



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

ANTONIA CELIA DE CASTRO ALCANTARA

AVALIAÇÃO DOS PACIENTES COM ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL
ACOMPANHADOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO NO
PERÍODO DE MAIO DE 2008 A MAIO DE 2012

Fortaleza

2012

ANTONIA CELIA DE CASTRO ALCANTARA

**AVALIAÇÃO DOS PACIENTES COM ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL
ACOMPANHADOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO NO
PERÍODO DE MAIO DE 2008 A MAIO DE 2012**

Dissertação apresentada à Coordenação do Curso 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 Airton
Castro da Rocha

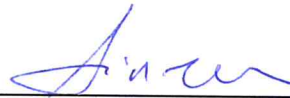
Fortaleza

2013

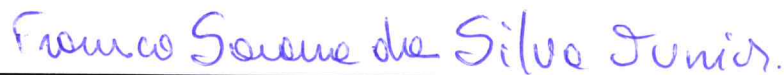
Dissertação apresentada à Coordenação do Curso de Mestrado em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

Aprovada em ____ / ____ / ____

BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Francisco Airton Castro da Rocha (Orientador)
Universidade Federal do Ceará - UFC



Prof. Dr. Francisco Saraiva da Silva Júnior
Universidade Federal do Ceará - UFC



Prof. Dr. Carlos Ewerton Maia Rodrigues
Universidade Federal do Ceará - UFC

AGRADECIMENTOS

A Deus, amparo incondicional, apoio de todas as horas.

A minha família, em especial ao meu filho, fonte inesgotável de inspiração que me incentiva a busca pela melhora do “ser” a cada dia, ao meu marido pelo companheirismo, compreensão e apoio nas horas de ausência e à minha mãe, exemplo de retidão, perseverança e disciplina.

Ao professor doutor Francisco Airton Castro da Rocha, por sua orientação não apenas nesse projeto, mas por todos os ensinamentos para a vida, pelo exemplo de determinação, competência e superação, sempre transformando os obstáculos em desafios a serem superados.

À direção geral do Hospital Universitário Walter Cantídio e ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), que autorizaram a realização deste projeto.

Aos amigos que, cada um a seu modo, apoiaram-me na finalização deste trabalho, em especial ao doutor Hermano Alexandre Lima Rocha por sua solicitude e presteza e à doutora Ana Caroline Rocha de Melo Leite, pelo apoio, disponibilidade e carinho que dedica a todos que fazem parte do Laboratório de Investigação em Osteoartropatias.

Aos funcionários dos ambulatórios de reumatologia, agradeço à disponibilidade em ajudar nesta pesquisa e ao carinho com que acolhem os pacientes, em especial à funcionária Ana Maria, exemplo de gentileza.

Às secretárias da pós-graduação, Ivone Mary Fontenele de Sousa e Rita de Cássia de Almeida Antunes, pela constante disponibilidade, carinho e atenção.

Aos pacientes e às suas mães, pelo consentimento em participar desta pesquisa e por permitirem a divulgação de seus dados. A vocês, meus mais sinceros agradecimentos.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Correlação entre os índices do DAS28 e atividade da doença	38
Tabela 2	Características gerais da população estudada	41
Tabela 3	Comparação entre as crianças com e sem deformidades na época do diagnóstico.	42
Tabela 4	Frequência geral das formas clínicas de AIJ no HUWC-UFC	43
Tabela 5	Frequência das formas clínicas (ILAR) de AIJ ao diagnóstico quanto à idade do diagnóstico e o início dos sintomas	46
Tabela 6	Características em relação às formas clínicas, sexo e à presença de anticorpos.	46
Tabela 7	Descrição do acometimento articular x subtipo clínico (ILAR)	47
Tabela 8	Manifestações extra articulares na AIJ de acordo a forma clínica ILAR	47
Tabela 9	Características em relação às métricas utilizadas para avaliação da AIJ.	48
Tabela 10	Resposta ao tratamento avaliada pelo DAS28 na AIJ	49
Tabela 11	Avaliação clínica e laboratorial conforme forma clínica	51
Tabela 12	Avaliação clínica e laboratorial conforme forma clínica	51
Tabela 13	Intensidade da dor na AIJ avaliada por Escala Visual Analógica (EVA)	52
Tabela 14	Tratamento utilizado pelas crianças da amostra estudada	55
Tabela 15	Associação entre DMARDS biológicas e não biológicas durante o estudo	55
Tabela 16	Avaliação da atividade da doença através do DAS28 nos pacientes em uso de Metotrexato e Leflunomide.	57
Tabela 17	Avaliação do uso de biológicos ao final do estudo em relação ao tratamento inicial com DMARD não biológica.	57
Tabela 18	Avaliação do perfil de dano articular (JADI AM) e incapacidade funcional de acordo com o tratamento DMARD não biológica utilizado	58
Tabela 19	Características clínicas das crianças que fizeram uso de DMARD biológica ao final do estudo	59
Tabela 20	Dados epidemiológicos comparativos para Artrite Idiopática juvenil.	62

LISTA DE FIGURAS

Gráfico 1	Distribuição da idade de início da doença entre os pacientes estudados	48
Gráfico 2	Correlação linear entre DAS28 inicial e VHS do diagnóstico	50
Gráfico 3	Valores dos índices de JADI AM na população estudada	53
Gráfico 4	Correlação entre JADI AM e número de articulações acometidas na época do diagnóstico	53
Gráfico 5	Distribuição da idade do início dos sintomas de AIJ na população em estudo	61

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIJ	Artrite idiopática juvenil
AR	Artrite reumatoide
ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
Anti-CCP	<i>Anti-cyclic citrullinated peptide antibody</i>
BIOL	Imunobiológicos
CHAQ	<i>Childhood Health Assessment Questionnaire</i>
COT	Cotovelos
DAS28	<i>Disease Activity Score 28</i>
DMARD	Drogas modificadoras da atividade da doença
DP	Desvio-padrão
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
FAN	<i>Fator Antinuclear</i>
FR	Fator Reumatoide
HLA	Antígeno Leucocitário Humano
HUWC	Hospital Universitário Walter Cantídio
IFD	Interfalangeanas distais
IFP	Interfalangeanas proximais
INF-γ	Interferon gama
ILAR	Liga Internacional de Associações de Reumatologia
IgG	Imunoglobulina G
IL1	Interleucina 1
IL2	Interleucina 2
IL6	Interleucina 6
IMC	Índice de massa corpórea
JADI	Juvenile Arthritis Damage Index – índice de dano articular na artrite idiopática juvenil
JOE	Joelhos
LFN	Leflunomide
MCF	Metacarpofalangeanas
MHC	Complexo de histocompatibilidade maior
MTX	Metotrexato

MTHFR	Metiltetrafolato redutase
NEG	Negativo
OMB	Ombros
OLIGO	Oligoarticular
PCR	Proteína C Reativa
PUN	Punhos
POS	Positivo
POLI	Poliarticular
QUA	Quadril
RANK-L	Proteína Ligante do receptor de ativação do fator nuclear k-B
RM	Ressonância magnética
SBR	Sociedade Brasileira de Reumatologia
SI	Articulação sacroilíaca
SUS	Sistema Único de Saúde
TAR	Tarso
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
Th1	Linfócitos T Helper 1
TNFa	Fator de Necrose Tumoral alfa
TOR	Tornozelos
UFC	Universidade Federal do Ceará
VHS	Velocidade de Hemossedimentação

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
1.1	Considerações gerais	13
1.2	Aspectos históricos e as diferentes classificações	13
1.3	Aspectos epidemiológicos e etiopatogênicos	17
1.3.1	Epidemiologia	17
1.3.2	Fatores genéticos e ambientais	17
1.3.3	O papel das citocinas na AIJ	18
1.4	Aspectos clínicos e diagnósticos	19
1.4.1	Alterações clínicas	19
1.4.2	Alterações laboratoriais	21
1.4.3	Alterações em exames de imagem	23
1.4.4	Os diferentes subgrupos	23
1.4.5	Diagnósticos diferenciais	28
1.5	Aspectos prognósticos e terapêuticos	28
1.5.1	Avaliação da Qualidade de vida	33
2	OBJETIVOS	33
2.1	Objetivo principal	33
2.2	Objetivos secundários	33
3	PACIENTES E MÉTODOS	34
3.1	Delineamento	34
3.2	Critérios de inclusão	34
3.3	Critérios de exclusão	35
3.4	Coleta dos dados	35
3.5	Análise estatística	38
4	RESULTADOS	40
4.1	Características sócio epidemiológicas e de classificação	40
4.2	Características clínicas e laboratoriais	40
5	DISCUSSÃO	59
5.1	Aspectos epidemiológicos	59
5.2	Aspectos clínicos e laboratoriais	60
5.3	Aspectos terapêuticos	64

6	CONCLUSÕES	68
	REFERÊNCIAS	69
	APÊNDICES	78
	ANEXOS	90

RESUMO

Artrite idiopática juvenil é a doença crônica mais comum da infância nos países do hemisfério Norte e na Europa. No Brasil, há poucos estudos epidemiológicos específicos sobre a doença. Esse é o primeiro estudo no Nordeste brasileiro que descreveu o perfil clínico, a resposta ao tratamento com drogas não biológicas e biológicas e eventos adversos dos pacientes com esse diagnóstico. Critério de exclusão consistiu no diagnóstico de artrite crônica de outra causa definida. Duas avaliações com intervalo médio de 37 meses foram realizadas: a primeira no início do estudo; a segunda ao final, onde foi pesquisado tratamento utilizado, avaliação de atividade de doença pelo DAS28 (Disease Activity Score), avaliação funcional pelo CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire) e de dano articular pelo JADI AM (The modified Juvenile Arthritis Damage Index). Setenta e quatro pacientes foram selecionados, 05 foram excluídos devido diagnóstico alternativo de artrite crônica. Sessenta e nove foram seguidos: 46 meninas e 23 meninos. Quarente e sete (68,1 %) procedia da capital, 48 (69,5 %) residia com ambos os pais. A idade média no início dos sintomas foi de $7,89 \pm 3,5$ anos, a idade média do diagnóstico definitivo $9,70 \pm 3,9$ anos e o intervalo de tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico definitivo 12 meses (min 01, máx. 60). Na época do diagnóstico definitivo, o número médio de articulações ativas foi $7,7 \pm 4,7$; manifestação extra-articular ocorreu em 43 (62,3 %) e deformidade articular em 16 (23 %); VHS estava elevado em 68 (98,5 %); 08 (11,5 %) apresentavam FAN reagente e 16 (23,1 %) fator reumatoide positivo. De acordo com a classificação da ILAR:23 (33,3 %) apresentou o subtipo poli articular soronegativo, 13 (18,8 %) poli articular soropositivo, 18 (26,0 %) oligo-articular: 08 (11,6 %), persistente e 10 (14,5 %), estendido; 10 (14,5 %) sistêmico, 04 (5,8 %) relacionado à entesopatia e 01 (1,4%) a forma psoriática. O grupo com deformidade apresentou maior intervalo de tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico definitivo ($p=0,04$) e mais articulações ativas no diagnóstico comparado ao grupo sem deformidade ($p=0,008$). A média do DAS28 no início foi $5,42 \pm 0,77$ e no final $3,25 \pm 1,42$. O tempo de doença médio ao final do estudo foi de $12,4 \pm 6,2$ anos. Em 21,97 % CHAQ foi igual a zero. Dezenove (27,5 %) pacientes apresentou JADI AM > 0 . Durante o estudo 50,7 % utilizou anti-inflamatório não esteroidal, 17,3 % corticoide intra-articular, 82,6 % Metotrexato (MTX), 62,3 % Leflunomida (LFN), 28,9 % etanercepte, 5,7 % adalimumabe. Monoterapia com MTX não sustentou baixa atividade de doença na maioria dos pacientes; LFN foi uma opção terapêutica segura e eficaz à monoterapia com MTX antes de iniciar terapia biológica. Etanercepte foi o biológico mais utilizado após falha com não biológicos. A estratégia de tratamento adotado reduziu a dor e o desconforto e contribuiu para melhoria da qualidade de vida das crianças.

Palavras-chave: artrite idiopática juvenil, ILAR, CHAQ, DAS, JADI-AM epidemiologia, tratamento, leflunomide, etanercepte, eficácia, segurança.

ABSTRACT

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the most common chronic disease of childhood in USA and Europe. In Brazil, there are few epidemiological studies on the specific disease. This is the first study in Northeast Brazil who described the clinical profile, response to treatment with biological drugs and non-biological drugs and adverse events in JIA. Exclusion criteria were secondary causes of chronic arthritis. Two reviews with an average interval of 37 months were conducted: the first at baseline, the second at the end, which was researched treatment given, assessment of disease activity through DAS28 (Disease Activity Score), functional assessment by the CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire) and joint damage by JADI AM (The Modified Juvenile Arthritis Damage Index). Seventy-four patients were enrolled and 05 were excluded because alternative diagnosis of chronic arthritis. We followed sixty-nine: 46 girls and 23 boys. Forty-seven (68.1%) came from the capital, 48 (69.5%) lived with both parents. The mean age at onset was 7.89 ± 3.5 years, the average age of definitive diagnosis 9.70 ± 3.9 years and the time interval between the onset of symptoms and definitive diagnosis 12 months (01-60). At the time of definitive diagnosis, the average number of active joints was 7.7 ± 4.7 , extra-articular manifestations occurred in 43 (62.3%) and joint deformity in 16 (23%), ESR was elevated in 68 (98.5%). The rheumatoid factor was positive in 16 (23.1%) and the Fan in 08 (11.5%). According to the ILAR classification: 23 (33.3%) had polyarticular negative rheumatoid factor, 13 (18.8%) polyarticular positive rheumatoid factor, 18 (26.0%) as oligoarticular (08 persistent and 10 extended), 10 (14.5%) as systemic, 04 (5.8%) with arthritis associated to enthesitis and 01 (1.4%) as psoriatic arthritis. The deformity group showed greater time interval between onset of symptoms and definitive diagnosis ($p=0.04$) and more active joints at diagnosis compared to those without deformity ($p=0.008$). The mean DAS28 at the beginning was 5.42 ± 0.77 and 3.25 ± 1.42 at the end. The mean duration of disease at study was 12.4 ± 6.2 years. In 21.97%, CHAQ was zero. Nineteen (27.5%) patients presented JADI AM > 0. During the study, 50.7% used NSAIDs, 17.3%, intraarticular steroid, 82.6% Methotrexate (MTX), Leflunomide (LFN) 62.3%, 28.9% etanercept, 5.7% adalimumab. MTX monotherapy do not sustained low disease activity in most patients; LFN was a safe and effective therapeutic option to MTX monotherapy before initiating biologic therapy. Etanercept was the most widely used biologic after failure with non-organic. The strategy adopted treatment reduced pain, discomfort, and contributed to improving the quality of life of children.

Keywords: juvenile idiopathic arthritis, ILAR, DAS 28, CHAQ, JADI AM, epidemiology, treatment, leflunomide, etanercept, efficacy, safety

1 INTRODUÇÃO

1.1 Considerações iniciais

O termo artrite idiopática juvenil (AIJ) é uma definição que engloba um grupo heterogêneo de doenças inflamatórias que acomete crianças e jovens, com início dos sintomas até os dezesseis anos e duração superior a seis semanas (PRUDENCE; BOWER, 2002). Nos países do hemisfério Norte e Europa é a forma mais comum de artrite infantil e a doença crônica mais comum na infância (SAURENMANN *et al.*, 2007). No Brasil, apesar da ausência de estudos epidemiológicos específicos, parece ocupar o segundo lugar em incidência de doença ósteo-articular na infância, suplantada apenas pela febre reumática (ALVES MEIRA *et al.*, 1995).

A AIJ está relacionada a aumento de mortalidade, significativa morbidade, incapacidade funcional e restrição da participação em sociedade. Além das sequelas físicas que podem se perpetuar ao longo da vida adulta, sequelas emocionais relacionadas à doença e ao tratamento crônico impactam na qualidade de vida da criança e de seus familiares.

O diagnóstico das doenças reumáticas na infância requer elevada habilidade clínica para reconhecer sinais e sintomas precoces, distinguindo características mecânicas das inflamatórias através de exame físico e anamnese detalhada, direcionando uma avaliação complementar adequada. A assistência ao paciente deve basear-se em um modelo multiprofissional, com abordagem não-farmacológica e o tratamento farmacológico deve ser individualizado de acordo com riscos e critérios de prognóstico de cada doente.

O tratamento farmacológico inclui medidas sintomáticas como os anti-inflamatórios não-esteroidais e os corticosteroides. As chamadas drogas modificadoras da doença (DMARDS), como o Metotrexato e a Leflunomida, bem como os medicamentos ditos biológicos, representam o segundo grupo. É necessário suporte psicológico, fisioterapia e/ou terapia ocupacional e, ocasionalmente, cirurgias para correção de deformidades (BUENO *et al.*, 2007).

1.2 Aspectos históricos e as diferentes classificações

Estudos paleontológicos demonstrando alterações em esqueletos humanos do Egito antigo semelhantes às vistas em pacientes com artrite reumatoide sugerem que a doença é secular. Entretanto, a caracterização clínica da AIJ como doença específica é relativamente recente, com as primeiras descrições datando do século XIV (ENTEZAMI *et al.*, 2011). A primeira descrição de sinais e sintomas de artrite em criança é atribuída a Thomas Phaire, em 1545, no seu livro “boke of children” (WOOD, 1977), entretanto a primeira série de casos com descrição detalhada da artrite em crianças foi publicada por Cornil em 1864 (WOOD, 1977). Apenas em 1896, Sir George Frederic Still especificamente chamou atenção para a existência de mais de uma forma de apresentação da artrite infantil e descreveu as peculiaridades da febre e a ocorrência de retardo do crescimento nas crianças afetadas por essa doença (FARROW, 2006).

Uma plethora de nomes tem sido utilizada para descrever as manifestações articulares na infância e diversas classificações têm sido propostas. Em 1977, o Colégio Americano de Reumatologia (ACR) publicou os primeiros critérios para classificação da artrite na infância, denominando-a de Artrite Reumatoide Juvenil – ARJ (BREWER; BASS; BAUM, 1977). Em 1978, a Liga Europeia contra o Reumatismo (EULAR) propôs o termo Artrite Crônica da Infância – ACI (WOOD, 1977). Embora as classificações possuíssem aspectos de conceito semelhantes como o fato de em ambas a idade de início ser menor ou igual a dezesseis anos e ser necessária a exclusão de outras doenças, as classificações diferiam quanto ao critério de duração da artrite para o estabelecimento do diagnóstico: O ACR preconizava pelo menos seis semanas enquanto o EULAR, pelo menos três meses. Essas variações contribuíram para a dificuldade na comparação de dados epidemiológicos, uma vez que as duas classificações eram usadas por diferentes grupos.

A classificação de 1977 do ACR definia artrite, duração e idade de início dos sintomas, bem como necessidade de exclusão de outras doenças, como critérios diagnósticos. A definição da idade de início como menor ou igual a 16 anos apoiava-se na observação prática dos especialistas norte-americanos e não nas variações biológicas da doença. Os três padrões de início eram definidos como: oligoarticular, poli articular e sistêmico de acordo com o número de articulações acometidas nos primeiros seis meses do início da doença e com a presença de sintomas sistêmicos. A classificação do EULAR englobava os mesmos subtipos de início definidos pelo

ACR. Os critérios diagnósticos incluíam: artrite com início antes dos 16 anos e com duração de pelo menos três meses, além da exclusão de outras enfermidades como artrites infecciosas e anormalidades não reumáticas específicas. Interessante notar que na classificação do EULAR estavam incluídas a espondilite anquilosante juvenil, a artropatia psoriática e as artropatias associadas às doenças inflamatórias intestinais, excluídas na classificação do ACR (PETTY, 2004; STOLL *et al.*, 2008).

Em 1995, uma tentativa de unificar a nomenclatura foi feita pela Liga Internacional contra o Reumatismo (ILAR), hoje denominada Liga Internacional de Associações de Reumatologia, que propôs uma nova classificação, não pretendendo abranger todas as artropatias juvenis, mas evitando superposição entre as categorias. Nessa nova classificação denominou-se AIJ toda forma de artrite crônica da infância, com duração de mais de seis semanas, sem causa identificada. A classificação da ILAR passou por revisões em 1997, 2001 e 2004. Na revisão mais recente, proposta em Edmonton, no Canadá, em 2004, houve refinamento dos critérios de exclusão da doença na tentativa de aumentar a especificidade dos critérios. Como em qualquer classificação fundamentada em critérios clínicos é razoável supor que surjam modificações à medida que se avance no conhecimento da etiopatogênese e mesmo na caracterização da expressão fenotípica das artrites crônicas na infância. Saliente-se que as classificações, apesar de costumeiramente serem utilizadas com esse propósito, não se destinam a servir como base exclusiva para tomada de decisão clínica, pois apenas os critérios de classificação são considerados. Dessa forma, utilizá-las como único parâmetro para diagnóstico clínico, especialmente em casos iniciais de AIJ, pode conduzir a erro diagnóstico e, mais relevante, de condução clínica do caso (PETTY *et al.*, 2004).

