

TACIANA DE ALBUQUERQUE PEDROSA FERNANDES

UM ESTUDO DE COORTE PARA O PROGNÓSTICO DA ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre

Botucatu – SP

2006

TACIANA DE ALBUQUERQUE PEDROSA FERNANDES

UM ESTUDO DE COORTE PARA O PROGNÓSTICO DA
ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre

Orientadora: Prof^a Dr^a Claudia Saad Magalhães

Botucatu – SP

2006

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉCNICA DE AQUISIÇÃO E TRATAMENTO
DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: Selma Maria de Jesus

Fernandes, Taciana de Albuquerque Pedrosa.

Um estudo de coorte para o prognóstico da artrite idiopática juvenil /
Taciana de Albuquerque Pedrosa Fernandes. – 2006.

Dissertação (mestrado) –Universidade Estadual Paulista, Faculdade de
Medicina de Botucatu, 2006.

Orientador: Claudia Saad Magalhães

Assunto CAPES: 40101088

1. Crianças - Doenças 2. Adolescentes - Doenças 3. Artrite
idiopática juvenil 4. Artrite 5. Articulações - Doenças

CDD 618.92722

Palavras-chave: Adolescentes; Artrite idiopática juvenil; Crianças; Remissão

*Dedico esta, como todas as minhas conquistas aos
meus pais, Tarcísio e Vera, pelo exemplo de vida,
incentivo, amor e compreensão nas horas mais difíceis.
Vocês são essenciais na minha vida.*

*Ao meu marido, amigo e companheiro, Luiz,
pois sua dedicação, seu incentivo e seu amor
me fazem seguir sempre em frente.*

*A minha filha, Maria Luíza, luz de minha vida, que
com seu olhar radiante, seu abraço contagiante,
carinho e amor compõem os reais motivos de meu
esforço, na tentativa de edificar a sua vida e plantar o
seu futuro na dignidade, no amor e na comunhão.*

A todas as crianças com enfermidades reumáticas.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

À Prof^a., Dr^a. Claudia Saad Magalhães, que sempre demonstrou grande interesse em compartilhar seus conhecimentos, e mais que dedicada orientadora, tornou-se grande amiga, que me incentivou e apoiou, transformando esse período em agradável convivência. Meu eterno agradecimento e admiração.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo dom da vida, às oportunidades concedidas, e por se fazer presente em minha vida em todos os momentos, de modo especial naqueles em que as dificuldades surgiram em meu caminho, permitindo-me superá-las.

Aos meus irmãos Allan e Ellen, que mesmo distantes, sempre encheram meu coração de alegria. Obrigada por fazerem parte de minha vida.

Aos meus segundos pais, Luiz e Rayvida, pelo exemplo e por me apoiaram durante esta jornada. Obrigada pela torcida incessante.

A Victor e Giovana, meus cunhados, que apesar da distância, estavam sempre me apoiando.

A minha família, pelo incentivo e por acreditarem na minha capacidade, em especial a tio Marcus, um dos principais incentivadores desde o início da minha graduação.

Aos irmãos em Cristo, aqui em Botucatu, que acolheu a mim e a minha família de modo especial, tornando o nosso convívio e estadia nessa cidade distante, o mais agradável possível.

Ao professor José Eduardo Corrente, pela grande ajuda na análise e nos cálculos estatísticos.

Aos funcionários do Departamento de Pediatria, Fabiano, Marcelo, Paulo, Maria do Carmo, em especial à Adriana, secretária da Pós-Graduação, pela atenção e colaboração em todos os momentos.

Às bibliotecárias Selma Maria de Jesus e Luciana Pizzani, pela elaboração da ficha catalográfica e revisão das referências bibliográficas.

Aos funcionários do setor de Pós-Graduação, em especial a Regina e Nathanael, pela maravilhosa recepção sempre concedida, pelos esclarecimentos e atenção dispensados.

As amigas de residência em Reumatologia Pediátrica, Silvana Cardin, Simone Carvalho e Juliana Sato, pelo apoio e companheirismo nas horas mais difíceis, meus sinceros agradecimentos.

Às colegas Pós-Graduandas, Ana Lúcia e Carolina Campos, pelo convívio agradável.

À minha amiga Ana Vlândia Fonteles, pela amizade verdadeira cultivada ao longo dos anos de faculdade e residência.

À Dr^a. Maria do Carmo Melo Borges, uma das primeiras professoras que acreditaram na minha capacidade e sempre me incentivou a buscar novos conhecimentos.

À Universidade Federal da Paraíba, aos professores e colegas de graduação pelos primeiros ensinamentos em pesquisa.

À Universidade Estadual Paulista e aos professores da Pós-Graduação pelos ensinamentos e incentivos.

A todas as pessoas que me ajudaram, direta ou indiretamente a realizar este trabalho, pois sem vocês nada seria possível.

RESUMO

Objetivo: Caracterizar a atividade inflamatória articular e sistêmica na Artrite Idiopática Juvenil (AIJ), determinando o estado de remissão com e sem uso de medicação.

Métodos: Cento e sessenta e cinco casos de AIJ classificados segundo os critérios de 2004 da Liga Internacional de Associações de Reumatologia (ILAR), acompanhados no serviço de Reumatologia Pediátrica – FMB-UNESP, entre 1986 e 2005 com uma média de seguimento de 3,6 anos, foram revisados para caracterização de episódios de inatividade, remissão clínica com e sem uso de medicação, selecionando-se aqueles com acompanhamento mínimo de 1 ano. Foram analisados os descritores dos subtipos de AIJ. A frequência de inatividade e remissão, para a comparação entre os subtipos de artrite e dos grupos que atingiram ou não remissão foram analisados por meio de estatística descritiva, análise de sobrevida por curvas de Kaplan-Meier, comparação das curvas por teste *Log Rank* e a análise de regressão logística para identificação de fatores preditivos para a remissão ou persistência de atividade.

Resultados: Cento e oito casos preencheram os critérios de inclusão, sendo 58,3% oligoarticular persistente, 8,3% oligoarticular estendido, 1,8% poliarticular fator reumatóide positivo (FR+), 10,2% poliarticular reumatóide negativo (FR-), 12% sistêmico, 0,9% artrite psoriásica, 4,6% artrite relacionada a entesite, e 3,7% artrite indiferenciada. Dez por cento apresentavam anticorpos antinucleares (AAN) e 7,4% apresentavam uveíte. Cinquenta e sete pacientes apresentaram um total de 71 episódios de inatividade durante o acompanhamento, com 2,9 anos em média para cada episódio. Trinta e seis episódios (50,7%) de inatividade resultaram em remissão clínica sem medicação (RC), sendo 35% para oligoarticular persistente. A probabilidade de remissão clínica em uso de medicação em 3 anos foi de 63%, 83% e 60%, para casos com oligoarticular persistente, poliarticular e artrite sistêmica, respectivamente. A probabilidade de remissão clínica sem medicação em 5 anos após o início da remissão foi de 40% e 67% para pacientes com oligoarticular persistente e artrite sistêmica, respectivamente. O número de casos oligoarticular estendido, poliarticular FR+ e FR-, artrite psoriásica e artrite relacionada a entesite não permitiu estimar a frequência de remissão. Houve associação da persistência de atividade com o uso combinado de medicações para artrite.

Conclusão: Nesta coorte, a probabilidade da AIJ evoluir para remissão clínica foi maior nos subtipos oligoarticular persistente e sistêmico, sendo a idade de início da AIJ o único fator preditivo para a remissão clínica (RC).

Palavras chaves: artrite idiopática juvenil, remissão clínica, remissão clínica com medicação, crianças, adolescentes

ABSTRACT

Objective: To estimate the clinical remission on medication and off medication rates in Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) by determining the articular and systemic inflammatory activity.

Methods: One hundred and sixty five cases of JIA, classified according to the 2004 International League of Associations for Rheumatology criteria, attending the Rheumatology Unit – FMB-UNESP from 1986 to 2005, with median follow up 3,6 years, were reviewed for recording inactive disease, clinical remission on medication and clinical remission off medication. Cases with at least one year of regular follow up were selected. All JIA subtypes descriptors were evaluated. Inactivity and remission rates were compared by survival analyses with Kaplan-Meier curves and Log Rank test. Remission predictors and risk factors for persistent activity were identified by logistic regression analysis.

Results: One hundred and eight cases met the inclusion criteria, being 58,3% persistent oligoarticular, 8,3% extended oligoarticular, 1,8% polyarticular rheumatoid factor positive (RF+), 10,2% polyarticular rheumatoid factor negative (RF-), 12% systemic, 0,9% psoriatic arthritis, 4,6% enthesitis related arthritis and 3,7% undifferentiated arthritis. Ten percent had antinuclear antibodies (ANA) and 7,4% had uveitis. Fifty-seven patients experienced a total of 71 episodes of inactive disease (ID), during the entire follow-up, with a median episode duration of 2,9 years. The patients attained inactive disease from one to four times. Thirty-six episodes (50,7%) of ID resulted in clinical remission (CR) off medication, being 35% for persistent oligoarticular. The probability of clinical remission on medication (CRM) within 3 years, was 63%, 83% and 60%, respectively for persistent oligoarticular, polyarticular and systemic arthritis cases. The probability of clinical remission (CR) off medication within 5 years was 40% and 67% respectively for persistent oligoarticular and systemic arthritis cases. The number of cases of extended oligoarticular, RF+ and RF- polyarticular, psoriatic arthritis and enthesitis related arthritis was small, and did not allow estimating remission rates. There was association of persistent disease activity with combined antirheumatic drugs treatment.

Conclusion: In this JIA cohort, the probability of clinical remission was higher for systemic arthritis and persistent oligoarticular. The only predictor of clinical remission (CR) is age at disease onset.

Key Indexing Terms: juvenile idiopathic arthritis, clinical remission, clinical remission on medication, children, adolescents.

ABREVIATURAS

AAN	-----	Anticorpos Antinucleares (ANA)
ACJ	-----	Artrite Crônica Juvenil
ACR	-----	<i>American College of Rheumatology</i>
AINH	-----	Antiinflamatório não hormonal
AR	-----	Artrite Reumatóide
ARA	-----	<i>American Rheumatism Association</i>
AIJ	-----	Artrite Idiopática Juvenil
ARJ	-----	Artrite Reumatóide Juvenil
EULAR	-----	<i>European League Against Rheumatism</i>
FR	-----	Fator Reumatóide
HAQ	-----	<i>Health Assessment Questionnaire</i>
HLA	-----	Antígeno de Histocompatibilidade
IL	-----	Interleucina
ILAR	-----	<i>International League of Associations for Rheumatology</i>
MRA	-----	Anticorpo monoclonal do receptor IL-6 recombinante humanizado
MTX	-----	Metotrexato
PCR	-----	Proteína C reativa
RC	-----	Remissão clínica sem medicação
RCM	-----	Remissão clínica com medicação
TNFα	-----	Fator de necrose tumoral alfa
VHS	-----	Velocidade de hemossedimentação

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Distribuição dos pacientes de acordo com o ano de início de acompanhamento	31
Figura 2	Duração de acompanhamento, em anos, dos pacientes que não atingiram a remissão	32
Figura 3	Tempo de atividade em anos, anterior aos 71 episódios de inatividade	34
Figura 4	Tempo de inatividade em anos, para os 71 episódios de inatividade	34
Figura 5	Duração de atividade e inatividade no primeiro e segundo episódios de inatividade	35
Figura 6	Idade de início de acordo com atividade persistente ou atividade com períodos de inatividade	36
Figura 7	Número de casos com remissão clínica com medicação (RCM) e remissão clínica sem medicação (RC), dos diferentes subtipos de AIJ.....	37
Figura 8	Duração total da atividade e inatividade para os subtipos de AIJ	38
Figura 9	Curvas de Kaplan-Meier mostrando a proporção de pacientes em RCM para os subtipos de AIJ	43
Figura 10	Curvas de Kaplan-Meier mostrando a proporção de pacientes em RC para os subtipos de AIJ	44
Figura 11	Comparação entre curvas de sobrevida para o subtipo oligoarticular persistente.....	45
Figura 12	Comparação entre curvas de sobrevida para o subtipo oligoarticular estendido	45
Figura 13	Comparação entre curvas de sobrevida para o subtipo poliarticular FR -	45
Figura 14	Comparação entre curvas de sobrevida para o subtipo artrite sistêmica	45

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Tabela 1	Características demográficas e clínicas para os casos de AIJ incluídos	30
Tabela 2	Frequência dos subtipos de AIJ comparada com a literatura	31
Tabela 3	Medicações utilizadas e frequência de inatividade e atividade persistente	40
Tabela 4	Análise de regressão logística para atividade persistente em função de medicação e associação de medicações	41
Tabela 5	Persistência dos episódios de remissão clínica sem medicação	46
Tabela 6	Frequência de inatividade e remissão clínica da AIJ comparada com a literatura	47
Tabela 7	Estudos de desfecho clínico em artrite idiopática juvenil	48
Quadro 1	Fluxograma de inclusão e exclusão	29
Quadro 2	Fluxograma dos 71 episódios de inatividade dos 57 casos	33

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

ABREVIATURAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS E QUADROS

1. INTRODUÇÃO	14
1.1. Artrite Idiopática Juvenil	14
1.1.1. Nomenclatura e Classificação	14
1.1.2. Epidemiologia	16
1.1.3. Etiopatogenia	16
1.1.4. Quadro Clínico	17
1.1.5. Diagnóstico	19
1.1.6. Tratamento	20
1.1.7. Desfecho Clínico	23
2. OBJETIVOS	25
2.1. Principal	25
2.2. Secundários	25
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	26
3.1. Casuística	26
3.2. Métodos	26
3.2.1. Protocolo	26
3.2.2. Análise Estatística	27
4. RESULTADOS	29
4.1. Características demográficas e clínicas	30
4.2. Pacientes em atividade persistente	32
4.3. Pacientes em inatividade e remissão	33
4.4. Medicamentos	39
4.5. Análise de sobrevida da artrite	42
4.5.1. Remissão clínica com medicação	42
4.5.2. Remissão clínica sem medicação	43
4.6. Fatores preditivos de remissão clínica e atividade persistente	46
4.7. Sumário e literatura	47
5. DISCUSSÃO	49
6. CONCLUSÕES	54
7. REFERÊNCIAS	55
GLOSSÁRIO	64
ANEXOS	65

1. INTRODUÇÃO

1.1. ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL

1.1.1. Nomenclatura e Classificação

A Artrite Idiopática Juvenil (AIJ) é uma artrite crônica, de causa desconhecida que afeta uma ou mais articulações, iniciando-se antes dos 16 anos, persistindo por mais de seis semanas consecutivas, excluindo-se do diagnóstico diferencial as doenças específicas que também causam artrite (Petty et al., 1998; Kulas & Schanberg, 2001). É a doença reumática mais comum na infância, e também uma das doenças crônicas mais freqüente em crianças. (Cassidy & Petty, 2001).

As artrites crônicas na infância têm sido amplamente estudadas e estão em investigação há décadas. Na década de 70, dois critérios de classificação para as artrites crônicas juvenis foram propostos independentemente das classificações utilizadas para adultos. Um foi desenvolvido por um comitê da ARA – *American Rheumatism Association*, o atual *American College of Rheumatology* (ACR) (Brewer et al, 1977) e o outro pelo *European League Against Rheumatism* (EULAR) (Wood, 1978).

Segundo o critério proposto pelo ARA em 1977, a Artrite Reumatóide Juvenil (ARJ) é definida como sendo artrite com início antes dos 16 anos de idade, persistência da artrite em uma ou mais articulações por um período mínimo de 6 semanas, e duração mínima de 6 meses antes que o subtipo de artrite esteja definido, exceto se houverem sinais sistêmicos. Nesta classificação estão incluídos os subtipos pauciarticular, poliarticular e sistêmico, e excluídas as crianças com espondiloartropatias (artrite psoriásica e espondilite anquilosante juvenil).

Artrite Crônica Juvenil (ACJ), foi o termo criado em 1977, por membros da EULAR para descrever um grupo heterogêneo de artrites idiopáticas presentes por mais de 3 meses em crianças e adolescentes até os 16 anos (Wood, 1978). Neste sistema de classificação estão incluídas a artropatia associada à doença inflamatória intestinal, a artropatia psoriásica e espondiloartropatias. Enquanto a artrite com fator reumatóide positivo é o subtipo denominado Artrite Reumatóide Juvenil – ARJ, como na classificação americana.

Até a década de 90 estes termos eram utilizados rotineiramente e defendidos em seus continentes como sendo os mais apropriados para as artrites crônicas da infância. (Cassidy et al., 1986; Cassidy, 1993; Prieur, 1993a, 1996a). Enquanto não se definia um termo mais adequado, alguns autores utilizavam apenas o termo Artrite Juvenil em algumas de suas publicações (Laxer, 1993).

Na tentativa de uniformizar a classificação das artrites crônicas infanto-juvenis, definindo-se grupos homogêneos do ponto de vista de apresentação clínica e características biológicas, em 1995 a Liga Internacional de Associações de Reumatologia (ILAR) propôs uma nova nomenclatura e classificação, para facilitar a comunicação internacional e redefinir os grupos heterogêneos de pacientes, reagrupando-os em subtipos mais homogêneos (Fink et al., 1995; Hochberg, 1995). A partir de então, o termo Artrite Idiopática Juvenil passou a ser utilizado como denominação abrangente para um grupo de doenças, caracterizadas por artrite crônica, presentes por no mínimo 6 semanas e iniciando-se antes do 16º aniversário, sendo a classificação ainda assunto em intenso debate. Esses critérios foram revisados duas vezes acrescentando-se algumas mudanças (Petty et al., 1998; Petty et al., 2004), já que alguns autores criticavam e sugeriam algumas modificações (Southwood, 1997; Fantini, 2001; Petty, 2001).

A AIJ inclui 7 subtipos de artrite de acordo com as manifestações articulares (oligoartrite, poliartrite, dactilite, entesite, sacroileíte, tarsite, espondilite), extra-articulares (uveíte crônica, uveíte aguda, psoríase, alterações ungueais típicas de psoríase, nódulos subcutâneos, doença intestinal inflamatória), e laboratoriais (fator reumatóide, antígenos HLA-B27), assim como a idade de início e história familiar.

Passados 5 anos da última revisão, ainda existem controvérsias quanto à classificação (Petty et al., 2004). Principalmente no que se refere ao 7º subtipo, outras artrites ou artrite indiferenciada ou não classificável pelos critérios propostos, já que alguns autores demonstraram que mais de 30% dos seus pacientes quando avaliados por estes critérios são classificados como “outras artrites” (Hofer et al., 2001; Duffy et al., 2005).

Portanto, a classificação ideal seria aquela em que todos os casos de artrite crônica infantil pudessem ser facilmente caracterizados em grupos homogêneos, simplificando o acompanhamento clínico e uniformizando os termos para pesquisa, contudo até que a etiologia e os mecanismos biológicos sejam

esclarecidos, no presente recomenda-se que seja citada em publicações a classificação utilizada e os descritores clínicos pertinentes.

1.1.2. Epidemiologia

Diversos estudos em países diferentes demonstram incidências que variam de 1,3 – 22,6/100.000 por ano e prevalência de 7,7 – 400/100.000. (Cassidy & Petty, 2001; Arguedas, 2001; Danner et al., 2006). Diferenças regionais de incidência da AIJ representam variações geográficas e étnicas e requerem estudos mais aprofundados (Kulas & Schanberg, 2001). No Brasil não existem estudos epidemiológicos representativos e sim descrições de casuística de um único centro (Oliveira, 2001; Barbosa, 2004).

Quanto ao sexo, a proporção entre feminino e masculino com início oligoarticular é de 3:1, já o poliarticular é de 2,8:1 e a sistêmica de 1:1. Quanto à presença de uveíte, as meninas são mais afetadas que os meninos, pois a proporção varia de 5 – 6,6:1 (Cassidy & Petty, 2001).

Quanto à idade de início, a AIJ pode iniciar desde poucos meses até os 16 anos de idade. Antes dos 6 meses é incomum. A maior frequência, encontrada na maioria dos estudos, é entre 1 e 3 anos de idade. Essa distribuição de idade é evidente em meninas com início oligoarticular e menor com início poliarticular. O início sistêmico não tem predileção por nenhuma idade (Cassidy & Petty, 2001).

