

Sinoviortese Química na Artrite Idiopática Juvenil

Chemical Synoviorthesis in Juvenile Idiopathic Arthritis

Filomena Melo⁽¹⁾ | Susana Marques⁽¹⁾ | Carla Dias⁽²⁾ | Iva Brito⁽³⁾

Resumo

Introdução: A sinoviortese química (SQ) é um procedimento frequentemente utilizado no tratamento de doentes com artrite activa num reduzido número de articulações. Esta técnica consiste na administração intra-articular de um agente terapêutico, e.g., um corticóide de longa duração de acção. A sua aplicação em crianças está descrita desde 1979. Actualmente, está recomendada no subtipo oligoarticular de artrite idiopática juvenil (AIJ), sendo também utilizada noutros subtipos de AIJ quando presente artrite refractária à terapêutica conservadora.

Objectivos: Avaliar a eficácia e a segurança deste procedimento nos doentes com AIJ refractários à terapêutica sistémica.

Material: Vinte e seis doentes (6 rapazes, com uma idade média de 13,4 anos), que preenchiam os critérios de AIJ propostos pela ILAR (2 AIJ sistémica, 20 AIJ oligoarticular, 1 AIJ poliarticular FR-positivo, 2 AIJ poliarticular FR-negativo e 1 AIJ psoriática), foram incluídos neste estudo. Foram realizadas 37 sinoviortes de Janeiro de 2006 a Dezembro de 2009, utilizando-se o acetono de triamcinolona (35) ou o hexacetonido (2).

Método: Foi efectuada uma revisão retrospectiva, aplicando-se para a colheita dos dados um protocolo, que incluía informações demográficas, caracterização da doença, evolução e seguimento após sinoviortese química. Para organização e análise dos dados foram utilizados os programas *Microsoft Excel 2003* e *SPSS Statistics 17.0 for Windows*.

Resultados: Em média a doença apresentava 27,4 meses de evolução e o tempo médio de seguimento foi de 6,3 anos. Seis casos apresentaram recidiva. No subtipo oligoarticular 92,9% das articulações infiltradas aos 24 meses não apresentavam actividade inflamatória *versus* 62,5% nos outros subtipos de AIJ. Quinze doentes foram considerados em remissão clínica, com uma tendência para o subtipo oligoarticular ($\chi^2_{(1)} = 5.38$, $p=0,020$). Complicações associadas ao procedimento ocorreram em 2 casos (atrofia subcutânea).

Discussão e Conclusão: Verificamos uma associação positiva entre o subtipo oligoarticular de AIJ e remissão clínica, apesar do número limitado da nossa amostra. A sinoviortese química é um procedimento efectivo e seguro no tratamento da artrite inflamatória em doentes pediátricos com AIJ, sobretudo no subtipo oligoarticular, sugerindo fortemente a sua utilização como terapêutica de 1ª linha na AIJ oligoarticular.

Palavras-chave: Artrite Idiopática Juvenil; Infiltração Intra-articular; Acetonido de Triamcinolona.

Abstract

Introduction: Chemical synoviorthesis (CS) is a procedure frequently utilized in the management of patients with active arthritis in a limited number of joints. This technique involves the intraarticular administration of a therapeutic agent, such as long-acting corticosteroid. Its use in children is described since 1979. Currently, it is recommended in the oligoarticular form of juvenile idiopathic arthritis (JIA) and also used in the other forms of JIA when refractory arthritis to conservative treatment is present.

(1) Interna Complementar de Medicina Física e de Reabilitação, Serviço de Fisioterapia, Hospital de Santo António - Centro Hospitalar do Porto.

(2) Interna Complementar de Pediatria, Serviço de Pediatria, Hospital de São João - Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

(3) Assistente Hospitalar Graduada de Reumatologia, Responsável pela Unidade de Reumatologia Pediátrica, Serviço de Reumatologia, Hospital de São João - Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

E-mail: filomenapmelo@gmail.com

Purpose: To assess the efficacy and safety of chemical synoviorthesis in patients with JIA, which had not responded to systemic therapy.