Desde 2004, de acordo com a ILAR, o termo AIJ compreende 07 subgrupos, a saber: 1- Oligoarticular persistente, quando há acometimento de até quatro articulações durante toda a sua evolução; 2- Oligoarticular estendida, se após seis meses de doença há extensão da artrite para cinco ou mais articulações. Crianças com psoríase, história familiar de psoríase ou doença associada ao HLA B27 são excluídas dessa categoria, assim como aquelas com fator reumatoide positivo e os meninos HLA B27 positivos com doença iniciada após os oito anos de idade; 3- Poliarticular, onde ocorre envolvimento de mais de quatro articulações durante os seis primeiros meses da doença, na ausência de fator reumatoide; a saber: forma

poliarticular soronegativa, ou com pesquisa de fator reumatoide positiva em pelo menos duas ocasiões, com, no mínimo três meses de intervalo, dita forma poliarticular soropositiva. 4- Sistêmica, em crianças com artrite de qualquer número de articulações com documentação de febre quotidiana por pelo menos duas semanas e pelo menos uma das características seguintes: rash típico, linfadenomegalia generalizada, hepato e/ou esplenomegalia, serosite. 5- Psoriática, quando há artrite associada à psoríase ou a pelo menos duas das seguintes características: dactilite; alterações ungueais (“nail-pitting” ou onicólise); história familiar de psoríase confirmada por dermatologista em pelo menos um parente de primeiro grau. A presença de artrite sistêmica ou pesquisa positiva para o fator reumatoide exclui o paciente dessa categoria. 6- Relacionada à entesite, definida como artrite e/ou entesite (dor na inserção de tendão, ligamento, cápsula articular ou fáscia ao osso) associada a pelo menos dois dos seguintes critérios: a- sacroileíte, caracterizada por dor ou desconforto em articulações sacroilíacas ou lombalgia de caráter inflamatório ou ambos; b- presença de HLA; c- uveíte anterior aguda e sintomática (ex. dor, vermelhidão, fotofobia); d- artrite em menino, com início após os 6 anos; e- história familiar, em parente de primeiro grau e confirmada por médico, de espondilite anquilosante, entesite relacionada a artrite, artrite reativa, doença inflamatória intestinal com sacroileíte ou uveíte anterior aguda. Pacientes com psoríase ou história familiar de psoríase confirmada por dermatologista em parente de primeiro ou segundo grau devem ser excluídos dessa categoria. 7- Outras artrites (indiferenciada): Inclui as artrites que, por alguma razão, não preenchem critérios para uma categoria específica ou preenchem critérios para mais de uma delas. As artrites reativas não estão incluídas na classificação do ILAR, uma vez que, na maioria das vezes, elas têm causa conhecida, não sendo, portanto, idiopáticas. As artrites das doenças inflamatórias intestinais não são descritas separadamente do grupo das artrites relacionadas a entesites. Na determinação da forma de início, cada articulação é contada separadamente, exceto as juntas da coluna cervical, carpo e tarso, que são contadas como apenas uma articulação (PETTY *et al.*, 2004).

1.3 Aspectos epidemiológicos e etiopatogênicos

1.3.1 Epidemiologia

A maioria das publicações relacionadas à AIJ avaliaram populações caucasianas norte americanas ou europeias e mostraram que há uma diferença de incidência e prevalência em relação às populações não caucasianas, sugerindo que o risco da doença pode sofrer variações significativas de acordo com a etnicidade da população estudada (ELLIS; MUNRO; PONSONB; 2010). Há estudos que demonstram uma maior prevalência em países nórdicos do que em países como a Costa Rica, próximos a linha do Equador (ARGUEDAS *et al.*, 1998). Nos Estados Unidos, as taxas de prevalência variam de 7 a 400 / 100.000 crianças por ano e a incidência de 0.8 a 23 / 100.000 crianças por ano (OEN; CHANG, 1996). No Brasil e América do Sul, não é do nosso conhecimento que haja estudos populacionais de prevalência e incidência em AIJ publicados. Nos últimos cinco anos, no Brasil, dois estudos de coorte abordaram o tema AIJ (FERNANDES, 2007; SANTOS, 2010).

1.3.2 Fatores genéticos e ambientais

Embora a etiopatogênese seja complexa e em boa parte desconhecida, alterações no equilíbrio da imunidade e autoimunidade parecem estar fortemente envolvidas nas causas da doença. Há diversos desafios na identificação dos marcadores genéticos para AIJ, incluindo a heterogeneidade genética, a penetrância incompleta e a herança poligênica.

Estudos recentes têm mostrado forte influência genética em determinadas áreas geográficas com predomínio de diferentes subtipos de AIJ em grupos étnicos variados, sugerindo, por exemplo, maior risco relativo de desenvolvimento de AIJ em crianças residentes em uma mesma região, mas com uma descendência comum europeia em detrimento daquelas com descendência asiática ou negra (SAURENMANN *et al.*, 2007).

Eventos físicos e psicológicos estressantes do cotidiano, infecções prévias, incluindo as intrauterinas, além de tabagismo materno, são suspeitos de contribuir na patogênese multifatorial da AIJ, podendo estar relacionados como “gatilhos” para o início da doença em indivíduos geneticamente susceptíveis, modulando desta forma o curso da doença (CHANTLER; TINGLE; PETTY, 1985). Várias infecções relacionadas aos vírus da Hepatite B e C, da Influenza, da Rubéola, Parvovírus B19, Coxsackie vírus, Epstein Barr, Citomegalovírus, Varicela zoster e Vírus da

imunodeficiência humana (HIV) têm sido relacionadas ao desenvolvimento de artrite, na maioria das vezes transitória (BERKUN; PADEH, 2010). Variações sazonais têm sido descritas, como o aumento de incidência de AIJ subtipo sistêmico no verão, sugerindo alguma relação entre aumento de infecções e o aparecimento da doença (GARE; FASTH, 1992). A interpretação de estudos sobre o papel do ambiente na AIJ é um desafio não só pela heterogeneidade das doenças englobadas na AIJ, mas também pelas mudanças nas classificações e nas diferenças entre as terminologias utilizadas nos últimos anos (BERKUN; PADEH, 2010).

1.3.3 O papel das citocinas na AIJ

Vários estudos experimentais com animais fundamentam a participação das citocinas em artrites crônicas. Camundongos geneticamente modificados que não expressam o gene da interleucina IL-1 β , por exemplo, desenvolvem artrite erosiva crônica em resposta a estímulo artritogênico (SAIJO *et al.*, 2002). Por outro lado, animais com deficiência do antagonista do receptor de IL-1, que teriam maior atividade biológica dessa citocina, desenvolvem autoimunidade e artrite espontânea (HORAI *et al.*, 2000).

Entretanto, o maior impacto na compreensão do papel de citocinas em artrites crônicas é representado pela relevância dos estudos com o fator de necrose tumoral (TNF) – α . A descrição de que o TNF- α está presente em modelos experimentais de artrite, com a evolução desses modelos associada ao aumento dos níveis dessa citocina foi marcante. Posteriormente, os achados em modelos experimentais foram atestados na doença humana e o emprego de compostos bloqueadores do TNF- α na prática clínica, com resultados satisfatórios e com aceitável segurança, corroborou a fundamental importância dessa citocina na artrite reumatoide (BRENNAN *et al.*, 1989; MAINI; FELDMANN; 2007)

Embora os achados experimentais e clínicos tenham sido primordialmente realizados em pacientes com artrite reumatoide, o mesmo pode ser dito para a fisiopatologia e mesmo tratamento da AIJ. A rigor, o aumento do nível de citocinas, no sangue periférico e no líquido sinovial, reflete, pelo menos em parte, o desenvolvimento do processo inflamatório articular. Admite-se, embora ainda não tenha uso clínico, que o acompanhamento do nível sérico dessas proteínas venha a ser útil no monitoramento da atividade de doença (PHAROAH *et al.*; 2006). Além do TNF- α , outras citocinas como a IL-6 têm seus níveis elevados no líquido sinovial de

pacientes com AIJ em atividade e parecem estar associados às comorbidades e gravidade da AIJ, contribuindo para o déficit pondero-estatural observado nessas crianças (GASPARI, 2011).

Os dados brevemente mencionados acima têm respaldo na prática clínica do tratamento da AIJ, de tal sorte que compostos anti-TNF como o etanercepte, um receptor solúvel anti-TNF, e anticorpos monoclonais como o adalimumabe e o infliximabe podem ser usados no tratamento desses pacientes (HASHKES; UZIEL; LAXER, 2010). Mais recentemente, o emprego do anticorpo anti-IL-6 e do receptor solúvel do bloqueador de co-estimulação dessa proteína, denominado abatacepte, demonstraram benefício clínico em pacientes com AIJ (RUPERTO *et al.*, 2008, 2010). É importante destacar, entretanto, que o benefício que esses compostos anti-citocinas, ditos biológicos, no tratamento da AIJ, a exemplo de outras artropatias, é alcançado quando usado em combinação a uma DMARD não-biológica como o Metotrexato ou Leflunomida. A rigor, seu emprego está indicado quando o paciente é considerado refratário ao tratamento com uma DMARD não-biológica, no intuito de minimizar eventos adversos e custos.

1.4 Aspectos clínicos e diagnósticos

1.4.1 Alterações clínicas

O diagnóstico da AIJ é considerado como de exclusão, portanto faz-se necessário excluir outras hipóteses plausíveis, particularmente doenças infecciosas e neoplásicas, bem como a febre reumática, a fim de que se confirme o diagnóstico de AIJ. Atualmente, ainda não há marcadores laboratoriais específicos. Os sintomas iniciais podem ser comuns a outras patologias e existe grande variabilidade no quadro clínico. Desta forma, o diagnóstico correto depende não apenas de uma minuciosa avaliação e história clínica, mas também do seguimento prospectivo do paciente. (GOWDIE; TSE, 2012).

A manifestação clínica mais frequente na AIJ é a artrite, que pode ser definida pela presença de edema articular ou pela limitação de mobilidade de uma articulação associada a desconforto durante mobilização de um membro, uma vez que o componente doloroso da artrite pode ser muitas vezes pouco intenso (PETTY *et al.*, 2004). A própria caracterização e a manifestação da dor na criança são complexas,

individuais, sofrem influência de vários fatores e estão relacionadas com o tipo e o grau de atividade diária da criança, contribuindo para evolução da artrite e surgimento de deformidades articulares. Atrofia muscular, alterações na marcha, contraturas, fraqueza muscular e micrognatia, esta última associada ao comprometimento do núcleo de ossificação da mandíbula, são alterações indiretas, que podem ocorrer precocemente e devem ser pesquisadas (MARZAN; SHAHAM. 2012).

Manifestações extra-articulares, como a uveíte, ocorrem de forma diversa e têm sua frequência associada a alguns subtipos clínicos de apresentação da doença. De uma forma geral a apresentação ocular mais comum é o acometimento anterior, com inflamação da íris (iridociclite), coroide e corpo ciliar. Em cerca de 90% dos casos de uveíte, o pico de incidência é nos quatro primeiros anos de doença. Caracteristicamente é assintomática no início, portanto deve -se motivar a avaliação oftalmológica de rotina, no intuito de tentar diagnosticar o mais precocemente possível a ocorrência de uveíte, uma vez que existe o risco de comprometimento permanente da visão. Em até 75% dos pacientes, apresenta-se como bilateral, com acometimento ocular simultâneo, tipicamente após o início da artrite, em um espaço de tempo variável de semanas a décadas, com média de dois anos. A presença de FAN, idade menor que seis anos e o subtipo oligoarticular parecem ser fatores de risco independentes. Há maior prevalência no sexo feminino (CARVOUNIS *et al.*, 2005).

Distúrbios de crescimento são de natureza multifatorial. A rigor, estão associados à maior gravidade clínica com prolongada atividade da doença e aumento da liberação de citocinas pró-inflamatórias. São mais comuns em pacientes cuja doença se iniciou em idade tenra (abaixo de cinco anos, por exemplo) e houve necessidade do uso de corticoides por tempo prolongado, particularmente em doses superiores a 5mg/m²/dia. Corticoterapia prolongada associada ao comprometimento nutricional pode levar a forte desaceleração e mesmo interrupção do crescimento (GASPARI *et al.*, 2011). Esses transtornos variam desde um retardo de crescimento geral a distúrbios locais e redução do crescimento de uma área afetada pela artrite, como caso da micrognatia relacionada ao acometimento da articulação têmporo-mandibular. Muitas vezes crianças pequenas têm dificuldade em descrever os sintomas subjetivos de uma área específica. Dessa forma, sinais clínicos de uma disfunção mandibular, como redução da amplitude de abertura da boca, crepitações na articulação têmporo-mandibular e restrição dos movimentos horizontais são

importantes para identificação mais precoce do envolvimento dessa articulação (BRETON *et al.*, 2012). Cabe destacar, pela gravidade, o envolvimento da articulação atlanto-axial, o qual pode comprometer seriamente a região cervical, com possibilidade de intervenção cirúrgica para estabilização, caso haja risco de invaginação vertebro-basilar (ELHAI *et al.*, 2013).

Outra alteração encontrada em crianças de todos os subgrupos de AIJ é o baixo índice de massa óssea, seja na forma de uma perda patológica ou a falta do pico de aumento da massa óssea na adolescência. Deficiências nutricionais, representadas pelo baixo consumo de cálcio e baixo índice de reposição de vitamina D, redução da atividade física, liberação de citocinas pró-inflamatórias TNF- α e IL-6 associadas ao aumento de reabsorção óssea e utilização de medicamentos osteopenizantes como corticoides, contribuem para que estes pacientes tenham um alto risco de osteoporose na idade adulta (STAGI, 2010). Estudos recentes sugerem que crianças sem o controle efetivo da atividade inflamatória, especialmente nos subtipos poliarticular e sistêmico possuem um risco significativo de fraturas vertebrais. Fatores associados incluem alta atividade da doença, índice de massa corporal (IMC) elevado e exposição recente e elevada a glicocorticoides (MARKULA *et al.*; 2012).

1.4.2 Alterações laboratoriais

Não há exame laboratorial específico para o diagnóstico de AIJ. As anormalidades laboratoriais refletem, principalmente, a extensão da resposta inflamatória. Mais comumente nos subgrupos poliarticular e sistêmico, elevação da velocidade de hemossedimentação (VHS) e/ou da proteína C reativa (PCR), além de trombocitose, podem estar presentes. A anemia pode ocorrer em todas as formas de AIJ, estando mais pronunciada nos subgrupos: sistêmico e poliarticular. Normalmente, a anemia é típica de doença crônica, caracterizada como normocítica / normocrômica, podendo haver componente carencial, quando ocorre hipocromia. Encontram-se baixos níveis de ferro sérico e baixa capacidade de ligação de ferro com estoques normais de hemossiderina (GOWDIE; TSE, 2012). Ferritina sérica pode estar elevada, refletindo a atividade inflamatória. Especificamente, no início da AIJ sistêmica, níveis muito elevados de ferritina sérica podem estar relacionados a complicações como a síndrome de ativação macrofágica (ou hemofagocitose secundária) (RAVELLI *et al.*, 2012).

Leucocitose, com predominância de polimorfo nucleares, é mais comum na forma de início sistêmico. A contagem de leucócitos varia em geral de 15 a 25.000 células/mm³, mas pode chegar a 50.000 células/mm³. Nas outras formas de início da doença, geralmente não há leucocitose. Trombocitopenia não é um achado esperado em AIJ, mas, se for encontrada, deve-se descartar lúpus eritematoso sistêmico (LES) ou neoplasias como leucemia linfóide aguda. Os níveis séricos das imunoglobulinas podem estar elevados, refletindo ativação policlonal. Em geral, não há alteração dos níveis séricos do complemento. Deve ser alertado que a presença de elevação de títulos de anticorpos anti-estreptococos não constitui em absoluto diagnóstico de febre reumática e pode ocorrer em pessoas sem doença alguma, bem como em portadores de AIJ. Assim, o quadro clínico geral é que deve subsidiar o diagnóstico, não podendo ser descartada AIJ ou febre reumática com base apenas nos níveis de anticorpos anti-estreptococos (GOWDIE; TSE, 2012).

Dentre as alterações laboratoriais, a positividade do FAN é relativamente frequente, havendo relatos de ocorrerem 50% a 80% dos casos, quando se trata de meninas, com o subtipo oligoarticular e apresentação articular assimétrica (RAVELLI *et al.*, 2001). A presença de fator reumatoide IgM é incomum, encontrado em menos de 5% dos casos, predominantemente em adolescentes com o subtipo poliarticular e está associada com pior prognóstico de dano articular. A identificação de anticorpos anti-peptídeos cíclicos citrulinados tem ainda um papel limitado na AIJ, sendo necessário maior número de estudos para definir a real prevalência deste marcador e a relação com maior probabilidade de lesão articular (GILLIAM *et al.*, 2008; OMARA *et al.*, 2012).

O estudo do líquido sinovial mostra um fluido de características inflamatórias, com contagens de glóbulos brancos que variam de 41.000 a 100.000 células / mm³ e faz parte da investigação diagnóstica diferencial no caso de acometimento monoarticular (AMARIGLIO *et al.*, 2011).

1.4.3 Alterações em exames de imagem

Alterações radiográficas são comuns no curso da doença. Embora a radiografia continue sendo a referência padrão de estudo de imagem para avaliar a destruição articular em AIJ, estratégias terapêuticas modernas criaram uma crescente

necessidade de um padrão de avaliação radiográfico sensível e confiável para avaliação do valor potencial destas drogas em prevenir dano articular estrutural na AIJ (DAMASIO *et al.*, 2010). Nesse contexto, ganham importância a ultrassonografia e a ressonância magnética, uma vez que podem permitir a detecção mais precoce de algumas alterações. A tomografia computadorizada (CT) e a cintilografia óssea também são úteis para auxiliar em diagnósticos diferenciais (BRETON *et al.*, 2012).

Alterações precoces incluem edema de partes moles periarticular, osteopenia justa articular, alargamento do espaço articular e neoformação óssea periosteal. Ao contrário dos adultos, erosões ósseas são achados tardios porque a maior parte da cartilagem nas articulações em crescimento não é calcificada e a visualização de erosões só é possível após a calcificação da cartilagem. Cerca de 20 a 70% dos pacientes podem apresentar anormalidades radiográficas na coluna cervical. Fusão das articulações apofisárias é a alteração mais frequente, principalmente ao nível de C2 e C3. Subluxação atlanto-axial é um achado comum nas formas mais graves (LAIHO *et al.*, 2002).

As alterações radiográficas nas articulações sacroilíacas em crianças são difíceis de interpretar por causa da epífise aberta nas articulações sacroilíacas, mas ressonância magnética pode ser utilizada para avaliar crianças com características clínicas de sacroileíte (MALATTIA *et al.*, 2010).

1.4.4 Os diferentes subgrupos

De uma forma geral, a AIJ possui uma distribuição bimodal, com um pico de incidência entre um e três anos e outro pico entre onze e doze anos. Os subtipos, entretanto, têm diferentes características de idade de início. A oligoartrite ocorre com maior frequência em crianças mais novas, com pico de incidência entre 01 e 03 anos, enquanto o subtipo relacionado à entesite e o poliarticular fator reumatoide positivo são mais comuns em crianças a partir dos nove anos (HORNEFF; BURGOS-VARGAS; 2009).

A forma sistêmica de AIJ, eventualmente chamada de Doença de Still, ocorre em 2 a 17% das crianças com AIJ, sem predomínio de sexo ou idade. Pronunciada ativação da imunidade inata, aparentemente com destaque para aumento na liberação de IL-1, IL-6 e IL-18 e a ausência de associação consistente com os antígenos leucocitários humanos conduzem à hipótese de uma doença

poligênica auto inflamatória. Picos diários de febre elevada (39°C), rash eritematoso evanescente macular ou maculo - papular, descrito caracteristicamente como cor de salmão, mialgia e dor abdominal intensa podem ocorrer. A artrite periférica é geralmente poliarticular e simétrica, aparece em cerca de 50 % das crianças após 03 a 12 meses do início da febre, mas pode estar ausente no início da doença. Outros achados sistêmicos incluem linfadenomegalia, hepatomegalia e/ou esplenomegalia, serosite e anemia. Em geral, a linfadenopatia é generalizada, ocorre em 50 a 75% dos pacientes mais graves e os linfonodos são móveis, indolores e bem delimitados. A pericardite, detectada em até 36% dos pacientes submetidos ao exame ecocardiográfico, na maioria das vezes é subclínica, raramente produzindo tamponamento cardíaco. Miocardite é menos comum e mais grave. Por razões desconhecidas, as crianças com AIJs são mais suscetíveis a desenvolver uma complicação grave, em cerca de 05 a 08% dos pacientes, chamada síndrome de ativação macrofágica (MAS). Uma forma de linfo-hemofagocitose reativa caracterizada pelo aparecimento repentino de febre contínua, pancitopenia, hepatomegalia, insuficiência hepática, coagulopatia com manifestações hemorrágicas, sintomas neurológicos, elevação das transaminases e de triglicerídeos, hipofibrinogenia, aumento acentuado das concentrações de ferritina (> 10.000 g/ml) e queda da albumina, associados a baixos níveis de VHS. O acometimento pulmonar na criança com AIJ é raro. A fibrose pulmonar intersticial difusa ocorre em um pequeno número de pacientes e pode preceder outras evidências da doença. Pneumonite ou derrame pleural podem ocorrer associados com cardite ou serem assintomáticos e detectados ocasionalmente, pela radiografia de tórax. Acometimento valvar e insuficiência hepática fulminante são eventos raros, mas têm sido relatados. Em geral, o curso clínico é altamente variável. Em metade dos pacientes, a doença é mais comumente monocíclica com surtos seguidos por intervalos de remissão. A artrite costuma ceder quando os sintomas sistêmicos são controlados. Em longo prazo, o prognóstico da maioria desses pacientes geralmente é bom. Na outra metade dos pacientes, a doença segue um curso incessante. Diferenças nas manifestações clínicas, evolução e resposta à terapia sugerem que a AIJ forma sistêmica possa representar uma síndrome ao invés de uma só doença. Há, além disso, os doentes que apresentam exatamente as mesmas características sistêmicas observadas na AIJ sistêmica, mas nunca desenvolvem artrite. Este subgrupo de doentes é hoje órfão de qualquer definição de apresentação clínica. As características clínicas sistêmicas

sugerem que eles têm uma doença fortemente relacionada com a AIJ sistêmica, apesar da falta de artrite. Este tipo de pacientes é de fato incluído na definição de doença de Still do adulto, em que a presença de artrite não é necessária para o diagnóstico (MARTINI, 2012).

O subtipo oligoarticular é a mais comum das formas apresentações de AIJ, definida como a artrite que se inicia com o envolvimento de até quatro articulações. Predomina em crianças com menos de 05 anos e parece ser também uma forma mais leve da doença, com remissão espontânea de até 50% dos casos. Quando após 06 meses do início dos sintomas o acometimento articular se estende para cinco ou mais articulações é chamado de oligoarticular estendida (OE). Apesar de não haver distinção histopatológica da sinóvia das articulações inflamadas entre as formas, a análise do líquido sinovial revela distinções em relação às citocinas encontradas. A prevalência é maior nas meninas, com razão de 2:1 na forma persistente (OP) e 5:1 na OE. O joelho é a articulação mais acometida, seguido do tornozelo e das pequenas articulações das mãos ou do cotovelo. Envolvimento da coluna cervical e da articulação têmporo-mandibular também é comum, enquanto o envolvimento de outras articulações ocorre com menos frequência. Artrite limitada ao quadril é extremamente rara neste subgrupo e caso presente, o diagnóstico deve ser questionado. É incomum a evidência de alterações de proteínas de fase aguda no sangue periférico, como elevação de VHS e PCR. A alteração laboratorial mais comum é presença do FAN, tanto na OP quanto na OE, fortemente relacionado à uveíte anterior crônica (PETTY *et al.*; 2004).

