

Ministério da Saúde  
FIOCRUZ  
Fundação Oswaldo Cruz



**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ**

**INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA**

**PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DA MULHER**

**CLASSIFICAÇÃO E EVOLUÇÃO CLÍNICA DOS PACIENTES  
COM ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL EM UM SERVIÇO DE  
REFERÊNCIA DO RIO DE JANEIRO.**

**ROZANA GASPARELLO DE ALMEIDA**

**RIO DE JANEIRO, Março de 2008.**

**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ**  
**INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA**  
**PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DA MULHER**

**CLASSIFICAÇÃO E EVOLUÇÃO CLÍNICA DOS PACIENTES COM**  
**ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL.**

**ROZANA GASPARELLO DE ALMEIDA**

**Dissertação de mestrado**  
**apresentado à Pós-Graduação em**  
**Saúde da Criança e da Mulher como**  
**parte dos requisitos para a obtenção**  
**do grau de Mestre em Saúde da**  
**Criança e da Mulher.**

**ORIENTADORES:**

**MARIA IGNEZ CAPELLA GASPAR ELSAS**

**SHEILA KNUPP FEITOSA DE OLIVEIRA**

**RIO DE JANEIRO, Março de 2008.**

***Às crianças, aquelas que conseguem sorrir no meio da dor...***

## **Agradecimentos**

Agradeço as minhas orientadoras, Maria Ignez Capella Gaspar Elsas e Sheila Knupp Feitosa de Oliveira, pela dedicação e ensinamentos;

Aos membros da banca de dissertação, Maria Virgínia Peixoto Dutra e José Marcos Telles da Cunha por toda a atenção a mim dedicada;

Ao corpo docente, a secretaria acadêmica do mestrado em Saúde da Criança e da Mulher do Instituto Fernandes Figueira/ Fiocruz e ao Instituto de Pediatria e Puericultura Martagão Gesteira por todo o suporte necessário para a realização desta dissertação;

Aos meus amigos de trabalho na reumatologia pediátrica, Marta Cristine Félix Rodrigues, Flávio Roberto Sztajnbok, Andréa Valentim Goldenzon, Christianne da Costa Diniz, Adriana Rodrigues Fonseca, com os quais eu tenho o prazer de conviver, que me ajudam a descobrir os mistérios desta especialidade e que sabem bem como é gratificante esta especialidade;

Ao professor Pedro Paulo Xavier Elsas por todo o apoio oferecido durante esta jornada;

Aos meus amigos da turma do mestrado, do laboratório de Fisiopatologia humana, dos meus locais de trabalho, pelo apoio nos momentos difíceis;

Aos meus familiares pelo apoio incondicional;

A todos que me apoiaram e contribuíram para a realização desta dissertação, muito obrigada!

## Resumo

O objetivo deste trabalho foi descrever a evolução clínica dos pacientes com diagnóstico de artrite idiopática juvenil acompanhados em um serviço de reumatologia pediátrica.

Foi realizado um estudo descritivo retrospectivo de crianças com diagnóstico de artrite idiopática juvenil (AIJ) com no mínimo 3 anos de evolução e que foram acompanhadas por no mínimo de 3 anos, classificados de acordo com os critérios da Liga Internacional de Associações de Reumatologia (ILAR) como AIJ oligoarticular, poliarticular fator reumatóide negativo (FR-), poliarticular fator reumatóide positivo (FR+), sistêmica, artrite relacionada a entesite e psoriásica.

A amostra constou de 197 casos, com predominância do sexo feminino, relação de 1,3:1. Os subtipos de AIJ de maior frequência foram o subtipo oligoarticular (36%), o subtipo sistêmico (34%), e o subtipo poliarticular FR- (24,5%). A idade média no início das manifestações clínicas de AIJ foi de  $62 \pm 42,3$  meses. O diagnóstico foi realizado em média após  $8,4 \pm 14,9$  meses, mediana de 2 meses. O tempo de acompanhamento médio teve média de  $80 \pm 37,1$  meses mediana de 73 meses. Sete pacientes permaneceram com a doença ativa durante todo o período de acompanhamento. Ocorreram em média 2,1 episódios de doença inativa por paciente. A remissão clínica com medicação ocorreu em 137 pacientes e a remissão clínica sem medicação ocorreu em 117 pacientes. O tempo médio gasto pelos pacientes no estado de doença inativa atingiu 54,5% do período de acompanhamento, sendo 8,8% em remissão com medicação e 25,8%

em remissão sem medicação. Na última consulta, 94 pacientes (47,7%) se encontravam em remissão sem medicação. Cerca de 7% dos pacientes apresentaram incapacidade funcional grave na última consulta.

Este estudo avaliou a evolução clínica dos pacientes com AIJ usando os critérios propostos em 2004 por Wallace e colaboradores, identificando variações na evolução entre os subtipos e dentro de um mesmo subtipo. A classificação pelos critérios da ILAR pode não ser suficiente para se obter grupos uniformes, pensamos então que a análise do perfil genético destes pacientes pode representar um caminho para aprimorar esta classificação.

## Abstract

The goal of this study was to describe the clinical outcomes observed in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA) during a follow-up period in a Brazilian pediatric rheumatology service.

To do so, we carried out a retrospective, descriptive study of children diagnosed as juvenile idiopathic arthritis, with at least 3 years of follow-up and diagnosis, classified by The International League of Associations for Rheumatology (ILAR) criteria as oligoarthritis, rheumatoid factor (RF) negative polyarthritis, RF positive polyarthritis, systemic-onset JIA, enthesitis-related arthritis and psoriatic arthritis.

One hundred and ninety seven cases fulfilled the inclusion criteria, with a female:male ratio of 1.3:1. The most frequently subgroups of AIJ were the oligoarthritis (36%), the systemic-onset JIA (34%), and the RF negative polyarthritis (24.5%). The medium age in the beginning of the clinical manifestations of AIJ was of  $62 \pm 42.3$  months. The diagnosis was made on average after  $8.4 \pm 14.9$  months (median 2 months). The mean time of follow-up was  $80 \pm 37.1$ , median of 73 months. Seven patients presented the active pattern during the entire period of follow-up. An average of 2.1 episodes of inactive disease occurred by patient. The clinical remission on medication occurred in 137 cases and the clinical remission off medication occurred in 117 cases. The medium time spent by the patients in the state of inactive disease reached 54.5% of the period of follow-up, being 8.8% in clinical remission on medication and 25.8% in clinical

remission off medication. Around 7% of the patients had severe disability in the last visit.

In conclusion, this study evaluated the outcome of patients with JIA using the criteria proposed in 2004 by Wallace and collaborators. The results identified variability in evolution between subgroups as well as within subgroups, suggesting that the classification by the criteria of the ILAR fails to obtain homogeneous groups. This reinforces the need to complement this classification by further phenotypic and genotypic analysis.



## Lista de Abreviaturas

ACR – Colégio Americano de Reumatologia

AIJ – Artrite Idiopática Juvenil

AINE – Antiinflamatório não esteroidal

ANA - Anticorpo antinuclear

ARA – Associação Americana de Reumatismo

ARE – Artrite relacionada a entesite

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

CHAQ - Questionário de Avaliação de Saúde em Crianças

DA – Doença ativa

DI – Doença inativa

DMARDS – Drogas anti-reumáticas modificadoras de atividade de doença

DP – Desvio padrão

EULAR – Liga Européia contra o Reumatismo

FR – Fator Reumatóide

GH – Hormônio de crescimento

IFF – Instituto Fernandes Figueira

ILAR - Liga Internacional de Associações de Reumatologia

IPPMG - Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira

MD – Mediana

N – número de pacientes

PCR – Proteína c reativa

RCM – Remissão clínica com medicação

RSM - Remissão clínica sem medicação

SAM – Síndrome de ativação macrofágica

SNC - Sistema nervoso central

UFRJ - Universidade Federal do Rio de Janeiro

VHS – Velocidade de hemossedimentação

## Lista de quadros, figuras e tabelas

Quadro 1 – Descrição dos critérios laboratoriais e clínicos para diagnóstico de SAM em pacientes com AIJ sistêmica .....	18
Figura 1 – Distribuição percentual dos pacientes pelos subtipos de artrite idiopática juvenil (AIJ) .....	38
Figura 2 – Distribuição percentual de pacientes segundo subtipo de artrite idiopática juvenil (AIJ) e gênero .....	39
Figura 3 - Distribuição dos casos entre os subtipos de artrite idiopática juvenil (AIJ), gênero e a idade em meses no início das manifestações clínicas de AIJ ..	40
Figura 4 - Distribuição dos casos de artrite idiopática juvenil (AIJ) em números percentuais em relação ao número total de episódios de doença ativa (DA) apresentados durante o acompanhamento clínico no serviço de reumatologia pediátrica .....	47
Figura 5 – Distribuição dos casos de artrite idiopática juvenil (AIJ) em números percentuais em relação ao número total de episódios de doença inativa (DI) apresentados durante o acompanhamento clínico no serviço de reumatologia pediátrica .....	52
Figura 6 – Distribuição da duração em meses dos primeiros 4 episódios de doença inativa (DI) pelos subtipos de artrite idiopática juvenil .....	55
Figura 7 - Distribuição do tempo de duração total dos episódios de doença ativa e doença inativa pelos subtipos em meses .....	57
Figura 8 - Distribuição dos 400 episódios de doença inativa (DI) alcançados por 190 pacientes com artrite idiopática juvenil (AIJ) em relação à evolução para	

remissão clínica com medicação (RCM) e/ou remissão clínica sem medicação (RSM) .....	60
Figura 9 – Distribuição dos pacientes em número percentual em relação ao número de episódios de remissão com medicação (RCM) e número de episódios de remissão sem medicação (RSM) apresentados durante o acompanhamento clínico.....	61
Figura 10 - Distribuição da duração total média em meses dos episódios de remissão clínica com medicação (RCM) e remissão clínica sem medicação (RSM) pelos subtipos de artrite idiopática juvenil .....	64
Tabela 1 - Distribuição das idades médias em meses dos pacientes no início das manifestações clínicas por subtipo de artrite idiopática juvenil (AIJ) .....	41
Tabela 2 - Distribuição dos casos pelo tempo médio para o diagnóstico da doença entre os subtipos de artrite idiopática juvenil (AIJ), em meses .....	42
Tabela 3 - Tempo médio em meses entre o início dos sintomas e a chegada no serviço de reumatologia pediátrica do IPPMG e tempo médio de acompanhamento, segundo os subtipos de artrite idiopática juvenil (AIJ) .....	44
Tabela 4 - Duração média em meses de todos os episódios de doença ativa (DA) segundo os subtipos de artrite idiopática juvenil (AIJ) .....	48
Tabela 5 - Duração (médias, desvios padrão e medianas) em meses do primeiro episódio de doença ativa (DA) e dos episódios subseqüentes segundo os subtipos de artrite idiopática juvenil (AIJ) .....	50
Tabela 6 – Duração média em meses de todos os episódios de doença ativa (DI) segundo os subtipos de artrite idiopática juvenil (AIJ) .....	53
Tabela 7 - Duração (médias, desvios padrão e medianas) em meses do primeiro	

episódio de doença inativa (DI) e dos episódios subseqüentes segundo os subtipos de artrite idiopática juvenil (AIJ) .....	54
Tabela 8 - Distribuição dos pacientes com artrite idiopática juvenil (AIJ) pelo número de episódios de remissão clínica com medicação (RCM) apresentados .	62
Tabela 9 - Distribuição dos pacientes com artrite idiopática juvenil (AIJ) pelo número de episódios de remissão clínica sem medicação (RSM) apresentados .	63
Tabela 10 - Distribuição percentual do período de acompanhamento em que os pacientes permaneceram no estado de doença ativa e doença inativa por subtipo de artrite idiopática juvenil (AIJ) .....	66
Tabela 11 - Distribuição percentual do período de acompanhamento em que os pacientes permaneceram no estado de remissão clínica com medicação (RCM) e remissão clínica sem medicação (RSM) por subtipo de artrite idiopática juvenil (AIJ) .....	67
Tabela 12 - Distribuição do estado clínico na última consulta por subtipo de artrite idiopática juvenil (AIJ) .....	70
Tabela 13 - Classificação pelos critérios Steinbrocker nos diferentes subtipos ...	71
Tabela 14 - Avaliação da capacidade funcional nos diferentes subtipos através do CHAQ .....	72
Tabela 15 - Distribuição de todos os casos de uveíte anterior crônica e dos casos de uveíte anterior crônica com o anticorpo antinuclear (ANA) positivo entre os subtipos de artrite idiopática juvenil (AIJ), em valores absolutos e percentuais ...	73

## SUMÁRIO

1. Introdução .....	1
2. Justificativa .....	3
3. Referencial Teórico .....	5
3.1. Definição .....	5
3.2. Epidemiologia .....	5
3.3. Classificação .....	6
3.4. Descrição dos subtipos .....	9
3.5. Etiopatogenia .....	12
3.6. Complicações articulares .....	12
3.7. Avaliação da capacidade funcional .....	13
3.8. Complicações extra-articulares .....	15
3.8.1. Uveíte anterior crônica .....	15
3.8.2. Síndrome de ativação macrofágica .....	17
3.8.3. Amiloidose reativa ou secundária .....	19
3.8.4. Déficit de crescimento e atraso na puberdade .....	20
3.9. Tratamento .....	21
3.9.1. Antiinflamatórios .....	21
3.9.2. Tratamento de segunda linha: DMARDS, imunossupressores e agentes biológicos .....	22
3.10. Critérios de remissão .....	24
3.11. Curso da doença .....	25
3.12. Estudos de evolução clínica da AIJ .....	26

4. Objetivos .....	29
4.1. Objetivo Geral .....	29
4.2. Objetivos Específicos .....	29
5. Materiais e métodos .....	31
5.1. Local de estudo, campo e população de estudo .....	31
5.2. Tipo de estudo .....	31
5.3. Critérios de inclusão .....	32
5.4. Critérios de exclusão .....	32
5.5. Variáveis .....	32
5.6. Processamento dos dados .....	34
5.7. Análise dos dados .....	34
6. Aspectos éticos .....	35
7. Resultados .....	36
7.1. Casuística .....	36
7.2. Distribuição dos subtipos de AIJ .....	36
7.3. Distribuição por gênero .....	36
7.4. Idade no início das manifestações clínicas de AIJ .....	37
7.5. Tempo para o diagnóstico clínico da AIJ .....	42
7.6. Tempo entre o início das manifestações clínicas da doença e a entrada do paciente no serviço de reumatologia pediátrica do IPPMG e de acompanhamento clínico dos pacientes no serviço de reumatologia pediátrica do IPPMG .....	43
7.7. Evolução clínica da atividade da doença .....	45
7.7.1. Doença ativa .....	45

7.7.2. Doença inativa .....	51
7.7.3. Doença ativa x doença inativa .....	56
7.7.4. Doença inativa x formas de remissão clínica .....	58
7.7.5. Duração média percentual dos episódios de DA, DI, RCM e RSM .....	65
7.8. Estado clínico na última consulta .....	68
7.9. Avaliação da capacidade funcional pelos critérios de Steinbrocker e pelo CHAQ .....	68
7.10. Uveíte anterior crônica .....	69
7.11 Síndrome de ativação macrofágica .....	69
7.12. Amiloidose reativa ou secundária .....	69
8. Discussão .....	74
9. Conclusão .....	83
10. Referências Bibliográficas .....	85
11. Apêndice - Instrumento de coleta de dados .....	92
12. Anexos .....	94
I. CHAQ .....	95
II. Memorando de Aprovação do CEP do IPPMG .....	98
III. Folha de assinatura .....	99



## 1. Introdução

A Reumatologia Pediátrica é considerada uma especialidade recente que nos últimos trinta anos tem despertado o interesse dos médicos e dos pesquisadores. Algumas doenças são relativamente pouco freqüentes e estudá-las requer a reunião de um número expressivo de casos. Há cerca de 10 anos, começaram a surgir grupos de estudos multicêntricos internacionais que reúnem as informações necessárias para pesquisa de mecanismos etiopatogênicos, aprimoramento e facilidade de diagnósticos, critérios de atividade de doença e de dano causado pelas mesmas, além de permitir o estudo das novas drogas propostas para o tratamento (Jordan e McDonagh, 2006).

As doenças autoimunes do campo da reumatologia têm em comum a intensa reação inflamatória resultante de mecanismos da imunidade inata e da imunidade adquirida. Se o processo inflamatório não for adequadamente controlado, podem ocorrer lesões irreparáveis gerando seqüelas em um indivíduo ainda em crescimento e desenvolvimento de suas habilidades físicas e mentais. (Weiss e Ilowite, 2005).

O objeto de estudo desta dissertação pode ser definido como a avaliação da evolução clínica dos diferentes tipos de Artrite Idiopática Juvenil (AIJ), que iniciaram acompanhamento no ambulatório de Reumatologia Pediátrica do Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira da Universidade Federal do Rio de Janeiro (IPPMG/UFRJ) durante o período de 1990 a 2004. No Brasil, este é um dos maiores e mais antigos centros de referência para pacientes de Reumatologia Pediátrica, portanto, capaz de

reunir pacientes que vivem em condições ambientais e sócio-econômicas semelhantes além de serem acompanhados do mesmo modo, pelos mesmos profissionais ao longo de anos, permitindo uma análise fiel do comportamento da doença em crianças brasileiras.

## 2. Justificativa

O convívio diário com pacientes pediátricos com enfermidades reumatológicas, durante a realização da minha especialização em Reumatologia Pediátrica despertou o interesse pelo estudo das doenças crônicas pertencentes a esta área e suas conseqüências na qualidade de vida destas crianças, em especial naquelas com Artrite Idiopática Juvenil (AIJ), que pode assumir diferentes apresentações clínicas dependendo da susceptibilidade individual, do tratamento realizado e da época de início do tratamento.

A AIJ é a principal doença reumatológica na faixa etária pediátrica, sendo considerada uma das causas mais freqüentes de doença crônica na infância (Kulas e Schanberg, 2001) e uma importante causa de limitação física a curto e longo prazo. Consiste, na verdade, em um grupo de artrites crônicas que ocorrem na infância, de causa idiopática.

A caracterização evolutiva dos diferentes tipos clínicos de AIJ e suas respectivas freqüências em uma população brasileira poderá contribuir para o desenho de futuros estudos sobre a participação da suscetibilidade individual, dos fatores ambientais e da modulação da resposta inflamatória no curso da doença.

Os preceitos de universalidade, integralidade e equidade do Sistema Único de Saúde, da Constituição Federal de 1988 (artigo 196) estabelecem que “A saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal igualitário às ações e serviços para a sua

promoção, proteção e recuperação”. A Agenda de Compromisso para a Saúde Integral da Criança e redução da mortalidade infantil (Ministério da Saúde, 2004) se compromete com “a integração entre todos os serviços de saúde, da atenção básica à atenção especializada” e a assistência resolutiva que consiste em “promover a articulação necessária para disponibilizar os diversos saberes e recursos adequados à necessidade apresentada, em todos os níveis de atenção (...) para garantir a continuidade da assistência até a completa resolução do problema”. De acordo com estas políticas, é importante que se conheça a realidade em relação à evolução clínica da AIJ a longo prazo no nosso meio, buscando um melhor atendimento para estes pacientes. Eles desenvolvem já na infância uma doença crônica que pode ser extremamente incapacitante. Se esta não for diagnosticada e tratada corretamente desde logo, resultará em absenteísmo escolar e transformará muitas destas crianças em adultos incapazes para o trabalho e para a realização de atividades cotidianas sem auxílio, tornando-os dependentes, portanto, da previdência social e geradores de um alto custo de assistência na atenção especializada e na reabilitação.

### **3. Referencial Teórico**

#### **3.1. Definição**

A AIJ é uma doença inflamatória crônica que envolve estruturas articulares e extra-articulares podendo ocasionar danos nas articulações ou outros órgãos e sistemas. Compreende um grupo heterogêneo de doenças caracterizadas pela presença de artrite<sup>1</sup> com duração de pelo menos seis semanas (artrite crônica) e manifestações extra-articulares, que se iniciam antes dos 16 anos de idade. Este grupo de doenças podem se prolongar para a vida adulta com atividade de doença ou com limitações funcionais articulares e extra-articulares de gravidade variada (Weiss e Ilowite, 2005).

