reviews*, 10(8), pp. 482-489.

Leeuw R. (2013). *Dor orofacial: guia de avaliação, diagnóstico & tratamento*. 5ª Edição. São Paulo, Editora Quintessence.

Lubberts, E., *et al.* (2003). IL-17 promotes bone erosion in murine collagen-induced arthritis through loss of the receptor activator of NF-kappa B ligand/osteoprotegerin balance. *Journal of Immunology*, 170(5), pp. 2655-2662.

Macaubas, C., *et al.* (2009). Oligoarticular and polyarticular JIA: epidemiology and pathogenesis. *Nature Reviews Rheumatology*, 5(11), pp. 616-626.

Mandall, N., *et al.* (2010). Juvenile idiopathic arthritis (JIA): a screening study to measure class II skeletal pattern, TMJ PDS and use of systemic corticosteroids. *Journal of Orthodontics*, 37(1), pp. 6-15.

Martini, A. (2003). Are the number of joints involved or the presence of psoriasis still useful tools to identify homogeneous disease entities in juvenile idiopathic arthritis? *Journal of Rheumatology*, 30(9), pp. 1900-1903

Martini, A. (2012). Systemic juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmunity Reviews*, 12(1), pp. 56-59.

Mellins, E., Macaubas, C & Grom, A. (2011). Pathogenesis of systemic juvenile idiopathic arthritis: some answers, more questions. *Nature Reviews Rheumatology*, 7(7), pp. 416-426.

Mina, R., *et al.* (2011). Effectiveness of dexamethasone iontophoresis for temporomandibular joint involvement in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care & Research (Hoboken)*, 63(11), pp. 1511-1516.

Moen, K., *et al.* (2005). The long- term effect of anti TNF-alpha treatment on temporomandibular joints, oral mucosa, and salivary flow in patients with active rheumatoid arthritis: A pilot study. *Oral Surgery. Oral Medicine. Oral Pathology. Oral Radiology. Endontology.*, 100(4), pp. 433-440.

Monsanto, R., Neto, A. & Lorenzetti, F. (2014). Reiter's syndrome and hearing loss: a possible association? *Clinical Case Reports*, 2(6), pp. 310-312.

Müller, L., *et al.* (2009). Early diagnosis of temporomandibular joint involvement in juvenile idiopathic arthritis: a pilot study comparing clinical examination and ultrasound to magnetic resonance imaging. *Rheumatology (Oxford)*, 48(6), pp. 680-685.

Nistala, K., *et al.* (2008). Interleukin-17-producing T cells are enriched in the joints of children with arthritis, but have a reciprocal relationship to regulatory T cell numbers. *Arthritis & Rheumatism*, 58(3), pp. 875-887.

Nørholt, S., Pedersen, T & Herlin, T. (2013). Functional changes following distraction osteogenesis treatment of asymmetric mandibular growth deviation in unilateral juvenile idiopathic arthritis: a prospective study with long-term follow-up. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 42(3), pp. 329-336

Oberle, E., Harris, J. & Verbsky, J. (2014). Polyarticular juvenile idiopathic arthritis - epidemiology and management approaches. *Clinical Epidemiology*, 6 , pp.379-393.

Okeson, J. (2008). Tratamento da Oclusão e disfunções temporomandibulares. 5ª Edição. Brasil, Editora Artes Medicas Lda.

Okeson, J. (2007). Joint intracapsular disorders: diagnostic and nonsurgical management considerations. *Dental Clinics of North America*, 51(1), pp. 85-103.

Olsen-Bergem, H. & Bjørnland, T. (2014). A cohort study of patients with juvenile idiopathic arthritis and arthritis of the temporomandibular joint: outcome of arthrocentesis with and without the use of steroids. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 43(8), pp. 990-995.

Ortega Castro, R., *et al.* (2011). Diferente expresión clínica de los pacientes con espondilitis anquilosante según el sexo en función del tiempo de evolución. Datos de REGISPONSER. *Reumatologia Clinica*, 9(4), pp. 221-225.