Na forma poliarticular pelo menos cinco articulações são afetadas. Não existe qualquer restrição a grupos articulares e todas as articulações são contadas, mesmo as articulações têmporo mandibulares. Envolvimento de punhos e das articulações das mãos e dos dedos não é obrigatório. Nessa forma a artrite não é necessariamente simétrica. Nódulos reumatoides são raros. É obrigatória a realização de testes de fator reumatoide, em pelo menos duas ocasiões, com pelo menos três meses de intervalo para a subclassificação (PETTY *et al.*; 2004).

A AIJ poliarticular fator reumatoide positivo predomina em crianças do sexo feminino entre 12 e 16 anos. Assemelha-se à artrite reumatoide do adulto, com acometimento mais simétrico, envolvendo pequenas articulações das mãos, incluindo metacarpofalangeanas, além das interfalangeanas proximais e metatarsofalangeanas

e às vezes articulações distais. Como a doença se inicia mais frequentemente na puberdade, a altura atingida na fase adulta pode ser normal. Entretanto, alterações locais de crescimento, como na ulna distal, levam a desvio ulnar nos punhos e desvio radial dos dedos, que é o oposto ao desvio ulnar clássico das articulações dos dedos, em pacientes com artrite reumatoide do adulto. As crianças com envolvimento precoce das pequenas articulações e incessante atividade inflamatória estão mais propensas a desenvolver erosões ósseas e até nódulos reumatoides. Micrognatia e pés deformados também são comuns. Em relação aos outros subtipos de AIJ o prognóstico articular é pior, o índice de remissão é baixo e em geral a doença se prolonga para a vida adulta (HORNEFF; BURGOS-VARGAS, 2009).

O subtipo poliarticular com fator reumatoide negativo é encontrado em 10 a 15 % de todos os casos de AIJ. Predomina em meninas na razão de 3:1. Afeta crianças de todas as idades com pico de incidência na faixa pré-escolar entre 2 e 3 anos. A artrite tipicamente é simétrica e afeta pequenas e grandes articulações, envolvendo também as extremidades superiores e os pulsos. A coluna cervical e articulações têmporo-mandibulares são frequentemente afetadas. Febre baixa e hepatoesplenomegalia podem estar presentes. Até 10% dos pacientes podem ter uveíte crônica. Envolvimento de quadril e ombro ocorre geralmente depois de pelo menos um ano de poliartrite, naqueles com doença persistentemente ativa. Atraso no crescimento é frequente, o que pode conduzir à estatura baixa, mas também o crescimento regional é frequentemente afetado levando a micrognatia, punhos e dedos curtos, bem como pequenos pés deformados. São considerados critérios de exclusão: 1- Fator reumatoide positivo, 2- AIJ sistêmica, 3- Psoríase e 4- HLA B27 positivo em um menino, de pelo menos seis anos e com um parente de primeiro grau com espondiloartrite (HORNEFF; BURGOS-VARGAS, 2009).

Conforme a classificação do ILAR para a forma psoriática é necessária a presença simultânea de artrite e manifestações cutâneas da psoríase, ou, na ausência de lesões cutâneas, a presença de artrite associada à história familiar de psoríase, dactilite e alterações ungueais. Entretanto, o diagnóstico de AIJ forma psoriática é difícil. As alterações cutâneas podem preceder a artrite. Cerca de 30 % dos pacientes com psoríase terá início da doença de pele antes dos 15 anos e a psoríase é uma doença bem mais comum do que AIJ, entre crianças mais velhas. Além disso, semelhante à AIJ relacionada à entesite, a imagem completa da artrite pode

desenvolver-se apenas na idade adulta. Acomete crianças de todas as idades, sem preferência de acometimento articular, com possibilidade de progressão de doença oligoarticular para poliartrite. O padrão mais comum é o assimétrico, mas padrão radial também é encontrado. Em crianças mais novas, predomina a forma oligo/poliarticular periférica, com presença de anticorpos antinucleares circulantes e uveíte. Quando o início é mais tardio, cursa com oligoartrite dos membros inferiores, entesopatia, envolvimento axial e HLA-B27 positivo. A dactilite possui alta incidência em todas as idades, uma característica distintiva dos outros subtipos de AIJ. Não está claro, entretanto, se dactilite nesta população representa um tenossinovite semelhante à artrite reumatoide em comparação ou um processo inflamatório baseado em tecidos extra-articulares, característica das espondiloartropatias (STOLL; PUNARO, 2011).

O subtipo de AIJ relacionado à entesopatia predomina nos meninos, após a idade de nove anos. A artrite, em geral, é assimétrica comprometendo usualmente membros inferiores. A entesite é mais frequente no calcânhar, próximo à inserção do tendão de Aquiles, na fáscia plantar, no tarso e periarticular no joelho. Em crianças com dorsalgias, entesite pode ser difícil de diferenciar de artrite. O acometimento das sacroilíacas é irregular e pouco visualizado na radiografia convencional. O diagnóstico de AIJ relacionada à entesite é muito difícil. As características que definem este subgrupo geralmente se desenvolvem ao longo de muitos anos de doença. A dor ou desconforto persistente no dorso, difusa e às vezes imprecisa, pode ser o sintoma inicial, retardando o diagnóstico causando muita frustração para a família e para o médico (COLBERT, 2010).

1.4.5 Diagnósticos diferenciais

O diagnóstico de AIJ é de exclusão. O diagnóstico diferencial inclui: doenças infecciosas, como as hepatites, rubéola, artrite séptica; pós-infecciosas como a febre reumática e as artrites reativas; hematológicas como leucemias e a anemia falciforme; imunológicas, como deficiência seletiva de IgA, deficiência heterozigótica de C2 e agamaglobulinemia; LES, dermatomiosite e esclerose sistêmica; sistêmicas não-inflamatórias; neoplásicas como linfomas e tumores ósseos; traumas., alterações

na marcha, sinovite transitória do quadril, doença de Legg-Calve-Perthes, subluxação congênita, osteoma osteóide, dentre outras (BREWER, 1986).

1.5 Aspectos prognósticos e terapêuticos

A AIJ não é uma doença benigna e, frequentemente, prolonga –se pela vida adulta, levando à significativa morbidade incluindo, incapacidade funcional. Estudos epidemiológicos na Europa e América do Norte demonstram que a remissão da doença varia entre os grupos considerados e, de acordo com a localização geográfica. Cerca de 40 a 60% das remissões ocorrem após um período de 10 a 28 anos de doença, o que pode refletir além das características intrínsecas individuais relacionadas à doença, como apresentação articular, também a oportunidade de diagnóstico precoce e de acesso ao tratamento adequado. De uma forma geral, essa chance regride progressivamente após 10 anos de evolução (OEN, 2002).

O tratamento da AIJ tem mudado radicalmente nos últimos 20 anos, com importante impacto no prognóstico funcional. Entretanto, o grau de dano articular é ainda um problema que deve ser considerado. Lesão articular grave é ainda consequência frequente da doença, com altas taxas de artroplastias e significativos problemas secundários à osteoporose e a distúrbios de crescimento.

Diversos agentes terapêuticos têm sido utilizados no tratamento da AIJ, incluindo drogas anti-inflamatórias não esteroides (DAINES), injeções intra-articulares de glicocorticóides, DMARDs não biológicas e biológicas e até glicocorticoides sistêmicos para os sintomas do subtipo sistêmico (BEUKELMAN *et al.*, 2011).

Corticoterapia tem sido utilizada de forma mais restrita, mais comumente sob a forma de infiltrações intra-articulares, especialmente no subtipo oligoarticular (LANNI *et al.* 2011); ou em regime de baixa dosagem oral, por curtos períodos, nos casos de artrite poliarticular. Doses moderadas ou elevadas, via oral ou endovenoso, são utilizados apenas em algumas ocasiões no subgrupo sistêmico. Corticoterapia crônica está associada a risco de aparecimento de diversos efeitos colaterais. DAINES são utilizados para alívio sintomático da artrite (RUPERTO *et al.*; 2004).

Metotrexato ainda é a primeira linha de tratamento em DMARD para o quadro articular em AIJ. Entretanto estudos recentes apontam que cerca de 30% das

crianças descontinuam o tratamento por ineficácia ou efeitos colaterais. Náuseas e outras manifestações gastrointestinais são comuns. Sabe-se que os efeitos antineoplásicos e parte dos efeitos tóxicos estão relacionados à inibição da dihidrofolato redutase, mas o mecanismo de ação na artrite não está claro. A dose recomendada é de 10 a 15 mg/m² de superfície corporal, via oral ou parenteral. Entretanto acima de 12mg/ m² a absorção via oral é inadequada, nesses casos a via parenteral é a mais indicada (RUPERTO *et al.*; 2004). Estudos demonstram que características genéticas individuais influenciam na resposta e nos efeitos colaterais do tratamento (SCMELING *et al.*, 2005).

A Leflunomida é liberada para o tratamento de artrite reumatoide do adulto desde 1999. Desde 2003 vários estudos apontam Leflunomida como uma opção de tratamento para AIJ, tanto em monoterapia como em associação ao Metotrexato (WOLFE *et al.*, 2003). *In vivo*, a Leflunomida é rapidamente e quase completamente metabolizada, na parede intestinal e no fígado, em seu metabólito (A771726), ativo *in vitro* e provavelmente o responsável por sua ação farmacológica. A absorção não sofre influência com os alimentos, portanto a administração pode ser realizada em jejum ou após as refeições. A eliminação é lenta, pela excreção biliar (fezes) e urina, com meia-vida de duas semanas. Os principais efeitos colaterais descritos nos estudos foram anemia, leucopenia e redução do número de plaquetas. O metabólito ativo da Leflunomida é teratogênico, devendo ser usado com cautela em mulheres na idade fértil. A dose preconizada para crianças com menos de 20 Kg é de 10 mg em dias alternados, entre 20 a 40 Kg 10 mg dia e após 40Kg 20 mg/dia (FOELDVARI; WIERK, 2010).

Sulfassalazina é outra medicação descrita em estudos não controlados, principalmente para AIJ oligoarticular e relacionada à entesopatia (VAN ROSSUM *et al.*, 2007).

A melhor compreensão da fisiopatologia de doenças autoimunes tem permitido a descoberta de novos potenciais alvos terapêuticos e o desenvolvimento de novos recursos de tratamento. Em relação às DMARDS, atualmente três novas classes de fármacos, considerados biológicos, são utilizadas: bloqueadores de TNF, Inibidores de co-estimulação das células T e Anti-interleucinas.

Os anti TNF são recomendados para AIJ poliarticular e oligoarticular refratárias a seis meses de tratamento com DMARDS não biológicas. Início mais

precoce pode ser considerado quando há fatores de pior prognóstico, após três meses de persistente e importante atividade de doença a despeito do tratamento utilizado. O etanercepte, um inibidor do receptor solúvel do TNF, é utilizado em crianças a partir dos dois anos na dose de 0,4 a 0,8 mg/kg, subcutâneo, uma vez por semana. O adalimumabe, um anticorpo monoclonal da imunoglobulina recombinante humana (IgG1) anti TNF alfa, no Brasil está aprovado para crianças a partir dos treze anos, na dose de 40 mg via subcutânea, mas nos Estados Unidos está liberado a partir dos quatro anos na dose de 20 mg, em semanas alternadas, para crianças com menos de 30 Kg e 40mg para aquelas com mais de 30 kg (BEUKELMAN *et al.* 2011).

Dos moduladores seletivos da coestimulação que atuam impedindo a ativação da célula T (SUEHIRO *et al.*, 2010), o abatacepte foi o primeiro liberado nos Estados Unidos para AIJ poliarticular em crianças a partir dos quatro anos. A dose preconizada é de 10 mg/kg (no máximo 1g), via intravenosa, inicialmente com 0, 2, 4 semanas e após a cada 4 semanas (RUPERTO *et al.*, Lancet, 2008).

As medicações inibidoras de interleucinas são mais utilizadas na AIJ com sintomas sistêmicos. Anakinra, um anti IL-1, é recomendado especialmente para os pacientes que necessitam manter altas doses de glicocorticóides para controle da atividade na AIJs. A dose utilizada é de 1mg/kg/dia (no máximo 100mg) via subcutânea (ILOWITE *et al.*, 2008). Tocilizumabe, anticorpo anti receptor de IL-6, tem sido mais recentemente estudado, em AIJ sistêmica, pela importância da IL-6 na patogênese da AIJs, como uma alternativa, especialmente, na falha ao tratamento convencional (HERLIN, 2012).

O alvo atual do tratamento da AIJ é o controle efetivo da doença, preservando a integridade física e psicossocial, prevenindo os danos tardios relacionados à doença ou ao seu tratamento (RAVELLI; MARTINI, 2007), individualizando o tratamento de acordo com o reconhecimento precoce de piores fatores de prognóstico (BEUKELMAN *et al.*, 2011). Com esse objetivo diversas análises de custo-benefício vêm sendo objeto de pesquisas mais recentes, com dimensionamento de custos/ano do tratamento em crianças com AIJ (THORNTON *et al.*, 2008).

Os critérios de inatividade e de remissão de AIJ atualmente utilizados são: nenhuma articulação com artrite em atividade; ausência de febre, exantema reumatoide típico, serosite, esplenomegalia ou linfadenopatia generalizada

atribuíveis a AIJ; ausência de uveíte em atividade comprovada por exame oftalmológico; VHS ou proteína C-reativa (PCR) dentro da normalidade; avaliação global pelo médico por escala analógica visual. A remissão clínica com medicação é definida por inatividade da doença por seis meses, em uso de medicação. A remissão clínica sem medicação é definida por inatividade da doença por 12 meses, sem uso de qualquer medicação (WALLACE *et al.*, 2004)

Medidas quantitativas, como DAS 28- *Disease Active Score* (FRANSEN, VAN RIEL, 2009; RINGOLD *et al.*, 2010), CHAQ - *Childhood Health Assessment Questionnaire* (SINGH *et al.*, 1994), JADI - *Juvenile Arthritis Damage Index* (VIOLA *et al.*, 2005), JADI AM – JADI modificado (SINGH, AGGARWAL, 2012) e JADAS (CONSOLARO *et al.*, 2009), têm sido utilizadas para avaliar a presença de atividade inflamatória, de resposta ao tratamentos, de recaídas e de remissão ou inatividade de doença, auxiliando na avaliação do tratamento e na mensuração dos danos causados pela doença.

O prognóstico para pacientes com AIJ é variável e alguns fatores clínicos têm se mostrado como preditores de pior prognóstico portanto, a estratificação de risco é importante para orientar o tratamento e evitar deformidades. Embora cada subtipo de AIJ tenha características próprias de apresentação com respectivos fatores clínicos, de uma forma geral acometimento precoce de quadril e de coluna cervical, elevação precoce de provas de atividade inflamatória, presença radiográfica de erosões e redução do espaço articular são indicadores comuns de pior prognóstico. Na AIJ sistêmica sem acometimento articular importante, a presença de atividade sistêmica da doença por mais de seis meses, evidenciada através de febre, persistência da elevação de provas de atividade inflamatória como VHS ou PCR, e necessidade de manutenção do tratamento com glicocorticóides sistêmicos são indicadores de pior prognóstico (BEUKELMAN *et al.*, 2011).

Manejo da dor, suplementação adequada de cálcio e de vitamina D, orientação nutricional, terapias não farmacológicas, fisioterapia, reabilitação e terapias psicológicas de suporte são fundamentais no seguimento das crianças com AIJ. Faz parte do tratamento, além do controle da atividade de doença e prevenção de deformidades, ofertar qualidade de vida a médio e longo prazo.

Considerações finais

O presente estudo utilizou a classificação revisada de 2004 do ILAR.

O Brasil é um país de dimensões continentais, com mais de oito milhões e quinhentos mil metros quadrados e uma população de mais de 190 milhões de habitantes distribuída em cinco regiões com diferentes características geográficas e climáticas. A região Nordeste é a segunda região mais populosa, compreendendo 27,82% da população (IBGE, 2010) com etnia miscigenada, composta por: 60,10% de herança europeia, 29,30% de herança africana e 8,90% indígena (PENA, 2011).

No Brasil, em revisão à base de dados Medline e LILACS, não há estudos populacionais de incidência e prevalência em AIJ. Nos últimos dez anos, apenas 02 trabalhos, ambos na região Sudeste brasileira, abordaram o estudo de crianças com artrite crônica, seguindo a classificação proposta pelo ILAR (SANTOS *et al*,2010), sendo em apenas em um deles, houve um seguimento prospectivo com avaliação da terapêutica utilizada (FERNANDES, CORRENTE e MAGALHÃES ,2007).

É importante a descrição na literatura de estudos com dados nacionais, especialmente abordando a classificação mais recente adotada pelo ILAR, que possibilite comparações externas e inter-regionais.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral principal

Descrever o perfil clínico, a classificação do tipo de AIJ conforme a ILAR (PETTY *et al*. 2004), a resposta terapêutica e eventos adversos dos pacientes com diagnóstico de AIJ acompanhados no Hospital Universitário Walter Cantídio da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará.

2.2 Objetivos específicos

- Avaliar determinantes da presença de deformidades precoces no momento do diagnóstico.

- Avaliar a eficácia de uma estratégia de tratamento ‘treat-to-target’ (SMOLEN *et al.*, 2010b) baseada no DAS28 na prevenção do surgimento de deformidades articulares e de incapacidade funcional ao longo de 3 anos de seguimento;
- Avaliar a eficácia na prática clínica de uma estratégia de tratamento ‘treat-to-target’ baseada no DAS28 (SMOLEN *et al.*, 2010b), utilizando DMARDs sintéticos (Metotrexato e Leflunomida) e biológicos (drogas anti-TNF e abatacepte);
- Descrever a avaliação funcional das crianças e sua correlação com número de articulações acometidas e a presença de deformidades no diagnóstico e DAS28.
- Descrever a frequência de fator reumatoide e fator antinuclear e sua correlação com gravidade de doença;
- Avaliar a segurança da Leflunomida no tratamento de pacientes com AIJ;

3 PACIENTES

O estudo foi realizado no Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) da Universidade Federal do Ceará (UFC). Foram avaliadas crianças e adolescentes menores de 16 anos com diagnóstico de AIJ que compareceram regularmente às consultas durante o período do estudo.

O HUWC não conta com um ambulatório especializado em que os pacientes sejam acompanhados por reumatologista pediátrico. Crianças com doenças reumatológicas vistas na pediatria geral são encaminhadas para um ambulatório do serviço de reumatologia, o qual onde são avaliadas e posteriormente seguidas por um reumatologista geral com interesse especial em reumatologia pediátrica, entretanto elas são acompanhadas em conjunto por pediatra das unidades básicas de saúde.

3.1 Delineamento

Trata-se de um estudo observacional de coorte transversal e retrospectivo num primeiro momento, e longitudinal e prospectivo num segundo momento. Uma primeira avaliação transversal e retrospectiva, através de revisão de prontuário e entrevista, foi feita para inclusão dos pacientes no estudo. Posteriormente, esses pacientes foram seguidos prospectivamente. Não foi feita uma intervenção controlada, mas esses pacientes foram submetidos a uma estratégia de tratamento baseada no DAS28 utilizada de rotina no ambulatório. Uma segunda avaliação foi feita no término do estudo, o qual foi realizado de maio de 2008 a maio de 2012. O projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa - CEP do HUWC e aprovado.

3.4 Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo os pacientes menores de 16 anos em seguimento no Serviço de Reumatologia do HUWC da UFC, com diagnóstico de AIJ e que concordaram em participar do estudo, após o que foi assinado pelos pais e ou pelos responsáveis legais, o Termo de Consentimento Livre Esclarecido, devidamente lido e explicado.

3.5 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo os pacientes com diagnóstico inicial de AIJ, mas que ao longo do acompanhamento receberam o diagnóstico de artrite crônica de outra causa definida, por exemplo: lúpus eritematoso sistêmico, neoplasia, imunodeficiência, vasculite, etc.

3.6 Coleta dos dados

Os pacientes que preencheram todos os critérios de inclusão e nenhum de exclusão foram avaliados em dois momentos: o primeiro durante a inclusão do paciente no estudo e o segundo após aproximadamente 37 meses da primeira avaliação ($37 \pm 8,9$ meses). Na primeira avaliação os pacientes em conjunto com seus pais / responsáveis foram submetidos a uma entrevista, revisão de prontuário com confrontação de dados com a entrevista, e exame físico, tendo sido coletados os seguintes dados (APÊNDICE B):

- Identificação, gênero, data de nascimento e idade atual;
- Procedência (capital ou interior), vínculo de residência com um ou ambos os pais ou outro responsável e o grau de escolaridade do cuidador, definido como aquele que trazia o paciente regularmente para as consultas e que tinha a responsabilidade de gerenciar a administração das medicações às crianças;
- Intervalo de tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico e início de tratamento com DMARDs. Esses dados foram obtidos através de revisão de prontuário e confirmação com o responsável e/ou paciente durante a entrevista;
- Forma clínica segundo a classificação da ILAR (PETTY *et al.* 2004)
- Número de articulações acometidas no diagnóstico através de revisão do prontuário;
- Presença de deformidades no diagnóstico, conforme obtido por revisão do prontuário;
- Presença de deformidades no momento da primeira avaliação. Deformidade articular foi considerada como qualquer deficiência motora caracterizada por um distúrbio irreversível da estrutura anatômica ou da função da articulação, interferindo na movimentação e/ou locomoção da criança ou de um membro ou parte

dele, excetuando-se situações em que essas deficiências fossem congênitas ou relacionadas a problemas neurológicas. À época da primeira avaliação não foi utilizado o instrumento formal para avaliação de deformidades, uma vez que um instrumento só foi descrito posteriormente, sendo utilizado na segunda avaliação do estudo. Esse instrumento (ANEXO A) é denominado JADI - AM (*Modified Juvenile Arthritis Damage Index*) (SINGH; AGGARWAL, 2012). O JADI foi desenvolvido para quantificar o dano articular cumulativo em pacientes com AIJ, compilado por meio da anamnese e do exame físico (VIOLA *et al*, 2005). O JADI tem dois componentes: a medida do dano articular (JADI-A) e a medida do dano extra articular (JADI-E). O JADI-A avalia 36 articulações, pontuadas individualmente, da seguinte forma: 1 = dano parcial (presença de limitação da amplitude do movimento articular, contratura em flexão ou deformidade em valgus); 2 = dano grave (presença de anquilose documentada ou prótese), resultando numa pontuação total que varia de 0 a 72. O JADI - AM é uma modificação do JADI inicialmente descrito e consiste na inclusão das articulações do tarso e da coluna lombar, com objetivo de aumentar a sensibilidade do método em crianças com as formas relacionadas à entesopatia (SINGH; AGGARWAL, 2012).