#### **3.2. Epidemiologia**

Nos países desenvolvidos, a incidência anual de AIJ varia entre 0,8 a 22,6 casos para cada 100.000 crianças menores de 16 anos de idade. A variação da incidência é significativa em algumas regiões e parece ser decorrente da variação étnica e geográfica. A prevalência varia entre 7 a 400 casos para cada 100.000 crianças menores de 16 anos de idade (Manners e Bower, 2002). Esta variação foi descrita de norte a sul na Europa, com a maior incidência no norte da Noruega e a menor na França. Este mesmo fenômeno não foi observado nos Estados Unidos da América (Andersson-Gäre, 1999). No Brasil não existe nenhum estudo que forneça estes dados e na América Latina,

---

<sup>1</sup> Define-se artrite como a presença de edema ou limitação dos movimentos da articulação acompanhada de dor, calor ou derrame articular.

Arguedas e colaboradores (1998) descreveram uma incidência de 6,8 casos para cada 100.000 crianças menores de 16 anos de idade e uma prevalência de 31 casos para cada 100.000 crianças menores de 16 anos de idade na Costa Rica.

Pode acometer crianças de todas as raças e regiões geográficas. Costuma ser duas vezes mais freqüente nas meninas do que nos meninos (Andersson-Gäre, 1999) e alguns estudos populacionais apresentam até 85% dos casos em crianças do sexo feminino (Guillaume *et al*, 2000).

Os estudos abordando a variabilidade na incidência e nas apresentações clínicas de AIJ têm sido cada vez mais numerosos e podem contribuir para melhora no diagnóstico e na abordagem terapêutica da doença em diferentes países, devido a variabilidade existente. Sawhney (2003) descreveu, em um estudo que avaliou o diagnóstico dos pacientes referenciados a um serviço de reumatologia pediátrica na Índia, que apenas 16% dos casos eram do subtipo oligoarticular e 41% do subtipo sistêmico, diferente do encontrado na população caucasiana. Dados de países da América Latina sugerem uma menor prevalência do subtipo oligoarticular e da ocorrência de uveíte relacionada a AIJ (Arguedas e Fasth, 2002); no Japão, há relato de cerca de 50% dos casos serem do subtipo sistêmico (Fujikawa e Okuni, 1997).

### **3.3. Classificação**

A grande diversidade de quadros clínicos em crianças com artrite crônica gerou diversas denominações e classificações para este grupo de

doenças. Nos anos 70, a Associação Americana de Reumatismo (ARA, atualmente Colégio Americano de Reumatologia - ACR) decidiu adotar o termo artrite reumatóide juvenil (ARJ) (Brewer *et al*, 1972), tendo sido amplamente utilizado na América do Norte. Na mesma década, a Liga Européia contra o Reumatismo propôs o nome de artrite crônica juvenil (ACJ), o qual foi usado na Europa (Wood, 1978). As duas classificações não apresentavam os mesmos critérios de inclusão e exclusão, tendo em comum o fato de considerar pacientes na mesma faixa etária e a necessidade de observar a evolução do acometimento articular e das manifestações sistêmicas nos seis primeiros meses para definir o padrão de início.

O ACR, que denominou este grupo de doenças como ARJ, estabeleceu como critério a presença de artrite por pelo menos 6 semanas seguidas em uma ou mais articulações de crianças menores de 16 anos de idade e classificou os subtipos em sistêmico, poliarticular e oligoarticular conforme a evolução nos 6 primeiros meses de doença. Estes critérios eram validados para crianças americanas brancas (Brewer *et al*, 1977).

Os critérios diagnósticos da EULAR foram elaborados em 1977 durante uma conferência em Oslo, sendo determinada a necessidade de persistência de artrite em uma ou mais articulações por pelo menos 3 meses, mantendo a mesma faixa etária da classificação do ACR e classificando os subtipos em: artrite sistêmica, poliarticular, artrite reumatóide juvenil, pauciarticular, artrite psoriásica juvenil e espondilite anquilosante juvenil. O termo ARJ foi reservado para o pequeno grupo de pacientes que possuíam poliartrite associada a fator reumatóide positivo (FR+) e seguiam um curso semelhante à artrite reumatóide de adultos. Os subtipos englobavam o grupo de doenças conhecidas de ACJ

(Wood, 1978). Nesta classificação, diferente da ARJ, os quadros de espondiloartropatias e artrite psoriásica foram considerados isoladamente.

Estas classificações não permitiam a identificação de um grupo homogêneo, o que dificultava as pesquisas relacionadas aos diversos aspectos das artrites crônicas da infância de causa desconhecida. Para tentar homogeneizar a denominação e sua classificação e com isto facilitar os estudos epidemiológicos, imunogenéticos, de tratamento e prognóstico, uma outra classificação foi proposta pelo Comitê Pediátrico Permanente da Liga Internacional de Associações de Reumatologia (ILAR) em 1994 e revista em 1997 (Petty *et al*, 1998) e em 2001 (Petty *et al*, 2004).

A classificação proposta pela ILAR unifica as anteriores a partir de um consenso universal. É considerada importante por separar um grupo heterogêneo de doentes em subtipos mais homogêneos, visando possibilitar estudos relacionados à etiopatogenia (Martini, 2003). Este comitê mudou a denominação para artrite idiopática juvenil (AIJ), estando incluído sob esta denominação o grupo de doenças iniciado antes dos 16 anos de idade, caracterizado primariamente pela presença de artrite persistente por pelo menos 6 semanas, de causa desconhecida. A AIJ foi classificada em 7 subtipos, baseados em critérios clínicos e laboratoriais observados nos seis primeiros meses de evolução do quadro clínico, tendo cada subtipo sua descrição e critérios de exclusão (Petty *et al*, 2004). Os subtipos foram assim designados:

- AIJ oligoarticular;
- AIJ poliarticular com fator reumatóide (FR) positivo;
- AIJ poliarticular com FR negativo;



- AIJ sistêmica;
- Artrite relacionada a entesite;
- Artrite Psoriásica;
- Artrite indiferenciada.

### 3.4. Descrição dos subtipos

**AIJ oligoarticular** é diagnosticada em pacientes com artrite crônica em 1 a até, no máximo, 4 articulações durante os seis primeiros meses de manifestação da doença. Após este período ela pode ser dividida ainda de acordo com a sua evolução em AIJ oligoarticular persistente, quando mantém o acometimento de no máximo quatro articulações ou AIJ oligoarticular estendida, quando afeta 5 ou mais articulações após os 6 meses iniciais de doença. Acomete geralmente grandes articulações das extremidades inferiores. Este subtipo corresponde a 50-60% de todos os casos de artrite crônica na infância na América do Norte e Europa, atingindo um pico de frequência entre os 2 a 4 anos de idade (Cassidy e Petty, 2005).

Existem 2 subtipos classificados como **AIJ poliarticular**, que podem ser definidos pelo acometimento de 5 ou mais articulações dentro dos seis primeiros meses de doença. Pode comprometer pequenas e grandes articulações dos membros e a coluna vertebral principalmente o segmento cervical (Weiss e Ilowite, 2005). O subtipo denominado como AIJ poliarticular fator reumatóide negativo (FR-) corresponde a 30% dos casos de artrite crônica na infância. A AIJ poliarticular fator reumatóide positivo (FR+) representa apenas 3 a 5% dos casos e se caracteriza pela positividade da prova do látex

(Bowyer e Roettcher, 1996). O fator reumatóide é um auto-anticorpo contra a imunoglobulina G (IgG), considerado relevante na AIJ quando for positivo em duas dosagens realizadas num período de três meses, por estar associado a uma doença articular mais agressiva. A distribuição de idades da AIJ poliarticular é bimodal, com um pico entre 1 e 4 anos de idade (mais comum nas crianças com FR negativo) e outro entre 6 e 12 anos de idade (mais comum nas crianças com FR positivo), que costumam ter uma evolução mais agressiva, similar a da artrite reumatóide do adulto (Sullivan *et al*, 1975). Apresenta predomínio no sexo feminino (Weiss e Ilowite, 2005).

A **AIJ sistêmica** é um subtipo de difícil diagnóstico na infância, e não apresenta associação com o sexo ou a faixa etária do paciente (Sullivan *et al*, 1975 e Weiss e Ilowite, 2005). O início pode ser inespecífico ou pode sugerir uma infecção bacteriana, um quadro de malignidade ou outras doenças reumatológicas. Responde por 10-20% das AIJ em populações caucasianas (Petty *et al*, 2004), embora dados referentes a outros grupos étnicos revelem frequências maiores, que podem atingir cerca de um terço dos pacientes com AIJ em algumas séries de casos. As manifestações sistêmicas incluem um exantema clássico descrito como macular, de cor rosa-salmão com centro claro e envolto por uma área pálida, acometendo predominantemente tronco e extremidades proximais, que tende a ser não pruriginoso e evanescente; febre alta ( $\geq 39^{\circ}\text{C}$ ) com um a dois picos diários por pelo menos três dias seguidos num intervalo de observação de duas semanas de duração; linfonomegalia generalizada, hepatomegalia, esplenomegalia e inflamação das membranas serosas (serosite).

Na AIJ sistêmica, o envolvimento articular, pode se apresentar em diferentes momentos, mas costuma ocorrer nos primeiros seis meses de doença, sendo geralmente do tipo poliarticular, afetando pequenas e grandes articulações. O diagnóstico é feito na presença de artrite e do quadro febril associado a um ou mais dos sinais já descritos: o exantema típico, a linfonodomegalia generalizada, a hepatomegalia, a esplenomegalia e a serosite (Weiss e Ilowite, 2005).

A **artrite relacionada a entesite (ARE)** compreende os pacientes com artrite relacionada a entesite ou, artrite ou entesite associada a doença inflamatória intestinal e os casos de espondilite anquilosante juvenil. Neste grupo, ocorre inflamação crônica do esqueleto periférico e do esqueleto axial, acompanhado freqüentemente por inflamação das enteses levando a um processo chamado de entesite. Há uma forte predisposição genética, evidenciada pela positividade da história familiar e pela alta freqüência da presença do alelo HLA-B27 nos pacientes afetados. Neste grupo o ANA e o FR são negativos. É mais freqüente no sexo masculino e ocorre após os seis anos de idade (Petty *et al*,2004). Corresponde a 1-7% de todos os casos de AIJ (Weiss e Ilowite, 2005).

A **artrite psoriásica** é definida na presença de artrite concomitante a psoríase ou artrite em paciente com história familiar positiva para psoríase em parentes de primeiro grau, dactilite (edema em um ou mais dedos que se estende além dos limites articulares) ou alteração ungueal típica da psoríase. Corresponde a 2% de todos os casos de AIJ (Bowyer e Roettcher, 1996).

**Artrite indiferenciada** corresponde aos casos de artrite crônica que não preenchem critérios para nenhum dos outros subtipos ou que preenchem para mais de um (Petty et al, 2004).

### **3.5. Etiopatogenia**

AIJ é uma doença autoimune de causa desconhecida, que provavelmente envolve múltiplos genes relacionados à inflamação e imunidade (Weiss e Ilowite, 2005). A interação entre fatores imunogenéticos e ambientais desempenha um importante papel na enfermidade (Phelan *et al*, 2006).

Já foram identificadas diferentes associações entre os subtipos de AIJ e alguns alelos do complexo principal de histocompatibilidade (Sullivan, 2005). Várias hipóteses já foram aventadas para o desencadeamento de AIJ em indivíduos geneticamente predispostos: estímulo como um estresse psicológico, níveis anormais de hormônios e citocinas inflamatórias, traumas articulares ou infecções por vírus ou bactérias. Haveria então uma quebra de tolerância aos componentes próprios, levando ao desenvolvimento de fenômenos autoimunes. As anormalidades já descritas incluem um aumento dos níveis séricos de imunocomplexos circulantes e da produção de citocinas pró-inflamatórias (Weiss e Ilowite, 2005).

### **3.6. Complicações articulares**

A persistência da atividade inflamatória na articulação, o conseqüente aumento da pressão intra-articular, o envolvimento das estruturas peri-articulares e a adaptação da posição articular apresentada por alguns

pacientes para alívio da dor pode ocasionar deformidades irreparáveis (Häfner *et al*, 1998).

Dependendo do tipo e do curso clínico, do tempo para o diagnóstico correto e instituição da terapêutica indicada, da aderência do paciente ao tratamento, o paciente pode evoluir com diversos graus de comprometimento do sistema músculo-esquelético levando a seqüelas tais como: luxações, subluxações, osteopenia, osteoporose, desvios de eixo, contraturas articulares em semi-flexo com perda de amplitude de movimento, anquilose. O fechamento precoce das epífises ocasiona defeitos localizados de crescimento podendo levar a micrognatia em cerca de 9% dos casos (Minden *et al*, 2002), encurtamento dos dedos das mãos e pés, alteração no tamanho dos membros conseqüente ao crescimento aumentado do osso justa-articular que acomete articulações como os joelhos (Packham e Hall, 2002).

Em uma pequena percentagem de casos, há necessidade de intervenções cirúrgicas ortopédicas para melhora da amplitude dos movimentos ou, intervenções mais radicais, como a artroplastia. Estes procedimentos estão indicados em pacientes com acometimento grave, que não respondem ao tratamento conservador e ao suporte fisioterápico (Kitsoulis *et al*, 2006).

### **3.7.Avaliação da capacidade funcional**

A gravidade do acometimento do sistema músculo-esquelético pode levar a importante incapacidade funcional. Na tentativa de se medir a capacidade funcional conseqüente a deformidade e/ou limitação articular, vários instrumentos têm sido desenvolvidos (Oen, 2002).

Em meados do século XX, Steinbrocker propôs uma das primeiras formas de se avaliar a capacidade funcional do indivíduo. Ela é feita pelo médico assistente, que classifica o pacientes dentro de quatro classes funcionais, baseada no exame físico. A **classe I** compreende os pacientes com plena capacidade funcional, ou seja, com habilidades para realizar todas as atividades de vida diária sem dificuldade; na **classe II**, a capacidade funcional é adequada para as atividades normais, apesar de o paciente apresentar alguma incapacidade provocada pelo desconforto ou limitação da mobilidade de uma ou mais articulações; na **classe III**, a capacidade funcional é adequada para realizar apenas pouca ou nenhuma atividade de sua ocupação usual ou de seu cuidado pessoal sem auxílio de outras pessoas e na **classe IV**, o paciente se encontra quase todo ou completamente incapacitado, acamado ou confinado a uma cadeira de rodas, necessitando da ajuda de outras pessoas para atividades da vida diária (Steinbrocker *et al*, 1949, *apud* Oen, 2002).

Foram elaborados instrumentos validados para medir a capacidade funcional em crianças com AIJ, que podem ser completados tanto pelo próprio paciente como pelo familiar responsável (Singh *et al*, 1994). O instrumento mais utilizado pelos médicos que tratam de crianças com AIJ é o Questionário de Avaliação de Saúde em Crianças, do inglês: Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ). É composto por afirmativas divididas em 8 áreas (vestir-se e arrumar-se, levantar-se, alimentar-se, andar, higiene, alcançar, apanhar, atividades) sendo capaz de avaliar em cada uma o grau de dificuldade, a necessidade de instrumentos de auxílio e a ajuda de uma outra pessoa para executar as referidas ações. É um instrumento válido, fidedigno e sensível para

mensuração da capacidade funcional de crianças com diagnóstico de artrite crônica (Singh *et al*, 1994).

A pontuação do CHAQ (anexo I) varia de 0 a 3. Esta pontuação foi relacionada a níveis subjetivos de incapacidade para que pudesse ter os seus resultados interpretados e sua utilidade clínica ampliada. Dempster e colaboradores (2001) determinaram a pontuação considerada como ponto de corte para diferentes níveis de incapacidade funcional, sendo então: sem incapacidade funcional quando a mediana do CHAQ for 0; incapacidade funcional leve quando for igual a 0,13; incapacidade funcional leve a moderada quando for igual a 0,63; incapacidade funcional moderada quando for igual a 1,75 e grave incapacidade funcional quando entre 2 a 3.

Este instrumento de fácil execução foi validado em diversos idiomas para uso em 32 diferentes países (Ruperto *et al*,2001), incluindo o Brasil (Machado *et al*,2001) sendo capaz de revelar melhor a incapacidade funcional do que a antiga classificação de Steinbrocker (Oen, 2002).

### **3.8.Complicações extra-articulares**

A AIJ pode evoluir com manifestações extra-articulares, localizadas ou sistêmicas. Algumas podem ser difíceis de diagnosticar precocemente por possuírem um acometimento silencioso, sendo necessário acompanhamento clínico e laboratorial freqüentes para a detecção.

#### **3.8.1.Uveíte anterior crônica**

A uveíte anterior crônica não granulomatosa ou iridociclite crônica consiste em uma inflamação crônica da íris e do corpo ciliar, sendo geralmente

assintomática. Há um acúmulo de células inflamatórias na câmara anterior do olho, podendo evoluir com seqüelas (Schneider e Passo, 2002).

Petrilli e colaboradores (1987) descreveram que a AIJ é responsável por 1,5% a 5,2% das uveítes crônicas na infância. Ocorre com maior freqüência nas meninas com AIJ oligoarticular, menores de seis anos de idade e com a presença do ANA (Petty e Cassidy, 2005). Schneider e colaboradores (2002) descrevem que esta complicação pode estar presente em 10% do subtipo poliarticular e em cerca de 21% dos pacientes com o subtipo oligoarticular, principalmente nas pacientes jovens do sexo feminino e com ANA positivo. A presença do ANA é mais freqüente em pacientes com diagnóstico de AIJ e uveíte, descrita na freqüência de 60 a 88% dos casos (Roberto *et al*, 2002 e Schaller *et al*, 1974). Há uma grande variabilidade na freqüência desta complicação nos diferentes países (Petty e Cassidy, 2005). É rara no subtipo sistêmico (Roberto *et al*, 2002).

Alguns pacientes podem queixar-se de lacrimejamento, dor ocular, fotofobia, cefaléia, hiperemia conjuntival ou diminuição da acuidade visual. Além das sinéquias, outras possíveis complicações sérias e irreversíveis como catarata, ceratopatia em faixa, glaucoma, edema, degeneração cistóide de mácula e cegueira podem ocorrer (Bloom *et al*, 1993).

O tratamento da uveíte anterior crônica consiste em uso de colírios de corticosteróide e midriáticos. Em casos não responsivos, pode ser feito corticosteróide via enteral ou parenteral e medicações imunomoduladoras (Schneider e Passo, 2002).



### 3.8.2. Síndrome de ativação macrofágica

A síndrome de ativação macrofágica (SAM) ou linfohistiocitose hemofagocítica secundária é um distúrbio raro do sistema fagocitário mononuclear caracterizado pela ativação generalizada de histiócitos com marcada hematofagocitose, evidenciada no aspirado de medula óssea. Está associado a doenças crônicas como a AIJ sistêmica, AIJ poliarticular, lúpus eritematoso sistêmico, AIJ psoriásica, doença de Kawasaki e doença de Still (Avcin *et al*, 2006). Pode ser desencadeada por um processo infeccioso causado principalmente por um destes agentes: Herpes vírus, Epstein Barr, Varicela-zoster, hepatite A, Coxsackie B (Ravelli, 2002) ou pelo início/mudança do tratamento medicamentoso, já tendo sido descrito associada ao uso de sais de ouro, anti-inflamatórios não esteroidais (AINE), metotrexato (Stéphan *et al*, 2001), anti-maláricos, D-penicilamina, sulfassalazina (Sawhney, 2001), leflunomida, etanercepte (Avcin *et al*, 2006) e anakinra (Lurati *et al*, 2006).

