



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

**SÂMIA ARAÚJO DE SOUSA STUDART**

**ASPECTOS GEOEPIDEMIOLÓGICOS NA ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL EM  
UMA REGIÃO EQUATORIAL**

**FORTALEZA**

**2014**

**SÂMIA ARAÚJO DE SOUSA STUDART**

**ASPECTOS GEOEPIDEMIOLÓGICOS NA ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL EM  
UMA REGIÃO EQUATORIAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

Área de concentração: Medicina

Orientador: Prof. Dr. Francisco Ailton Castro da Rocha

**FORTALEZA**

**2014**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Biblioteca de Ciências da Saúde

---

S922a Studart, Sâmia Araújo de Sousa.

Aspectos geoepidemiológicos na artrite idiopática juvenil em uma região equatorial/  
Sâmia Araújo de Sousa Studart. – 2014.  
101 f. : il.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Medicina.  
Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas, Fortaleza, 2014.  
Área de concentração: Medicina.  
Orientação: Prof. Dr. Francisco Airton Castro da Rocha.

1. Artrite Juvenil. 2. Vitamina D. 3. Meio Ambiente. I. Título.

---

CDD 616.722


**SÂMIA ARAÚJO DE SOUSA STUDART**

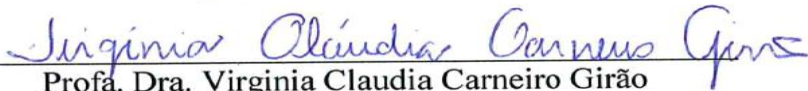
**ASPECTOS GEOEPIDEMIOLÓGICOS NA ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL EM  
UMA REGIÃO EQUATORIAL**


Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

Aprovada em **30/09/2014**

**BANCA EXAMINADORA**

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Francisco Airton Castro da Rocha  
(Orientador UFC)

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dra. Virginia Claudia Carneiro Girão  
(UFC)

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dra. Eanes Delgado Barros Pereira  
(UFC)

## **AGRADECIMENTOS**

Diversos colegas auxiliaram-me na concretização deste trabalho. Em especial, agradeço:

Aos meus pais, minha irmã e meu marido por aceitarem carinhosamente os momentos de ausência frequentes durante a execução deste trabalho.

Ao meu orientador, Dr. Francisco Airton Castro da Rocha, por todos os ensinamentos e incentivo permanente.

À Carol Leite, co-orientadora deste projeto, grande parceira no início sua execução. Sempre presente, disponível e com capacidade de organização inquestionável.

A todos os colegas do LIO em especial a Aryana Feitosa e a Carolina Dinelly que participaram diretamente na execução deste projeto.

Ao colega de pós-graduação Rodolfo Melo por todas as orientações sobre as disciplinas da pós-graduação e por compartilhar as angústias na realização da pesquisa.

A todos que fazem parte do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, em especial às secretarias Ivone Mary Fontenele de Sousa e Rita de Cássia de Almeida Antunes.

A amiga Christiane Aguiar Nobre, por sempre me incentivar a continuar batalhando diante das adversidades.

## RESUMO

A Artrite Idiopática Juvenil (AIJ) representa a doença articular crônica mais comum da infância, sendo constituída por subtipos heterogêneos, com apresentações clínicas específicas. São descritos fatores ambientais que poderiam influenciar na diversidade de expressão bem como na gravidade das manifestações clínicas. O objetivo desta pesquisa foi avaliar a influência de fatores ambientais no quadro clínico dos pacientes com AIJ. Selecionou-se aleatoriamente 50 pacientes com AIJ atendidos em hospitais de referência. Esses passaram por avaliação clínica com especialista, inquérito epidemiológico e avaliação laboratorial. Determinou-se a exposição gestacional ou precoce ao tabagismo materno e familiar, o tempo de amamentação, a escolaridade em anos dos pais e a faixa salarial familiar, os níveis séricos de vitamina D (VitD), sendo esses correlacionados com o grau de atividade clínica inflamatória através do escore JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score), com o nível de incapacidade física mensurada pelo CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire) e a presença de deformidades. Predominou o sexo feminino, com idade média na avaliação de 13,42 anos. O subtipo poliarticular fator reumatóide negativo foi o mais prevalente (32%) e deformidades articulares foram detectadas em apenas 15 pacientes. Houve predomínio da faixa salarial entre 1-3 salários, duração da amamentação menor que três meses, escolaridade dos pais menor que oito anos e exposição ao tabagismo materno e familiar em 10 e 18 pacientes respectivamente; o valor médio do CHAQ foi de 0,36 e 28 pacientes não apresentavam incapacidades; a média do JADAS foi de  $9,1 \pm 11$ ; a média da VitD foi de 31,52 ng/ml, com 50% apresentando níveis suficientes. Não se observou relação entre o grau de atividade clínica (JADAS) e os níveis da VitD; Não se detectou influência significativa dos demais fatores ambientais no quadro clínico. Conclui-se que os níveis de vitamina D foram suficientes em metade dos pacientes, provavelmente refletindo a maior exposição solar secundária à localização geográfica do Estado do Ceará próxima a linha do Equador; não se observou correlação entre VitD e atividade inflamatória na AIJ. Os fatores ambientais não influíram na apresentação clínica da AIJ nessa pesquisa.

**Palavras-chave:** Artrite Juvenil. Vitamina D. Meio Ambiente.

## ABSTRACT

The Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) is the most common chronic disease of childhood, being composed of heterogeneous subtypes with specific clinical presentations. It is described that environmental factors may influence the diversity of expression and the severity of clinical manifestations. The objective of this research was to evaluate the influence of environmental factors on the clinical picture of patients with JIA. Fifty patients with JIA treated at referral hospitals were randomly selected. They underwent clinical evaluation with expert as well as epidemiological investigation and laboratory evaluation. The gestational or early exposure to maternal and family smoking, duration of breastfeeding, parental education in years, family salary range, serum levels of vitamin D (VitD), and these correlated with the degree of clinical inflammatory activity through the JADAS score (Juvenile Arthritis Disease Activity Score), with the level of disability measured by CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire) and the presence of deformities. Prevailing females and the mean age at assessment was 13,42 years. The rheumatoid factor negative polyarthritis subtype was the most prevalent (32%) and only 15 patients have deformities. There was a predominance of family salary range between 1 and 3 salaries, less than three months of breastfeeding, parents education of less than eight years and exposure to maternal and family smoking on 10 and 18 patients respectively; CHAQ average value was 0,36 and 28 patients were without disability; the JADAS average was  $9.1 \pm 11$ ; Vitamin D average was 31,52 ng/ml, with 50% presenting sufficient levels. No relationship between JADAS levels and vitamin D was observed; significant influence of environmental factors on the clinical picture was not detected. It was concluded that vitamin D levels were sufficient in half of the patients, probably reflecting the higher secondary sun exposure to the geographical location of the state of Ceará next the equator; no correlation was found between VitD and inflammatory activity in JIA. Environmental factors did not influence the clinical presentation of JIA in this research.

**Keywords:** Juvenile Arthritis. Vitamin D. Environment.

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1</b>	<b>Comparação entre as classificações históricas da AIJ</b>	<b>18</b>
<b>Quadro 2</b>	<b>Fatores ambientais avaliados</b>	<b>44</b>
<b>Quadro 3</b>	<b>Estratificação do grau de incapacidade de acordo com valor final do CHAQ</b>	<b>46</b>



## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b>	<b>Características epidemiológicas da amostra com AIJ analisada</b>	<b>49</b>
<b>Tabela 2</b>	<b>Distribuição dos pacientes de acordo com a classificação ILAR</b>	<b>50</b>
<b>Tabela 3</b>	<b>Fatores ambientais avaliados nos pacientes com AIJ (n=50)</b>	<b>51</b>
<b>Tabela 4</b>	<b>Análise da relação entre a presença de deformidades articulares e os fatores ambientais avaliados nos pacientes com AIJ (n=50)</b>	<b>52</b>
<b>Tabela 5</b>	<b>Análise da relação entre atividade clínica e a renda familiar e a escolaridade dos pais dos pacientes com AIJ (n=40)</b>	<b>53</b>
<b>Tabela 6</b>	<b>Avaliação do nível de atividade inflamatória pelo JADAS no total da amostra e nos diferentes subtipos de AIJ</b>	<b>54</b>
<b>Tabela 7</b>	<b>Estratificação de acordo com os critérios definidos de alta atividade clínica pelo escore JADAS nos pacientes dos subtipos oligoarticulares e poliarticulares (n=40)</b>	<b>55</b>
<b>Tabela 8</b>	<b>Comparação entre os pacientes dos subtipos oligoarticulares e poliarticulares de acordo com os critérios definidos de alta atividade clínica pelo escore JADAS (n=40)</b>	<b>56</b>
<b>Tabela 9</b>	<b>Correlação entre os níveis de vitamina D e de atividade inflamatória (JADAS) nos pacientes com AIJ</b>	<b>57</b>
<b>Tabela 10</b>	<b>Avaliação dos resultados do questionário CHAQ e da estratificação do grau de incapacidade de acordo com o escore final nos pacientes com AIJ</b>	<b>58</b>
<b>Tabela 11</b>	<b>Características dos pacientes com AIJ em relação à presença de deformidade</b>	<b>59</b>
<b>Tabela 12</b>	<b>Análise dos exames laboratoriais de rotina na avaliação dos pacientes com AIJ</b>	<b>60</b>

<b>Tabela 13</b>	<b>Análise dos exames laboratoriais componentes da avaliação do metabolismo ósseo nos pacientes com AIJ (n=50) e nos controles (n=20)</b>	<b>61</b>
<b>Tabela 14</b>	<b>Níveis de vitamina D nos diferentes subtipos de AIJ</b>	<b>62</b>
<b>Tabela 15</b>	<b>Medicações não biológicas utilizadas pelos pacientes com AIJ</b>	<b>63</b>
<b>Tabela 16</b>	<b>Medicações biológicas utilizadas e características dos pacientes com AIJ nesse tratamento</b>	<b>65</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACR	American College of Rheumatology
AINE	Anti-inflamatório não esteroidal
ANTI-CCP	Anticorpo contra peptídeos citrulinados cíclicos
AIInd	Artrite indiferenciada
AIJ	Artrite idiopática juvenil
AR	Artrite reumatoide
ARE	Artrite relacionada à entesite
ASist	Artrite sistêmica
ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotranferase
B19	Parvovírus B19
Ca	Cálcio
CHAQ	Childhood Health Assessment Questionnaire
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
Cr	Creatinina
1,25(OH)D3	1,25-diidroxitamina D3
25(OH)D	25-hidroxitamina D
DC	Células dendríticas
DMARD	Droga modificadora do curso da doença
EBV	Vírus Epstein Barr

EM	Esclerose múltipla
EULAR	European League Against Rheumatism
EpA	Espondiloartrite
F	Feminino
FA	Fosfatase alcalina
FAN	Fator antinúcleo
FR	Fator reumatoide
FR-	Fator reumatoide negativo
FR+	Fator reumatoide positivo
HGF	Hospital Geral de Fortaleza
HLA	Antígeno leucocitário humano
HLA-I	Antígeno leucocitário humano classe um
HLA-II	Antígeno leucocitário humano classe dois
HUWC	Hospital Universitário Walter Cantídio
IL1	Interleucina 1
IL6	Interleucina 6
IL10	Interleucina 10
IL17	Interleucina 17
IL18	Interleucina 18
ILAR	International League of Associations for Rheumatology
JADAS	Juvenile Arthritis Disease Activity Score

LB	Linfócito B
LES	Lupus eritematoso sistêmico
LFN	Leflunomida
LT	Linfócito T
LTh1	Linfócito T helper tipo 1
M	Masculino
MTX	Metotrexato
OLIGO	Oligoarticular
PCR	Proteína C reativa
POLI	Poliarticular
POLI E	Poliarticular estendida
POLI P	Poliarticular persistente
PsA	Artrite psoriásica
PTH	Paratormônio
RANKL	Ligante do receptor ativador do fator nuclear $\kappa$ - $\beta$
SAM	Síndrome de ativação macrofágica
SSZ	Sulfassalazina
TNF $\alpha$	Fator de necrose tumoral alfa
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UFC	Universidade Federal do Ceará
Ur	Ureia

UVB	Ultravioleta tipo B
VAS	Visual Analogic Scale
VDR	Receptor da vitamina D
VHS	Velocidade de hemossedimentação
VitD	Vitamina D
VR	Valor de referência

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>17</b>
<b>1.1</b>	<b>Considerações iniciais</b>	<b>17</b>
<b>1.2</b>	<b>Critérios de classificação</b>	<b>18</b>
<b>1.3</b>	<b>Características epidemiológicas</b>	<b>20</b>
<b>1.4</b>	<b>Aspectos etiológicos e patogênese</b>	<b>21</b>
1.4.1	Características genéticas	21
1.4.2	Principais citocinas envolvidas na patogênese da AIJ	22
1.4.3	A importância dos fatores ambientais	24
1.4.3.1	Infecção	24
1.4.3.2	Hipótese da higiene	25
1.4.3.3	Vitamina D	26
1.4.3.4	Tabagismo materno	27
1.4.3.5	Amamentação	28
<b>1.5</b>	<b>Aspectos clínicos dos subtipos da AIJ</b>	<b>29</b>
1.5.1	Oligoarticular	29
1.5.2	Poliarticular	30
1.5.3	Artrite sistêmica	31
1.5.4	Artrite psoriásica	33
1.5.5	Artrite relacionada à entesite	34
1.5.6	Artrite indiferenciada	35

<b>1.6</b>	<b>Peculiaridades do tratamento</b>	<b>35</b>
<b>1.7</b>	<b>Considerações finais</b>	<b>39</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>41</b>
<b>2.1</b>	<b>Objetivo geral</b>	<b>41</b>
<b>2.2</b>	<b>Objetivos específicos</b>	<b>41</b>
<b>3</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b>	<b>42</b>
<b>3.1</b>	<b>Delineamento</b>	<b>42</b>
<b>3.2</b>	<b>Local e período do estudo</b>	<b>42</b>
<b>3.3</b>	<b>Amostra analisada</b>	<b>42</b>
<b>3.4</b>	<b>Critérios de inclusão</b>	<b>42</b>
<b>3.5</b>	<b>Critérios de exclusão</b>	<b>43</b>
<b>3.6</b>	<b>Coleta dos dados</b>	<b>43</b>
<b>3.7</b>	<b>Análise estatística</b>	<b>48</b>
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>49</b>
<b>4.1</b>	<b>Dados epidemiológicos</b>	<b>49</b>
<b>4.2</b>	<b>Avaliação dos fatores ambientais</b>	<b>50</b>
<b>4.3</b>	<b>Atividade inflamatória mensurada pelo escore JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score)</b>	<b>53</b>
<b>4.4</b>	<b>Resultados do questionário CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire)</b>	<b>57</b>
<b>4.5</b>	<b>Presença de deformidades</b>	<b>58</b>
<b>4.6</b>	<b>Dados laboratoriais</b>	<b>59</b>
<b>4.7</b>	<b>Tratamentos utilizados</b>	<b>62</b>



<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	<b>66</b>
<b>5.1</b>	<b>Epidemiologia</b>	<b>66</b>
<b>5.2</b>	<b>Fatores ambientais</b>	<b>67</b>
<b>5.3</b>	<b>Alterações clínicas e laboratoriais</b>	<b>69</b>
<b>5.4</b>	<b>Tratamento</b>	<b>73</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÕES</b>	<b>76</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>78</b>
	<b>ANEXOS</b>	<b>88</b>
	<b>Anexo A. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido</b>	<b>89</b>
	<b>Anexo B. Ficha de avaliação clínica</b>	<b>93</b>
	<b>Anexo C. Avaliação epidemiológica</b>	<b>95</b>
	<b>Anexo D. Avaliação atividade da doença (JADAS)</b>	<b>96</b>
	<b>Anexo E. Questionário de avaliação da qualidade de vida na infância (CHAQ)</b>	<b>97</b>

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Considerações iniciais

A artrite idiopática juvenil (AIJ) é uma doença inflamatória crônica, de etiologia desconhecida, que envolve primariamente as articulações. Por definição é um diagnóstico de exclusão que engloba todas as formas de artrite com duração superior a seis semanas e que se manifestam em pacientes menores de dezesseis anos. É a patologia reumática crônica mais comum da infância, podendo resultar em significativo processo álgico, limitações funcionais, deformidades articulares permanentes, retardo no crescimento, bem como persistência do quadro articular na idade adulta (WEISS; ILOWITE, 2007).

O termo AIJ provavelmente não representa uma doença única, mas talvez um grupo de entidades heterogêneas, agrupadas devido ao comprometimento predominantemente articular, porém com características clínicas, genéticas e evolutivas diferentes. Atualmente, são descritos sete subtipos baseados nos padrões das manifestações articulares, extra-articulares e alterações laboratoriais e história familiar (RAVELLI; MARTINI, 2007).

Essa doença sofreu alterações de nomenclatura ao longo do tempo. Inicialmente denominada pelo Colégio Americano de Reumatologia (ACR) como artrite reumatóide juvenil (ARJ), esse termo caiu em desuso, visto que menos de 10% dos pacientes apresentavam manifestação clínica e laboratorial semelhante à forma do adulto, além de não englobar as formas psoriásicas e as espondiloartropatias (CASSIDY; LEVINSON; BREWER JR, 1989). Paralelamente a Liga Europeia contra o Reumatismo (EULAR) adotou sua própria terminologia como artrite crônica juvenil (ACJ), que abrangia os subtipos excluídos pela classificação americana. Entretanto, nunca foi validada por estudos controlados prospectivos (WOOD, 1978). Posteriormente, em 1993, a Liga Internacional de Associações em Reumatologia (ILAR) propôs o termo AIJ para englobar todas as artrites crônicas de causa desconhecida que se iniciam antes dos dezesseis anos de idade e durem mais de seis semanas, uniformizando a descrição da AIJ e facilitando a interpretação dos estudos clínicos (FINK, 1995) (Quadro 1).

**Quadro 1. Comparação entre as classificações históricas da AIJ.**

<b>ACR</b>	<b>EULAR</b>	<b>ILAR</b>
ARJ	ACJ	AIJ
Oligoarticular (pauciarticular)	Pauciarticular	Oligoarticular persistente
Poliarticular	Poliarticular	Oligoarticular estendida
Sistêmica	Artrite reumatóide juvenil (FR+)	Poliarticular FR+
	Sistêmica	Poliarticular FR-
	Artrite psoriásica juvenil	Artrite psoriásica
	Espondilite anquilosante juvenil	Artrite relacionada à entesite
		Sistêmica
		Indiferenciada

Fonte: WEISS e ILOWITE, 2007. FR: fator reumatoide.

**1.2 Critérios de classificação**

Com o objetivo de sugerir uma classificação única, universalmente aceita, a ILAR, após revisões, estabeleceu sete subtipos da doença: artrite sistêmica (ASist), artrite relacionada à entesite (ARE), oligoarticular (OLIGO) persistente ou estendida, poliarticular (POLI) fator reumatóide (FR) positivo ou FR negativo, artrite psoriásica (PsA) e artrite indiferenciada (AInd) (PETTY *et al.*, 1998; PETTY *et al.*, 2004). Vale ressaltar que essa é uma classificação cujo propósito maior não é definir diagnóstico clínico específico ou determinar conduta terapêutica, mas apenas teve por objetivo identificar grupos de pacientes clinicamente homogêneos a fim de facilitar a comunicação de aspectos epidemiológicos, terapêuticos e prognósticos.

Foram estabelecidos critérios de inclusão e exclusão para cada subtipo, de modo a assegurar categorias homogêneas de pacientes. Os critérios de inclusão baseiam-se no número de articulações acometidas em um período de observação

de seis meses, sendo considerado oligoarticular quando até quatro articulações apresentam artrite e poliarticular quando envolve mais de quatro articulações; positividade para exame laboratorial do FR e do antígeno leucocitário humano subtipo (HLA) subtipo B27; presença de entesite; psoríase; história familiar de psoríase ou de espondiloartrites e manifestações sistêmicas definidas como febre persistente na presença de rash evanescente, serosites, hepatomegalia, esplenomegalia ou linfadenomegalia generalizada (RAVELLI; MARTINI, 2007).

Os critérios de exclusão foram estabelecidos para assegurar que todos os subtipos sejam mutuamente exclusivos. Os fatores que definiam cada subtipo não deveriam ser encontrados nos outros. Assim, a presença de psoríase ou história pessoal ou familiar de psoríase só poderia estar presente nos pacientes com PsA; HLA-27 positivo em menino com mais de seis anos ou história familiar de espondiloartrites (EpA) na ARE; manifestações sistêmicas somente na ASist; presença do FR em duas ocasiões com intervalo mínimo de três meses na POLI FR positivo (PETTY *et al.*, 2004).

Desde sua publicação, estes critérios de classificação sofreram diversas críticas. Estudos recentes mostraram que embora algumas categorias de AIJ realmente definam grupos homogêneos, algumas englobavam populações distintas. Enfatizaram também a necessidade na mudança de nomenclatura de algumas classes, bem como as limitações impostas pelos critérios de exclusão em cada categoria (EISENSTEIN; BERKUN, 2014).

A ASist provavelmente representa uma síndrome autoinflamatória por compartilhar com essa os mesmos mecanismos patogênicos de predominância da ativação da imunidade inata, além de poder englobar grupos de patologias com as mesmas manifestações sistêmicas, porém sem a presença de artrite, o que tornaria inapropriada a nomenclatura vigente; em analogia com a síndrome do adulto, foi proposto classificá-la como doença de Still (SIKORA; GROM, 2011); a ARE representaria uma forma de EpA indiferenciada. Talvez o mais apropriado fosse utilizar a mesma classificação dos subtipos de EpA do adulto acrescidas do prefixo juvenil, pois a maior diferença que se observa nessas duas populações é a predominância das formas indiferenciadas (MARTINI, 2012); a POLI FR+ deveria abranger não apenas pacientes com FR positivo, mas também aqueles com a

presença do anticorpo contra peptídeos citrulinados cíclicos (anti-CCP), assim como nos adultos, já que a presença de qualquer um desses anticorpos determina uma mesma expressão clínica (TEBO *et al.*, 2012; FERRELL *et al.*, 2014).