Parks, W., Wilson, C. & López-Boado, Y. (2004). Matrix metalloproteinases as modulators of inflammation and innate immunity. *Nature Reviews Immunology*, 4(8), pp. 617-629.

Pedersen, T. & Norholt, S. (2011). Early Orthopedic Treatment and Mandibular Growth of Children with Temporomandibular Joint Abnormalities. *Seminars in Orthodontics*, 17(3), pp. 235-245.

Pedersen, T. & Verna, C. (2015). Functional and orthopedic treatment in developing dentofacial growth deviation in juvenile idiopathic arthritis. *Seminars in Orthodontics*. [Em linha]. Disponível em <doi:10.1053/j.sodo.2015.02.010>. [Consultado em 24/04/2015].

Prahalad, S. & Glass, D. (2008). A comprehensive review of the genetics of juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric Rheumatology*, 6, p.11.

Prakken, B., Albani, S. & Martini, A. (2011). Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*, 377(9783), pp. 2138-2149.

Ravelli, A. (2008). The time has come to include assessment of radiographic progression in juvenile idiopathic arthritis clinical trials. *Journal of Rheumatology*, 35(4), pp. 553-557.

Ravelli, A. & A. Martini (2007). Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*, 369 (9563), pp. 767-778.

Rigante, D., Bosco, A. & Esposito, S. (2014). The Etiology of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. [Em linha]. Disponível em <DOI 10.1007/s12016-014-8460-9>. [Consultado em 12.12.14].

Ringold, S. & Cron, R. (2009). The temporomandibular joint in juvenile idiopathic arthritis: frequently used and frequently arthritic. *Pediatric Rheumatology*, 7, p.11.

Ringold, S., *et al.* (2008). Intraarticular corticosteroid injections of the temporomandibular joint in juvenile idiopathic arthritis. *Journal of Rheumatology*, 35(6), pp. 1157-1164.

Russek, N. & Errico, D. (2015). Prevalence, injury rate and, symptom frequency in generalized joint laxity and joint hypermobility syndrome in a "healthy" college population. *Clinical Rheumatology*. [Em linha]. Disponível em < DOI 10.1007/s10067-015-2951-9>. >. [Consultado em 12.05.15].

Ruth, N. & Passo, M. (2012). Juvenile idiopathic arthritis: management and therapeutic options. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*, 4(2), pp. 99-110.

Schendel, S., Tulasne, J. Linck, D. (2007). Idiopathic condylar resorption and micrognathia: the case for distraction osteogenesis. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 65(8), pp. 1610-1616

Schiffman, E., *et al.* (2014). Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (DC/TMD) for Clinical and Research Applications: recommendations of the International RDC/TMD Consortium Network\* and Orofacial Pain Special Interest Group†. *Journal of Oral Facial Pain Headache*, 28(1), pp. 6-27.

Schlesinger, N. (2011). Difficult-to- Treat Gouty Arthritis. *Drugs*, 71(11), pp. 1413-1439.

Sidebottom, A. & Salha, R. (2013). Management of the temporomandibular joint in rheumatoid disorders. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 51(3), pp. 191-198.

Singh, S., Bhattad, S. & Danda, D. (2014). Genetics of juvenile idiopathic arthritis. *International Journal of Rheumatic Disease*, 17(3), pp. 233-236.

Singh, S. & Jat, K. (2008). Juvenile idiopathic arthritis: an update. *Indian Journal of Rheumatology*, 3(3), pp. 110-119.

Sobel, R., *et al.* (2014). Safety of celecoxib and nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs in juvenile idiopathic arthritis: results of the phase 4 registry. *Pediatric Rheumatology*, 12 (29).

Stoll, M. & Cron, R. (2014). Treatment of juvenile idiopathic arthritis: a revolution in care. *Pediatric Rheumatology*, 12 (13).

Stoll, M., *et al.* (2012). Intra-articular corticosteroid injections to the temporomandibular joints are safe and appear to be effective therapy in children with juvenile idiopathic arthritis. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 70(8), pp. 1802-1807.