Sua incidência e os mecanismos que a desencadeiam ainda não são bem conhecidos (Cortis e Insalaco, 2006). É considerada uma complicação potencialmente letal, com a taxa de mortalidade variando de 8 a 22% (Sawhney *et al*, 2001 e Stephan *et al*, 1993). Por vezes o diagnóstico é difícil, pois suas manifestações clínicas podem se assemelhar às manifestações da atividade da doença ou a um quadro de infecção generalizada (sepsis). O paciente geralmente apresenta-se agudamente doente, com febre alta não remittente, linfadenopatia generalizada, hepatoesplenomegalia, disfunção do sistema nervoso central (SNC), leucopenia, trombocitopenia, anemia, velocidade de sedimentação das hemácias baixa, aumento das enzimas hepáticas,

coagulação intravascular disseminada e aumento exagerado da ferritina (Ravelli *et al*, 2005).

Ravelli e colaboradores (2005) estabeleceram critérios preliminares para o diagnóstico desta complicação nos pacientes com o subtipo sistêmico, que consiste na presença de 2 ou mais critérios laboratoriais, ou 2 ou 3 ou mais critérios laboratoriais e/ou clínicos. Em casos duvidosos, pode ser necessária a realização de um aspirado da medula óssea para pesquisar a evidência de hemofagocitose. A descrição dos critérios laboratoriais e clínicos se encontra no quadro 1.

**Quadro 1 – Descrição dos critérios laboratoriais e clínicos para diagnóstico de SAM em pacientes com AIJ sistêmica.**

<b>CRITÉRIOS LABORATORIAIS</b>	<b>CRITÉRIOS CLÍNICOS</b>
Plaquetopenia ( $\leq 262 \times 10^9/L$ )	Disfunção do SNC (irritabilidade, desorientação, letargia, cefaléia, convulsão, coma)
Aspartato aminotransferase $>59$ U/L	
Leucopenia ( $\leq 4,0 \times 10^9/L$ )	
Hipofibrinogenemia ( $\leq 2,5$ g/L)	
	Fenômenos hemorrágicos (púrpura, sangramento mucoso, sangramento cutâneo)
	Hepatomegalia ( $\geq 3$ cm abaixo do rebordo costal)

A AIJ sistêmica é a doença autoimune com maior frequência de SAM. O tratamento baseia-se no controle da liberação de mediadores inflamatórios

através do uso de imunomoduladores como a ciclosporina A e corticosteróides em altas doses (Sullivan, 2005).

### **3.8.3. Amiloidose reativa ou secundária**

A amiloidose consiste em um raro grupo heterogêneo de desordens do metabolismo protéico que se caracterizam pelo depósito de proteína amilóide, a qual pode ser vista através da birrefringência em microscopia com luz polarizada, após coloração pelo vermelho do Congo (Kisilevsky e Young *al*, 1994). Ela pode ser classificada em vários tipos, como os tipos primário (AL) ou secundário (AA) (Husby, 1994). A amiloidose sistêmica reativa ou secundária corresponde a cerca de 45% dos casos de amiloidose (Röchen e Shakespeare, 2002).

A proteína amilóide deriva das apolipoproteínas como o amilóide sérico A, cadeias de imunoglobulinas, proteases, entre outras proteínas. É capaz de se associar a glicosaminoglicanos e depositar-se de forma localizada ou generalizada, causando alteração da estrutura e função de tecidos e órgãos. É necessário que haja uma alta e sustentada produção de proteína amilóide para o surgimento da amiloidose secundária (Röchen e Shakespeare, 2002 e Lachmann *et al*, 2007).

Lachmann e colaboradores (2007) descreveram que pacientes com amiloidose secundária tiveram duração média da doença inflamatória de base de 17 anos, antes de receber o diagnóstico de amiloidose. A maioria dos casos de amiloidose reativa na infância ocorre em pacientes com artrite crônica (Woo,

1994), com prevalência variando de 1% na América do Norte (David, 1991) a 10% na Polônia (Filipowicz-Sospowska, 1978 apud Woo, 1994).

A suspeita clínica é feita em pacientes com proteinúria e queda do estado geral. Os efeitos da disfunção renal costumam dominar o quadro clínico. Pode apresentar desconforto abdominal, esplenomegalia, anemia, elevação da VHS. O diagnóstico definitivo é feito através de achados histológicos típicos, sendo a biópsia realizada preferencialmente na mucosa retal (Woo, 1994).

O tratamento é feito baseado na supressão da atividade inflamatória da doença de base, para redução na concentração da proteína amilóide (Lachmann *et al*, 2007).

Pesquisa em base de dados médicos indexados no período de 1980 a fevereiro de 2008 (Pubmed, Lilacs, Bireme) não revelou casos brasileiros de amiloidose secundária na AIJ.

#### **3.8.4. Déficit de crescimento e atraso na puberdade**

Pacientes com atividade persistente da doença podem apresentar alteração na velocidade de crescimento resultando em um grave déficit estatural (Simon *et al*, 2003) e atraso na puberdade, estando estes fatos relacionados: ao alto catabolismo gerado pela atividade da doença; alterações endócrinas secundárias ao efeito supressivo dos mediadores inflamatórios e dos corticosteróides no fator de crescimento semelhante a insulina (IGF-1) e nos osteoblastos; a carência de nutrientes devido à anorexia (Weiss e Ilowite, 2005).

Alguns estudos apontam que a terapia com hormônio de crescimento (GH) pode gerar resultados satisfatórios, mesmo que o paciente não apresente resultados laboratoriais compatíveis com deficiência de GH (Beukelman e Cron, 2006). Simon e colaboradores (2007) fizeram um estudo com uso do GH recombinante de forma precoce, após o início de corticosteróides, em pacientes com os subtipos sistêmico e poliarticular. Estes pacientes preservaram a velocidade de crescimento e a estatura final prevista.

### **3.9.Tratamento**

O tratamento da AIJ e suas complicações se baseia no controle da atividade inflamatória, buscando preservar a função e promover desenvolvimento e crescimento normais. Para isto podem ser usadas medicações antiinflamatórias associadas ou não a medicações conhecidas como de segunda linha, as drogas anti-reumáticas modificadoras de atividade de doença (DMARDS), imunossupressores e os agentes biológicos (Hashkes e Laxer, 2005). Existem estudos que propõem algoritmos para o tratamento da AIJ, levando em consideração o subtipo e a gravidade do acometimento articular e extra-articular (Wallace, 2006).

Associado a terapia medicamentosa, é recomendado o uso de terapia psico-social, física, ocupacional e órteses para redução da dor e manutenção da função articular e muscular (Weiss e Ilowite, 2005).

#### **3.9.1.Antiinflamatórios**

Até a década de 80, o tratamento disponível para estes pacientes consistia no uso de medicações do tipo antiinflamatórios não esteroidais (AINE) e corticosteróides, que atuam na dor e atividade inflamatória, mas não modificam o curso da doença (Ansell, 1984).

Atualmente os corticosteróides são mais utilizados na forma intra-articular, sendo mais efetivo e gerando menos efeitos colaterais do que o uso via oral e endovenosa, possibilitando a redução da necessidade do uso de AINE a longo prazo (Murray e Lovell, 2002). O uso por via endovenosa, é reservado para os casos que representem risco de vida ou com manifestações mais graves. Neste caso, o emprego de esteróides é feito na menor dose e pelo menor tempo possível, com o objetivo de reduzir o risco dos efeitos colaterais que podem alterar o crescimento, levar a osteopenia, catarata, glaucoma, obesidade, hiperglicemia, hipertensão arterial, necrose óssea avascular, imunossupressão, úlcera péptica, supressão adrenal, distúrbios do sistema nervoso central e dislipidemia (Weiss e Ilowite, 2005).

### **3.9.2. Tratamento de segunda linha: DMARDS, imunossupressores e agentes biológicos**

Os anti-maláricos, sais de ouro e a D-penicilamina, considerados até a década de 90 como agentes modificadores da atividade da doença e usados em crianças com diagnóstico de artrite crônica (Ansell, 1984), não são mais recomendados para o tratamento de crianças com AIJ (Murray e Lovell, 2002 e Ilowite, 2002).

A constatação do fato de que muitos pacientes evoluíam com seqüelas importantes levando a incapacidade funcional levou a necessidade de medicamentos mais eficazes (Wallace, 2006), o que estimulou o uso de fármacos considerados de segunda linha associados aos AINES e/ou esteróides em diversas associações. São consideradas drogas de segunda linha os DMARDS (metotrexato, sulfassalazina, leflunomida, talidomida), os imunossupressores (ciclosporina A, azatioprina, ciclofosfamida) e agentes biológicos como a imunoglobulina endovenosa, as medicações inibidoras do TNF- $\alpha$  (etanercepte, infliximabe, adalimumabe), antagonista do receptor de interleucina-1 (anakinra), anticorpo contra linfócitos B CD20 (rituximabe), bloqueador de coestimulação de linfócitos T via CD28-CD80/CD86 (abatacepte) e antagonista do receptor de interleucina-6 (tocilizumabe), que atuam inibindo a ação de citocinas inflamatórias ou a co-estimulação de linfócitos T, mecanismos importantes na patogenia da doença (Weiss e Ilowite, 2005; Wallace, 2006).

Estas medicações são usadas de forma individualizada, dependendo do subtipo, da gravidade do acometimento articular e extra-articular e da resposta terapêutica. Os pacientes são submetidos a controle clínico e laboratorial rigoroso, a fim de monitorar a resposta terapêutica e possíveis efeitos colaterais, para adaptar a medicação (Hashkes e Laxer, 2005).

A maior parte dos trabalhos publicados nos últimos quinze anos tem sugerido que o melhor controle da atividade da doença pode modificar o prognóstico, com evidências de que modalidades terapêuticas mais modernas podem levar a remissão de doença com mais facilidade e em tempo mais curto. Outro fator que, aparentemente, tem contribuído para um melhor desfecho

clínico nos pacientes com AIJ é o encaminhamento mais precoce aos serviços de reumatologia pediátrica, dotados de profissionais experientes com os esquemas terapêuticos apropriados a cada subtipo clínico (Hashkes e Laxer, 2005).

### **3.10. Critérios de remissão**

Até recentemente não existiam critérios universalmente aceitos sobre doença inativa, remissão com medicação e remissão sem medicação. Associado ao uso de diferentes formas de classificação da agora denominada AIJ, este fato contribuía para dificultar o real conhecimento da evolução da doença no mundo. Existem vários trabalhos descrevendo-a, porém a comparação nem sempre é possível, pois cada estudo adotou a classificação que considerou mais adequada ou a que era usada pelo serviço de referência e determinou critérios de doença inativa e remissão de acordo com a experiência pessoal.

A Conferência do Consenso para Desenvolver os Critérios de Doença Ativa e Inativa na Artrite Reumatóide Juvenil de 2003<sup>2</sup> estabeleceu os conceitos de doença ativa, doença inativa, remissão clínica com medicação, remissão clínica sem medicação e incentivou a aplicação destas denominações de forma universal. A doença é denominada de inativa quando o médico faz a avaliação global e a pontuação deste indica que a doença não se encontra em atividade, associado à marcadores de atividade inflamatória - velocidade de

---

<sup>2</sup> Consensus Conference to Develop Criteria for Inactive Disease in Juvenile Rheumatoid Arthritis, realizado no período de 3 a 4 de Maio de 2003 no Radisson Suíte Beach Resort, Marco Island, Flórida – EUA. Evento organizado pela Childhood Arthritis and Rheumatology



hemossedimentação (VHS) e proteína C reativa (PCR) em níveis normais, ausência de artrite ativa, ausência de uveíte ativa, ausência de outras manifestações extra-articulares tais como febre, exantema, serosite, esplenomegalia ou linfadenopatia generalizada atribuídas a AIJ. Um paciente com AIJ pode apresentar vários episódios de doença ativa e inativa (Wallace *et al*, 2004).

Se o período de doença inativa se prolonga, o paciente pode ser classificado como: remissão clínica com medicação (RCM) quando apresentar inatividade contínua por no mínimo 6 meses em uso de medicação e remissão clínica sem medicação (RSM) quando apresentar inatividade contínua por no mínimo 12 meses sem uso de medicação (Wallace *et al*, 2004). Pode ocorrer do paciente não atingir RCM pela suspensão da medicação em uso, antes do período considerado como critério, seja por vontade dos familiares, por efeitos colaterais e/ou intercorrências infecciosas ou por decisão do médico assistente. Este fato não impede a evolução do período de doença inativa para a RSM.

### **3.11. Curso da doença**

O curso da doença pode se caracterizar como monocíclico, policíclico ou persistente/contínuo. As publicações mostram que apenas o tipo sistêmico tem sido classificado desta forma por diversos autores e as definições abaixo foram propostas por Singh-Grewal e colaboradores (2006), que as aplicou em pacientes com AIJ sistêmica utilizando 3 diferentes formas de definição de

remissão. A definição de remissão mais sensível e específica a ser usada para definir os cursos abaixo foi a de RSM :

- **Monocíclico** - há um episódio único de doença ativa que não dura mais do que 24 meses, seguido por período de doença inativa e sem recorrência da atividade durante o acompanhamento. Esteve presente em 42,3% dos pacientes com AIJ sistêmica quando considerada a RSM;
- **Policíclico** - ocorre doença ativa com qualquer duração seguida por um período variável de doença inativa da doença e recorrência da atividade. Esteve presente em 6,7% dos pacientes com AIJ sistêmica quando considerada a RSM;
- **Persistente** - o paciente apresenta doença ativa com duração maior do que 24 meses. Esteve presente em 51% dos pacientes com AIJ sistêmica quando considerada a RSM.

### **3.12. Estudos de evolução clínica da AIJ**

A utilização da nova classificação e o consenso que definiu os critérios de doença ativa, inativa e remissão clínica da doença vem sendo aceitos de forma universal, tornando possível a realização de estudos por diferentes serviços de referência para uma melhor compreensão do comportamento da AIJ e avaliação do tratamento.

O primeiro estudo usando esses novos critérios foi realizado por Wallace e colaboradores (2005), que caracterizaram o padrão de atividade da doença em uma coorte de crianças com diagnóstico de AIJ pelo ILAR que tiveram a

primeira consulta entre 1980 e 2000, com acompanhamento clínico por um período mínimo de 4 anos e utilizando pacientes de 4 subtipos de AIJ (oligoarticular, poliarticular FR-, poliarticular FR+ e sistêmico). Foram utilizados os critérios definidores de doença ativa, inativa e remissão clínica para classificar os pacientes durante o período de acompanhamento, sendo selecionados 437 pacientes de 3 centros de Reumatologia Pediátrica (Seattle, Pavia e Gênova). A atividade da doença foi persistente em 46 casos. Verificou-se a presença de 878 episódios de inatividade de doença e que apenas 25% destes resultaram em remissão clínica sem medicação, sendo 5% dos pacientes com AIJ poliarticular FR+, 30% dos pacientes com AIJ poliarticular FR-, 31% dos pacientes com AIJ oligoarticular estendida, 37% dos pacientes com AIJ sistêmica e 68% dos pacientes com oligoarticular persistente.

Um segundo trabalho foi realizado no Brasil, em um único centro, avaliando crianças com diagnóstico de AIJ pelo ILAR, que tiveram a primeira consulta entre 1986 e 2004 e foram acompanhadas ambulatorialmente por, no mínimo, um ano. Foram selecionados 108 casos, seguidos por um período médio de 3,6 anos (1-19 anos, mediana 4,6 anos). A atividade da doença foi persistente em 51 casos, houve um total de 71 episódios de inatividade e 50,7% destes apresentaram remissão clínica sem medicação, sendo 18% dos pacientes com AIJ poliarticular FR-, 33,3% dos pacientes com AIJ oligoarticular estendido, 35% dos pacientes com oligoarticular persistente, 54% dos pacientes com AIJ sistêmica. Pacientes com AIJ poliarticular FR +, psoriásica, ARE e indiferenciada não atingiram remissão clínica sem medicação. O estudo concluiu que a probabilidade de evoluir com remissão clínica foi maior na AIJ oligoarticular persistente e sistêmica (Fernandes *et al*, 2007).

Apesar de apresentarem diferentes metodologias, estes estudos são relevantes por serem um passo inicial para conhecermos melhor a evolução clínica dos pacientes com AIJ.

## **4. Objetivos**

### **4.1. Objetivo Geral**

Descrever a evolução clínica dos pacientes com diagnóstico de artrite idiopática juvenil acompanhados no serviço de Reumatologia Pediátrica do IPPMG.

### **4.2. Objetivos Específicos**

Identificar e classificar os pacientes com diagnóstico de artrite idiopática juvenil excluindo o subtipo indeterminado, que realizaram acompanhamento por um período mínimo de 3 (três) anos e verificar, sempre que aplicável:

- a) O gênero;
- b) A idade no início das manifestações clínicas de AIJ;
- c) O tempo decorrido entre o início das manifestações clínicas e o diagnóstico;
- d) O tempo decorrido entre o início das manifestações clínicas e o início do acompanhamento no serviço de reumatologia pediátrica do IPPMG e o tempo de acompanhamento no serviço de reumatologia pediátrica do IPPMG;
- e) O número e a duração dos episódios de doença ativa e ocorrência de períodos de doença inativa e sua duração;
- f) A ocorrência de remissão clínica com medicação e de remissão clínica sem medicação e o número de episódios;

- g) O estado clínico do paciente na última consulta;
- h) Sua situação do ponto de vista da capacidade funcional pelos critérios de Steinbrocker<sup>3</sup>;
- i) Sua situação do ponto de vista da capacidade funcional através do Questionário de Avaliação de Saúde em Crianças (CHAQ)<sup>4</sup>;
- j) A ocorrência de complicações extra-articulares da doença de base, incluindo uveíte, a síndrome de ativação macrofágica e a amiloidose.

---

<sup>3</sup> Consiste em um critério para avaliar a capacidade funcional dividido em quatro classes, aplicado pelo médico assistente, baseado no exame físico, conforme detalhado no Referencial Teórico.

<sup>4</sup> Instrumento específico para avaliar a capacidade funcional, pesquisando a presença de limitação em atividades corriqueiras do dia-a-dia e desconforto (dor). Pode ser usado em crianças de qualquer faixa etária e é realizado nas consultas de Reumatologia Pediátrica.

## **5. Materiais e métodos**

### **5.1. Local de estudo, campo e população de estudo**

O estudo foi realizado no Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

O IPPMG/UFRJ é um hospital de referência em Pediatria no Estado do Rio de Janeiro, que possui profissionais de saúde em diversas especialidades, com aproximadamente 1.500 admissões de novos pacientes/ano e realiza cerca de 48.000 atendimentos ambulatoriais/ano (dados do Serviço do Arquivo Médico do IPPMG). O ambulatório de reumatologia pediátrica atende à demanda espontânea e aos casos referenciados de todo o Estado do Rio de Janeiro e de outros Estados que não possuem especialistas nesta área. Este ambulatório funciona regularmente como um serviço de referência para crianças com diagnóstico de enfermidades reumatológicas no município do Rio de Janeiro há mais de 25 anos. No ano de 2007 cerca de 100 pacientes com o diagnóstico de AIJ estavam em acompanhamento regular no serviço.

### **5.2. Tipo de estudo**

Foi realizado um estudo do tipo descritivo retrospectivo no qual foram selecionados os prontuários das crianças com diagnóstico de artrite idiopática juvenil que preencheram os critérios de inclusão.

### **5.3. Critérios de inclusão**

Foram incluídos no estudo os pacientes que estão sendo ou foram acompanhados no ambulatório de Reumatologia Pediátrica do IPPMG-UFRJ no período de Janeiro de 1990 a Dezembro de 2004, desde que tivessem o mínimo de 3 anos de evolução de artrite idiopática juvenil, classificados de acordo com os critérios da ILAR / 1997-2001 já definidos no referencial teórico como AIJ oligoarticular, poliarticular FR-, poliarticular FR+, sistêmico, ARE e psoriásico.