1.1.3. Etiopatogenia

Embora já se conheça bem o quadro clínico e patológico, a etiologia continua desconhecida. Os mecanismos patogênicos da AIJ são tema de intensa pesquisa, suspeitando-se que fatores ambientais como agentes infecciosos possam interagir com a suscetibilidade genética. Essa suscetibilidade é sugerida pela concordância da AIJ observada em irmãos, e a associação de alguns subtipos com determinados antígenos do sistema HLA (Cassidy & Petty, 2001).

Linfócitos CD4 são encontrados entre as células sinoviais de pacientes com AIJ assim como as citocinas pró-inflamatórias como a interleucina 1 (IL-1) e 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). Diferentes perfis de citocinas foram associados com diferentes subtipos de AIJ, sugerindo que a regulação das citocinas

contribui para a apresentação da doença. (Manners & Bower, 2002; Kulas & Schanberg, 2001).

1.1.4. Quadro Clínico

O tipo de artrite, tanto para a definição de AIJ como para a ARJ, é determinado pelas manifestações presentes nos primeiros seis meses de doença (Brewer et al, 1977). A artrite persistente em uma ou mais articulações, por no mínimo seis semanas, é suficiente para o diagnóstico de AIJ.

O tipo de início oligoarticular é o mais freqüente, atingindo até 60% dos casos e também tem o melhor prognóstico (Cassidy & Petty, 2001). Caracteriza-se pelo acometimento de até quatro articulações (Brewer et al, 1977), principalmente joelhos e tornozelos, incluindo articulação subtalar (Woo & Wedderburn, 1998). Esse tipo é subdividido em dois grupos: oligoarticular persistente e oligoarticular estendido, para aqueles com curso poliarticular após 6 meses (Fink et al, 1995). O subtipo oligoarticular persistente predomina no sexo feminino e na idade pré-escolar. Está comumente associado à uveíte crônica. Portanto, a uveíte deve ser sempre investigada, pois na maioria das vezes é assintomática. A presença dos anticorpos antinucleares (AAN) é freqüente, tendo sido associada à presença de uveíte (Woo & Wedderburn, 1998). Stastny et al. (1993) encontraram associação do HLA-A2 nos pacientes com a forma oligoarticular, com forte associação do DPB1*1301 em oligoarticular persistente e de DPB1*0201 em oligoarticular persistente. A maioria das crianças com essa forma de artrite tem um curso mais insidioso, tendência a contraturas articulares e melhor resposta ao tratamento com metotrexato (Cassidy & Petty, 2001).

O tipo poliarticular é o segundo em freqüência, corresponde a 30% dos casos (Cassidy & Petty, 2001). Caracteriza-se pelo acometimento de 5 ou mais articulações (Brewer et al., 1977). A artrite é simétrica, envolvendo pequenas articulações das mãos e pés, e grandes articulações como os joelhos, punhos, cotovelos e tornozelos, além do acometimento da coluna cervical e articulações têmporo-mandibulares (Brewer et al., 1977; Cassidy & Petty, 2001). As manifestações sistêmicas, incluindo febre baixa, hepatoesplenomegalia ou linfadenopatia, podem ser encontradas (Cassidy & Petty, 2001). A presença ou ausência do fator reumatóide determina o curso e prognóstico articular. Segundo

Woo & Wedderburn (1998), a prevalência do FR positivo é baixa na Inglaterra (3%). A sua presença geralmente ocorre em adolescentes, sendo o curso e o prognóstico clínico semelhantes aos da Artrite Reumatóide (AR) do adulto (Woo & Wedderburn, 1998; Cassidy & Petty, 2001), com a presença de nódulos reumatóides e artrite erosiva. Segundo Murray et al. (1999) há um ligeiro predomínio de HLA-DR4 e HLA-DR7, quando comparados a outros subtipos. Os pacientes com FR negativos mostraram aumento de DPB1*0301 (Stastny et al., 1993).

O subtipo sistêmico ou doença de Still é menos freqüente que os subtipos oligoarticular e poliarticular, correspondendo à aproximadamente 10% dos casos de AIJ (Cassidy & Petty, 2001; Woo & Wedderburn, 1998). O diagnóstico é feito com base na presença de sinais e sintomas sistêmicos em concomitância ou precedendo a artrite, tais como a febre alta (superior a 40°C) de característica intermitente, por mais de 2 semanas, acompanhada de exantema maculopapular (reumatóide) também intermitente e a artrite (Brewer et al., 1977; Woo & Wedderburn, 1998). Outros achados clínicos incluem a serosite, hepatoesplenomegalia e linfadenopatia. Durante os períodos febris surge o exantema, geralmente localizado, fugaz, às vezes pruriginoso, favorecido pela exposição ao calor e ao atrito (Cassidy & Petty, 2001). A febre e o exantema estão presentes em 90% dos casos. (Prieur, 1996b). A artrite é simétrica, acometendo principalmente punhos, joelhos e tornozelos e quadris. Em um terço dos casos a artrite pode progredir para manifestações poliarticulares juntamente com os sintomas sistêmicos, tendo manifestações inflamatórias muito exuberantes e progressão da artrite com erosões e grandes limitações funcionais, comprometimento do crescimento e desenvolvimento (Prieur, 1996b). A atividade inflamatória intensa e persistente pode levar a amiloidose, descrita na Europa entre os anos 70-80 (Schnitzer & Ansell, 1977; Woo et al., 1987; Woo, 1990), assim como a Síndrome de Ativação Macrofágica, reconhecida mais recentemente (Prieur & Stephan, 1994; Ravelli, 2002; Grom, 2003).

A artrite relacionada a entesite caracteriza-se por artrite assimétrica em articulações de membros inferiores e entesite, acometendo adolescentes e pré-adolescentes do sexo masculino, na ausência do FR e na presença do HLA-B27 (Tse & Laxer, 2003; Murray et al., 1999). Um achado importante é a possibilidade de desenvolver uveíte anterior aguda, sintomática, dolorosa, com hiperemia conjuntival e fotofobia, diferente da uveíte crônica presente em pacientes com a forma oligoarticular e positividade para o AAN (Prieur et al., 1993). Esse grupo parece

representar na infância o que seria a espondilite anquilosante do adulto (Woo & Wedderburn, 1998). Embora na infância geralmente esteja ausente o envolvimento do esqueleto axial e a sacroileíte, que ocorrem na faixa etária do adolescente e adulto jovem (Bukulmez & Colbert, 2002).

A artrite psoriásica caracteriza-se pela presença de artrite e psoríase. Mas como as lesões cutâneas podem se manifestar posteriormente, podemos considerá-la quando houver artrite associada à pelo menos dois dos sinais seguintes: dactilite (dedos em forma de “salsicha”), depressões ungueais (*nail pitting*) ou onicólise e história familiar de psoríase em parente de primeiro grau (Petty et al., 1998; Petty et al., 2004). O comprometimento inicial é oligoarticular e assimétrico, de grandes e pequenas articulações, podendo evoluir com curso poliarticular. Tsitsami et al. (2003) demonstraram que os pacientes com história familiar de psoríase, mas que não preenchem os critérios para artrite psoriásica, não podem ser excluídos da classificação de oligoarticular, pela semelhança do curso articular.

1.1.5. Diagnóstico

O diagnóstico de AIJ é essencialmente clínico. Nenhum teste laboratorial é específico para o diagnóstico (Cassidy & Petty, 2001), servindo para auxiliar no diagnóstico diferencial, classificar o subtipo de artrite, avaliar a extensão da inflamação e monitorar eventos adversos de fármacos utilizados para o tratamento.

As alterações da reação de fase aguda refletem a intensidade do processo inflamatório, sendo a característica principal da forma sistêmica, onde anemia, leucocitose e plaquetose também caracterizam a atividade inflamatória. Estas alterações são menos acentuadas na forma poliarticular e oligoarticular (Cassidy & Petty, 2001).

A presença de alguns marcadores imunológicos como FR, AAN e antígenos HLA-B27, permitem classificar os subtipos definidos de AIJ. Os pacientes com início poliarticular e positividade para o FR são similares clínica e imunologicamente aos adultos com AR. A presença de FR em crianças com AIJ é consideravelmente mais baixa do que em adultos com AR. A presença de AAN identifica um grupo de meninas pré-escolares, com início oligoarticular e alto risco para uveíte anterior. Entre as crianças que desenvolvem uveíte, independente do tipo de início, predomina o sexo feminino e início mais precoce da artrite,

acompanhadas de positividade dos AAN (Cassidy et al., 1986). A positividade para HLA-B27 é comum em pacientes com artrite relacionada a entesite, em pré-adolescentes e adolescentes com artrite das extremidades inferiores, joelhos, tornozelos, articulações subtalar e intertarsais, além da ocorrência variável de entesite (Arguedas, 2001).

Apesar de serem bastante pesquisados, os marcadores genéticos, como HLA, ainda não são suficientes para ajudar na classificação, diagnóstico e nomenclatura da AIJ (De Inocencio et al,1993).

Embora o exame radiológico seja de pouca importância para o diagnóstico da doença, é muito importante para a avaliação do comprometimento articular durante a evolução. A radiografia simples é o principal exame na investigação inicial e o mais importante na avaliação da progressão da doença, sendo o padrão-ouro para mensurar a eficácia das medicações anti-reumáticas (Magni-Manzoni et al., 2003). Os achados precoces incluem aumentos de partes moles e osteopenia periarticular. Na evolução de formas mais graves da doença, encontram-se alterações na cartilagem articular, erosão óssea justa-articular e diferentes graus de destruição e fusão articular. A ultrassonografia é útil para detectar derrame intra-articular nos quadris e ombros, articulações menos acessíveis ao exame músculo-esquelético.

A ressonância magnética contrastada com gadolínio pode revelar inflamação na sinóvia e aumento do líquido sinovial. Achados de estreitamento do espaço articular ou erosões indicam destruição articular (Wallace, 2006).

1.1.6. Tratamento

O tratamento ideal para uma criança com AIJ deve ser planejado por uma equipe pediátrica multidisciplinar com diversos especialistas quando necessário (pediatra, reumatologista pediátrico, ortopedista, oftalmologista, fisioterapeuta, psicólogo, educadores e os pais) (Prieur, 1996b).

O tratamento farmacológico e imunobiológico são complexos (Giannini & Cawkwell, 1995), e tem sofrido grandes mudanças na última década (Murray & Lovell, 2002; Hashkes & Laxer, 2005, Wallace, 2006), porém ainda não existe uma conduta ideal para o controle e modificação no curso da doença para a maioria.

O objetivo principal do tratamento é controlar a atividade inflamatória, restabelecer a função e prevenir os danos decorrentes desta atividade inflamatória como as erosões articulares e os distúrbios do crescimento ósseo durante o desenvolvimento. Entre os diversos subtipos, a evolução para a remissão, ou seja, o controle da atividade inflamatória é mais provável no subtipo oligoarticular (Wallace, 2006).

Até a década passada, a abordagem geral do tratamento da AIJ era baseada em uma pirâmide, em cuja base estavam os antiinflamatórios não hormonais (AINH) para o controle da dor e desconforto (Giannini & Cawkwell, 1995), a educação dos pacientes e familiares com o apoio da fisioterapia e terapia ocupacional. Se houvesse progressão da artrite, as medicações anti-reumáticas modificadoras da atividade da doença, tais como metotrexato (MTX), imunossuppressores ou imunobiológicos eram indicadas na dependência da atividade inflamatória e peculiaridades da doença.

Estudos recentes, contudo, indicam que as prévias presunções sobre o curso e resposta a terapêutica em AIJ estavam incorretas, demonstrando que os pacientes necessitam de uma terapêutica mais precoce e a introdução de medicação específica para artrite deve atender os critérios de fatores de risco conhecidos (Levinson & Wallace, 1992; Hashkes & Laxer, 2005).

Na forma oligoarticular, as injeções intra-articulares de corticosteróides são consideradas seguras e eficazes no controle da inflamação articular (Prieur, 1993b; Ilowite, 2002). Além de reduzir a necessidade do uso prolongado dos AINH. A preparação mais eficaz é o hexacetonide de triancinolona (Murray & Lovell, 2002). A infiltração pode ser realizada sob sedação ou analgesia (Wallace, 2006).

Cerca de dois terços dos pacientes não respondem adequadamente aos AINH e necessitam dessa terapêutica mais agressiva. O MTX tem se mostrado eficaz nesses casos, principalmente nos poliarticulares e oligoarticulares estendidos (Ilowite, 2002; Giannini, 2002; Hashkes & Laxer, 2005; Wallace, 2006). A sulfassalazina tem sido utilizada nos pacientes com formas oligoarticulares, poliarticulares e principalmente na artrite relacionada a entesite (Wallace, 2006; Murray & Lovell, 2002; Hashkes & Laxer, 2005). A tentativa com tratamentos alternativos como a associação de terapias é benéfica em muitos casos (Rosenberg, 1996), como a associação de metotrexato e hidroxicloroquina, e de metotrexato e

sulfassalazina, utilizadas nos pacientes adultos com artrite reumatóide (Giannini, 2002).

As mudanças terapêuticas ocorridas nas últimas décadas têm sido benéficas para os pacientes (Murray & Lovell, 2002). Até a última década, utilizavam-se os AINH e corticosteróides para os casos graves como terapia inicial, associando-se imunossupressores somente para aqueles casos que não melhoravam com a primeira opção (Rosenberg, 1996). Atualmente iniciam-se os imunossupressores mais precocemente naqueles com maior risco (Murray & Lovell, 2002). A introdução dos agentes biológicos, principalmente o anti-fator de necrose tumoral alfa (anti-TNF α) representou uma revolução no tratamento das doenças reumáticas. E o uso do etanercept isolado ou associado ao MTX tem demonstrado eficácia clínica nas crianças com AIJ (Wargulla & Lovell, 2000; Schimeling et al., 2001; Hashkes & Laxer, 2005). Os agentes anti-TNF ainda são reservados aos casos de AIJ refratários. Outros agentes biológicos têm se mostrado eficazes em ensaios clínicos com pacientes com AIJ, tais como o infliximabe, adalimumabe, anakinra, abatacept e rituximabe (Wallace, 2006; Hashkes & Laxer, 2005).

Pacientes com AIJ sistêmica leve necessitam de AINH. Porém, a maioria requer corticosteróides em altas doses, seja por via oral ou em forma de pulsoterapia endovenosa. Para pacientes com envolvimento de órgãos internos como serosites ou evidência de Síndrome de Ativação Macrofágica a metilprednisolona endovenosa e ciclosporina estão indicadas (Wallace, 2006).

Recentemente, foi desenvolvido um novo medicamento, um anticorpo monoclonal do receptor de IL-6 recombinante humanizado (MRA), atualmente em fase III de estudo em crianças com AIJ sistêmica, que teve boa resposta na supressão das atividades biológicas da IL-6 em adultos com Artrite Reumatóide (Yokota, 2003). Na AIJ sistêmica também têm sido estudados para o tratamento, o anakinra, um antagonista de receptor de IL-1, e as estatinas (Adams & Lehman, 2005). Lehman et al (2004) demonstraram benefícios com o uso de talidomida nos pacientes com AIJ sistêmica refratários a outros tratamentos.

O transplante de células tronco autólogas vem sendo proposto como terapia experimental em pacientes com AIJ sistêmica ou poliarticular não responsivas à terapia convencional. De 34 crianças submetidas a esta terapia, 18 (53%) apresentaram completa remissão, 6 (18%) resposta parcial, 7 (21%) nenhuma resposta e cinco óbitos (Hashkes & Laxer, 2005).

O tratamento da uveíte é conduzido pelo oftalmologista, sendo o tratamento farmacológico tópico com colírios de corticóide e/ou midriáticos como a atropina. Em casos refratários pode haver a necessidade do corticóide sistêmico (Prieur, 1996b) ou imunobiológicos. O etanercept foi eficaz no tratamento de uveíte experimental em modelo animal e em alguns trabalhos com humanos, mas Smith et al. (2005) não conseguiram mostrar benefício substancial do seu uso em crianças com uveíte associada a AIJ. O uso de metotrexato e ciclosporina A parece diminuir a gravidade da uveíte (Ilowite, 2002), diminuindo o risco de glaucoma e catarata induzida pelo corticosteróide (Murray & Lovell, 2002).

Como a evolução da forma sistêmica e poliarticular pode levar a erosões ósseas e progressão com destruição das articulações dos quadris e joelhos, em alguns casos estão indicadas as próteses articulares (Prieur, 1993c).

1.1.7. Desfecho clínico

O objetivo do tratamento da AIJ é a prevenção de dano às articulações, promover o crescimento e o desenvolvimento adequados, a resolução da sinovite e da atividade inflamatória sistêmica, ou seja, o controle dos sintomas até a remissão (Wallace, 2006). O desenvolvimento de critérios e definições de resposta ou não ao tratamento para crianças com AIJ foi um grande avanço nos estudos de intervenções terapêuticas permitindo a comparação de tratamentos alternativos e comparando-os aos tratamentos tradicionais (Giannini et al, 1997).

O termo remissão vem sendo utilizado na literatura, embora até recentemente não houvesse um consenso sobre a sua definição e duração para AIJ (Wallace et al., 2004; Machado & Ruperto, 2005; Silva, 2005). Muitos autores utilizavam os critérios de remissão elaborados para artrite reumatóide (Pinals et al, 1981). De acordo com consenso recente entre os especialistas da área da Reumatologia Pediátrica, os critérios de inatividade de doença ou remissão incluem: 1) nenhuma articulação com artrite em atividade; 2) ausência de febre, *rash*, serosite, esplenomegalia ou linfadenopatia generalizada atribuída à AIJ/ARJ; 3) ausência de uveíte em atividade; 4) VHS ou PCR negativas (se ambas testadas, ambas devem ser normais); 5) a avaliação global pelo médico, através de uma escala analógica visual de 10 cm ancorada em dois pontos, inativo e muito grave,

devendo indicar o melhor escore possível, indicando inatividade de doença (Wallace et al, 2004).

De acordo com este consenso, os critérios atualmente chamados de 'Critérios de Wallace', o estado de remissão com medicação é considerado quando o paciente apresenta 6 meses contínuos de inatividade de doença em uso de medicação; e remissão sem medicação quando o paciente apresenta 12 meses de inatividade de doença sem medicação, incluindo medicação para uveíte.

Esses critérios foram estabelecidos para 5 subtipos de AIJ, incluindo artrite sistêmica, oligoarticular persistente e estendido, poliarticular FR positivo e FR negativo. Foram excluídas a artrite relacionada a entesite e a artrite psoriásica. Estes critérios ainda requerem uma validação prospectiva. Até o momento poucos estudos aplicaram estes critérios de remissão em alguns subtipos de AIJ (Wallace et al., 2005) e na artrite sistêmica (Singh-Grewal et al., 2006).

Desta forma, mediante esta definição recente e baseada em evidências dos critérios de remissão (Wallace et al., 2006), e mediante aos avanços no tratamento da artrite nos últimos 20 anos, decidimos investigar a atividade e remissão na AIJ em uma coorte retrospectiva de AIJ.

2. OBJETIVOS

2.1. Principal

Caracterizar a atividade inflamatória articular e sistêmica por meio de um estudo de coorte retrospectivo em crianças e adolescentes portadores de Artrite Idiopática Juvenil, identificando o estado de remissão com e sem uso de medicação.

2.2. Secundários

Estabelecer a probabilidade de remissão clínica nos subtipos de AIJ.

Estabelecer os fatores preditivos de remissão e atividade persistente.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1. Casuística

Foram avaliados e analisados retrospectivamente os prontuários de 165 pacientes com diagnóstico de AIJ atendidos no Ambulatório de Reumatologia Pediátrica da Faculdade de Medicina de Botucatu – Universidade Estadual Paulista no período entre junho de 1986 e dezembro de 2005.

A. Critérios de inclusão

Foram incluídos todos os casos que preenchiam os critérios de classificação de AIJ proposto pela ILAR; com a primeira consulta entre maio de 1986 e dezembro de 2004; com acompanhamento ambulatorial por um período mínimo de 1 ano, com informações médicas suficientes e adequadas para a classificação do subtipo de artrite, documentação do tratamento e do desfecho clínico.