- Presença de manifestações extra-articulares da AIJ desde o início dos sintomas até a data da primeira avaliação, dado esse obtido por revisão de prontuário e entrevista com o paciente e responsável;
- Dados laboratoriais no momento do diagnóstico, obtidos através de revisão do prontuário, que incluíam provas de atividade inflamatória (VHS e/ou PCR), auto anticorpos (FAN e Fator Reumatoide), hemograma; avaliação das transaminases hepáticas (AST; ALT) e HLA-B27. VHS foi considerado elevado quando $> 15 \text{ mm} / 1 \text{ hora}$. Leucocitose e anemia foram definidas em relação à idade. Trombocitose foi definida como plaquetas $> 450.000/\text{mm}^3$. No laboratório do HUWC, para a pesquisa do FAN utiliza-se a imunofluorescência indireta e considera-se positiva a titularidade de valor igual ou superior 1:80. Para fator reumatoide utiliza-se a nefelometria e são considerados positivos títulos acima de 20 UI/ml, com confirmação do resultado após um intervalo de três meses. Os exames laboratoriais descritos neste trabalho fazem parte da rotina do serviço.
- Dados dos tratamentos utilizados até a data da primeira avaliação, obtidos através de revisão de prontuário e confirmados por entrevista com os

pacientes e pais / responsáveis. Foram coletadas as seguintes informações: as drogas utilizadas, doses, tempo de uso, motivo de suspensão quando fosse o caso, e eventos adversos registrados em prontuário e obtidos por entrevista;

- Escore de atividade de doença em 28 articulações - DAS28, obtido no momento da primeira avaliação (APÊNDICE A). O DAS28 é um índice composto amplamente utilizado para avaliação de atividade de doença em pacientes adultos com Artrite Reumatoide (VAN GESTEL *et al.*; 1996; JURGENS, WELSING, JACOBS, 2012), entretanto sua validação para o seguimento de pacientes com AIJ ainda não ocorreu (RINGOLD *et al.*, 2010). Para o cálculo do DAS28 são considerados o valor do VHS, a contagem de articulações dolorosas, a contagem de articulações com edema e a avaliação global do impacto da doença mensurado através da escala visual analógica de dor de 10 cm (VAS). Baixa atividade de doença é definida como DAS28 $\leq 3,2$, moderada atividade quando DAS28 está entre 3,2 e 5,1, e elevada atividade quando DAS28 $> 5,1$ (VAN GESTEL *et al.*; 1996; ANDERSON *et al.*, 2011) (TABELA 1). O DAS28 é utilizado para avaliação de resposta EULAR (SMOLEN *et al* 2010;2011). Remissão e inatividade de doença foram definidas conforme os critérios de Wallace (WALLACE *et al* 2004) (ANEXO B)

Tabela 1- Correlação entre os índices do DAS28 e atividade da doença

DAS28	Atividade da doença	Diferença entre os valores subsequentes de DAS28 e a relação com a redução da atividade da doença		
		$> 1,2$	$> 0,6$ e $\leq 1,2$	$< 0,6$
$\leq 3,2$	Baixa Atividade	Boa resposta	Resposta moderada	Nenhuma resposta
$> 3,2 \leq 5,1$	Moderada	Resposta moderada	Resposta moderada	Nenhuma resposta
$> 5,1$	Muito ativa	Resposta moderada	Nenhuma resposta	Nenhuma resposta

DAS: Disease Activity Score. Adaptado de VAN GESTEL, A. M. *et al.* Arthritis Rheum., v. 39(1), p.34-40, Jan 1996.

- Avaliação funcional através do - CHAQ (QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DE VIDA NA INFÂNCIA) (SINGH *et al.*, 1994), validado para língua portuguesa (MACHADO *et al*, 2001). O CHAQ (APÊNDICE C) é um questionário de avaliação com perguntas que compreendem oito áreas funcionais:

vestir-se, cuidados pessoais, levantar-se, alimentar-se, caminhar, alcançar objetos, carregar objetos e atividades gerais, totalizando 30 itens. Em cada área funcional pelo menos uma questão é relevante para crianças de todas as idades. Em cada questão há uma escala de dificuldade quantificada em um escore que varia de zero a três (0= melhor resposta e 3= pior resposta). A questão com maior escore determina o escore para aquela área funcional. Se instrumentos de apoio são utilizados ou requeridos, o escore mínimo para aquela área funcional é 2. Ao final são obtidos dois índices objetivos: de desconforto, mais relacionado à dor e de incapacidade funcional, mais relacionado a limitações funcionais. O Índice de Incapacidade é medido pela média das oito áreas funcionais. O Índice de Desconforto (MACHADO *et al.*, 2001) é determinado pela presença de dor medida por uma escala analógica visual de 10 cm (0 = nenhuma dor e 10 = pior dor) (APÊNDICE A).

Após a primeira avaliação, os pacientes continuaram seu seguimento habitual no ambulatório e todas as consultas foram seguidas pelo autor do trabalho (Célia Alcântara) no período de maio de 2009 a maio de 2012. O tratamento dos pacientes estava a cargo do médico assistente do ambulatório, o qual decidia as condutas a serem tomadas para cada caso.

Ainda que uma estratégia de tratamento baseada no DAS28 não esteja formalmente validada para pacientes com AIJ (CONSOLARO *et al.*, 2012), o ambulatório do HUWC extrapolou as recomendações da AR do adulto para pacientes com AIJ. Mais recentemente um índice para seguimento de pacientes com AIJ, o JDAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score) foi proposto e está em validação (CONSOLARO *et al.* 2009), entretanto não foi utilizado no ambulatório.

Ao final do estudo, em uma segunda avaliação foi realizada, incluindo além dos parâmetros avaliados na primeira consulta, foi pesquisado dano articular pelo JADI-AM, avaliação funcional pelo CHAQ e os pacientes foram classificados em relação às mudanças de DAS28 entre as duas avaliações conforme os critérios de resposta do EULAR (SMOLEN *et al.* 2010 de VAN GESTEL *et al.*, 1996); (TABELA 1).

3.7 Análise estatística dos dados

As variáveis qualitativas pesquisadas no momento da avaliação transversal, como sexo, subtipo clínico, presença de deformidades, presença de

anticorpos antinucleares (ANA), fator reumatoide (FR), HLA-B27, e tratamentos por meio do uso de medicamentos ou procedimentos, foram reportadas pelas frequências absoluta e pe

rcental As características clínicas e demográficas como idade do início dos sintomas e VHS foram expressas como média \pm erro padrão da média seguidos de análise de variância (ANOVA) e teste de “t” de Student. As variáveis numéricas foram avaliadas quanto a sua normalidade através do teste estatístico Kolmogorov-Smirnov, sendo consideradas como tendo distribuição normal, as variáveis com valor de P maior que 0,05.

Para as variáveis contínuas, como pontuação do CHAQ (0-3) e escalas analógicas de dor e bem-estar (0-10), assim como os índices de dano articular JADI-AM, foram utilizadas mediana e análise de variação (máximo e mínimo), seguidas pelo teste de Kruskal-Wallis. O teste do chi quadrado foi utilizado nas variáveis categóricas. Foram utilizadas curvas polinomiais de tendência nas apresentações gráficas. O teste do chi quadrado para tendência foi utilizado para avaliar tendência de variação entre valores de índice de atividade de doença no início e ao final do estudo. Para as análises de correlação foi utilizada a correlação linear de Pearson.

4 RESULTADOS

4.1 Características sócio epidemiológicas e de classificação (ILAR).

Foram selecionadas inicialmente 74 pacientes, sendo que destes cinco foram excluídos por terem recebido um diagnóstico alternativo no seguimento: 03 receberam o diagnóstico de lúpus juvenil, 01 de dermatopolimiosite e 01 de Síndrome de Sjögren. Dos 69 pacientes restantes com diagnóstico de AIJ, 03 perderam o seguimento após a primeira avaliação e não realizaram a segunda avaliação.

A tabela 2 apresenta as características sócio epidemiológicas dos pacientes com AIJ. Houve um predomínio do sexo feminino: 46 meninas (66,7%) e 23 meninos (33,3%), com uma relação de 2:1. A maioria, 47 (68,1%), procedia da capital do estado e a maioria, 48 (69,5%), residia com ambos os pais. A média de idade no início dos sintomas foi de $7,89 \pm 3,5$ anos, enquanto a média de idade no diagnóstico foi de $9,70 \pm 3,9$ anos. O intervalo médio de tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico da doença pelo médico reumatologista foi de 12 meses (min 01 máx. 60).

4.2 Características clínicas e laboratoriais

Na primeira avaliação foram contabilizadas as articulações acometidas em algum momento desde o início dos sintomas, através da revisão do prontuário, entrevista e exame físico no momento da primeira entrevista. Na época do diagnóstico definitivo, o número médio de articulações ativas foi $7,7 \pm 4,7$, com as articulações mais acometidas representadas pelos joelhos (84,1 %), punhos (65,2 %), tornozelos (58%) e metacarpofalangeanas (27,5%). As manifestações extra-articulares ocorreram em 43 (62,3 %) pacientes : febre (39,1 %), adinamia (27,5 %), hiporexia (18,8%), linfadenomegalia (17,4 %), hepatomegalia (14,5%), anemia (10,1 %), esplenomegalia (8,7 %), rash cutâneo (5,8%), uveíte (4,34%) e pericardite (1,4 %). Dezesesseis (23%) pacientes já apresentavam deformidade articular.

Dos 69 pacientes, 68 (98,5%) crianças apresentaram elevação da VHS acima de 15 mm na primeira hora, com média de $56,1 \pm 30$ mm na primeira hora. Oito pacientes (11,5 %) tinham FAN reagente: 06 com padrão nuclear pontilhado fino

denso e 02 nuclear homogêneo, titularidade variaram de 1:80 a de 1:1.280. Dezesseis (23,1%) apresentavam fator reumatoide positivo (TABELA 2).

Tabela 2- Características gerais da população estudada

Gênero (n, %)		
Masculino	23	(33,3)
Feminino	46	(66,7)
Procedência (n, %)		
Interior	22	(31,9)
Capital e região metropolitana	47	(68,1)
Reside com os pais (n, %)		
Os dois pais	48	(69,5)
Somente um dos pais	6	(8,6)
Nenhum dos pais	15	(21,7)
Escolaridade do cuidador (n, %)		
Analfabeto	19	(27,5)
Ensino Fundamental ou Médio	47	(68,1)
Nível superior	3	(4,3)
Idade do início dos sintomas, (anos), média (\pm DP)	7,89	(\pm 3,5)
Idade na época do diagnóstico (anos) média (\pm DP)	9,70	(\pm 3,9)
Intervalo de tempo (meses) entre o início dos sintomas e o diagnóstico	12	(60,0-1,0)
Nº de pacientes com manifestações extra articulares	43	(62,3)
Nº de articulações ativas na época do diagnóstico (média \pm DP)	7,7	(\pm 4,7)
N de pacientes com elevação de VHS no diagnóstico n (%)	68	(98,5)
N de pacientes com FR positivo n (%)	08	(11,5)
N de pacientes com FAN reagente n (%)	16	(23,1)
Presença de deformidades na época do diagnóstico n (%)	16	(23,2)

Dados representam o número e a porcentagem de cada variável, ou a média e o desvio padrão (DP), ou a mediana e o máximo e o mínimo (máx, mín), conforme descrito.

Em relação ao grupo de pacientes que apresentou deformidades, já na época do diagnóstico, predominou o sexo feminino: 7,6 :1 (13 meninas e 03 meninos). A idade média do início dos sintomas foi de 8 ± 3 anos e a idade média do diagnóstico definitivo neste grupo foi $10 \pm 3,31$ anos, semelhante ao observado nas crianças sem deformidades. O intervalo de tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico

definitivo foi em média 18 meses (máx. 60 min 1), bem maior se comparado às crianças sem deformidades ($p=0,04$). O número de articulações acometidas por artrite foi superior ao das crianças sem deformidades à época do diagnóstico ($p=0,008$). A avaliação funcional foi pior, com o índice de incapacidade funcional de CHAQ de $0,59 \pm 0,57$, comparado a $0,30 \pm 0,39$ no grupo sem deformidades articulares ($p=0,028$). Ambos os grupos apresentaram VHS médio elevado acima de 50 mm/1h na época do diagnóstico definitivo (TABELA 3).

Tabela 3- Comparação entre as crianças com e sem deformidades na época do diagnóstico

Características gerais	Deformidade articular		P
	presente (N= 16)	ausente (N= 53)	
Gênero, n (%)			0,158
Masculino	3 (13)	20 (87,0)	
Feminino	13 (28,3)	33 (71,7)	
Idade do início dos sintomas (méd., \pm DP)	8 ± 3	8 ± 4	0,859
Idade do diagnóstico (méd., \pm DP)	10 ± 3	10 ± 4	0,573
Tempo (meses) entre início dos sintomas e o diagnóstico (mediana; min-máx.)	18, 1-60	9, 1-60	0,046
Escolaridade dos pais ou cuidador N (%)			0,190
Analfabeto	7 (43,8)	12 (22,6)	
Ensino Fundamental ou Médio	9 (56,3)	38 (71,7)	
Nível superior	0 (0)	3(5,7)	
Reside com os pais	K		0,949
Com nenhum	1(20)	3 (15)	
Com um dos dois	1(20)	5 (25)	
Com os dois	3(60)	12(60)	
Características Laboratoriais			
Presença de fator reumatoide N (%)	4 (25,0)	12 (75,0)	0,845
VHS (média, \pm DP)	69 ± 38	52 ± 28	0,069
Acometimento articular			
N de articulações ativas (méd., \pm DP)	10 ± 5	7 ± 4	0,008
CHAQ	$0,59 \pm 0,57$	$0,30 \pm 0,39$	0,028

Pacientes com AIJ foram classificados conforme a presença ou ausência de deformidades com base no exame físico. N = número de pacientes. Os dados representam média \pm D.P. ou mediana (variação min,máx.).

A tabela 4 ilustra a frequência das formas clínicas de AIJ segundo a classificação da ILAR. Vinte e três pacientes (33,3%) apresentaram a forma poliarticular fator reumatoide negativo, 13(18,8%) poliarticular fator reumatoide positivo, 18 (26,0 %) oligoarticular, sendo 08 (11,6 %) oligo persistente e 10 (14,5%) oligo estendida. Houve ainda 10 (14,5 %) pacientes com a forma sistêmica, 04 (5,8 %) com a forma relacionada à entesopatia e 1 (1,4 %) com a forma psoriática.

Tabela 4- Frequência geral das formas clínicas de AIJ no HUWC-UFC

Forma Clínica	N (%)
Sistêmica	10 (14,5)
Oligo persistente	8 (11,6)
Oligo estendida	10 (14,5)
Poli soro positivo	13 (18,8)
Poli soro negativo	23 (33,3)
Relacionada a entesopatia	4 (5,8)
Psoriática	1 (1,4)
Total	69 (100)

Dados descritos em número (N) e porcentagem (%).

O subgrupo poli soronegativo foi o mais prevalente. Encontrado em 23 pacientes, predominou nas crianças de 11 e 16 anos e nas maiores de 11anos, no início dos sintomas (TABELA 5). O intervalo de tempo médio entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi de $21,5 \pm 20,3$ meses (TABELA 5). Na época do diagnóstico definitivo, FAN estava presente em 02 (8,7%) crianças. (TABELA 6); a média do VHS foi de 50,1mm/1h; a média do número de articulações acometidas foi de 9,78; as articulações mais envolvidas foram joelhos (87%), punhos (69,6%), tornozelos (69,6%) e metacarpofalangeanas (43,5%) (TABELA 7); febre (34,8%) foi o sintoma mais relatado no início da doença, seguido por adinamia (26,1%) e redução do apetite (21,7%); anemia foi evidenciada em 03 (13%) crianças na época do diagnóstico (TABELA 8)

No subgrupo poliarticular soropositivo, encontrado em 13 pacientes, predominou o sexo feminino (84,6%). A maioria começou a apresentar sintomas articulares antes dos 6 anos (Figura 1). Oito crianças receberam diagnóstico definitivo entre 11 e 16 anos, sendo o tempo médio para o diagnóstico definitivo de 19,3 meses (TABELA 5). Na época do diagnóstico definitivo, a média do VHS foi 59 mm/1h, 02 (15,3%) pacientes tinham FAN reagente. As articulações mais envolvidas foram punhos (100%), joelhos (76,9%), tornozelos (61,5%), interfalangeanas proximais (46,2%) e metacarpofalangeanas (23,1%). As manifestações extra-articulares mais comumente relatadas foram febre (61,5%), adinamia (53,8%) e redução do apetite (30,8%) (TABELA 8).

O subgrupo oligoarticular foi encontrado em 18 (26 %) pacientes, sendo 08 (11,6 %) com a forma oligo persistente e 10 (14,5 %) com a oligo estendida (TABELA 4). Houve predomínio de crianças do sexo feminino na forma estendida (60 %) e igual distribuição entre os sexos na forma persistente (TABELA 6). O tempo médio entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi de $25 \pm 21,5$ meses no grupo oligo estendido e de $12 \pm 15,2$ meses no grupo oligo persistente (TABELA 5). As articulações mais frequentemente acometidas na época do diagnóstico definitivo foram: joelho, 9 (90 %), no grupo estendido e 8 (100 %) no grupo persistente; seguido pelos tornozelos, 8 (80 %) no grupo estendido e 3 (37,5%) no grupo persistente (TABELA 7). Duas crianças tinham apenas uma articulação acometida na época do diagnóstico. Nas crianças com a forma persistente apenas 01 criança apresentou acometimento de quadril, além de um joelho (TABELA 7). Anticorpos antinucleares (FAN) foram encontrados em 03 crianças: 01 com a forma persistente e 02 com a forma estendida. Um paciente com a forma persistente apresentou FR positivo 32 UI/ml (TABELA 6). A média da velocidade de hemossedimentação (VHS) na época do diagnóstico foi de 48 mm na forma persistente e de 59mm na forma estendida (TABELA 11). Em relação às manifestações extra-articulares encontradas na época do diagnóstico definitivo, uveíte foi diagnosticada em 02 (11,1 %) crianças, 01 com a forma persistente e 01 com a forma estendida, ambas FAN positivo, padrão nuclear pontilhado fino denso; adinamia foi relatada em 12,5% dos pacientes com a forma persistente e 40% com a estendida; febre em 25% com a forma persistente e 10% com a estendida; hiporexia em 10% na forma estendida e 25 % na persistente e linfadenomegalias em 25 % na forma persistente e 10% na estendida (TABELA 8).

No subgrupo sistêmico, encontrado em 10 (14,4%) crianças (TABELA 4), predominou o sexo feminino (60%) (TABELA 6) e não houve predomínio de faixa etária no início dos sintomas (GRAFICO 1). Apenas uma criança apresentava menos de 5 anos na época do diagnóstico (TABELA 5). O intervalo de tempo médio para o diagnóstico definitivo foi de 13,6 me. Dois (20%) pacientes apresentaram alguma deformidade articular na época do diagnóstico. Na época do diagnóstico definitivo, o valor médio do VHS foi de 81 mm/1hora e 01(10 %) paciente apresentou FAN positivo (TABELA 6); acometimento articular periférico foi encontrado em todas as crianças, sendo o joelho a articulação mais frequentemente envolvida (90%), seguido pelos punhos (70%); metade das crianças apresentou comprometimento oligoarticular com

o envolvimento de até 04 articulações; as manifestações extrarticulares mais comuns foram hepatomegalia (90%), linfadenomegalia (80%) e febre (70%), seguidas por esplenomegalia (60%), rash evanescente (40%), adinamia e dor abdominal (10%). Não houve relato de uveíte (TABELA 8).

Quatro crianças (5,8%) foram classificadas no subgrupo relacionado à entesopatia. Predominou o sexo masculino com uma relação mas/fem. de 3:1 e início dos sintomas a partir dos 11 anos (Gráfico 1). Dois (50%) pacientes estavam com mais de 10 anos na época do diagnóstico. (TABELA 5). O intervalo de tempo médio entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi de 29,75 meses. Na época do diagnóstico definitivo, a média do VHS foi 25 mm/1hora; em 02 (50%) pacientes detectou-se HLA B27 positivo; a articulação mais envolvida foi o tornozelo (75%), seguido por sacroilíacas (50%), joelhos (25%) e quadril (25%); em relação aos sintomas extra-articulares: 25 % dos pacientes apresentaram hepatomegalia, febre e hiporexia (TABELA 8).

Apenas um paciente, do sexo feminino, foi classificado com a forma psoriática. As lesões de pele sucederam o quadro poliarticular que surgiu aos 12 anos, com envolvimento de interfalangeanas proximais, distais e dactilite.