### **5.4. Critérios de exclusão**

Foram excluídos da população de estudo os pacientes com diagnóstico de artrite idiopática juvenil indeterminada e os com acompanhamento clínico por um período inferior a 3 anos a contar da data de admissão no ambulatório de Reumatologia Pediátrica do IPPMG-UFRJ e os prontuários que não puderam ser analisados em tempo hábil, por estarem armazenados em um arquivo terceirizado de difícil acesso.

### **5.5. Variáveis**

As informações dos prontuários foram obtidas através de um instrumento de coleta de dados preenchido pelo pesquisador (apêndice I).

Os dados e as variáveis foram as seguintes:

- Identificação do paciente;



- Número de registro na Instituição;
- Sexo;
- Data de nascimento;
- Data de início dos sintomas relacionados à AIJ;
- Data do diagnóstico;
- Data da admissão no ambulatório de Reumatologia Pediátrica;
- Tipo de AIJ, segundo os critérios do ILAR, definidos no referencial teórico;
- Presença ou não de ANA no soro, sendo considerado positivo quando o título for  $\geq 1:80$ ;
- Data em que se iniciaram todos os períodos de doença inativa do paciente e a data em que ocorreu a recaída da doença, data da suspensão da medicação e quando atingiu remissão clínica com medicação e remissão clínica sem medicação, quando aplicável;
- Data da última consulta;
- Classificação do paciente na última consulta como em atividade de doença, inativo, em remissão clínica com medicação e remissão clínica sem medicação ou ocorrência de óbito durante o acompanhamento;
- Avaliação da capacidade funcional pelo critério de Steinbrocker;
- Última avaliação da capacidade funcional pelo CHAQ;
- Manifestações extra-articulares: uveíte unilateral ou bilateral, SAM e a ocorrência de amiloidose, conforme definidas no referencial teórico, com as respectivas datas em que ocorreram;

Todas as visitas de acompanhamento dos pacientes e as evoluções de internações ocorridas foram analisadas. Os pacientes em atividade de doença

eram acompanhados semanalmente sempre que necessário ou a cada 2-6 semanas. Pacientes inativos e sem medicação eram acompanhados em média a cada 4-6 meses e orientados a retorno imediato caso apresentassem alguma sintomatologia.

## **5.6. Processamento dos dados**

Os dados foram codificados, e transferidos para um banco de dados utilizando o programa Excell<sup>5</sup> e processados através do aplicativo EPI-INFO (CDC, 2000) e SPSS<sup>6</sup> versão 13.0 *for Windows*.

## **5.7. Análise dos dados**

As variáveis foram descritas através de frequências absolutas e percentuais para dados qualitativos e através de médias, medianas e desvios padrão para dados quantitativos com seus respectivos intervalos de confiança.

As diferenças entre as variáveis quantitativas foram analisadas pelo teste T de *student* e análise de variância. As diferenças entre proporções foram testadas pelo Qui-Quadrado. A exploração gráfica foi feita através dos programas Excell e SPSS.

---

<sup>5</sup> Excell é um programa da Microsoft Office para Windows. Foi utilizada a versão para Windows XP Home Edition, 2002.

<sup>6</sup> SPSS é um programa da LEAD Technologies Inc. 2000 *The Apache Software Foundation*.

## **6. Aspectos éticos**

A pesquisa foi feita em consonância com o estabelecido na Resolução no. 196/96 do CONEP/ Ministério da Saúde e suas complementares e com o Código de Ética Médica de 1988. O projeto de pesquisa foi aprovado (Projeto 35/07 – cópia da aprovação no anexo II) pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Pediatria e Puericultura Martagão Gesteira/ UFRJ.

## **7. Resultados**

### **7.1. Casuística**

Foram encontrados registros de atendimento de 388 pacientes com o diagnóstico provável de AIJ dos diversos subtipos, no arquivo nosológico do serviço de reumatologia pediátrica do IPPMG. Destes, foram incluídos 197 pacientes de acordo com os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos.

Cento e nove pacientes não preencheram os critérios de inclusão e os prontuários de 72 pacientes não puderam ser analisados em tempo hábil por estarem passando por um processo de digitalização em uma firma terceirizada, totalizando 191 prontuários excluídos.

### **7.2. Distribuição dos subtipos de AIJ**

Dentre os 197 pacientes selecionados, os subtipos de AIJ de maior frequência foram o subtipo oligoarticular (36%), o subtipo sistêmico (34%), e o subtipo poliarticular FR- (24,5%), como pode ser analisado na figura 1.

### **7.3. Distribuição por gênero**

No conjunto de pacientes estudados houve uma predominância do sexo feminino, com uma relação de 1,3:1, sendo 113 (57,4%) casos do gênero feminino e 84(42,6%) casos do gênero masculino. Apenas no subtipo ARE, a frequência do sexo masculino foi igual a do sexo feminino. Nos outros subtipos,

houve predomínio do sexo feminino, sendo que todos os pacientes com AIJ poliarticular FR+ eram do sexo feminino. A distribuição por gênero nos diferentes subtipos de AIJ analisados pode ser vista na figura 2.

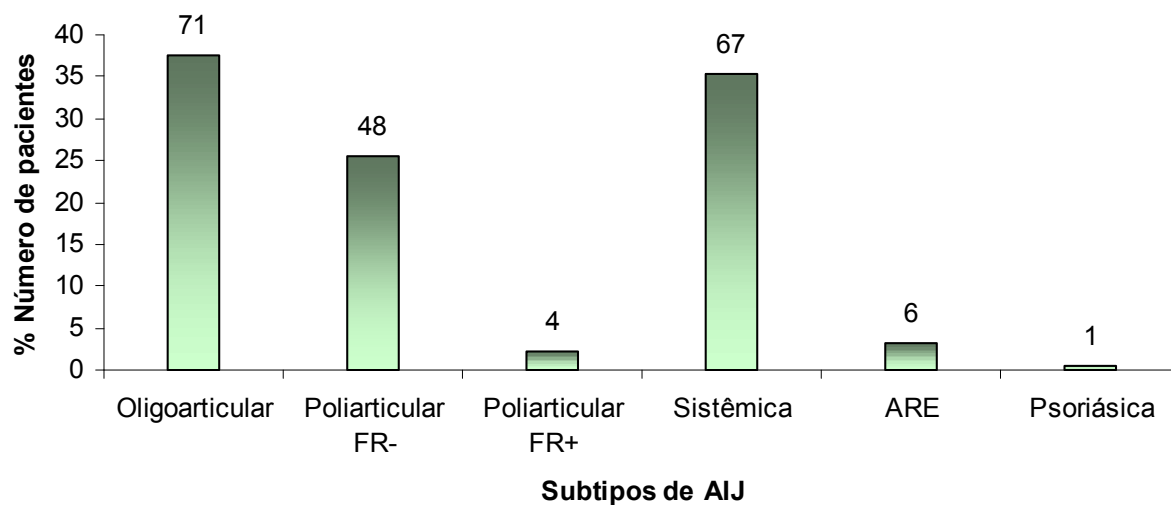
#### **7.4. Idade no início das manifestações clínicas de AIJ**

A idade no início das manifestações clínicas que corroboraram para o diagnóstico de AIJ variou de 4 a 167 meses, com mediana de 52 meses e média de  $62 \pm 42,3$  meses. Em relação aos subtipos, o subtipo oligoarticular teve uma mediana de idade de início de aproximadamente 3 anos, o poliarticular FR- de 5 anos e o poliarticular FR+ de 7,5 anos. Houve significância estatística entre os subtipos, com  $p$  valor igual a 0,001.

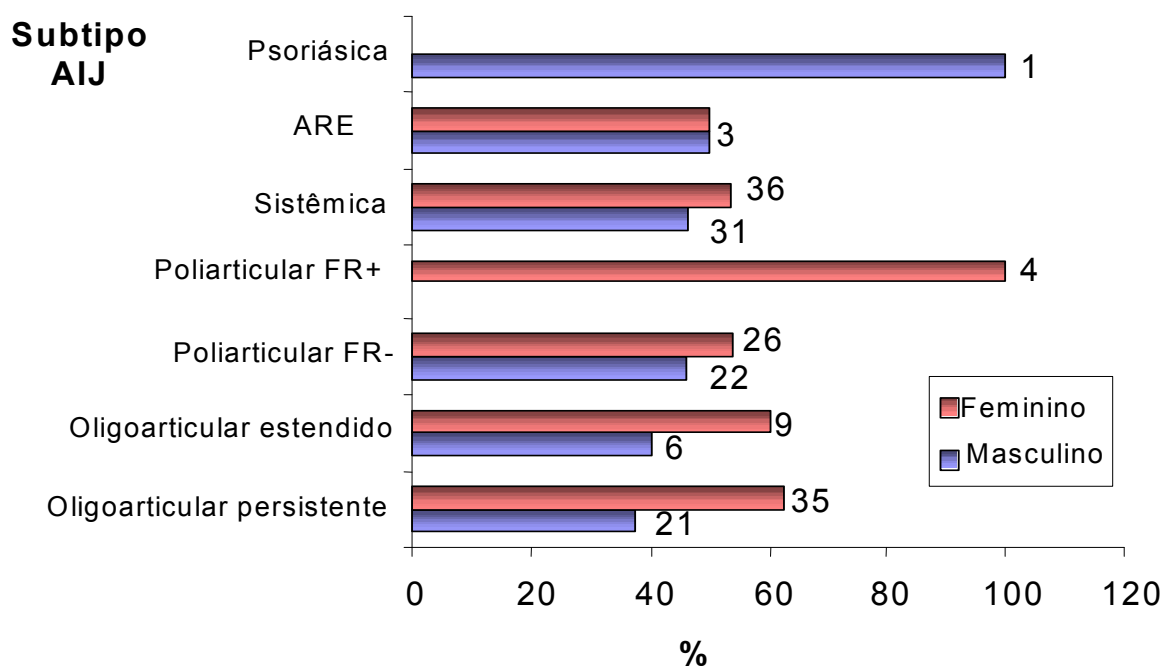
A idade no momento do diagnóstico da AIJ variou de 9 a 169 meses, com mediana de 60 meses e média de  $71,1 \pm 43,4$  meses. Verificou-se que o subtipo que apresentou maior variação da mediana da idade no diagnóstico em relação a idade de início das manifestações foi o sistêmico.

As médias, desvios-padrão e medianas dos subtipos podem ser verificadas na tabela 1.

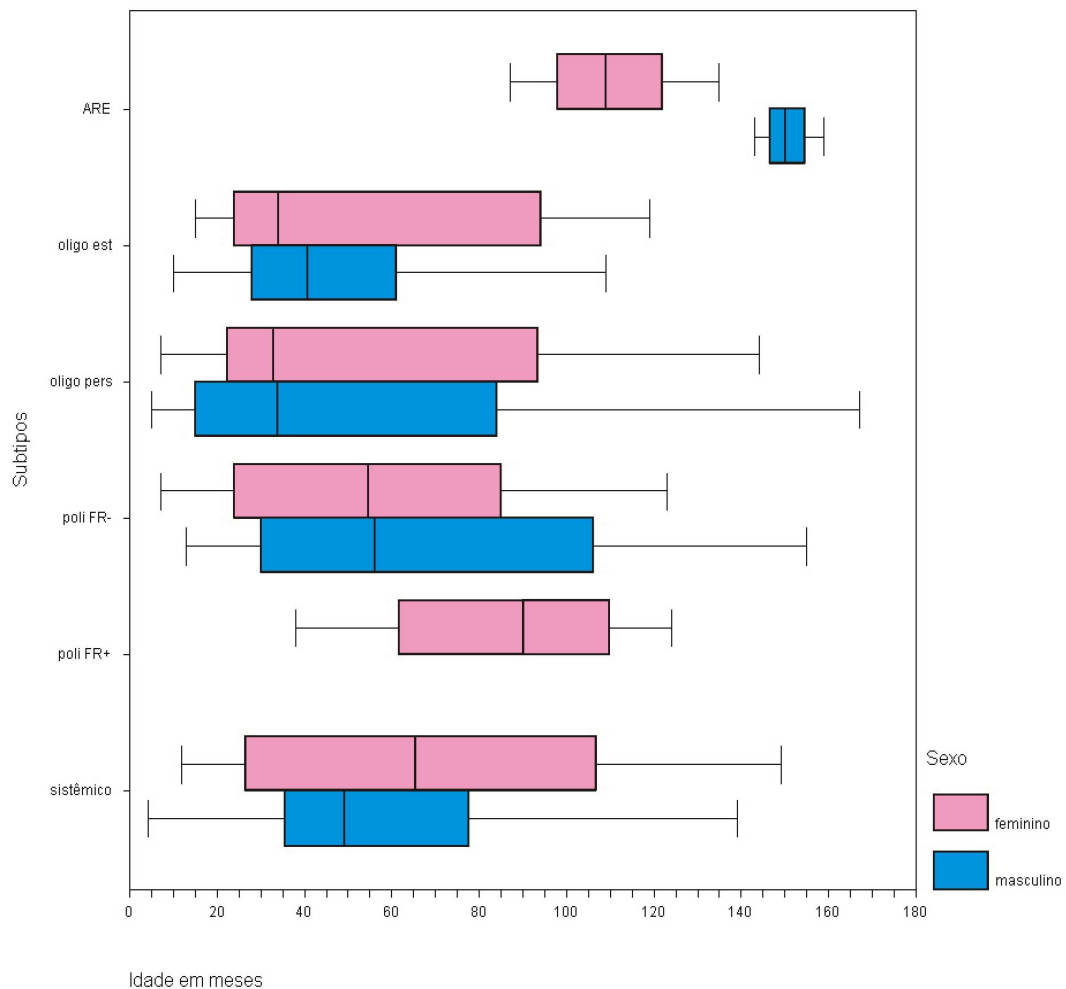
Na figura 3, estão apresentadas em *box plot* a variabilidade e a mediana da idade de início da sintomatologia clínica com o gênero e o subtipo de AIJ. Nos pacientes com ARE, a mediana de início da sintomatologia foi menor no gênero feminino, nos subtipos oligoarticular persistente e poliarticular FR-, as medianas de início da sintomatologia da AIJ foram semelhantes entre os gêneros. O subtipo oligoarticular persistente foi o que apresentou a maior variabilidade da idade de início da sintomatologia clínica em meses.



**Figura 1 – Distribuição percentual dos pacientes pelos subtipos de artrite idiopática juvenil (AIJ).** O número apresentado no topo de cada coluna corresponde a quantidade total de pacientes pertencentes a cada subtipo de AIJ. FR- = fator reumatóide negativo, FR+ = fator reumatóide positivo, ARE = artrite relacionada a entesite.



**Figura 2 – Distribuição percentual de pacientes segundo subtipo de artrite idiopática juvenil (AIJ) e gênero.** O número apresentado no final de cada barra corresponde a quantidade total de pacientes pertencentes a cada subtipo de AIJ. ARE = artrite relacionada a entesite, FR+ = fator reumatóide positivo, FR- = fator reumatóide negativo.



**Figura 3 - Distribuição dos casos entre os subtipos de artrite idiopática juvenil (AIJ), gênero e a idade em meses no início das manifestações clínicas de AIJ.** ARE = artrite relacionada a entesite. Oligo est = oligoarticular estendida. Oligo per = oligoarticular persistente. FR- = fator reumatóide negativo. FR+ = fator reumatóide positivo. As caixas representam o primeiro e o terceiro quartil, as linhas no interior das caixas representam as medianas, as linhas de fora representam a variabilidade.



**Tabela 1**  
**Distribuição das idades médias em meses dos pacientes no início das manifestações clínicas por subtipo de artrite idiopática juvenil (AIJ).**

<i>Subtipo de AIJ</i>	<i>N</i>	<i>Idade início AIJ</i> <i>Média ±DP (MD)</i>
Oligoarticular persistente	56	55,5±44,8 (34)
Oligoarticular estendido	15	51±36,7 (38)
Poliarticular FR -	48	60±38,5 (55)
Poliarticular FR +	4	86±35,7 (90)
Sistêmico	67	64±40,1 (54)
ARE	6	112,9±52,9 (135)
Psoriásica	1	117*

N = número de pacientes por subtipo de AIJ. DP = desvio padrão.

MD = mediana. \* Valor da idade referente a um único paciente. FR- = fator reumatóide negativo, FR+ = fator reumatóide positivo, ARE = artrite relacionada a entesite.

## 7.5. Tempo para o diagnóstico clínico da AIJ

Nos 197 casos, o diagnóstico foi realizado após 1,5 a 102 meses do início dos sintomas, mediana de 2 meses, média de  $8,4 \pm 14,9$  meses. O subtipo poliarticular FR+ foi o que recebeu diagnóstico mais precoce, com média de 2 meses de evolução de doença. O subtipo AIJ psoriásica teve 1 paciente, que foi diagnosticado com 2 meses. A diferença dos tempos médios para o diagnóstico entre os subtipos não atingiu significância estatística.

A tabela 2 descreve os tempos médios para o diagnóstico em relação aos subtipos, onde podemos observar que o subtipo que teve maior atraso no diagnóstico foi o oligoarticular.

**Tabela 2**

**Distribuição dos casos pelo tempo médio para o diagnóstico da doença entre os subtipos de artrite idiopática juvenil (AIJ), em meses.**

<i>Subtipo de AIJ</i>	<i>Tempo em meses para o diagnóstico da AIJ</i>
	<i>Média <math>\pm</math>DP (MD)</i>
Oligoarticular persistente	9,5 $\pm$ 16,8 (3)
Oligoarticular estendido	15 $\pm$ 18,8 (5)
Poliarticular FR -	10 $\pm$ 17,5 (2,5)
Poliarticular FR +	2 $\pm$ 1,2 (2)
Sistêmico	5,6 $\pm$ 10,3 (1)
ARE	4 $\pm$ 2,5 (3)
Psoriásica	2*

DP = desvio padrão. MD = mediana. \* = Valor referente a um único paciente. . FR- = fator reumatóide negativo, FR+ = fator reumatóide positivo, ARE = artrite relacionada a entesite.

### **7.6. Tempo entre o início das manifestações clínicas da doença e a entrada do paciente no serviço de reumatologia pediátrica do IPPMG e de acompanhamento clínico dos pacientes no serviço de reumatologia pediátrica do IPPMG**

Alguns pacientes foram avaliados no serviço de reumatologia pediátrica logo no início dos sintomas iniciais da AIJ enquanto outros levaram até 109 meses entre o início da doença e a admissão no serviço de referência em reumatologia pediátrica do IPPMG, com mediana de 4 meses e média de  $12 \pm 20,3$  meses. Analisando os subtipos, verifica-se que os subtipos poliarticular FR-, oligoarticular e ARE foram os que levaram mais tempo para a entrada no serviço de reumatologia pediátrica do IPPMG, como pode ser observado na tabela 3.

O tempo de acompanhamento dos pacientes no serviço de reumatologia pediátrica do IPPMG variou de 36 a 184 meses, mediana de 73 meses, média de  $80 \pm 37,1$  meses. Quando se verifica por subtipo, os pacientes que mantiveram maior tempo de acompanhamento clínico foram os do subtipo sistêmico (Tabela 3).

Tabela 3

**Tempo médio em meses entre o início dos sintomas e a chegada no serviço de reumatologia pediátrica do IPPMG e tempo médio de acompanhamento, segundo os subtipos de artrite idiopática juvenil (AIJ).**

<i>Subtipo de AIJ</i>	<i>Tempo entre o início sintomas e a chegada no serviço de reumatologia pediátrica.</i>	<i>Tempo de acompanhamento no serviço de reumatologia pediátrica</i>
	<i>Média ±DP (MD)</i>	<i>Média ±DP (MD)</i>
Oligo persistente	11±18,7 (4)	74±32,8 (69)
Oligo estendido	17±19,6 (5)	82±38,5 (68)
Poliarticular FR -	16±23,6 (5)	82±39,1 (78)
Poliarticular FR +	2±1,5 (2)	64±19,2 (59)
Sistêmico	11±20,5 (2)	85±39,8 (80)
ARE	4±2,6 (4)	75±37,7 (70)
Psoriásica	2*	93*

Oligo = oligoarticular. FR- = fator reumatóide negativo. FR+ = fator reumatóide positivo. ARE= artrite relacionada a entesite. DP = desvio padrão. MD = mediana. \*= Valor referente a um único paciente.