Stoustrup, P., *et al.* (2014). Management of temporomandibular joint arthritis-related orofacial symptoms in juvenile idiopathic arthritis by the use of a stabilization splint. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 43(2), pp. 137-145.

Suma, S. & Kumar, B. (2012). Temporomandibular disorders and functional somatic syndromes: deliberations for the dentist. *Indian Journal of Dental Research*, 23(4), pp. 529-536.

Synodinos, P. & Polyzois, I. (2008). Oral health and orthodontic considerations in children with juvenile idiopathic arthritis: review of the literature and report of a case. *Journal of Irish Dental Association*, 54(1), pp. 29-36

Tanaka, E. & van Eijden, T. (2003). Biomechanical behavior of the temporomandibular joint disc. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 14(2), pp. 138-150.

Tarkowski, A. (2006). Infectious arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 20(6), pp. 1029-1044.

Tattersall, R. & Rangaraj, S. (2008). Diagnosing juvenile idiopathic arthritis. *Paediatrics and Child Health*, 18(2), pp. 85-89.

te Veldhuis, E., te Veldhuis, A & Koudstaal, M. (2014). Treatment management of children with juvenile idiopathic arthritis with temporomandibular joint involvement: a systematic review. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology*, 117(5), pp. 581-589

Thierry, S., *et al.* (2014). Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Joint Bone Spine*, 81(2), pp. 112-117.

Troulis M., *et al.* (2008). Condylectomy and costochondral graft reconstruction for treatment of active idiopathic condylar resorption. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 66(1), pp. 65-72.

Tsai, H. Y., *et al.* (2012). Initial manifestations and clinical course of systemic onset juvenile idiopathic arthritis: a ten-year retrospective study. *Journal of the Formosan Medical Association*, 111(10), pp. 542-549.

Tsitsami, E., *et al.* (2003). Positive family history of psoriasis does not affect the clinical expression and course of juvenile idiopathic arthritis patients with oligoarthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 49(4), pp. 488-493.

Twilt, M., *et al.* (2006). Facioskeletal changes in children with juvenile idiopathic arthritis. *Annals of the Rheumatic Disease*, 65(6), pp. 823-825.

Twilt, M., *et al.* (2008). Long-term followup of temporomandibular joint involvement in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 59(4), pp. 546-552.

Undt, G., *et al.* (2006). Open versus arthroscopic surgery for internal derangement of the temporomandibular joint: a retrospective study comparing two centres' results using the Jaw Pain and Function Questionnaire. *Journal of Craniomaxillofacial Surgery*, 34(4), pp. 234-241.

Vaid, Y., *et al.* (2014). Imaging of the temporomandibular joint in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care & Research (Hoboken)*, 66(1), pp. 47-54.

van Rossum, M., *et al.* (2005). Development of a standardized method of assessment of radiographs and radiographic change in juvenile idiopathic arthritis: introduction of the Dijkstra composite score. *Arthritis & Rheumatism*, 52(9), pp. 2865-2872.

Vastert, S., Kuis, W. & Grom, A. (2009). Systemic JIA: new developments in the understanding of the pathophysiology and therapy. *Best Practice & Research of Clinical Rheumatology*, 23(5), pp. 655-664.

Viola, S., *et al.* (2005). Development and validation of a clinical index for assessment of long-term damage in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 52(7), pp. 2092-2102.

Weiss, P., *et al.* (2012). Enthesitis-related arthritis is associated with higher pain intensity and poorer health status in comparison with other categories of juvenile idiopathic arthritis: the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Registry. *Journal of Rheumatology*, 39(12), pp. 2341-2351.

Willard, V., Arzi, B. & Athanasiou, K. (2012). The attachments of the temporomandibular joint disc: a biochemical and histological investigation. *Archives of Oral Biology*, 57(6), pp. 599-606.

Wu, I. & Schwartz, R. (2008). Reiter's syndrome: The classic triad and more. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 59(1), pp. 113-121.

Yokota, S., Tanaka, T. & Kishimoto, T. (2012). Efficacy, safety and tolerability of tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*, 4(6), pp. 387-397.