Tabela 5- Frequência das formas clínicas (ILAR) de AIJ ao diagnóstico quanto a idade do diagnóstico e o início dos sintomas

Forma Clínica	Idade em anos na época do diagnóstico [N(%)]			Tempo em meses entre o início dos sintomas e o diagnóstico *Média ± DP
	0 - 5	6 - 10	11- 16	
Sistêmica	1 (8,3)	4 (16,0)	5 (15,6)	13,6 ± 19,3
Relacionada a Entesopatia	0	2 (8,0)	2 (6,3)	29,7 ± 28,5
Oligo persistente	3 (25,0)	4 (16,0)	1 (3,1)	12,0 ± 15,2
Oligo estendida	3 (25,0)	3 (12,0)	4 (12,5)	25,6 ± 21,5
Poli soropositiva	1 (8,3)	4 (16,0)	8 (25,0)	19,3 ± 18,6
Poli soronegativa	4 (33,3)	8 (32,0)	11(34,4)	21,5 ± 20,3
Psoriática	0	0	1 (3,1)	6,0
Total	12	25	32	

Os dados representam o número (N) e a porcentagem (%) de cada variável ou a média ± Desvio Padrão (DP) . *p= 0,592

Tabela 6- Características em relação às formas clínica, sexo e à presença de anticorpos

Forma Clínica	Masculino	Feminino	FAN positivo	FR positivo
Sistêmica	4 (40,0)	6 (60,0)	1 (10,0)	1 (10,0)
Relacionada a entesopatia	3 (75,0)	1 (25,0)	0	0
Oligo estendida	4 (40,0)	6 (60,0)	2 (20,0)	0
Oligo persistente	4 (50,0)	4 (50,0)	1 (12,5)	1 (12,5)
Poli soropositiva	2 (15,4)	11 (84,6)	2 (15,3)	13 (100,0)
Poli soronegativa	6 (26,1)	17 (73,9)	2 (8,7)	0
Psoriática	0	1 (100,0)		0

Os dados representam o número e a porcentagem de cada variável. oligo: oligoarticular; poli: poliarticular . FR: fator reumatoide positivo. FAN: fator antinuclear.

Tabela 7- Descrição do acometimento articular x subtipo clínico (ILAR)

Grupo articular	Formas Clínicas N(%)						Relacionada à entesites	Psoriática	Valor de P
	Sistêmica	Oligo estendida	Oligo persistente	Poli Soropositiva	Poli Soronegativa				
IFP	3 (30,0)	0 (0)	0 (0)	6 (46,2)	6 (26,1)	1 (25,0)	1 (100,0)	0,054	
IFD	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0(0)	1 (100,0)	< 0,001	
MCF	4 (40,0)	10 (10,0)	0 (0)	3 (23,1)	10 (43,5)	0(0)	1 (100,0)	0,050	
PUN	7 (70,0)	7 (70,0)	0 (0)	13 (100,0)	16 (69,6)	1 (25,0)	1 (100,0)	< 0,001	
COT	2 (20,0)	3 (30,0)	0 (0)	5 (38,5)	10 (43,5)	0(0)	1 (100,0)	0,113	
OMB	2 (20,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (13,0)	0(0)	1 (100,0)	0,014	
CERV	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (8,7)	0(0)	1 (100,0)	0,661	
SI	0(0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (50,0)	0(0)	<0,001	
QUAD	10 (10,0)	0 (0)	1 (12,5)	0 (0)	1 (4,3)	1 (25,0)	0(0)	0,512	
JOE	9 (90,0)	9 (90,0)	8 (100,0)	10 (76,9)	20 (87,0)	2 (50,0)	0(0)	0,076	
TORN	20 (20,0)	8 (80,0)	3 (37,5)	8 (61,5)	16 (69,6)	3 (75,0)	0(0)	0,052	
TARS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4,3)	0(0)	0(0)	0,917	

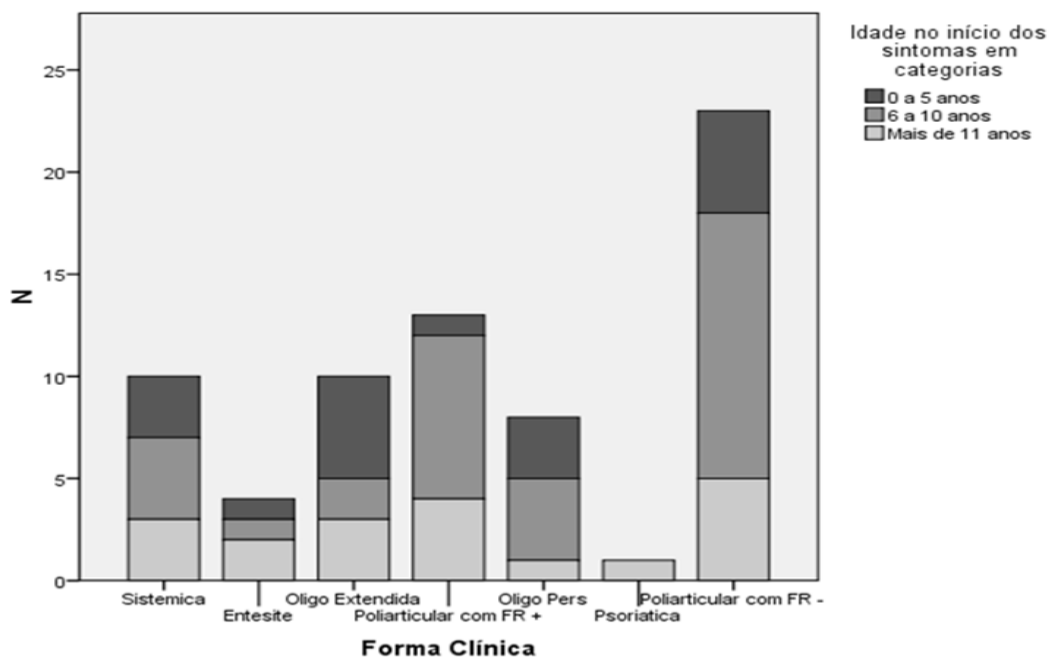
Valores expressos em N= número e %= porcentagem. IFP: interfalangeanas proximais; IFD: interfalangeanas distais; MCF: metacarpofalangeanas; PUN: punhos; COT: cotovelos; OMB: ombros; CERV: coluna cervical; SI: sacroilíacas; QUAD: quadril; JOE: joelhos; TORN: tornozelos; TARS: tarso.

Tabela 8- *Manifestações extra articulares na AIJ de acordo a forma clínica ILAR

	Formas Clínicas N (%)					Relacio- na à en- tesites	Psoriá- tica	Valor de P
	Sistêmi- ca	Oligo esten- dida	Oligo persis- tente	Poli soropo- sitiva	Poli sorone- gativa			
Linfoadenome- galia	8 (80)	1 (10)	2 (25)	1 (7,7)	0	0	0	< 0,001
Hepatomegali a	9 (90)	0	0	0	0	1 (25)	0	< 0,001
Esplenomegalia	6 (60)	0	0	0	0	0	0	< 0,001
Febre	7 (70)	1 (10)	2 (25)	8 (61,3)	8 (34,8)	1 (25)	0	0,059
Adinamia	1 (10)	4 (40)	1 (12,5)	7 (53,8)	6 (26,1)	0	0	0,140
Hiporexia	0	1 (10)	2 (25)	4 (30,8)	5 (21,7)	1 (25)	0	0,583
Perda de peso	0	1 (10)	1 (12,5)	1 (7,7)	2 (8,7)	1 (25)	0	0,860
Rash	4 (40)	0	0	0	0	0	0	< 0,001
Anemia	0	0	2 (25)	1 (7,7)	4 (17,4)	0	0	0,404
Dor abdominal	1 (10)	0	0	0	0	0	0	0,425
Pericardite	0	0	1 (12,5)	0	0	0	0	0,258
Uveíte	0	1 (10)	1 (12,5)	0	0	0	0	0,431

Valores expressos em N= número e %= porcentagem

Gráfico 1- Relação entre as formas clínicas de apresentação e a faixa etária no início



Durante o acompanhamento prospectivo, 03 crianças perderam o seguimento e 66 crianças finalizaram o acompanhamento. Essas foram avaliadas em uma segunda entrevista, na qual foram pesquisados os índices de atividade de doença e de incapacidade funcional, DAS 28 e CHAQ respectivamente. (TABELA 9).

Quanto ao DAS 28, a média inicial foi de 5,42, \pm 0,77 e ao final do estudo de 3,25, \pm 1,42. (TABELA 9).

Tabela 9- Características em relação às métricas utilizadas para avaliação da AIJ

DAS 28 no início do estudo. (média \pm DP)	5,42, \pm 0,77
DAS 28 no final do estudo. (média \pm DP)	3,25, \pm 1,42
JADI AM (mediana; máx., min.).	0,0 (5,0-0,0)
CHAQ (mediana; máx., min.).	0,35 (2,0-0,0)

Valores expressos em média \pm desvio padrão (DP) ou mediana com variação máxima e mínimo.(máx., min.).DAS: Disease Activity Score .CHAQ: Childhood Health Assessment Questionaire. JADI AM: The Modified Juvenile Arthritis Damage Index.

Tabela 10– Resposta ao tratamento avaliada pelo DAS28 na AIJ

DAS28	DAS28 inicial	Variação do DAS28 inicial e final		
		> 1,2	0,6 -1.2	< 0,6
Índice				
< 3,2	0			
3,5-5,1	20 (30,3)	15 (22,7)	4 (6,0)	1 (1,5)
> 5,1	46 (69,6)	37 (56,0)	4 (6,0)	5 (7,5)
Total	66 (100)	52 (78,7)	8 (12,0)	6 (9,0)

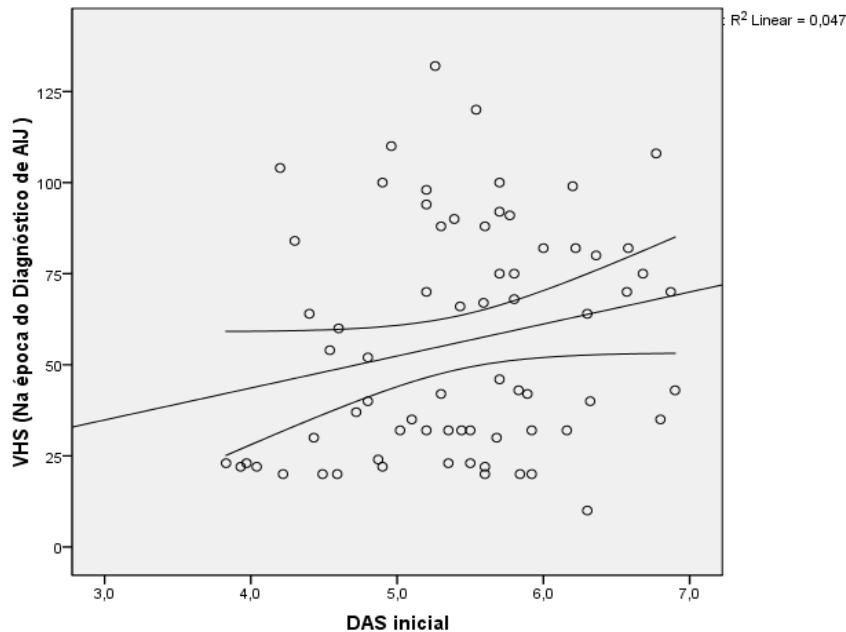
N= numero de pacientes Valores expressos em Numero e %. DAS: Disease Activity Score .

Não houve pacientes com doença inativa, considerada com baixa atividade de doença no início do estudo. Vinte (30,3 %) pacientes apresentaram atividade moderada de doença com DAS28 entre 3,5 e 5,1 e 46 (69,6 %) atividade importante da doença com DAS28 > 5,1. Ao final do estudo, 56 (84,7 %) pacientes foram considerados com melhora moderada, sendo 28,7 % pacientes com doença inicial moderada e 56 % pacientes com doença inicial com atividade importante. Seis

pacientes (9 %) não obtiveram melhora da atividade de doença ao final do estudo (Tabela 10).

O gráfico 2 demonstra a correlação linear positiva entre DAS28 inicial e VHS na época do diagnóstico.

Gráfico 2- Correlação linear entre DAS28 inicial e VHS do diagnóstico



Para o índice de incapacidade funcional, a avaliação pelo CHAQ mostrou mediana de 0,35 (0,0- 2,0). As crianças que apresentaram maior índice foram aquelas com subtipo oligoarticular persistente, poliarticular soronegativa e psoriática. O menor índice de incapacidade foi observado naquela com a forma relacionada a entesopatia. (TABELA 11). Apenas 21,97% dos entrevistados consideraram-se sem nenhuma limitação (CHAQ igual a zero); 33,3 % dos pacientes apresentou alguma dificuldade na hora de vestir-se, 12,1 % para realizar sua higiene pessoal, 13,3 % para alimentar-se, 24 % para alcançar objetos e 62,1 % para brincar. Dentre as atividades pesquisadas às relacionadas à capacidade de realizar brincadeiras foi a de maior índice de incapacidade (TABELA 12).

Tabela 11- Avaliação clínica e laboratorial de acordo com a forma clínica de AIJ de crianças atendidas no HUWC-UFC, no período de Maio de 2008 a Maio de 2012

Forma Clínica	VHS no diagnóstico* ¹	CHAQ** ²	DAS28*** ³	
			DAS28 Inicial	DAS28 Final
Sistêmica	81, ± 26	0,13 (0 – 1,38)	5,3, ± 0,9	2,9, ± 1,5
Relacionada a entesopatia	71, ± 46	0,0, (0 – 088)	5,3, ± 0,3	2,8, ± 0,7
Oligo persistente	48, ± 28	0,38 (0 – 1,13)	5,5, ± 0,9	3,3, ± 1,8
Oligo estendida	59, ± 30	0,13 (0 – 1,25)	5,4, ± 0,7	3,0, ± 1,3
Poli soropositiva	38, ± 23	0,13, (0 – 1,25)	4,8, ± 0,7	2,8, ± 1,6
Poli soronegativa	70, -	0,25, (0,25 – 0,25)	6,6, -	3,1, -
Psoriática	50, ± 30	0,25 (0 – 2,00)	5,6, ± 0,7	3,8, ± 1,3
Total	56,16, ± 31,13	0,35 (0 – 2,00)	5,42, ± 0,77	3,25, ± 1,42

* Valor de p = 0,060 ** Valor de p = 0,959 *** Valor de p = 0,169

¹ Média, desvio padrão, ² Mediana, máximo e mínimo, ³ DAS Média, desvio padrão. AIJ=Artrite idiopática Juvenil. FR=fator reumatoide; VHS=velocidade de hemossedimentação em mm na primeira hora. CHAQ= Childhood Health Assessment Questionnaire; DAS= Disease Active Score.

Tabela 12- Descrição dos valores de CHAQ para incapacidade funcional de crianças atendidas no HUWC-UFC, no período de Maio de 2008 a Maio de 2012

Questionário	Mediana (min; máx)
1- Vestir-se (arrumar-se)	0,0 (0-3)
2- Levantar-se	0,0 (0-3)
3- Alimentar-se	0,0 (0-3)
4- Andar	0,0 (0-1)
Uso de INSTRUMENT, DE APOIO (questões 01-11)	1,0 (0-1)
Atividade, com auxílio de outros.	1,0 (1-4)
5- Higiene	0,0 (0-2)
6- Alcançar	0,0 (0-3)
7- Apanhar (agarrar)	0,0 (0-2)
8- Atividades brincadeira	1,0 (0-2)
Instrumentos de apoio (questões31-36)	1,0 (0-1)
Necessidade de ajuda de outros	1,0 (0-3)

O índice de desconforto, medido pela escala visual analógica de dor de 100 milímetros ou 10 cm (VAS), quando avaliada de maneira absoluta, teve mediana de 3,00cm (1,0 - 9,0). Trinta (45,4 %) relataram dor leve (VAS 0,1-2,5), 27 (40 %) dor moderada (VAS 2,6-5,0), 07(10,6) % reclamaram dor intensa (VAS 5,1-7,5) e 02 (3,0 %) dor muito intensa ou incapacitante (VAS 7,6-10) (TABELA 13).

Tabela 13- Intensidade da dor na AIJ avaliada por Escala Visual Analógica (EVA) de crianças atendidas no HUWC-UFC, no período de Maio de 2008 a Maio de 2012

Valor mensurado com a intervenção do cuidador	N	%
EVA (0-10 cm)		
0,1-2,5	30,0	45,4
2,6-5	27,0	40,9
5-7,5	7,0	10,6
> 7,6	2,0	3,0

Valores expressos em N= número e %= porcentagem

Dezenove (27,5%) pacientes apresentaram algum dano articular (índice de JADI AM >0) A pontuação máxima do JADI AM foi 5,0 (Gráfico 3). As articulações mais frequentemente pontuadas foram os punhos. Houve correlação positiva entre JADI AM e numero de articulações acometidas na época do diagnóstico (p = 0,02) (Gráfico 4).

Gráfico 3- Valores dos índices de JADI AM na população estudada

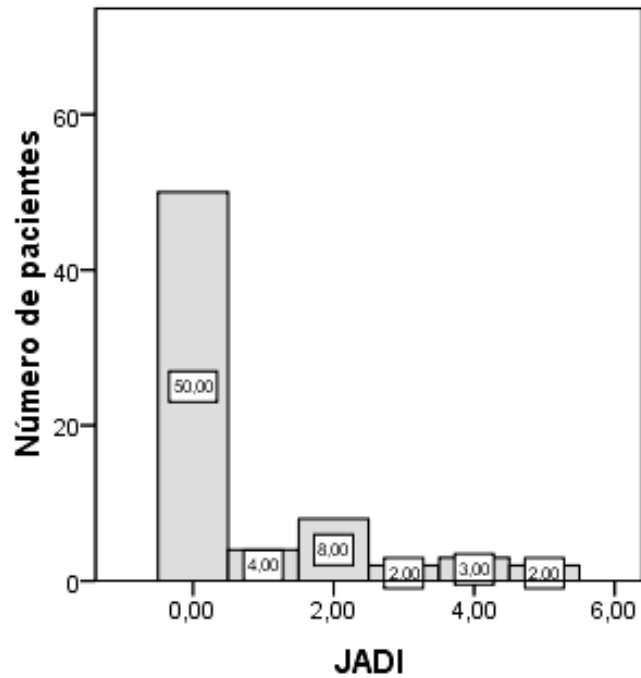
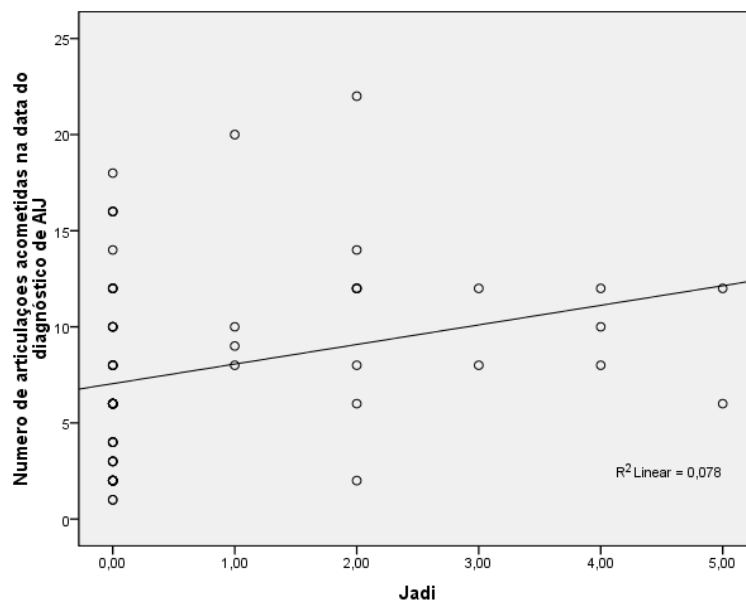


Gráfico 4- Correlação entre JADI AM e número de articulações acometidas na época do diagnóstico



P=0,020.

Drogas anti-inflamatórias (DAINES) eram utilizadas por 50,7 % das crianças no início do estudo, mas apenas 23,1 % permaneceram em uso ao final do estudo. O diclofenaco foi o anti-inflamatório mais utilizado. Infiltração com corticoide intra-articular foi utilizada em 17 % dos pacientes, dos quais 45,4 % apresentavam a forma oligoarticular e 36,3 % a poliarticular. No início do estudo 39,1 % dos pacientes usavam corticoide oral: 51% desses pacientes apresentando a forma poliarticular com fator reumatoide positivo, 15 % fator reumatoide negativo, 24 % a forma sistêmica e 15 % a oligoarticular estendida. A dose média de corticoide utilizada foi de 6,4 mg/dia (2,5mg-50mg/dia). Três pacientes necessitaram de corticoide intravenoso, 1mg/kg, todos com a forma sistêmica da doença (TABELA 14).

Todos os pacientes fizeram uso de DAMRDS até o fim do estudo. A DMARD de escolha inicial foi o Metotrexato (MTX) e a troca da medicação ou associação era definida pela falha terapêutica ou reação medicamentosa grave. MTX foi utilizado apenas via oral com nenhum paciente utilizando a apresentação subcutânea. Leflunomida (LFN) foi a segunda DMARD mais utilizada, sendo opção de troca ou associação ao MTX, após falha terapêutica ou intolerância. Até o início do estudo todos os pacientes tinham utilizado MTX. Na primeira entrevista 26 (37,6 %) na forma de monoterapia e 43 (62,3 %) em associação com LFN. Cloroquina havia sido usada em 24,6 % dos pacientes e sulfassalazina em 7,2 % (TABELA 14).

Quanto ao uso dos imunobiológicos pesquisados, adalimumabe, infliximabe, etanercepte e abatacepte, nenhum paciente fazia uso no início do estudo. Entretanto, 25 pacientes iniciaram o uso durante o estudo e assim permaneceram (TABELA14).

Tabela 14- Tratamento farmacológico utilizado pelas crianças atendidas no HUWC-UFC, no período de Maio de 2008 a Maio de 2012

Tratamento	Início do estudo Maio de 2009	Durante o estudo abril de 2009 a fevereiro de 2012	No final do estudo maio 2012
DAINES	35 (50,7)	28 (40,5)	16 (23,1)
Corticoide via oral	27 (39,1)	12 (17,3)	6 (8,6)
Corticoide intra-articular	0	12 (17,3)	0
Corticoide intra-venoso	1(1,4)	2(2,8)	0
Metotrexate	69 (100)	57 (82,6)	53 (76,8)
Cloroquina	17(24,6)	8(11,5)	0
Sulfassalazina	5(7,2)	5(7,2)	0
Leflunomide	43 (62,3)	43 (62,3)	25 (36,2)
Etanercepte	0	20(28,9)	17 (20,2)
Infliximabe	0	4 (5,7)	5(7,2)
Adalimumabe	0	1 (2,8)	2 (2,8)
Abatacepte	0	0	1 (1,4)

Valores em Numero e %. DAINES: anti-inflamatórios não esteroideais, foram administrados em livre demanda. Os pacientes podiam estar em uso de mais de uma droga concomitantemente.