Material: Twenty-six patients (6 males, mean age 13.4 years) who met the ILAR criteria for JIA (2 systemic JIA, 20 oligoarthritis, 1 RF-positive polyarticular JIA, 2 RF-negative polyarticular JIA and 1 psoriatic arthritis) were included in the study. Thirty-seven synoviorthesis were performed from January 2006 to December 2009, using triamcinolone acetonide (35) or hexacetonide (2).

Methods: A retrospective review of patient's data was performed using a protocol which included demographic information, disease characteristics, evolution and follow-up after synoviorthesis. Microsoft Excel 2003 and SPSS Statistics 17.0 for Windows were used for data organization and analysis.

Results: Mean disease evolution was 27.4 months and mean follow up time was 6.3 years. Relapse occurred in 6 cases. In the oligoarthritis subgroup, 92,9% of the treated joints showed no inflammatory activity in 24 months versus 62,5% in the other subgroups of JIA. Fifteen patients were considered to be in clinical remission, with a tendency for the oligoarthritis subgroup ($X^2(1)=5.38$, $p=0,020$). Complications of the procedure occurred in 2 cases (subcutaneous atrophy).

Conclusion: We found a positive association between the oligoarthritis subgroup of JIA and clinical remission, despite small sample size. Chemical synoviorthesis is a safe and effective procedure for treatment of arthritis in pediatric patients with JIA, especially in oligoarticular form, strongly suggesting its application as first line therapy in oligoarthritis JIA.

Keywords: Arthritis, Juvenile Rheumatoid; Injections, Intra-Articular; Triamcinolone Acetonide.

Introdução

A artrite idiopática juvenil (AIJ) é a doença reumatológica mais comum na criança e é uma das doenças crónicas mais frequentes na infância. AIJ é um termo que engloba todas as formas de artrite que têm início antes dos 16 anos de idade, persistem por um período superior a 6 semanas e são de causa desconhecida.¹ Trata-se de uma doença sistémica, heterogénea, que partilha como manifestação clínica comum a inflamação articular crónica e a etiopatogenia não totalmente esclarecida.²

A AIJ apresenta uma incidência de 4-14 casos/100.000 crianças por ano, com uma prevalência de 9 a 113 casos/100.000 habitantes.³ Afecta com maior frequência o sexo feminino, sobretudo na forma poliarticular (3,5-4,5:1) e oligoarticular (3:1). No entanto, a forma sistémica de AIJ revela uma frequência semelhante entre os dois sexos.³

De acordo com a evolução nos primeiros seis meses da doença, segundo os critérios definidos pela *International League of Associations for Rheumatology (ILAR)* – *critérios de classificação de Edmonton*, é possível definir a AIJ em 7 subtipos, nomeadamente: oligoarticular, poliarticular com factor reumatóide positivo, poliarticular com factor reumatóide negativo, artrite sistémica, artrite psoriática, artrite relacionada à entesite (ARE), artrite não diferenciada.^{1,2,4}

Estudos revelam que um número significativo de crianças apresenta doença activa persistente até à vida adulta e por vezes com destruição articular grave e forte impacto sobre a qualidade de vida.^{5,7}

A AIJ é uma doença crónica, sendo a sua evolução natural caracterizada por períodos de actividade e de

quiescência, de duração imprevisível. A maior acuidade diagnóstica e os avanços terapêuticos alcançados nos últimos 20 anos permitiram obter um melhor prognóstico da doença. O tratamento tem como objectivo induzir a remissão (o mais duradoura possível ou, até mesmo, completa) com a menor toxicidade medicamentosa. Contudo, a escolha do melhor tratamento para a AIJ continua a ser um tema controverso e não existe uma conduta ideal ou consensual para o controlo e modificação do curso da doença.⁸