Em relação às demais artrites, a principal mudança proposta foi o agrupamento de todos os pacientes com presença de fator antinúcleo positivo (FAN) em um único grupo independente do número de articulações acometidas, pois se observou que essas compartilhavam características clínicas bem como aspectos patogênicos semelhantes. Nesse grupo estariam incluídas as formas OLIGO, POLI FR negativo e PsA com FAN positivo. No que diz respeito especificamente sobre a PsA, foi proposto dividir os pacientes em dois grupos: aqueles pertencentes à categoria previamente descrita e os demais se enquadrariam no grupo das EpA, da mesma forma como os adultos (RAVELLI *et al.*, 2011; MARTINI, 2012).

Portanto, novas propostas de classificação foram sugeridas e possivelmente influenciarão nas futuras modificações dos critérios da ILAR.

### **1.3 Características epidemiológicas**

A AIJ não é uma doença rara. Estima-se que entre todos os casos de artrites idiopáticas 2,7% a 5,2% ocorram na faixa etária pediátrica. É descrita em todas as raças e regiões geográficas, embora a prevalência e incidência variem consideravelmente de acordo com a área estudada, provavelmente como consequência do perfil genético da população e da interação com os fatores ambientais. Entre os subtipos de AIJ, a forma sistêmica parece ser a mais influenciada pelos efeitos ambientais, com uma variação sazonal mais expressiva (OEN, 2000).

A incidência de artrite crônica varia em média entre 2 a 20 casos/100.000 habitantes e a prevalência entre 16 a 150/100.000 nos principais levantamentos populacionais. A maioria dos estudos sobre incidência e prevalência foi realizada na Europa e América dos Norte, revelando um maior número de casos no norte europeu, especialmente nas regiões da Escandinávia e na Estônia. Um número menor de registros foi observado em regiões mais baixas como na Espanha e em

um estudo realizado na Costa Rica (HAROLD *et al.*, 2013; MANNERS; BOWER, 2002).

Em relação à idade, a doença é rara antes dos seis meses de vida, ocorrendo o início a partir de 1 a 3 anos de idade, variando de acordo com o subtipo apresentado. Em relação ao início dos sintomas, a distribuição em geral é bimodal, com picos entre 2 a 4 e 6 a 12 anos de idade. Há um predomínio do sexo feminino, sendo as mulheres duas vezes mais afetadas que os homens, em média. Em alguns subtipos como oligoarticular, forma mais comum, esse predomínio é ainda maior, porém nos casos sistêmicos não parece haver diferença entre os sexos (RAVELLI; MARTINI, 2007).

Parece ser mais comum em populações brancas caucasianas do que nos não caucasianos. A manifestação clínica predominante em cada grupo étnico é variável, sendo mais comum nos brancos o subtipo OLIGO estendido e PsA; nos negros e indígenas, as formas POLI são mais frequentes. Curiosamente podem ocorrer variações regionais: nos asiáticos a ARE parece ser mais frequente; na Índia um grande número de casos da forma sistêmica foi relatado (SAURENMANN *et al.*, 2007).

## **1.4 Aspectos etiológicos e patogênese**

### **1.4.1 Características genéticas**

A AIJ representa uma patologia constituída por um grupo heterogêneo de fenótipos, resultado da complexa relação entre fatores ambientais e genéticos na determinação da expressão de um quadro clínico específico.

A evidência de um componente hereditário emergiu, principalmente, a partir de estudos de casos em irmãos gêmeos e familiares de pacientes com AIJ, onde se observou um aumento da prevalência da doença. Em gêmeos monozigóticos a taxa de concordância variou entre 25% a 40%, demonstrando a importância do compartilhamento do mesmo conteúdo genético na manifestação da doença. Em irmãos não gêmeos, embora esta taxa seja menor, observa-se que os pacientes afetados tendem a apresentar o mesmo subtipo de artrite crônica,

complicações semelhantes, como a incidência de uveíte, e idades de início similares. Analisando-se esses estudos, percebe-se que, mesmo naqueles que compartilham um perfil genético idêntico, a taxa de expressão da doença não é de 100%, destacando que o fator hereditário sozinho não é suficiente para determinar a manifestação clínica e que a interação com o ambiente deve contribuir para o surgimento dos novos casos (PRAHALAD *et al.*, 2000; PHAHALAD *et al.*, 2004).

Em relação aos genes envolvidos, é provável que vários genes estejam envolvidos. Há relatos de possíveis candidatos dentre os alelos do HLA-I, HLA-II, localizados no cromossomo seis, bem como alguns não relacionados ao HLA. Em relação aos de classe I, há maior frequência de positividade do HLA-B27 em meninos com a forma ARE, fazendo inclusive parte dos critérios diagnósticos, e do HLA-A2 nos pacientes com oligoartrite inicial. Existe maior descrição de associações com os genes de classe II, sendo mais evidentes nas formas poliarticulares FR+ e oligoartrite precoce. Genes não-HLA, como aqueles que codificam a enzima tirosina fosfatase, parecem estar não só relacionados com a AIJ, mas também com a artrite reumatóide (AR), doença semelhante da população adulta. Estudos com amostras maiores são necessários para corroborarem esses achados (MURRAY *et al.*, 1999; THOMPSON *et al.*, 2002; HOLLENBACH *et al.*, 2010).

#### 1.4.2 Principais citocinas envolvidas na patogênese da AIJ

Todos os subtipos de AIJ são caracterizados por uma inflamação crônica articular constituída por um infiltrado de células inflamatórias produtoras de diferentes citocinas. Essas poderiam ser utilizadas como biomarcadores para o diagnóstico mais também para detectar atividade da doença e resposta a uma determinada intervenção terapêutica a partir do conhecimento do padrão de citocinas envolvidas na patogênese da doença. As principais implicadas na AIJ são as interleucinas 1 e 6 (IL1 e IL6) e o fator de necrose tumoral (TNF), estando interligadas na manutenção do processo inflamatório (VAN DEN HAM *et al.*, 2009).

A IL1 exibe muitas características que contribuem para a inflamação como estimular a síntese de IL6, de substâncias atrativas para células inflamatórias como também degradadoras da cartilagem articular. São produzidas principalmente

pelos macrófagos, sendo sua liberação influenciada por diversos fatores entre eles o TNF (AGGARWAL *et al.*, 2012).

A IL6 é uma citocina bastante relacionada com as manifestações sistêmicas da doença como febre, adinamia, anorexia, anemia, retardo de crescimento e osteoporose. Provavelmente é o principal indutor da produção hepática de proteínas de fase aguda como a proteína C reativa (PCR). Está marcadamente elevada no líquido sinovial mais também no sangue periférico em pacientes com AIJ. Está relacionada com a atividade da doença. Junto com a IL1 e a interleucina 18 (IL18) desempenha um papel importante na patogênese da ASist, sendo a IL18 relacionada com o surgimento da síndrome de ativação macrofágica (SAM), uma complicação grave das formas sistêmicas (SHIMIZU; NAKAGISHI; YACHIE, 2013; CORREL; BINSTADT, 2014).

Embora os principais estudos sobre a ação do TNF tenham sido realizados em pacientes com AR, pesquisas de menor porte na AIJ corroboraram a sua ação fundamental na rede de citocinas pró-inflamatórias. A análise da expressão do TNF promoveu uma forte evidência do seu papel na amplificação da resposta inflamatória. Seus níveis se correlacionam fortemente com o grau de inflamação sinovial. Entre as suas funções destaca-se a produção de outras citocinas, ativação e proliferação celular, estímulo à angiogênese e degradação da cartilagem articular, não só por inibir a produção de seus constituintes mais também por estimular a produção de enzimas proteolíticas como as metaloproteinases. Neste processo de destruição articular, o TNF exerce uma ação crucial: estimula a formação dos osteoclastos, células responsáveis pela reabsorção óssea, bem como libera o seu ativador denominado ligante ativador do receptor NF- $\kappa$ B (RANKL). Drogas que antagonizam o efeito desta citocina (anti-TNF $\alpha$ ) reduzem não só os sintomas clínicos, como também reduzem a progressão das erosões ósseas. Todo esse efeito inflamatório é exacerbado pela capacidade adicional de inibir os linfócitos T (LT) reguladores, células com função principal de controlar o processo inflamatório (MUZZAFFER *et al.*, 2002; BLANDIZZI *et al.*, 2014; YOKOTA *et al.*, 2014).

Assim conclui-se que na AIJ o painel de citocinas predominantemente liberadas impulsiona e mantém um ambiente pró-inflamatório responsável pelo



surgimento das manifestações clínicas, bem como do processo de destruição articular.

#### 1.4.3 A importância dos fatores ambientais

Nos últimos anos, alguns estudos analisaram a relação entre os fatores ambientais e a ocorrência de AIJ. Na maioria destas pesquisas, resultados contraditórios foram obtidos, de maneira que não se pode obter uma conclusão definitiva. As principais barreiras observadas foram as mudanças na nomenclatura, a presença de subtipos distintos, a seleção de controles inadequados e a baixa prevalência da doença limitando a coleta de grandes amostras de pacientes. Os principais fatores de risco estudados e hipóteses sugeridas são: infecção, “hipótese da higiene”, níveis de vitamina D, tabagismo materno e amamentação (ELLIS; MUNRO; PONSONBY, 2010).

##### 1.4.3.1 Infecção

Diversos microrganismos têm sido implicados no desencadeamento ou amplificação dos sintomas na AIJ. Vírus como o parvovírus B19 (B19), Epstein Barr (EBV), Coxsackie, Citomegalovírus e bactérias Estreptocócicas são comumente associados ao desenvolvimento de quadros articulares, porém na maioria das vezes transitórios. Associam-se relatos sobre a exacerbação clínica com o uso de certas vacinas, como as da hepatite B, rubéola e varicela (ELLIS; MUNRO; PONSONBY, 2010).

Os mais estudados na AIJ são o B19 e o EBV. Embora prevalente na população pediátrica, os resultados sobre o envolvimento do B19 na patogênese da artrite crônica não conseguiram confirmar sua participação (GONZALES *et al.*, 2007). Em relação ao EBV, várias pesquisas têm focado a sua participação nas doenças autoimunes como lúpus sistêmico (LES), AR e esclerose múltipla (EM), mas estudos específicos em AIJ são escassos (ELLIS; MUNRO; PONSONBY, 2010). A principal linha de investigação se concentra na possível semelhança entre proteínas virais e humanas desencadeando uma reação cruzada ao próprio organismo (MASSA *et al.*, 2002).

De forma geral, a maioria desses estudos apoia a ideia de que as infecções aumentariam o risco de desenvolvimento da doença. Embora não se conheça ao mecanismo exato, postula-se que o mimetismo molecular e a ativação policlonal dos linfócitos possam atuar como gatilho para desencadeamento de uma resposta imunológica patológica (BACH, 2005).

#### 1.4.3.2 Hipótese da higiene

Esta hipótese foi primeiramente descrita em 1989 através de um estudo sobre a incidência da febre do feno em crianças inglesas. O autor observou uma relação entre o número de irmãos e posição na família dos pacientes. Crianças mais novas e com famílias maiores entrariam em contato precocemente com infecções introduzidas e disseminadas pelos irmãos mais velhos, ambiente não higiênico, e que a redução dessa doença alérgica poderia estar relacionada a este estímulo e consequente maturação imunológica no início da vida (STRACHAN, 1989).

O mecanismo pelo qual as infecções poderiam proteger contra doenças alérgicas e autoimunes ainda não está totalmente esclarecido, embora algumas hipóteses tenham sido levantadas: a competição entre agentes infecciosos, entre eles os helmintos, e antígenos alérgicos e autoimunes mais fracos poderia desencadear uma mudança nas vias de sinalização de citocinas, com o predomínio daquelas induzidas pelo contato com patógenos; os microrganismos estimulariam células regulatórias, reduzindo a resposta imune aos autoantígenos; ativação da resposta imunológica inata através do contato com os receptores toll-like poderia proteger contra estimulação de repostas autoimunes (ELLIS; MUNRO; PONSONBY, 2010; ROCHA *et al.*, 2008).

Na AIJ, os estudos são raros e com resultados contraditórios. A ausência de relação entre exposição a infecções e risco de artrite crônica na infância foi constatada após a análise de 220 casos de AIJ (NIELSEN *et al.*, 1999). Outras pesquisas frisam a importância de se considerar não apenas número de irmãos ou ordem de nascimento, mas também o contato com animais, as creches onde as crianças são inseridas, exposições intrauterinas por contato com patógenos durante a gravidez, garantindo um acesso mais acurado sobre a hipótese da higiene e o risco de AIJ (PONSONBY; KEMP, 2008).

### 1.4.3.3 Vitamina D

A vitamina D (VitD) é um hormônio, disponível na forma inativa sob a pele. Após a exposição aos raios ultravioletas B (UVB), inicia-se um processo de reações químicas de hidroxilação que culminará com a formação do metabólito ativo, a 1,25-dihidroxitamina D3 (1,25(OH)D3). Portanto, a principal fonte de VitD é aquela obtida através da exposição solar, sendo a ingestão alimentar responsável por menos de 20% das necessidades corporais. Após sua formação, a vitamina D e o paratormônio (PTH), produzido pelas glândulas paratireoides, atuam em conjunto a fim de manter primordialmente as concentrações séricas de cálcio estáveis e dentro dos limites da normalidade. Sendo assim, a VitD estimula absorção intestinal e reabsorção renal de cálcio ao passo que o PTH promove a liberação óssea e eliminação renal desse mineral (ADAMS; HEWISON, 2010).

Tradicionalmente associada à homeostase osteometabólica, foram descobertas outras funções fundamentais da vitamina D, incluindo seu efeito sobre o sistema imunológico. Detectou-se a presença do seu receptor (VDR) em células imunes, sendo algumas delas capazes inclusive de produzir 1,25(OH)D3, podendo esse hormônio influenciar as respostas celulares e consequentemente a suscetibilidade e gravidade das doenças autoimunes (ADORINI; PENNA, 2008).

Entre as suas funções imunomoduladoras destaca-se seu papel inibidor das células dendríticas (DC), apresentadoras de antígeno e ativadoras dos LT. Ao interagir com os VDR, a diferenciação e maturação dessas células é suprimida, bem como a apoptose é estimulada. Assim o início da resposta imunológica que se dá com a apresentação antigênica é reduzido (CUTOLO, 2009).

Além desses efeitos iniciais, a VitD também inibe a resposta inflamatória desencadeada por linfócitos. Os LT reguladores são estimulados, enquanto os linfócitos T helper tipo 1 (LTh1) são suprimidos, bem como a produção de interleucina 17 (IL17). Já os LB sofrem um maior processo de apoptose e redução da maturação e diferenciação. Somando-se as ações acima descritas sobre as DC, LT e LB, observa-se o papel chave desse hormônio na regulação imunológica (ARNSON; AMITAL; SHOENFELD, 2007; KRIEGEL; MANSON; COSTENBADER, 2011).

Devido à produção de vitamina D ser primariamente dependente da radiação UVB, fatores como latitude e variações sazonais podem influenciar os seus níveis bem como a possível ocorrência de doenças autoimunes. Alguns estudos observaram uma maior prevalência dessas doenças em maiores latitudes, onde a incidência de raios UVB seria em menor intensidade e frequência, de forma semelhante ao que ocorre em períodos de menor intensidade solar (PONSONBY; LUCAS; VAN DER MEI, 2005).

Nas doenças autoimunes como LES, AR, EM e diabetes tipo 1, estudos prévios já alertaram sobre o papel da VitD no risco de desenvolvimento dessas enfermidades, de tal maneira que estados de insuficiência ou deficiência elevariam esse risco e que a suplementação da VitD teria uma relação inversa com a iniciação dessas doenças. Na AR, a manutenção de níveis adequados dessa vitamina estaria associada à melhora dos sintomas e redução dos marcadores séricos de inflamação (MERLINO *et al.*, 2004; ROSSINI *et al.*, 2010).

Na AIJ, estudos sobre o papel da vitamina D são mais limitados. Pesquisas recentes enfatizaram a relação entre a VitD e os níveis de atividade inflamatória. Embora na AR essa associação tenha sido mais estudada, na AIJ os resultados são contraditórios. Alguns estudos atuais, realizados principalmente em regiões de altitudes mais elevadas em relação à do Brasil, demonstraram a ausência de relação entre os níveis desse hormônio e o grau de inflamação articular. Tais resultados podem ter sido influenciados pela grande heterogeneidade clínica e fisiopatológica dessa doença, de modo que a observação separada de cada subtipo permitiria uma análise mais acurada dos resultados (PELAJO *et al.*, 2012; MUNEKATA *et al.*, 2013).

#### 1.4.3.4 Tabagismo materno

O cigarro contém inúmeras substâncias tóxicas, como a nicotina e o monóxido de carbono, bem como espécies reativas que podem interagir com o DNA humano, provocando tanto mutações como ativações genéticas que podem estar envolvidas no desenvolvimento de doenças autoimunes. Soma-se o fato de que o aumento da apoptose celular associada à reduzida remoção de restos celulares desencadeadas pelas toxinas do tabaco expõem o material intracelular ao ataque

imunológico e ao desenvolvimento de autoimunidade (COSTENBADER; KARLSON, 2006).

O papel proinflamatório do cigarro tem sido mais estudado nas doenças cardíacas e respiratórias. Observou-se um maior deslocamento e ativação de neutrófilos, macrófagos e monócitos para a corrente sanguínea e tecidos afetados pelo depósito de toxinas. Há um estímulo à liberação de metaloproteinases, enzimas capazes de destruir a matriz extracelular. Marcadores de inflamação como PCR e IL6 estão elevados na circulação periférica. Associa-se ainda uma depressão das ações da imunidade humoral (STAEMPFLI; ANDERSON, 2009).

Na AR o efeito do tabagismo como fator de risco para o surgimento dessa doença já é bem estabelecido. A exposição ao fumo foi associada a um risco duas vezes maior de desenvolvimento da doença, especialmente no sexo masculino e nos casos de tabagismo pesado (20 ou mais maços/ano de cigarros). Há uma maior incidência de artrite soropositiva com FR e anti-CCP positivos após a exposição ao tabaco em indivíduos geneticamente predispostos, como os portadores dos alelos HLA-DRB1 (SUGIYAMA *et al.*, 2010).

Nesse contexto, é razoável supor que o tabagismo dos familiares, particularmente o materno, influencie a evolução de doenças autoimunes como a AIJ, ainda no período gestacional. Demonstrou-se associação significativa entre exposição diária a dez cigarros ou mais com o desenvolvimento de artrite em meninas através de um estudo prospectivo com o acompanhamento por sete anos de 58841 recém-nascidos, de maneira que trinta e uma dessas crianças desenvolveram características clínicas compatíveis com AIJ durante o período de observação. Limitações desse estudo incluem o pequeno número de pacientes com o referido acometimento articular e a exposição ao tabagismo, considerado significativo, maior em mães de pacientes femininas (JAAKKOLA; GISSLER, 2005). Entretanto, outro estudo com seguimento de 1159 pacientes com artrite e 4701 controles não demonstrou essa associação (CARLENS *et al.*, 2009).

#### 1.4.3.5 Amamentação

Em geral, os resultados dos estudos sobre este tema são inconsistentes, com resultados controversos e amostras pequenas. Há uma tendência em se

acreditar que o aleitamento possa influenciar no risco de AIJ, mas essa relação ainda não foi estabelecida por grandes estudos que permitam obter conclusões. Existem evidências de que a amamentação possa influenciar o desenvolvimento do sistema imunológico fetal através da passagem de anticorpos e citocinas pelo leite materno. Se este efeito desencadear uma programação imune inadequada, um aumento no risco de doenças autoimunes pode ocorrer (M'RABET *et al.*, 2008).

Nos estudos de Kasapcopur *et al.* (1998) e Rosenberg (1996) não se observou relação significativa entre tempo de amamentação e risco de desenvolver AIJ, entretanto evidenciou-se uma tendência de um maior número de casos nos pacientes amamentados e que neste grupo houve um predomínio das formas OLIGO em relação às POLI. Sugeriu-se que a exposição ao leite materno poderia ser um fator de risco para a artrite e também na forma clínica manifesta, mas o tamanho amostral reduzido não permitiu obter conclusões (KASAPCOPUR *et al.*, 1998; ROSENBERG, 1996).

Já outra pesquisa realizada com 54 pacientes com AIJ através de contato telefônico, interrogou sobre ter havido aleitamento e sua duração, de maneira semelhante aos outros estudos. Observou-se uma associação significativa entre amamentação e menor risco de doença. Novamente, a amostra reduzida e os desvios de seleção e de medição da variável analisada comprometeram a qualidade do estudo (MASOM *et al.*, 1995).

Assim, essas divergências podem ser decorrentes do tipo de pesquisa realizada, das variações temporais dos critérios diagnósticos, dos controles selecionados, do tamanho da população estudada e da metodologia da coleta de dados. Estudos mais uniformes poderão futuramente esclarecer o real impacto da amamentação no desenvolvimento da AIJ.

## **1.5 Aspectos clínicos dos subtipos da AIJ**

### **1.5.1 Oligoarticular**

A forma OLIGO é definida pelo acometimento de menos de cinco articulações em um período de observação de seis meses. É o subtipo mais comum,

responsável por 50% a 60% dos casos de AIJ. Predomina o envolvimento de grandes articulações de membros inferiores, principalmente dos joelhos e dos tornozelos, em um padrão assimétrico. Em geral são crianças que mantem uma boa funcionalidade e não costumam referir um quadro álgico importante (WEISS; ILOWITE, 2007).