Durante o estudo dos 43 pacientes que iniciaram a associação MTX+LFN, 12 pacientes suspenderam MTX e passaram a utilizar LFN em monoterapia, 31 (44,9 %) permaneceram com a associação MTX +LFN e 12 (17,4%) usaram LFN em monoterapia. Biológicos foram utilizados em 25 (36,2 %) dos pacientes (TABELAS 12, 14 e 15).

Tabela 15– Esquema de Associação entre DMARDS biológicas e não biológicas realizadas durante o estudo pelas crianças atendidas no HUWC-UFC, no período de Maio de 2008 a Maio de 2012

DMARD	N (%)
DMARD não biológicas	
LFN e MTX	31 (44,9)
LFN monoterapia	12 (17,4)
MTX monoterapia	26 (37,7)
DMARD Biológicos	25 (36,2)
Sim	

Valores em Numero e %. DMARD: droga modificadora de doença. LFN: Leflunomide. MTX: Metotrexato. Os pacientes podiam estar em uso de mais de uma droga concomitantemente.

O tempo médio de uso de MTX foi de 5,6 anos, com dose média do inicial de $8,33 \pm 2,5$ mg/sem e dose média ao final do estudo de $15,8 \pm 5,3$ mg /sem ($p < 0,001$), respeitando a relação de até 12mg/m^2 de superfície corporal. O tempo de uso médio de LFN foi de 3,68 anos e a dose média $16,5 \pm 5,2$ mg/dia.

Ao final do estudo, no grupo dos pacientes que usaram MTX em monoterapia: 07 (26,9%) apresentaram algum evento adverso ao tratamento, 20 (76,9%) permaneceram até fim do estudo em monoterapia, 02 (7,6%) associaram biológico e 04 (15,3%) pacientes suspenderam a medicação, dos quais 03 passaram a utilizar biológico e 01 azatioprina (TABELA 14). A dose média utilizada foi $18 \pm 5,9$ mg/sem. A média de DAS 28 no início do estudo para os pacientes em monoterapia com MTX foi de 5,2 ($p=0,029$) e no final de 2,4 ($p < 0,01$). A variação entre o DAS no início e no final do estudo foi de 2,8 ($p=0,021$) (TABELA 16).

Nos pacientes em que utilizaram inicialmente a associação MTX+LFN, a dose média de MTX foi $14,8 \pm 4,7$ mg/sem e a de LFN $16,6 \pm 5,2$ mg/dia. Dezesesseis (51,6%) mantiveram essa associação até o final do estudo, entretanto 14 (45,1%) passaram para medicação biológica (TABELA 17). Um paciente apresentou remissão sustentada e no final do estudo reduziu a terapia para MTX. Dez pacientes (32,2%) apresentaram algum efeito adverso relacionado ao tratamento: A queixa mais comum foi náusea em 07(22,5 %) pacientes, seguido por cefaleia em 02 (6,4%). A maioria dos efeitos foi considerada de grau leve pelos pacientes e/ou responsáveis, Apenas um (3,2%) paciente descontinuou a medicação devido por dor abdominal e náuseas persistentes Três pacientes apresentaram elevação de TGO e TGP maior que duas vezes o valor da normalidade, em um destes a alteração foi transitória, relacionada ao uso concomitante de DAINE, retornando ao valor da normalidade após 8 semanas, após redução da dose de MTX, sem suspensão do tratamento. A média de DAS28 no início do estudo foi de $5,7 \pm 0,8$ ($p=0,029$) e no final de $3,8 \pm 1,4$ ($p < 0,01$). A variação entre o DAS28 no início e no final do estudo foi de 1,9 ($p=0,021$). Houve redução do DAS 28 nos pacientes em uso de monoterapia com LFN ou em sua associação com MTX. Entretanto a variação foi menor do que a observada com o MTX. (TABELA 16).

Para os doze pacientes que iniciaram o estudo com LFN em monoterapia a dose média foi de $16,1 \pm 5,4$ mg/dia. No final do estudo 08 pacientes (66,6%) permaneceram com LFN, 01(8,3%) associou biológico (TABELA 17). Oito pacientes

apresentaram algum evento adverso ou intolerância, o mais comum foi náusea em 03 pacientes (25 %) pacientes, seguido por elevação das transaminases em 02(16,6%) pacientes. Três (25%) suspenderam a medicação devido a intolerância ou evento adverso. Um paciente associou biológico devido falha terapêutica. A média do DAS28 no início do estudo foi de $5,3 \pm 0,5$ ($p=0,29$) e ao final do estudo $3,6 \pm 0,9$ ($p<0,01$). A variação entre o DAS no início e no final do estudo foi de 1,6 ($p=0,021$) (TABELA 16).

Tabela 16 – Avaliação da atividade da doença através do DAS nos pacientes em uso de Metotrexato e Leflunomide atendidos no HUWC-UFC, no período de Maio de 2008 a Maio de 2012

DMARD não biológica	DAS28 Inicial*	DAS28 Final*	Variação no DAS28
LFN + MTX	$5,7 \pm 0,8$	$3,8 \pm 1,4$	$1,9 \pm 1,4$
LFN	$5,3 \pm 0,5$	$3,6 \pm 0,9$	$1,6 \pm 1,0$
MTX	$5,2 \pm 0,8$	$2,4 \pm 1,3$	$2,8 \pm 1,4$

* $p=0,029$. ** $p<0,001$ *** $p=0,021$. Os Dados expressos em média \pm DP DMARD; droga modificadora de atividade de doença; MTX: Metotrexato ;LFN:Leflunomide.

Tabela 17- Avaliação do uso de biológicos ao final do estudo em relação ao tratamento inicial com DMARD não biológica de crianças atendidas no HUWC-UFC, no período de Maio de 2008 a Maio de 2012

DMARD inicial	Uso de Biológicos ao final do estudo		Total
	Sim	Não	
LFN + MTX	16 (51,60)	15(48,3)	31
LFN	4(33,3)	8(66,7)	12
MTX	5(19,3)	21(80,7)	26
Total	25	44	69

Valor = p 0,06. Valores expressos em N e % (porcentagem).DMARD; droga modificadora de atividade de doença; MTX: Metotrexato; LFN:Leflunomide.

Tabela 18 - Avaliação do perfil de dano articular (JADI AM) e incapacidade funcional (CHAQ) de acordo o tratamento DMARD não biológica utilizado por crianças atendidas no HUWC-UFC, no período de Maio de 2008 a Maio de 2012

DMARD não biológica	CHAQ *	JADI AM **	Articulações acometidas***
LFN + MTX	0,25 (0 – 2)	0 (0 – 0)	6 (2 – 22)
LFN	0,25 (0 – 1,38)	0 (0 – 4)	8 (1 – 16)
MTX	0,13 (0 – 0,75)	0 (0 – 5)	6 (1 – 20)

*Valores de p:=0,039;** p= -0,698; p= 0,549.

Durante o estudo 25 (36,2%) pacientes usaram biológicos (TABELA 14 e TABELA 15). A droga mais utilizada foi etanercept, em 20 (28,9%), seguido pelo infliximabe em 04 pacientes e adalimumabe em 01 (2,8%) paciente. Ao final do estudo, em 03 pacientes em uso de etanercepte passaram a utilizar outro biológico. TABELA 14 e TABELA 15). As crianças que fizeram uso de biológico tinham em média $13,5 \pm 5,56$ anos no início do estudo, apresentavam VHS médio de $57,8 \pm 28,3$ mm com intervalo de tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico de 23 meses. O subtipo articular que mais utilizou biológico foi o poliarticular soronegativo. As crianças que usaram biológicos apresentaram DAS28 inicial de $5,7 \pm 0,7$, DAS28 de $4,7 \pm 1,0$ ao iniciar o primeiro biológico, durante o estudo e DAS28 de $3,0 \pm 0,6$ ao final do estudo. O tempo médio de uso foi de 25 ± 15 meses. Entretanto três pacientes estavam em uso da medicação há menos de seis meses.

O índice médio de incapacidade funcional medido pelo CHAQ foi de $0,48 \pm 0,43$ e. Cinco pacientes (20,8%) já apresentavam alguma deformidade ao iniciar a medicação. (TABELA 19) Oito (40%) pacientes usaram etanercept em monoterapia, 04(20%) associado à LFN e 08(20%) associado a MTX. Dois (8,0%) pacientes apresentaram elevação das transaminases, um em uso de MTX e outro LFN associado. Não houve eventos adversos nos pacientes em uso de monoterapia com etanercept, abatacepte ou adalimumab em monoterapia. Infiltração articular foi utilizada em 11pacientes (16%).

Tabela 19- Características clínicas das crianças que fizeram uso de DMARD biológica ao final do estudo, atendidas no HUWC-UFC, no período de Maio de 2008 a Maio de 2012.

Características Gerais	Média ± DP	N (%)
Idade em anos do início dos sintomas	6,6 ± 3,9	
Idade em anos na época do diagnóstico	8,7 ± 4,5	
Tempo em meses entre início dos sintomas e diagnóstico	23 ± 21	
Numero de articulações acometidas no diagnóstico	8,4 ± 3,9	
Idade em anos no início do estudo	13,5(± 5,5)	
VHS no início do tratamento com biológico	57,8 ± 28,3	
Índice de incapacidade funcional.- CHAQ (média±DP)	0,48 ± 0,43	
JADI AM* (média ± DP)	0 (0 – 5)	
DAS28 no início do estudo	5,7 ± 0,7	
<i>DAS28 ao iniciar biológico</i>	<i>4,7 ± 1,0</i>	
DAS28 ao final do estudo	3,0 ± 0,6	
Forma Clínica		
Sistêmica		3 (12,5)
Relacionada à entesite		1 (4,2)
Oligo Estendida		4 (16,7)
Oligo Persistente		2 (8,3)
Poli Soropositiva		3 (12,5)
Poli Soronegativa		11 (45,8)
Psoriática		0
Biológico no final do estudo		
Etanercept		17 (20,2)
Infliximab		5(7,2)
Adalimumab		2 (2,8)
Abatacepte		1 (1,4)
Tempo em meses do uso do biológico no final do estudo	25 (±15)	
Presença de deformidades na época do diagnóstico		5 (20,8)

Valores expressos em N (%) ou media ± DP ou mediana (min, max).

5 DISCUSSÃO

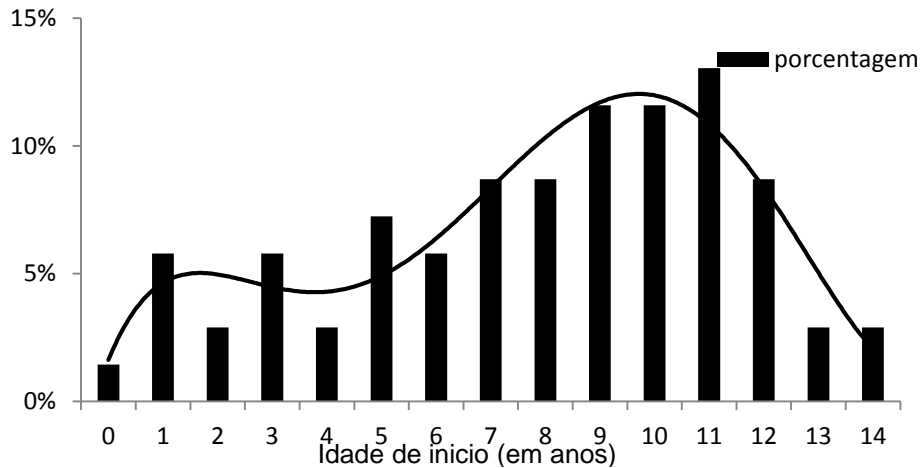
5.1 Aspectos epidemiológicos

Esse é o primeiro estudo realizado no Nordeste brasileiro, abordando o tema Artrite Idiopática Juvenil (AIJ) e o segundo estudo de base populacional no Brasil a avaliar além das características demográficas, clínicas, laboratoriais, também a resposta terapêutica dos pacientes com AIJ.

Nesse trabalho foi observada uma menor proporção de AIJ No sexo feminino em relação ao masculino (2:1), quando comparada com coortes Norte Americanas (9:1), aproximando-se dos resultados de coortes Europeias (2,3: 1), asiáticas (1:1) (SAURENMANN, 2007) e do sudeste brasileiro (1:1) (SANTOS *et al* 2010). Uma hipótese para este achado é a predominância da herança europeia na região nordestina. A etnia da população nordestina é miscigenada e, de acordo com estudo recente, é composta por: 60,1% de herança europeia, 29,3% de herança africana e 8,9% de indígena (PENA, 2011). Deve-se considerar ainda que o sexo feminino predomina no subtipo poliarticular (HORNEFF, BURGOS-VARGAS; 2009), encontrado em mais de 50 % dos pacientes do estudo.

Estudos sobre a idade de início da AIJ mostram um comportamento bimodal com o primeiro pico de incidência entre um e três anos (CARVALHO *et al.*, 2005) semelhante ao evidenciado na presente pesquisa, e uma segunda elevação na primeira década de vida, entre 8 e 10 anos. Na amostra analisada o segundo pico e se estendeu até os 11 anos (Gráfico 5).

Gráfico 5- Distribuição da idade do início dos sintomas de AIJ na população em estudo



Curva de tendência polinomial de quinta ordem

5.2 Aspectos laboratoriais

Considerando a classificação da ILAR, segundo Sauremann e colaboradores (2007), os subtipos de AIJ não se distribuem igualmente dentro dos grupos étnicos europeus e não europeus, com predomínio, de uma forma geral, do subtipo oligoarticular em populações caucasianas do grupo europeu em contraste com o poliarticular mais frequente no grupo não europeu, incluindo Japão, Ásia e África do Sul. Na população avaliada nesse estudo a distribuição entre os subtipos articulares diferiu das coortes europeias e do estudo brasileiro, predominando o subtipo poliarticular fator reumatoide negativo, seguido pelo subtipo oligoarticular (TABELA 20). Uma hipótese é que no grupo em estudo houve predomínio de crianças mais velhas, com média de idade no diagnóstico de 10 anos (TABELA 2), nas quais é mais comum o subtipo poliarticular. Outra questão a ser considerada é a dificuldade de acesso aos serviços especializados de diagnóstico na região estudada, com maior referência de casos com comprometimento articular mais exuberante em detrimento de casos oligoarticulares de identificação mais difícil, o que poderia causar viés de interpretação.

Tabela 20- Dados epidemiológicos comparativos para Artrite Idiopática juvenil em diferentes cidades e países.

Subtipo (%)	Fortaleza, Brasil	Belo Horizonte, Brasil *	Turquia	Noruega	Reino Unido	Espanha	Alsácia França	Ravelli
Sistêmico	14,5	31,9	15,3	17,4	14,7	14,4	8,9	4-17
Oligo	26,1	34,7	34,1	27,3	43,7	37,6	40,3	25-27
Poli FR –	33,3	18,1	30,6	25,8	19,5	22,4	20,4	11-28
Poli FR +	18,8	4,2	6,6	2,9	5,2	1,6		2 -7
AIJ p	1,4	4,2	1	4,6	7,5	1,6	4,5	2-11
AIJ era	5,8	5,6	10,3	6,3	6,9	7,2	17,9	3-11
Outros	0,0	1,4	2,5	15,3	2,0	15,2	6,0	11-21

*SANTOS *et al* 2010.Oligo: oligoarticular; Poli FR- poliarticular fator reumatoide negativo; Poli FR+:poliarticular fator reumatoide positivo; AIJ p:artrite idiopática juvenil psoriática; AIJ era: artrite idiopática juvenil relacionada a entesopatia.

A incidência do fator antinuclear (FAN) encontrada na amostra estudada, 11,5%, foi inferior às descritas em crianças caucasianas, 25 e 79% (SAURENMANN *et al*,2007) e a do grupo do sudeste brasileiro, 19,4 % (SANTOS *et al*, 2010). Segundo estudos recentes a presença de anticorpos antinucleares (FAN) é mais comum em crianças com início precoce dos sintomas, antes dos seis anos (RAVELLI *et al*,2011), diferindo da população estudada, cujo o início dos sintomas ocorreu após sete anos (mediana 7,89).Diferenças entre as metodologias laboratoriais e dos pontos de corte utilizados também dificultam ainda mais a comparação entre estudos.

Uveíte foi encontrada em uma frequência menor (4,34%) em relação a coortes europeias (SAURENMANN *et al*,2007), aproximando-se da incidência descrita na população sudeste brasileira , 5,6% (SANTOS *et al*, 2010).

Semelhante às séries de casos clássicas descritas por Horneff e Burgos Vargas, o subtipo oligoarticular predominou em meninas de menor idade, até cinco anos e os sintomas constitucionais como febre e adinamia foram poucos comuns. (HORNEFF, BURGOS-VARGAS; 2009). Nesse grupo uveíte foi descrita em 11,25 % e FAN reagente foi encontrado em 16,7%, uma inferior ao descrito por Petty e

colaboradores (2004). Nesse subgrupo o retardo no diagnóstico foi inferior apenas ao subgrupo relacionado a entesite.

O subtipo poliarticular soropositivo é que mais se assemelha a AR de adulto (HORNEFF e BURGOS-VARGAS, 2009). Ao encontro das descrições em coortes recentes (NORDAL *et al*,2011), esse subtipo do estudo predominou nas crianças acima de 10 anos (59,3%) e foi mais frequente no sexo feminino, acometendo grandes e pequenas articulações, especialmente, joelhos e punhos, semelhante à AR do adulto. No subgrupo poli soronegativo, diferente dos estudos norte americanos (RAVELLI *et al*,2007) e europeus (SAURENMANN *et al*,2007), a maioria das crianças tinham passado da fase pré escolar no início dos sintomas e apresentavam VHS elevado na época do diagnóstico, mas houve semelhança em relação ao predomínio do sexo feminino.

O subtipo sistêmico foi encontrado em índices semelhantes aos descritos em trabalhos europeus do Reino Unido e Espanha (TABELA 20). O acometimento articular periférico foi bem superior ao descrito nos trabalhos de Lomater (2000), Martini (2012) e Burgos-Vagas (2009). Nesse grupo linfadenomegalia esteve presente em 80 % dos pacientes, semelhante ao descrito por Martini (2012), que mostrou uma incidência linfadenopatia em 50 a 75% dos pacientes, especialmente nos mais graves. A menor incidência de febre nesse grupo pode ter sido ocasionada por falha de registro ou ausência do relato durante a consulta inicial com o especialista, visto que o tempo médio entre o início dos sintomas e o diagnóstico por reumatologista foi em média 13,6 meses.

Artrite relacionada à entesopatia foi encontrada em 5,8% dos casos, menor do que descrito em coortes americanos e nórdicos (COLBERT, 2010), com relação masc./fem. 3:1 e presença de HLA B 27 semelhante ao descrito neste estudo. Entretanto, o intervalo de tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico definitivo foi o maior de toda série, talvez pela forma de apresentação sem exuberância de acometimento articular e manifestações sistêmicas, sendo necessário elevado índice de suspeição pelo clínico não reumatologista, não habituado com essas características da doença.

Em relação ao seu diagnóstico , ele é basicamente clínico, e a avaliação laboratorial é frequentemente inespecífica. Testes laboratoriais são usados para excluir outras patologias e para avaliar o grau de inflamação e repercussão sistêmica

da doença. Apesar dos marcadores inflamatórios, como VHS, estarem relacionados à presença, à extensão e à gravidade de processos inflamatórios ou infecciosos, nenhum parâmetro laboratorial deve ser considerado isoladamente (NICACIO *et al*; 2009). Nesta amostra importante elevação do VHS no período do diagnóstico foi encontrada na maioria dos pacientes e esteve correlacionado positivamente com índice de atividade de doença DAS no início no estudo.

Trinta e seis pacientes (52,1%) aguardaram mais de doze meses para receber o diagnóstico de AIJ pelo especialista, com tempo médio de 19,72 meses entre o início dos sintomas e a consulta com o especialista, sugerindo que em nosso meio o atraso no diagnóstico de AIJ, bem como o encaminhamento para o reumatologista ocorre em número significativo de pacientes. Especialmente nas formas de apresentação menos comuns, sem quadro articular periférico exuberante, o intervalo de tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico pode ser maior. Em nossa amostra, o subgrupo relacionado à entesopatia, apresentou o maior tempo médio de espera (29,75 meses). Neste subgrupo duas crianças aguardaram mais de quatro anos para iniciar tratamento adequado, uma já com deformidades irreversíveis.

As crianças com deformidades na época do diagnóstico apresentaram um intervalo de tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico duas vezes superior às crianças sem deformidades articulares ($p=0,046$), sugerindo que o retardo no diagnóstico tem importante impacto no desenvolvimento do dano articular irreversível. O retardo no diagnóstico nessa população pode estar relacionado ao fato do estudo ter sido desenvolvido em um hospital terciário, com grande tempo de espera para a consulta especializada e conseqüentemente doença sem tratamento específico, e portanto com atividade exacerbada.

Usuários do sistema público de saúde em Fortaleza chegam a ficar mais de um ano aguardando um exame ou consulta com especialista com uma fila de espera por exames e consultas especializadas no sistema público de saúde na cidade de Fortaleza em torno de 154 mil. Em maio de 2007, o jornal POVO mostrou em uma reportagem que havia 160 mil pessoas na fila de espera. De acordo com os dados da Secretaria Municipal da Saúde de Fortaleza (SMS), a fila de espera para reumatologia é a terceira maior (CEARÁ. 2009). Essa realidade é preocupante, pois o diagnóstico e o tratamento precoce podem modificar a história natural da doença e reduzir o impacto não apenas físico, mas também emocional e social.

Em relação a incapacidade funcional avaliada pelo CHAQ, a média (0,36) e a mediana (0,19) aferidas nesse estudo foram menores que às descritas no estudo de validação original desse questionário (SINGH *et al*,1994) e menor que aquele encontrado por BRASIL e MACHADO (2003) em sua primeira medida. O subgrupo com maior valor de CHAQ foi oligo articular persistente.