## **7.7. Evolução clínica da atividade da doença**

Os pacientes apresentaram atividade persistente da doença ou evoluíram com episódios de doença ativa e inativa. Durante o período de doença inativa, alguns pacientes atingiram 1 ou vários estados clínicos de remissão com medicação e/ou remissão sem medicação, enquanto outros passaram do estado de doença inativa para o de doença ativa.

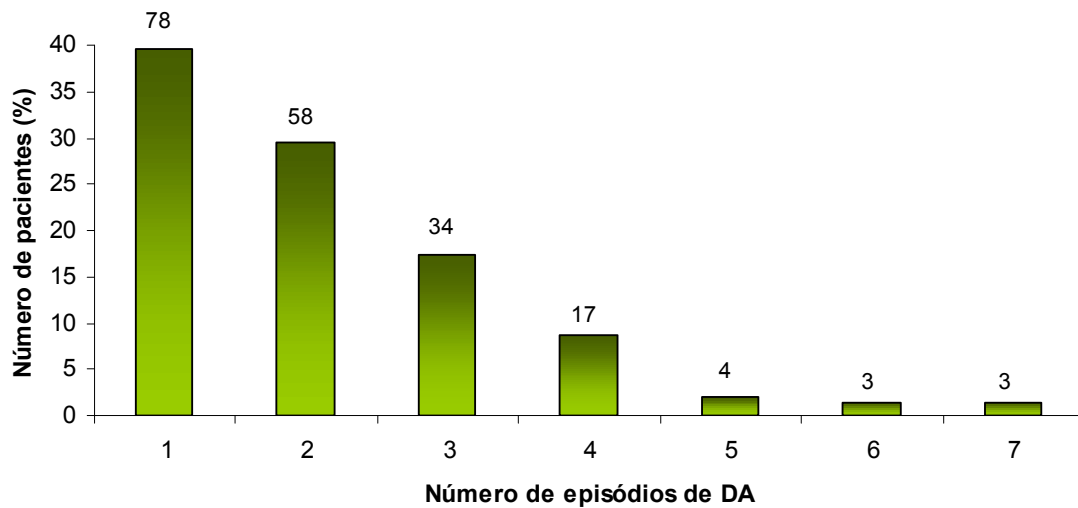
### **7.7.1. Doença ativa**

Foram identificados 7 pacientes que permaneceram com a doença ativa durante todo o período de acompanhamento no serviço de reumatologia pediátrica do IPPMG. Este acompanhamento durou de 41 a 113 meses, média de  $64,9 \pm 23,5$  meses, mediana de 64 meses. Entre estes pacientes, haviam 6 pacientes do subtipo sistêmico e 1 paciente do subtipo oligoarticular estendido. A idade do início das manifestações clínicas de AIJ nestes pacientes variou de 25 a 119 meses, mediana de 63 meses, média de  $61 \pm 31,8$  meses, enquanto nos pacientes que apresentaram pelo menos 1 episódio de doença inativa a idade de início variou de 4 a 167 meses, mediana de 51,5 meses, média de  $62,4 \pm 42,7$  meses.

Ocorreram ao todo 423 episódios de doença ativa. A duração dos episódios de doença ativa por paciente variou de 2 a 147 meses, mediana de 11 meses, média de  $19,4 \pm 23,3$  meses. Estes episódios ocorreram da seguinte forma: 78 (39,6%) pacientes tiveram apenas 1 episódio de doença ativa, 58 (29,5%) pacientes tiveram 2 episódios de doença ativa, 34 (17,3%) pacientes

tiveram 3 episódios de doença ativa, 17 (8,6%) pacientes tiveram 4 episódios de doença ativa, 4 (2%) pacientes tiveram 5 episódios de doença ativa, 3 (1,5%) pacientes tiveram 6 episódios de doença ativa e 3 (1,5%) pacientes tiveram 7 episódios de doença ativa (figura 4).

A distribuição das medidas de duração das médias de todos os episódios de doença ativa em meses segundo os subtipos de AIJ pode ser vista na tabela 4, onde se pode observar que houve diferença estatística entre a duração média de todos os episódios de doença ativa pelos diferentes subtipos de AIJ.



**Figura 4 - Distribuição dos casos de artrite idiopática juvenil (AIJ) em números percentuais em relação ao número total de episódios de doença ativa (DA) apresentados durante o acompanhamento clínico no serviço de reumatologia pediátrica. O número no alto de cada coluna representa a quantidade total de pacientes por número de episódios de DA.**

Tabela 4

**Duração média em meses de todos os episódios de doença ativa (DA) segundo os subtipos de artrite idiopática juvenil (AIJ).**

<i>Subtipo AIJ</i>	<i>Duração média em meses de todos os episódios</i>
	<i>DA Média±DP (MD)**</i>
Oligoarticular persistente	30,4±25,3(21,5)
Oligoarticular estendido	51,7±28,2(44)
Poliarticular FR -	52,7±38,4(45)
Poliarticular FR +	37,3±16,5(33,5)
Sistêmico	42,4±43(23)
ARE	29,7±14,7(31,5)
Psoriásica	*

DP = desvio padrão. MD = mediana. FR- = fator reumatóide negativo. FR+ = fator reumatóide positivo. ARE = artrite relacionada a entesite. \* = um único paciente. \*\*Teste para diferença de médias estatisticamente significativo com **p valor =0,035773**.



O primeiro episódio de doença ativa, ou seja, do início dos sintomas da AIJ até o paciente ser considerado pelo exame clínico e laboratorial como inativo pela primeira vez, teve a sua duração variando de 2 a 142 meses, mediana de 19 meses e média de  $28,2 \pm 26,3$  meses. A duração média em meses do primeiro episódio de doença ativa e dos episódios subsequentes segundo os subtipos de AIJ pode ser vista na tabela 5. Quando analisada a duração do primeiro episódios de doença ativa entre os subtipos, não houve diferença estatística, o mesmo para cada um dos episódios subsequentes. Nos subtipos oligoarticular persistente e estendido, poliarticular FR- e sistêmico, houve diferença estatística na duração do primeiro episódio de doença inativa em relação aos episódios subsequentes apresentados por cada um. O subtipo poliarticular FR+ teve valor de p limítrofe, provavelmente devido ao pequeno número de pacientes incluídos na amostra.

Tabela 5

Duração (médias, desvios padrão e medianas) em meses do primeiro episódio de doença ativa (DA) e dos episódios subseqüentes segundo os subtipos de artrite idiopática juvenil (AIJ).

Subtipo AIJ	Episódios doença ativa								Valor p							
	1°		2°		3°		4°			5°		6°		7°		8
	média ± DP	(MD)	média ± DP	(MD)	média ± DP	(MD)	média ± DP	(MD)	média ± DP	(MD)	média ± DP	(MD)	média ± DP	(MD)	média ± DP	(MD)
<b>Oligo persistente</b>	21±19 (15,5)	(4,5)	8,9 ±14 (4,5)	(4)	9,7 ±10 (4)	(4)	5,1 ±3,6 (4)	(4)	10 ±8,3 (4)		*	-	-	-	-	<0,0015
<b>Oligo estendido</b>	31,5±22,2 (28)	(19)	19,9 ±16,5 (19)	(8)	10,6 ±7,7 (8)	(6)	6,3 ±0,6 (6)		-		-	-	-	-	-	0,026
<b>Poliarticular FR-</b>	34,3±27,5 (27)	(6,5)	14 ±24 (6,5)	(3,5)	14 ±16,5 (3,5)	(3,5)	6,9 ±5,5 (3,5)	(8)	8,2 ±4 (8)		6,2 ±3,8 (6)		5,5 ±4,7 (2)		*	0,00002
<b>Poliarticular FR+</b>	34,5±19 (29,5)	(4)	4 ±4,2 (4)		*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,066
<b>Sistêmico</b>	29,9±31,7 (15)	(5,5)	17,2 ±24,8 (5,5)	(4)	10,4 ±14,6 (4)	(7,5)	8,5 ±5 (7,5)	,5 (12)	12,3±10 ,5 (12)		5 ±1,4 (5)		*	-	-	0,02
<b>ARE</b>	17,5±10,3 (15)	(9,5)	10,5 ±5,6 (9,5)		*	*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,26
<b>Psoriásica</b>	83*		-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	*

DP = desvio padrão. MD = mediana. Oligo = oligoarticular. FR- = fator reumatóide negativo. FR+ = fator reumatóide positivo. ARE = artrite relacionada a entesite. \* = valor referente a um único paciente. Nos subtipos oligoarticulares, poliarticular FR- e sistêmico, houve diferença estatística na duração do primeiro episódio de doença inativa em relação aos episódios subseqüentes apresentados por cada um. O subtipo poliarticular FR+ teve valor de p limítrofe.

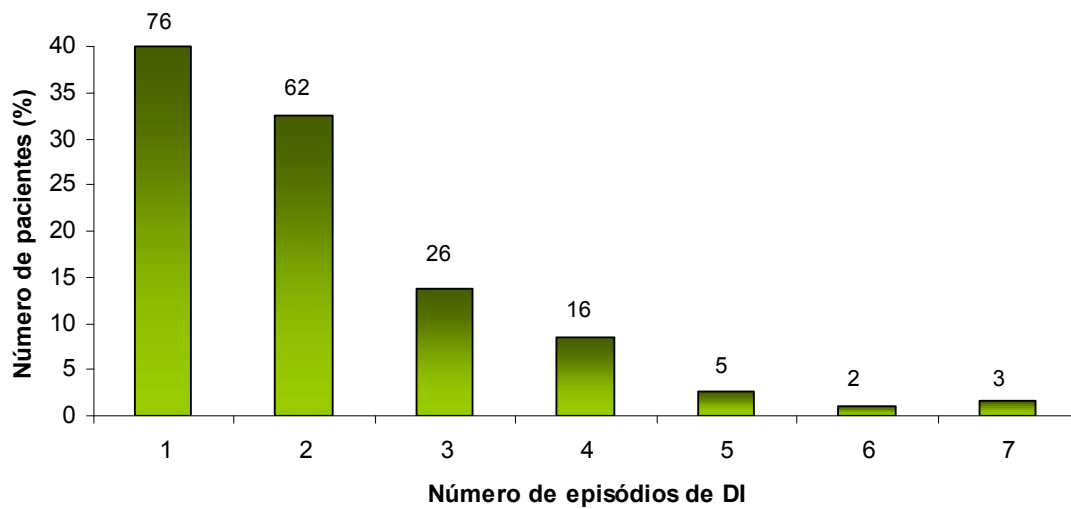
### 7.7.2. Doença inativa

Foram identificados 400 episódios de doença inativa em 190 pacientes com diagnóstico de AIJ. A duração de todos os episódios de doença inativa variou de 0 a 154 meses, mediana de 12 meses, média de  $24,5 \pm 29,9$  meses.

Estes episódios ocorreram da seguinte forma: 76 (40%) pacientes tiveram apenas 1 episódio de doença inativa, 62 (32,6%) pacientes tiveram 2 episódios de doença inativa, 26 (13,7%) pacientes tiveram 3 episódios de doença inativa, 16 (8,4%) pacientes tiveram 4 episódios de doença inativa, 5 (2,6%) pacientes tiveram 5 episódios de doença inativa, 2 (1,1%) pacientes tiveram 6 episódios de doença inativa e 3 (1,6%) pacientes tiveram 7 episódios de doença inativa (figura 5).

A distribuição das medidas de duração média em meses de todos os episódios de doença inativa segundo os subtipos de AIJ pode ser vista na tabela 6.

O primeiro episódio de doença inativa teve a sua duração variando de 0 a 154 meses, mediana de 17 meses e média de  $30,4 \pm 33,8$  meses. A duração média em meses do primeiro episódio doença inativa e de cada episódio subsequente segundo o subtipo de AIJ pode ser vista na tabela 7. Quando analisada a duração do primeiro episódios de doença inativa entre os subtipos, não houve diferença estatística, ocorrendo o mesmo para cada um dos episódios subsequentes. Estão apresentados em *box plot* as durações médias do primeiro ao quarto episódio de doença inativa para os subtipos de AIJ. As maiores variabilidades da duração média da doença inativa ocorreram no primeiro episódio do subtipo oligoarticular persistente e no quarto episódio do subtipo sistêmico.



**Figura 5 – Distribuição dos casos de artrite idiopática juvenil (AIJ) em números percentuais em relação ao número total de episódios de doença inativa (DI) apresentados durante o acompanhamento clínico no serviço de reumatologia pediátrica. O número no alto de cada coluna representa a quantidade total de pacientes por número de episódios de DI.**

Tabela 6

**Duração média em meses de todos os episódios de doença inativa (DI) segundo os subtipos de artrite idiopática juvenil (AIJ).**

<i>Duração média de todos episódios DI</i>	
<i>Subtipo AIJ</i>	<i>Média±DP (MD)**</i>
Oligoarticular persistente	53,9±33,6 (46)
Oligoarticular estendido	48,8±36,9 (39)
Poliarticular FR -	44,5±33 (35)
Poliarticular FR +	28,5±24,4 (21,5)
Sistêmico	59,3±41,9 (46)
ARE	48±50,3 (31)
Psoriásica	83*

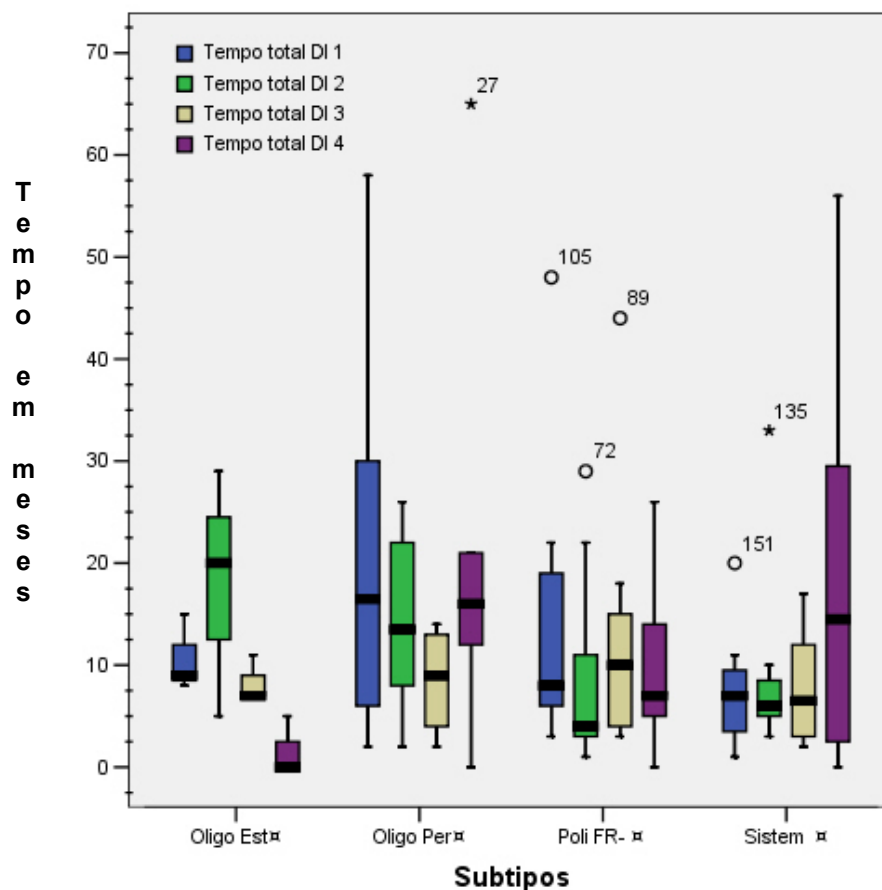
DP = desvio padrão. MD = mediana. FR- = fator reumatóide negativo. FR+ = fator reumatóide positivo. ARE = artrite relacionada a entesite. Tempo em meses. \* = valor referente a um único paciente. \*\*Teste para diferença de médias não foi estatisticamente significativo com **p valor =0,28**.

Tabela 7

Duração (médias, desvios padrão e medianas) em meses do primeiro episódio de doença inativa (DI) e dos episódios subsequentes segundo os subtipos de artrite idiopática juvenil (AIJ).

Subtipo de AIJ	Duração episódio DI							p
	média s							
	±DP (MD)							
	1°	2°	3°	4°	5°	6°	7	
<b>Oligo persistente</b>	32,7±32,7 (19,5)	27,1±28,9 (17)	10,4±10,5 (9)	26±22,4 (16)	34,5±40,3 (34,5)	-	-	0,22
<b>Oligo estendido</b>	28,5±39,6 (8,5)	22,8±26,6 (8,5)	13,1±9,1 (9)	5*		-	-	0,49
<b>Poliarticular FR-</b>	21,2±20,7 (14,5)	18±19,5 (9)	19,6±28,8 (11)	10,5±8,2 (7)	22,6±27,9 (3)	7±5,3 (5)	3*	0,68
<b>Poliarticular FR-</b>	20,2±10,5 (21,5)	29*	4*	-	-	-	--	0,64
<b>Sistêmico</b>	35,6±39,5 (20)	27,5±31,9 (10)	22,5±32,6 (8)	21,3±19,3 (14,5)	27±34,8 (10)	15±11,3 (15)	1 0*	0,66
<b>ARE</b>	32,5±53,4 (15)	30,7±19,9 (23)	1*	-	-	-	-	0,95
<b>Psoriásica</b>	83*	-	-	-	-	-	-	*

DP = desvio padrão. MD = mediana. DI = doença inativa. Oligo = oligoarticular. FR- = fator reumatóide negativo. FR+ = fator reumatóide positivo. ARE = artrite relacionada a entesite. \* = valor referente a um único paciente.

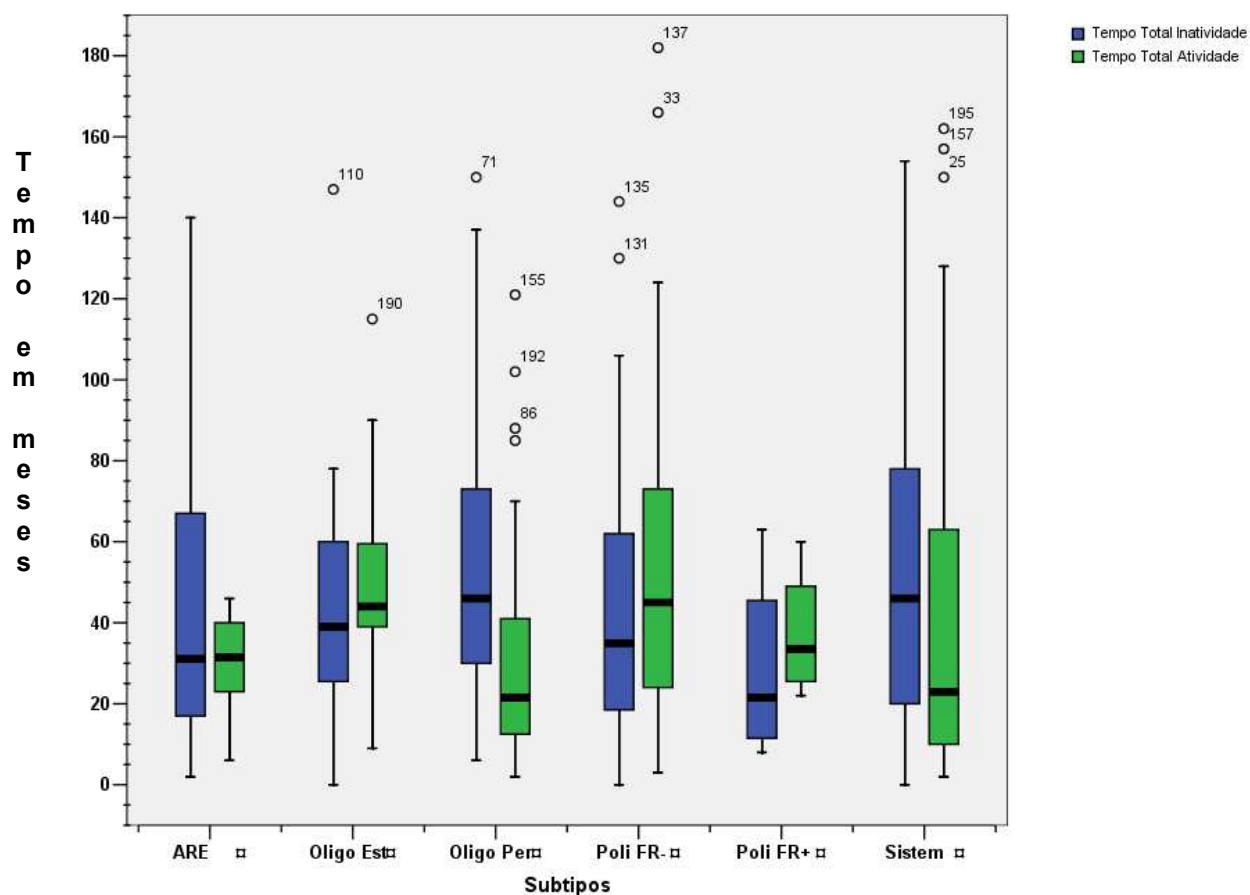


**Figura 6 – Distribuição da duração em meses dos primeiros 4 episódios de doença inativa (DI) pelos subtipos de artrite idiopática juvenil.** Oligo est = oligoarticular estendida. Oligo Per = oligoarticular persistente. Poli FR- = poliarticular fator reumatóide negativo. Sistem = sistêmico. As caixas representam os percentis 25 a 75, as linhas no interior das caixas representam as medianas, as linhas de fora representam a variabilidade. \* = pontos soltos, que estão a mais de 3 distâncias interquartílicas. ° = pontos externos, que estão entre 1,5 a 3 distâncias interquartílicas.