A sinoviortese química (SQ) (i.e., infiltração intra-articular com corticóide de longa duração de acção) é uma das opções terapêuticas de escolha nos doentes com artrite activa num reduzido número de articulações, não responsiva a uma terapêutica sistémica. Esta técnica foi utilizada pela primeira vez no tratamento de artrite inflamatória no adulto por Hollander em 1951.⁹ A sua aplicação em crianças com artrite crónica foi descrita pela primeira vez em 1979, mas o primeiro estudo prospectivo apenas surgiu em 1986 por Allen et al.¹⁰ Desde então, tem vindo a ser recomendada como tratamento de eleição na AIJ oligoarticular, nos casos em que o tratamento com anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) não apresenta uma resposta adequada. No entanto, alguns autores até preconizam a sua utilização como terapêutica de 1ª linha na AIJ oligoarticular.¹¹ A infiltração intra-articular também é utilizada noutras formas de AIJ, principalmente quando existe uma actividade articular sustentada refractária à terapêutica previamente instituída.^{12,14}

Os corticóides de longa duração de acção são os fármacos de escolha para a realização da sinoviortese

química, com destaque para o hexacetonido de triamcinolona (HAT), tido por vários autores como o fármaco com maior eficácia.^{15,16} No entanto, a sua utilização tem sido limitada por se encontrar indisponível na maioria dos países (incluindo, Portugal). O acetonido de triamcinolona (AT), tem vindo a ser utilizado como alternativa ao HAT, também com resultados comprovados.^{7,12,17}

As possíveis complicações associadas à sinoviortese química são a atrofia ou hipopigmentação cutânea no local da infiltração, com valores que variam entre os 0% a 10% ou 1 a 4% dos casos, respectivamente.^{18,19}

Mais raramente pode ocorrer uma reacção inflamatória aguda, nas primeiras 24 horas, com edema, dor e rubor, designada por *crystal synovitis*, que provavelmente está relacionada com a formação de cristais intra-articulares. Esta é uma complicação auto-limitada, com resolução em 3 a 5 dias, apenas necessitando de medidas de suporte como repouso e AINEs.¹² Também estão descritas a formação de calcificações intra ou peri articulares, mas este geralmente é um achado incidental, sem relevância clínica. Uma das complicações mais temidas da infiltração com corticóide é a infecção intra-articular, no entanto, até à data ainda não foi descrito nenhum caso de artrite séptica em crianças submetidas a este procedimento. Outras complicações possíveis, mas pouco frequentes, são a necrose avascular do osso epifisário, a supressão transitória na produção endógena de cortisol ou hipercortisolismo exógeno e maior dificuldade no controlo glicémico na criança diabética.^{20,21}

Considera-se actualmente, remissão clínica sob medicação (RCM) a ausência de actividade da doença, nos seis meses subsequentes ao início da terapêutica, e remissão clínica sem medicação (RC) quando a doença permanece inactiva após 12 meses.⁸

Este estudo tem como principais objectivos descrever a população de doentes pediátricos submetidos a sinoviortese química, e avaliar a eficácia e a segurança deste procedimento nas crianças com AIJ seguidas em Consulta Externa de Reumatologia Pediátrica da nossa instituição hospitalar.

Material e Métodos

Foram analisados retrospectivamente os casos de AIJ seguidos em Consulta Externa de Reumatologia Pediátrica do Hospital de S. João, que foram submetidos a sinoviortese química (SQ), no período compreendido entre Janeiro de 2006 e Dezembro de 2009.

Todos os doentes preenchiam os critérios de classificação de AIJ propostos pela ILAR, que foram submetidos a SQ no mínimo 6 meses antes de ter sido iniciado este estudo.

A revisão dos processos foi realizada aplicando um protocolo de colheita de dados, que incluía informações demográficas, caracterização da evolução da doença e terapêuticas administradas. Foram

colhidos os seguintes dados: idade; data de diagnóstico; data de realização da 1ª consulta; subtipo de AIJ; estudo analítico (anticorpo anti-nuclear – ANA, antígeno leucocitário humano – HLA B27 e Factor Reumatóide – FR); manifestações sistémicas (e.g., uveíte, alterações cutâneas, febre, etc.); tempo de evolução da doença à data da 1ª infiltração; local e data da infiltração; corticóide administrado e sua dose; administração guiada ou não por imagem; medicação prévia, concomitante e posterior ao procedimento; período de remissão da actividade articular e, se aplicável, data da recidiva da actividade articular na articulação infiltrada; tipo de anestesia utilizada e complicações associadas ao procedimento e se ocorreu ou não remissão clínica.