B. Critérios de exclusão

Foram excluídos os casos que não preencheram os critérios da ILAR; com acompanhamento ambulatorial inferior a 1 ano; portadores de uveíte isolada; portadores de outras formas de artrite crônica ou de sobreposição com doenças do tecido conectivo.

O projeto inicial deste trabalho teve aprovação da Comissão de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu em 16/08/2004, tendo recebido parecer favorável e protocolado sob o Nº 394/2004 (**Anexo 1**).

3.2. Métodos

3.2.1. Protocolo

A revisão dos casos por meio de consulta aos prontuários foi realizada utilizando-se dois protocolos preestabelecidos de coleta de dados. O primeiro protocolo (**Anexo 2**) foi utilizado para colher informações demográficas e clínicas, confirmatórias do diagnóstico e dos critérios de inclusão. O segundo protocolo (**Anexo 3**) foi utilizado para caracterizar cada episódio de inatividade de doença, de seu seguimento e desfecho seja com recaída ou remissão.

Portanto, o primeiro protocolo (**Anexo 2**) foi preenchido para todos os casos incluídos no estudo, e o segundo apenas para os que apresentaram pelo menos um episódio de doença inativa. O segundo protocolo (**Anexo 3**) foi preenchido a cada episódio de inatividade de doença.

Todas as visitas clínicas, incluindo consultas, visitas de hospital-dia ou internações na Reumatologia Pediátrica foram avaliadas e revisadas. Para ser válida, uma consulta deveria incluir o recordatório apropriado dos sintomas como dor, limitação dos movimentos, febre ou exantema, o exame físico e exame músculo-esquelético apropriado, além de informações quanto ao uso de medicações anti-reumáticas e anti-uveíte.

Quanto ao esquema terapêutico, foi registrado apenas o uso medicação em qualquer época de atividade de sua doença. Não foram registradas as dosagens, a frequência, as datas de início e suspensão da medicação.

3.2.2. Análise Estatística

Os resultados são apresentados por meio de medidas descritivas. A comparação entre os grupos que atingiram ou não a remissão, classificados de acordo com o sexo, idade de início, medicação utilizada e subtipos de artrite foi analisada pelo teste de Mann-Whitney.

Para estimar a chance de remissão clínica com ou sem medicação foi utilizada a análise de sobrevida, considerando a remissão como o evento de interesse e ajustando a curva pelo método de Kaplan-Meier para cada subtipo de artrite, considerando o intervalo de confiança de 95% para cada curva. As comparações das curvas de sobrevida para os subtipos de AIJ foram analisadas pelo teste *Log Rank*.

Para avaliar a relação entre as medicações utilizadas para o tratamento da AIJ e suas associações com o desfecho clínico para inatividade ou atividade persistente, foi realizada a análise de regressão logística. O mesmo tipo de modelo foi ajustado, considerando-se a remissão clínica em função da idade na primeira consulta, das medicações utilizadas e combinações destas medicações, assim como dos subtipos de artrite. Todos os modelos foram ajustados utilizando-se o método “*stepwise*” para a entrada e saída de variáveis no modelo.

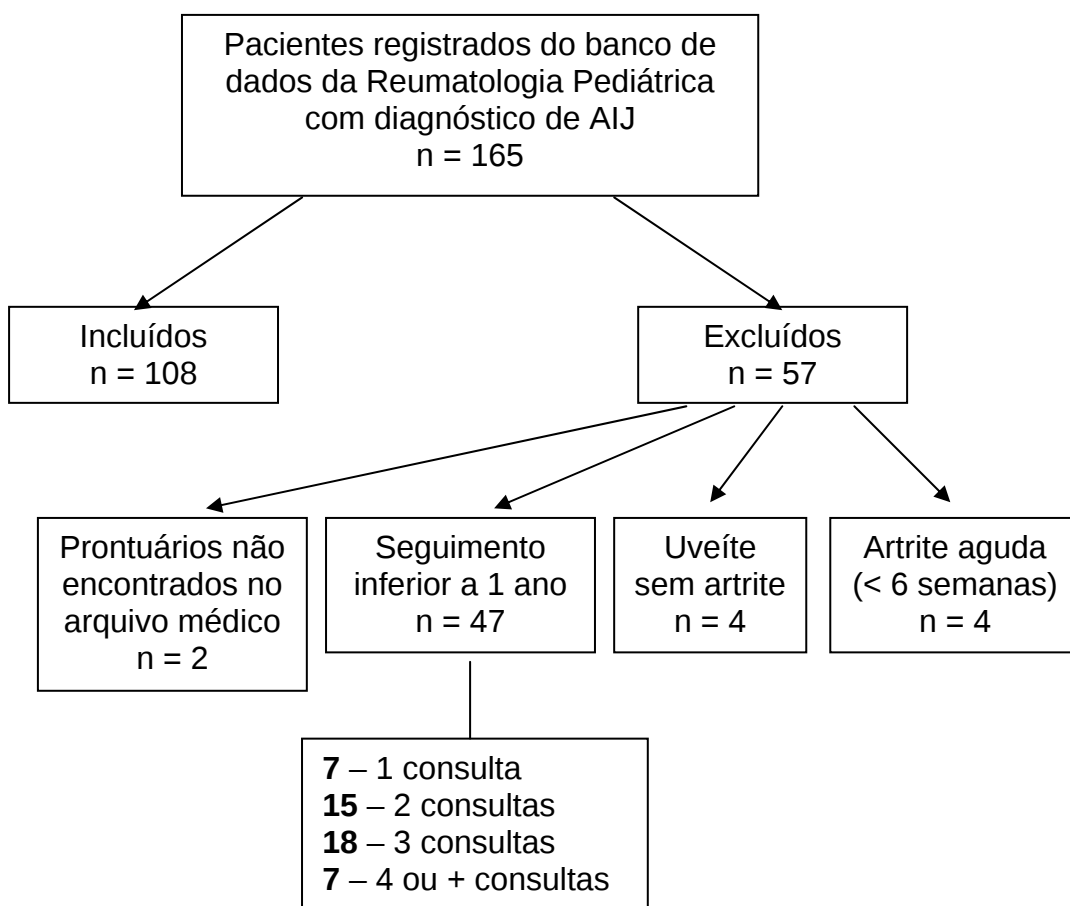
Para todos os testes, considerou-se 5% o nível de significância.

Os dados coletados nos protocolos 1 e 2 foram organizados em planilhas de trabalho do programa Microsoft Excel 2000, e a análise estatística realizada com os programas *SPSS for Windows*, v.12.0; *S-Plus for Windows*, v.6.2. e *SAS for Windows*, v.8.02., com a colaboração do Grupo de Apoio à Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu – Universidade Estadual Paulista (GAP-FMB-UNESP).

4. RESULTADOS

Foram avaliados e analisados retrospectivamente 165 pacientes e destes, um total de 108 casos preencheram os critérios de inclusão (**Quadro 1** – fluxograma de inclusão e exclusão).

Quadro 1 - Fluxograma de inclusão e exclusão



4.1. Características demográficas e clínicas

Os 108 pacientes foram acompanhados por um período médio de 3,6 anos (1-19 anos), mediana 4,6 anos.

Na **Tabela 1** estão as características demográficas e clínicas dos casos incluídos, para cada subtipo estudado, distribuídos quanto à idade da primeira consulta, sexo, presença de anticorpos antinucleares (AAN), presença de uveíte e presença de inatividade de doença ou não durante o período analisado. Um percentual semelhante de meninas e meninos foi encontrado na maioria dos subtipos de AIJ, exceto para poliarticular FR – em que 90,9% foram meninas e só 9,1% de meninos. Nos casos analisados, não foi encontrada nenhuma menina com artrite relacionada a entesite, nem meninos com poliarticular FR+ ou artrite psoriásica. Não houve nenhum óbito nos casos analisados.

Tabela 1. Características demográficas e clínicas para os casos de AIJ incluídos

Subtipo de AIJ	n (%)	Idade na 1ª consulta (anos), média ± DP	Sexo, n (%)		AAN, n (%)	HLA-B27 n (%)	Uveíte n (%)	Atingiram inatividade (n=57) n (%)	Atividade persistente (n=51) n (%)
			F	M					
Oligoarticular persistente	63 (58,3)	6,6 ± 3,2	29 (46)	34 (54)	7 (11,1)	0	3 (4,8)	35 (55,6)	28 (44,4)
Oligoarticular estendido	9 (8,3)	9,6 ± 3,8	4 (44,4)	5 (55,6)	0	0	1 (11,1)	5 (55,6)	4 (44,4)
Poliarticular FR +	2 (1,8)	12 ± 1,6	2 (100)	0	1 (50)	0	0	0	2 (100)
Poliarticular FR -	11 (10,2)	9,7 ± 3,6	10 (90,9)	1 (9,1)	2 (18,2)	0	1 (9,1)	5 (45,5)	6 (54,5)
Artrite sistêmica	13 (12)	5,1 ± 3,3	6 (46,2)	7 (53,8)	1 (7,7)	0	0	11 (84,6)	2 (15,4)
Artrite psoriásica	1 (0,9)	5,7	1 (100)	0	0	0	0	0	1 (100)
ARE	5 (4,6)	9,1 ± 1,5	0	5 (100)	0	5 (100)	2 (40)	1 (20)	4 (80)
Artrite indiferenciada	4 (3,7)	7,5 ± 6,2	1 (25)	3 (75)	0	0	1 (25)	0	4 (100)

*AAN: anticorpos antinucleares, AIJ: Artrite Idiopática Juvenil; ARE: artrite relacionada a entesite; DP: desvio padrão

Esses dados mostram uma frequência para cada subtipo de artrite comparável a outros estudos, como apresentado na **Tabela 2**.

Tabela 2. Frequência dos subtipos de AIJ comparada com a literatura

	Presente estudo	Wallace et al (2005)	Minden et al (2002)	Gäre & Fasth (1995)
Oligoarticular persistente	58,3%	38%	40%*	58%*
Oligoarticular estendido	8,3%	21%	-	-
Poliarticular FR +	1,8%	5%	14%**	29%**
Poliarticular FR -	10,2%	23%	-	-
Artrite sistêmica	12%	13%	14%	3,2%
Artrite psoriásica	0,9%	-	1%	4,8%
Artrite relacionada a entesite	4,6%	-	15%	4,8%
Artrite indiferenciada	3,7%	-	16%	-

*Oligoarticular persistente e oligoarticular estendido, ** Poliarticular FR+ e FR-

A **Figura 1** apresenta a distribuição dos casos de acordo com o ano de início de acompanhamento, desde 1986 até 2004. Trinta e três por cento dos casos tiveram o início seguimento entre 1986 e 1996, e 66,7% entre 1997 e 2004. Esse aumento do número de casos atendidos na última década ocorreu provavelmente devido à ampliação do conhecimento sobre a AIJ e reconhecimento mais precoce dos sinais de artrite pelos pediatras, com o encaminhamento correto ao serviço especializado.

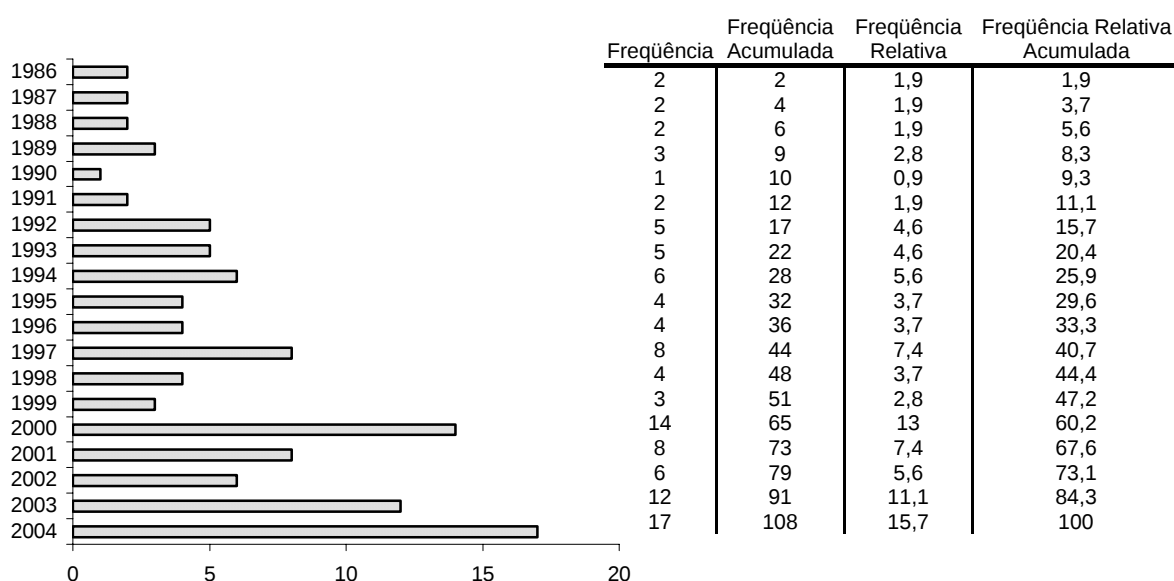


Figura 1. Distribuição dos pacientes de acordo com o ano de início de acompanhamento

Os dados demográficos, clínicos e laboratoriais dos 108 pacientes incluídos são apresentados na planilha 1 no **Anexo 4**.

4.2. Pacientes em atividade persistente

Dos 108 pacientes, 51 (47,2%) não apresentaram inativação da doença durante todo o período de acompanhamento. Eles foram acompanhados por um período médio de 3,6 anos (1 –19 anos), mediana de 2,2 anos.

A **Figura 2** mostra o tempo de acompanhamento destes pacientes.

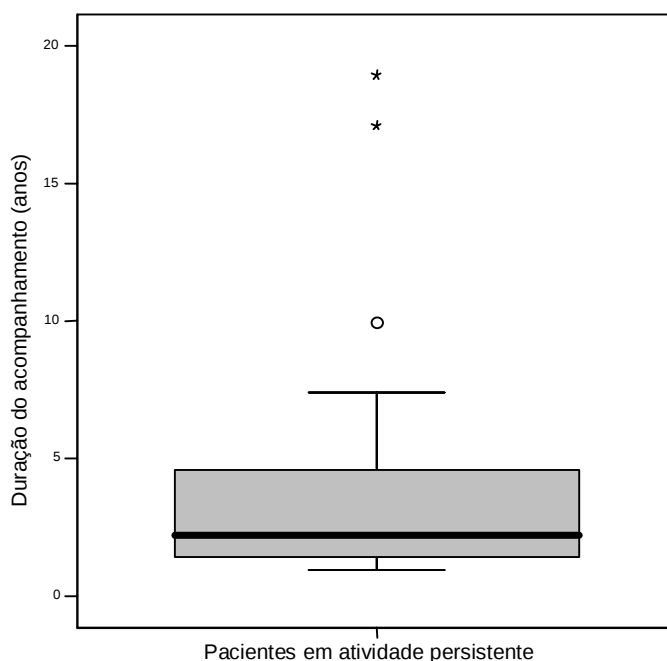


Figura 2. Duração de acompanhamento, em anos, dos pacientes que não atingiram a remissão

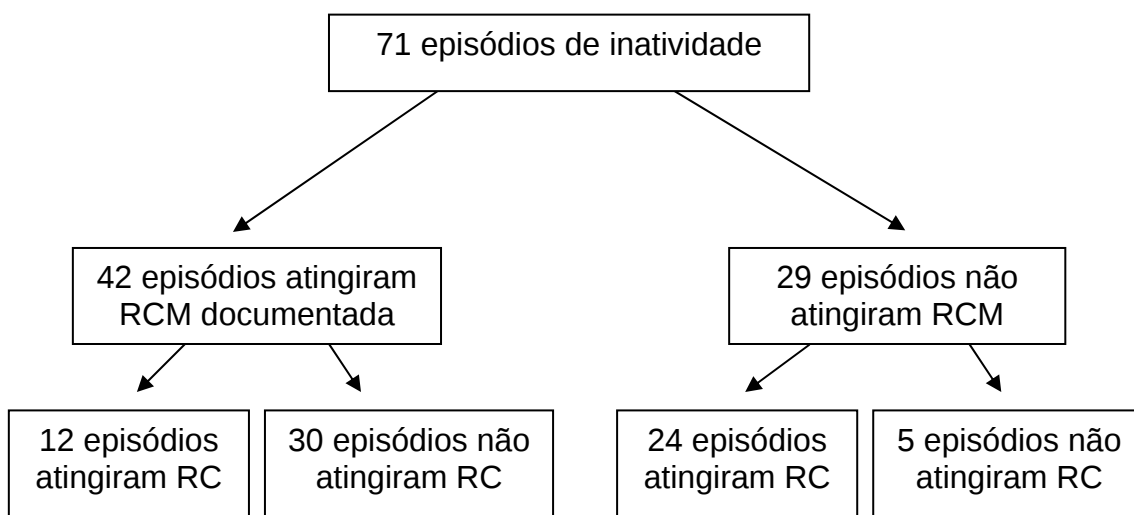
4.4. Pacientes em inatividade e remissão

Dos 108 pacientes, 57 (52,7%) apresentaram pelo menos 1 episódio de inatividade de doença, sendo caracterizados um total de 71 episódios, com um tempo médio de 2,9 anos (0 – 15,5 anos) para o período de inatividade de doença. Quarenta e dois por cento dos pacientes (n=46) tiveram um episódio inatividade de doença, 8,3% (n=9) tiveram 2 episódios, e apenas 0,9% (n=1), 3 episódios e 0,9% (n=1), 4 episódios. Destes 57 pacientes, 11 (19,3%) alcançaram a segunda inativação, 2 (3,5%) a terceira e apenas 1 (1,75%) teve 4 episódios de doença inativa.

Do total de 71 episódios de inatividade de doença, 36 (50,7%) apresentaram remissão clínica sem medicação (RC). Os episódios de remissão clínica sem medicação foram precedidos de remissão clínica com medicação (RCM) ou de inatividade sem remissão clínica com medicação.

O **Quadro 2** ilustra o fluxograma dos casos que atingiram inatividade de doença e que alcançaram remissão clínica com ou sem medicação.

Quadro 2. Fluxograma dos 71 episódios de inatividade dos 57 casos



RCM = remissão clínica em uso de medicação (inatividade de doença com mais de 6 meses em uso de medicação); RC = remissão clínica (inatividade de doença por mais de 12 meses sem medicação)

A duração de atividade precedendo inatividade teve como média 1,5 anos (0,1 -11 anos) e mediana 0,69 para todas as categorias de inatividade, como mostra a **Figura 3**.

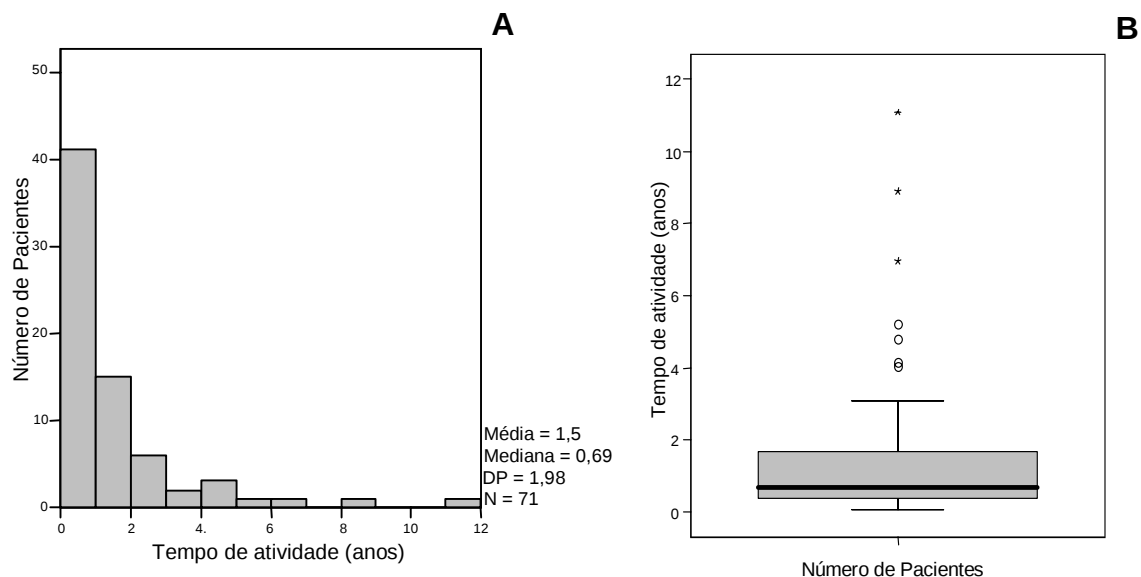


Figura 3 (A e B). Tempo de atividade em anos, anterior aos 71 episódios de inatividade

A duração de inatividade de doença teve como média 2,3 anos (0 –15,5 anos) e mediana de 2,34 para todas as categorias de inatividade de doença, como apresentado na **Figura 4**.