Apresenta um pico de incidência entre os 2 a 4 anos de idade, com predomínio do sexo feminino. Em relação aos achados laboratoriais, o FAN está presente em 70% a 80% dos pacientes, sendo o principal fator de risco para a ocorrência de uveíte na AIJ. As provas de atividade inflamatória, como a velocidade de hemossedimentação (VHS) e a PCR, podem estar normais ou discretamente elevadas (PETTY; CASSIDY, 2005).

É classificada como persistente quando a artrite permanece em menos de cinco articulações. Considera-se como estendida, quando o processo inflamatório se estende para um maior número de articulações nos seis meses iniciais de acompanhamento. Aproximadamente 50% dos pacientes vão evoluir para essa forma mais severa. São considerados fatores de risco para essa evolução a artrite de membros superiores, simétrica e valores elevados de VHS e dos títulos do FAN (RAVELLI; MARTINI, 2007).

Manifestações sistêmicas são incomuns. A uveíte acomete até 30% dos pacientes e costuma ser insidiosa, indolor, crônica, anterior e bilateral na maioria dos pacientes. Os principais fatores de risco são sexo feminino, idade menor que sete anos, FAN positivo, dois primeiros anos da doença, forma oligoarticular. Devido ao curso recidivante e com evolução independente do quadro articular, os pacientes devem ser periodicamente seguidos com exames oftalmológicos (PETTY; SMITH; ROSENBAUM, 2003; CASSIDY *et al.*, 2006).

### 1.5.2 Poliarticular

Esse subtipo corresponde a 30% dos pacientes com AIJ, sendo subdividida, de acordo com a classificação da ILAR, nas formas com FR negativo (20% a 30%) e FR positivo (3% a 5%), a depender do critério estabelecido sobre a positividade desse exame laboratorial em duas ocasiões distintas com intervalo mínimo de três meses. É caracterizada pelo acometimento de cinco ou mais

articulações nos seis primeiros meses da doença. Apresenta uma distribuição etária bimodal, com um pico precoce de incidência entre as idades de 1 a 4 anos e outro pico tardio entre 6 a 12 anos de idade. Predomina no sexo feminino na proporção de 3,5 a 4,5 meninas para um paciente do sexo masculino (HORNEFF; BURGOS-VARGAS, 2009).

Em geral predominam os sintomas articulares com início insidioso. Rigidez matinal ocorre com frequência e está associada à atividade inflamatória articular. A artrite costuma acometer grandes articulações tanto de membros superiores quanto inferiores, como tornozelos, joelhos, punhos e cotovelos. Pequenas articulações de mãos e pés, como as interfalangeanas proximais e distais, metacarpofalangeanas podem ser afetadas (RAVELLI; MARTINI, 2007).

As formas com FR positivo costumam ter um início mais tardio, comprometendo simetricamente as articulações, de maneira semelhante à AR, típica de indivíduos adultos. É comum a ocorrência de erosões ósseas precoces, curso crônico persistindo até a idade adulta e o surgimento de nódulos reumatoides nas superfícies extensoras de regiões de atrito. Surgem secundariamente a uma vasculite de pequenos vasos da pele com conseqüente formação de tecido fibroso. Sua ocorrência está associada à positividade do FR e do alelo HLA DRB1, ambos marcadores de doença mais agressiva e com pior prognóstico (ESPINOSA; GOTTLIEB, 2012).

Os pacientes com FR negativo apresentam uma doença mais branda, com manifestações clínicas em idade mais precoce. Em geral um menor número de articulações é acometido bem como predisposição inferior ao acometimento articular simétrico, de pequenas articulações e de nódulos reumatoides, conferindo a esse grupo um melhor prognóstico (WEISS; ILOWITE, 2007).

### 1.5.3 Artrite sistêmica

Por definição da ILAR, esse diagnóstico é firmado na presença de artrite e febre de no mínimo duas semanas de duração associada a pelo menos um dos seguintes achados: rash típico, linfadenopatia generalizada, hepatomegalia ou esplenomegalia e serosites. Representa 4% a 17% dos casos de AIJ, sem preferência por sexo ou idade (PETTY *et al.*, 2004; RAVELLI; MARTINI, 2007).



Em relação à patogênese, essa patologia raramente é familiar e ainda não foi estabelecida nenhuma correlação genética específica. Observa-se uma expressão anormal de altos títulos de IL1, IL6 e TNF $\alpha$ , principalmente nas fases de atividade da doença (PRAKKEN; ALBANI; MARTINI, 2011).

A artrite costuma ser simétrica e poliarticular. Em geral os sintomas sistêmicos manifestam-se no início, e nos primeiros seis meses surge o quadro articular que progressivamente se torna mais severo. Acomete tanto pequenas e grandes articulações, incluindo a região temporomandibular e cervical. Em 10% dos pacientes, o início dos sintomas sistêmicos pode preceder os sintomas articulares (HAY; ILOWITE, 2012).

A febre, presente em 100% dos casos, costuma ser vespertina, associada a calafrios, com um a dois picos diários, durante os quais o paciente apresenta-se com aspecto toxemiado. Após o retorno à temperatura habitual, em geral rapidamente, o paciente apresenta um bom estado geral. O rash, que na maioria dos casos acompanha os episódios febris, é máculo-papular, de coloração rosa-salmão, evanescente e migratório. Tem preferência por regiões proximais do tronco e membros. Pode ser desencadeado pelo atrito (fenômeno de Koebner), banho quente ou estresse psicológico (EISENSTEIN; BERKUN, 2014).

O envolvimento pericárdico ocorre em 3% a 9% dos pacientes, principalmente na forma de pericardite ou derrame pericárdico. Surge de maneira insidiosa e raramente é sintomático. O acometimento pulmonar pode vir associado ou isolado do quadro cardíaco e também costuma ser assintomático. Manifesta-se como efusão pleural, sendo rara a doença intersticial pulmonar. A esplenomegalia costuma ser mais intensa no início da doença e de tamanho moderado, porém sem alteração da função desse órgão. A hepatomegalia é menos comum que o aumento esplênico e como esse é mais evidente no começo do quadro e geralmente diminui com o tempo. A linfonomegalia se expressa de maneira simétrica, sendo o aumento dos linfonodos mesentéricos uma causa de dor e distensão abdominal (WOO, 2006).

As principais complicações observadas são a amiloidose e a SAM. A primeira ocorre em consequência de processos inflamatórios crônicos não

adequadamente tratados, sendo detectada em 5% a 7% dos pacientes com artrite crônica; surge em decorrência do depósito de fibrilas amiloides formadas a partir da proteína sérica AA, que é um reagente de fase aguda, nos órgãos e tecidos (SAHA *et al.*, 2013). Já a SAM é uma complicação rara e grave, caracterizada pelo rápido surgimento de febre alta prolongada, hepatoesplenomegalia, linfadenopatia, insuficiência hepática, icterícia e sangramentos. Na avaliação laboratorial evidencia-se uma pancitopenia, aumentos das enzimas hepáticas e da ferritina, queda do VHS e alargamento dos tempos de coagulação. Na biópsia óssea comumente se observa a presença de histiócitos fagocitando as células hematopoiéticas, sendo esse achado característico desta síndrome (RAVELLI, 2002).

Nos exames laboratoriais observa-se anemia, leucocitose, trombocitose importantes. Os valores do VHS, do PCR e da ferritina encontram-se elevados refletindo a extensão do processo inflamatório. Hipergamaglobulinemia policlonal e elevação do complemento também são evidenciadas no período agudo da doença (MARTINI, 2012).

#### 1.5.4 Artrite psoriásica

A artrite psoriásica é definida pela presença de artrite associada à psoríase ou artrite associada a dois dos seguintes: dactilite, distrofia ungueal e história de familiar de psoríase em parente de primeiro grau. É responsável por aproximadamente 2% a 15% dos casos de AIJ. Em relação à idade, apresenta uma distribuição bimodal: primeiro pico na idade pré-escolar e segundo ao redor dos dez anos de idade. Parece ser mais comum em meninas, com algumas casuísticas relatando a prevalência de 60% dos casos no sexo feminino. Apresenta um pior prognóstico em relação às demais formas OLIGO e POLI da AIJ (FLATØ *et al.*, 2009; STOLL *et al.*, 2008). Diferentemente da população adulta, a artrite precede as lesões cutâneas, dificultando o estabelecimento de diagnóstico definitivo no começo do quadro (STOLL; PUNARO, 2011).

Inicia-se como uma oligoartrite assimétrica, com o aumento progressivo do número de articulações afetadas até se estabelecer um quadro de poliartrite, forma mais comum em longo prazo. Afeta pequenas e grandes articulações, com predileção pelo joelho (mais comumente envolvida) e pequenas articulações de

mãos e pés. O acometimento da falange distal ocorre em 29% dos pacientes e dactilite em 49%, sendo essa última uma tenossinovite conferindo um quadro de edema que se estende além dos limites articulares (BUTBUL *et al.*, 2013).

A forma de psoríase mais comum é a vulgar, observada em aproximadamente 80% dos casos. Pitting ungueal consiste em pequenas depressões no leito ungueal, sendo a alteração mais comum, vista em um terço dos pacientes. Distrofia e onicólise são menos frequentes (SOY *et al.*, 2008).

Em relação aos sintomas sistêmicos, é incomum a presença de febre. A uveíte anterior aguda assintomática está presente em 10% a 15% das crianças com PsA, estando associada à positividade do FAN. A ocorrência de amiloidose é infrequente. A maioria dos pacientes apresenta elevação do VHS e do PCR, anemia de doença crônica e trombocitose. O FAN é positivo em 30% a 60% dos pacientes. O FR é caracteristicamente negativo (WEISS; ILOWITE, 2007).

#### 1.5.5 Artrite relacionada à entesite

Esse subtipo é caracterizado pelo potencial comprometimento tanto da coluna quanto das articulações periféricas. Entretanto, difere da espondilite anquilosante juvenil pela ausência ou raridade das manifestações axiais (COLBERT, 2010; BURGOS-VARGAS, 2012).

A ARE afeta preferencialmente meninos maiores de seis anos de idade, representando 1% a 7% dos pacientes com AIJ. É caracterizada pelo acometimento inflamatório articular e das enteses, que são as áreas de inserção dos tendões, ligamentos e fâscias. A associação genética mais frequente é com a presença do HLA-B27, estando presente em até 91% dos pacientes, determinando uma forte tendência familiar (MALAVIYA *et al.*, 2014).

Em relação ao quadro clínico, os sítios mais comuns de entesite são as áreas de inserção do tendão de Aquiles e da fâscia plantar no calcâneo. A artrite costuma ser assimétrica e de grandes articulações de membros inferiores. O quadril, que costuma ser poupado nas outras categorias, é frequentemente acometido, inclusive no período de apresentação da doença. Pode evoluir para o envolvimento das articulações sacroilíacas e vertebrais (BURGOS-VARGAS, 2002; PAGNINI *et al.*, 2010).

As manifestações extra-articulares presentes neste grupo são a uveíte anterior aguda, insuficiência aórtica (incomum) e febre baixa. Nos pacientes com ARE, a uveíte é aguda, recorrente, sintomática, unilateral e frequentemente não deixa sequelas. Em relação às alterações laboratoriais, o FR e o FAN são negativos. O VHS e o PCR apresentam elevações discretas. Podem ser observadas anemia, leucocitose e trombocitose leves (BURGOS-VARGAS; PACHECO-TENA; VÁZQUEZ-MELLADO, 1997).

#### 1.5.6 Artrite indiferenciada

Nesse grupo estão os pacientes com características clínicas distintas que não satisfazem os critérios de inclusão de um determinado subtipo ou se enquadram em mais de uma categoria. Propostas sobre os critérios de inclusão e exclusão da classificação ILAR vem sendo sugeridas no intuito de reduzir o número de pacientes com essa denominação (RAVELLI; MARTINI, 2007).

### 1.6 Peculiaridades do tratamento

A AIJ representa a principal causa de artrite crônica na infância, podendo persistir na idade adulta, sendo responsável por significativa morbidade a curto e longo prazo, incluindo o desenvolvimento de deformidades irreversíveis. Assim uma estratégia terapêutica adequada, fundamentada nos subtipos da AIJ bem como na presença de fatores de pior prognóstico, torna-se essencial para assegurar bons resultados clínicos. Os principais objetivos do tratamento são controlar a dor, as manifestações articulares, extra-articulares e sistêmicas, manter a força e amplitude de movimento e garantir um crescimento e desenvolvimento normal. As principais medicações utilizadas são os anti-inflamatórios (AINE), corticóides, drogas modificadoras do curso da doença (DMARD) sintéticas ou biológicas e mais raramente imunossupressoras (BEUKELMAN *et al.*, 2011; STOLL; CRON, 2014).

Os AINES continuam como âncora no tratamento. Os corticóides são primariamente utilizados para aplicações intra-articulares, nos quadros onde se obteve uma melhora importante do quadro geral, porém um número reduzido de articulações manteve o processo inflamatório, podendo-se inclusive se obter a remissão clínica. As formulações sistêmicas são reservadas para as manifestações

severas ou refratárias devido ao fato de não alterarem o curso da doença bem como desencadearem efeitos colaterais graves, entre eles o atraso no crescimento (RINGOLD *et al.*, 2013).

Entre as DMARDs sintéticos, aqueles com utilização na população pediátrica são o metotrexato (MTX), a sulfassalazina (SSZ) e mais recentemente a leflunomida (LFN). A SSZ tem indicação principalmente nos pacientes com entesite associada (BEUKELMAN *et al.*, 2012).

O MTX é a principal DMARD utilizada, especialmente nos subtipos poliarticulares. Seu mecanismo de ação baseia-se na inibição da enzima dihidrofolato redutase, importante na síntese do DNA, sendo os linfócitos o principal alvo terapêutico, inibindo sua proliferação. É administrado semanalmente, via oral ou subcutânea, nas doses iniciais de 10 a 15mg/m<sup>2</sup>, sendo a dose máxima de 30mg/m<sup>2</sup>. Aproximadamente 70% apresentaram resposta clínica a medicação, sendo capaz de inibir a progressão radiográfica articular. Os principais efeitos colaterais são os sintomas gastrointestinais, que podem ser reduzidos com a administração parenteral. A toxicidade hepática e a supressão da medula óssea podem ocorrer, tornando necessária a realização de exames laboratoriais periódicos a fim de detectar tais alterações (KLEIN *et al.*, 2012).

A LFN, liberada recentemente para uso na AIJ, representa a principal opção terapêutica oral nos pacientes com intolerância ou falha terapêutica inicial ao MTX, podendo ser associada a esse com bons resultados. Apresenta eficácia semelhante ao metotrexato no controle do processo inflamatório. Seu mecanismo de ação baseia-se na inibição da enzima dihidroorotato desidrogenase, importante na síntese das pirimidinas e conseqüentemente inibindo a proliferação dos LT e LB delas dependente. Os principais efeitos colaterais são a intolerância gástrica e toxicidade hepática. Sua posologia varia entre as doses de 10mg a 20mg diários a depender do peso do paciente (FOELDVARI; WIERK, 2010).

Em um estudo brasileiro recente, analisou-se a maior casuística na população pediátrica com AIJ em uso de LFN, seja em monoterapia ou em combinação com MTX. Da amostra analisada composta por 43 pacientes com resposta insatisfatória ao MTX, houve uma redução significativa na atividade inflamatória da doença, na avaliação dos escores de dor e no questionário de

funcionalidade, tendo 16 pacientes atingido um estado de baixa atividade da doença após um período de observação de seis meses, com excelente perfil de segurança (ALCANTARA *et al.*, 2014).

A importância desse estudo consiste principalmente no fato de ser o primeiro a ser realizado em um país em desenvolvimento, com população mestiça e residente em uma região abaixo da linha do Equador. É sabido que as manifestações clínicas, respostas ao tratamento e perfil de segurança variam ao redor do mundo. Ter uma casuística representativa da nossa população com bons resultados clínicos estimulará a utilização com segurança dessa modalidade terapêutica, com custo inferior em relação às medicações biológicas.

O grande avanço no tratamento da AIJ se deu com a melhor compreensão da fisiopatologia, das principais moléculas envolvidas no processo inflamatório e consequente descoberta e utilização de medicações biológicas. De maneira geral, o termo biológico se refere a um grupo de proteínas específicas cujos alvos terapêuticos são as citocinas inflamatórias ou antígenos celulares, sendo estas desenvolvidas por técnicas de engenharia genética. A principal indicação consiste na falha ou perda de resposta às DMARDs sintéticos tradicionais após seis meses de uso ou após três meses se fatores de pior prognóstico presente. Em geral utiliza-se em associação com MTX, o que garante uma maior eficácia. São liberados para uso na pediatria os imunobiológicos das classes anti-TNF $\alpha$ , anti-IL1, anti-IL6 e os inibidores da coestimulação dos LT (BEUKELMAN *et al.*, 2011; SUEHIRO *et al.*, 2010).

A principal classe desse grupo de medicações é o anti-TNF $\alpha$ , devido ao maior tempo de experiência, maior número de ensaios clínicos e indicação em todos os subtipos de AIJ, predominantemente nas formas oligoarticulares e poliarticulares. Três anti-TNF $\alpha$  são utilizados: o etanercepte, o adalimumabe e o infliximabe, embora este último ainda não tenha sido oficialmente liberado na AIJ. O etanercepte, primeiro anti-TNF $\alpha$  usado na pediatria, é uma proteína de fusão que se liga ao receptor solúvel do TNF, inibindo a ação desta citocina. É administrada semanalmente, via subcutânea, na dose de 0,4-0,8 mg/kg a partir dos dois anos de idade. O adalimumabe e infliximabe são anticorpos monoclonais dirigidos contra a

citocina TNF, sendo o primeiro de aplicação subcutânea, 20-40 mg/kg a cada duas semanas, desde os quatro anos (GERD, 2013; FEMKE *et al.*, 2013).

O anakinra é um anticorpo monoclonal dirigido contra o receptor da IL1, antagonizando os efeitos dessa citocina ao impedir sua ligação na célula efetora. Seu maior benefício foi demonstrado na ASist, na qual se constatou uma rápida redução dos sintomas sistêmicos e marcadores inflamatórios, com uma redução mais lenta da inflamação articular. Administrada diariamente na dose de 1-2mg/kg subcutânea, dose máxima de 100mg. Frequentes reações nos sítios de injeção, necessidade de doses, redução menos pronunciada dos sintomas articulares limitam a disseminação de seu uso nos pacientes com AIJ. Ainda não aprovada para uso no Brasil (VASTERT *et al.*, 2014).

Outra droga com indicação principal nas formas sistêmicas denomina-se tocilizumabe. Esse é um anticorpo monoclonal dirigido contra o receptor da IL6, citocina bastante envolvida nas manifestações clínicas e laboratoriais sistêmicas. Diferentemente do tratamento cujo alvo é a IL1, essa droga mostrou excelentes resultados nos sintomas articulares. Sua dose varia entre 8-12mg/kg a depender do peso do paciente. Recentemente liberada no Brasil para utilização na ASist em crianças com idade inicial de dois anos (BRUNNER, *et al.*, 2014; RINGOLD *et al.*, 2013).

Diferente das medicações acima descritas com ação predominante anticitocina, o abatacepte é uma proteína de fusão cuja ação envolve a inibição da ativação dos LT. É liberada para uso nas formas poliarticulares com resposta clínica insatisfatória aos anti-TNF $\alpha$  e nas formas sistêmicas após o uso de anti-IL6 e anti-IL1. A dose preconizada é de 10mg/kg a cada quatro semanas por via endovenosa em crianças a partir de quatro anos de idade (RUPERTO, 2008).

Além de um tratamento clínico adequado, esses pacientes frequentemente necessitam da participação de outros profissionais da área da saúde como fisioterapeutas, nutricionistas, terapeutas ocupacionais. Em relação à população pediátrica geral, estas crianças apresentam um maior número de abordagens cirúrgicas ortopédicas. Taxas maiores de depressão, ansiedade, isolamento social, pior percepção de sua saúde, distúrbios do sono e menor

funcionalidade e envolvimento com exercício físico são observadas (BOMBA, 2013; CHRISTOPHER, 2012).

## 1.7 Considerações finais

A AIJ é uma entidade distinta constituída por um grupo heterogêneo de condições que têm em comum o desenvolvimento de artrite antes dos 16 anos de idade. Passou por diversas mudanças na sua nomenclatura, sendo a classificação da ILAR de 2004, apesar das propostas de modificação, a classificação atualmente utilizada. De acordo com essa, foram estabelecidos sete subtipos clínicos com características específicas. Não é uma doença rara, representando a doença crônica articular mais comum da infância e importante causa de incapacidades a curto e longo prazo (RAVELLI; MARTINI, 2007).

À semelhança do que ocorre em outras doenças consideradas autoimunes, a AIJ tem etiopatogenia multifatorial, com componentes genéticos e ambientais. Esse primeiro, embora tenha participação, não explica o quadro clínico nem evolução, haja vista a discordância entre gêmeos monozigóticos. Com relação a aspectos ambientais, infecções, aspectos socioeconômicos, geográficos e possíveis comorbidades têm recebido atenção ultimamente. Dentre esses, exposição ao fumo, doença periodontal, amamentação e escolaridade dos pais parecem influenciar a prevalência e/ou evolução da AIJ. Um aspecto em particular, na situação geográfica, diz respeito a um possível papel da vitamina D (ELLIS; MUNRO; PONSONBY, 2010). Entretanto, não é do nosso conhecimento que exista estudo sobre os níveis séricos de vitamina D e uma possível associação com quadro clínico e evolução da AIJ em pacientes de uma região equatorial. Recentemente, relatamos que nossos pacientes tiveram uma aparentemente surpreendente resposta positiva ao tratamento com DMARD não biológicos, quando comparados a pacientes de comunidades do hemisfério norte, vivendo em maiores latitudes (ALCANTARA *et al.*, 2014).