A sinoviortese química foi realizada nos casos de AIJ que, mesmo após ensaio terapêutico com uma duração de cerca de 4 a 6 semanas, mantiveram actividade articular persistente. A técnica consistia na infiltração intra-articular de corticóide, o acetonido de triamcinolona (na quase totalidade dos casos), sendo administrada uma dose de 1mg/kg e de 0,5mg/kg nas grandes articulações e nas pequenas articulações, respectivamente. As crianças com menos de 6 anos de idade realizavam o procedimento sob sedação; as crianças com mais de 6 anos realizavam a sinoviortese apenas com anestésico local (EMLA®) na região da infiltração. Era dada a indicação para cumprimento de 48 horas de repouso absoluto. Todos os doentes com amiotrofia, limitação da amplitude articular e/ou défice funcional eram aconselhados a iniciar/manter tratamento fisiátrico.

Remissão da actividade articular foi definida como a completa resolução dos sinais inflamatórios, tais como, tumefacção capsular (tecidos moles), derrame ou dor com o movimento. Uma articulação em que algum destes sinais estivesse presente era considerada em actividade. O reaparecimento dos sinais inflamatórios foi definido como recidiva.

Como critérios de inactividade e remissão clínica foram aplicados os propostos por Wallace et al⁽²³⁾, os quais incluem: 1) nenhuma articulação com artrite em actividade; 2) ausência de febre, exantema reumatóide típico, serosite, esplenomegalia ou linfadenopatia generalizada atribuível à AIJ; 3) ausência de uveíte em actividade (comprovada por exame oftalmológico); 4) VS ou PCR negativas; 5) avaliação global pelo médico por EVA ancorada em dois pontos, de inactivo a muito grave, indicando a melhor avaliação possível. Foram utilizados essencialmente os quatro primeiros critérios, o último foi excluído por não ser aplicado de modo consistente com parâmetro de avaliação da actividade da doença.

Para a organização e análise dos dados foram utilizados os programas *Microsoft Excel 2003* e *SPSS Statistics 17.0 for Windows*.

Resultados

Um total de 26 doentes (20 raparigas e 6 rapazes; com idade média de 13,42 anos) com AIJ foram submetidos a sinoviortese química de uma ou mais articulações, com um tempo de seguimento médio de 6,31 anos. Em média, a doença apresentava uma duração de 27,44 meses à data da primeira infiltração. As características

demográficas e clínicas para cada subtipo estudado (i.e., oligoarticular, poliarticular FR+, poliarticular FR-, psoriática, sistémica) são representadas na tabela 1. Na população de doentes em estudo foi efectuado um total de 37 infiltrações, segundo a distribuição apresentada na tabela 2. Em 35 (94,6%) dos casos o acetonoide de triamcinolona foi o utilizado, o hexacetonido foi administrado em 2 (5,4%).

Tabela 1 - caracterização demográfica e clínica de acordo com o subtipo de AIJ.

Subtipo de AIJ	n (%)	Sexo n (%) feminino	Idade média à data do diagnóstico/ Int (anos)	Idade média 1ª consulta/ Int (anos)	ANA + n (%)	HLAB27 n (%)	Uveíte n (%)
Oligoarticular	20 (76,92)	15 (75)	6,51/ (1,3; 15)	6,6/ (1,3; 15)	6 (30)	1 (5)	3 (11,5)
Poliarticular FR+	1 (3,85)	1 (100)	3/ (NA)	3/ (NA)	0	0	-
Poliarticular FR-	2 (7,69)	2 (100)	10/ (6;14)	10/ (6; 14)	1 (50)	0	-
Artrite Sistémica	1 (3,85)	0	4/ (NA)	4/ (NA)	0	0	-
Artrite Psoriática	2 (7,69)	2 (100)	10/ (6;14)	9,5/ (5,5; 14)	0	0	-

NA – não aplicável

Tabela 2 - distribuição dos doentes e articulações infiltradas de acordo com o subtipo de AIJ.