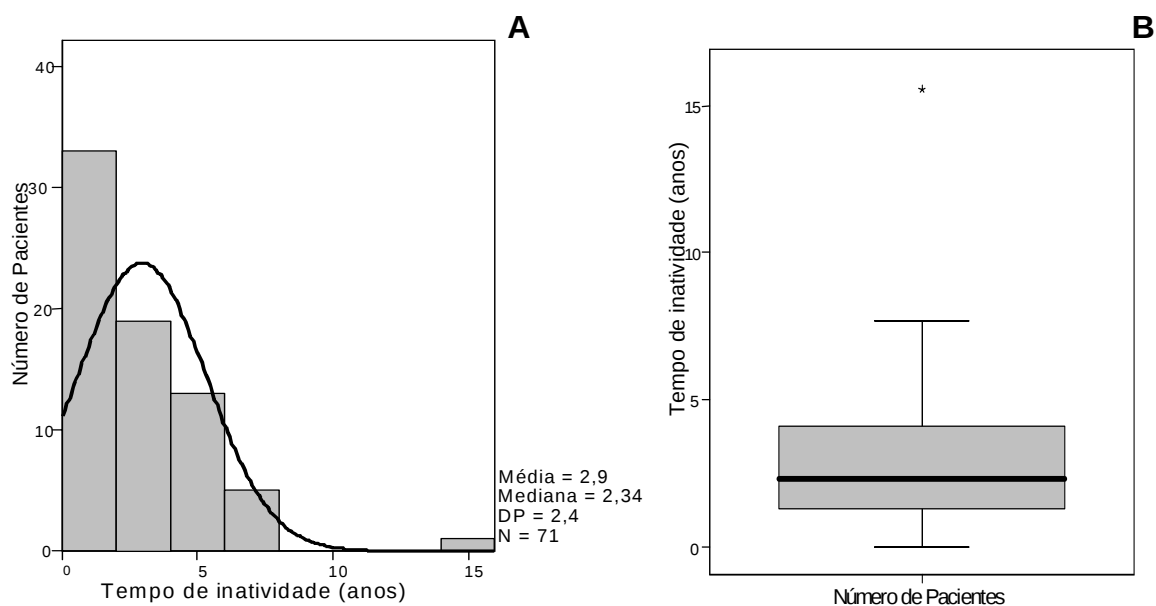


Figura 4 (A e B). Tempo de inatividade em anos, para os 71 episódios de inatividade

A média de duração do primeiro episódio de atividade foi de 6,4 anos (0,4 – 15 anos) e de 0,8 anos (0,1 – 3 anos), para o segundo episódio. Houve diferença estatística significativa entre a duração média de atividade entre os 2 grupos ($p < 0,001$). O terceiro e quarto episódios não foram comparados devido ao pequeno número de pacientes que atingiram este *status*. Foi comparada a média de duração de inatividade de doença para os 2 primeiros episódios, sendo a duração do primeiro episódio de 1,6 anos (0,8 – 11,7 anos) e do segundo episódio de 2,2 anos (0 – 5,6 anos). Não houve diferença estatística entre os tempos de inatividade. As comparações foram feitas pelo teste de Mann-Whitney.

A **Figura 5** mostra a comparação entre a duração de atividade e inatividade para os 2 primeiros episódios de inativação de doença.

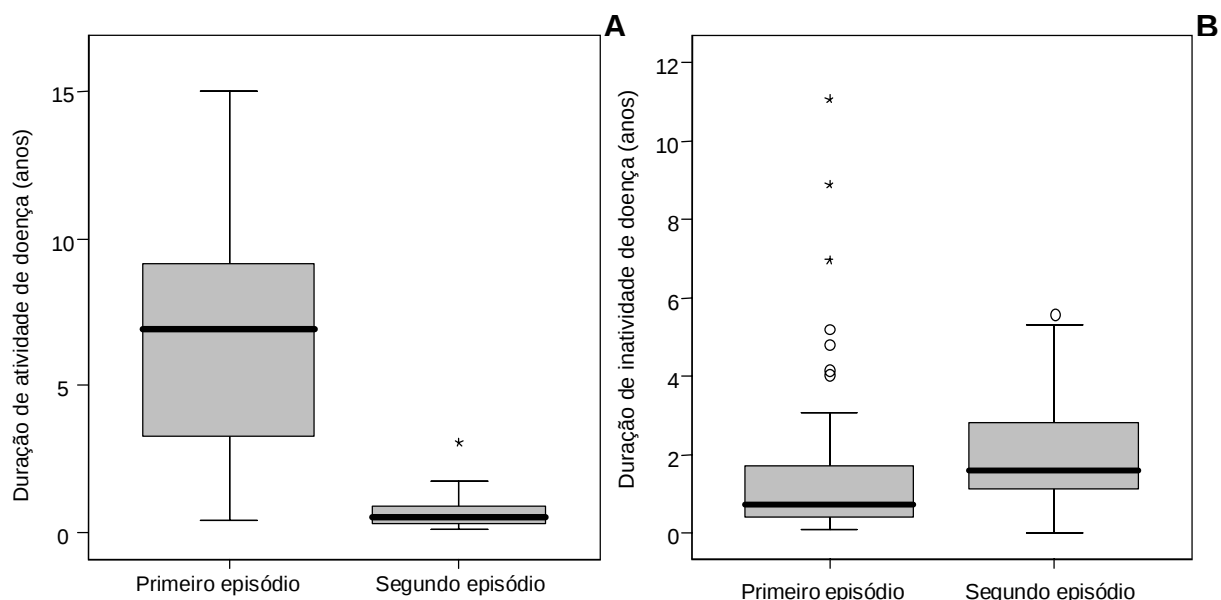


Figura 5 (A e B). Duração de atividade e inatividade no primeiro e segundo episódios de inatividade

Comparadas as idades de início da doença dos pacientes que atingiram a inativação com os que não atingiram, observou-se que a média de idade dos 57 que atingiram foi de 6,9 anos (0,4 – 15 anos) e dos 51 que não atingiram foi de 8,4 anos (1,3 –14,4 anos). Esta diferença não foi significativa (teste de Mann-Whitney). A **Figura 6** mostra a idade de início de doença para todos os pacientes, de acordo com o *status* de atividade persistente ou atividade com períodos de inatividade.

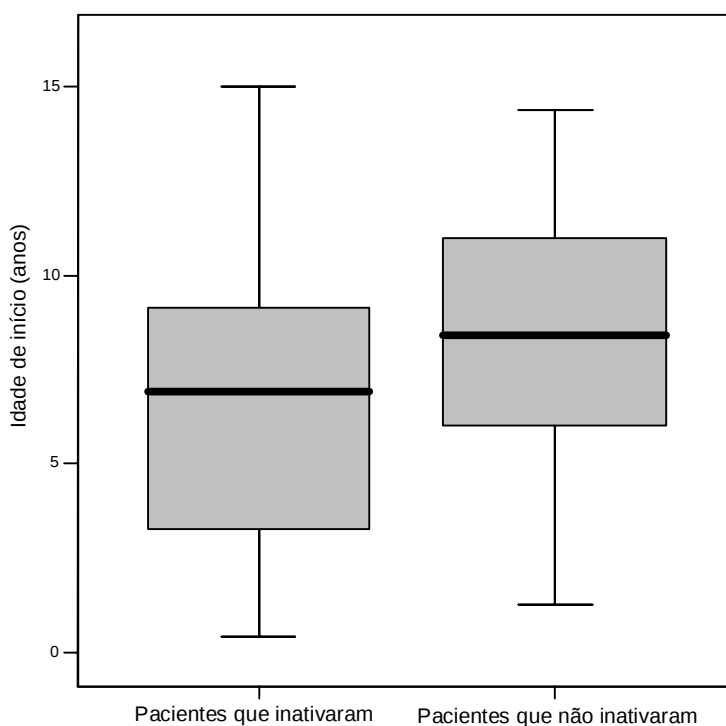


Figura 6. Idade de início de acordo com atividade persistente ou atividade com períodos de inatividade

Trinta e seis dos 108 pacientes (33,3%), atingiram remissão clínica sem medicação pelo menos uma vez durante o acompanhamento, sendo que apenas um atingiu por mais 2 vezes. A **Figura 7** mostra os dados de remissão clínica sob uso de medicação e sem uso de medicação. Nenhum paciente com poliartrite FR+ ou artrite psoriásica ficou inativo durante o acompanhamento. Nenhum paciente com artrite relacionada a entesite teve remissão clínica sem medicação, contudo a remissão com medicação foi alcançada.

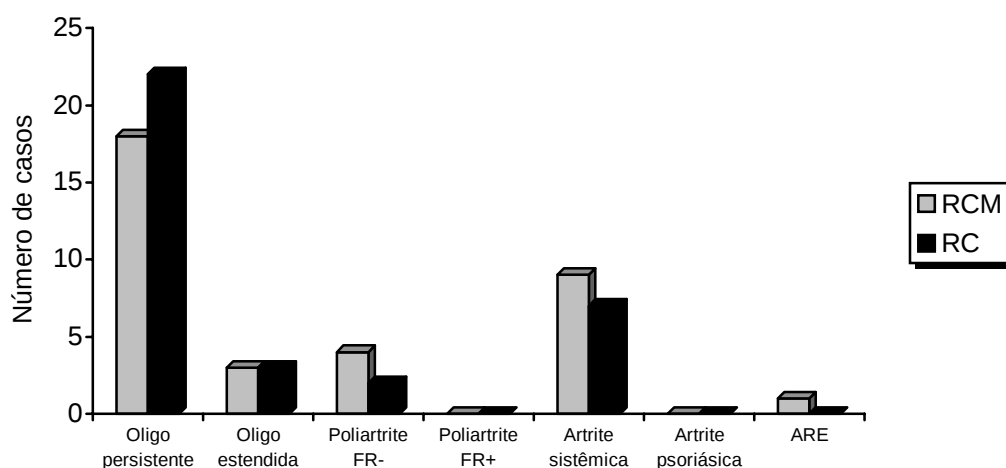


Figura 7. Número de casos com remissão clínica com medicação (RCM) e remissão clínica sem medicação (RC), dos diferentes subtipos de AIJ
ARE = artrite relacionada a entesite, Oligo = oligoarticular, FR = fator reumatóide

Comparados os subtipos, somente os subtipos oligoarticular persistente, oligoarticular estendido, poliarticular FR negativo e sistêmico atingiram remissão clínica sem medicação. A média de anos de atividade de doença antes de atingir a remissão clínica foi, para estes subtipos, de 1 (0,2 – 5,2 anos), 6,1 (0,4 – 11 anos), 1,5 (0,8 – 2 anos), 0,9 (0,1 – 2,5 anos), respectivamente, enquanto a duração do período de remissão clínica foi de 4,7 (0,8 – 15,5 anos), 3,7 (2 – 6,4 anos), 4,8 (2,3 – 7,2 anos), 6 (1,6 – 8,6 anos), respectivamente. Os casos do subtipo sistêmico tiveram o menor tempo de atividade antes de entrar em remissão, como também, o maior tempo em remissão, quando comparados aos outros subtipos. Houve um caso oligoarticular persistente que permaneceu inativo por mais de 15 anos. A **Figura 8** mostra a comparação entre a duração de atividade e inatividade. Não houve diferença estatística entre os grupos quanto ao tempo de atividade e inatividade (teste de Mann-Whitney).

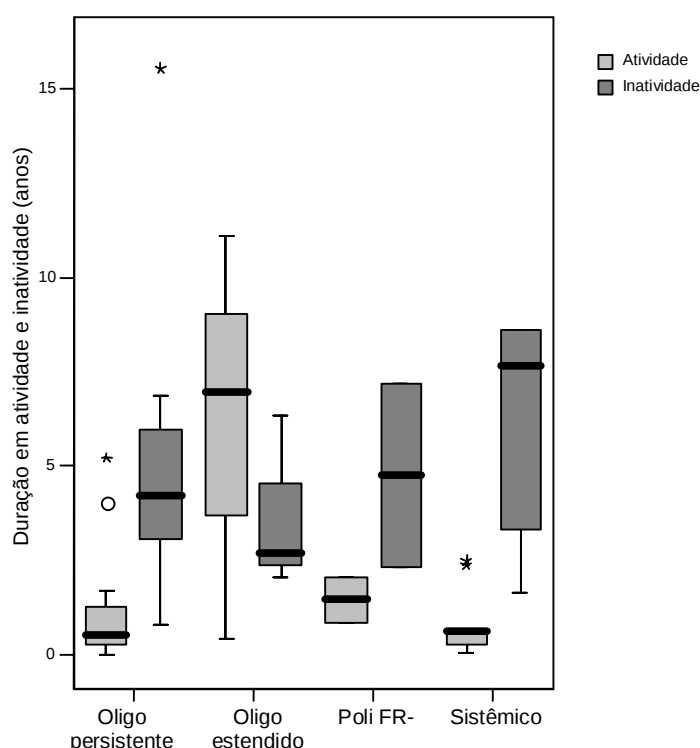


Figura 8. Duração total da atividade e inatividade para os subtipos de AIJ. Oligo = oligoarticular; Poli FR - = Poliarticular fator reumatóide negativo

Os dados dos pacientes que inativaram estão na Planilha 2 no **Anexo 4**.

4.4. Medicações

Foram registradas todas as medicações utilizadas pelos pacientes, sejam elas em monoterapia ou como associações de medicamentos.

Foram utilizadas várias combinações de medicações, dependendo do subtipo da artrite e da gravidade do quadro. Essas medicações eram adicionadas à medida que não se obtinha a resposta esperada. Os pacientes com artrite leve, principalmente aqueles com subtipo oligoarticular persistente receberam apenas o AINH. Alguns necessitaram de infiltrações intra-articulares de corticóide, ou corticóide oral ou utilizavam o AINH e o tratamento tópico para uveíte. Para os pacientes com artrite mais grave, com sintomatologia mais intensa, um ou mais imunossupressores foram adicionados ao esquema terapêutico para o controle da atividade, como também em alguns casos o acréscimo de medicações biológicas. Todos os pacientes receberam AINH.

De acordo com a medicação ou associação de medicações utilizada foram agrupados em: grupo A, monoterapia com AINH; grupo B, associação com esteróide orais (CO), com infiltração intra-articular (IIA) ou com tratamento tópico para uveíte (T Uveíte) e grupo C, em que foram utilizados diversas combinações da associação: Metotrexato (MTX), Sulfassalazina (SSZ), Hidroxicloroquina (HCQ), esteróides intravenoso (CO-IV), ciclosporina A (ciclo A), leflunomide, abatacept e infliximabe, além de IIA.

A **Tabela 3** mostra os três grupos compostos de acordo com a hierarquia de medicações utilizadas, e descritos de acordo com a evolução ou não para inatividade da artrite.

Tabela 3. Medicamentos utilizados e frequência de inatividade e atividade persistente

Medicamentos e associações	n	Inatividade (n = 57)	Atividade persistente (n = 51)
Grupo A			
AINH	49	28	21
Grupo B			
AINH + CO	6	5	1
AINH + CO + IIA	2	1	1
AINH + CO + T uveíte	2	0	2
AINH + CO + T uveíte + IIA	1	0	1
AINH + T uveíte	3	1	2
AINH + IIA	14	9	5
Grupo C			
AINH + CO + MTX	6	5	1
AINH + CO + MTX + IIA	3	2	1
AINH + CO + MTX + HCQ	1	0	1
AINH + CO + MTX + SSZ + HCQ + IIA	1	1	0
AINH + CO + MTX + SSZ + Infliximabe	1	0	1
AINH + CO + MTX + SSZ + Abatacept + Ciclo A	1	0	1
AINH + CO + MTX + CO-IV + Ciclo A + Leflunomide + IIA	1	1	0
AINH + CO + MTX + Abatacept	2	0	2
AINH + CO + MTX + CO-IV + Abatacept	1	0	1
AINH + CO + MTX + Abatacept + Leflunomide	1	0	1
AINH + MTX	2	2	0
AINH + MTX + SSZ	2	0	2
AINH + MTX + SSZ + Infliximabe + T Uveíte + IIA	1	0	1
AINH + MTX + IIA	4	1	3
AINH + MTX + Abatacept	1	0	1
AINH + MTX + Ciclo A + IIA	1	0	1
AINH + HCQ	1	1	0
AINH + SSZ + T uveíte + IIA	1	0	1

AINH: antiinflamatório não hormonal, CO: corticóide oral, CO-IV: corticóide intravenoso; Ciclo A: ciclosporina A, HCQ: hidroxicloroquina; IIA: infiltração intra-articular de corticóide; MTX: metotrexato; SSZ: sulfassalazina; T uveíte: Tratamento tópico para uveíte

Desconsiderando-se o grupo A, e utilizando o número de pacientes em inatividade com relação ao número de medicações utilizadas, foi feita uma proporção desses valores e a seguir uma análise de regressão logística para comparar os grupos B e C. Os resultados estão na **Tabela 4**.

Tabela 4. Análise de regressão logística para atividade persistente em função de medicação e associação de medicações

Evento	Estimativa	Significância
Inatividade	Constante	- 74,2647
	Medicação e combinações	
	Grupo	24,4495
Atividade persistente	Constante	74,4740
	Medicação e combinações	
	Grupo	- 24,5543

De acordo com a **Tabela 4**, observa-se que sendo o valor do parâmetro de grupo positivo, há um aumento significativo na proporção de inatividade do grupo B em relação ao grupo C. Já para o evento atividade persistente, como o valor do parâmetro é negativo, nota-se uma diminuição significativa na proporção de atividade persistente do grupo B em relação ao grupo C.

4.5. Análise de sobrevida da artrite

A análise de sobrevida da artrite de acordo com os subtipos de artrite, para os pacientes em remissão clínica com medicação (RCM) e sem medicação (RC), por meio das curvas de Kaplan-Meier, estão ilustradas nas figuras 9 e 10, respectivamente, estimando a probabilidade de manter-se em remissão clínica por alguns períodos de tempo.

4.5.1. Remissão clínica com medicação

O subtipo oligoarticular persistente mantém-se mais tempo em remissão clínica com medicação que os outros subtipos, 10% dos casos alcançam mais de 6 anos em remissão. Em 1 ano a probabilidade de manter-se em remissão para o subtipo oligoarticular persistente é de 90%, em 2 anos de 81% e 3 anos de 68%, para 18 casos em RCM. Para o subtipo oligoarticular estendido a probabilidade em 1 ano é de 100% e 2 anos 82%, estimada em 6 episódios. Para o subtipo poliarticular FR negativo, a probabilidade em 1 ano é de 100% e 2 anos, 97%. Estimada em 4 casos. Para o subtipo artrite sistêmica, a probabilidade é de 97% em 1 ano e 74% em 2 anos, para os 13 casos que atingiram RCM. Estas curvas são apresentadas na **Figura 9 (A, B, C e D)**.

Pela análise das curvas de Kaplan-Meier a projeção da remissão clínica com medicação após os 5 anos é pequena para os subtipos oligoarticular estendido e poliarticular FR negativo, mas para oligoarticular persistente, ao final de 4 anos é de 44% e após 6 anos, 11%. Para a artrite sistêmica, de 49% após 5 anos.