Considerando o exposto, nosso objetivo principal foi avaliar os níveis séricos de vitamina D e dos outros componentes do metabolismo ósseo, bem como a exposição ao tabagismo materno ou de parentes convivendo no mesmo ambiente,



o tempo de amamentação, a escolaridade dos pais e o nível socioeconômico e suas possíveis correlações com as formas clínicas, atividade inflamatória e evolução da AIJ em nossa população.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

- Avaliar os aspectos geoepidemiológicos na Artrite Idiopática Juvenil em uma região equatorial.

### **2.2 Objetivos específicos**

- Avaliar a influência de fatores ambientais, especificamente amamentação, tabagismo, condição socioeconômica e escolaridade dos pais, no quadro clínico e na gravidade da doença em pacientes com diagnóstico de AIJ.

- Descrever as características epidemiológicas, formas clínicas e perfil de tratamento dos pacientes com AIJ.

- Avaliar o nível de atividade de doença e a funcionalidade (qualidade de vida) dos pacientes.

- Avaliar o nível sérico de vitamina D e sua possível associação com o quadro clínico desses pacientes com AIJ.

### **3 MATERIAIS E MÉTODOS**

Essa pesquisa foi conduzida nos Serviços de Reumatologia do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) e do Hospital Geral de Fortaleza (HGF), hospitais de referências para o atendimento público especializado em reumatologia no Estado do Ceará.

#### **3.1 Delineamento**

Trata-se de um estudo de base hospitalar e ambulatorial de caráter transversal.

#### **3.2 Local e período do estudo**

O estudo foi realizado nos Serviços de Reumatologia do HUWC da Universidade Federal do Ceará (UFC) e no HGF no período de junho de 2012 a dezembro de 2013.

#### **3.3 Amostra analisada**

Foram avaliadas cinquenta crianças e adolescentes com diagnóstico de AIJ pelos critérios da ILAR acompanhados regularmente nos ambulatórios de reumatologia do Hospital Universitário Walter Cantídio da UFC e do Hospital Geral de Fortaleza durante o período da pesquisa, selecionadas aleatoriamente.

#### **3.4 Critérios de inclusão**

1 Pacientes com diagnóstico de AIJ atendidos regularmente nos hospitais onde a pesquisa foi realizada.

2 Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) pelos pais ou responsáveis legais, concordando em participar do estudo (ANEXO A).

### **3.5 Critérios de exclusão**

Pacientes que em algum momento do acompanhamento receberam o diagnóstico de artrite crônica de outra causa definida, por exemplo: lúpus eritematoso sistêmico, outras colagenoses, neoplasia, imunodeficiência, vasculite, distúrbios ortopédicos, doenças infecciosas.

### **3.6 Coleta dos dados**

Foram utilizados instrumentos padronizados para a coleta dos dados: questionário de avaliação clínica geral (Anexo B), de dados epidemiológicos (Anexo C), questionário de mensuração de atividade de doença: JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score) (Anexo D) e questionário de avaliação funcional CHAQ (Anexo E).

As análises dos prontuários e as entrevistas realizaram-se dentro dos padrões éticos de manutenção do sigilo com apresentação apenas dos dados agregados. Os questionários estão sendo mantidos em arquivos sigilosos com acesso restrito ao pessoal envolvido na pesquisa.

Após submissão e aprovação do dossiê regulatório pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HUWC e assinatura do TCLE, as crianças foram submetidas à coleta de dados dos questionários e dos prontuários. Esses passaram por uma revisão com preenchimento inicial de algumas informações preexistentes. No dia da avaliação foram aplicados os questionários. Os dados clínicos e epidemiológicos avaliados foram: sexo, raça, procedência e naturalidade, idade ao diagnóstico, idade no início dos sintomas, manifestações clínicas iniciais, presença de deformidades articulares na época do diagnóstico ou durante evolução, forma clínica, alterações radiológicas, medicações utilizadas, tabagismo materno e familiar, amamentação, escolaridade dos pacientes e familiares e renda familiar.

A exposição ao tabagismo materno e familiar durante o período gestacional ou primeiros anos de vida foi avaliada, admitindo-se como ponto de corte o consumo acima de 10 cigarros/dia, já que esse número foi associado não só a piores desfechos fetais como também a um maior número de casos de artrite

inflamatória em alguns estudos (JAAKKOLA; GISSLER, 2005; ERICKSON; ARBOUR, 2012). Exposição familiar ao fumo foi definida como contato do paciente com familiar que habitava o mesmo domicílio. Portanto a exposição ao tabaco, seja materna ou familiar, foi dividida em dois grupos: baixa exposição, quando abaixo de 10 cigarros/dia, e alta exposição, quando acima deste valor. O tempo de amamentação, quando ocorreu, foi dividido em três faixas: 0-3 meses, 4-6 meses e mais de seis meses. A escolaridade dos pais foi definida em anos estudados a saber: até oito anos de estudo, o que correspondia ao ensino fundamental, mais de oito anos de estudo que englobava o ensino médio e superior. A renda familiar foi subdividida em: menos de 1 salário mínimo, 1-3 salários mínimos e mais de 3 salários (Quadro 2).

**Quadro 2. Fatores ambientais avaliados.**

Tabagismo materno/familiar	Baixa exposição (<10 cigarros/dia)		Alta exposição (>10 cigarros/dia)
Amamentação (duração)	0-3 meses	4-6 meses	>6 meses
Escolaridade pais (anos de estudo)	≤ 8 anos		>8 anos
Renda familiar (salários mínimos)	< 1 salário	1-3 salários	>3 salários

O início dos sintomas da doença foi definido como o momento em que a criança, de acordo com a história clínica, cumpriu critérios para artrite ativa ou apresentou sintomas sistêmicos característicos da doença, não necessariamente confirmados por um médico. A artrite é definida pela presença de edema ou dois dos quatro critérios: dor a mobilização, dor a palpação articular, calor e limitação do movimento; se duração maior que seis semanas é caracterizada como crônica. Pelos critérios do ACR considera-se o diagnóstico de AIJ em todos os casos de artrite crônica, em menores de 16 anos, após exclusão de outras causas (CASSIDY

*et al.*, 1989). O diagnóstico definitivo da doença foi realizado após a avaliação por médico e posterior registro em prontuário.

O diagnóstico de deformidade articular foi considerado quando qualquer deficiência motora, caracterizada por um distúrbio irreversível da estrutura anatômica articular que comprometesse a sua função, foi observada. Erosão óssea significa uma perda focal da superfície cortical do osso articular. Ocorre em decorrência de um processo inflamatório intenso e mantido com extensão para o osso adjacente, com destruição secundária.

A atividade inflamatória da doença foi avaliada pelo escore denominado JADAS 27 (Juvenile Arthritis Disease Activity Score). Esse é um índice absoluto, que determina o nível de atividade clínica no momento da avaliação. É composto por quatro variáveis: número de articulações ativas, avaliação global da doença pelo médico e parentes, em uma escala visual analógica (VAS) de 10 cm, e VHS (mm/h). São avaliadas 27 articulações: coluna cervical, cotovelos, punhos, 1<sup>a</sup>-3<sup>a</sup> metacarpofalangeanas, interfalangeanas proximais, quadris, joelhos e tornozelos. A fim de evitar um peso excessivo do valor do VHS no escore final, esse é utilizado através da fórmula:  $(VHS-20) / 10$ . O escore final é obtido pelo somatório simples das quatro variáveis. A pontuação total varia entre 0 a 57 (MCERLANE F *et al.*, 2013). Será mencionado nos resultados e na discussão apenas como JADAS.

Recentemente, Consolaro *et al.* (2014) desenvolveram critérios para definir grupos de pacientes com alta atividade de doença medida através do JADAS 27, separando aqueles com doença mais agressiva no momento da avaliação. Estabeleceu-se o ponto de corte de 4,2 nos subtipos oligoarticulares e 8,5 nos poliarticulares para classificá-los como alta atividade (CONSOLARO *et al.*, 2014). Esses valores foram utilizados nesta pesquisa para definir grupos de pacientes mais homogêneos, a fim de serem realizadas as análises comparativas com níveis de vitamina D. Como esse escore foi determinado apenas para pacientes dos subtipos OLIGO e POLI, somente esses grupos foram avaliados por esse critério.

A avaliação funcional, que se correlaciona com a qualidade de vida dos pacientes, foi realizada por meio da aplicação do questionário denominado CHAQ – Childhood Health Assessment Questionnaire (SINGH *et al.*, 1994), adaptada para a

versão brasileira (MACHADO *et al.*, 2001). É subdividido em oito áreas funcionais: vestir, cuidados pessoais, levantar, alimentação, caminhar, alcançar objetos, carregar objetos, atividades gerais, em um total de 30 questões a serem pesquisadas. Em cada área funcional, pelo menos uma questão deve ser respondida para ser computada. Em cada questão há uma escala de dificuldade quantificada em um escore que varia de zero a três (0= sem dificuldade, 1= pouca dificuldade, 2=muita dificuldade, 3= incapaz de fazer). A questão com maior escore determina a pontuação para aquela área funcional. Se instrumentos de apoio são utilizados ou requeridos, o escore mínimo para aquela área funcional é o número 2. O valor final é obtido através da média das oito áreas funcionais, oscilando entre 0 e 3. No final do questionário, acrescenta-se a avaliação da dor, estabelecida pelo grau de dor presente na última semana, medida através de uma escala visual analógica de 10 cm (0=nenhuma dor e 10= pior dor). Posteriormente, os pacientes foram classificados de acordo com resultado final do CHAQ: zero (ausência de incapacidade),  $>0$  e  $\leq 0,5$  (incapacidade leve),  $>0,5$  e  $\leq 1,5$  (incapacidade moderada) e  $>1,5$  (incapacidade severa) (VIOLA *et al.*, 2005) (Quadro 3).

**Quadro 3. Estratificação do grau de incapacidade de acordo com valor final do CHAQ.**

<b>Escore final do CHAQ</b>	<b>Grau de incapacidade</b>
0	Ausência de incapacidade
$>0$ e $\leq 0,5$	Incapacidade leve
$>0,5$ e $\leq 1,5$	Incapacidade moderada
$>1,5$	Incapacidade severa

Fonte: VIOLA *et al.*, 2005. CHAQ: Childhood Health Assessment Questionnaire.

Os exames laboratoriais pesquisados foram hemograma completo, VHS, PCR, FAN, avaliação das transaminases hepáticas (AST, ALT), função renal,

avaliada através dos níveis de uréia (Ur) e creatinina (Cr) e FR. O VHS foi analisado pelo método de Westergren e foi considerado elevado quando acima de 20 mm na 1ª hora. Alterações hematológicas, da função hepática e renal foram definidas em relação à idade. Para a pesquisa do FAN utilizou-se a imunofluorescência indireta e foi considerada positiva a titularidade de valor igual ou superior 1:160. Para a pesquisa da PCR e FR usou-se o método de nefelometria, sendo esse último considerado positivo quando títulos acima de 20 UI/ml foram obtidos, com confirmação do resultado após um intervalo de três meses, seguindo os critérios determinados pela ILAR. Os exames laboratoriais descritos acima fazem parte da avaliação e monitorização de rotina dos pacientes, não tendo sido solicitados com o objetivo da realização deste trabalho.

Analisou-se os níveis vitamina D através da concentração sérica da 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) associada à dosagem de cálcio (Ca), fósforo, fosfatase alcalina (FA), e paratormônio (PTH) como parte do protocolo do estudo. Foram realizados em virtude da realização desta pesquisa, porém não necessitaram de amostras sanguíneas adicionais, já que puderam ser realizados através de alíquotas extraídas dos exames de rotina. Para avaliação do PTH e da 25(OH)D utilizou-se o método de Quimioluminescência, ensaio imunoenzimático específico, utilizando-se o sistema analisador Immulite 2000, de acordo com as orientações do fabricante (Siemens). O coeficiente de variação intraensaio e intralaboratório para o exame da 25(OH)D foi menor que 5% e menor que 10% respectivamente e para o exame do PTH menor que 8% e menor que 10%. Muitos estudos têm uma atenção especial em relação à mensuração da 25(OH)D durante as variações sazonais. Entretanto a localização geográfica do Estado do Ceará determina uma baixa variação entre as estações durante o ano, não sendo essa uma preocupação dessa pesquisa. Para a realização da dosagem de 25(OH)D, em especial, separou-se parte do soro coletado, protegendo-o da exposição solar, sendo esse armazenado na temperatura de -80°C. Posteriormente as amostras foram enviadas ao laboratório Emílio Ribas para análise.

Embora ainda não se disponha de uma padronização de referência na pediatria para caracterização de valores de suficiência de vitamina D, costuma-se utilizar as referências previamente definidas para a população adulta: suficientes os



níveis maiores ou iguais a 30 ng/ml, insuficientes quando entre 20-29 ng/ml e deficientes quando menores do que 20 ng/ml (PELAJO *et al.*, 2012).

Vinte controles pediátricos saudáveis pareados por sexo e idade foram selecionados para obtenção de amostras séricas de vitamina D e PTH. A idade média foi de  $11,4 \pm 3,15$ , sendo 11 pacientes do sexo feminino e nove do sexo masculino. Realizou-se a dosagem desses exames de maneira semelhante à efetuada nos pacientes com AIJ. Posteriormente, realizou-se análise comparativa entre os níveis desses hormônios nos pacientes enfermos e saudáveis a fim de se observar diferença estatística entre os grupos.

Os pacientes também realizaram o exame parasitológico de fezes, composto por três amostras fecais coletadas em dias alternados. Objetivava-se avaliar a presença bem como o tipo de infestação parasitária da população. Após coletados, os exames foram encaminhados ao laboratório Emílio Ribas para análise. Todos os pacientes com positividade no exame parasitológico receberam albendazol (400mg/d por cinco dias, repetido após uma semana) e aqueles com pesquisa positiva para protozoários receberam secnidazol (30 mg/kg/dia até o máximo de 2g–dose única).

### **3.7 Análise estatística**

Utilizou-se a análise descritiva para os dados demográficos e seus resultados foram expressos através das médias  $\pm$  desvio padrão (DP) ou medianas, conforme apropriado. Resultados categóricos foram expressos em termos de frequência absoluta e percentual. Para comparações múltiplas entre as médias, utilizou-se a análise de variância (ANOVA), seguida do teste de Tukey. Para comparações entre duas médias, foi utilizado o teste “t” Student. As diferenças entre as proporções foram testadas usando o teste exato de Fisher ou qui-quadrado simples. O nível de significância foi estabelecido em 0,05. A entrada e os dados foram digitados no Epi Info v 7 para Windows (R), CDC, Atlanta. O programa estatístico utilizado para análise das variáveis foi o SPSS 17.0.

## 4 RESULTADOS

### 4.1 Dados epidemiológicos

Foram avaliados 50 pacientes com diagnóstico de AIJ segundo os critérios da ILAR: 31(62%) do sexo feminino e 19 do masculino (38%). A média de idade na época da avaliação foi de  $13,42 \pm 4$  anos, variando entre 4 e 21 anos, idade ao diagnóstico de 8,36 anos (1 a 16) e o tempo médio de duração da doença desde estabelecido o diagnóstico foi de 5,54 anos (1 a 18). Houve o predomínio da raça parda (38 pacientes), seguido da branca (11 pacientes) e da negra (01 paciente). O IMC médio foi de  $20,14 \pm 3,95$  Kg/m<sup>2</sup> (Tabela 1).

**Tabela 1. Características epidemiológicas da amostra com AIJ analisada.**

Gênero, n(%)	Feminino	31 (62)
	Masculino	19 (38)
Idade (anos) no momento da avaliação, média ( $\pm$ DP)		13,42 ( $\pm$ 4)
Idade (anos) na época do diagnóstico, média ( $\pm$ DP)		8,36 ( $\pm$ 4,3)
Duração da doença (anos), média ( $\pm$ DP)		5,54 ( $\pm$ 4,3)
Raça, n (%)	Branca	11 (22)
	Parda	38 (76)
	Negra	01 (2)
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )		20,14 ( $\pm$ 3,95)

Os dados representam o número (n) e a porcentagem (%) ou a média  $\pm$  desvio padrão (DP) de cada variável avaliada; IMC: índice de massa corporal.

Entre os subtipos de AIJ segundo a classificação da ILAR, houve um predomínio das formas poliarticulares, presentes em 25 (50%) dos casos em relação às formas oligoarticulares evidenciadas em 15 (30%) crianças. O mais frequente foi o POLI FR- presente em 16 pacientes (32%). Nove pacientes apresentaram a forma POLI FR+ (18%) e OLIGO persistente (18%), seis (12%) a OLIGO estendida, quatro (8%) a sistêmica, quatro (8%) a ARE e dois (4%) a indiferenciada. Nenhum paciente manifestou a forma psoriásica (Tabela 2).

**Tabela 2. Distribuição dos pacientes de acordo com a classificação ILAR.**

<b>Subtipos clínicos</b>	<b>n (%)</b>
Poliarticular FR-	16 (32)
Poliarticular FR+	9 (18)
Oligoarticular persistente	9 (18)
Oligoarticular estendida	6 (12)
Artrite relacionada à entesite	4 (8)
Artrite sistêmica	4 (8)
Artrite indiferenciada	2 (4)
Artrite psoriásica	0 (0)

Dados expressos em número (n) e porcentagem (%). FR: fator reumatoide.

#### **4.2 Avaliação dos fatores ambientais**

Em relação à escolaridade dos pais, 52% estudaram por até oito anos de duração. Predominou o período máximo três meses de amamentação (19 pacientes). Prevaleceu a faixa salarial familiar entre um a três salários mínimos, sendo a renda familiar menor que um salário em sete pacientes. Foi relatada alta exposição ao tabagismo (>10 cigarros/dia) em 10 pacientes secundária ao tabagismo materno e em 18 por contato com familiares que habitavam o mesmo domicílio (Tabela 3).

**Tabela 3. Fatores ambientais avaliados nos pacientes com AIJ (n=50).**

Escolaridade pais, média em anos ( $\pm$ DP)		7,78 ( $\pm$ 4)
Escolaridade pais (em anos), n (%)	$\leq$ 8 anos	26 (52)
	$>$ 8 anos	24 (48)
Amamentação, n (%)	0-3 meses	19 (38)
	4-6 meses	17 (34)
	$>$ 6 meses	14 (28)
Renda familiar, n (%)	$<$ 1 salário	7 (14)
	1-3 salários	38 (76)
	$>$ 3 salários	5 (10)
Tabagismo materno, n (%)		10 (20,4)
Tabagismo familiar, n (%)		18 (36,7)

Os dados representam a média  $\pm$  DP ou o número (n) e a porcentagem (%) de cada variável. Os valores descritos sobre o tabagismo são referentes à alta exposição ( $>$ 10 cigarros/dia).

Foram avaliadas possíveis interações entre exposição ao tabagismo, amamentação e sua duração, condição socioeconômica e escolaridade dos pais e quadro clínico dos pacientes. Não se observou influência significativa entre os diferentes subtipos da AIJ e exposição precoce ao tabagismo materno ( $p=0,96$ ), familiar ( $p=0,88$ ) e amamentação ( $p=0,71$ ). De maneira semelhante, não se observou associação entre os fatores ambientais e presença de deformidades, ausentes em 35 pacientes e presentes em 15 (Tabela 4). Em um paciente não se pode obter informação sobre tabagismo materno, pois essa havia falecido.

**Tabela 4. Análise da relação entre a presença de deformidades articulares e os fatores ambientais avaliados nos pacientes com AIJ (n=50).**

		Deformidade Ausente (35)	Deformidade Presente (15)	
	≤ 8 anos	20	6	
	> 8 anos	15	9	p=0,27
Tabagismo materno, n	Baixa	28	11	
	Alta	7	3	p=0,91
Tabagismo familiar, n	Baixa	20	11	
	Alta	14	4	p=0,33
Amamentação, n	0-3 m	11	8	
	4-6 m	13	4	
	> 6 m	11	3	p=0,34
Renda familiar, n	< 1 salário	6	1	
	1-3 salários	27	11	
	> 3 salários	2	3	p=0,22

Os dados representam o número (n) de pacientes em cada variável ambiental avaliada; tabagismo: baixa=baixa exposição ao tabagismo (<10 cigarros/dia) e alta=alta exposição ao tabagismo (>10 cigarros/dia); m: meses; \*p<0,05 (teste exato de Fisher).

A renda familiar e a escolaridade dos pais não se relacionaram significativamente com a estratificação do nível de atividade da doença mensurado pelo JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score). Utilizou-se o critério de determinação de alta atividade previamente estabelecido, que contempla apenas os subtipos OLIGO e POLI, os quais representavam 40 pacientes da amostra. Alta atividade corresponde a um valor do JADAS maior ou igual a 4,2 ou 8,5 para os subtipos oligoarticulares e poliarticulares respectivamente. Valores abaixo desses pontos de corte são classificados como atividade não alta (Tabela 5).

**Tabela 5. Análise da relação entre nível de atividade clínica e a renda familiar e a escolaridade dos pais dos pacientes com AIJ (n=40).**

		JADAS		
		Atividade alta (n)	Atividade não alta (n)	
<b>Escolaridade pais</b>	≤ 8 anos	10	12	
	> 8 anos	12	6	p=0,18
<b>Renda familiar</b>	< 1 salário	3	3	
	1-3 salários	18	13	
	> 3 salários	1	2	p=0,69

Os dados representam o número (n) de pacientes; Atividade alta: JADAS  $\geq 4,2$  nos oligoarticulares e  $\geq 8,5$  nos poliarticulares; valores abaixo desses pontos de corte são considerados atividade não alta; JADAS: Juvenile Arthritis Disease Activity Score; \*p<0,05 (teste exato de Fisher).