Características dos doentes	Total	Subtipo de AIJ				
		Oligoartic.	Poliartic. FR+	Poliartic. FR-	Sistémica	Psoriática
Número total de doentes (%)	26	20 (76,92)	1 (3,85)	2 (7,69)	1 (3,85)	2 (7,69)
Nº dtes submetidos a uma infiltração	16	13	1	1	0	1
Nº dtes submetidos a mais de uma infiltração	10	7	0	1	1	1
Total de articulações infiltradas (%)	37	28 (75,7)	1 (2,7)	3 (8,1)	2 (5,4)	3 (8,1)
Nº de articulações com infiltração repetida	6	3	0	1	1	1
Nº médio de articulações infiltradas por doente	1,42	1,4	1	1,5	2	1,5

Foi necessário repetir a infiltração intra-articular com corticoide em 21 articulações de 10 doentes; 7 doentes com AIJ oligoarticular, 1 poliarticular FR-, 1 com artrite psoriática e 1 com artrite sistémica. Em 6 casos a infiltração intra-articular com corticoide foi realizada na mesma articulação (3 oligoarticular, 1 poliarticular FR-, 1 sistémica e 1 psoriática) e 6 em articulações diferentes (4 oligoarticular, 1 psoriática e 1 sistémica). Seis articulações foram infiltradas 2 vezes por recidiva da artrite (1 joelho direito, 3 joelhos esquerdos, 1 tibiotársica esquerda e 1 tibiotársica direita) (ver tabela 3).

Seis das 37 articulações infiltradas apresentaram recidiva em média 14,6 meses após o procedimento. Apenas 1 de 37 articulações apresentou sinais de recidiva de artrite nos primeiros 6 meses e 1 entre os primeiros 6 a 12 meses após a SQ. No entanto, entre os 12 e os 24 meses ocorreram 4 casos de recidiva.

Vinte e sete das 28 (96,4%) articulações infiltradas no subtipo oligoarticular de AIJ mantinham remissão aos 6 meses. Aos 24 meses, 26 (92,9%) dos casos no grupo

oligoarticular e 5 (62,5%) nos outros subtipos mantinham remissão, havendo assim um efeito de subtipo AIJ ($X^2_{(1)}=4.79$, $p=0.029$).

Dos 26 doentes deste estudo, 15 (14 oligoarticular, 1 poliarticular FR+) foram considerados em remissão clínica. Foi encontrado um efeito de subtipo de AIJ ($X^2_{(1)}=5.38$, $p=0.020$), havendo uma tendência para serem os doentes com o subtipo oligoarticular a evidenciarem remissão clínica.

A articulação coxo-femural direita foi o único caso de sinoviortese química realizada sob controlo de imagem, através de ultrassonografia.

Todas as articulações infiltradas apresentavam limitação da amplitude articular antes da infiltração, destas apenas 4 (3 joelhos e 1 cotovelo) mantiveram alguns graus de limitação do arco do movimento (inferior a 5º) após o procedimento. Assim, 33 das 37 articulações (89,2%) apresentavam um arco de movimento normal, após a SQ. Não foram identificados casos de dismetria apendicular.

Tabela 3 - articulações infiltradas de acordo com o subtipo de AIJ, e evolução clínica.

Subtipo AIJ	Articulação Infiltrada	Nº de Infiltrações	Nº articulações com recidiva pós infiltração (%)	Duração média da remissão até recidiva (int)	Nº de articulações em remissão no final do estudo	Tempo médio de follow-up dos casos em remissão (meses)
Oligoarticular	Joelho dto	11	1	13 meses	11	28,6
	Joelho esq	15	2	20,5 meses (5;36)	15	
	Punho esq	1	-		1	64
	Cotovelo esq	1	-		1	12
	total	28	3		28	
Poliarticular FR+	Joelho esq	1	-		1	51
	total	1	-		1	
Poliarticular FR-	Joelho esq	1	-		1	16
	Tíbio-társica dta	2	1	14 meses	2	68
	total	3	1		3	
Psoriática	Joelho esq	2	1	24 meses	1	46
	Joelho dto	1	-		1	46
	total	3	1		2	
Sistémica	Tíbio-társica esq	1	1	8 meses	0	-
	Coxo-femural dta	1	-		1	14
	total	2	1	-	1	
Nº Total articulações		37	6	-	35	

