



Renata Campos Capela

**EQUIVALÊNCIA MÉTRICA DO *DISEASE ACTIVITY*
SCORE (DAS28) E *JUVENILE ARTHRITIS*
DISEASE ACTIVITY SCORE (JADAS) NA ARTRITE
IDIOPÁTICA JUVENIL**

Orientadora: Prof^a Adj. Claudia Saad Magalhães

Botucatu

2012



Renata Campos Capela

**EQUIVALÊNCIA MÉTRICA DO *DISEASE ACTIVITY*
SCORE (DAS 28) E *JUVENILE ARTHRITIS*
DISEASE ACTIVITY SCORE (JADAS) NA ARTRITE
IDIOPÁTICA JUVENIL**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, para a obtenção do título de Doutor em Saúde Coletiva

Orientadora: Prof^a Adj. Claudia Saad Magalhães

Botucatu

2012

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO DE AQUIS. E TRAT. DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: **SULAMITA SELMA CLEMENTE COLNAGO**

Capela, Renata Campos.

Equivalência métrica do *Disease Activity Score (DAS 28)* e *Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS)* na artrite idiopática juvenil / Renata Campos Capela. – Botucatu : [s.n.], 2012

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Claudia Saad Magalhães

Capes: 40101142

1. Artrite idiopática juvenil. 2. Artrite reumatoide.

Palavras-chave: Artrite idiopática juvenil; Artrite reumatoide; DAS 28; JADAS.

*Ao meu querido pai, que do
céu olha por mim, e a minha
querida mãe, pelo amor e incentivos
incondicionais, dedico este trabalho.*

AGRADECIMENTOS

À Deus, força infinita que rege o Universo e a minha vida.

Ao meu querido marido, José Eduardo Capela pelo amor e apoio e aos meus filhos José Eduardo e Gabriel por me acompanharem na concretização deste sonho tendo como base a verdade, a dedicação e a fé.

À Profa Dra Claudia Saad Magalhães pela orientação, confiança e pela oportunidade. Foi um privilégio ter sido sua aluna e poder compartilhar dos seus ensinamentos. Sou imensamente grata pelo aprendizado constante e amizade.

As pediatras Juliana de Oliveira Sato e Taciana A. P. Fernandes pela participação na avaliação dos pacientes que fizeram parte deste estudo e acompanhamento dos mesmos durante todo o ensaio clínico.

Aos meus queridos amigos do Laboratório Experimental de Pediatria Regina Moretto, Cristina Fortes, Paulo Dionízio e Alvina Franco pela amizade e convivência harmoniosa que sempre tivemos. Em especial agradeço a minha querida amiga Regina que não só dividiu comigo o trabalho no laboratório, mas também dividiu momentos de alegrias e dificuldades, sonhos e esperanças, a minha eterna gratidão.

Ao prof. José Eduardo Corrente por realizar a análise dos resultados deste estudo sempre com muita paciência e dedicação.

As crianças que fizeram parte deste estudo e aos seus pais pela confiança, compreensão e participação ativa, fundamentais para a obtenção dos bons resultados.

As funcionárias do Ambulatório de Pediatria, em especial Rosa e Lúcia pela colaboração constante, sempre com muita dedicação, às crianças deste estudo.

Aos funcionários do Depto de Pediatria Fabiano, Paulo e Adriana pelo auxílio prestado durante o desenvolvimento deste trabalho.

A todas as pessoas que de maneira direta ou indireta, contribuíram para a realização deste estudo.

Resumo

Introdução: A atividade da artrite pode ser avaliada por diferentes instrumentos. Na Artrite Reumatóide (AR) o *Disease Activity Score* (DAS 28) e na Artrite Idiopática Juvenil (AIJ) o *Juvenile Arthritis Disease Activity Score* (JADAS) são utilizados na prática.

Objetivo: Explorar a equivalência de medidas contínuas de atividade, o DAS 28 e as 3 versões do JADAS, pontuando 71, 27 e 10 articulações, em portadores de AIJ.