#### **4.3 Atividade inflamatória mensurada pelo escore JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score)**

A avaliação do JADAS nos 50 pacientes demonstrou um valor médio de 9,1( $\pm 11$ ), sem diferença estatística entre as diferentes formas clínicas. Separando-se os subtipos, observou-se que a maior média desse escore foi alcançada nos pacientes com artrite indiferenciada (Tabela 6).

**Tabela 6. Avaliação do nível de atividade inflamatória pelo JADAS no total da amostra e nos diferentes subtipos de AIJ.**

<b>Forma clínica, (n)</b>	<b>JADAS (média±DP)</b>	
Total da amostra (50)	9,1±11	
Poliarticular FR- (16)	9,94±9,91	
Poliarticular FR+ (9)	9,59±15,45	
Oligoarticular persistente (9)	6,07±7,12	
Oligoarticular estendida (6)	10,43±0,69	
Artrite relacionada à entesite (4)	5,4±2,63	
Artrite sistêmica (4)	2,88±2,96	
Artrite indiferenciada (2)	29,20±8,2	p=0,03
Poliarticular (25)	9,8±11,87	
Oligoarticular (15)	7,81±8,64	p=0,22

Os resultados representam o número (n) de pacientes ou a média±DP da variável analisada; FR: fator reumatóide; JADAS: Juvenile Arthritis Disease Activity Score; \*p< 0,05 (ANOVA seguida do teste de Tukey; Student's "t" test).

Posteriormente selecionaram-se os poliarticulares e oligoarticulares (total de 40 pacientes), para aplicação do escore de alta atividade, desenvolvido apenas para esses dois grupos. Como previamente mencionado, considera-se alta atividade quando o valor do JADAS é maior ou igual a 4,2 e 8,5 para as formas OLIGO e POLI respectivamente. Após essa análise, observou-se alta atividade em 22 pacientes, sendo 14 poliarticulares e oito oligoarticulares (Tabela 7). Entre os POLI com alta atividade, oito eram FR negativo e seis FR positivo. Os poliarticulares representaram 50% da nossa amostra, sendo o subtipo poliarticular FR- o mais prevalente entre eles (Tabela 8).

**Tabela 7. Estratificação de acordo com os critérios definidos de alta atividade clínica pelo escore JADAS nos pacientes dos subtipos oligoarticulares e poliarticulares (n=40).**

	<b>JADAS</b>		
<b>Forma clínica</b>	<b>n</b>		
<b>Oligoarticular (15 pacientes)</b>			
Atividade alta (JADAS $\geq$ 4,2)	8		
Atividade não alta (JADAS < 4,2)	7		
<b>Poliarticular (25 pacientes)</b>			
Atividade alta (JADAS $\geq$ 8,5)	14		
Atividade não alta (JADAS < 8,5)	11		
<b>Atividade, n, %</b>	<b>Alta</b>	22	55%
	<b>Não alta</b>	18	45%

Os dados representam o número (n) e a porcentagem (%) de pacientes em cada análise; POLI: poliarticular; OLIGO: oligoarticular; FR: fator reumatóide; JADAS: Juvenile Arthritis Disease Activity Score.



**Tabela 8. Comparação entre os pacientes dos subtipos oligoarticulares e poliarticulares de acordo com os critérios definidos de alta atividade clínica pelo escore JADAS (n=40).**

		JADAS		
		Atividade Alta (n)	Atividade Não alta (n)	
POLI X OLIGO	POLI	14	11	
	OLIGO	8	7	p=0,87
POLI FR- x POLI FR+	FR-	8	8	
	FR+	6	3	p=0,42

Os dados representam o número (n) e a porcentagem (%) de pacientes em cada análise; POLI: poliarticular; OLIGO: oligoarticular; FR: fator reumatóide; JADAS: Juvenile Arthritis Disease Activity Score; \*p< 0,05 (teste exato de Fisher).

Novamente utilizando-se o critério estabelecido para se determinar a presença de alta atividade clínica através do valor do JADAS nos subtipos oligoarticulares (JADAS  $\geq$  4,2) e poliarticulares (JADAS  $\geq$  8,5), separaram-se os pacientes em dois grupos: os que apresentavam alta atividade e os que não apresentavam alta atividade, compondo uma amostra de 40 pacientes. A partir de então, analisou-se esses grupos em relação aos valores da vitamina D, a fim de se observar se existia relação entre grau de atividade clínica e os níveis de vitamina D. Considerou-se normal o valor de vitamina D  $\geq$  30 ng/ml, correspondente aos valores classificados como suficiente, e anormal qualquer valor abaixo. Após, nova avaliação foi realizada, comparando-se com os níveis de vitamina D considerados suficientes ( $\geq$  30 ng/ml), insuficientes (20-29 ng/ml) e deficientes (<20 ng/ml). Em ambas as comparações não se alcançaram significância estatística (Tabela 9).

**Tabela 9. Correlação entre os níveis de vitamina D e de atividade inflamatória (JADAS) nos pacientes com AIJ.**

		JADAS		
		Atividade alta (n)	Atividade Não alta (n)	
<b>Vitamina D</b>	Normal (≥30ng/ml)	10	13	
	Não normal (<30ng/ml)	12	5	p= 0,083
<b>Vitamina D</b>	<20ng/ml	2	0	
	20-29 ng/ml	10	5	
	≥ 30 ng/ml	10	13	p=0,158

Os dados representam o número de pacientes (n); atividade alta: JADAS ≥ 4,2 nos oligoarticulares e ≥ 8,5 nos poliarticulares; valores abaixo desses pontos de corte são considerados atividade não alta; JADAS: Juvenile Arthritis Disease Activity Score; \*p<0,05 (teste exato de Fisher).

#### **4.4 Resultados do questionário CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire)**

A média do CHAQ da amostra foi  $0,36 \pm 0,59$  e a mediana foi zero (0-2,125). De acordo com a estratificação do grau de incapacidade pelo valor do CHAQ, obtivemos os seguintes resultados: 28 pacientes sem incapacidade (CHAQ zero), 11 com incapacidade leve (CHAQ entre  $>0$  e  $\leq 0,5$ ), sete com incapacidade moderada (CHAQ  $>0,5$  e  $\leq 1,5$ ) e quatro com incapacidade severa (CHAQ  $>1,5$ ) (Tabela 10). Nesse último grupo, com maiores restrições à realização das atividades diárias, houve o predomínio do subtipo poliarticular, três pacientes já apresentavam deformidades articulares e a média do JADAS foi elevada ( $28,13 \pm 14,38$ ), com o maior JADAS do total da amostra (valor: 48,6).

**Tabela 10. Avaliação dos resultados do questionário CHAQ e da estratificação do grau de incapacidade de acordo com o escore final nos pacientes com AIJ.**

<b>CHAQ</b>		
<b>CHAQ média (<math>\pm</math>DP)</b>	0,36 ( $\pm$ 0,59)	
<b>CHAQ mediana (intervalo-interquartil)</b>	0 (0,5)	
<b>Grau de incapacidade (escore final do CHAQ)</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Sem incapacidade (0)	28	56
Leve (>0 e $\leq$ 0,5)	11	22
Moderada (>0,5 e $\leq$ 1,5)	7	14
Severa (>1,5)	4	8

Os dados representam a média  $\pm$  DP ou mediana, número (n) e a porcentagem (%) da variável analisada; CHAQ: Childhood Health Assessment Questionnaire.

#### **4.5 Presença de deformidades**

Analisaram-se as diferenças entre grupos subdivididos em relação à presença de deformidades. Quinze pacientes apresentaram essa alteração articular. O subtipo predominante em número de enfermos com deformidades foi o poliarticular FR negativo. Foram avaliadas as médias do JADAS, das articulações ativas e do CHAQ entre os diferentes grupos, com significância estatística no valor do CHAQ, superior naqueles com deformidades articulares e com JADAS tendendo a superioridade também nesse grupo (Tabela 11).

**Tabela 11. Características dos pacientes com AIJ em relação à presença de deformidade.**

	<b>Deformidade ausente (n=35)</b>	<b>Deformidade presente (n=15)</b>	<b>% de pacientes com deformidade</b>
<b>Forma clínica (n)</b>			
Poliarticular FR- (16)	8	8	50%
Poliarticular FR+ (9)	7	2	22,2%
Oligoarticular persistente (9)	8	1	11,1%
Oligoarticular estendida (6)	4	2	33,3%
Artrite relacionada à entesite (4)	4	0	0%
Artrite sistêmica (4)	3	1	25%
Artrite Indiferenciada (2)	1	1	50%
Poliarticulares (25)	15	10	40%
Oligoarticulares (15)	12	3	20%
			p=0,78
<b>Análise clínica</b>	<b>Média (±DP)</b>	<b>Média (±DP)</b>	<b>p</b>
Articulações ativas	2,54 (±1,16)	3,53 (±1,19)	p=0,3
JADAS	7,59 (±1,88)	12,54 (±2,29)	p=0.067
CHAQ	0,22 (±0,08)	0,68 (±0,19)	*p=0.005

Os dados representam o número de pacientes (n) e a porcentagem (%) ou a média ± desvio padrão; FR: fator reumatóide; JADAS: Juvenile Arthritis Disease Activity Score; CHAQ: Childhood Health Assessment Questionnaire; \*p<0,05 (ANOVA seguida do teste de Tukey; Student's "t" test).

#### 4.6 Dados laboratoriais

A avaliação dos exames laboratoriais realizados rotineiramente para acompanhamento dos pacientes com AIJ demonstrou níveis médios de hemoglobina, leucócitos e plaquetas dentro da normalidade para a idade. A função hepática e renal não apresentou alterações expressivas, mesmo com a utilização de drogas nefrotóxicas, como os anti-inflamatórios, e hepatotóxicas, como o

metotrexato e leflunomida, para o tratamento da AIJ. Apenas quatro pacientes apresentavam FAN positivo, sendo o padrão pontilhado fino o mais prevalente e a maior titulação de 1:640. FR positivo foi detectado em nove, todos classificados na forma poliarticular FR+, já que a positividade deste fator exclui a presença das outras formas clínicas de AIJ. Seus valores oscilaram entre 40 e 160 UI/ml (Tabela 12).

Cinco pacientes (10%) apresentaram exame parasitológico fecal positivo. Não foram detectados helmintos. Apenas os seguintes protozoários foram isolados: *Giardia lamblia*, *Endolimax nana*, *Entamoeba histolytica* e *Entamoeba coli*.

**Tabela 12. Análise dos exames laboratoriais de rotina na avaliação dos pacientes com AIJ.**

<b>n=50</b>	<b>Média (<math>\pm</math>DP)</b>
Hemoglobina (g/dL)	13,05 ( $\pm$ 1,62)
Leucócitos (/mm <sup>3</sup> )	8091 ( $\pm$ 2604)
Plaquetas (/mm <sup>3</sup> )	280600 ( $\pm$ 93942)
AST (U/L)	21,6 ( $\pm$ 6,93)
ALT (U/L)	15,42 ( $\pm$ 8,06)
Ureia (mg/dL)	21,3 ( $\pm$ 5,7)
Creatinina (mg/dL)	0,62 ( $\pm$ 016)
VHS (mm/h)	19,48 ( $\pm$ 20,82)
PCR (mg/l)	2,7 ( $\pm$ 7,7)

Os dados representam o número de pacientes (n) e a média $\pm$  DP. AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase; VHS: velocidade de hemossedimentação; PCR: proteína C reativa.

Com relação à avaliação do metabolismo ósseo, a média do PTH foi 42,87 pg/ml (VR: 10-69), do Ca 9,89 mg/dl (VR: 8,6-10,3), do fósforo 4,05 mg/dl (VR: 4-7) e da FA 226,56 U/L (VR: < 281/300, a depender da faixa etária). O valor médio da vitamina D foi de 31,52 ng/ml ( $\pm$ 10,15). Somente quatro pacientes apresentavam valores menores que 20 ng/ml caracterizando níveis deficientes; Em

42% detectaram-se valores entre 20 a 29 ng/ml, definidos como insuficientes; 50% da população estudada exibiam valores considerados suficientes (normais), isto é,  $\geq 30$  ng/ml (Tabela 13). Em relação aos controles a média da vitamina D foi de  $30,42 \pm 5,7$  e do PTH de  $39,54 \pm 4,91$ , com 11 pacientes exibindo valores suficientes de vitamina D e 9 valores insuficientes. Não houve diferença estatística entre os níveis de vitamina D e PTH entre pacientes e controles ( $p=0,56$  e  $p=0,41$  respectivamente). Correlacionou-se também a vitamina D com as diferentes formas clínicas, com significância estatística entre os diferentes subtipos da amostra e os níveis de vitamina D, sendo esses maiores na forma oligoarticular estendida e menores na forma indiferenciada (Tabela 14).

**Tabela 13. Análise dos exames laboratoriais componentes da avaliação do metabolismo ósseo nos pacientes com AIJ (n=50) e nos controles (n=20).**

<b>n=50</b>		<b>Média (<math>\pm</math>DP)</b>
Cálcio (mg/dl)		9,89 ( $\pm 0,53$ )
Fósforo (mg/dl)		4,46 ( $\pm 0,61$ )
FA (U/L)		226,6 ( $\pm 176,8$ )
PTH (pg/ml)		42,87 ( $\pm 17,66$ )
Vitamina D (ng/ml)		31,52 ( $\pm 10,15$ )
<b>Classificação</b>		<b>n (%)</b>
Vitamina D	Deficiente: $<20$ ng/ml	04 (8)
	Insuficiente: 20-29 ng/ml	21(42)
	Suficiente: $\geq 30$ ng/ml	25 (50)
<b>Controles (n=20)</b>		<b>Média (<math>\pm</math>DP)</b>
PTH (pg/ml)		39,54 ( $\pm 4,91$ )
Vitamina D (ng/ml)		30,42 ( $\pm 5,7$ )

Os dados representam a média  $\pm$  DP de cada variável analisada ou o número (n) e a porcentagem (%) de pacientes avaliados. FA: fosfatase alcalina; PTH: paratormônio.

**Tabela 14. Níveis de vitamina D nos diferentes subtipos de AIJ.**

<b>Forma clinica (n)</b>	<b>Vitamina D média (±DP)</b>	<b>p</b>
Poliarticular FR- (16)	32,16 (±7,56)	
Poliarticular FR+ (9)	31,46 (±9,79)	
Oligoarticular persistente (9)	26,89 (±6,08)	
Oligoarticular estendida (6)	42,59 (±11,02)	
Artrite relacionada à entesite (4)	25,91 (±3,59)	
Artrite sistêmica (4)	35,89 (±17,83)	
Artrite Indiferenciada (2)	20,26 (±1,31)	
		p=0,027
Poliarticulares (25)	31,91 (±8,23)	
Oligoarticulares (15)	33,17 (±11,31)	
		p=0,34

Os dados representam o número (n) de pacientes ou a média ± DP da variável analisada; FR: fator reumatoide; \*p<0,05 (ANOVA seguida do teste de Tukey; Student's "t" test).

#### 4.7 Tratamentos utilizados

Os AINES estavam sendo utilizados por 23 crianças (46%) na avaliação, sendo o ibuprofeno o mais prescrito (65,2%), seguido do naproxeno (34,8%). A forma clínica oligoarticular, igualmente nos subtipos persistente e estendido, foi a predominante no uso desta medicação. Quatorze (28%), dos pacientes, maioria poliarticular FR-, estavam em uso de corticoide oral. A dose média utilizada foi de 7,9 mg/dia (5mg-20mg/dia). Apenas um paciente do subtipo poliarticular FR- estava em uso de corticóides em altas doses, dose imunossupressora de 1mg/kg, por exacerbação grave do quadro clínico (Tabela 15).

Entre as DMARDS, a principal droga utilizada foi o MTX e somente foi substituída no caso de ausência de eficácia, intolerância ou reação adversa. A dose média utilizada foi de 14,67±4,76 por semana, sendo utilizado por 38 pacientes,

isolado em 18, em combinação com LFN em seis, com biológico em 13 e com ciclosporina em um paciente. Apenas a via oral foi utilizada, já que a forma subcutânea não era disponível no nosso meio. A LFN foi a segunda droga mais utilizada, no caso de troca ou associação ao MTX. Dez pacientes fizeram uso desta medicação, sendo sete desses associados ao MTX, dois em uso isolado e um associado à medicação biológica (Tabela 15). Dois pacientes usaram azatioprina, não considerada DMARD, devido à associação de hepatite autoimune com AIJ, tendo essa medicação imunossupressora indicação na doença hepática.

**Tabela 15. Medicamentos não biológicos utilizados pelos pacientes com AIJ.**

<b>Medicações</b>	<b>n (%)</b>
<b>AINE</b>	23 (46)
Ibuprofeno	15 (65)
<b>Corticoide</b>	15 (30)
Oral (baixa dose)	14 (93)
Oral (imunossupressora)	1 (7)
<b>DMARD sintético</b>	41 (82)
<b>METOTREXATO</b>	38 (76)
Metotrexato isolado	18 (47,4)
Metotrexato+leflunomida	6 (15,8)
Metotrexato+ciclosporina	1(2,6)
Metotrexato+biológico	13 (34,2)
<b>LEFLUNOMIDA</b>	10 (20)
Leflunomida isolada	2 (20)
Leflunomida+metotrexato	7 (70)
Leflunomida+biológico	1(10)

Os dados representam número (n) e porcentagem (%) da variável analisada. AINE: anti-inflamatório não esteroide; DMARD: droga modificadora do curso da doença.



Apenas três pacientes não usavam DMARDS na época da avaliação, estando dois sem medicação e outro apenas com AINE. Os que estavam sem medicação apresentavam a forma clínica oligoarticular persistente, com acometimento inicial apenas do joelho direito, FAN e FR negativos, início em idade precoce (01 ano e 02 anos de idade). Aquele que usava AINE isolado também manifestava o subtipo de AIJ oligoarticular persistente, FAN e FR negativos e início da doença aos sete anos de idade. Todos esses não apresentavam deformidades e nem articulações ativas e o CHAQ era zero, ou seja, sem limitação da funcionalidade.

Durante o estudo 23 (46%) pacientes usaram DMARD biológicos. O grupo mais utilizado de biológico foi o do anti-TNF $\alpha$ : etanercepte em 16 pacientes, seguido do adalimumabe em 04 pacientes e infliximabe em 01 paciente. Um paciente do subtipo sistêmico fez uso do tocilizumabe, anti-IL6, uma das medicações de escolha nesses pacientes; outra também com AIJ sistêmica fez uso de abatacepte por ineficácia dos anti-TNF $\alpha$ . O subtipo articular que mais utilizou biológico foi o poliarticular FR negativo, sendo prescrito em sete pacientes dos dezesseis nessa forma de acometimento (44%). O grupo que utilizou DMARD biológico já apresentava deformidades em nove pacientes, média de articulações com sinovite de  $3,17 \pm 6,7$ , JADAS médio de  $10,6 \pm 12,13$ , CHAQ médio  $0,49 \pm 0,69$ . Onze (69%) pacientes usaram etanercepte associado à MTX, 03 (19%) monoterapia, 02 (12%) associado à LFN. Não houve eventos adversos nos pacientes em terapia biológica até o fim da avaliação. Todos os pacientes com adalimumabe, infliximabe e abatacepte fizeram uso associado com metotrexato. O tocilizumabe foi prescrito em monoterapia (Tabela 16).

**Tabela 16. Medicamentos biológicos utilizados e características dos pacientes com AIJ nesse tratamento.**

<b>Medicação</b>	<b>n</b>
<b>Biológico</b>	<b>23</b>
Etanercepte	16
Adalimumabe	4
Infliximabe	1
Abatacepte	1
Tocilizumabe	1
<b>Características clínicas</b>	
Forma clínica predominante	Poliarticular FR- (30,4%)
Deformidades (n)	9
JADAS média ( $\pm$ DP)	10,6 ( $\pm$ 12,3)
CHAQ média ( $\pm$ DP)	0,49 ( $\pm$ 0,69)
Articulações ativas média ( $\pm$ DP)	3,17 ( $\pm$ 6,7)

Os dados representam número (n), porcentagem (%) ou média  $\pm$  desvio padrão (DP). JADAS: Juvenile Arthritis Disease Activity Score; CHAQ: Childhood Health Assessment Questionnaire.

## 5 DISCUSSÃO

### 5.1 Epidemiologia

Na nossa casuística houve um predomínio de acometimento do sexo feminino em relação ao masculino (1,8:1). Este resultado se assemelha ao observado nas populações asiáticas e africanas, diferindo dos pacientes de origem europeia, nos quais o acometimento do sexo feminino chega a ser sete vezes mais comum. Essa aparente divergência na prevalência pode ser atribuída ao subtipo articular predominante na região analisada. Em geral as mulheres são duas vezes mais acometidas, principalmente devido ao fato de a forma clínica mais comum nas principais séries ser a oligoarticular, na qual se destaca a predominância desse gênero; entretanto nas áreas onde os subtipos sistêmicos ou artrite relacionada à entesite sobressaem-se, a relação pode ser equilibrada ou até inverter-se. De forma semelhante, o padrão de acometimento articular e idade de início das manifestações oscilaram de acordo com a variação étnica regional (SAURENMANN *et al.*, 2007; ELLIS; MUNRO; PONSONBY, 2010).

A idade média na época do diagnóstico foi 8,36 anos, variando entre um a dezesseis anos. A idade média nas formas as oligoarticulares foi 6,7 anos, na poliarticular 9,5 anos, na sistêmica 8 anos e na ARE 9,5 anos. Nossos dados estão de acordo com a literatura, que demonstra um acometimento mais precoce nos subtipos de menor acometimento articular, com aumento da idade de início à medida que o número de articulações envolvidas eleva-se, atingindo um pico na forma FR positivo, sendo essa clinicamente semelhante à AR característica da população adulta (RAVELLI; MARTINI, 2007); a forma sistêmica ocorre durante a infância, sem preferência de idade inicial. Entretanto ARE tende a ocorrer mais tardiamente, em geral após os oito anos de idade (WEISS; ILOWITE, 2007; PAGNINI *et al.*, 2010).