### 7.7.3. Doença ativa x doença inativa

A duração média em meses do tempo total de doença ativa e do tempo total de doença inativa pelos subtipos encontra-se representada em *box plot* na figura 7. Nos subtipos oligoarticular persistente e sistêmico, as medianas de duração média do tempo total de doença inativa foram maiores que as medianas de duração média do tempo total de doença ativa. As medianas da duração média do tempo total de doença ativa e doença inativa foram iguais no subtipo ARE. O subtipo sistêmico foi o que apresentou a maior variabilidade tanto na duração média dos episódios de doença inativa quanto nos de doença ativa.





**Figura 7 - Distribuição do tempo de duração total dos episódios de doença ativa e doença inativa pelos subtipos em meses.** Oligo Est = oligoarticular estendida. Oligo Per = oligoarticular persistente. Poli FR- = poliarticular fator reumatóide negativo. Poli FR+ = poliarticular fator reumatóide positivo. Sistem = sistêmico. As caixas representam os percentis 25 a 75, as linhas no interior das caixas representam as medianas, as linhas de fora representam à variabilidade. ° = pontos externos, que estão entre 1,5 a 3 distâncias interquartílicas.

#### 7.7.4. Doença inativa x formas de remissão clínica

Alguns episódios de doença inativa resultaram em remissão clínica com medicação e/ou remissão clínica sem medicação. A evolução destes episódios de doença inativa para as formas de remissão clínica com medicação e/ou remissão clínica sem medicação estão dispostas na figura 8.

Os pacientes que atingiram inatividade e remissão clínica sem medicação, mas não atingiram a remissão clínica com medicação, tiveram a medicação suspensa antes de completar o critério definidor do estado clínico.

Foram detectados 195 episódios de remissão clínica com medicação (48,8% dos episódios de doença inativa), que ocorreram em 137 pacientes (69,6% dos pacientes) e 129 episódios de remissão clínica sem medicação (32,3% dos episódios de doença inativa) que ocorreram em 117 pacientes (59,4% dos pacientes).

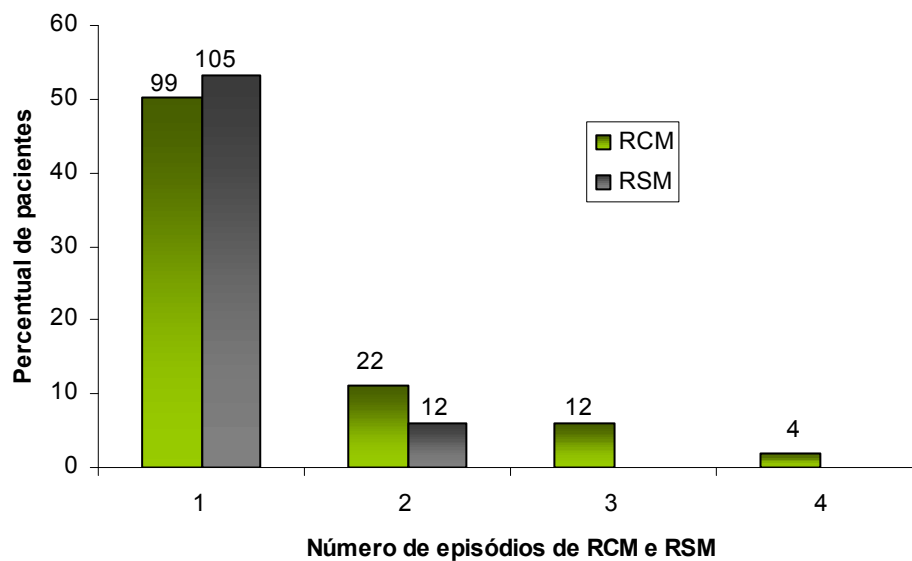
Os pacientes apresentaram até quatro episódios de RCM e nenhum paciente atingiu mais do que 2 episódios de RSM (figura 9). O número e o percentual de pacientes com AIJ dos diferentes subtipos em relação ao número de episódios de remissão clínica com medicação e remissão clínica sem medicação apresentados estão respectivamente nas tabelas 8 e 9. O paciente com AIJ psoriásica apresentou RCM e RSM. O subtipo onde o menor percentual de pacientes atingiu RCM e RSM foi o poliarticular FR+.

A duração média em meses do tempo total de RCM e RSM pelos subtipos estão representadas em *box plot* na figura 10. As medianas de duração da RCM ficaram entre 1 a 10 meses e da RSM entre 0 a 17 meses. As medianas da duração média do tempo total de RCM foram maiores que da RSM nos subtipos ARE, oligoarticular estendido e poliarticular FR-. A

variabilidade da duração média do tempo total de RSM foi maior no subtipo oligoarticular persistente e no subtipo sistêmico. Um caso foi exceção na duração média do tempo total de RSM no subtipo oligoarticular estendido, sendo representado graficamente como ponto externo.



**Figura 8 - Distribuição dos 400 episódios de doença inativa (DI) alcançados por 190 pacientes com artrite idiopática juvenil (AIJ) em relação à evolução para remissão clínica com medicação (RCM) e/ou remissão clínica sem medicação (RSM).**



**Figura 9 – Distribuição dos pacientes em número percentual em relação ao número de episódios de remissão com medicação (RCM) e número de episódios de remissão sem medicação (RSM) apresentados durante o acompanhamento clínico. O número no alto de cada coluna representa a quantidade total de pacientes.**

Tabela 8

Distribuição dos pacientes com artrite idiopática juvenil (AIJ) pelo número de episódios de remissão clínica com medicação (RCM) apresentados.

<i>Subtipo de AIJ</i>	<i>RCM N(%)</i>				<i>Total pctes que atingiram RCM N (%)</i>
	<b>1 episódio</b>	<b>2 episódios</b>	<b>3 episódios</b>	<b>4 episódios</b>	
<b>Oligo persistente</b>	27 (48,2)	5 (8,9)	1 (1,8)	1 (1,8)	34 (60,7)
<b>Oligo estendido</b>	3 (20)	4 (26,7)	3 (20)	0	10 (66,7)
<b>Poliarticular FR -</b>	25 (52)	8 (16,7)	4 (8,4)	2 (4,2)	39 (81,2)
<b>Poliarticular FR +</b>	1 (25)	1 (25)	0	0	2 (50)
<b>Sistêmico</b>	38 (56,7)	4 (6)	4 (6)	1 (1,5)	47 (70,1)
<b>ARE</b>	4 (66,7)	0	0	0	4 (66,7)
<b>Psoriásica</b>	1 (100)	0	0	0	1 (100)

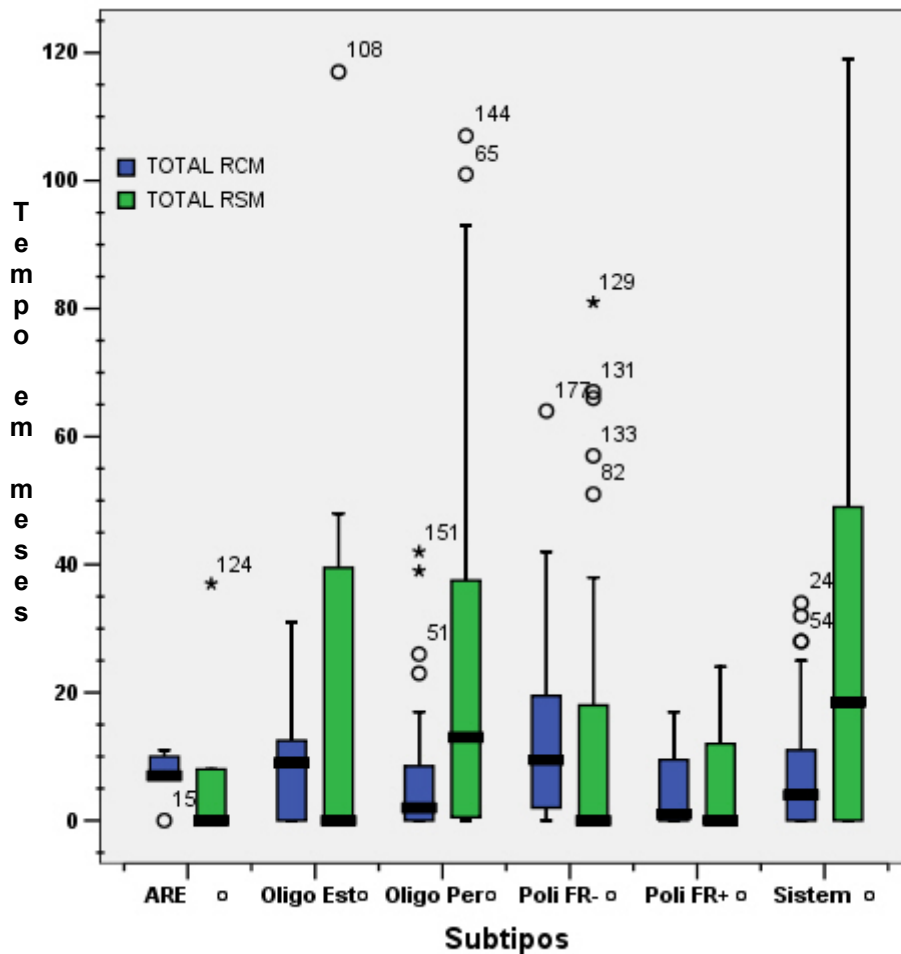
N= número de pacientes. Pctes = pacientes. Oligo = oligoarticular. FR- = fator reumatóide negativo. FR+= fator reumatóide positivo. ARE = artrite relacionada a entesite.

**Tabela 9**

**Distribuição dos pacientes com artrite idiopática juvenil (AIJ) pelo número de episódios de remissão clínica sem medicação (RSM) apresentados.**

<i>Subtipo de AIJ</i>	<i>1 episódio RSM N(%)</i>	<i>2 episódios RSM N(%)</i>	<i>Total pctes que atingiram RSM N (%)</i>
<b>Oligoarticular persistente</b>	38 (68)	4 (7)	42 (75)
<b>Oligoarticular estendido</b>	6 (40)	0	6 (40)
<b>Poliarticular FR -</b>	19 (39,6)	2 (4,2)	21 (43,7)
<b>Poliarticular FR +</b>	0	1 (25)	1 (25)
<b>Sistêmico</b>	38 (56,7)	5 (7,5)	43 (64,2)
<b>ARE</b>	3 (50)	0	3 (50)
<b>Psoriásica</b>	1 (100)	0	1 (100)

N= número de pacientes. Pctes = pacientes. Oligo = oligoarticular. FR- = fator reumatóide negativo. FR+= fator reumatóide positivo. ARE = artrite relacionada a entesite.



**Figura 10 - Distribuição da duração total média em meses dos episódios de remissão clínica com medicação (RCM) e remissão clínica sem medicação (RSM) pelos subtipos de artrite idiopática juvenil.** Oligo est = oligoarticular Estendida. Oligo Per = oligoarticular persistente. Poli FR- = poliarticular fator reumatóide negativo. Poli FR+ = poliarticular fator reumatóide positiva. Sistem = sistêmico. ARE = artrite relacionada a entesite. As caixas representam os percentis 25 a 75, as linhas no interior das caixas representam as medianas, as linhas de fora representam a variabilidade. \* = pontos soltos, que estão a mais de 3 distâncias interquartílicas.; ° = pontos externos, que estão entre 1,5 a 3 distâncias interquartílicas.



### **7.7.5. Duração média percentual dos episódios de DA, DI, RCM e RSM**

O tempo médio em que o pacientes permaneceu no estado de doença inativa atingiu 54,5% do período que ele foi acompanhado pelo serviço de reumatologia pediátrica, sendo 8,8% do tempo em RCM e 25,8% do tempo em RSM.

Ao analisar os subtipos separadamente, se verificou que os pacientes que permaneceram mais tempo com a doença ativa foram os do subtipo poliarticular FR+ e os que permaneceram por mais tempo com a doença inativa foram os do subtipo oligoarticular persistente (apesar do valor no subtipo AIJ psoriásica ser maior, ele se relaciona ao valor total do único paciente da amostra), conforme apresentado na tabela 10.

Em relação aos episódios de remissão clínica, os pacientes que permaneceram por mais tempo em RCM foram os com o subtipo poliarticular FR- e em RSM os com o subtipo ARE (tabela 11).

**Tabela 10**

**Distribuição percentual do período de acompanhamento em que os pacientes permaneceram no estado de doença ativa e doença inativa por subtipo de artrite idiopática juvenil (AIJ).**

Subtipo de AIJ	% tempo cumulativo	
	Doença ativa	Doença inativa
Oligoarticular persistente	36	64
Oligoarticular estendido	53,2	46,8
Poliarticular FR -	54,7	45,3
Poliarticular FR +	56,6	43,4
Sistêmico	44,5	55,5
ARE	38,2	61,8
Psoriásica	11,7*	88,3*

Oligo = oligoarticular. FR- = fator reumatóide negativo. FR+= fator reumatóide positivo.

ARE = artrite relacionada a entesite. \* Valor referente a um único paciente.

**Tabela 11**

**Distribuição percentual do período de acompanhamento em que os pacientes permaneceram no estado de remissão clínica com medicação (RCM) e remissão clínica sem medicação (RSM) por subtipo de artrite idiopática juvenil (AIJ).**

Subtipo de AIJ	% Tempo Cumulativo	
	RCM	RSM
Oligoarticular persistente	7,1	32
Oligoarticular estendido	8,4	20,3
Poliarticular FR -	12,8	12,6
Poliarticular FR +	7,2	9,1
Sistêmico	7,3	31,5
ARE	7,5	37,3
Psoriásica	13,8*	57,4*

FR- = fator reumatóide negativo. FR+= fator reumatóide positivo. ARE = artrite relacionada a entesite. \* Valor referente a um único paciente.

### **7.8. Estado clínico na última consulta**

Os pacientes se encontravam no seguinte estado clínico, na última consulta presente no prontuário: 38 pacientes (19,3%) em atividade de doença, 33 pacientes (16,8%) com a doença inativa, 31 pacientes (15,7%) em remissão com medicação, 94 pacientes (47,7%) em remissão sem medicação e 1 paciente (0,5%) com registro de óbito em atividade de doença por intercorrência infecciosa (varicela). A distribuição por subtipo consta na tabela 12, onde se vê que a maior parte dos pacientes com AIJ oligoarticular persistente e sistêmica se encontravam em RSM na última consulta.

### **7.9. Avaliação da capacidade funcional pelos critérios de Steinbrocker e pelo CHAQ**

Todos os pacientes tiveram a sua capacidade funcional avaliada de acordo com os critérios de Steinbrocker, na última consulta. Ao todo, 183 pacientes (92,9%) foram classificados como classe I ou II e 14 pacientes (7,1%) como classe III ou IV.

A classificação pelos critérios de Steinbrocker segundo o subtipo está descrita na tabela 13, onde se pode verificar que a maior parte dos casos classificados como classe III e todos da classe IV são do subtipo sistêmico.

Em 60 casos havia dados referentes ao preenchimento do CHAQ na última avaliação clínica, sendo 14 do subtipo oligoarticular persistente, 8 do subtipo oligoarticular estendido, 15 do subtipo poliarticular FR-, 2 do subtipo poliarticular FR+, 20 do subtipo sistêmico e 1 do subtipo ARE. Os valores do CHAQ variaram de 0 a 2,5. A mediana foi de 0. Ao todo, 31 pacientes tiveram

um CHAQ compatível com plena capacidade funcional, 6 pacientes tiveram incapacidade funcional leve, 14 pacientes tiveram incapacidade funcional leve a moderada, 5 pacientes tiveram incapacidade funcional moderada e 4 pacientes tiveram incapacidade funcional grave.

A avaliação da capacidade funcional pelo CHAQ segundo o subtipo está descrita na tabela 14. A incapacidade funcional classificada como grave esteve presente em 1 caso de AIJ oligoarticular estendida, 1 caso de AIJ poliarticular FR- e 2 casos de AIJ sistêmica.

#### **7.10. Uveíte anterior crônica**

Foram detectados 17 casos (8,6%) de uveíte anterior crônica entre os prontuários de AIJ, sendo que 58,8% dos casos de uveíte ocorreram no subtipo oligoarticular (tabela 15). O ANA esteve presente em 64,7% das uveítes.

#### **7.11 Síndrome de ativação macrofágica**

A SAM ocorreu em 5 pacientes, todos do subtipo sistêmico. Em um dos casos não se tinha informações sobre a época em que esta síndrome ocorreu. Nos demais casos o tempo entre o início dos sintomas e a ocorrência da SAM foi em média de  $35 \pm 33$  meses, mediana de 37 meses, sendo que em um destes o quadro correspondeu a primeira manifestação da AIJ.

#### **7.12. Amiloidose reativa ou secundária**

Não houve nenhum caso que tenha evoluído com clínica e/ou laboratório de amiloidose secundária durante o período de acompanhamento.

**Tabela 12**

**Distribuição do estado clínico na última consulta por subtipo de artrite idiopática juvenil (AIJ).**

<i>Subtipo de AIJ</i>	<i>DA</i>	<i>DI</i>	<i>RCM</i>	<i>RSM</i>	<i>Óbito</i>
	<i>N (%)</i>	<i>N (%)</i>	<i>N (%)</i>	<i>N (%)</i>	<i>N (%)</i>
<b>Oligo persistente</b>	12 (21,4)	7 (12,5)	6 (10,7)	31 (55,4)	0
<b>Oligo estendido</b>	2 (13,3)	2 (13,3)	5 (33,3)	6 (40)	0
<b>Poliarticular FR -</b>	10 (20,8)	12 (25)	12 (25)	14 (29,2)	0
<b>Poliarticular FR +</b>	0	2 (50)	2 (50)	0	0
<b>Sistêmico</b>	12 (17,9)	9 (13,4)	5 (7,5)	40 (59,7)	1 (1,5)
<b>ARE</b>	2 (33,3)	1 (16,7)	1 (16,7)	2 (33,3)	0
<b>Psoriásica</b>	0	0	0	1 (100)*	0

Oligo = oligoartrite. FR- = fator reumatóide negativo. FR+= fator reumatóide positivo. ARE = artrite relacionada a entesite. DA= doença ativa. DI= doença inativa. RCM=remissão clínica com medicação. RSM=remissão clínica sem medicação. N= número de pacientes. \* Valor referente a um único paciente.