A dor na AIJ possui relação direta com a gravidade da doença e reflete a existência de alterações inflamatórias nas articulações acometidas, mas a percepção e a manifestação desse sintoma sofrem influências de diversos fatores, incluindo questões biológicas individuais e psicossociais. Meninas e crianças mais jovens parecem manifestar mais sintomas álgicos em comparação a meninos e ter menor capacidade de controlar a dor (SÄLLFORS, HALLBERG, FASTH. 2003). A avaliação do índice de desconforto, refletindo o grau de dor entre os avaliados, por meio da escala visual analógica, entre os estudados, apresentou média de 3,2, um pouco inferior a descrita por Brasil quantificada em 3,6 (2003). A maioria referiu dor leve (45,45%) a moderada (40,91%).

Considerando que houve predomínio do sexo feminino e da idade inferior a 9 anos na população estudada, uma hipótese para a menor referência de dor pode ser devido a estratégia terapêutica precoce com DAMRDS, com implantação de novas estratégias de tratamento ao longo do tempo e controle da atividade de doença na população ao final do estudo. Essa hipótese é reforçada quando é observada a média de DAS28 no início do estudo (5,43) e ao final do estudo (3,4).

Nessa série de casos as crianças apresentaram menos deformidades e dano articular avaliado pelo JADI AM (27,5%) comparado ao descrito por Singh e Aggarwal (2012). O motivo pelo qual há menos deformidades, apesar de vários fatores de complicação no seguimento e tratamento dessas crianças não pôde ser explicado em nosso estudo e constitui-se em interessante tema para estudos futuros.

5.3 Aspectos terapêuticos

O tratamento da AIJ é desafiador pela heterogeneidade da doença com diferentes apresentações e prognósticos. Baseia-se não apenas em medidas farmacológicas, mas na atenção interdisciplinar, manejo da dor, reabilitação, amparo psicológico e atendimento à criança como um todo, respeitando sua individualidade.

Nesse estudo de casos descrevemos apenas o aspecto farmacológico da terapia em virtude da ausência de estruturação de um serviço multidisciplinar que possibilitasse a coleta de dados mais abrangentes.

Em relação à terapia farmacológica, nos últimos 20 anos desde surgimento do uso de metotrexate na década de 80 e ao desenvolvimento dos fármacos biológicos anti TNF na década de 90, grandes mudanças têm surgido. Recomendações atuais para o tratamento da AIJ levam em conta, por exemplo, fatores indicativos de prognóstico, acometimento articular em numero maior ou menor a quatro articulações, presença de sacroiliite ativa e apresentação da forma sistêmica com ou sem acometimento articular (BEUKELMAN *et al.*2011)

Durante a primeira visita 66,7% dos pacientes havia apresentado resposta parcial ou ausência de resposta a monoterapia com MTX, sendo necessária associação (41,9%) ou troca por LFN (12,3%), sugerindo que monoterapia com MTX não era suficiente para controle efetivo da atividade de doença na maioria dos pacientes.

O grupo que iniciou o estudo em monoterapia com MTX apresentou menor atividade de doença (DAS28 = $5,2 \pm 0,8$) em relação aos demais ($p=0,029$) e fazendo uso de menos biológicos ao final do estudo ($p=0,06$). O índice de incapacidade nesse grupo foi de 0,20, enquanto no grupo que iniciou associado leflunomide o índice de incapacidade foi de 0,44.,sugerindo uma apresentação da doença com menor gravidade. Quatro pacientes suspenderam MTX devido à intolerância e ou evento adverso, 02 associaram biológico devido a falha terapêutica e 03 perderam seguimento, mas nos 20 (28,9%) pacientes que finalizaram o estudo em monoterapia com MTX, o tratamento foi efetivo com variação entre o DAS28 no início e no final do estudo de 2,8. ($p=0,021$) (TABELA 16).

Para pacientes com resposta parcial a MTX, a recomendação atual é manter o metotrexato e associar um anti TNF. Não há um consenso em interromper ou não o metotrexato ao iniciar antagonista de TNF, para os pacientes com pobre resposta clinica inicial ao metotrexato (BEUKELMAN *et al.*2011).

A leflunomida é uma alternativa para os pacientes que não podem tolerar ou não respondem a terapia com metotrexato (FOELDVARI, WIERK. 2010). Nessa amostra LFN foi usado em 43 (62,33%) dos pacientes, em 12 (17,3%) em

monoterapia. Os pacientes que iniciaram o estudo em uso da associação LFN+ MTX apresentaram doença mais ativa em relação aos pacientes em monoterapia (TABELA 16) e ao final do estudo fizeram mais uso de biológicos (TABELA 17). Essa associação foi bem tolerada pelos pacientes e apresentou boa resposta na maioria (51,2%), com avaliação entre DAS28 inicial e final $>1,2$ (1,9), retardando a progressão do esquema terapêutico para DAMRD biológica. Quando utilizado em monoterapia, LFN também foi eficaz, com redução do DAS28 de 1,6 em relação ao inicial e apenas em 01 paciente com falha terapêutica. Nove (75 %) pacientes continuaram com a medicação até o final do estudo. Trabalhos recentes têm mostrado boa tolerância e eficácia de LFN em crianças com artrite idiopática juvenil (FOELDVARI;WIERK.2010; SILVERMAN *et al.* 2005).

Ao final do período de observação, 36,2% da amostra fez uso de biológico. Esse grupo apresentava elevada atividade de doença no início do estudo, pelo DAS28 ($5,7 \pm 0,7$) e finalizaram o estudo com DAS28 $3,0 \pm 0,6$, com boa resposta ao tratamento. O biológico de escolha utilizado foi etanercept, utilizado em 20 (28,9%) dos pacientes. Três crianças utilizaram mais de um biológico. Biológicos, especialmente etanercept, apresentaram boa tolerância e redução da atividade de doença na amostra estudada, onde predominou subtipo poliarticular, crianças mais velhas, no início do estudo $13,5 \pm 5,5$ e sexo feminino, semelhante ao descrito por Horneff e colaboradores (2009).

Infiltração articular foi utilizada em 16% dos pacientes, uma taxa menor quando comparada a estudos realizados em centros europeus (LANNI *et al.* 2011). Injeções intra-articulares com glicocorticoides são recomendadas para todos os pacientes com artrite ativa, independentemente do nível de atividade da doença, fatores prognósticos, ou contratura articular, pois é esperado uma melhoria clínica da artrite por pelo menos 04 meses, que pode implicar a necessidade de menor escalonamento de terapia sistêmica (BEUKELMAN *et al.*2011). Diferentes técnicas guiadas ou não por exames de imagem, mostram-se seguras e são utilizadas (HABIBI *et al.* 2012). Pequenas articulações como ATM (HABIBI *et al.*2012) até grandes articulações como o quadril , podem ser beneficiadas (KAN; GRAHAM. 2011)

- **Limitações do estudo**

Parte do estudo foi retrospectivo, através da revisão de documentos de prontuário, dessa forma algumas informações, como o índice atividade de doença no início do tratamento com DMARDS não biológicas, não foram colhidas pela ausência de registro completo e inteligível, pois não há prontuário eletrônico ou banco de dados do serviço de reumatologia até o presente momento.

6 CONCLUSÕES

- Esse é o primeiro estudo a caracterizar o perfil epidemiológico, clínico, laboratorial e terapêutico em pacientes com AIJ, realizado em um centro terciário no nordeste do Brasil.
- O retardo do encaminhamento ao especialista atrasa o diagnóstico definitivo e o início do tratamento adequado. Essa realidade reflete não apenas a dificuldade dos médicos no diagnóstico de AIJ, mas questões sociais e de saúde pública, como a dificuldade de acesso e de referenciamento dos pacientes à atenção médica especializada em nosso estado. Graves consequências podem estar relacionadas, como o desenvolvimento de deformidades articulares, além de danos psicológicos e sociais não mensurados nessa amostra.
- Monoterapia com Metotrexato não sustentou baixa atividade de doença na maioria das crianças da amostra estudada.
- Leflunomide foi uma opção terapêutica segura e eficaz à monoterapia com MTX antes de iniciar terapia biológica.
- DMARD biológica, especialmente Etanercepte, pelo maior número de casos na amostra, mostraram-se seguros e eficazes em reduzir atividade de doença.
- Apesar desse cenário, depois de inseridas em um grupo de acompanhamento, a percepção da qualidade de vida foi melhor que a média nacional descrita, com índice de incapacidade e de desconforto abaixo dos descritos em outros trabalhos no Brasil e com menor índice de deformidades e dano articular irreversível, quando comparado a estudos Norte Americanos.
- O tratamento adequado realizado no serviço de reumatologia do HUWC reduziu a dor e o desconforto, contribuindo para melhoria da qualidade de vida nessas crianças.

REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K. ; LICHTMAN, A. H. **Imunologia celular e molecular**. 5. ed. Rio de Janeiro: Revinter , p. 251-282.2005.

ANDERSON, J.K. *et al.* **Measures of rheumatoid arthritis disease activity: Patient (PtGA) and Provider (PrGA) Global Assessment of Disease Activity, Disease Activity Score (DAS) and Disease Activity Score with 28-Joint Counts (DAS28), Simplified Disease Activity Index (SDAI), Clinical Disease Activity Index (CDAI), Patient Activity Score (PAS) and Patient Activity Score-II (PASII), Routine Assessment of Patient Index Data (RAPID), Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index (RADAI) and Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index-5 (RADAI-5), Chronic Arthritis Systemic Index (CASI), Patient-Based Disease Activity Score With ESR (PDAS1) and Patient-Based Disease Activity Score without ESR (PDAS2), and Mean Overall Index for Rheumatoid Arthritis (MOIRA)**. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, v.63 (11), p.14-36, Nov. 2011.

ALVES MEIRA, Z. *et al.*, **Prevalence of Rheumatic Fever in Children from a Public High School in Belo Horizonte**. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 65(4): p. 331-334, out. 1995.

AMARIGLIO N. *et al.* **T-cell compartment in synovial fluid of pediatric patients with JIA correlates with disease phenotype**. *Journal of Clinical Immunology*. 31(6), p. 1021-1028 , dez. 2011.

ARGUEDAS O. *et al.* **Juvenile chronic arthritis in urban San Jose, Costa Rica: a 2 year prospective study**. *J Rheumatology*, 25(9), p. 1844–1850.1021-8, set. 1998.

BAUM, J. **A review of the psychological aspects of rheumatic disease** .*Arthritis and Rheumatism.*, v. 11 (3), p. 352-361, fev. 1982.

BERKUN Y., PADEH S. **Environmental factors and the geoeidemiology of juvenile idiopathic arthritis** .*Autoimmunity Reviews*, v 9 , p A319–A324, mar. 2010:

BEUKELMAN, T.*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. (Hoboken)*, v. 63(4), p 465-482, abr. 2011.

BENEDETTI, F.; MARTINI, A. **Is systemic juvenile rheumatoid arthritis an interleukin 6 mediated disease.** J Rheumatology, v 25 (2) , p. 203–207, fev. 1998.
BREWER, E. J. **Pitfalls in the diagnosis of juvenile rheumatoid arthritis.** Pediatric Clin. North Am., v. 33 , p. 1015-1032, out. 1986.

BRASIL, T. F. ; MACHADO, C. **Inquérito sobre a qualidade de vida relacionada à saúde em crianças e adolescentes portadores de artrites idiopáticas juvenis.** Jornal de Pediatria, v. 79(1), p 63-68, jan./fev. 2003.

BRENNAN, F. M. *et al.* **Inhibitory effect of TNF alpha antibodies on synovial cell interleukin-1 production in rheumatoid arthritis.** Lancet , v. 2, p 244–247, jul.1989.

BRETON, S. *et al.* **Imaging approaches for evaluating peripheral joint abnormalities in juvenile idiopathic arthritis.** Semin. Arthritis Rheum., v 41 (5), p. 698-711, abr. 2012.

BUENO, V. C. *et al.* **Juvenil Rehabilitation in Juvenile Idiopathic .Arthritis Rev Bras. Reumatol., v. 47(3), p. 197-203, mai/jun, 2007.**

CARVOUNIS, P. E. *et al.* **Ocular manifestations of juvenile arthritis in Olmsted Country. Minnesota: a population based study.** Graefes Arch. Clinical Experimental Ophthalmology, v. 243 (3), p. 217-221, mar. 2005.

CEARÁ: **Espera por consulta pode durar um ano.** UNIDAS – União Nacional das instituições de autogestão em saúde, São Paulo – SP. 16/11/2009. Disponível em <http://www.unidas.org.br/noticias/impr_noticia.php?id=37017>. Acesso em 30/01/2013.

CHANTLER, J. K., TINGLE, A. J. and PETTY, R. E. **Persistent rubella virus infection associated with chronic arthritis in children.** New England. J. Med., v. 313(18), p. 1117-1123, out. 1985.

COLBERT, R. A. **Classification of juvenile spondyloarthritis: Enthesitis-related arthritis and beyond.** Natures Reviews Rheumatology, v.6 (8) , p. 477-485, ago. 2010.

CONSOLARO, A. *et al.* **Development and Validation of a Composite Disease Activity Score for Juvenile Idiopathic Arthritis.** Arthritis and Rheumatism (Arthritis Care Res.), v 61(5), p 658–666, Mai. 2009

CONSOLARO, A. *et al.* **Toward a treat-to-target approach in the management of juvenile idiopathic arthritis.** Clin. Exp. Rheumatol., v. 30(73), p. 157-162, set. 2012.

DAMASIO , M. B. *et al.* **Synovial and inflammatory diseases in childhood: role of new imaging modalities in the assessment of patients with juvenile idiopathic arthritis.** Pediatric Radiol., v. 40 (6), p. 985-998, jun.2010.

ELHAI, M. *et al.* **Radiological cervical spine involvement in young adults with polyarticular juvenile idiopathic arthritis.** Rheumatology (Oxford), v. 52 (2), p. 267-275, fev. 2013.

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

FARROW, S. J. **Sir George Frederick Still (1868-1941).** Rheumatology (Oxford)., v. 45(6), p. 777-778, jun. 2006.

FERNANDES, T. A.; CORRENTE, J. E. ; MAGALHÃES, C. S. **Remission status follow-up in children with juvenile idiopathic arthritis.** J. Pediatr., v. 83(2), p. 141-148, mar./abr. 2007.

FOELDVARI, I. ; WIERK, A. **Effectiveness of leflunomide in patients with juvenile idiopathic arthritis in clinical practice.** J Rheumatology, v. 37(8), p.1763-1767, ago. 2010.

FRANSEN, J.; VAN RIEL, P. L. **The Disease Activity Score and the EULAR response criteria.** Rheum Dis Clin North Am., v. 35(4), p. 745-757, nov.2009.

GARE, B. A.; FASTH, A. **Epidemiology of juvenile chronic arthritis in southwestern Sweden: a 5-year prospective population study.** Pediatrics , v. 90 (6), p. 950–958, dez.1992.

GASPARI, S. *et al.* **Growth in juvenile idiopathic arthritis: the role of inflammation.** Clinical and Experimental Rheumatology, v. 29 (1), p. 104-110, jan./fev. 2011.

GOWDIE, P. J.; TSE, S. M. L. **Juvenile Idiopathic Arthritis.** Pediatric Clin. North Am., v. 59 (2), p. 301-327, abr. 2012.

GILLIAM, B. E. *et al.* **Measurement of biomarkers in juvenile idiopathic arthritis patients and their significant association with disease severity: a comparative study.** *Clinical Exp Rheumatology*; v. 26 (3), p. 492-497, mai. /jun. 2008.

HABIBI, S. *et al.* **Safety and efficacy of US-guided CS injection into temporomandibular joints in children with active JIA.** *Rheumatology.(Oxford)*, v. 51(5), p.874-877, mai. 2012.

HASHKES, P. J.; UZIEL, Y.; LAXER, R. M. **The safety profile of biologic therapies for juvenile idiopathic arthritis.** *Nature Reviews Rheumatology*, v.6 (10), p. 561-571, out.2010.

HERLIN, T. **Tocilizumab for the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis.** *Expert Rev Clin Immunology.* , v. 8 (6) , p. 517- 522, ago. 2012.

HORAI, R. *et al.* **Development of chronic inflammatory arthropathy resembling rheumatoid arthritis in interleukin 1 receptor antagonist-deficient mice.** *J Exp Med.*, v.191(2), p. 313-320, jan. 2000.

HORNEFF, G. ; BURGOS-VARGAS, R. **Juvenile idiopathic arthritis. Subgroups characteristics and comparisons between rheumatoid arthritis-like subgroups and ankylosing spondylitis-like subgroups.** *Clin Exp Rheumatology*, v. 27 (4 Suppl 55), p. S131-138 , jul./ago. 2009.

HORNEFF, G. *et al.* **Safety and efficacy of once weekly etanercept 0.8 mg/kg in a multicenter 12 week trial in active polyarticular course juvenile idiopathic arthritis.** *Rheumatology* , v.48, p.916–919, mai. 2009.

ILOWITE, N.; PORRAS, O.; REIFF, A. **Anakinra in the treatment of polyarticular course juvenile rheumatoid arthritis: safety and preliminary efficacy results of a randomized multicenter study.** *Clin. Rheumatology* , v. 28 (2), p.129-137, fev. 2009.

IMMONEN, K. *et al.* **Long-term outcome of amyloidosis associated with juvenile idiopathic arthritis.** *J. Rheumatology*, v. 35 (5), p. 907 - 912, mai. 2008.

JAGER, *et al.* **Blood and synovial fluid cytokine signatures in patients with juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional study.** *Ann. Rheum. Disease*, v. 66 (5), p. 589 - 598, mai. 2007.

JURGENS, M. S. ; WELSING P. M. J.; JACOBS, J.W.G. **Overview and analysis of treat-to-target trials in rheumatoid arthritis reporting on remission.** Clin. Exp. Rheumatol., v. 30 (73) , p. 56 - 63, Set.2012.

KAN, J. H; GRAHAM, T. B. **Combined pre-injection wrist and ankle MRI protocol and steroid joint injections in juvenile idiopathic arthritis.** Pediatric Radiol., v. 41(10), p.1326-1332, out.2011.

LAIHO, K. *et al.* **The cervical spine in juvenile chronic arthritis.** Spine J., v. 2 (2) p. 89-94, mar./abr. 2002.

LANNI, S. *et al.* **Outcome and predicting factors of single and multiple intra articular corticosteroid injections in children with juvenile idiopathic arthritis.** Rheumatology (Oxford), v. 50(9), p.1627-1634, set 2011. Epub., mai 2011.

MACHADO, C. S. M. *et al.* **For the Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO) The Brazilian version of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ).** Clin. Exp. Rheumatol., v. 19 (4) (Suppl 23), p. 25-29. Jul./Aug. 2001.

MALATTIA, C. *et al.* **Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in the assessment of disease activity in patients with juvenile idiopathic arthritis.** Rheumatology (Oxford), v.49 (1), p. 178-185, jan.2010.

MAINI, R.N.; FELDMANN, M. **The pitfalls in the development of biologic therapy.** Nat Clin. Pract. Rheumatology, v. 3 (1), p.01, jan. 2007.

MARTINI, A .. **Systemic juvenile idiopathic arthritis.** Autoimmune Rev.; v. 12 (1), p. 56-59, nov. 2012

MARZAN, K. A. B., SHAHAM, B. **Early Juvenile Idiopathic.** Arthritis Rheum Disease Clinical North American, v. 38 (2) , p. 355–372, mai. 2012.

MARKULA-PATJAS, K. P. *et al.* **Prevalence of vertebral compression fractures and associated factors in children and adolescents with severe juvenile idiopathic arthritis.** J Rheumatology, v. 39 (2), p. 365-73, fev. 2012.

MELO-GOMES, J. A., *et al.* **For the Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO). The Portuguese version of the Childhood Health**

Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ). Clin Exp Rheumatol., v.19 (4) (Suppl 23), p.126-130. Jul./Aug. 2001.

NICÁCIO, A. A. M. F. *et al* .**Avaliação de provas de fase aguda em crianças e adolescentes com artrite idiopática juvenil e sua correlação com atividade da doença.** Rev. Paul. Pediatria; v. 27 (2), p. 193-197, jun.2009.

NORDAL, E. *et al* .**Ongoing Disease Activity and Changing Categories in a Long-Term Nordic Cohort Study of Juvenile Idiopathic Arthritis for the Nordic Study Group of Pediatric Rheumatology.** Arthritis and Rheumatism, v. 63 (9), p. 2809–2818, set. 2011.

OEN, K. *et al* .**Early outcomes and improvement of patients with juvenile idiopathic arthritis enrolled in a Canadian multicenter inception cohort.** Arthritis Care Res. (Hoboken), v. 62 (4), p. 527-36., abr. 2010.

OEN,K. **Long term outcomes and predictors of outcomes for patients with juvenile idiopathic arthritis.** Best Pract. Res. Clin. Rheumatol., v. 16(3), p.347-360, jul. 2002.

OEN,K. G. ; CHEANG, M. **Epidemiology of chronic arthritis in childhood.** Semin. Arthritis Rheum.,v.26 (3), p. 575-591, dez.1996.

OMARA, A. *et al* .**Anti - cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibody in juvenile idiopathic arthritis (JIA) : Correlations with disease activity and severity of joint damage (a multicenter trial).** Joint Bone Spine, v. 80 (1), p. 38-43, jan. 2013.

PASCUAL, V. ; ALLANTAZ, F.; ARCE, E. **Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade.** J. Exp. Med., v. 201 (9), p. 1479–1486, mai. 2005.

PETTY, R. E., SOUTHWOOD, T. R., MANNERS, P. **International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision.** J Rheumatology, v. 31 (2) , p. 390 - 392, fev. 2004.

PENA, S. D. *et al* . **The Genomic Ancestry of Individuals from Different Geographical Regions of Brazil Is More Uniform Than Expected.** PLoS One, v. 6(2):e17063, fev 2011.

PRUDENCE, J. M. ;BOWER, C. **Worldwide prevalence of juvenile arthritis - Why does it vary so much?** J. Rheumatology, v. 29 (7), p. 1520-1530, jul. 2002.

PRAHALAD, S. ; SHEAR, E. S.; THOMPSON, S. D. **Increased prevalence of familial autoimmunity in simplex and multiplex families with juvenile rheumatoid arthritis.** Arthritis Rheum., v. 46 (7), p.1851-1856, jul. 2002.