Como anteriormente citado, as formas oligoarticulares são as mais comuns, sendo responsáveis por 50% a 60% dos pacientes (EISENSTEIN; BERKUN, 2014). Diferentemente, o subtipo poliarticular destacou-se na nossa amostra, sendo responsável por metade de todos os casos, seguido pelo oligoarticular, que representou 30% do grupo. A idade de início mais tardia nesse estudo pode representar uma das possibilidades dessa discrepância, uma vez que

as formas oligoarticulares tendem a se manifestar em idade precoce, em geral antes dos seis anos, em comparação com as poliarticulares que se expressam em idade mais elevada (PRAKKEN; ALBANI; MARTINI, 2011). Outra questão a se considerar seria a dificuldade de acesso aos hospitais especializados no diagnóstico em nosso estado, com possível maior referência de casos com comprometimento articular mais exuberante em detrimento de casos oligoarticulares menos extensos (UNIDAS, 2009).

## **5.2 Fatores ambientais**

São descritas possíveis influências dos fatores ambientais na expressão clínica da doença bem como na sua gravidade e atividade. Neste estudo não foram observadas relações significativas entre os fatores avaliados (a renda familiar, o tabagismo, a escolaridade dos pais e a amamentação) e os subtipos clínicos da AIJ, presença de deformidades, níveis do JADAS. Na literatura, os estudos apontam resultados controversos.

Os efeitos da amamentação sobre o risco de desenvolvimento de AIJ bem como sua influência no predomínio de algum subtipo específico foram acessados em estudos com amostras pequenas e resultados conflitantes. Especulou-se que tempo de amamentação prolongado poderia ter efeito protetor, porém em outra análise observou-se que um maior número de casos poliarticulares associados a um tempo maior de exposição ao leite materno. Em relação à incidência de novos casos sugeriu-se que a ocorrência de AIJ estaria associada à ausência da amamentação (ELLIS; MUNRO; PONSONBY, 2010). O CLARITY, um banco de dados em AIJ, coleta dados epidemiológicos, ambientais, genéticos e laboratoriais desses pacientes e controles. Em seus resultados preliminares, após três anos do seu início, não se observou nenhuma relação significativa entre amamentação, artrite crônica na infância e gravidade, embora tenha se observado uma maior tendência à exposição ao leite materno nos casos com artrite (ELLIS *et al.*, 2012). Em nossos resultados não observamos relação entre amamentação e subtipos de AIJ bem como influência de sua duração no quadro clínico.

O tabagismo constitui o principal fator de risco modificável reconhecido no desenvolvimento da artrite reumatóide, principalmente no subtipo fator reumatóide positivo. Embora ainda inconclusivos sobre a influência do tabagismo materno ou familiar na AIJ, os estudos têm propostos alguns mecanismos para explicar um possível envolvimento do cigarro na patogênese da doença. As crianças cujas mães são tabagistas possuem maior risco de retardo do desenvolvimento uterino e baixo peso ao nascer; isso poderia aumentar o risco para infecções, que seriam o gatilho para o surgimento da artrite. Outra hipótese seria a exposição após o nascimento ao tabagismo materno. Nas crianças expostas passivamente ao cigarro poderia ocorrer o desenvolvimento da autoimunidade ao desencadear alterações no funcionamento normal das células T e B e reduzir o número de células natural Killer, modificações semelhantes às que ocorrem no sistema imunológico dos adultos tabagistas (SYMMONS, 2005; COSTENBADER; KARLSON, 2006). Os dois principais estudos nesse assunto apresentaram resultados controversos, sendo observada uma maior tendência ao desenvolvimento de AIJ em pacientes do sexo feminino em um deles, porém sem nenhuma evidência de associação entre tabagismo e AIJ no outro estudo (CARLENS *et al.*, 2009; ELLIS; MUNRO; PONSONBY, 2010). No presente estudo não se observou relação entre o tabagismo e quadro clínico e nem gravidade expressa pela presença de deformidade articular. O pequeno tamanho amostral dessa pesquisa pode ter limitado a análise desses resultados.

A escolaridade dos pais e a renda familiar são fatores que podem interferir negativamente na evolução clínica dos pacientes. Uma menor compreensão da doença relacionada à baixa escolaridade poderia reduzir o entendimento da enfermidade e de suas complicações em longo prazo além de comprometer a aderência ao tratamento (PASSAMAI; SAMPAIO; LIMA, 2013). Um suporte financeiro inadequado dificultaria a aquisição de medicações fundamentais no tratamento dos pacientes bem como o deslocamento até os hospitais onde as consultas médicas são realizadas. Tais fatores não se mostraram significativos na determinação dos desfechos clínicos dos pacientes avaliados, mesmo tendo prevalecido uma baixa renda neste estudo (90% na faixa salarial de até três salários mínimos) e menor escolaridade dos pais (52% tendo estudado por um período de até oito anos). A dispensação gratuita de medicações de alto custo nos hospitais terciários auxilia no tratamento adequado. Diferente dos nossos resultados, dois

estudos recentes demonstraram uma relação significativa entre baixa condição econômica e aumento da atividade inflamatória articular, incapacidades físicas nos pacientes, com conseqüente redução da qualidade de vida, sendo um deles realizado no Egito, onde o nível econômico da população também é baixo (ABDUL-SATTAR *et al.*, 2014; SEID *et al.*, 2014).

### 5.3 Alterações clínicas e laboratoriais

O CHAQ, escore de avaliação de qualidade de vida, é utilizado para avaliar o impacto da doença na incapacidade funcional do paciente, através da análise das restrições na execução de atividades de vida diária. A média do CHAQ foi de 0,36, menor do que a observada no estudo original de validação desse questionário, no qual essa foi 0,84 (SINGH *et al.*, 1994). Evidenciou-se uma população onde predominou a ausência de incapacidades para a vida diária (CHAQ zero: 56%). Apenas quatro pacientes apresentavam limitações severas. Nesse grupo com maior limitação, a média do JADAS foi elevada (valor: 28,13±14,38) e três já tinham deformidades. O subtipo com maior valor médio do CHAQ foi o poliarticular fator reumatóide positivo. O CHAQ apresenta uma boa correlação clínica com os subtipos articulares, gravidade e atividade da doença, sendo mais elevado nos pacientes com manifestações clínicas mais severas, como observado neste estudo (MACHADO *et al.*, 2001).

Em relação às deformidades, foi observado que somente 15 (30%) dos pacientes apresentavam deformidades, com conseqüente limitação da mobilidade articular. Esse percentual foi menor do que o relatado em estudos prévios (VIOLA *et al.*, 2005; SINGH; AGGARWAL, 2012). O grupo com deformidades do presente estudo era composto principalmente por crianças do subtipo poliarticular fator reumatóide negativo, com média do CHAQ de 0,68 (incapacidade moderada) e do JADAS de 12,54 (alta atividade). Embora esses valores fossem superiores aos da população sem deformidade, apenas a diferença no CHAQ foi significativamente superior ( $p=0,005$ ) no grupo com deformidades, havendo uma tendência à superioridade do JADAS nesse mesmo grupo.

Apesar dos pacientes serem predominantemente poliarticulares, a presença de deformidades bem como o nível médio do CHAQ, critérios de gravidade, foi baixo. A maior parte da população do estudo não necessitou de medicação biológica no tratamento. A apresentação clínica assim como a resposta ao tratamento variam ao redor do mundo entre os pacientes com AIJ, podendo os fatores ambientais locais serem os responsáveis por essa alteração na expressão clínica da doença. No presente estudo destacaram-se os níveis de vitamina D, cujos resultados se mostraram suficientes em 50% da amostra, diferente de estudos prévios na AIJ, nos quais houve um predomínio da hipovitaminose D (KUMAR *et al.*, 2009; BOUADDI *et al.*, 2014). Esse hormônio poderia exercer um efeito protetor sobre a ocorrência de manifestações mais graves nessa população, através de suas funções imunomoduladoras previamente descritas (CUTOLO, 2009; ELLIS; MUNRO; PONSONBY, 2010). Pesquisas futuras são necessárias para avaliar essa hipótese.

A média do JADAS nessa pesquisa foi de  $9,1 \pm 11$ , demonstrando uma população geral com uma atividade articular elevada. Os principais determinantes desse resultado foram o número de articulações ativas e o VAS atribuído pelo médico sobre a saúde global do paciente. Assim, através da análise do JADAS, pudemos detectar um subgrupo que necessitava de acompanhamento mais rigoroso e intervenções precoces, a fim de evitar danos irreversíveis (MCERLANE *et al.*, 2013). Usando-se os pontos de corte definidos para alta atividade (CONSOLARO *et al.*, 2014), observou-se que 22 pacientes encontravam-se nessa faixa, sendo oito oligoarticulares e 14 poliarticulares. Subdividindo-se os poliarticulares em fator reumatóide negativo e positivo, oito e seis respectivamente estavam em alta atividade. A maior proporção de pacientes poliarticulares provavelmente se deve ao fato de que esses representam uma população com maior número de articulações envolvidas. O CHAQ, questionário de qualidade de vida, foi também avaliado em relação aos valores do JADAS, apresentando correlação significativa, sendo maior naqueles pacientes em alta atividade da doença, que exerceu um efeito negativo na funcionalidade dos pacientes. Resultados semelhantes foram descritos por Dekker *et al.*, quando se observou uma forte correlação entre atividade da doença e limitações das atividades diárias dos pacientes com AIJ (DEKKER *et al.*, 2010; BOIU *et al.*, 2012).

Na avaliação dos exames laboratoriais que compõem o estudo osteometabólico demonstrou-se níveis médios de cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, paratormônio e vitamina D dentro da faixa da normalidade. Tal observação é relevante visto que a maioria dos pacientes não fazia uso de suplementação oral de medicação com esses componentes (somente quatro pacientes usavam suplementos de cálcio e vitamina D), estando esse dado de acordo com as recomendações de tratamento da AIJ, que não recomendam o uso rotineiro dessa medicação (BEUKELMAN *et al.*, 2011). Essa deve ser utilizada principalmente nos poucos casos de uso de corticóides por período mais prolongado, devido aos efeitos deletérios dos corticóides na remodelação óssea (SOYBILGIC *et al.*, 2014).

Nessa pesquisa, observou-se uma baixa prevalência em relação a estudos prévios de valores de vitamina D considerados não normais, ou seja, abaixo de 30 ng/ml. Na população pediátrica hipovitaminose D foi descrita em até 60% dos pacientes (KUMAR *et al.*, 2009). Detectou-se que somente quatro pacientes apresentaram valores abaixo de 20ng/ml, considerados deficientes e 21 abaixo de 30 ng/ml, considerados insuficientes. Na população avaliada, 50% dos pacientes exibiam resultados normais ou suficientes ( $\geq 30$ ng/ml) em relação a esse hormônio, com a média sérica de 31,52 ( $\pm 10,15$ ). Não houve diferença estatística entre os níveis de vitamina D nos diferentes subtipos de AIJ. Em uma análise de pacientes com AIJ no Estado de São Paulo, 70% da amostra exibia valores inadequados de vitamina D (MUNEKATA *et al.*, 2013). Uma metanálise recente reportou que até 82% dos pacientes com AIJ apresentavam hipovitaminose D (NISAR *et al.*, 2013). A localização geográfica do Estado do Ceará, estando situado logo abaixo da linha do Equador, entre 2 a 7 graus de latitude sul, com taxa de exposição solar de 2.800 horas/ano (FUNCEME), levaria a uma maior incidência de radiação ultravioleta B, principal estímulo para a formação de vitamina D, o que poderia justificar não só os níveis semelhantes desse hormônio observados entre os pacientes e os controles bem como a detecção de níveis considerados suficientes em metade da amostra no presente estudo.

A influência da latitude já foi avaliada não só em relação aos seus efeitos diretos sobre os níveis séricos de vitamina D, mas também na sua relação com a prevalência de doenças autoimunes. Estudos prévios sobre a esclerose múltipla, o diabetes mellitus e a artrite reumatóide demonstraram um maior número de casos



dessas enfermidades nas latitudes mais altas, nas quais a exposição solar é menor, havendo um menor estímulo à formação da vitamina D. Entretanto ainda não foi estudado o possível efeito da latitude e sua influência nos níveis de vitamina D na AIJ, especialmente em regiões equatoriais como o Estado do Ceará (PONSONBY; LUCAS; VAN DER MEI, 2005; ELLIS; MUNRO; PONSONBY, 2010).

Na avaliação entre os níveis de vitamina D e a atividade inflamatória na AIJ, analisou-se a relação entre os níveis séricos desse hormônio e os valores do JADAS. Na AR, valores baixos de vitamina D estiveram associados com alta atividade clínica, ao passo que valores elevados tiveram associação com redução do processo inflamatório, possivelmente refletindo uma relação com seus efeitos imunomoduladores (ROSSINI *et al.*, 2010). Nesta pesquisa não se detectou relação estatisticamente significativa entre os níveis de vitamina D e a atividade clínica na AIJ mensurada pelo JADAS. Resultados semelhantes já foram relatados e possíveis motivos para a ausência de associação entre a vitamina D e JADAS foram discutidos. Na nossa amostra, em especial, metade dos pacientes apresentava níveis adequados e apenas uma minoria apresentava deficiência de vitamina D, o que poderia dificultar a observação de uma possível associação com o JADAS. Medicamentos em uso poderiam modificar a resposta inflamatória e alterar a análise do desfecho em estudo. Sugeriu-se também que uma análise em longo prazo, analisando-se separadamente os períodos de recidiva e remissão da inflamação articular poderia flagrar uma possível associação com valores mais elevados do JADAS nos intervalos de maior atividade clínica e níveis reduzidos de vitamina D (PELAJO *et al.*, 2012; NISAR *et al.*, 2013). Por ser um estudo transversal, não pudemos realizar essa avaliação entre variações da vitamina D e diferentes estágios de atividade clínica.

Entretanto, o estudo dessa associação ainda é contraditório e nenhuma conclusão definitiva foi estabelecida. Diferentemente dos nossos resultados, uma análise recente de 152 com AIJ detectou uma relação significativa entre níveis reduzidos de vitamina D e períodos de maior atividade clínica, como nas recidivas da doença (STAGI *et al.*, 2014). Novas pesquisas e seguimento em longo prazo são necessários a fim de se investigar a existência dessa correlação.

## 5.4 Tratamento

A abordagem terapêutica na AIJ apresentou grande evolução nas últimas décadas, especialmente devido a um maior entendimento da fisiopatologia envolvida na heterogeneidade das apresentações clínicas, permitindo-se individualizar a melhor estratégia terapêutica para cada subtipo específico e para cada grau de severidade das manifestações. Em geral o tratamento envolve a combinação de drogas anti-inflamatórias e imunomoduladoras. Os AINES continuam como opção inicial de tratamento devido aos seus efeitos analgésicos e anti-inflamatórios. O metotrexato se mantém como principal DMARD no tratamento da artrite crônica, representando a droga não biológica mais utilizada. Entretanto a grande revolução na terapia da AR ocorreu no desenvolvimento das medicações biológicas, com alvos terapêuticos específicos, em geral citocinas envolvidas no surgimento e manutenção do processo inflamatório articular e sistêmico. As drogas biológicas não ficaram reservadas apenas para os casos refratários ao tratamento inicial, mas para certos subtipos de AIJ se tornaram terapia de primeira linha, como nos sistêmicos severos. O objetivo primordial de tratamento é alcançar o estágio de doença inativa e se possível, remissão do quadro clínico sem medicação (KESSLER; BECKER, 2014).

Na nossa casuística, os AINES foram utilizados como opção anti-inflamatória principal, sendo utilizados por 23 pacientes. A principal droga prescrita foi o ibuprofeno, pois esta combina eficácia e disponibilidade na rede pública primária de saúde. Em geral estavam associados com DMARD, seguindo as recomendações atuais de que os regimes de tratamento devem conter essas drogas como terapia adjuvante. Podem ser prescritos isoladamente (em um paciente da amostra do subtipo oligoarticular persistente) nos casos de menor acometimento articular e ausência de fatores de pior prognóstico. Os corticóides orais em baixas doses foram utilizados por 15 pacientes e segundo registros nos prontuários, devido às exacerbações do quadro articular. Devem ser utilizados por curtos períodos em virtude de seus efeitos colaterais, em especial retardo do crescimento, alteração importante na população pediátrica. Em um paciente do subtipo poliarticular FR negativo utilizou-se dose imunossupressora para controle de quadro clínico grave até o início de medicação biológica. Deve-se dar preferência às injeções intra-articulares, especialmente nos casos de acometimento de poucas articulações, permitindo um controle inflamatório local eficaz (BEUKELMAN *et al.*, 2011).

Os DMARDS foram utilizados em 41 pacientes, sendo o metotrexato a principal escolha, fazendo parte do regime terapêutico em 82% dos pacientes. Predominou o uso isolado, sem associação a outro DMARD. Como segunda droga desse grupo, a leflunomida foi administrada em 10 pacientes, na maioria dos casos em associação ao MTX. Tais resultados estão de acordo com as recomendações dos consensos de tratamento na AIJ, os quais enfatizam o papel chave do metotrexato, devendo ser a opção inicial dessa classe, em virtude da sua efetividade no controle do processo inflamatório articular, segurança, boa tolerabilidade e longo tempo de uso na AIJ (STOLL; CRON, 2014). O uso da leflunomida como principal DMARD, após o MTX ou em associação, deve-se a experiência clínica com a droga e aos recentes resultados publicados sobre a sua eficácia no controle da doença, inclusive reduzindo a necessidade de terapia biológica nos casos inicialmente refratários ao metotrexato, quando associada a essa droga (ALCANTARA *et al.*, 2014).

Os biológicos fizeram parte do esquema terapêutico em 23 integrantes da nossa amostra. Os pacientes eram poliarticulares na maioria dos casos, média do JADAS de 10,6 (alta atividade), do CHAQ de 0,49 e das articulações ativas de 3,17. A indicação foi a refratariedade clínica aos DMARDS orais ou a biológico prévio. Diferentes grupos dessas medicações, aprovados e liberados para tratamento da AIJ no Brasil, foram utilizados entre eles os anti-TNF $\alpha$ , anti-IL6 e inibidores da coestimulação dos linfócitos T.

Os anti-TNF $\alpha$  foram a principal classe utilizada, sendo, entre esses, o etanercepte o mais prescrito, indicado em 16 pacientes. Em geral a associação com DMARD sintético fez parte do tratamento com esses agentes, sendo utilizados isolados em apenas três pacientes. A preferência por esse grupo de medicações se deve ao fato de terem sido as primeiras a serem liberadas para o tratamento da AIJ e apresentarem bons resultados clínicos e indicação em todos os subtipos de AIJ (KESSLER; BECKER, 2014).

O abatacepte (inibidor da coestimulação dos linfócitos T) teve indicação em uma paciente do subtipo sistêmico, com falha prévia ao anti-TNF $\alpha$  e doença em alta atividade. Na época ainda não estavam disponíveis drogas como a anti-IL6. Esta prescrição seguiu as diretrizes vigentes, que indicava essa droga, na ausência

de eficácia dos anti-TNF $\alpha$ , após anti-IL1 e anti-IL6 quando possíveis (RINGOLD *et al.*, 2013).

O tocilizumabe, anti-IL6, constitui uma das principais medicações nas formas sistêmicas, podendo inclusive ser prescrita como primeiro agente nos casos mais severos. Um paciente com artrite sistêmica utilizou essa medicação após falha ao uso de metotrexato e anti-TNF $\alpha$ . Apresentou resposta clínica satisfatória, ficando livre dos sintomas sistêmicos e articulares. No consenso atual, as drogas anti-IL6 representam importantes opções terapêuticas nesse grupo de pacientes (RINGOLD *et al.*, 2013).

## 6 CONCLUSÕES

A partir dos resultados aqui demonstrados em pacientes com AIJ, as seguintes conclusões puderam ser obtidas:

- A relação entre o acometimento nos gêneros femininos e masculinos aproximou-se da descrita nos principais estudos epidemiológicos disponíveis.
- Houve o predomínio do subtipo poliarticular provavelmente secundária à idade mais elevada da amostra, na qual predomina essa forma clínica de AIJ.
- Não se observou influência significativa dos fatores ambientais avaliados (amamentação, tabagismo materno e familiar, renda familiar e escolaridade dos pais) nos subtipos de AIJ, na atividade inflamatória (JADAS) e na gravidade clínica representada pela presença de deformidades. Tais resultados podem ser secundários ao tamanho amostral reduzido.
- O baixo valor médio do CHAQ e o número reduzido de pacientes com deformidades representam uma população com menores critérios de gravidade.
- Os pacientes apresentaram um valor médio do JADAS elevado. Os principais determinantes desse resultado foram o número de articulações ativas e o VAS atribuído pelo médico sobre a saúde global do paciente.
- Não houve relação entre os níveis de vitamina D e do JADAS. A presença de níveis suficientes de vitamina D em metade dos pacientes avaliados e deficientes somente em quatro pacientes pode ter interferido na observação de uma possível correlação entre essas variáveis.
- Em 50% dos pacientes os níveis de vitamina D foram adequados (suficientes), diferentemente de outras regiões do Brasil bem como do que é relatado na maioria dos estudos que avaliaram os valores desse referido hormônio.
- A localização geográfica do estado do Ceará logo abaixo da linha do Equador, propiciando uma maior exposição à radiação ultravioleta, pode ter sido o fator responsável pela suficiente de vitamina D observada em metade dos pacientes da nossa amostra.

- O metotrexato foi o DMARD sintético mais utilizado estando de acordo com as principais diretrizes de tratamento na AIJ.
- Os anti-TNF $\alpha$  foram os mais prescritos entre as medicações biológicas, sendo o etanercepte o mais utilizado. Esse dado segue as principais orientações terapêuticas vigentes, já que o etanercepte foi a primeira droga biológica liberada para o tratamento da AIJ.