Em relação às complicações associadas apenas a referir 2 (7,69%) casos de atrofia subcutânea. Não foram identificados casos de infecção, necrose avascular, sintomas sistémicos (eg, síndrome cushingoide) ou outras complicações sistémicas ou locais.

Discussão e Conclusão

A sinoviortese química, nas últimas décadas, tem demonstrado ser uma técnica eficaz e segura no tratamento adjuvante em casos seleccionados de artrite inflamatória.^{23,24} Inúmeros são os estudos publicados, no adulto, que avaliaram a sua eficácia, sobretudo na artrite reumatóide.^{11,25} Em menor número, mas também significativo, são os estudos disponíveis que abordam esta temática em relação à população pediátrica e, em particular, aos doentes com AIJ. Muitos destes estudos demonstraram uma remissão de longa duração na maioria das articulações submetidas a SQ na AIJ, com satisfatório alívio da dor, melhoria da mobilidade e na prevenção e/ou atraso da destruição articular.^{11,12,26}

A AIJ oligoarticular está descrita na literatura como subtipo que apresenta uma melhor resposta à SQ

comparativamente aos outros subtipos de AIJ. Por outro lado, a AIJ sistémica tem revelado ser o subtipo que apresenta a resposta menos satisfatória à administração intra-articular de corticóide.^{12,24,26,27}

A revisão dos casos submetidos a SQ na nossa consulta de Reumatologia Pediátrica, embora não sendo em grande número, o que limita a interpretação e respectivas conclusões, permitiu verificar uma excelente resposta à terapêutica nos casos de AIJ oligoarticular, assim como, uma taxa de remissão significativa. Por outro lado, observou-se também uma associação entre o subtipo oligoarticular e uma tendência para a remissão dos sinais de actividade inflamatória articular, concordante com o descrito na literatura. No presente estudo, verificamos também neste subtipo de AIJ uma tendência para a remissão clínica.

Finalmente, este estudo permitiu confirmar a infiltração intra-articular com corticóide como um procedimento efectivo e seguro no tratamento da artrite inflamatória na AIJ, sobretudo no subtipo oligoarticular, sugerindo fortemente a sua utilização como terapêutica de 1ª linha na AIJ oligoarticular.

Referências / References:

1. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2007; 369: 767-778.
2. Petty RE, Southwood R, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg, et al. International League of Associations for Rheumatology Classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. 2004; 31: 390-392.
3. Rabinovich CE. Medscape: Juvenile rheumatoid arthritis. New York: WebMD; 2011[consultado 2010 Maio 2]. Disponível em: <http://emedicine.medscape.com/article/1007276-overview>.
4. Weiss JE, Ilowite NT. Juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Clin North Am*. 2005; 52: 413-442.
5. Foster HE, Marshall N, Myers A, Dunkley P, Griffiths ID. Outcome in adults with juvenile idiopathic arthritis: a quality of life study. *Arthritis Rheum*. 2003; 48: 765-768.
6. Oen K, Malleson PN, Cabral DA, Rosenberg AM, Petty RE, Cheang M. Disease course and outcome of juvenile rheumatoid arthritis in a multicenter cohort. *J Rheumatol*. 1997; 24(10): 1989-1999.
7. Marti P, Molinari L, Bolt I, Seger R, Saurenmann R. Factors Influencing the efficacy of intra-articular steroid injections in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Eur J Pediatr*. 2007; 167: 425-430.
8. Fernandes T, Corrente J, Magalhães C. Remission status follow-up in children with juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr*. 2007; 83: 141-148.
9. Hollander JL, Brown EM, Jessar RA. Hydrocortisone and cortisone injected into arthritic joints; comparative effects of and use of hydrocortisone as a local antiarthritic agent. *JAMA*. 1951; 147: 1629-1635.
10. Allen RC, Gross KR, Laxer RM, Malleson PN, Beauchamp RD, Petty RE. Intraarticular triamcinolone hexacetonide in the management of chronic arthritis in children. *Arthritis Rheum*. 1986; 29: 997-1001.
11. Unsal E, Makay B. Intra-articular Triamcinolone in juvenile idiopathic arthritis. *Ind Pediatrics*. 2008; 17: 995 – 997.
12. Gotte A. Intra-articular corticosteroids in the treatment of juvenile idiopathic arthritis: safety, efficacy, and features affecting outcome. A comprehensive review of the literature. *Open Access Rheuma Res and Rev*. 2009; 37-49.
13. Cleary AG, Murphy HD, Davidson JE. Intra-articular corticosteroid injections in juvenile idiopathic arthritis. *Arch Dis Child*. 2003; 88: 192-196.
14. Beukelman T, Guevara J, Albert D. Optimal treatment of knee monoarthritis in juvenile idiopathic arthritis: a decision analysis. *Arthritis Rheum*. 2008; 59: 1580-1588.
15. Zulian F, Martini G, Gobber D, Agosto C, Gigante C, Zaccchello F. Comparison of intraarticular triamcinolone hexacetonide and acetone in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol*. 2003; 42: 1254-1259.
16. Zulian F, Martini G, Gobber D, Plebani M, Zaccchello F, Manners P. Triamcinolone acetone and hexacetonide intraarticular treatment of symmetrical joints in juvenile idiopathic arthritis: a double blind trial. *Rheumatol*. 2004; 43: 1288-1291.
17. Eberhard BA, Sison MC, Gottlieb BS, Ilowite NT. Comparison of the intraarticular effectiveness of triamcinolone hexacetonide and triamcinolone acetone in treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2004; 31: 2507-2512.
18. Honkanen VEA, Rautonen JK, Pelkonen PM. Intra-articular glucocorticoids in early juvenile chronic arthritis. *Acta Pediatr*. 1993; 82: 1072-1074.
19. Lepore L, Del Santo M, Malorgio C, et al. Treatment of juvenile idiopathic arthritis with intra-articular triamcinolone hexacetonide: Evaluation of clinical effectiveness correlated with circulating ANA and T α and B CD5+ lymphocyte populations of synovial fluid. *Clin Exp Rheumatol*. 2002; 20: 719-722.
20. Job-Deslandre C, Menkes CJ. Complications of intra-articular injections of triamcinolone hexacetonide in chronic arthritis in children. *Clin Exp Rheumatol*. 1990; 8: 413-416.
21. Padeh S, Passwell JH. Intraarticular corticosteroids injection in the management of children with chronic arthritis. *Arthritis Rheum*. 1998; 41: 1210-1214.
22. Wallace CA, Ruperto N, Giannini EH; Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance; Pediatric Rheumatology International Trials Organization; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2004;31:2290-4.
23. See Y. Intra-synovial corticosteroid injections in juvenile chronic arthritis – a review. *Ann Acad Sing*. 1998; 27: 105-111.
24. Breit W, Frosh M, Meyer U, Heinecke A, Ganser G. A subgroup-specific evaluation of the efficacy of intraarticular triamcinolone hexacetonide in juvenile chronic arthritis. *J Rheumatol*. 2000; 27: 2696-2702.
25. Wallen M, Gillies D. Intra-articular steroids and splints/rest for children with juvenile rheumatoid arthritis and adults with rheumatoid arthritis. *Cochrane database Syst Rev*. 2006; 1:CD002824.
26. Habib GS, Saliba W, Nashashibi M. Local effects of intra-articular. 2010; 29: 347-356.
27. Ravelli A, Manzoni S, Viola S, Pistorio A, Ruperto N, Martini A. Factors affecting the efficacy of intraarticular corticosteroid injection of knees in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2001; 28: 2100-2.