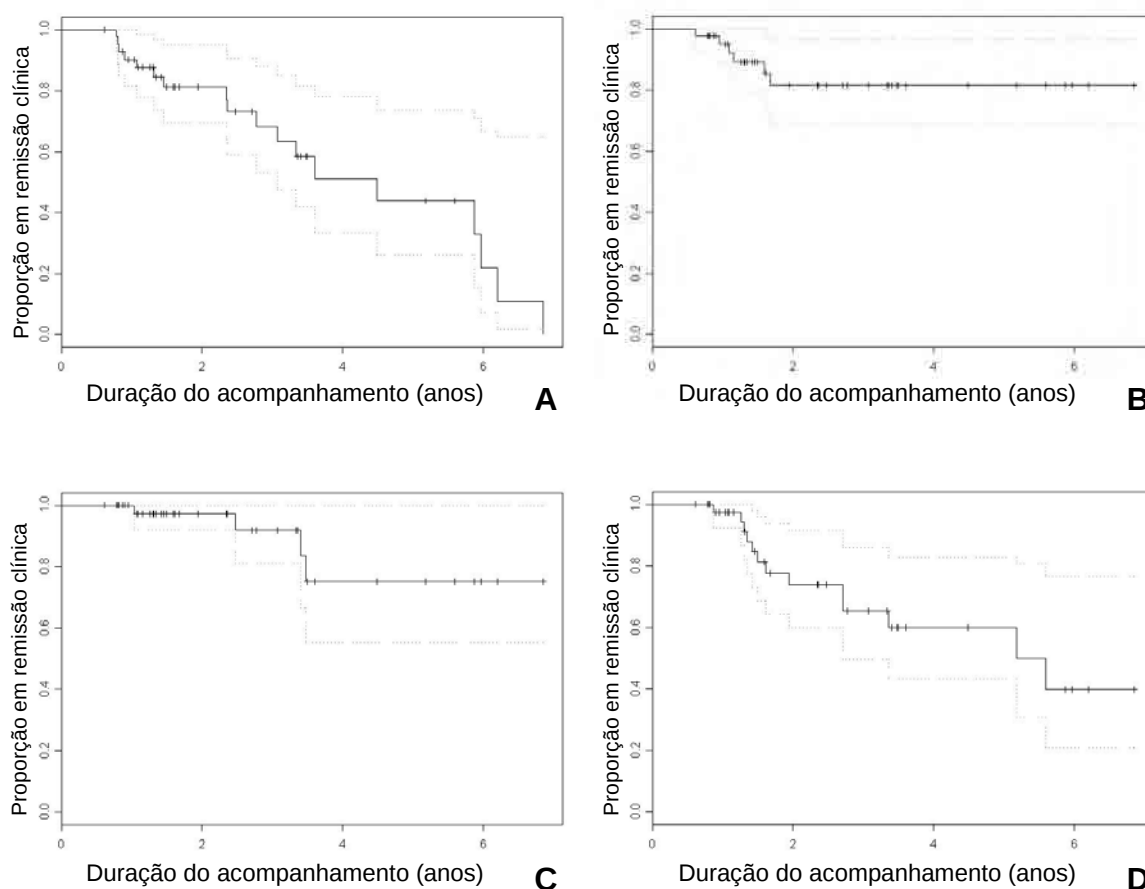


Figura 9. Curvas de Kaplan-Meier mostrando a proporção de pacientes em RCM para os subtipos de AIJ. **A.** Oligoarticular persistente (n=18), **B.** Oligoarticular estendido (n=6), **C.** Poliarticular FR – (n=4), **D.** Sistêmica (n=13)

4.5.2. Remissão clínica sem medicação

A análise de sobrevida da artrite para RC revelou que dos 36 episódios, 33 (91,6%) mantiveram-se em RC por 1 ano, mas apenas 19% permaneceram em RC por mais que 5 anos. Após 1 ano a probabilidade de manter-se em RC é de 97%, 100%, 100% e 97%, respectivamente para os subtipos oligoarticular persistente, oligoarticular estendido, poliarticular FR negativo e artrite sistêmica. Após 3 anos, a probabilidade é de 83%, 92%, 92% e 79%, respectivamente. Apenas 22, 3, 2, 9 episódios de RC foram alcançadas para os subtipos oligoarticular persistente, oligoarticular estendido, poliarticular FR negativo e artrite sistêmica, respectivamente. A **Figura 10 (A, B, C e D)** mostra as curvas de Kaplan-Meier dos casos em RC.

A chance de RC após 5 anos de acompanhamento é de 44% para oligoarticular persistente e 67% para artrite sistêmica. Para as formas poliarticular e artrite relacionada a entesite, a análise ficou restrita pelo pequeno número de pacientes que alcançaram a RC, 3 e 2 respectivamente.

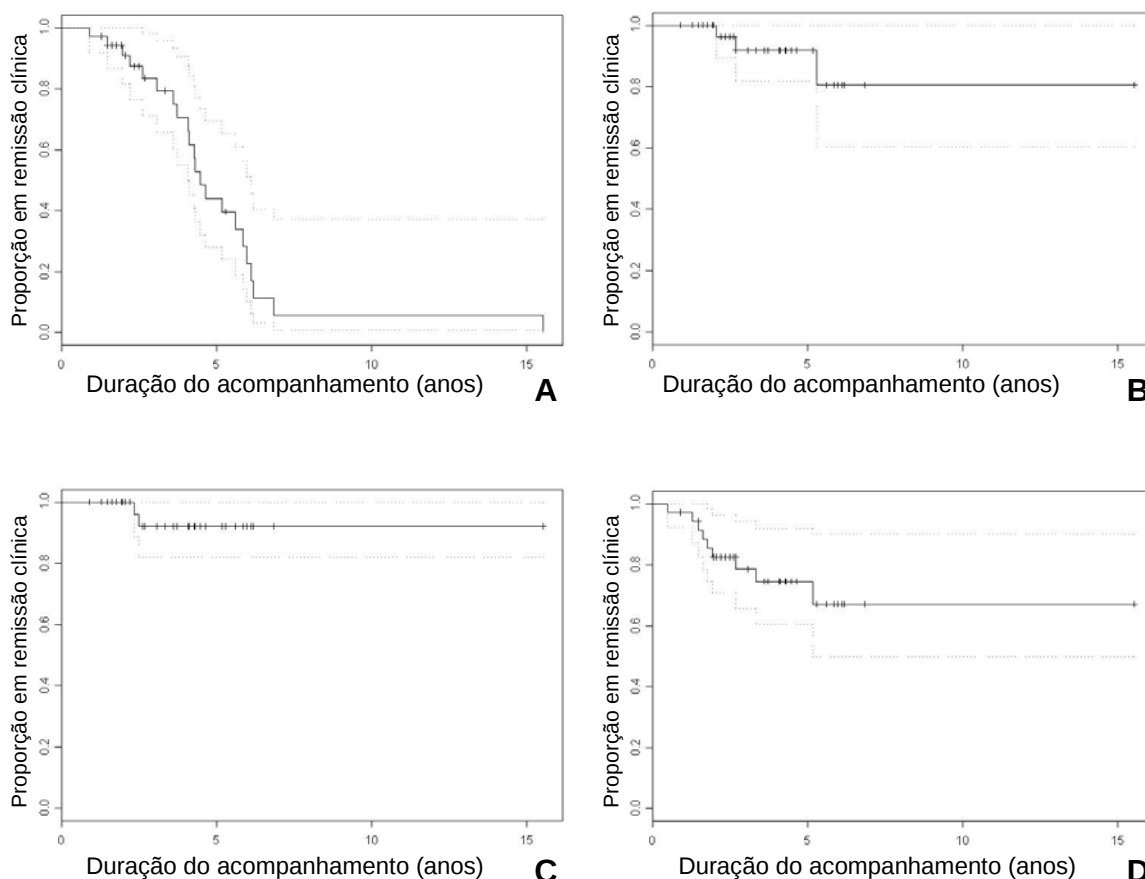


Figura 10. Curvas de Kaplan-Meier mostrando a proporção de pacientes em RC para os subtipos de AIJ. **A.** Oligoarticular persistente (n=22); **B.** Oligoarticular estendido (n=3); **C.** Poliarticular FR – (n=2); **D.** Sistêmica (n=9)

Foram comparadas as curvas de sobrevida da artrite para os episódios de remissão clínica com medicação e sem medicação entre os subtipos oligoarticular persistente, oligoarticular estendido, poliarticular FR negativo e artrite sistêmica, através do teste *Log Rank*, e estão apresentadas por meio das **Figuras 11, 12, 13 e 14**. Não houve diferença estatística entre as curvas.

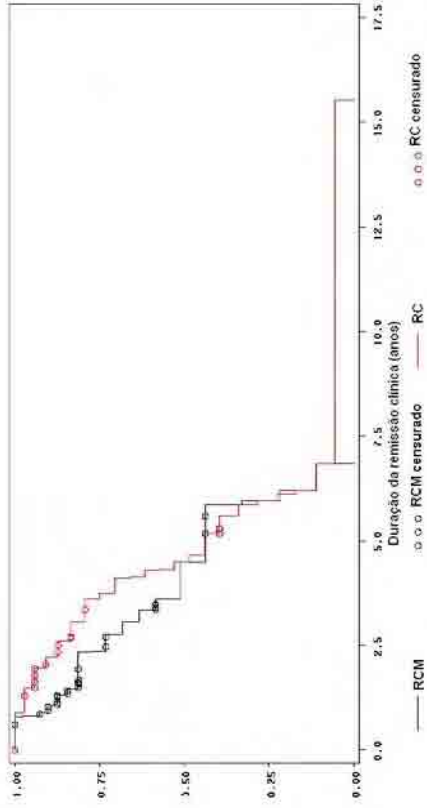


Figura 11. Comparação entre curvas de sobrevida para o subtipo oligoarticular persistente. RC = remissão clínica sem medicação, RCM = remissão clínica com medicação

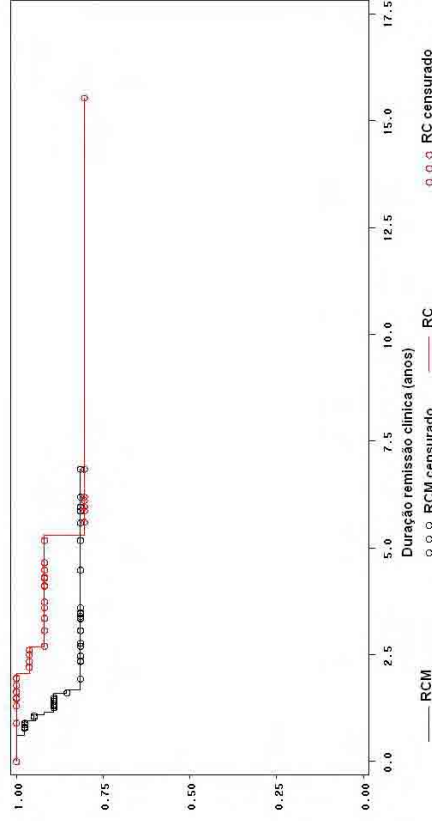


Figura 12. Comparação entre curvas de sobrevida para o subtipo oligoarticular estendido. RC = remissão clínica sem medicação, RCM = remissão clínica com medicação

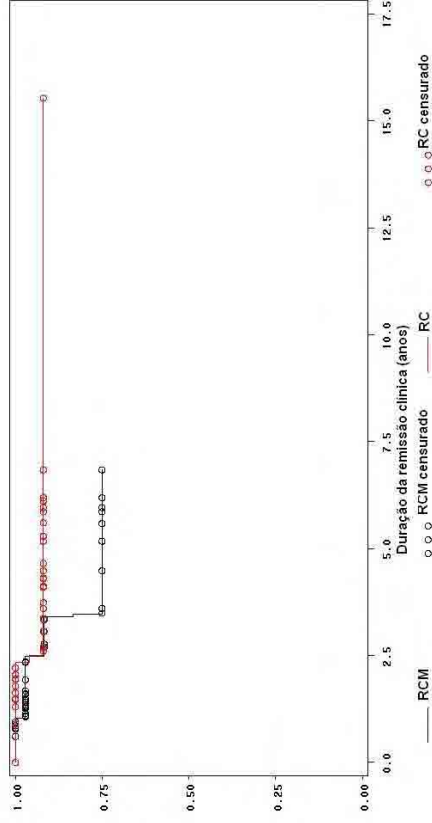


Figura 13. Comparação entre curvas de sobrevida para o subtipo poliarticular FR -. RC = remissão clínica sem medicação, RCM = remissão clínica com medicação

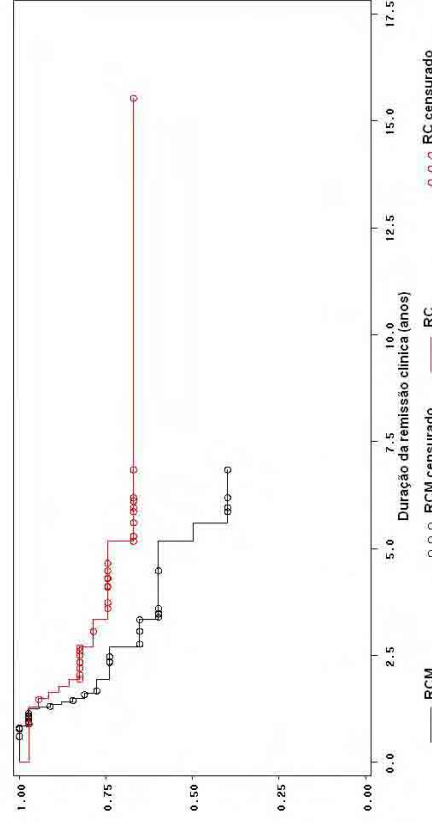


Figura 14. Comparação entre curvas de sobrevida para o subtipo artrite sistêmica. RC = remissão clínica sem medicação, RCM = remissão clínica com medicação

A frequência da persistência em RC é apresentada na **Tabela 5**, que mostra que um ano de RC ocorreu em 95% dos casos de oligoarticular persistente, 100% de oligoarticular estendido e poliarticular FR negativo e 77% dos pacientes com artrite sistêmica. Em 4 anos de RC ocorreram recaídas em 41% dos oligoarticulares persistentes, 67% dos oligoarticulares estendidos, 100% dos poliarticulares FR negativo e 89% dos pacientes com artrite sistêmica. Em 5 anos apenas 32% dos oligoarticulares persistentes mantiveram-se em RC. Totalizando 9% de todos os episódios de inatividade de doença ou 19% de todas as remissões clínicas sem medicação alcançadas em 5 anos. Apenas 1 paciente oligoarticular persistente atingiu 15 anos de seguimento mantendo-se em remissão clínica.

Tabela 5. Persistência dos episódios de remissão clínica sem medicação

	Oligoarticular persistente		Oligoarticular estendido		Poliarticular FR-		Sistêmica	
Episódios de inatividade	37		9		6		18	
Episódios de RC	22		3		2		9	
Duração de RC (anos)	N	%	N	%	N	%	N	%
1	21	95	3	100	2	100	7	77
2	19	86	2	66	1	50	3	33
3	16	72	1	33	0		2	22
4	13	59	1	33	0		1	11
5	7	32	0		0		0	
15	1	4,5	0		0		0	

RC = remissão clínica sem medicação, FR = fator reumatóide

4.6. Fatores preditivos de remissão clínica e atividade persistente

Utilizando-se modelos de análise de regressão logística, ajustados pelo método “*stepwise*”, e considerando o desfecho para a remissão clínica em função das seguintes variáveis: idade na primeira consulta, subtipos de artrite e das classes hierárquicas de medicações, a idade da primeira consulta foi o único fator preditivo para remissão clínica ($p = 0,0024$), ou seja, quanto menor a idade, maior a chance de RC.

4.7. Sumário e comparação com a literatura

As **Tabelas 6 e 7** mostram a frequência de inatividade e remissão clínica, de acordo com o subtipo de AIJ comparada com a frequência observada na literatura mais recente.

Tabela 6. Frequência de inatividade e remissão clínica da AIJ comparada com a literatura

	Presente estudo	Wallace et al (2005)	Oen et al (2002)	Minden et al (2002)
Inatividade	52%	89%	56%	47%
Remissão Clínica	33,3%	26%	39%	40%
Oligoarticular persistente	34,9%	68%	47%*	73%
Oligoarticular estendido	33,3%	31%	-	-
Poliarticular FR +	0	5%	6%	0
Poliarticular FR -	18,2%	30%	23%	30%
Artrite sistêmica	52,8%	37%	37%	47%
Artrite psoriásica	0	-	-	33%
Artrite relacionada a entesite	0	-	-	18%

* Oligoarticular persistente e oligoarticular estendido, FR = fator reumatóide

Estudos sobre a remissão clínica têm sido realizados há vários anos. A **Tabela 7** mostra o sumário de estudos com tempo médio de acompanhamento de 7 anos. O critério de classificação da artrite e a definição de remissão utilizados nestes estudos são diversos, além das diferenças da terapêutica ocorridas ao longo do tempo, o que dificulta a comparação das proporções. Apesar disto, a maioria dos estudos mostra que o subtipo oligoarticular tem remissão em aproximadamente 50-75% dos casos.

Tabela 7*. Estudos de desfecho clínico em artrite idiopática juvenil (AIJ)

Ano	Autor	Classificação	n	Seguimento (anos)	Oligoarticular n (%remissão)	Poliarticular n (%remissão)	Sistêmico n (%remissão)
1976	Calabro	ARJ	100	15	32 (69)	48 (60)	20 (75)
1977	Hanson	ARJ	123	10	28 (29)	27 (56)	60 (42)
1983	Svantesson	ARJ	18	10	-	-	18 (50)
1984	Rennebohm	ARJ	115	14,7	51 (78)	42 (50)	22 (73)
1987	Pederson	ARJ	93	10	62 (65)	25 (60)	6 (60)
1987	Ansell	ACJ	156	10	87 (67)	39 (48)	30 (57)
1995	Gare	ACJ	101	7,1	40 (55)	58 (48)	3 (66)
1998	Flato	ARJ	53	10	32 (72)	17 (65)	4 (0)
2000	Zak	ACJ	65	26	43 (65)	17 (53)	5 (80)
2002	Minden	AIJ	145	16,5	85 (54)	30 (27)	30 (47)
2003	Fantini	ACJ	616	10	420 (36)	108 (18)	88 (33)
2002	Oen	ARJ	392	10	224 (47)	120 (17)	48 (37)

* Adaptada Nigrovic & White (2005)

5. DISCUSSÃO

Foi observado e relatado o curso clínico de um grupo de crianças com AIJ, de acordo com o desfecho para remissão clínica ou persistência da atividade. Foram incluídos todos os tipos de AIJ de acordo com os critérios de classificação da ILAR (Petty et al., 2004), com acompanhamento suficiente para avaliar a possibilidade de inatividade da artrite. A prevalência para cada subtipo de artrite foi comparável à encontrada por Wallace et al. (2005), Minden et al. (2002), Gäre & Fasth (1995) como apresentado na tabela 2 dos resultados.

A uveíte esteve presente em 8,3% dos nossos casos, sendo mais comum naqueles com artrite relacionada a entesite. O achado de uveíte anterior foi menor nos oligoarticulares persistentes quando comparados com os dados referidos. Nenhum paciente com poliartrite FR positivo, artrite sistêmica ou artrite psoriásica apresentou uveíte. Minden et al. (2002) encontraram uma prevalência de uveíte em 14% do subtipo oligoarticular e 24% em pacientes com artrite relacionada a entesite. Packham & Hall (2002) encontraram prevalência de 46,7% no oligoarticular persistente e 40% no oligoarticular estendido, com uma prevalência total de 22%. Embora o nosso objetivo principal não tenha sido comparar a prevalência, os resultados desta análise permitiram a comparação com casuísticas descritas recentemente estimando a taxa de remissão e de fatores envolvidos no desfecho e prognóstico da artrite. Cimaz & Fink (1996) afirmaram que a presença de uveíte não influencia no prognóstico articular de pacientes com AIJ oligoarticular. Estando a uveíte relacionada à presença de AAN, que foi encontrada em 10,2% dos casos neste estudo, sendo muito inferior aos 66% relatados por Wallace et al. (2005) e 46,1% por Zak & Pederson (2000) em casuística norte-americana e européia. O HLA-B27 ainda não é um exame realizado de rotina em todos os pacientes. Apenas os pacientes com entesite realizaram o exame. Nenhum dos pacientes apresentou amiloidose, nem houve óbito.