## REFERÊNCIAS

- ABDUL-SATTAR, A. B.; ELEWA, E. A.; EL-SHAHAWY, E. EL-D.; WALY, E. H. Determinants of health-related quality of life impairment in Egyptian children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis: Sharkia Governorate. **Rheumatol. Int.**, v. 34, n. 8, p.1095-1101, 2014.
- ADAMS, J. S.; HEWISON, M. Update in vitamin D. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 95, n.2, p.471-478, 2010.
- ADORINI, L.; PENNA, G. Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system. **Nat. Clin. Pract. Rheumatol.**, v.4, n.8, p.404-412, 2008.
- AGGARWAL, A.; SRIVASTAVA, R.; SINGH, S.; KUMAR DUBEY, P. IL1 gene polymorphisms in enthesitis related arthritis category of juvenile idiopathic arthritis (ERA-JIA). **Clin. Rheumatol.**, v.31, n.4, p.607-611, 2012
- ALCÂNTARA, A. C.; LEITE, C. A.; LEITE, A. C.; SIDRIM, J. J.; SILVA JR, F. S.; ROCHA, F. A. A longterm prospective real-life experience with leflunomide in juvenile idiopathic arthritis. **J. Rheumatol.**, v.41, n.2, p.338-344, 2014.
- ARNSON, Y.; AMITAL, H.; SHOENFELD, Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. **Ann. Rheum. Dis.**, v.66, n.9, p.1137–1142, 2007.
- AVIEL, Y. B.; TYRRELL, P.; SCHNEIDER, R.; DHILLON, S.; FELDMAN, B. M.; LAXER, R. *et al.* Juvenile Psoriatic Arthritis (JPsA): juvenile arthritis with psoriasis? **Pediatr. Rheumatol. Online J.**, v.11, n.1, p.1-8, 2013.
- BACH, J. F. Infections and autoimmune diseases. **J. Autoimmun.**, v.25, Suppl. 1, p.74–80, 2005.
- BEUKELMAN, T.; PATKAR, N. M.; SAAG, K. G.; TOLLESON-RINEHART, S.; CRON, R. Q.; DEWITT, E. M. *et al.* American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. **Arthritis Care Res.**, v.63, n.4, p.465-482, 2011.
- BEUKELMAN, T.; RINGOLD, S.; DAVIS, T. E.; DEWITT, E. M.; PELAJO, C. F.; WEISS, P. F.; KIMURA, Y. Disease-modifying antirheumatic drug use in the treatment of juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional analysis of the CARRA Registry. **J. Rheumatol.**, v.39, n.9, p.1867-1874, 2012.
- BLANDIZZI, C.; GIONCHETTI, P.; ARMUZZI, A.; CAPORALI, R.; CHIMENTI, S.; CIMAZ, R. *et al.* The role of tumour necrosis factor in the pathogenesis of immune-mediated diseases. **Int. J. Immunopathol. Pharmacol.**, v.27, Suppl. 1, p.1-10, 2014.

BOIU, S.; MARNIGA, E.; BADER-MEUNIER, B.; MOUY, R.; COMPEYROT-LACASSAGNE, S.; QUARTIER, P. *et al.* Functional status in severe juvenile idiopathic arthritis in the biologic treatment era: an assessment in a French paediatric rheumatology referral centre. **Rheumatology**, v.51, n.7, p.1285-1292, 2012.

BOMBA, M.; MEINI, A.; MOLINARO, A.; CATTALINI, M.; OGGIANO, S.; FAZZI, E. *et al.* Body experiences, emotional competence, and psychosocial functioning in juvenile idiopathic arthritis. **Rheumatol. Int.**, v.33, n.8, p.2045-2052, 2013.

BOUADDI, I.; ROSTOM, S.; EL BADRI, D.; HASSANI, A.; CHKIRATE, B.; ABOUQAL, R.; AMINE, B.; HAJJAJ-HASSOUNI, N. Vitamin D concentrations and disease activity in Moroccan children with juvenile idiopathic arthritis. **BMC Musculoskelet. Disord.**, v. 15, n. 115, p. 1-5, 2014.

BRABNIKOVA MARESOVA, K. Secondary Osteoporosis in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. **J. Osteoporos.**, Feb. 2011.

BRUNNER, H. I.; RUPERTO, N.; ZUBER, Z.; KEANE, C.; HARARI, O.; KENWRIGHT, A. *et al.* for the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. **Ann. Rheum. Dis.**, p. 1-8, 2014.

BURGOS-VARGAS R. The juvenile-onset spondyloarthritides. **Rheum. Dis. Clin. North. Am.**, v. 28, n. 3, p. 531-560, 2002.

BURGOS-VARGAS, R. The assessment of the spondyloarthritis international society concept and criteria for the classification of axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis: A critical appraisal for the pediatric rheumatologist. **Pediatr. Rheumatol. Online J.**, v.10, n. 1, p.1-13, 2012.

BURGOS-VARGAS, R.; PACHECO-TENA, C.; VÁZQUEZ-MELLADO, J. Juvenile-onset spondyloarthropathies. **Rheum. Dis. Clin. North Am.**, v.23, n.3, p.569-598, 1997.

CARLENS, C.; JACOBSSON, L.; BRANDT, L.; CNATTINGIUS, S.; STEPHANSSON, O.; ASKLING, J. Perinatal characteristics, early life infections and later risk of rheumatoid arthritis and juvenile idiopathic arthritis. **Ann. Rheum. Dis.**, v.68, n.7, p. 1159-1164, 2009.

CASSIDY, J. T.; LEVINSON, J. E.; BREWER JR, E. J. The development of classification criteria for children with juvenile rheumatoid arthritis. **Bull. Rheum. Dis.**, v.38, n.6, p.1-7, 1989.

CASSIDY, J.; KIVLIN, J.; LINDSLEY, C.; NOCTON, J. Ophthalmologic Examinations in Children With Juvenile Rheumatoid Arthritis. **Pediatrics**, v. 117, p.1843-1845, 2006.



COLBERT, R. A. Classification of juvenile spondyloarthritis: Enthesitis-related arthritis and beyond. **Nat. Rev. Rheumatol.**, v. 6, n.8, p.477-485, 2010.

CONSOLARO, A.; RUPERTO, N.; BAZSO, A.; PISTORIO, A.; MAGNI-MANZONI, S.; FILOCAMO, G. *et al.* Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. **Arthritis Rheum.**, v.61, n.5, p. 658-666, 2009.

CONSOLARO, A.; RUPERTO, N.; BRACCIOLINI, G.; FRISINA, A.; GALLO, M. C.; PISTORIO, A. *et al.* Paediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO). Defining criteria for high disease activity in juvenile idiopathic arthritis based on the juvenile arthritis disease activity score. **Ann. Rheum. Dis.**, v.73, n.7, p.1380-1383, 2014.

CORRELL, C. K.; BINSTADT, B. A. Advances in the pathogenesis and treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis. **Pediatr. Res.**, v.75, n.1, p. 176-183, 2014.

COSTENBADER, K. H.; KARLSON, E. W. Cigarette smoking and autoimmune diseases: what can we learn from epidemiology? **Lupus**, v.15, p.737-745, 2006.

CUTOLO, M. Vitamin D and autoimmune rheumatic diseases. **Rheumatology**, v.48, n.3, p.210-212, 2009.

DEKKER, M.; HOEKSMAN, A. F.; DEKKER, J. H.; VAN ROSSUM, M. A.; DOLMAN, K. M.; BECKERMAN, H. *et al.* Strong relationships between disease activity, foot-related impairments, activity limitations and participation restrictions in children with juvenile idiopathic arthritis. **Clin. Exp. Rheumatol.**, v.28, n.6, p.905-911, 2010.

ECCLESTON, C.; PALERMO, M. T.; WILLIAMS, A. C. C.; LEWANDOWSKI, A.; MORLEY, S.; FISHER, E. *et al.* Psychological therapies for the management of chronic and recurrent pain in children and adolescents. **Cochrane Database Syst. Rev.**, p.1-84, 2012.

EISENSTEIN, E. M.; BERKUN, Y. Diagnosis and classification of juvenile idiopathic arthritis. **J. Autoimmun.**, v.48, p. 31-33, 2014.

ELLIS, J. A.; MUNRO, J. E.; PONSONBY, A. L. Possible environmental determinants of juvenile idiopathic arthritis. **Rheumatology**, v.49, n.3, p.411-425, 2010.

ELLIS, J. A.; PONSONBY, A. L.; PEZIC, A.; CHAVEZ, R. A.; ALLEN, R. C.; AKIKUSA, J. D. *et al.* CLARITY - ChiLdhood Arthritis Risk factor Identification sTudY. **Pediatr. Rheumatol. Online J.**, v.10, n. 37, p.1-10, 2012.

ERICKSON, A. C.; ARBOUR, L. T. Heavy smoking during pregnancy as a marker for other risk factors of adverse birth outcomes: a population-based study in British Columbia, Canada. **BMC Public Health**, v.12, n.102, p.1-9, 2012.

ESPINOSA, M.; GOTTLIEB, B. S. Juvenile idiopathic arthritis. **Pediatr. Rev.**, v.33, n.7, p.303-313, 2012.

FERRELL, E. G.; PONDER, L. A.; MINOR, L. S.; ANGELES-HAN, S. T.; KENNEDY, C. W.; ROUSTER-STEVENSON, K. A. *et al.* Limitations in the Classification of Childhood-onset Rheumatoid Arthritis. **J. Rheumatol.**, v.41, n.3, p.547-553, 2014.

FINK, C. W. Proposal for the development of classification criteria for idiopathic arthritides of childhood. **J. Rheumatol.**, v.22, n.8, p.1566-1569, 1995.

FLATØ, B.; LIEN, G.; SMERDEL-RAMOYA, A.; VINJE, O. Juvenile psoriatic arthritis: longterm outcome and differentiation from other subtypes of juvenile idiopathic arthritis. **J. Rheumatol.**, v.36, n.3, p.642-650, 2009.

FOELDVARI, I.; WIERK, A. Effectiveness of Leflunomide in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis in Clinical Practice. **J. Rheumatol.**, v.37, n.8, p.1763-1767, 2010.

FUNCEME. Disponível em: <[www.funceme.br](http://www.funceme.br)>. Acesso em: 5 ago. 2014.

GONZALEZ, B.; LARRAÑAGA, C.; LEÓN, O.; DÍAZ, P.; MIRANDA, M.; BARRÍA, M.; GAGGERO, A. Parvovirus B19 may have a role in the pathogenesis of juvenile idiopathic arthritis. **J. Rheumatol.**, v.34, n.6, p.1336-1340, 2007.

HARROLD, L. R.; SALMAN, C.; SHOOR, S.; CURTIS, J. R.; ASGARI, M. M.; GELFAND, J. M. *et al.* Incidence and prevalence of juvenile idiopathic arthritis among children in a managed care population, 1996-2009. **J. Rheumatol.**, v.40, n.7, p.1218-1225, 2013.

HAY, A. D.; ILOWITE, N. T. Systemic juvenile idiopathic arthritis: a review. **Pediatr. Ann.**, v.41, n.11, p.1-6, 2012.

HOLLENBACH, J. A.; THOMPSON, S. D.; BUGAWAN, T. L.; RYAN, M.; SUDMAN, M.; MARION, M. *et al.* Juvenile idiopathic arthritis and HLA class I and class II interactions and age-at-onset effects. **Arthritis Rheum.**, v.62, n.6, p.1781-179, 2010.

HORNEFF, G. Update on biologicals for treatment of juvenile idiopathic arthritis. **Expert Opin. Biol. Ther.**, v.13, n.3, p.361-376, 2013.

JAAKKOLA, J. J.; GISSLER, M. Maternal smoking in pregnancy as a determinant of rheumatoid arthritis and other inflammatory polyarthropathies during the first 7 years of life. **Int. J. Epidemiol.**, v. 34, n.3, p.664-671, 2005.

KASAPÇOPUR, O.; TAŞDAN, Y.; APELYAN, M.; AKKUŞ, S.; CALIŞKAN, S.; SEVER, L. *et al.* Does breast feeding prevent the development of juvenile rheumatoid arthritis? **J. Rheumatol.**, v.25, n.11, p.2286-2287, 1998.

KASAPÇOPUR, O.; TAŞDAN, Y.; APELYAN, M.; AKKUŞ, S.; CALIŞKAN, S.; SEVER, L. *et al.* Does breast feeding prevent the development of juvenile rheumatoid arthritis? **J. Rheumatol.**, v.25, n.11, p.2286-2287, 1998.

KESSLER, E. A.; BECKER, M. L. Therapeutic advancements in juvenile idiopathic Arthritis. **Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.**, v.28, n.2, p.293-313, 2014.

KLEIN, A.; KAUL, I.; FOELDVARI, I.; GANSER, G.; URBAN, A.; HORNEFF, G. Efficacy and safety of oral and parenteral methotrexate therapy in children with juvenile idiopathic arthritis: an observational study with patients from the German Methotrexate Registry. **Arthritis Care Res.**, v.64, n.9, p.1349–1356, 2012.

KRIEGEL, M. A.; MANSON, J. E.; COSTENBADER, K. H. Does vitamin D affect risk of developing autoimmune disease?: A systematic review. **Semin. Arthritis Rheum.**, v. 40, n.6, p.512-531, 2011.

KUMAR, J.; MUNTNER, P.; KASKEL, F. J.; HAILPERN, S. M.; MELAMED, M. L. Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D in US children: NHANES 2001-2004. **Pediatrics**, v.124, n.3, p.362-370, 2009.

MACHADO, C. S. M.; RUPERTO, N.; SILVA, C. H. M.; FERRIANI, V. P. L.; ROSCOE, I.; CAMPOS, L. M. A. *et al.* for the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Brazilian version of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ). **Clin. Exp. Rheumatol.**, v.19, n.4, Suppl. 23, p.25-29, 2001.

MALAVIYA, A. N.; SAWHNEY, S.; MEHRA, N. K.; KANGA, U. Seronegative arthritis in South Asia: an up-to-date review. **Curr. Rheumatol. Rep.**, v.16, n.4, p.413, 2014.

MANNERS, P. J.; BOWER, C. Worldwide prevalence of juvenile arthritis why does it vary so much? **J. Rheumatol.**, v.29, n.7, p.1520-1530, 2002.

MARTINI, A. It is time to rethink juvenile idiopathic arthritis classification and nomenclature. **Ann. Rheum. Dis.**, v.71, n.9, p.1437-1439, 2012.

MASON, T.; RABINOVICH, C. E.; FREDRICKSON, D. D.; AMOROSO, K.; REED, A. M.; STEIN, L. D. *et al.* Breast feeding and the development of juvenile rheumatoid arthritis. **J. Rheumatol.**, v.22, n.6, p.1166-1170, 1995.

MASON, T.; RABINOVICH, C. E.; FREDRICKSON, D. D.; AMOROSO, K.; REED, A. M.; STEIN, L. D. *et al.* Breast feeding and the development of juvenile rheumatoid arthritis. **J. Rheumatol.**, v.22, n.6, p.1166-1170, 1995.

MASSA, M.; MAZZOLI, F.; PIGNATTI, P.; DE BENEDETTI, F.; PASSALIA, M.; VIOLA, S. *et al.* Proinflammatory responses to self HLA epitopes are triggered by molecular mimicry to Epstein-Barr virus proteins in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis. **Arthritis Rheum.**, v.46, n.10, p.2721-2729, 2002.

MCERLANE, F.; BERESFORD, M. W.; BAILDAM, E. M.; CHIENG, S. E. A.; DAVIDSON, J. E.; FOSTER, H. E. *et al.* on behalf of the Childhood Arthritis Prospective Study (CAPS). Validity of a three-variable Juvenile Arthritis Disease Activity Score in children with new-onset juvenile idiopathic arthritis. **Ann. Rheum. Dis.**, v.72, n.12, p.1983-1988, 2013.

MERLINO, L. A.; CURTIS, J.; MIKULS, T. R.; CERHAN, J. R.; CRISWELL, L. A.; SAAG, K. G. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. **Arthritis Rheum.**, v.50, n.1, p.72-77, 2004.

M'RABET, L.; VOS, A. P.; BOEHM, G.; GARSSSEN, J. Breast-feeding and its role in early development of the immune system in infants: consequences for health later in life. **J. Nutr.**, v.138, n.9, p.1782-1790, 2008.

MUNEKATA, R. V.; TERRERI, M. T.; PERACCHI, O. A.; LEN, C.; LAZARETTI-CASTRO, M.; SARNI, R. O.; HILARIO, M. O. Serum 25-hydroxyvitamin D and biochemical markers of bone metabolism in patients with juvenile idiopathic arthritis. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v.46, n.1, p.98-102, 2013.

MURRAY, K. J.; MOROLDO, M. B.; DONNELLY, P.; PRAHALAD, S.; PASSO, M. H.; GIANNINI, E. H. *et al.* Age-specific effects of juvenile rheumatoid arthritis-associated HLA alleles. **Arthritis Rheum.**, v.42, n.9, p.1843-1853, 1999.

MUZAFFER, M. A.; DAYER, J. M.; FELDMAN, B. M.; PRUZANSKI, W.; ROUX-LOMBARD, P.; SCHNEIDER, R. *et al.* Differences in the profiles of circulating levels of soluble tumor necrosis factor receptors and interleukin 1 receptor antagonist reflect the heterogeneity of the subgroups of juvenile rheumatoid arthritis. **J. Rheumatol.**, v.29, n.5, p.1071-1078, 2002.

NIELSEN, H. E.; DØRUP, J.; HERLIN, T.; LARSEN, K.; NIELSEN, S.; PEDERSEN, F. K. Epidemiology of juvenile chronic arthritis: risk dependent on sibship, parental income, and housing. **J. Rheumatol.**, v.26, n.7, p.1600-1605, 1999.

NISAR, M. K.; MASOOD, F.; COOKSON, P.; SANSOME, A.; OSTÖR, A. J. What do we know about juvenile idiopathic arthritis and vitamin D? A systematic literature review and meta-analysis of current evidence. **Clin. Rheumatol.**, v.32, n. 6, p.729-734, 2013.

OEN, K. Comparative epidemiology of the rheumatic diseases in children. **Curr. Opin. Rheumatol.**, v.12, n.5, p.410-414, 2000.

PAGNINI, I.; SAVELLI, S.; MATUCCI-CERINIC, M.; FONDA, C.; CIMAZ, R.; SIMONINI, G. Early predictors of juvenile sacroiliitis in enthesitis-related arthritis. **J. Rheumatol.**, v.37, n.11, p.2395-2401, 2010.

PASSAMAI, M. P. B.; SAMPAIO, H. A. C.; LIMA, J. W. O. **Letramento funcional em saúde de adultos no contexto do Sistema Único de Saúde**. Fortaleza; editora da Universidade Estadual do Ceará, 2013.

PELAJO, C. F.; LOPEZ-BENITEZ, J. M.; KENT, D. M.; PRICE, L. L.; MILLER, L. C.; DAWSON-HUGHES, B. 25-Hydroxyvitamin D levels and juvenile idiopathic arthritis: Is there an association with disease activity? **Rheumatol. Int.**, v.32, n.12, p.3923-3929, 2012.

PETTY, R. E.; CASSIDY, J.T. Oligoarthritis. In: CASSIDY, J. T.; PETTY, R. E.; LAXER, R. M.; LINDSLEY, C. B. **Textbook of pediatric rheumatology**. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2005. p. 274-290.

PETTY, R. E.; SMITH, J. R.; ROSENBAUM, J. T. Arthritis and uveitis in children. A pediatric rheumatology perspective. **Am. J. Ophthalmol.**, v.135, n.6, p.879-884, 2003.

PETTY, R. E.; SOUTHWOOD, T. R.; BAUM, J.; BHETTAY, E.; GLASS, D. N.; MANNERS, P. *et al.* Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. **J. Rheumatol.**, v.25, n.10, p.1991-1994, 1998.

PETTY, R. E.; SOUTHWOOD, T. R.; MANNERS, P.; BAUM, J.; GLASS, D. N.; GOLDENBERG, J. *et al.* International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. **J. Rheumatol.**, v.31, n.2, p.390-392, 2004.

PONSONBY, A. L.; KEMP, A. Investigation of the hygiene hypothesis: current issues and future directions. **Allergy**, v.63, n.5, p.506-508, 2008.

PONSONBY, A. L.; LUCAS, R. M.; VAN DER MEI, I. A. UVR, vitamin D and three autoimmune diseases - Multiple sclerosis, type 1 diabetes, rheumatoid arthritis. **Photochem. Photobiol.**, v.8, n.6, p.1267-1275, 2005.

PRAHALAD, S.; O'BRIEN, E.; FRASER, A. M.; KERBER, R. A.; MINEAU, G. P.; PRATT, D. *et al.* Familial aggregation of juvenile idiopathic arthritis. **Arthritis Rheum.**, v.50, n.12, p.4022-4027, 2004.

PRAHALAD, S.; RYAN, M. H.; SHEAR, E. S.; THOMPSON, S. D.; GLASS, D. N.; GIANNINI, E. H. Twins concordant for juvenile rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum.**, v.43, n.11, p.2611-2612, 2000.

PRAKKEN, B.; ALBANI, S.; MARTINI, A. Juvenile idiopathic arthritis. **Lancet**, v.377, n. 9783, p. 2138–2149, 2011.

PRINCE, F. H. M.; SOLOMON, D. H. Dosing of Biologics in Juvenile Idiopathic Arthritis: Is the Sky the Limit? **J. Rheumatol.**, v.40, n.10, p.1643-1645, 2013.

RAVELLI, A. Macrophage activation syndrome. **Curr. Opin. Rheumatol.**, v.14, n.5, p.548-552, 2002.