PRAHALAD, S., **Genetics of juvenile idiopathic arthritis: an update.** Current Opinion in Rheumatology, v. 16 (5), p. 588-594, set. 2004.

PHAROAH, D. S. *et al.* **Expression of the inflammatory chemokines CCL5, CCL3 and CXCL10 in juvenile idiopathic arthritis, and demonstration of CCL5 production by an atypical subset of CD8+ T cells .**Arthritis Research & Therapy, v. 8(2) R50, fev. 2006.

RAVELLI, A. *et al.* **Macrophage activation syndrome as part of systemic juvenile idiopathic arthritis: diagnosis, genetics, pathophysiology and treatment.** Genes Immun., v.13 (4), p.289-298, jun. 2012.

RAVELLI, A. ; MARTINI, A. **Juvenile Idiopathic Arthritis.** Lancet, v.369 (9563), p. 767-778, mar. 2007.

RAVELLI, A. *et al.* **Antinuclear antibody-positive patients should be grouped as a separate category in the classification of juvenile idiopathic arthritis.** Arthritis and Rheumatism, v. 63(1), p.267-275, jan. 2011.

RINGOLD, S. *et al.* **Performance of Rheumatoid Arthritis Disease Activity Measures and Juvenile Arthritis Disease Activity Scores in Polyarticular-Course Juvenile Idiopathic Arthritis: Analysis of Their Ability to Classify the American College of Rheumatology Pediatric Measures of Response and the Preliminary Criteria for Flare and Inactive Disease.** Arthritis Care & Research, v.62(8), p.1095 – 1102, ago.2010.

RUPERTO, N *et al.*, **Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: A randomized, double blind, placebo-controlled withdrawal trial.** Lancet 2008; 372:383-91 agos. 2011.

RUPERTO, N. *et al.*, **Abatacept Improves Health-Related Quality of Life, Pain, Sleep Quality, and Daily Participation in Subjects With Juvenile Idiopathic Arthritis .**Arthritis Care & Research, v 62 (11), p. 1542–1551,nov.2010.

SANTOS, F. P.S.T. *et al.* **Juvenile idiopathic arthritis in a Department of rheumatology: Belo Horizonte, Minas Gerais.** Rev. Med Minas Gerais, v.20(1), p.48-53, jan.2010.

SAURENMANN, R. K. *et al.* **Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in a multiethnic cohort: ethnicity as a risk factor.** Arthritis Rheum., v. 56(6), p.1974–1984, jun.2007.

SAIJO, S. *et al.* **Suppression of autoimmune arthritis in interleukin-1-deficient mice in which T cell activation is impaired due to low levels of CD40 ligand and OX40 expression on T cells.** Arthritis Rheum; v. 46(2), p. 533–544, fev.2002

SÄLLFORS, C.;HALLBERG, L. R. ; FASTH, A. **Gender and age differences in pain, coping and health status among children with chronic arthritis.** Clin. Exp. Rheumatology., v.21(6), p.785-793, nov. /dez.2003.

SCMELING, H. *et al.* **Influence of methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms on efficacy and toxicity of methotrexate in patients with juvenile idiopathic arthritis.** J Rheumatology, v. 32(9), p.1832-1836, set.2005.

SILVERMAN, M. D. *et al.* **Leflunomide or Methotrexate for Juvenile Rheumatoid Arthritis.** New Engl. J. Med., v. 352(16),p. 1655-66, abr. 2005.

SINGH, G.; ATHREYA, B. H, FRIES, J. F, GOLDSMITH, D. P. **Measurement of health status in children with juvenile rheumatoid arthritis.** Arthritis and Rheumatism, v 37 (12): 1761-1769.dez 1994.

SINGH, Y. P., AGGARWAL, A.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(5) p.767-774. Mai 2012

SMOLEN, J. S. *et al.* **EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs.** Ann. Rheum. Dis., v. 69 ; p.964–975, Fev. 2010.a

SMOLEN, J. S. *et al.*, **Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force.** Ann Rheum Dis., v. 69(4), p. 631-672, Abr. 2010b

STAGI, S. *et al.* **Cross-sectional and longitudinal evaluation of bone mass in children and young adults with juvenile idiopathic arthritis: the role of bone mass determinants in a large cohort of patients.** J Rheumatology, v. 37(9), p.1935-1943, set. 2010.

STOLL, M. L., PUNARO, M., **Psoriatic juvenile idiopathic arthritis: a tale of two subgroups.** *Current Opinion Rheumatology*, v. 23(5), p. 437-443, set. 2011.

SUEHIRO, R. M. *et al.* **Treatment with biologic agents in child and adolescent.** *Rev. Paul. Pediatría*, v. 28(2), p. 227-236, jun. 2010.

THORNTON, J. *et al.* **Costing juvenile idiopathic arthritis: examining patient-based costs during the first year after diagnosis.** *Rheumatology (Oxford)*, v. 47(7), p. 985-90, jul. 2008.

VIOLA, S. *et al.* **Development and validation of a clinical index for assessment of long-term damage in juvenile idiopathic arthritis.** *Arthritis Rheum.*, v. 52(7), p.2092-2102, jul.2005.

VAN GESTEL, A. M. *et al.* **Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis.** *Arthritis Rheum.*, v. 39(1), p.34-40, Jan 1996.

WALLACE, C. A. *et al.* **Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis.** *J. Rheumatol.*; v. 31(11), p.2290-2294, nov. 2004.

WOOD, P.H.N. **Special meeting on nomenclature and classification of arthritis in children.** In: Munthe E ed Munthe .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.

WOLFE, F. *et al.* **Toward a definition and method of assessment of treatment failure and treatment effectiveness: the case of leflunomide versus methotrexate.** *J Rheumatology*, v. 30(8), p.1725-1732, ago.2003.

YOKOTA, S. *et al.* **Efficacy and safety of Tocilizumab inpatients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial.** *Lancet* , v. 371 (9617), p.998-1006, mar. 2008.

VAN ROSSUM, M. A. *et al.* **Long term outcome of juvenile idiopathic c arthritis following a placebo controlled trial: sustained benefits of early sulfasalazine treatment.** *Ann Rheum Dis*, v. 66(11), p.1518-1524, nov. 2007. Epub. mai. 2007.

LIN, Y.T. *et al.* **Pathogenesis of oligoarticular/polyarticular vs. systemic juvenile idiopathic arthritis.** *Autoimmunity Reviews*, v. 10 (8), p.482-489, jun.2011.

APÊNDICES

APENDICE A

AVALIAÇÃO DE ATIVIDADE DE DOENÇA

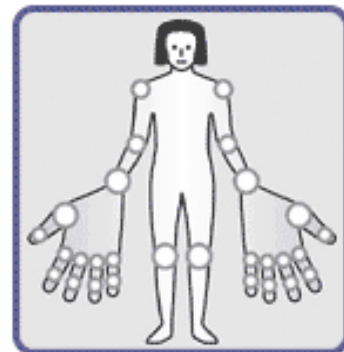
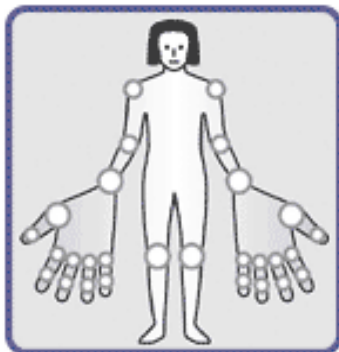
1-Escala Visual Analógica de dor



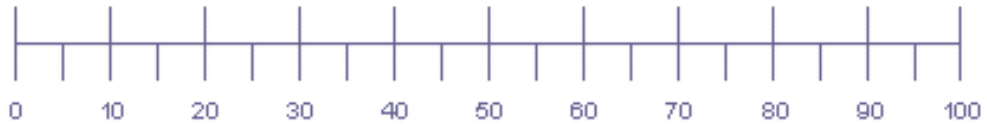
2- Escore de atividade de doença (Disease Active Score - DAS)

PARAMETRO CLINICO	VALOR
*Contagem de articulações dolorosas	
*Contagem de articulações edemaciadas	
VHS (mm/1a hora)	
***Avaliação Global do paciente (VAS cm)	

*Avaliação de 28 articulações ilustradas abaixo com dor e ou edema.



*Pergunta ao paciente: Como você se sente em relação a sua doença/artrite)? (0= muito bem, 100 mm- muito mal).Por favor, faça um X no valor que você considerou.



Cálculo do DAS 28= (0,56 x $\sqrt{\text{dor 28}}$ + 0,28 x $\sqrt{\text{edema 28}}$ + 0,70 x VHS + 0,014 x avaliação global do paciente). O cálculo foi realizado através de uma calculadora especializada:

VALOR de DAS 28 : _____

DAS28	Atividade da doença	Diferença entre os valores subsequentes de DAS28 e a relação com a redução da atividade da doença.		
		>1,2	>0,6 e ≤1,2	<0,6
≤ 3,2	Inativa	Boa melhora	Melhora moderada	Nenhuma melhora
> 3,2 ≤ 5,1	Moderada	Melhora moderada	Melhora moderada	Nenhuma melhora
>5,1	Muito ativa	Melhora moderada	Nenhuma melhora	Nenhuma melhora

APENDICE B
QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO
ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL

Data atual: ____/____/____

NOME: _____ **PRONT.** _____

Sexo: M () F () Data nascimento: ____/____/____ idade atual: _____

MÃE/PAI/RESP. _____ TEL _____.

Idade do diagnóstico: _____ DATA: _____

Idade do início dos sintomas: _____ DATA: _____

Tempo de evolução: _____

Residência com os pais () ambos () apenas um () nenhum

Escolaridade dos MÃE/PAI/RESP:

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS INICIAIS

Forma clínica

- Oligoarticular () () persistente () estendida
- Poliarticular ()
- Sistêmica ()
- Relacionada a Entesopatia () : entesite () sacroileite ()
- Psoriática () : lesão cutânea () dactilite ()

Articulações envolvidas

- N ° articulações com artrite no diagnóstico _____
- Articulações com artrite no diagnóstico:

- Deformidades: no diagnóstico Não () Sim ()

- Uveíte Não () Sim ()

- Outras

MANIFESTAÇÕES LABORATORIAIS INICIAIS NO DIAGNÓSTICO

FR: negativo () positivo () título _____ VHS(Diagnóstico)_____

FAN: negativo () positivo () padrão _____

Anemia () sim () não Hb _____ VCM _____

Leucocitose: () sim () não Leucócitos _____

Trombocitose () sim () não Plaquetas _____

TRATAMENTO UTILIZADO

DROGAS	Início Data	Suspensão Data	Tempo De Uso	Uso Atual S/N ?	Dose De Início	Dose Máx	Dose Atual
DAINES							
Corticoide VO							
Corticoide intra-articular							
DFC/ HDC							
Metotrexato							
Leflunomide							
SSZ							
AZA							
CICLOS							
Etanercept							
Infliximab							
Adalimumab							
Abatacepte							
Outro _____							

DROGAS	EFEITOS COLATERAIS OU REAÇÕES ADVERSAS DESCRITOS
DAINES	
Corticoide VO	
Corticoide intra-articular	
DFC/ HDC	
Metotrexato	
Leflunomide	
SSZ	
AZA	
CICLOS	
Etanercept	
Infliximab	
Adalimumab	
Abatacepte	
Outro _____	

Obsevações _____

AVALIAÇÃO DAS 28

DATA	AD	AE	EVA	VHS	OBSERVAÇÕES

AVALIAÇÃO CHAQ _____ Data: ____/____/____

AVALIAÇÃO JADI _____ Data: ____/____/____

XX

APENDICE C

QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DE VIDA NA INFÂNCIA

Para todas as crianças com artrite reumatoide juvenil (todas as idades)

Nome do paciente: _____ Data da consulta: _____
 Data de nascimento: _____ Data deste questionário: _____

Neste questionário, nós queremos saber como a doença de seu filho (a) afeta a vida dele (a). Por favor, sinta-se livre para fazer qualquer comentário. Nas perguntas abaixo, por favor, marque com um "X" a melhor resposta que descreve as atividades de seu filho (a) ATÉ SEMANA PASSADA. SOMENTE MARQUE AQUELAS DIFICULDADES OU LIMITAÇÕES QUE SÃO DEVIDO A DOENÇA DELE (A). Se você acha que a atividade não pode ser feita por uma criança da idade do seu filho (a), por favor, marque como "NÃO SE APLICA". Por exemplo, se seu filho (a) tem dificuldade em fazer uma certa atividade ou é incapaz de fazê-la porque ele ou ela é muito jovem, mas NÃO por causa da doença, por favor, marque como "NÃO SE APLICA".

DEVIDO SOMENTE À ARTRITE REUMATOIDE JUVENIL

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

- **MODO DE SE VESTIR E DE SE CUIDAR**

Sua criança é capaz de:

1- Vestir-se, incluindo

amarrar cadarços e abotoar botões?

2- Lavar os cabelos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3- Retirar as meias?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4- Cortar as unhas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- **LEVANTAR-SE**

Sua criança é capaz de:

5- Levantar-se de uma cadeira

baixa ou do chão?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

Sem qualquer	Com alguma	Com muita	Incapaz	Não se aplica
--------------	------------	-----------	---------	---------------

	dificuldade	dificuldade	dificuldade	de fazer
6- Subir ou descer da cama ou se levantar do berço ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

• **ALIMENTAÇÃO**

Sua criança é capaz de:

7- Cortar a carne no prato?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8- Levar o copo à boca?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9- Abrir um pacote de biscoito?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

• **ANDAR**

Sua criança é capaz de:

10- Engatinhar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11- Subir 5 degraus?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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

Bengala Muleta Outros: _____
 Andador Cadeira de rodas

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

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?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
---	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

13- Tomar banho

em banheira (entrar e sair da

banheira)?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

14- Entrar e sair do banheiro?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

15- Escovar os dentes?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

16- Pentear os cabelos?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

• **ALCANÇAR**

Sua criança é capaz de:

17- Alcançar e retirar um

objeto pesado (livros, etc)

de cima da cabeça dele (a)?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

18- Abaixar-se para pegar um

Pedaço de papel ou uma roupa

do chão?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

19- Retirar a camisa vestida?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

20- Virar o pescoço para olhar

sobre o ombro?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

Agarrar

Sua criança é capaz de:

21- Escrever ou rabiscar

com um lápis ou caneta?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

	Sem qualquer dificuldade	Com alguma dificuldade	Com muita dificuldade	Incapaz de fazer	Não se aplica
22- Abrir porta de carro?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23- Abrir frasco que tenha sido previamente aberto?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24- Abrir e fechar torneiras?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25- Empurrar uma porta previamente fechada?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	Sem qualquer dificuldade	Com alguma dificuldade	Com muita dificuldade	Incapaz de fazer	Não se aplica
• <u>TAREFAS E BRINCADEIRA</u>					
Sua criança é capaz de:					
26- Fazer compras?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27- Entrar e sair do carro, ônibus ou carro de brinquedo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28- Andar de bicicleta ou triciclo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29- Fazer tarefas domésticas (lavar louças, limpar a casa, fazer a cama)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30- Correr e brincar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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

Assento do vaso sanitário Abridor de lata
 Banheira Outros: _____

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

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) tem devido à doença NA SEMANA PASSADA?

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

0		100
Nenhuma dor		Muita dor

ANEXOS

ANEXO A

JADI AM

JADI-AM						
Joint type	Definition of damage	Score				
TMJ	Micrognathia or face asymmetry that are severe enough to cause esthetic compromise and/or malalignment of the teeth arcades	1				
	Severe restriction of mouth opening (not allowing introduction of 3 superimposed hand fingers) with radiographic changes	2				
Cervical Spine	Extension <50% of the normal range or cervical subluxation demonstrated radiographically	1				
	Ankylosing or history of medullary compression or surgical fixation	2				
Lumbar spine	Limitation of anterior lumbar spine flexion movement*	1				
	≤ 50% limitation of movement > 50% limitation of movement	2				
		R L				
Shoulder	External rotation <50% of the normal range and/ or abduction <180 ⁰ (not above shoulder plane)	1	1			
	Ankylosis or prosthesis	2	2			
Elbow	Flexion contracture <30 ⁰	1	1			
	Flexion contracture > 30 ⁰ , ankylosis or prosthesis	2	2			
Wrist	Extension or flexion <50% of normal range or subluxation or volar, ulnar or radial deviation	1	1			
	Ankylosis or prosthesis	2	2			
MCP	Flexion contracture, ulnar or radial deviation=1 Subluxation, ankylosis or prosthesis=2	1	1	2	1	2
		2	1	2	1	2
		3	1	2	1	2
		4	1	2	1	2
		5	1	2	1	2
PIP	Flexion contracture=1 Swan neck or en boutonniere deformity or ankylosis=2	1	1	2	1	2
		2	1	2	1	2
		3	1	2	1	2
		4	1	2	1	2
		5	1	2	1	2
Hip	Internal rotation <10 ⁰	1	1			
	Ankylosis prosthesis	2	2			
Knee	Valgus deformity >15 ⁰ due to arthritis or flexion contracture <25 ⁰	1	1			
	Flexion contracture >25 ⁰ or prosthesis	2	2			
Ankle (ankle and sub-talar)	Fixed valgus deformity <20 ⁰	1	1			
	Fixed valgus deformity >20 ⁰ , ankylosis, prosthesis	2	2			
Tarsal	Limitation of forefoot eversion and/ or inversion	1	1			
	Ankylosis	2	2			
MTP	Visible deformity due to arthritis	1	1			
	Arthroplasty of forefoot	2	2			
Total score (Max 78)						

* Reduced anterior lumbar flexion was defined as values ≤ 6.5 cm in boys and ≤ 5.5 cm in girls

Definition of joint damage: Joint deformities and contractures scored as damage when they are not due to currently active arthritis and are present for atleast 6 months despite treatment.

ANEXO B

TERMO DE COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO DE DADOS DE PRONTUÁRIOS MÉDICOS

Título do Projeto: AVALIAÇÃO DOS PACIENTES COM ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL ACOMPANHADOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO NO PERÍODO DE MAIO DE 2008 A MAIO DE 2012.

Os pesquisadores abaixo se comprometem a garantir e preservar as informações dos prontuários e base de dados dos Serviços e do Arquivo Médico do Hospital Universitário Walter Cantídio, garantindo a confidencialidade dos pacientes. Concordam igualmente que as informações coletadas serão utilizadas única e exclusivamente para execução do projeto acima descrito. As informações somente poderão ser divulgadas de forma anônima.

Dr. Francisco Airton Castro da Rocha - Orientador

Dra. Antônia Célia Castro Alcântara - investigador principal

ANEXO C

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Caro (a) Sr (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 a médica Dra. Antônia Célia Castro Alcântara, com pacientes que, como seu filho (a), tenham diagnóstico de artrite idiopática juvenil, intitulada “Avaliação de pacientes com artrite idiopática juvenil atendidos no Hospital Universitário Walter Cantídio, no período de maio de 2008 a agosto de 2012”, que tem como objetivo melhor conhecimento da doença e o uso das medicações utilizadas, bem como os efeitos ruins (dor de cabeça, dor na barriga, diarreia e outros) devido às medicações. Seu filho (a) não será submetido (a) a nenhum exame ou tratamento experimental e a participação nessa pesquisa não levará a mudanças no atendimento dele (a) no HUWC, que continuará sob a responsabilidade do médico que vem acompanhando a doença dele (a). Essa pesquisa envolverá anotações sobre os dados pessoais de seu filho (a) (nome, sexo, data de nascimento, medicações utilizadas e outros, além do preenchimento de questionários que permitam saber como seu filho (a) está e como a doença dele (a) o (a) afeta. Serão também avaliados os exames que seu filho (a) normalmente já faz para acompanhamento do tratamento dele (a) e que são ou foram pedidos pelo médico dele (a). Seu filho (a) será solicitado (a) a trazê-los para que sejam avaliados pela equipe envolvida com a pesquisa. Nas consultas de rotina com o médico dele (a), preencherá 2 questionários (“Escore de Atividade de Doença” e “Questionário de Avaliação de Qualidade de Vida na Infância”), para reavaliação da doença de seu filho (a). Informo ainda, que:

O seu filho (a) tem o direito de não participar dessa pesquisa;

O nome de seu filho (a), bem como qualquer outra informação que possam identificá-lo (a), não será divulgado;

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 gastos para o senhor (a) ou seu filho (a); e 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.

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.

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 a participação de meu filho (a) é isenta de despesas. 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 nesse Serviço.

Fortaleza, dede

----- Assinatura do paciente/representante legal

Data / /

-----Assinatura da testemunha; Data / /

-----Assinatura do responsável pelo estudo

Data / /

ANEXO D

Critérios preliminares de doença inativa e de remissão clínica da AIJ segundo Wallace.

Doença inativa:

- Ausência de articulações com artrite ativa
- Ausência de febre, erupção cutânea, serosite, esplenomegalia ou linfadenopatia generalizada atribuída à AIJ.
- Ausência de Uveíte ativa.
- VHS normal ou CRP (se ambos forem testados, ambos devem estar normais)
- Avaliação global pelo médico da atividade da doença indica que não há atividade da doença (ou seja, melhor pontuação possível na escala usada)

Remissão clínica:

Dois tipos de remissão clínica são propostas.

-Remissão clínica com medicação. Os critérios de doença inativa devem ser atendidos por um mínimo de seis meses contínuos enquanto o paciente está em uso de medicação para que o paciente seja considerado para a um estado de remissão clínica com medicação.

-Remissão clínica sem medicação. Os critérios de doença inativa devem ser atendidos para um mínimo de doze meses contínuos, com ausência de todos os medicamentos anti artrite e anti-uveíte para que o paciente seja considerado num estado de remissão clínica sem medicação.

O colégio Americano de Reumatologia define como artrite ativa uma articulação com o inchaço não devido ao alargamento ósseo ou, se inchaço não está presente, haja limitação de movimento acompanhado por dor ou em movimento e / ou sensibilidade.

Pode-se encontrar um achado isolado de dor ao movimento, sensibilidade ou limitação de movimento e ser explicado por qualquer dano antes atribuível a artrite, que é agora considerada inativa, ou de não-reumatológica, razões tais como trauma.