A idade média da primeira consulta para todos os subtipos foi de 8,1 anos, sendo menor para aqueles com artrite sistêmica (5,1 anos) e maior para aqueles com poliartrite FR positivo (12 anos). Vale salientar que a idade da primeira consulta não corresponde à idade do início dos sintomas ou do diagnóstico da AIJ, pois muitos destes pacientes tiveram retardo no encaminhamento conforme documentado por Len et al. (2002). Cerca de um terço dos pacientes iniciou seu

acompanhamento entre 1986 e 1996, e o restante, de 1997 a 2004. Wallace et al. (2005) também encontraram tal desproporção analisando uma coorte de 20 anos, sendo que 35% iniciaram acompanhamento nos primeiros 10 anos e 65% nos 10 anos subseqüentes. Essa distribuição ocorreu provavelmente devido à ampliação do conhecimento sobre a AIJ, expansão de serviços especializados e reconhecimento mais precoce dos sinais de artrite pelos pediatras, como afirma Petty (2002) em editorial recente, sobre a ampla variação global de incidência e prevalência encontrada por Manners & Bower (2002). Pode ter ocorrido que na primeira década, muitos dos casos não tenham sido diagnosticados apropriadamente ou foram encaminhados para outros especialistas. Sawhney & Magalhães (2006) afirmaram que em países em desenvolvimento, a reumatologia pediátrica ainda não está bem estabelecida, e a referência tardia e o diagnóstico incorreto continuam sendo problemas.

Foi caracterizado o curso da AIJ em 108 pacientes, identificando a duração de atividade, que necessita de tratamento e acompanhamento médico, psicológico, fisioterápico e familiar, da duração em atividade, inatividade e remissão. Foram utilizados como critérios de inatividade de doença e remissão clínica os recentemente propostos por Wallace et al (2004). Foram incluídos no estudo 4 dos 5 parâmetros propostos. Só não foi incluída a avaliação global do médico por meio de escalas analógicas ou numéricas, porque este não é ainda um parâmetro rotineiro em todas as consultas, por isso não pode ser utilizada como medida da atividade da artrite ao longo de todo o estudo. Poucos pacientes tinham essa avaliação registrada no prontuário médico. A VHS e a PCR, os marcadores de inflamação mais freqüentemente utilizados, foram indicados geralmente mediante os sinais de artrite em atividade, enquanto que nos pacientes estáveis ou com atividade controlada, estes não foram sistematicamente indicados como parâmetro para classificar inatividade ou não.

Quarenta e sete por cento dos pacientes não atingiram inatividade durante todo o seguimento, sendo que alguns deles abandonaram o tratamento, ainda com sinais de atividade documentados na última consulta, quando interromperam o seguimento ambulatorial. A média de acompanhamento foi de 3,6 anos, variando entre 1 e 19 anos. A interrupção do seguimento em alguns casos ocorreu durante períodos de inatividade, não sendo possível caracterizar nestes a RC, fato que pode ser facilmente explicado pela tendência na prática de falta às consultas de rotina,

quando assintomáticos ou em períodos de inatividade, talvez por dificuldades no entendimento do curso crônico da AIJ ou até mesmo por razões sociais inerentes ao sistema de saúde, transporte e mobilidade. Os pacientes que se mantiveram em atividade após os 19 anos tiveram a transferência de cuidados para a clínica de adultos. Mas, a maioria dos que entraram em remissão, foram acompanhados até a alta da reumatologia pediátrica.

Em cinquenta e dois por cento dos casos foram identificados pelo menos um período de inatividade durante o seguimento, acumulando 71 episódios, destes, 50,7% alcançaram RC (33,3% do total dos pacientes). Em contraste, Wallace et al (2005), relatam evolução para RC em apenas 26% dos casos.

Os pacientes que alcançaram a inativação ficaram em atividade por 1,5 ano em média (0,1 a 11 anos), e por 2,3 anos (0 – 15,5 anos) em inatividade. Aqueles com artrite sistêmica tiveram menor tempo de atividade de doença antes de entrar em remissão, e permaneceram mais tempo em remissão que os demais subtipos de artrite. Já aqueles com o subtipo oligoarticular estendido permaneceram mais tempo em atividade antes de alcançarem a remissão clínica, mantendo-se inativos por pouco tempo. Na casuística relatada por Wallace et al (2005), o grupo oligoarticular persistente foi o que permaneceu mais tempo em inatividade.

Foram observados casos que alcançaram até quatro episódios inatividade, intercalados com recaídas da atividade. O curso natural da AIJ é caracterizado por períodos de atividade e quiescência de duração imprevisível. Alguns podem ter um curso com atividade persistente, ou policíclico, intercalando atividade com inatividade, ou monocíclico, com período único em atividade seguido por inatividade prolongada ou persistente. Estes cursos evolutivos têm sido melhor caracterizados na forma sistêmica (Singh-Grewal et al., 2006).

Diversos investigadores descreveram em suas casuísticas, o desfecho para remissão na AIJ (Guilhaume et al., 2000; Fantini et al, 2003; Oen et al., 2002; Minden et al., 2002; Wallace et al., 2005; Zak & Pederson, 2000; Adib et al., 2005). Guilhaume et al. (2000) estudando a forma oligoarticular, identificaram que a VHS maior que 100 mm na primeira hora, mais que uma articulação acometida e envolvimento de membros superiores são preditivos de extensão da artrite e da mudança de curso oligoarticular persistente para oligoarticular estendido. Apenas 23% dos seus pacientes atingiram remissão clínica, 50% evoluíram para a forma

oligoarticular estendida, 35% apresentaram erosões articulares e 30% apresentaram uveíte.

Fantini et al. (2003) analisaram uma coorte de 683 pacientes, com uma média de acompanhamento de 10 anos. Segundo os autores, 32,8% dos pacientes estavam em remissão na última visita. A probabilidade de atingir a remissão diminuiu em proporção ao atraso ao encaminhamento ao serviço terciário (de 35,7% para 22,8%).

Oen et al. (2002) em seu estudo utilizaram como critério de remissão a ausência de artrite ativa sem medicação por no mínimo 2 anos, sem especificar o que é a ausência de artrite ativa, e não mencionou o *status* de uveíte. Segundo estes autores, mais de 60% das crianças com AIJ atingem a idade adulta com artrite ativa e 39% alcançaram a RC. A probabilidade de RC após 10 anos foi de 37%, 47%, 23% e 6% para os subtipos sistêmico, oligoarticular, poliarticular FR negativo e FR positivo, respectivamente. Em 15 anos, a probabilidade de recaída é de 30 a 100%. Nossos dados indicam probabilidade de RC menos promissora em 5 anos, pois a probabilidade de manter-se no estado de RC foi nula para o grupo sistêmico, poliarticular e oligoarticular estendido, sendo 32% para o oligoarticular persistente. Contudo os critérios adotados para definir a remissão foram diversos.

Minden et al. (2002) observaram remissão clínica em 40% de adultos com diagnóstico de AIJ, sendo maior naqueles com subtipo oligoarticular (54%). Concluíram que metade dos pacientes apresentou repercussões funcionais e estruturais após 15 anos de atividade de doença, mas menos de 10% evoluíram com incapacidade física. Os autores utilizaram os termos remissão total e parcial para classificar os pacientes como remissão sem medicação e com medicação, mas os critérios utilizados para remissão clínica foram sem artrite, sem uveíte ativa, não recebendo medicação por mais que dois meses e preencher pelo menos 5 dos critérios de remissão do ACR para artrite reumatóide (Pinals et al., 1981).

Há diversos trabalhos demonstrando que os pacientes com AIJ chegam à idade adulta com persistência da artrite em atividade, esse percentual varia de 20 a 60% dos casos, dependendo do estudo realizado. Foster et al, 2003, afirmaram que a AIJ não é uma doença benigna, cerca de um terço das crianças continuam em atividade na vida adulta e muitos persistem com limitações em suas atividades da vida diária. Zak & Pederson (2000) observaram que 37% dos pacientes persistiam

com artrite ativa na vida adulta, sendo que 80% destes pacientes apresentavam a forma oligoarticular estendida ou poliarticular.

Packham & Hall (2002) investigaram mais de 200 adultos com AIJ e duração média da doença de 28,3 anos, relatando que 43,3% permaneciam em atividade e 42,9% apresentavam incapacidade funcional severa avaliada pelo Health Assessment Questionnaire (HAQ). Setenta e dois por cento, 36,3% e 24,4% dos pacientes em atividade ainda utilizavam AINH, medicamentos modificadores de artrite e corticóides, respectivamente.

Seqüelas físicas e emocionais são encontradas em adolescentes e adultos com AIJ com atividade persistente. Suportes psicológico, familiar e educacional e serviços de transição para adolescentes e adultos jovens são necessários (Akikusa & Allen, 2002). Peterson et al. (1997) compararam o impacto psicossocial na vida adulta comparando pacientes com AIJ e controles, demonstrando que os pacientes com AIJ apresentavam maior incapacidade, mais dores no corpo, mais fadiga, praticavam menos exercícios físicos e tinham menor taxa de emprego.

Ravelli & Martini (2003) afirmaram que a gravidade e a extensão da artrite no início da doença, simetria da artrite, envolvimento de quadris e punhos, presença do fator reumatóide e atividade de doença por tempo prolongado são fatores preditivos de mau prognóstico.

Em nosso estudo o uso combinado de medicação anti-reumática correlacionou-se com a atividade persistente, pois provavelmente são estes pacientes que têm artrite mais grave. Não há estudos pediátricos controlados de combinações de medicações modificadoras de doença em AIJ (Hashkes & Laxer, 2005), apenas estudos abertos, mas o uso combinado de medicação anti-reumática tem sido intensamente estudado em adultos com AR assim como na AIJ (Schmeling et al, 2001).

Concluimos pela probabilidade de remissão de 35% do subtipo oligoarticular persistente apenas, sendo o curso das demais formas, crônico e com recaídas, como um ponto importante a ser considerado no planejamento terapêutico destes pacientes e, sobretudo para o planejamento terapêutico inicial.

6. CONCLUSÕES

- A idade de início mais precoce da doença é um fator preditivo para alcançar a remissão clínica.
- Pacientes com menos de quatro articulações acometidas têm maior probabilidade de evoluir para remissão clínica sem medicação (35%).
- Pacientes com artrite sistêmica apresentaram maior chance de entrar em remissão clínica sem medicação, menor tempo de atividade de doença antes de entrar em remissão, e permanecem mais tempo em remissão que os demais subtipos de artrite (52,8%).
- Pacientes com artrite em mais de 4 articulações têm um curso persistente da artrite, com menor probabilidade de remissão (18,2%).
- O uso combinado de medicação anti-reumática correlaciona-se com a menor frequência de inatividade.

7. REFERÊNCIAS*

Adams A, Lehman TJA. Update on the pathogenesis and treatment of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17: 612-6.

Adib N, Silman A, Thomson W. Outcome following onset of juvenile idiopathic inflammatory arthritis: I. Frequency of different outcomes. *Rheumatology* 2005; 44: 995-1001.

Akikusa JD, Allen RC. Reducing the impact of rheumatic diseases in childhood. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002; 3: 333-45.

Arguedas O. Juvenile chronic arthritis. A study on epidemiology and outcome in Costa Rican children [tese]. Sweden: Department of Pediatrics, Göteborg University; 2001.

Barbosa CMPL. O impacto da dor e da incapacidade funcional no sono de pacientes com artrite reumatóide juvenil poliarticular [dissertação]. São Paulo: Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo; 2004.

Brewer Jr EJ, Bass J, Baum J, Cassidy JT, Fink C, Jacobs J, et al. Current proposed revision of JRA criteria. *Arthritis Rheum* 1977; Suppl 20: 195-9.

Bukulmez H, Colbert RA. Juvenile spondyloarthropathies and related arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14: 531-5.

Cassidy JT, Petty RE. Juvenile rheumatoid arthritis. In: Cassidy JT, Petty RE editors. *Textbook of pediatric rheumatology*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001. p. 218-321.

* Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas. Requisitos uniformes para originais submetidos a revistas biomédicas. *J Pediatr* 1997; 73: 213-24.
National Library of Medicine. List of Journals indexed in Index Medicus. Washington, 2001. 248p.

Cassidy JT, Levinson JE, Bass JC, Baum J, Brewer Jr EJ, Fink CW, et al. A study of classification criteria for a diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 274-81.

Cassidy JT. What's in a name? Nomenclature of juvenile arthritis. A north american view. *J Rheumatol* 1993; 20 Suppl 40: 4-8.

Cimaz RG, Fink CW. The articular prognosis of pauciarticular onset juvenile arthritis is not influenced by the presence of uveitis. *J Rheumatol* 1996; 23: 357-9.

Danner S, Sordet C, Terzic J, Donato L, Velten M, Fischbach M, et al. Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in Alsace, France. *J Rheumatol* 2006; 33: 1377-81.

De Inocencio J, Giannini EW, Glass DN. Can genetic markers contribute to the classification of the juvenile rheumatoid arthritis? *J Rheumatol* 1993; 20 Suppl 40: 12-8.

Duffy CM, Colbert RA, Laxer RM, Schanberg LE, Bowyer SL. Nomenclature and classification in chronic childhood arthritis. Time for a change? *Arthritis Rheum* 2005; 52: 382-5.

Fantini F. Classification of chronic arthritides of childhood (juvenile idiopathic arthritis): criticisms and suggestions to improve the efficacy of the Santiago-Durban criteria. *J Rheumatol* 2001; 28: 456-9.

Fantini F, Gerloni V, Gattinara M, Cimaz R, Arnoldi C, Lupi E. Remission in juvenile chronic arthritis: a cohort study of 683 consecutive cases with a mean 10 year followup. *J Rheumatol* 2003; 30: 579-84.

Fink CW, Baum J, Bhattay E, Goldenberg J, He X, Maldonado-Coco J, et al. Proposal for the development of classification criteria for idiopathic arthritides of childhood. *J Rheumatol* 1995; 22: 1566-9.

Foster HE, Marshall N, Myers A, Dunkley P, Griffiths ID. Outcome in adults with juvenile idiopathic arthritis: a quality of life study. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 767-75.

Gäre BA, Fasth A. The natural history of juvenile chronic arthritis: a population based cohort study. I. Onset and disease process. *J Rheumatol* 1995; 22: 295-307.

Giannini EH, Cawkwell GD. Medicamentos usados em crianças com artrite reumatóide juvenil – passado, presente e futuro. In: Miller ML. *Clínicas pediátricas da América do Norte – reumatologia pediátrica*. Belo Horizonte. Interlivros 1995; 5: 1077-103.

Giannini EH. Methotrexate: vital new information about a middle aged drug. *J Rheumatol* 2002; 29: 2031-3.

Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, Lovell DJ, Felson DT, Martini A. Preliminary definition of improvement in Juvenile Arthritis. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1202-9.

Grom AA. Macrophage activation syndrome and reactive hemophagocytic lymphohistiocytosis: the same entities? *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15: 587-90.

Guillaume S, Prieur AM, Coste J, Job-Deslandre C. Long-term outcome and prognosis in oligoarticular-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1858-65.

Hashkes PJ, Laxer RM. Medical treatment of juvenile arthritis. *JAMA* 2005; 294: 1671-84.

Hochberg MC. Classification criteria for childhood arthritic disease. *J Rheumatol* 1995; 22: 1445-6.

Hofer MF, Mouy R, Prieur AM. Juvenile idiopathic arthritides evaluated prospectively in a single center according to the Durban criteria. *J Rheumatol* 2001; 28: 1083-90.

Ilowite NT. Current treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics* 2002; 109: 109-15.

Kulas DT, Schanberg L. Juvenile idiopathic arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13: 392-8.

Laxer RM. What's in a name: the nomenclature of juvenile arthritis. *J Rheumatol* 1993; 20 Suppl 40: 2-3.

Lehman TJA, Schechter SJ, Sundel RP, Oliveira SK, Huttenlocher A, Onel KB. Thalidomide for severe systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: a multicenter study. *J Pediatr* 2004; 145: 856-7.

Len CL, Liphaus BL, Machado CS, Silva CAA, Okuda EM, Campos LMA et al. Artrite reumatóide juvenil: atraso no diagnóstico e encaminhamento ao especialista. *Rev Paul Pediatr* 2002, 20: 280-2.

Levinson JE, Wallace CA. Dismantling the pyramid. *J Rheumatol* 1992; 19 Suppl 33: 6-10.

Machado C, Ruperto N. Consenso em reumatologia pediátrica. Parte I - definição dos critérios de doença inativa e remissão em artrite idiopática juvenil/artrite reumatóide juvenil. *Rev Bras Reumatol* 2005; 45: 9-13.

Magni-Manzoni S, Rossi F, Pistorio A, Temporini F, Viola S, Beluffi G, et al. Prognostic factors for radiographic progression, radiographic damage, and disability in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3509-17.

Manners PJ, Bower C. Worldwide prevalence of juvenile arthritis: why does it vary so much? *J Rheumatol* 2002; 29: 1520-30.

Minden K, Niewerth M, Listing J, Biedermann T, Bollow M, Schöntube M, et al. Long-term outcome in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2392-401.

Murray KJ, Moroldo MB, Donnelly P, Prahalad S, Passo MH, Giannini EH, et al. Age-specific effects of juvenile rheumatoid arthritis-associated HLA alleles. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1843-53.

Murray KJ, Lovell DJ. Advanced therapy for juvenile arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002; 16: 361-78.

Nigrovic PA, White PH. Care of the adult with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 55: 208-16.

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: 1989-99.

Oliveira SKF. Artrite Idiopática Juvenil. In: Oliveira SKF & Azevedo ECL editors. *Reumatologia pediátrica*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Revinter; 200. p. 143-208.

Packham JC, Hall MA. Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: functional outcome. *Rheumatology* 2002; 41: 1428-35.

Peterson LS, Mason T, Nelson AM, O'Fallon WM, Gabriel SE. Psychosocial outcomes and health status of adults who have had juvenile rheumatoid arthritis: a controlled, population-based study. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 2235-40.

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: 1991-4.

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: 390-2.

Petty RE. Growing pains: the ILAR classification of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2001; 8: 927-8.

Petty RE. Frequency of uncommon diseases: is juvenile idiopathic arthritis under recognized. *J Rheumatol* 2002, 29: 1356-1357.

Pinals RS, Masi AT, Larsen RA. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1981; 24: 1308-15.

Prieur AM. What's in a name? Nomenclature of juvenile arthritis. A european view. *J Rheumatol* 1993a; 20 Suppl 40: 9-11.

Prieur AM. The place of corticosteroid therapy in juvenile chronic arthritis in 1992. *J Rheumatol* 1993b; 20 Suppl 37: 32-4.

Prieur AM. Prospects in pediatric rheumatology. *J Rheumatol* 1993c; 20 Suppl 37: 2-4.

Prieur AM. Juvenile (chronic) arthritis is not juvenile rheumatoid arthritis. *Rev Rhum Ed Fr* 1996a; 63: 1-5.

Prieur AM. Arthritides chroniques juveniles. In: *Encycl Méd Chir, Appareil locomoteur*. Paris. Elsevier: 1996b; 14-225-A-10: 1-14.

Prieur AM, Stephan JL. Syndrome d'Activation du Macrophage au cours des Maladies Rhumatismales chez l'Enfant. *Rev Rhum Ed Fr* 1994; 61: 447-451.

Prieur AM, Listrat V, Dougados M, Amor B. Critères de classification des spondylarthropathies chez les enfants. *Arch Fr Pediatr* 1993; 50: 379-85.

Ravelli A. Macrophage activation syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14: 548-52.

Ravelli A, Martini A. Early predictors of outcome in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21 Suppl 31: S89-S93.

Rosenberg AM. Treatment of juvenile rheumatoid arthritis: approach to patients who fail standard therapy. *J Rheumatol* 1996; 23: 1652-6.