RAVELLI, A.; MARTINI, A. Juvenile idiopathic arthritis. **Lancet**, v.369, n.9563, p.767–778, 2007.

RAVELLI, A.; VARNIER, G. C.; OLIVEIRA, S.; CASTELL, E.; ARGUEDAS, O.; MAGNANI, A.; PISTORIO, A. *et al.* Antinuclear antibody-positive patients should be grouped as a separate category in the classification of juvenile idiopathic arthritis. **Arthritis Rheum.**, v.63, n.1, p.267-275, 2011.

RINGOLD, S.; WEISS, P. F.; BEUKELMAN, T.; DEWITT, E. M.; ILOWITE, N. T.; KIMURA, Y. *et al.* American College of Rheumatology. 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. **Arthritis Rheum.**, v.65, n.10, p.2499-2512, 2013.

ROCHA, F. A.; LEITE, A. K.; POMPEU, M. M.; CUNHA, T. M.; VERRI JR, W. A.; SOARES, F. M. *et al.* Protective effect of an extract from *Ascaris suum* in experimental arthritis models. **Infect. Immun.**, v.76, n.6, p.2736-2745, 2008.

ROSENBERG, A. M. Evaluation of associations between breast feeding and subsequent development of juvenile rheumatoid arthritis. **J. Rheumatol.**, v.23, n.6, p.1080-1082, 1996.

ROSSINI, M.; BONGI, S. M.; LA MONTAGNA, G.; MINISOLA, G.; MALAVOLTA, N.; BERNINI, L. *et al.* Vitamin D deficiency in rheumatoid arthritis: prevalence, determinants and associations with disease activity and disability. **Arthritis Res. Ther.**, v.12, n.6, p.R216, 2010.

RUPERTO, N.; LOVELL, D. J.; QUARTIER, P.; PAZ, E.; RUBIO-PÉREZ, N.; SILVA, C. A.; ABUD-MENDOZA, C. *et al.* Paediatric Rheumatology International Trials Organization; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. **Lancet**, v.372, n.9636, p.383-391, 2008.

SAHA, A.; CHOPRA, Y.; THEIS, J. D.; VRANA, J. A.; SETHI, S. AA amyloidosis associated with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. **Am. J. Kidney Dis.**, v.62, n.4, p.834-838, 2013.

SAURENMANN, R. K.; ROSE, J. B.; TYRRELL, P.; FELDMAN, B. M.; LAXER, R. M.; SCHNEIDER, R. *et al.* Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in a multiethnic cohort: ethnicity as a risk factor. **Arthritis Rheum.**, v.56, n.6, p.1974-1984, 2007.

SEID, M.; HUANG, B.; NIEHAUS, S.; BRUNNER, H. I.; LOVELL, D. J. Determinants of health-related quality of life in children newly diagnosed with juvenile idiopathic arthritis. **Arthritis Care Res.**, v.66, n. 2, p. 263-269, 2014.

SHIMIZU, M.; NAKAGISHI, Y.; YACHIE, A. Distinct subsets of patients with systemic juvenile idiopathic arthritis based on their cytokine profiles. **Cytokine**, v.61, n.2, p.345-348, 2013.

SIKORA, A. K.; GROM, A. A. Update on the pathogenesis and treatment of systemic idiopathic arthritis. **Curr. Opin. Pediatr.**, v.23, n.6, p. 640-646, 2011.

SINGH, G.; ATHREYA, B. H.; FRIES, J. F.; GOLDSMITH, D. P. Measurement of health status in children with juvenile rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum.**, v.37, n.12, p.1761-1769, 1994.

SINGH, Y. P.; AGGARWAL, A. A modified juvenile arthritis damage index to improve articular damage assessment in juvenile idiopathic arthritis--enthesitis-related arthritis (JIA-ERA). **Clin. Rheumatol.**, v.31, n.5, p.767-774, 2012.

SOY, M.; KARACA, N.; UMIT, E. U.; BES, C.; PISKIN, S. Joint and nail involvement in Turkish patients with psoriatic arthritis. **Rheumatol. Int.**, v.29, n.2, p.223-225, 2008.

SOYBILGIC, A.; TESHAR, M.; WAGNER-WEINER, L.; ONEL, K. B. A survey of steroid-related osteoporosis diagnosis, prevention and treatment practices of pediatric rheumatologists in North America. **Pediatr. Rheumatol. Online J.**, v.12, n.24, p.1-6, 2014.

STAEMPFLI, M. R.; ANDERSON, G. P. How cigarette smoke skews immune responses to promote infection, lung disease and cancer. **Nat. Rev. Immunol.**, v. 9, n.5, p.377-384, 2009.

STOLL, M. L.; CRON, R. Q. Treatment of juvenile idiopathic arthritis: a revolution in care. **Pediatr. Rheumatol. Online J.**, v.12, n.13, p.2-10, 2014.

STOLL, M. L.; LIO, P.; SUNDEL, R. P.; NIGROVIC, P. A. Comparison of Vancouver and International League of Associations for rheumatology classification criteria for juvenile psoriatic arthritis. **Arthritis Rheum.**, v.59, n.1, p.51-58, 2008.

STOLL, M. L.; PUNARO, M. Psoriatic juvenile idiopathic arthritis: a tale of two subgroups. **Curr. Opin. Rheumatol.**, v.23, n.5, p.437-443, 2011.

STRACHAN, D. P. Hay fever, hygiene, and household size. **BMJ**, v.299, n.6710, p.1259-1260, 1989.

SUEHIRO, R. M.; AIKAWA, E. N.; CARVALHO, J. F.; SILVA, C. A. A. Terapia com agentes biológicos na criança e no adolescente. **Rev. Paul. Pediatr.**, v.28, v.2, p.227-236, 2010.

SUGIYAMA, D.; NISHIMURA, K.; TAMAKI, K.; TSUJI, G.; NAKAZAWA, T.; MORINOBU, A. *et al.* Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. **Ann. Rheum. Dis.**, v.69, n.1, p.70-78, 2010.

SYMMONS, D. Commentary: Juvenile idiopathic arthritis--issues of definition and causation. **Int. J. Epidemiol.**, v.34, n.3, p.671-672, 2005.

TEBO, A. E.; JASKOWSKI, T.; DAVIS, K. W.; WHITING, A.; CLIFFORD, B.; ZEFT, A. *et al.* Profiling anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in patients with juvenile idiopathic arthritis. **Pediatr. Rheumatol. Online J.**, v.10, n.1, p.1-6, 2012.

THOMSON, W.; BARRETT, J. H.; DONN, R.; PEPPER, L.; KENNEDY, L. J.; OLLIER, W. E. *et al.* Juvenile idiopathic arthritis classified by the ILAR criteria: HLA associations in UK patients. **Rheumatology**, v.41, n.10, p.1183-1189, 2002.

UNIÃO NACIONAL DAS INSTITUIÇÕES DE AUTOGESTÃO EM SAÚDE (UNIDAS). **Ceará**: espera por consulta pode durar um ano. São Paulo, 2009. Disponível em: <<http://www.unidas.org.br/noticias>>. Acesso em: 30 out. 2013.

VAN DEN HAM, H. J.; JAGER, W.; BIJLSMA, J. W.; PRAKKEN, B. J.; BOER, R. J. Differential cytokine profiles in juvenile idiopathic arthritis subtypes revealed by cluster analysis. **Rheumatology**, v.48, n.8, p.899-905, 2009.

VASTERT, S. J.; DE JAGER, W.; NOORDMAN, B. J.; HOLZINGER, D.; KUIS, W.; PRAKKEN, B. J. *et al.* Effectiveness of first-line treatment with recombinant interleukin-1 receptor antagonist in steroid-naive patients with new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis: results of a prospective cohort study. **Arthritis Rheum.**, v.66, n.4, p.1034-1043, 2014.

VIOLA, S.; FELICI, E.; MAGNI-MANZONI, S.; PISTORIO, A.; BUONCOMPAGNI, A.; RUPERTO, N. *et al.* Development and validation of a clinical index for assessment long-term damage in juvenile idiopathic arthritis. **Arthritis Rheum.**, v.52, n. 7, p.2092-2102, 2005.

WEISS, J. E.; ILOWITE, N. T. Juvenile Idiopathic Arthritis. **Rheum. Dis. Clin. N. Am.**, v.33, n.3, p.441-470, 2007.

WOO, P. Systemic juvenile idiopathic arthritis: diagnosis, management, and outcome. **Nat. Clin. Pract. Rheumatol.**, v.2, n.1, p.28-34, 2006.

WOOD, P. H. N. Special meeting on nomenclature and classification of arthritis in children. In: MUNTHER, E. (Ed.). The care of rheumatic children: summarized reports of papers, discussions, and recommendations of the EULAR/WHO workshop on the care of rheumatic children, March 21-24, 1977, Oslo. **Basel: EULAR Publishers**, 1978. p.47-50.

YOKOTA, S.; KIKUCHI, M.; NOZAWA, T.; KANETAKA, T.; SATO, T.; YAMAZAKI, K. *et al.* Pathogenesis of systemic inflammatory diseases in childhood: "Lessons from clinical trials of anti-cytokine monoclonal antibodies for Kawasaki disease, systemic onset juvenile idiopathic arthritis, and cryopyrin-associated periodic fever syndrome". **Mod. Rheumatol.**, v. 20, p.1-10, 2014.



## **ANEXOS**

## Anexo A. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Caro (a) Senhor (a):

Eu, **Francisco Airton Castro da Rocha**, RG. nº 1244624, médico reumatologista do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) – UFC, estou realizando uma pesquisa, juntamente com os médicos Dra. Sâmia Araújo de Sousa Studart e Dra. Antônia Célia Castro Alcântara, com pacientes que, como seu filho (a), artrite idiopática juvenil (AIJ), intitulada **“Aspectos geoepidemiológicos na Artrite Idiopática Juvenil em uma região equatorial”**, que tem como objetivo avaliar a influência de fatores ambientais, especificamente amamentação, tabagismo materno e familiar, condição socioeconômica, escolaridade dos pais e níveis séricos de vitamina D, no quadro clínico e na gravidade da doença em pacientes com diagnóstico de AIJ. Seu filho (a) será submetido (a) a exame parasitológico (fezes), raios-X de mão e outros se necessários e coletas de sangue mensal ou a cada 2 (dois) meses (dependendo da frequência de atendimento do seu filho e conforme rotina do serviço). A quantidade de sangue coletado será de aproximadamente 1 (uma) a 2 (duas) colheres de sopa (15- 30 mL) e envolverá riscos mínimos (desconforto, inchaço, irritação e sangramento). Todo o material a ser utilizado nas coletas será descartável. Caso o exame parasitológico do seu filho (a) tenha dado presença de parasita (verme), será pedido que ele (a) tome uma medicação (albendazol e secnidazol). Albendazol e secnidazol são medicações bastante utilizadas para o tratamento contra parasitas intestinais. Essa pesquisa não levará a mudanças no atendimento dele (a), que continuará sob a responsabilidade do médico que vem acompanhando a doença dele (a). Seu (a) filho (a) será consultado

(a) pelo (a) médico (a) da pesquisa e será pedido que o (a) Senhor (a) preencha questionários, cujo preenchimento durará aproximadamente 20 (vinte) minutos, que permitam saber como seu filho (a) está e como a doença o (a) afeta. Informo ainda, que:

- ✓ O seu filho (a) tem o direito de não participar dessa pesquisa;
- ✓ O nome de seu filho (a) nem qualquer outra informação que possa identificá-lo (a) serão divulgados;
- ✓ Mesmo que o seu filho (a), tendo aceitado participar por meio do senhor (a), se por qualquer motivo, durante o andamento da pesquisa, resolver desistir, ele (a) tem toda a liberdade para retirar a participação dele (a), por meio do senhor (a);
- ✓ A colaboração e participação de seu filho (a) poderão trazer benefícios para o desenvolvimento das pesquisas científicas e para a melhoria da assistência médica;
- ✓ Essa pesquisa não apresenta riscos aos participantes;
- ✓ Não haverá nenhum gasto para o senhor (a) ou seu filho (a). O gasto com o seu transporte e do (a) seu filho (a) será pago pela pesquisa;
- ✓ O senhor (a) ou seu filho (a) não será recompensado (a) financeiramente pela sua participação na pesquisa;
- ✓ A qualquer momento poderá o senhor (a) ou seu filho (a) ter acesso aos dados dessa pesquisa;

- ✓ Em qualquer etapa do estudo, o senhor (a) ou seu filho (a) terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para o esclarecimento de eventuais dúvidas;
- ✓ Eu, Francisco Airton Castro da Rocha, estarei disponível para qualquer outro esclarecimento à Rua Professor Costa Mendes, 1608 (4º andar) - Rodolfo Teófilo ou pelo telefone: 3244-6215/ 9906-6974. A Dra. Sâmia Araújo de Sousa Studart poderá ser contactada pelos telefones: 3264-4598 ou 8803-9291 e a Dra. Antônia Célia de Castro Alcântara pelos telefones: 3366-8156 ou 8883-2874;
- ✓ O senhor (a) ou seu filho (a) tem o direito de ser mantido (a) atualizado (a) sobre os resultados parciais dessa pesquisa;
- ✓ Os resultados obtidos serão apresentados junto à comunidade acadêmica, respeitando a identidade de seu filho (a);
- ✓ Se o senhor (a) ou seu filho (a) tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HUWC – Rua Capitão Francisco Pedro 1290, Rodolfo Teófilo; fone: 3366-8589 – E-mail: [cephuwc@huwc.ufc.br](mailto:cephuwc@huwc.ufc.br).

Eu, \_\_\_\_\_ (nome do responsável legal), acredito ter sido suficientemente informado (a) a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim sobre o estudo acima. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que o gasto com o meu transporte e o do meu filho (a) será pago pela pesquisa. Concordo que meu filho (a) participe voluntariamente desse estudo e que poderei retirar o consentimento a

qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu ou meu filho (a) possa ter adquirido, ou no atendimento de meu filho (a) nesse Serviço.

Fortaleza,..... de .....de .....

\_\_\_\_\_  
Assinatura do paciente/representante legal

Data \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura da testemunha

Data \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semianalfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do responsável pelo estudo

Data \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

## Anexo B. Ficha de avaliação clínica

Data atual: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

NOME: \_\_\_\_\_

Pront.: \_\_\_\_\_ Sexo: M ( ) F ( )

Data de nascimento: \_\_\_\_\_ Idade atual: \_\_\_\_\_

Peso (kg): \_\_\_\_\_ Estatura (cm): \_\_\_\_\_

Ano do diagnóstico: \_\_\_\_\_ Idade ao diagnóstico: \_\_\_\_\_

Tempo de doença: \_\_\_\_\_

Tabagismo materno na gravidez: ausente ( ) presente ( )

número de cigarros \_\_\_\_\_ tempo (anos) \_\_\_\_\_

Tabagismo em familiares: ausente ( ) presente ( )

Quem: \_\_\_\_\_

Número de cigarros \_\_\_\_\_ tempo (anos) \_\_\_\_\_

### **MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS**

Forma clínica: oligoarticular ( ) poliarticular ( ) sistêmica ( )

indiferenciada ( ) psoriásica ( ) ARE ( )

Articulações acometidas atualmente: vide JADAS 27

Deformidades: não ( ) sim ( )

Qual articulação: \_\_\_\_\_

### **MANIFESTAÇÕES LABORATORIAIS**

FR negativo ( ) FR positivo ( ) título \_\_\_\_\_ PCR \_\_\_\_\_

FAN + ( ) padrão \_\_\_\_\_ VHS \_\_\_\_\_

Hemograma: \_\_\_\_\_

Glicemia de jejum \_\_\_\_\_ TGO \_\_\_\_\_ TGP \_\_\_\_\_ Ur \_\_\_\_\_ Cr \_\_\_\_\_

Vitamina D \_\_\_\_\_ Ca \_\_\_\_\_ FA \_\_\_\_\_ PTH \_\_\_\_\_ Fósforo \_\_\_\_\_

Parasitológico \_\_\_\_\_

**RADIOLOGIA**

Rx: mãos ( ) joelhos ( ) outros ( )

Alterações radiológicas: sim ( ) não ( )

Descrição: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**TRATAMENTO ATUAL:**

AINES \_\_\_\_\_

Corticoide \_\_\_\_\_

DMARD \_\_\_\_\_

Outros: \_\_\_\_\_

## Anexo C. Avaliação epidemiológica

Nome: \_\_\_\_\_

### 1) Paciente

Escolaridade: \_\_\_\_\_

Raça: \_\_\_\_\_

Procedência/naturalidade: \_\_\_\_\_

### 2) Irmãos

- Número: \_\_\_\_\_
- Posição na família: \_\_\_\_\_
- Escolaridade: \_\_\_\_\_
- Mesmo dormitório (época do diagnóstico): \_\_\_\_\_

### 3) Pais

- Escolaridade: \_\_\_\_\_
- Profissão: \_\_\_\_\_
- Renda familiar: \_\_\_\_\_

4) Número de moradores (diagnóstico/atualmente): \_\_\_\_\_

5) Amamentação: \_\_\_\_\_



## Anexo D. Avaliação atividade da doença (JADAS)

### JADAS 27 (Juvenile Arthritis Disease Activity Score)

1. Articulações ativas: \_\_\_\_\_
2. VAS médico: avaliação da saúde global do paciente  
(0-10) \_\_\_\_\_
3. VAS parentes: avaliação da saúde global do paciente  
(0-10) \_\_\_\_\_
4. VHS: valor (mm/h)-20 = \_\_\_\_\_

10

Valor do JADAS (somatório dos quatro itens): \_\_\_\_\_



6- Subir ou descer

da cama ou se

levantar do berço? ( ) ( ) ( ) ( ) ( )

Alimentação

Sua criança é capaz de:

7- Cortar a carne

no prato? ( ) ( ) ( ) ( ) ( )

8- Levar o copo

à boca? ( ) ( ) ( ) ( ) ( )

9- Abrir um pacote

de biscoito? ( ) ( ) ( ) ( ) ( )

Andar

Sua criança é capaz de:

10- Engatinhar? ( ) ( ) ( ) ( ) ( )

11- Subir 5 degraus? ( ) ( ) ( ) ( ) ( )

Por favor, marque qualquer dos dispositivos normalmente utilizados pelo seu filho (a) para realizar as atividades acima:

( ) Bengala ( ) Muleta ( ) Outros \_\_\_\_\_

Por favor, marque qualquer (s) dos tópicos acima descritos em que seu filho (a) necessita de ajuda por causa da doença:

( ) Modo de se vestir ou de se cuidar ( ) Alimentação

( ) Levantar-se ( ) Andar

DEVIDO SOMENTE À ARTRITE REUMATÓIDE JUVENIL

Sem qualquer dificuldade	Com alguma dificuldade	Com muita dificuldade	Incapaz de fazer	Não se aplica
-----------------------------	---------------------------	--------------------------	---------------------	---------------

Higiene

Sua criança é capaz de:

12- Lavar e enxugar

o corpo inteiro? ( ) ( ) ( ) ( ) ( )

13- Tomar banho em

banheira (entrar e sair

da banheira)? ( ) ( ) ( ) ( ) ( )

14- Entrar e sair do  
banheiro? ( ) ( ) ( ) ( ) ( )

15- Escovar os  
dentes? ( ) ( ) ( ) ( ) ( )

16- Pentear os  
cabelos? ( ) ( ) ( ) ( ) ( )

Alcançar

Sua criança é capaz de:

17- Alcançar e retirar  
um objeto pesado  
(como um livro) de  
cima da cabeça dela? ( ) ( ) ( ) ( ) ( )

18- Abaixar-se para  
pegar um pedaço de  
papel ou roupa  
do chão? ( ) ( ) ( ) ( ) ( )

19- Retirar a camisa  
vestida? ( ) ( ) ( ) ( ) ( )

20- Virar o pescoço  
para olhar sobre  
o ombro? ( ) ( ) ( ) ( ) ( )

Sem qualquer  
dificuldade      Com alguma  
dificuldade      Com muita  
dificuldade      Incapaz  
de fazer      Não se aplica

Agarrar

Sua criança é capaz de:

21- Escrever ou  
rabiscar com um  
lápiz ou caneta? ( ) ( ) ( ) ( ) ( )

22- Abrir porta de  
carro? ( ) ( ) ( ) ( ) ( )

23- Abrir frasco que  
tenha sido previa-  
mente aberto? ( ) ( ) ( ) ( ) ( )

24- Abrir e fechar torneiras? ( ) ( ) ( ) ( ) ( )

25- Empurrar uma porta previamente fechada? ( ) ( ) ( ) ( ) ( )

Tarefas e brincadeiras

Sua criança é capaz de:

26- Fazer compras? ( ) ( ) ( ) ( ) ( )

27- Entrar ou sair do carro, ônibus ou carro de brinquedo? ( ) ( ) ( ) ( ) ( )

28- Andar de bicicleta ou triciclo? ( ) ( ) ( ) ( ) ( )

29- Fazer tarefas domésticas (lavar a louça, limpar a casa, arrumar a cama)? ( ) ( ) ( ) ( ) ( )

30- Correr e brincar? ( ) ( ) ( ) ( ) ( )

Por favor, marque qualquer dos dispositivos normalmente utilizados pelo seu filho (a) para realizar as atividades acima:

( ) Assento do vaso sanitário ( ) Abridor de latas  
( ) Banheira ( ) Outros: \_\_\_\_\_

Por favor, marque qualquer (s) dos tópicos acima descritos em que seu filho (a) necessita de ajuda por causa da doença:

( ) Higiene ( ) Agarrar e abrir coisas  
( ) Alcançar ( ) Tarefas e brincadeiras

Nós também estamos interessados em se seu filho (a) tem sido afetado pela dor devido à doença.

Quanto de dor você acha que seu filho (a) teve devido à doença NA SEMANA PASSADA?

Por favor, marque na linha abaixo para indicar a severidade da dor.

---

0  
Nenhuma dor

100  
Muita dor