Tabela 13

Classificação pelos critérios de Steinbrocker nos diferentes subtipos.

<i>Subtipo de AIJ</i>	<i>Classe I</i>	<i>Classe II N</i>	<i>Classe III</i>	<i>Classe IV</i>
	<i>N (%)</i>	<i>(%)</i>	<i>N (%)</i>	<i>N (%)</i>
<b>Oligoarticular persistente</b>	42 (75)	12 (21,4)	2 (3,6)	0
<b>estendido</b>	8 (53,3)	6 (40)	1 (6,7)	0
<b>Poliarticular FR -</b>	19 (39,6)	28 (58,4)	1 (2)	0
<b>Poliarticular FR +</b>	2 (50)	2 (50)	0	0
<b>Sistêmico</b>	40 (59,7)	17 (25,3)	7 (10,5)	3 (4,5)
<b>ARE</b>	6 (100)	0	0	0
<b>Psoriásica</b>	1 (100)	0	0	0

FR = fator reumatóide. N = número de pacientes.

**Tabela 14**

**Avaliação da capacidade funcional nos diferentes subtipos através do CHAQ.**

<i>Subtipo de AIJ</i>	<i>Capacidade</i>	<i>Incapacidade funcional</i>			
	<i>funcional normal</i>	<i>leve</i>	<i>leve a moderada</i>	<i>moderada</i>	<i>grave</i>
	<i>N (%)</i>	<i>N (%)</i>	<i>N (%)</i>	<i>N (%)</i>	<i>N (%)</i>
Oligo persistente	7(50)	2(14,3)	4 (28,6)	1 (7,1)	-
estendido	4 (50)	-	1 (12,5)	2 (25)	1 (12,5)
Poliarticular FR -	7 (46,6)	1 (6,7)	5 (33,3)	1(6,7)	1(6,7)
Poliarticular FR +	2 (100)	-	-	-	-
Sistêmico	10 (50)	3 (15)	4 (20)	1 (5)	2(10)
ARE	1 (100)	-	-	-	-

Oligo = oligoarticular. FR = fator reumatóide. N = número de pacientes.



Tabela 15

Distribuição de todos os casos de uveíte anterior crônica e dos casos de uveíte anterior crônica com o anticorpo antinuclear (ANA) positivo entre os subtipos de artrite idiopática juvenil (AIJ), em valores absolutos e percentuais.

<i>Subtipo de AIJ</i>	<i>Presença uveíte</i>	<i>Uveíte ANA+</i>
	<i>N(% no subtipo)</i>	<i>N (% das uveítes)</i>
<b>Oligoarticular persistente</b>	8 (17,5)	5 (62,5)
<b>Oligoarticular estendido</b>	2 (13,3)	2 (100)
<b>Poliarticular FR -</b>	7 (14,6)	4 (57)
<b>Poliarticular FR +</b>	-	-
<b>Sistêmico</b>	-	-
<b>ARE</b>	-	-
<b>Psoriásica</b>	-	-

FR- = fator reumatóide negativo. FR+ = fator reumatóide positivo. ARE= artrite relacionada a entesite. N = número de pacientes.

## 8. Discussão

Este trabalho apresenta uma análise da evolução clínica dos pacientes com AIJ, existindo somente outros dois trabalhos na literatura que estudaram a evolução clínica da artrite crônica na infância utilizando a nomenclatura da ILAR e os critérios definidores de doença ativa, doença inativa, remissão clínica com medicação e remissão clínica sem medicação elaborados por Wallace e colaboradores (2004). Estes trabalhos adotaram um tempo de acompanhamento clínico mínimo diferente, sendo de 4 anos no estudo realizado por Wallace e colaboradores (2005), cuja casuística reuniu pacientes de 3 serviços localizados em 2 países de diferentes continentes e de 1 ano de acompanhamento clínico no estudo feito com crianças brasileiras de um serviço de Botucatu/ São Paulo (Fernandes *et al*, 2007).

A AIJ engloba subtipos de artrite crônica que apresentam características clínicas iniciais e evolutivas diferentes, podendo-se identificar padrões diferentes de evolução dentro de um mesmo subtipo. Esta diferença também é vista quando se estuda diferentes populações. A escassez de estudos neste assunto e a necessidade de se conhecer melhor o comportamento da AIJ justificam então os esforços das diferentes associações de estudo em reumatologia pediátrica para investigar o comportamento da AIJ e seus subtipos nas diferentes populações e avaliar a evolução clínica destes pacientes que desenvolvem uma doença crônica que pode remitir, permanecer ativa por longos períodos, deixar seqüelas prejudicando a qualidade de vida ou eventualmente levar ao óbito.

Este estudo classificou os pacientes com diagnóstico de AIJ, atendidos

em um serviço de reumatologia pediátrica do Rio de Janeiro, nos seus diferentes subtipos. O serviço utilizado como fonte dos casos funciona no Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira, pertencente à Universidade Federal do Rio de Janeiro, que atende a demanda espontânea e referenciada de todo o Estado.

É importante ressaltar que foram selecionados pacientes que iniciaram acompanhamento clínico no ano de 1990. A escolha desse período teve como objetivo homogeneizar a amostra em relação ao tratamento utilizado para controle da atividade de doença. Sabe-se que até a década de 90 o tratamento dos pacientes com esta enfermidade era limitado, baseando-se no uso de AINE, corticosteróides e drogas de segunda linha que já estão em desuso por não comprovarem eficácia em estudos controlados, acarretando danos radiológicos precoces e incapacidade funcional (Hashkes e Laxer, 2005). A partir desta época houve uma grande mudança no arsenal terapêutico da AIJ. Novas medicações capazes de diminuir a atividade inflamatória e possibilitar a ocorrência de episódios de doença inativa foram introduzidas. Com isto o uso dos corticosteróides pôde se tornar mais criterioso, com grandes benefícios para estes pacientes que passaram a apresentar menos efeitos colaterais, evoluir com menos deformidade e conseqüente incapacidade funcional e com um maior tempo livre de doença (Murray e Lovell, 2002; Hashkes e Laxer, 2005 e Wallace, 2006).

A freqüência dos subtipos varia em todo o mundo (Sawhney e Magalhães, 2006). A freqüência dos subtipos na nossa amostra revelou um grande número de pacientes com o subtipo sistêmico, que foi de 34%, ficando atrás apenas do subtipo oligoarticular. Esta alta freqüência de pacientes

sistêmicos é semelhante à descrita na Índia (Sawhney, 2003), podendo haver um componente genético ou sócio-econômico influenciando essa distribuição. O subtipo oligoarticular já foi descrito com frequência menor na América Latina do que em países com população caucasiana, conforme encontramos na nossa amostra (Arguedas *et al*, 2002). Pode ser também que os pacientes sistêmicos sejam encaminhados com maior frequência ao serviço de pediatria para o diagnóstico diferencial de febre de origem obscura e pela maior dificuldade no manejo terapêutico e controle das manifestações extra-articulares, quando comparados aos subtipos oligoarticular e poliarticular FR-.

Em relação ao diagnóstico de AIJ psoriásica, deve-se levar em consideração a menor incidência de psoríase em não caucasianos. Além disso, a manifestação clínica da psoríase pode ocorrer após vários anos de início da artrite (Huemer *et al*, 2002). Pode ser que algum paciente incluído em outro subtipo, na verdade venha a ser classificado como AIJ psoriásica.

Quando analisada a distribuição dos pacientes pelos subtipos de AIJ estudados quanto ao gênero observamos igual distribuição na ARE e predomínio do sexo feminino nos demais subtipos. No subtipo ARE, que inclui pacientes com espondiloartropatia e artrite relacionada a doença inflamatória intestinal, a relação entre os gêneros foi semelhante. É descrito na literatura um predomínio do gênero masculino e um estudo realizado por Gomez e colaboradores (1997) discutiu o fato de este predomínio ser menor do que o relatado em estudos anteriores menores, descrevendo uma relação masculino:feminino de 2,6:1. Provavelmente esta relação masculino:feminino de 1:1 encontrada pode ser explicada pelo pequeno número de pacientes classificados como este subtipo incluídos na amostra.

Em relação à idade de início das manifestações clínicas da AIJ pelos subtipos, verificamos que o subtipo oligoarticular apresenta a menor mediana de início das manifestações, o subtipo poliarticular apresentou 2 medianas distintas, sendo o subtipo FR- com mediana de 55 meses e o FR+ com mediana de 90 meses. Esses achados estão de acordo com a literatura internacional. O subtipo sistêmico apresentou medianas distintas em relação ao sexo, sendo a do sexo masculino menor que a do sexo feminino.

Em relação ao tempo em meses entre o início das manifestações clínicas da doença e o diagnóstico, os subtipos oligoarticular e ARE foram os que tiveram a maior mediana. O subtipo oligoarticular acomete poucas e grandes articulações, geralmente pouco dolorosas, em crianças de baixa idade. Nesta época a deambulação pode estar se iniciando, e é naturalmente irregular, podendo não ser valorizada como anormal. Além disso, o aumento do tecido adiposo periarticular pode ser outro fator de dificuldade na percepção de edema articular que caracteriza a artrite. Em relação a ARE, a dificuldade diagnóstica pode advir de queixas iniciais inespecíficas de entesite e dor na coluna que podem ser interpretadas como conseqüências de atividades esportivas e/ou brincadeiras ou ainda da maior sintomatologia clínica decorrente de doença associada como a doença inflamatória intestinal.

Em relação ao tempo entre o início dos sintomas da doença e a entrada do paciente no serviço de referência em reumatologia pediátrica do IPPMG, pode-se constatar que os subtipos poliarticular FR-, oligoarticular e ARE foram os que levaram mais tempo para iniciar acompanhamento no serviço de reumatologia pediátrica do IPPMG. Esses pacientes podem ter tido este atraso por uma série de motivos, entre eles pela dificuldade diagnóstica e

conseqüente demora no encaminhamento ao serviço especializado, tratamento inicial realizado em outros serviços e/ou por outro tipo de especialista, dificuldade de acesso por falta de condições financeiras ou por morar em outros municípios/estados, ignorância dos responsáveis quanto a existência de doença reumáticas na infância e suas conseqüências quando não controladas adequadamente.

A rotina do hospital permite a entrada de novos pacientes com idade inferior a 12 anos, mas pacientes já matriculados podem ser acompanhados até os 18 anos. O tempo de acompanhamento dos casos no serviço de reumatologia pediátrica do IPPMG atingiu até 15 anos, com mediana de 6 anos.

Quando avaliada a evolução da atividade da AIJ para o estado de doença inativa a fim de se fazer uma representação clínica do curso da doença, verificou-se que apenas 7 (3,5%) casos (6 pacientes do subtipo sistêmico e 1 paciente do subtipo oligoarticular estendido) permaneceram com a doença ativa durante todo o período de acompanhamento no serviço. Este percentual é inferior ao observado por Wallace e colaboradores (2005) e Fernandes e colaboradores (2007) que usando os mesmos critérios definidores dos subtipos, de doença ativa, doença inativa, RCM e RSM descreveram respectivamente 11% e 47,2% dos pacientes com atividade persistente durante todo o acompanhamento. O segundo estudo apresentou um percentual muito maior, provavelmente decorrente do fato de ter incluído pacientes com pelo menos 1 ano de acompanhamento no serviço. No presente estudo, foram incluídos pacientes com no mínimo 3 anos de acompanhamento, período no qual o paciente é capaz de atingir inatividade e remissão clínica com e sem

medicação e os pacientes que mantiveram atividade persistente neste estudo foram acompanhados em média por 5 anos. É sabido que alguns pacientes com o subtipo sistêmico podem manter atividade clínica persistente constituindo o grupo de pior prognóstico (De Benedetti, 2006) e que o subtipo oligoarticular estendido pode ter um pior prognóstico e uma maior chance de manter doença ativa até a idade adulta (Guillaume *et al*, 2000).

Ao todo 78 (40%) pacientes apresentaram um único episódio de doença ativa, enquanto os outros apresentaram de 2 a 7 episódios. Entre os casos com um único episódio estão os que mantiveram atividade persistente e os que entraram em inatividade, sem recidiva da doença. Como foi visto no capítulo de resultados, os pacientes do estudo totalizaram 423 episódios de doença ativa, resultando em uma média de 2,1 episódios de doença ativa por paciente.

Em relação à duração média de todos os episódios de doença ativa apresentados pelos pacientes ao longo do acompanhamento entre os diferentes subtipos, o teste para diferença de médias foi estatisticamente significativo. A mediana foi de 11 meses, enquanto Wallace e colaboradores (2005) observaram uma mediana de 20 meses. Este fato revela como os subtipos se comportam de maneira diversa e pode justificar algumas diferenças observadas em outras séries com percentuais diferentes nos subtipos estudados.

O primeiro ou único episódio de doença ativa (atividade da AIJ que precedeu primeiro episódio de doença inativa) teve mediana de duração de 19 meses, sendo observada uma tendência à redução da duração dos episódios subsequentes. Quando feita a análise de variância do primeiro episódio em relação aos subsequentes por subtipo, se verificou que houve significância

estatística, exceto nos subtipos com pouco número de pacientes. Estes dados foram semelhantes aos de Wallace e colaboradores (2005) que observaram mediana de 20 meses no primeiro episódio e 10 meses nos subseqüentes.

Os episódios de doença inativa apresentados resultaram em uma média de 2,1 episódios de doença inativa por paciente. Setenta e seis pacientes (40%) apresentaram 1 episódio de doença inativa e o restante apresentou de 2 a 7 episódios de doença inativa. Wallace e colaboradores (2005) descreveram que 36% dos pacientes apresentaram um único episódio de doença inativa.

O primeiro ou único episódio de doença inativa teve uma mediana de 17 meses de duração, enquanto Wallace e colaboradores (2005) encontraram uma mediana de 15 meses. Quando analisado o primeiro episódio de doença inativa e a duração média de todos os episódios de doença inativa apresentados pelos pacientes ao longo do acompanhamento entre os diferentes subtipos, o teste para diferença de médias também não mostrou diferença estatística. Wallace e colaboradores (2005) observaram uma mediana de duração de todos os episódios de doença inativa de 12,7 meses enquanto neste estudo a mediana de duração foi de 12 meses.

Dos 400 episódios de doença inativa apresentados, 195 (48,8%) resultaram em RCM e 129 (32,3%) resultaram em RSM. Wallace e colaboradores descreveram que 52,3% dos casos atingiram RCM e 25,9% dos casos atingiram RSM. Este estudo encontrou mediana de duração de episódios de RSM de 31 e 26 meses quando precedidos ou não de RCM, respectivamente. A proporção de pacientes que atingiram RSM após atingir RCM e RSM sem atingir RCM foi semelhante, como também foi observado por Wallace e colaboradores, onde os episódios de RSM tiveram uma mediana de



16 e 14 meses, se precedidos ou não de episódios de RCM respectivamente. Isto sugere que a retirada precoce da medicação, isto é antes de completar 6 meses de doença ativa, pode não interferir com a duração da remissão sem medicação, confirmando a necessidade de se estudar o tempo necessário de manutenção do tratamento após atingir DI (Wallace *et al*, 2005).

Durante mais da metade do período de acompanhamento no serviço de reumatologia pediátrica os pacientes permaneceram com a DI, sendo que os subtipos oligoarticular estendido e poliarticulares foram os que passaram mais de 50% do período com a DA.

Os subtipos que tiveram os menores percentuais de pacientes alcançando os estágios clínicos de RCM e RSM foram o oligoarticular estendido, o poliarticular FR+ e ARE. Wallace e colaboradores (2005) encontraram que cerca de 80% dos pacientes com o subtipo oligoarticular estendido atingiram RCM, sendo o subtipo com maior percentual de pacientes que atingiram RCM na sua amostra e 5% dos pacientes com AIJ poliarticular FR+ e 31 % dos com AIJ oligoarticular estendida atingiram RSM, sendo estes os subtipos com menor percentual de pacientes atingindo RSM. A mediana de duração total da RSM na nossa amostra foi maior nos subtipos oligoarticulares e no sistêmico, provavelmente presente nos pacientes com melhor prognóstico e curso natural monocíclico.

Quando analisado o estado clínico na última consulta, ou seja, após o mínimo de 3 anos de acompanhamento clínico, se observou que ao contrário do que ocorria antes da aquisição de novas armas terapêuticas, a maior parte dos pacientes de todos os subtipos, excetuando o poliarticular FR+, se encontravam em RSM.

A avaliação da capacidade funcional pelo critério de Steinbrocker revelou que a quase totalidade dos pacientes dos diferentes subtipos (93%) apresentavam capacidade normal ou leve incapacidade na última consulta, compatíveis com uma vida independente e produtiva. O único subtipo que apresentou casos de incapacidade grave e o maior número de casos de incapacidade moderada foi o sistêmico (15% dos pacientes). Oen e colaboradores (2002) encontraram em uma amostra canadense, uma frequência de 7% dos pacientes com o subtipo sistêmico classificados como classe III e IV pelo steinbrocker.

O CHAQ obtido em 30% dos casos mostrou boa correlação com o critério de Steinbrocker. Novamente, 15% dos pacientes sistêmicos que realizaram o questionário foram classificados como portadores de incapacidade funcional moderada a grave, se correlacionando as classes III e IV.

Além das complicações articulares, as principais manifestações extra-articulares encontradas são a uveíte e a SAM. O maior número de casos de uveíte anterior crônica esteve presente nos subtipos oligoarticular e poliarticular FR-, como observado em todas as séries mundiais. O ANA esteve presente em 64,7% dos casos de uveíte crônica, estando de acordo com a frequência encontrada por Roberto e colaboradores (2002) em um estudo que avaliou 72 crianças brasileiras com AIJ, sendo diagnosticado uveíte crônica em 6,5% dos casos e estando o ANA presente em 60% das crianças.

A SAM ocorreu em 2,5% dos pacientes com AIJ. Apesar de ser uma grave complicação, nenhum dos pacientes diagnosticados neste período, evoluiu para óbito.

## 9. Conclusão

Este estudo foi realizado em uma população brasileira com grande diversidade sócio-econômico-cultural, encontrando resultados positivos em relação à evolução clínica para estados de doença inativa, remissão clínica com medicação e remissão clínica sem medicação, quando comparado com outros estudos realizados em populações de países desenvolvidos.

Os subtipos foram representados na amostra em percentual diferente ao das casuísticas européias, americanas e canadenses, com os subtipos psoriásico e ARE sendo pouco freqüentes e o sistêmico representando cerca de 1/3 dos casos. A idade e o gênero nos diversos subtipos foram semelhantes ao observado na literatura.

O número de episódios de doença ativa e doença inativa por paciente foi semelhante, tendo havido significância estatística apenas na duração total dos episódios de doença ativa entre os diferentes subtipos. Os pacientes permaneceram mais da metade do período de acompanhamento com a doença inativa e 25% do período em remissão clínica sem medicação.

A grande maioria dos pacientes não sofreu seqüelas articulares que causassem prejuízo a sua capacidade funcional, sendo que a maioria dos casos de incapacidade funcional moderada a grave ocorreu no subtipo de pior prognóstico, o sistêmico. Dentre as complicações extra-articulares, não registramos nenhum caso de amiloidose, nenhum óbito por SAM e a uveíte mostrou-se com percentual e características semelhantes as da literatura.

Com os presentes resultados, pode-se perceber a variabilidade presente na evolução clínica dos pacientes englobados com o diagnóstico de AIJ,

mesmo dentro de um único subtipo. Isto leva a se discutir a necessidade de buscar uma forma mais precisa de se agrupar estes pacientes, haja vista que os critérios clínicos da ILAR, não permitem apreciar essas diferenças. A análise do perfil genético destes pacientes pode representar um caminho para aprimorar esta classificação.

## 10. Referências Bibliográficas <sup>7</sup>

Agenda de Compromisso para a Saúde Integral da Criança e Redução da Mortalidade Infantil. Brasília: Ministério da Saúde; 2004.