Sawhney S, Magalhães CS. Paediatric rheumatology: a global perspective. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006; 20: 201- 21.

Schmeling H, Mathony K, John V, KeyBer G, Burdach St, Horneff G. A combination of etanercept and methotrexate for the treatment of refractory juvenile idiopathic arthritis: a pilot study. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 410-12.

Schnitzer TJ, Ansell BM. Amyloidosis in juvenile chronic arthritis. *Arthritis Rheum* 1977; 20: 245-52.

Silva CAM, Critérios de remissão e melhora clínica nas doenças reumáticas pediátricas (Editorial). *Rev Bras Reumatol* 2005; 45: 11-12.

Singh-Grewal D, Schneider R, Bayer N, Feldman BM. Predictors of disease course and remission in systemic juvenile idiopathic arthritis: significance of early clinical and laboratory features. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1595-601.

Smith JA, Thompson DJS, Whitcup SM, Suhler E, Clarke G, Smith S, et al. A randomized, placebo-controlled, double-masked clinical trial of etanercept for the treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2005; 53: 18-23.

Southwood TR. Classifying childhood arthritis. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 79-82.

Stastny P, Fernandez-Vinã M, Cerna M, Havelka S, Ivaskova E, Vavrincova P. Sequences of HLA alleles associated with arthritis in adults and children. *J Rheumatol* 1993; 20 Suppl 37: 5-8.

Tse SML, Laxer RM. Juvenile spondyloarthropathy. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15: 374-9.

Tsitsami E, Bozzola E, Magni-Manzoni S, Viola S, Pistorio A, Ruperto N, et al. Positive family history of psoriasis does not affect the clinical expression and course of juvenile idiopathic arthritis patients with oligoarthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 49: 488-93.

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

Wallace CA, Ruperto N, Giannini EH. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2004; 31: 2290-4.

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: 554-62.

Wallace CA, Ravelli A, Huang B, Giannini EH. Preliminary validation of clinical remission criteria. using the OMERACT filter for select categories of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2006; 33: 789-95.

Wargula JC, Lovell DJ. Use of etanercept in children. *Bull Rheum Dis* 2000; 49: 1-4.

Woo P, Wedderburn LR. Juvenile chronic arthritis. *Lancet* 1998; 351: 969-73.

Woo P, Robson M, O'Brien J, Ansell BM. A genetic marker for systemic amyloidosis in juvenile arthritis. *Lancet* 1987: 767.

Woo P. Complications of juvenile arthritis. In: Woo P, Ansell BM, White PH, editors. *Paediatric rheumatology update*. New York: Oxford; 1990. p. 38-46.

Wood PN. Nomenclature and classification of arthritis in children. In: Munthe E, editor. *The care of rheumatic children*. Basel: Eular, 1978. p. 47-50.

Yokota S. Interleukin 6 as a therapeutic target in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15: 581-6.

Zak M, Pederson FK. Juvenile chronic arthritis into adulthood: a long-term follow-up study. *Rheumatology* 2000; 39:198-204.

GLOSSÁRIO

Artrite ativa = articulação com edema que não seja devido ao alargamento ósseo ou, se não houver edema, com limitação dos movimentos acompanhado de dor, calor ou sensibilidade à movimentação.

Artrite inativa = ausência de artrite ativa. O achado isolado de dor à movimentação, sensibilidade ou limitação dos movimentos ao exame articular pode estar presente se atribuível ao dano articular prévio (seqüela) ou devida às causas não reumatológicas como trauma.

Desfecho clínico = o efeito do tratamento em um paciente, por medidas objetivas independentes da opinião do paciente, por exemplo: dano articular radiológico (raios-X), testes sanguíneos biológicos (fator reumatóide, níveis séricos de VHS, PCR), contagem de articulações em atividade. As medidas subjetivas são baseadas na experiência do paciente, por exemplo: questionários auto-aplicáveis de avaliação funcional e da qualidade de vida.

Remissão clínica com medicação = o critério para remissão clínica deve ser alcançado por um mínimo de seis meses contínuos enquanto recebendo medicação anti-reumática (AINH, corticóides, modificadores da artrite, agentes imunossupressores e biológicos).

Remissão clínica sem medicação = o critério para remissão clínica deve ser alcançado por um mínimo de 12 meses contínuos enquanto sem qualquer medicação anti-reumática (AINH, corticóides, modificadores da artrite, agentes imunossupressores e biológicos).

Anexo 1 - Aprovação da Comissão de Ética em Pesquisa

**Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu**



Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu - S.P.
CEP: 13.818-970
Fone/Fax: (0xx14) 3811-6143
e-mail: secretaria: capellup@fmb.unesp.br



Registrado no Ministério da Saúde em 30 de
abril de 1997

Botucatu, 16 de agosto de 2.004

*OF 394/2004-CEP
MACAH/asc*

*Ilustríssima Senhora
Prof.ª Dr.ª Claudia Saad Magalhães Machado
Departamento de Pediatria
Faculdade de Medicina de Botucatu*

Prezada Dr.ª Cláudia

*De ordem da Senhora Coordenadora deste CEP, informo que o projeto de pesquisa intitulado
"Um estudo de coorte para o prognóstico a longo prazo da artrite idiopática juvenil" de autoria
de Taciana de Albuquerque Pedrosa Fernandes, orientada por Vossa Senhoria, recebeu do
relator parecer favorável, aprovado em reunião de 16/08/2004.*

Situação do Projeto: APROVADO

Atenciosamente,


*Alberto Santos Capellup
Secretário do CEP*

Anexo 2 - Protocolo de dados demográficos, clínicos e laboratoriais

Protocolo 1

INFORMAÇÕES DEMOGRÁFICAS E DA DOENÇA			
1. RG:		2. Data de nascimento:	
3. Identificação:			
4. Sexo:		Masculino	Feminino
5. Idade em anos do início de sinais/sintomas de AIJ 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16			
6. Subtipo de AIJ	☐ Oligo Persistente ☐ Oligo Estendido ☐ Poliarticular	☐ Sistêmica ☐ Psoriásica ☐ Relacionada a entesite	
7. AAN	☐ Positivo ☐ Negativo ☐ Não realizado	8. FR	☐ Positivo ☐ Negativo ☐ Não realizado
9. HLA-B27	☐ Positivo ☐ Negativo ☐ Não realizado	10. Uveíte	☐ Sim ☐ Não
11. Data da <u>primeira</u> consulta (dd/mm/aaaa): _____			
12. Data da <u>última</u> consulta(dd/mm/aaaa): _____			
13. Anos de acompanhamento 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 ≥20			
INFORMAÇÕES SOBRE MEDICAÇÕES			
Medicações que usou ou usa			
☐ AINH ☐ Prednisona oral ☐ Metilprednisolona IV ☐ MTX ☐ SSZ	☐ Ciclosporina ☐ Azatioprina ☐ Leflunomide ☐ Biológicos ☐ Medicação Tópica para Uveíte	☐ Hidroxicloroquina ☐ Cálcio ☐ Vitamina D ☐ Acido Fólico ☐ Infiltração intra-articular	

Anexo 3 - Protocolo de dados de inatividade de doença Protocolo 2

DOCUMENTAÇÃO DOS EPISÓDIOS DE INATIVIDADE E SEGUIMENTO DE DOENÇA

DOCUMENTAÇÃO DE INATIVIDADE DE DOENÇA			
RG:	Data desta visita:		
A. Sinovite Ativa	☐ Sim	☐ Não	☐ Informação não avaliada
B. Uveíte Ativa	☐ Sim	☐ Não	☐ Informação não avaliada
C. Rash Reumatóide	☐ Sim	☐ Não	☐ Informação não avaliada
D. Febre causada pela artrite	☐ Sim	☐ Não	☐ Informação não avaliada
E. Esplenomegalia	☐ Sim	☐ Não	☐ Informação não avaliada
F. Serosite	☐ Sim	☐ Não	☐ Informação não avaliada
G. Linfadenopatia	☐ Sim	☐ Não	☐ Informação não avaliada
H. VHS ou PCR anormal	☐ Sim	☐ Não	☐ Informação não avaliada

CLASSIFICANDO O PACIENTE
- Classificar como “inatividade de doença” se A até H forem checados Não. - Pode classificar como “inatividade de doença” se A e B são checados “Não”, e C até H forem checados “Não” ou “Informação não avaliada”.
1. Inatividade de doença? ☐ Sim ☐ Não Se “Sim”, responder abaixo.

DOCUMENTANDO SEGUIMENTO
1. Data de início da doença ou reativação (dd/mm/aaaa): _____
2. Data em que ficou inativo (dd/mm/aaaa): _____
3. Data em que foi suspensa medicação (dd/mm/aaaa): _____
5. Data da última visita em inatividade e sem medicação (dd/mm/aaaa): _____
6. Data em que o paciente reativou (dd/mm/aaaa): _____

Anexo 4

Planilhas de dados

PLANILHA DE DADOS 1
Dados demográficos, clínicos e laboratoriais de todos os pacientes

Paciente	ID	Sexo	DN	1ª_Cons	Últ_Cons	SUBTIPO DE ARTRITE							EXAMES				
						OligP	OligE	P_FR-	P_FR+	Sist	Psor	ARE	Outra	AAN	FR	HLA-B27	Uveíte
1	KCMS	F	15/10/1990	09/10/2001	25/10/2005	não	não	sim	não	não	não	não	não	não	não	NA	não
2	LHZ	M	02/10/1992	23/03/2002	20/09/2005	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	NA	NA	não
3	TRR	F	07/09/1998	23/07/2002	16/08/2005	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	NA	não
4	TCMR	F	29/04/1998	02/08/2001	11/05/2003	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	NA	não
5	SNK	F	18/03/1999	03/07/2003	10/05/2005	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	NA	não
6	GB	F	07/05/2000	20/11/2001	07/06/2005	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	NA	não
7	BBB	F	31/10/1986	06/11/2001	25/10/2005	não	não	sim	não	não	não	não	não	não	não	NA	não
8	HDB	M	16/09/1996	21/12/2004	06/12/2005	não	não	não	não	não	não	sim	não	não	sim	sim	não
9	MJSN	F	04/02/1995	22/07/2003	29/11/2005	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	NA	não
10	PPV	F	01/02/1993	25/04/2000	19/07/2005	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	NA	não
11	AG	F	15/09/1985	26/08/1999	26/09/2005	não	não	sim	não	não	não	não	não	sim	não	NA	não
12	VSP	F	06/02/1997	31/10/2000	01/03/2005	sim	não	não	não	não	não	não	não	sim	não	NA	não
13	VHGA	M	12/09/1989	12/04/2000	22/11/2005	não	não	não	não	não	não	sim	não	não	sim	não	não
14	CMS	F	19/08/1993	04/07/2000	11/01/2005	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	NA	sim
15	RB	M	15/04/1991	02/05/2000	29/11/2005	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	NA	não
16	GF	F	04/08/1994	22/05/2001	14/05/2004	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	NA	NA	não
17	HLS	M	29/04/1988	06/07/2000	18/02/2005	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	NA	não
18	EANP	M	08/10/1991	28/11/2000	27/09/2005	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	NA	não
19	PROS	F	24/11/1993	15/05/2001	15/04/2003	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	NA	não
20	TLP	M	10/08/1995	24/10/2000	20/09/2001	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	NA	não
21	JC	F	22/12/1988	14/11/2000	08/11/2005	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	NA	não
22	PRBS	M	15/08/1993	15/05/2001	25/10/2005	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	NA	não
23	JGG	F	28/08/1995	13/01/1998	29/02/2000	não	não	não	não	sim	não	não	não	não	não	NA	não
24	BAM	M	06/10/1997	02/12/1999	22/03/2005	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	NA	não

(continua)

Continuação

PLANILHA DE DADOS 1
Dados demográficos, clínicos e laboratoriais de todos os pacientes

Paciente	ID	Sexo	DN	1ª Cons	Últ Cons	SUBTIPO DE ARTRITE						EXAMES					
						OligP	OligE	P FR-	P FR+	Sist	Psor	ARE	Outra	AAN	FR	HLA-B27	Uveíte
25	RP	M	16/01/1989	07/02/2000	31/08/2004	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	NA	não
26	VCR	M	20/04/1989	22/09/1998	12/07/2005	não	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	NA	não
27	SMS	F	19/03/1987	30/09/1997	25/11/2005	não	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não
28	FYRP	F	31/07/1994	18/11/1997	07/10/2005	não	sim	não	não	não	não	não	não	NA	não	NA	não
29	RCB	F	03/02/1993	05/01/2000	08/11/2005	não	não	não	não	sim	não	não	não	sim	não	NA	não
30	GSO	M	17/03/1989	18/06/1998	21/11/2005	não	não	não	não	não	não	sim	não	não	não	sim	sim
31	VMMM	F	15/09/1989	26/05/1995	13/05/2005	não	não	não	não	sim	não	não	não	não	não	NA	não
32	ELCS	M	25/12/1984	22/11/1994	15/03/2000	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	NA	não
33	AGC	F	09/03/1986	29/03/1994	26/06/2001	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	NA	não
34	MF	F	12/10/1987	21/02/1995	12/06/2001	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	NA	não
35	ECG	F	03/08/1986	21/06/1994	01/02/2005	não	não	não	não	sim	não	não	não	não	não	NA	não
36	TASB	M	14/05/1992	18/10/1994	16/05/2000	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	NA	não
37	LZ	M	17/04/1987	29/03/1994	08/02/2000	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	NA	não
38	GFG	M	18/08/1995	26/09/2002	24/11/2005	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	NA	não
39	DS	F	13/09/1985	26/06/1995	07/04/1998	não	não	não	não	sim	não	não	não	não	não	NA	não
40	TCP	F	04/05/1995	03/09/1996	05/02/2002	não	não	não	não	sim	não	não	não	não	não	NA	não
41	JRB	F	23/06/1989	02/07/1996	14/10/2005	não	não	sim	não	não	não	não	não	não	não	NA	não
42	TRP	F	05/03/1992	08/02/1995	10/02/2004	não	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	NA	não
43	EEAG	M	08/02/1989	17/12/1990	29/02/2000	não	não	não	não	sim	não	não	não	não	não	NA	não
44	ELP	F	03/06/1979	16/01/1991	19/03/1996	não	não	sim	não	não	não	não	não	não	não	NA	NA
45	MRMM	M	29/09/1979	13/08/1991	12/05/2005	não	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	NA	sim
46	ICS	M	06/09/1978	14/02/1989	21/03/2002	não	não	não	não	sim	não	não	não	não	não	NA	não
47	JAFI	M	24/10/1992	10/12/1996	11/09/2001	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	NA	não
48	LMS	F	01/08/1990	22/07/1997	28/11/2000	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	NA	não

(continua)

Continuação

PLANILHA DE DADOS 1
Dados demográficos, clínicos e laboratoriais de todos os pacientes

Paciente	ID	Sexo	DN	1ª Cons	Últ Cons	SUBTIPO DE ARTRITE						EXAMES					
						OligP	OligE	P FR-	P FR+	Sist	Psor	ARE	Outra	AAN	FR	HLA-B27	Uveíte
49	DCMP	F	15/06/1990	27/05/1997	06/08/2002	não	não	sim	não	não	não	não	não	não	não	NA	não
50	JPV	F	09/05/1986	08/10/1996	18/11/2003	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	NA	não
51	PAC	F	09/06/1996	14/11/2000	08/12/2005	não	não	sim	não	não	não	não	não	não	não	NA	não
52	JEGM	M	05/07/1987	23/04/2001	08/12/2005	não	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	NA	não
53	RMD	F	06/08/1998	19/11/2003	21/12/2005	não	não	sim	não	não	não	não	não	não	não	NA	não
54	MMFG	F	26/09/1991	26/11/2004	07/12/2005	não	não	não	sim	não	não	não	não	não	sim	NA	não
55	TTPS	F	31/12/1993	02/12/2004	07/12/2005	não	não	sim	sim	não	não	não	não	sim	sim	NA	não
56	JIB	M	26/11/1991	29/05/2003	06/09/2005	não	sim	não	não	não	não	não	não	não	NA	NA	não
57	JPS	F	15/10/1999	25/04/2003	30/04/2004	sim	não	não	não	não	não	não	não	sim	não	NA	não
58	MV	M	26/09/1999	21/01/2003	07/06/2005	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	NA	não
59	IDR	M	25/03/2002	06/05/2003	30/11/2004	não	não	não	não	sim	não	não	não	não	não	NA	não
60	JHSS	M	16/12/1998	04/07/2002	22/11/2005	não	não	não	não	sim	não	não	não	não	NA	NA	não
61	DRM	F	04/04/1994	06/04/2004	25/10/2005	sim	não	não	não	não	não	não	não	sim	não	NA	não
62	AFA	M	06/08/1997	12/12/2004	19/12/2005	não	não	não	não	sim	não	não	não	não	não	NA	não
63	JPAS	M	30/04/1999	21/01/2003	16/08/2005	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	NA	não
64	SEMJ	M	14/05/1998	27/07/2003	30/08/2005	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	NA	não
65	DATT	M	14/06/1995	21/07/2004	21/10/2005	não	não	não	não	não	não	sim	não	não	não	sim	não
66	JOP	M	24/10/1994	04/05/2004	07/06/2005	sim	não	não	não	não	não	não	não	sim	não	NA	não
67	APLF	F	20/12/2000	23/09/2004	27/10/2005	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	NA	não
68	WSPJ	M	13/12/2002	18/03/2004	01/11/2005	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	NA	não
69	LSR	M	24/01/2000	18/05/2004	25/10/2005	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	NA	não
70	JPM	M	28/01/1999	02/12/2003	17/11/2005	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	NA	não
71	PMMM	F	22/01/2001	26/02/2004	21/06/2005	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	NA	não
72	TCC	M	21/11/1992	09/12/2003	25/10/2005	não	não	não	não	não	não	não	sim	não	sim	NA	não

(continua)

Continuação

PLANILHA DE DADOS 1
Dados demográficos, clínicos e laboratoriais de todos os pacientes

Paciente	ID	Sexo	DN	1ª Cons	Últ Cons	SUBTIPO DE ARTRITE						EXAMES					
						OligP	Olige	P FR-	P FR+	Sist	Psor	ARE	Outra	AAN	FR	HLA-B27	Uveíte
73	GMS	M	05/09/1996	03/02/2004	08/11/2005	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	sim	não
74	EJM	M	29/10/1995	16/03/2004	22/11/2005	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	sim	sim
75	SFS	F	14/07/1990	04/08/2004	30/09/2005	não	não	sim	não	não	não	não	não	não	não	sim	não
76	MAO	M	14/03/1997	25/08/2003	14/06/2005	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	sim	sim
77	EAD	F	24/11/1994	21/09/2004	04/10/2005	sim	não	não	não	não	não	não	não	sim	não	não	não
78	LFNS	M	06/10/1992	29/07/2004	22/11/2005	sim	não	não	não	não	não	não	não	NA	não	não	não
79	VAM	F	24/03/1980	14/09/1993	25/04/2000	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não
80	AAR	F	10/01/1983	10/08/1993	24/10/1995	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não
81	AJA	M	16/02/1974	06/07/1988	01/08/2005	não	não	não	não	não	não	não	sim	não	sim	não	não
82	VTS	M	15/11/1977	23/06/1986	25/05/2005	não	não	sim	não	não	não	não	não	não	não	sim	sim
83	HAA	M	15/09/1995	11/03/1997	03/05/2005	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não
84	GSD	M	05/11/1984	17/09/1986	02/08/1994	não	não	não	não	sim	não	não	não	não	não	não	não
85	CRR	F	19/10/1984	15/01/1988	16/12/2003	sim	não	não	não	não	não	não	não	NA	não	não	não
86	ARS	M	01/01/1989	03/02/1998	05/04/2005	sim	não	não	não	não	não	não	não	NA	não	não	não
87	JRR	M	04/10/1981	17/06/1987	22/03/1993	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não
88	SLO	M	21/02/1984	13/12/1992	27/09/1994	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não
89	DATS	M	04/01/1985	01/04/1992	27/06/2005	não	não	não	não	sim	não	não	não	não	não	não	não
90	MCPC	M	13/04/1992	17/08/1993	08/02/2000	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não
91	TABM	M	06/06/1986	09/02/1993	19/04/1999	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não
92	MBD	F	06/08/1997	16/07/2002	18/10/2005	sim	não	não	não	não	não	não	não	sim	não	não	não
93	BMD	M	28/04/1996	17/09/2002	16/01/2005	não	não	não	não	não	não	sim	não	não	NA	sim	não
94	ITD	M	02/09/1997	26/02/2004	10/11/2005	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	NA	não
95	KNC	F	10/10/1992	24/03/1999	01/06/2001	sim	não	não	não	não	não	não	não	sim	não	NA	não
96	GAS	F	30/04/1990	11/04/2000	27/11/2001	sim	não	não	não	não	não	não	não	NA	NA	NA	não

(continua)

Continuação

PLANILHA DE DADOS 1
Dados demográficos, clínicos e laboratoriais de todos os pacientes

Paciente	ID	Sexo	DN	1ª_Cons	Últ_Cons	SUBTIPO DE ARTRITE							EXAMES				
						OligP	OligE	P_FPR-	P_FPR+	Sist	Psor	ARE	Outra	AAN	FR	HLA-B27	Uveíte
97	LFS	F	17/03/1991	11/07/2000	18/09/2003	não	não	sim	não	não	não	não	não	sim	não	NA	não
98	JJS	F	17/12/1988	16/09/1997	15/05/2001	não	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	NA	não
99	FAPM	M	04/04/1986	20/05/1997	20/06/2000	sim	não	não	não	não	não	não	não	NA	não	NA	não
100	PCCV	M	01/11/1989	25/09/1997	18/02/1999	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	NA	NA	não
101	MAR	M	23/08/1982	19/04/1994	30/01/1996	não	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não
102	VAT	F	18/04/1983	02/02/1993	18/02/1994	sim	não	não	não	não	não	não	não	NA	não	NA	não
103	BAL	F	14/09/1989	10/03/1992	19/03/1996	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	NA	não
104	LDVC	M	03/02/1987	29/03/1989	23/04/1996	não	não	não	não	não	não	não	sim	não	sim	NA	sim
105	FCML	F	05/02/1981	10/11/1992	08/11/1994	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	NA	não
106	MPA	F	12/02/1987	17/03/1992	04/10/1994	não	não	não	não	sim	não	não	não	não	não	NA	não
107	ARC	M	22/05/1983	19/10/1989	17/06/1997	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	NA	não
108	FCA	F	07/01/1985	19/05/1987	08/08/1991	não	não	não	não	não	não	não	sim	não	sim	NA	não

ID = Identificação
DN = data de nascimento
1ª Cons = primeira consulta
Últ Cons = Última consulta
OligP = Oligoarticular persistente
OligE = Oligoarticular estendida
P FR- = Poliarticular FR negativo

P FR+ = Poliarticular FR positivo
Sist = artrite sistêmica
Psor = artrite psoriásica
ARE = artrite relacionada a entesite
Outra = outras artrites ou artrite não classificável
NA = Não avaliado

(continua)

Continuação

PLANILHA DE DADOS 1
Dados demográficos, clínicos e laboratoriais de todos os pacientes

Paciente	AINH	Pred	Metil	MTX	SSZ	MEDICAÇÃO					Biol	Tuve	HCQ	Ca	VitD	AcFol	Inf	N_Inf
						Ciclo	Aza	Lefl										
1	sim	sim	não	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	sim	sim	5	
2	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	sim	1	
3	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	0	
4	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	sim	2	
5	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	sim	2	
6	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	0	
7	sim	sim	não	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	sim	sim	não	0	
8	sim	não	não	não	sim	sim	não	não	não	não	sim	não	não	não	não	sim	1	
9	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	sim	sim	sim	não	sim	7	
10	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	0	
11	sim	sim	não	sim	não	não	não	não	não	não	não	sim	sim	sim	sim	não	0	
12	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	sim	4	
13	sim	sim	não	sim	sim	sim	não	não	não	não	não	sim	não	não	não	sim	1	
14	sim	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	sim	4	
15	sim	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	sim	5	
16	sim	sim	não	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	sim	sim	7	
17	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	0	
18	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	0	
19	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	0	
20	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	0	
21	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	0	
22	sim	não	não	sim	não	não	sim	sim	não	não	não	não	não	não	não	sim	16	
23	sim	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	0	
24	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	sim	3	

(continua)

Continuação

PLANILHA DE DADOS 1
Dados demográficos, clínicos e laboratoriais de todos os pacientes

Paciente	AINH	Pred	Metil	MTX	SSZ	MEDICAÇÃO					Biol	Tuve	HCQ	Ca	VitD	AcFol	Inf	N_Inf
						Ciclo	Aza	Lefl										
25	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	sim	2	
26	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	sim	não	não	não	não	0	
27	sim	não	não	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	sim	sim	2	
28	sim	sim	não	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	sim	sim	6	
29	sim	sim	não	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	sim	não	0	
30	sim	não	não	sim	sim	não	não	não	não	sim	sim	não	não	não	sim	sim	29	
31	sim	não	não	sim	sim	não	não	não	não	não	não	não	sim	sim	sim	não	0	
32	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	0	
33	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	0	
34	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	0	
35	sim	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	0	
36	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	0	
37	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	0	
38	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	sim	1	
39	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	0	
40	sim	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	sim	sim	não	não	0	
41	sim	sim	não	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	sim	sim	sim	não	0	
42	sim	sim	não	sim	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	sim	não	0	
43	sim	sim	não	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	sim	sim	não	não	0	
44	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	0	
45	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	sim	não	não	não	0	
46	sim	não	não	não	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	0	
47	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	sim	não	sim	não	0	
48	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	sim	2	
																não	0	

(continua)

Continuação

PLANILHA DE DADOS 1
Dados demográficos, clínicos e laboratoriais de todos os pacientes

Paciente	AINH	Pred	Metil	MTX	SSZ	Ciclo	MEDICAÇÃO					Biol	Tuve	HCQ	Ca	VitD	AcFol	Inf	N_Inf
							Aza	Leffl											
49	sim	não	não	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	sim	sim	não	0	
50	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	0	
51	sim	sim	não	sim	não	não	não	sim	sim	sim	sim	não	não	não	não	sim	não	0	
52	sim	sim	não	sim	sim	sim	sim	não	não	sim	sim	não	não	não	não	sim	não	0	
53	sim	sim	sim	sim	não	não	não	não	não	sim	sim	não	não	não	não	sim	não	0	
54	sim	sim	não	sim	não	não	não	não	não	sim	sim	não	não	não	não	sim	não	0	
55	sim	não	não	sim	não	não	não	não	não	sim	sim	não	não	não	não	sim	não	0	
56	sim	sim	não	sim	não	não	não	não	não	não	sim	não	não	não	não	sim	não	0	
57	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	sim	1	
58	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	0	
59	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	0	
60	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	sim	2	
61	sim	não	não	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	sim	sim	3	
62	sim	sim	não	sim	não	não	não	não	não	sim	sim	não	não	não	sim	sim	não	0	
63	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	0	
64	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	sim	1	
65	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	0	
66	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	0	
67	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	0	
68	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	0	
69	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	0	
70	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	0	
71	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	0	
72	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	0	

(continua)

Continuação

PLANILHA DE DADOS 1
Dados demográficos, clínicos e laboratoriais de todos os pacientes

Paciente	AINH	Pred	Metil	MTX	SSZ	Ciclo	MEDICAÇÃO					Tuve	HCQ	Ca	VitD	AcFol	Inf	N_Inf
							Aza	Lefl	Biol									
73	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	0	
74	sim	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	sim	sim	não	não	não	não	0	
75	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	0	
76	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	sim	sim	não	não	não	não	0	
77	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	sim	1	
78	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	0	
79	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	0	
80	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	sim	1	
81	sim	sim	não	sim	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	0	
82	sim	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	sim	sim	não	sim	não	não	0	
83	sim	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	0	
84	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	0	
85	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	0	
86	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	0	
87	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	0	
88	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	0	
89	sim	sim	sim	sim	não	sim	não	sim	sim	não	não	sim	sim	sim	sim	sim	1	
90	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	0	
91	sim	sim	não	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	0	
92	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	0	
93	sim	sim	não	sim	sim	não	não	não	não	não	não	sim	sim	sim	sim	sim	11	
94	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	0	
95	sim	não	não	sim	não	não	não	não	sim	não	não	não	não	não	sim	sim	2	
96	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	0	

(continua)

Continuação

PLANILHA DE DADOS 1
Dados demográficos, clínicos e laboratoriais de todos os pacientes

Paciente	AINH	Pred	Metil	MTX	SSZ	Ciclo	MEDICAÇÃO					Ca	VitD	AcFol	Inf	N_Inf
							Aza	Lefl	Biol	Tuve	HCQ					
97	sim	sim	não	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	sim	não	0
98	sim	não	não	sim	não	não	não	não	não	não	sim	não	não	sim	sim	3
99	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	0
100	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	0
101	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	0
102	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	0
103	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	0
104	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	sim	não	não	não	não	não	0
105	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	0
106	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	0
107	sim	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	sim	sim	1
108	sim	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	0

AINH = antiinflamatório não hormonal
Pred = prednisona oral
Metil = metilprednisolona
MTX = metotrexato
SSZ = sulfassalazina
Ciclo = ciclosporina
Aza = azatioprina
Lefl = leflunomide

Biol = biológicos
Tuve = tratamento tópico para uveíte
HCQ = hidroxicloroquina
Ca = cálcio
VitD = vitamina D
AcFoli = Ácido fólico
Inf = infiltração intra-articular
N_Inf = número de infiltrações

PLANILHA DE DADOS 2

Pacientes que atingiram inatividade de doença

N Paciente	ID	DN	1ª_Cons	Últ_Cons	1ª INATIVACÃO			2ª INATIVACÃO		
					1ª_DataInat	SuspMed	InatMed	DataReat	2ª_DataInat	SuspMed
1	1	KCMS	15/10/1990	09/10/2001	25/10/2005	06/05/2003				
2	2	LHZ	02/10/1992	23/03/2002	20/09/2005	13/12/2002				
3	3	TRR	07/09/1998	23/07/2002	16/08/2005	16/08/2005				
4	4	TCMR	29/04/1998	02/08/2001	11/05/2003	08/10/2002	11/05/2003			
5	6	GB	07/05/2000	20/11/2001	07/06/2005	14/05/2002	16/11/2003	12/04/2004	13/07/2004	09/11/2004
6	7	BBB	31/10/1986	06/11/2001	25/10/2005	07/05/2002				
7	9	MJSN	04/02/1995	22/07/2003	29/11/2005	21/10/2003		14/09/2004		
8	12	VSP	06/02/1997	31/10/2000	01/03/2005	16/01/2001	01/03/2005			
9	13	VHGA	12/09/1989	12/04/2000	22/11/2005	15/05/2000	15/11/2001	11/11/2003		
10	17	HLS	29/04/1988	06/07/2000	18/02/2005	30/01/2001	19/02/2002	13/08/2002	03/12/2002	18/02/2003
11	18	EANP	08/10/1991	28/11/2000	27/09/2005	30/01/2001	27/09/2005			
12	19	PROS	24/11/1993	15/05/2001	15/04/2003	30/10/2001	15/04/2003			
13	20	TLP	10/08/1995	24/10/2000	20/09/2001	28/11/2000	28/09/2004	22/03/2005		
14	21	JC	22/12/1988	14/11/2000	08/11/2005	24/07/2001	08/11/2005			
15	23	JGG	28/08/1995	13/01/1998	29/02/2000	14/07/1998	29/02/2000			
16	24	BAM	06/10/1997	02/12/1999	22/03/2005	13/02/2001	22/03/2005			
17	25	RP	16/01/1989	07/02/2000	31/08/2004	23/04/2002	31/08/2004			
18	26	VCR	20/04/1989	22/09/1998	12/07/2005	04/03/1999	15/12/1999	15/02/2000	28/03/2000	25/07/2000
19	27	SMS	19/03/1987	30/09/1997	25/11/2005	23/07/2002		16/09/2003	23/03/2004	
20	28	FYRP	31/07/1994	18/11/1997	07/10/2005	21/06/1999		25/07/2000	06/02/2001	
21	29	RCB	03/02/1993	05/01/2000	08/11/2005	02/07/2002	08/11/2005			
22	32	ELCS	25/12/1984	22/11/1994	15/03/2000	12/11/1996	15/03/2000			
23	33	AGC	09/03/1986	29/03/1994	26/06/2001	11/07/1995	26/06/2001			
24	34	MF	12/10/1987	21/02/1995	12/06/2001	21/02/1995	12/06/2001			

(continua)

PLANILHA DE DADOS 2

Pacientes que atingiram de inatividade de doença

N	Paciente	ID	DN	1ª Cons	Últ Cons	1ª INATIVACÃO				2ª INATIVACÃO			
						1ª DataInat	SuspMed	InatMed	DataReat	2ª DataInat	SuspMed	2ª DataInat	SuspMed
25	35	ECG	03/08/1986	21/06/1994	01/02/2005	05/11/1996	05/11/1996	15/07/2004	15/07/2004	01/02/2005		01/02/2005	01/02/2005
26	36	TASB	14/05/1992	18/10/1994	16/05/2000	14/03/1995	14/03/1995	16/03/2000					
27	38	GFG	18/08/1995	26/09/2002	24/11/2005	22/07/2003	22/03/2005	24/11/2005					
28	39	DS	13/09/1985	26/06/1995	07/04/1998	25/07/1995	13/02/1996	07/04/1998					
29	40	TCP	04/05/1995	03/09/1996	05/02/2002	03/12/1996	10/02/1998	05/02/2002					
30	41	JRB	23/06/1989	02/07/1996	14/10/2005	04/08/1998			05/02/2001	21/05/2002		01/07/2003	
31	42	TRP	05/03/1992	08/02/1995	10/02/2004	22/01/2002	23/04/2002	10/02/2004					
32	43	EEAG	08/02/1989	17/12/1990	29/02/2000	30/07/1991	03/09/1991	10/07/1993	10/07/1993	16/11/1993		17/05/1994	
33	45	MRMM	29/09/1979	13/08/1991	12/05/2005	05/09/2002	27/02/2003	12/05/2005					
34	46	ICS	06/09/1978	14/02/1989	21/03/2002	10/12/1991	15/09/1992	09/03/1993	20/07/1993	19/08/1996			
35	47	JAFL	24/10/1992	10/12/1996	11/09/2001	03/02/1998	15/04/1999	11/09/2001					
36	49	DCMP	15/06/1990	27/05/1997	06/08/2002	24/07/2001	05/02/2002	06/08/2002					
37	50	JPV	09/05/1996	08/10/1996	18/11/2003	24/10/2000	27/08/2001	18/11/2003					
38	59	IDR	25/03/2002	06/05/2003	30/11/2004	01/07/2003	27/04/2004	30/11/2004					
39	63	JPAS	30/04/1999	21/01/2003	16/08/2005	20/07/2004	25/01/2005	16/08/2005					
40	64	SEMJ	14/05/1998	27/07/2003	30/08/2005	16/11/2004							
41	70	JPM	28/01/1999	02/12/2003	17/11/2005	18/01/2005	18/01/2005	17/11/2005					
42	73	GMS	05/09/1996	03/02/2004	08/11/2005	18/01/2005							
43	83	HAA	15/09/1995	11/03/1997	03/05/2005	30/06/1998	15/02/2000	03/05/2005					
44	84	GSD	05/11/1984	17/09/1986	02/08/1994	08/12/1986	26/01/1987	15/02/1992	15/08/1992	02/02/1993			
45	85	CRR	19/10/1984	15/01/1988	16/12/2003	07/06/1988	13/09/1988	16/12/2003					
46	86	ARS	01/01/1989	03/02/1998	05/04/2005	22/04/2003	22/04/2003	05/04/2005					
47	87	JRR	04/10/1981	17/06/1987	22/03/1993	15/08/1987	27/10/1987	12/05/1992					
48	88	SLO	21/02/1984	13/12/1992	27/09/1994	06/04/1993	06/04/1993	27/09/1994					

(continua)

Continuação

PLANILHA DE DADOS 2
Pacientes que atingiram inatividade de doença

N	Paciente	ID	DN	1ª Cons	Últ Cons	1ª INATIVACÃO			2ª INATIVACÃO		
						1ª_Datalnat	SuspMed	InatMed	DataReat	2ª_Datalnat	SuspMed
49	89	DATS	04/01/1985	01/04/1992	27/06/2005	20/02/2001			28/05/2002	20/02/2004	
50	90	MCPC	13/04/1992	17/08/1993	08/02/2000	30/11/1993	21/06/1994	08/02/2000			
51	91	TABM	06/06/1986	09/02/1993	19/04/1999	25/10/1994	14/02/1996	19/04/1999			
52	92	MBD	06/08/1997	16/07/2002	18/10/2005	10/03/2003	10/03/2003	18/10/2005			
53	97	LFS	17/03/1991	11/07/2000	18/09/2003	15/05/2001	07/06/2001	18/09/2003			
54	100	PCCV	01/11/1989	25/09/1997	18/02/1999	28/04/1998					
55	103	BAL	14/09/1989	10/03/1992	19/03/1996	23/06/1992	23/06/1992	19/03/1996			
56	106	MPA	12/02/1987	17/03/1992	04/10/1994	27/10/1992	04/10/1994				
57	107	ARC	22/05/1983	19/10/1989	17/06/1997	07/05/1991	07/05/1991	17/06/1997			

N = número de pacientes
ID = identificação
DN = data de nascimento
1ª Cons = primeira consulta
Últ Cons = Última consulta
1ª_Datalnat = 1ª data em que ficou inativo
SuspMed = data em que suspendeu a medicação
InatMed = data até quando ficou inativo sem medicação
DataReat = data em que reativou
2ª_Datalnat = 2ª data em que ficou inativo

(continua)

Continuação

PLANILHA DE DADOS 2
Pacientes que atingiram inatividade de doença

N	Paciente	2ª INATIVACÃO		3ª INATIVACÃO			4ª INATIVACÃO				
		InatMed	DataReat	3ª_Datalnat	SuspMed	InatMed	DataReat	4ª_Datalnat	SuspMed	InatMed	DataReat
1	1										
2	2										
3	3										
4	4										
5	6		07/06/2005								
6	7										
7	9										
8	12										
9	13										
10	17		18/02/2005								
11	18										
12	19										
13	20										
14	21										
15	23										
16	24										
17	25										
18	26		12/07/2005								
19	27										
20	28		10/09/2002	01/02/2005							13/09/2005
21	29										
22	32										
23	33										
24	34										

(continua)

PLANILHA DE DADOS 2
Pacientes que atingiram inatividade de doença

N	Paciente	2ª INATIVACÃO		3ª INATIVACÃO			4ª INATIVACÃO				
		InatMed	DataReat	3ª_Datalnat	SuspMed	InatMed	DataReat	4ª_Datalnat	SuspMed	InatMed	DataReat
25	35										
26	36										
27	38										
28	39										
29	40										
30	41	14/10/2005									
31	42										
32	43	16/08/1998	27/09/1994	07/05/1996	21/01/1997	26/08/1997	26/08/1997	19/05/1998	19/05/1998	29/02/2000	16/08/1998
33	45										
34	46										
35	47										
36	49										
37	50										
38	59										
39	63										
40	64										
41	70										
42	73										
43	83										
44	84										
45	85										
46	86										
47	87										
48	88										

(continua)

Continuação

PLANILHA DE DADOS 2
Pacientes que atingiram inatividade de doença

N	Paciente	2ª INATIVACÃO		3ª INATIVACÃO			4ª INATIVACÃO				
		InatMed	DataReat	3ª_Datalnat	SuspMed	InatMed	DataReat	4ª_Datalnat	SuspMed	InatMed	DataReat
49	89										
50	90										
51	91										
52	92										
53	97										
54	100										
55	103										
56	106										
57	107										

N = número de pacientes

ID = identificação

InatMed = data até quando ficou inativo sem medicação

DataReat = data em que reativou

3ª_Datalnat = 3ª data em que ficou inativo

4ª_Datalnat = 4ª data em que ficou inativo