Akikusa JD, Allen RC. Reducing the impact of rheumatic disease in childhood. *Best Pract Resear Clin Rheumatol* 2002;16:333-345.

Andersson-Gäre B. Juvenile arthritis-who gets it, where and when? A review of current data on incidence and prevalence. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:367-374.

Ansell BM. Artritis Crônica Juvenil. In: *Enfermidades Reumáticas em el Niño*. Barcelona: Editorial Pediátrica; 1984. p. 103-171.

Arguedas O, Fasth A, Andersson-Gare B. A prospective population based study in outcome of juvenile chronic arthritis in Costa Rica children. *J Rheumatol* 2002;29:174-183.

Arguedas O, Fasth A, Andersson-Gare B, Porras O. Juvenile chronic arthritis in urban San José, Costa Rica: A 2-year prospective study. *J Rheumatol* 1998;25:1844-1850.

Avcin T, Tse SML, Schneider R, Ngan B, Silverman ED. Macrophage activation syndrome as the presenting manifestation of rheumatic diseases in childhood. *J Pediatr* 2006;148:683-6.

Beukelman TG, Cron RQ. JIA-associated growth failure and exogenous growth hormone therapy. *Ped Rheum Online J* 2006;3:99-108.

Bloom JN, Ni M, Moore TL, Osborn TG, Hageman GS. Serum antiocular antibodies in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1993;30:243-248.

---

<sup>7</sup> Segue as regras de referência propostas pela Comissão do Programa de Mestrado em Saúde da Criança e da Mulher do IFF/Fiocruz, que se baseia na proposta pelo periódico *Cadernos de Saúde Pública*, publicação da Escola Nacional de Saúde Pública, da Fundação Oswaldo Cruz.

Bowyer S, Roettcher P. Pediatric rheumatology clinic populations in the United States: results of a 3 year survey. Pediatric Rheumatology Database Research Group. J Rheumatol 1996;234:1968-1974.

Brasil. Constituição da República Federativa do Brasil. 16ª edição. São Paulo: Saraiva;1997. Título VIII, capítulo II, seção II: 104.

Brewer EJ, Bass JC, Cassidy JT. Criteria for the classification of juvenile rheumatoid arthritis. Bull Rheum Dis 1972; 23:712-719.

Brewer EJ, Bass JC, Cassidy JT, Fink C, Jacobs J. Currentt proposed revision of JRA criteria. Arthritis Rheum 1977;20:195-199.

Cassidy JT, Petty RE. Chronic arthritis. In: Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB. Textbook of Pediatric Rheumatology. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 206-333.

Centers for Diseases Control, World Health Organization. Epi Info. Epidemiologia em microcomputadores: um sistema de processamento de texto, banco de dados e estatísticas [programa de computador]. Atlanta; OPAS/WHO; 2000.

Cortis E, Insalaco A. Macrophage activation syndrome in juvenile idiopathic arthritis. Acta Paediatr 2006;95:38-41.

David J. Amyloidosis in juvenile chronic arthritis. Clin Exp Rheumatol 1991;9:73-78.

De Benedetti F. Inflammatory cytokines in the pathogenesis and treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis. Ped Rheum Online J 2006;3:122-136.

Dempster H, Porepa M, Young N, Feldman BM. The clinical meaning of functional outcome scores in children with juvenile arthritis. Arthritis Rheum 2001;44:1768-1774.

Fernandes TAP, Corrente JE, Magalhães CS. Remission status follow-up in children with juvenile idiopathic arthritis. J Pediatr (Rio J) 2007;83:141-148.

Fujikawa S, Okuni M. A nationwide surveillance study of rheumatic diseases among Japanese children. *Acta Paediatr Japan* 1997;39:242-244.

Gomez KS, Raza K, Jones SD, Kennedy LG, Calin A. Juvenile ankylosing spondylitis – more girls than we thought? *J Rheumatol* 1997;24:735-737.

Guillaume S, Prieur AM, Coste J, Chantal JB. Long-term outcome and prognosis in oligoarticular-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:1858-1865.

Häfner R, Truckenbrodt H, Spamer M. Rehabilitation in children with juvenile chronic arthritis. *Baillière's Clin Rheumatol* 1998;12:329-361.

Hashkes PJ, Laxer RM. Medical Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis. *JAMA* 2005;294:1671-1684.

Huemer C, Malleson PN, Cabral DA, Huemer M, Falger J, Zidek T *et al.* Patterns of joint involvement at onset differentiate oligoarticular juvenile psoriatic arthritis from pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002;29:1531-1535.

Husby G. Classification of amyloidosis. *Baillière's Clin Rheumatol* 1994;8:503-511.

Ilowite NT. Current treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics* 2002;109:109-115.

Jordan A, McDonagh JE. Juvenile idiopathic arthritis: the pediatric perspective. *Pediatr Radiol* 2006;36:734-742.

Kisilevsky R, Young ID. Pathogenesis of amyloidosis. *Baillière's Clin Rheumatol* 1994;8:613-626.

Kitsoulis PB, Stafilas KS, Siamopoulou A, Soucacos PN, Xenakis TA. Total Hip Arthroplasty in Children With Juvenile Chronic Arthritis: Long-Term results. *J Pediatr Orthop* 2006;26:8–12.

Kulas DT, Schanberg L. Juvenile idiopathic arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:392-398.

Lachmann HJ, Goodman HJB, Gilbertson JA, Gallimore JR, Sabin CA, Gilmore JD *et al.* Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *NEJM* 2007;356:2361-2371.

Lurati A, Teruzzi B, Salmaso A, Demarco G, Pontikaki I, Gattinara M *et al.* Macrophage activation syndrome (MAS) during anti-IL1 receptor therapy (anakinra) in a patient affected by systemic onset idiopathic juvenile arthritis (soJIA): A report and review of the literature. *Ped Rheum Online J* 2006;3:79-85.

Machado CSM, Ruperto N, Silva CHM, Ferriani VPL, Roscoe I, Campos LMA *et al* for the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Brazilian version of the childhood health assessment questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ). *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:s25-s29.

Manners PJ, Bower C. Worldwide prevalence of juvenile arthritis – Why does it vary so much? *J Rheumatol* 2002;29:1520-1530.

Martini A. Are the numbers of joints involved or the presence of psoriasis still useful tools to identify homogeneous disease entities in juvenile idiopathic arthritis? *J Rheumatol* 2003;30:1900-1902.

Minden K, Nierwerth M, Listing J, Biedermann T, Bollow M, *et al.* Long-term outcome in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2002;46:2392-2401.

Murray KJ, Lovell DJ. Advanced therapy for juvenile arthritis. *Best Practice Research Clinic Rheumatol* 2002;16:361-378.

Oen K. Long-term outcome and predictors of outcome for patients with juvenile idiopathic arthritis. *Best Practice Research Clinic Rheumatol* 2002;16:347-360.

Oen K, Malleson PN, Cabral DA, Rosenberg AM, Petty RE, Cheang M. Disease course and outcome of juvenile rheumatoid arthritis in a multicenter cohort. *J Rheumatol* 2002;29:1989-1999.



Packham JC, Hall MA. Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: functional outcome. *Rheumatol* 2002;41:1428-1435.

Petty RE, Cassidy JT. Oligoarthritis. In: Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 274-290.

Petty RE, Southwood TR, Baum J, Bhattay E, Glass DN, Manners P *et al*. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. *J Rheumatol* 1998;25:1991-1994.

Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J *et al*. International league of associations for rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004;31:390-392.

Petrilli AM, Belfort JR, Moreira JBC, Nishi M. Uveítes na infância em São Paulo. *Arq Bras Oftalmol* 1987; 50: 203-6.

Phelan JD, Thompson SD, Glass DN. Susceptibility to JRA/JIA: complementing general autoimmune and arthritis traits. *Genes Immun* 2006; 7:1-10.

Ravelli A. Macrophage activation syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14:548-552.

Ravelli A, Magni-Manzoni S, Pistorio A, Besana C, Foti T, Ruperto N *et al*. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr* 2005;146:598-604.

Roberto AM, Terreri MTRA, Len C, Muccioli C, Hilário, MOE. Uveíte na artrite idiopática juvenil. *J Ped (Rio)* 2002; 78:62-66.

Röcken C, Shakespeare A. Pathology, diagnosis and pathogenesis of AA amyloidosis. *Virchows Arch* 2002;440:111-122.

Ruperto N, Ravelli A, Pistorio A, Malattia C, Cavuto S, Gado-West L *et al* for the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:s1-s9.

Sawhney S. Tertiary level pediatric rheumatology in India. *Ped Rheum Online J.* 2003;21:184.

Sawhney S, Magalhães CS. Paediatric rheumatology – A global perspective. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20:201-221.

Sawhney S, Woo P, Murray KJ. Macrophage activation syndrome: a potentially fatal complication of rheumatic disorders. *Arch Dis Child.* 2001;85:421-6.

Schaller JG, Johnson GD, Holborow EJ, Ansell BM, Smiley WK. The association of antinuclear antibodies with the chronic iridocyclitis of juvenile rheumatoid arthritis (Still disease). *Arthritis Rheum* 1974;4:409-416.

Schneider TR, Passo MH. Juvenile rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2002;28:503-530.

Simon D, Lucidarme N, Prieur AM. Effects on growth and body composition of growth hormone treatment in children with juvenile idiopathic arthritis requiring steroid therapy. *J Rheumatol* 2003; 30:2492–2499.

Simon D, Prieur AM, Quartier P, Ruiz JC, Czernichow P. Early recombinant human growth hormone treatment in glucocorticoid-treated children with juvenile idiopathic arthritis: a 3-year randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2567-2573.

Singh-Grewal D, Schneider R, Bayer N, Feldman B M. Predictor of disease course and remission in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54:1595-1601.

Singh G, Athreya BH, Fries JF, Goldsmith DP. Measurement of health status in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37:1761-1769.

Stéphan JL, Koné-Paut I, Galambrun C, Mouy R, Bader-Meunier B, Prieur AM. Reactive haemophagocytic syndrome in children with inflammatory disorders. A retrospective study of 24 patients. *Rheumatol* 2001;40:1285-92.

Stephan JL, Zeller J, Hubert PH, Herbelin C, Dayer JM, Prieur AM. Macrophage activation syndrome and rheumatic disease in childhood: a report of four new cases. *Clin Exp Rheumatol* 1993;11:451-456.

Sullivan DB, Cassidy JT, Petty RE. Pathogenic implications of age of onset in juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1975; 18: 251-255.

Sullivan KE. Inflammation in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Clin N Am* 2005;52:335-357.

Wallace CA. Current management of juvenile idiopathic arthritis. *Best Pract Research Clin Rheumatol* 2006;20:279-300.

Wallace CA, Huang B, Bandeira M, Ravelli A, Giannini EH. Patterns of clinical remission in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52:3554-3562.

Wallace CA, Ruperto N, Giannini EH for the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA), The Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO) and The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:2290-2294.

Weiss JE, Ilowite NT. Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatr Clin N Amer* 2005;52:413-442.

Woo P. Amyloidosis in children. *Baillière's Clin Rheumatol* 1994;8:691-697.

Wood PHN. Nomenclature and classification of arthritis in children. In: Munthe E. *The care of rheumatic children*. Basel: EULAR publishers 1978; 4:47-50.

## 11. Apêndice

### I - Instrumento de Coleta de Dados

#### EVOLUÇÃO CLÍNICA DA AIJ EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA DO RIO DE JANEIRO

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

Sexo: Masculino ( ) Feminino ( ) Data do nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Data de início sintomas da AIJ: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Data diagnóstico: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Data admissão ambulatório de Reumatologia: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Percentil estatura 1º atendimento Reumat: \_\_\_\_\_ Última avaliação: \_\_\_\_\_

Percentil peso 1º atendimento Reumat: \_\_\_\_\_ Última avaliação: \_\_\_\_\_

#### Tipo de AIJ:

Sistêmico ( ) Poliartrite FR + ( ) Poliartrite FR - ( ) Oligoartrite P ( )  
Oligoartrite E ( ) ARE ( ) A psoriásica ( ) A indiferenciada ( )

**Manifestações extra-articulares** Nenhuma ( ) Dado indisponível ( )

Febre ( ) Hepatomegalia ( ) Esplenomegalia ( ) Rash sistêmico ( )

Linfonodos ( ) Pericardite ( ) Pleurite ( ) Nódulos subcutâneos ( )

Entesite ( ) Dactilite ( ) Pitting ( ) Unicólise ( )

Outras: \_\_\_\_\_

**ANA positivo  $\geq 1:80$  ( ) negativo ( )**

#### Complicações evolutivas

Uveíte crônica anterior ( )

Síndrome de ativação macrofágica ( ) Data diagnóstico: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Amiloidose ( )

Data da última consulta: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ CHAQ: \_\_\_\_\_ STEINBROCKER: \_\_\_\_\_

Estado clínico: Ativo ( / / )  $\Delta T$  \_\_\_\_\_ Inativo ( / / )  $\Delta T$  \_\_\_\_\_ Remissão com  
medicação ( / / )  $\Delta T$  \_\_\_\_\_ Remissão sem medicação ( / / )  $\Delta T$  \_\_\_\_\_

Óbito ( / / )

Data de inatividade 1: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Data de inatividade 2: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Data de inatividade 3: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Data de inatividade 4: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Data de inatividade 5: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Data de inatividade 6: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Data de inatividade 7: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Data de recaída 1: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  $\Delta T$  \_\_\_

Data de recaída 2: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  $\Delta T$  \_\_\_

Data de recaída 3: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  $\Delta T$  \_\_\_

Data de recaída 4: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  $\Delta T$  \_\_\_

Data de recaída 5: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  $\Delta T$  \_\_\_

Data de recaída 6: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  $\Delta T$  \_\_\_

Data de recaída 7: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  $\Delta T$  \_\_\_

## 12. Anexos

## I. CHAQ

### Questionário de Avaliação de Saúde em Crianças (CHAQ)

Nesta seção estamos interessados em avaliar como a doença do seu filho(a) afeta as suas atividades diárias. Esteja à vontade para escrever quaisquer comentários no verso desta página. Nas questões seguintes, por favor marque a resposta que melhor descreve as atividades habituais do seu filho(a) (em média durante um dia inteiro) **DURANTE A SEMANA PASSADA. ASSINALE SÓ AQUELAS DIFICULDADES OU LIMITAÇÕES QUE SÃO DEVIDAS À DOENÇA.** Se a maioria das crianças da idade do seu filho não fazem uma certa atividade, por favor marque-a como “Não Aplicável”. **Por exemplo, se o seu filho tem dificuldade ou é incapaz de desempenhar uma certa atividade porque é muito novo e não porque esteja LIMITADO PELA DOENÇA, por favor marque-a como “Não Aplicável”.**

	Sem NENHUMA <u>dificuldade</u>	Com ALGUMA <u>dificuldade</u>	Com MUITA <u>dificuldade</u>	INCAPAZ <u>de fazer</u>	Não Aplicável
<b>VESTIR-SE E ARRUMAR-SE (APRONTAR)</b>					
O seu filho é capaz de:					
- Vestir-se, incluindo amarrar os sapatos e abotoar os botões ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Lavar o cabelo ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Tirar as meias ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Cortar as unhas das mãos ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

#### LEVANTAR-SE

O seu filho é capaz de:					
- Levantar-se de uma cadeira baixa ou do chão ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Deitar ou levantar-se da cama ou berço?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

#### ALIMENTAR-SE

O seu filho é capaz de :					
- Cortar a carne ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Levar uma xícara ou um copo à boca?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Abrir uma caixa nova de Maizena ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

#### ANDAR

O seu filho é capaz de:					
- Andar na rua, em terreno plano ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Subir cinco degraus ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

\* **Por favor marque qualquer APOIO ou APARELHOS (Instrumentos) que o seu filho use habitualmente para alguma das atividades acima indicadas:**

- Bengala	<input type="checkbox"/>	- Instrumentos ou aparelhos usados para se vestir (gancho de botões, puxador de fechos, calçadeira comprida, etc.)	<input type="checkbox"/>
- Andador	<input type="checkbox"/>	- Adaptador de lápis ou utensílios especiais	<input type="checkbox"/>
- Muleta	<input type="checkbox"/>	- Cadeira mais alta	<input type="checkbox"/>
- Cadeira de rodas	<input type="checkbox"/>	- Outros (Indique:.....)	<input type="checkbox"/>

\* **Por favor indique em que tipo de atividades o seu filho habitualmente necessita da ajuda de outra pessoa, DEVIDO À DOENÇA:**

- Vestir-se e arrumar-se	<input type="checkbox"/>	- Alimentar-se	<input type="checkbox"/>
- Levantar-se	<input type="checkbox"/>	- Andar	<input type="checkbox"/>

	<b>Sem NENHUMA dificuldade</b>	<b>Com ALGUMA dificuldade</b>	<b>Com MUITA dificuldade</b>	<b>INCAPAZ de fazer</b>	<b>Não Aplicável</b>
--	--	---------------------------------------	--------------------------------------	-----------------------------	--------------------------

**HIGIENE**

O seu filho é capaz de:

- |   |                          |                          |                          |                          |                          |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| - Lavar e enxugar o corpo inteiro?                        | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| - Tomar um banho de banheira (entrar e sair da banheira)? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| - Sentar-se e levantar-se do vaso sanitário?              | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| - Escovar os dentes?                                      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| - Pentear/escovar o cabelo ?                              | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

**ALCANÇAR**

O seu filho é capaz de:

- |  |                          |                          |                          |                          |                          |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| - Alcançar e pegar um objeto pesado, como um jogo grande ou livro, situado em local um pouco acima da sua cabeça ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| - Dobrar-se para apanhar roupa ou um papel do chão?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| - Vestir uma camiseta pela cabeça ?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| - Virar o pescoço para olhar para trás por cima do ombro ?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

**APANHAR**

O seu filho é capaz de:

- |  |                          |                          |                          |                          |                          |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| - Escrever ou rabiscar com uma caneta ou um lápis ?          | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| - Abrir portas de carros ?                                   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| - Abrir garrafas ou potes que já tenham sido abertos antes ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| - Abrir e fechar torneiras ?                                 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| - Abrir uma porta quando tem que rodar a maçaneta?           | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

**ATIVIDADES**

O seu filho é capaz de:

- |  |                          |                          |                          |                          |                          |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| - Fazer compras e levar recados ?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| - Entrar e sair de um carro, de um carro de brincar ou do ônibus escolar?                                | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| - Andar de bicicleta ou triciclo ?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| - Fazer tarefas domésticas (lavar pratos, fazer a cama, limpar o quarto, aspirar, despejar o lixo, etc.) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| - Correr e brincar ?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

\* Por favor marque qualquer APOIO ou INSTRUMENTO que o seu filho use nas atividades acima indicadas:

- |   |                          |   |                          |
|---|--------------------------|---|--------------------------|
| - Assento de sanitário elevado  | <input type="checkbox"/> | - Barra de apoio na banheira e sanitário        | <input type="checkbox"/> |
| - Assento de banheira   | <input type="checkbox"/> | - Utensílios de cabo longo para apanhar objetos | <input type="checkbox"/> |
| - Dispositivo para abrir garrafas e potes (que tenham sido anteriormente abertos) | <input type="checkbox"/> | - Escova de cabo longo para tomar banho         | <input type="checkbox"/> |

\* Por favor indique em que tipo de atividades o seu filho habitualmente necessita de ajuda de outra pessoa, DEVIDO À DOENÇA:

- |            |                          |   |                          |
|------------|--------------------------|---|--------------------------|
| - Higiene  | <input type="checkbox"/> | - Apanhar e abrir coisas                | <input type="checkbox"/> |
| - Alcançar | <input type="checkbox"/> | - Recados e pequenas tarefas domésticas | <input type="checkbox"/> |





## **II. Memorando de Aprovação do CEP do IPPMG**

**III. Folha de assinatura**

Rio de Janeiro, \_\_\_ de Março de 2008.

---

Rozana Gasparello de Almeida