Método: Análise secundária de um ensaio clínico, testando o abatacepte em AIJ poliarticular, foi conduzida em 8 sujeitos durante 178 visitas, registrando-se a contagem articular, avaliação global pelo médico em escala analógica visual 0-10 (VAS-MD), avaliação global pelos pacientes/pais (VAS- P) e velocidade de hemossedimentação (VHS) normatizada para escala de 0-100. A comparação longitudinal foi por ANOVA ou modelo ajustado Gama. As observações pareadas entre o DAS 28 e JADAS 71, 27 e 10, respectivamente, foram analisadas por regressão linear após conversão logarítmica (ln). Medidas secundárias de desfecho da artrite como a capacidade funcional por meio do questionário "*Childhood Health Assessment Questionnaire*" (CHAQ), qualidade do sono por meio do Questionário de Hábitos do sono, limitação de atividades, peso, altura e adequação pondero-estatural foram avaliados de forma descritiva durante todas as visitas.

Resultados: As observações longitudinais das medidas primárias e secundárias de desfecho da artrite apresentaram diferença estatística entre a primeira e a segunda visita comparada as demais num total de 30 visitas e período de observação até 5 anos. As observações longitudinais indicaram

diferença significativa nos parâmetros DAS 28, JADAS 71, 27 e 10, VAS-MD, VAS-P entre as primeiras duas visitas do estudo original quando 5 atingiram a resposta ACR-Pedi 30 com melhora. A regressão linear para ajustamento do DAS 28 e JADAS resultou em fórmulas para conversão: $DAS\ 28 = 1.263 \times \ln(JADAS\ 71) - 1.267$ ($r^2=0.81$); $DAS\ 28 = 1.288 \times \ln(JADAS\ 27) - 1.297$ ($r^2=0.80$) e $DAS\ 28 = 1.285 \times \ln(JADAS\ 10) - 1.281$ ($r^2=0.76$).

Conclusão: O DAS 28 e JADAS 71, 27 e 10 são construtos distintos e não podem ser diretamente comparados, contudo observou-se a correlação e conversão métrica para aplicação durante a transição do adolescente.

Palavras-chave: artrite idiopática juvenil, artrite reumatóide, DAS 28, JADAS

Abstract

Background: Arthritis activity may be assessed by different tools. For Rheumatoid Arthritis (RA), *Disease Activity Score (DAS 28)* and for Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) the Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS), are both used in practice .

Objective: Explore equivalence of continuous measures of disease activity comparing DAS 28 and each of the 3 versions of JADAS based on 10-, 27- and 71- joint count, in patients with JIA.

Method: A secondary analysis of a randomized trial testing abatacept in polyarticular JIA was conducted. 178 assessments in 8 subjects were performed including standardized joint count, physician global assessment by Visual Analog Scale 0-10 (VAS-MD), global assessment by patients/parents (VAS-P) and erythrocyte sedimentation rate (ESR) normalized to 0-100 scale. Comparison by visit was done by ANOVA or gamma adjustment model. Paired observations of DAS 28 and JADAS 71-, 27- and 10-, respectively, were analysed by linear regression after logarithmic scale conversion (ln). Secondary outcome measures as functional capacity by CHAQ tool (*Childhood Health Assessment Questionnaire*), Sleep Habits Questionnaire, activity limitations, weight, length according to normative values were assessed by descriptive measures along all study visits.

Results: Longitudinal comparison of primary and secondary outcome measures resulted in significant difference among the first and second visits compared to the others making 30 visits until 5 years of long-term follow up. Longitudinal comparison by visit indicated significant difference in the first two visits of the original trial for the following parameters DAS 28, JADAS 71-, 27- and 10-,

VAS-MD, VAS-P, when 5 subject reached ACR-Pedi 30 improvement response. Linear regression for adjustment between DAS 28 and each JADAS version resulted in transforming formulae: $DAS\ 28 = 1.263 \times \ln(JADAS\ 71) - 1.267$ ($r^2=0.81$); $DAS\ 28 = 1.288 \times \ln(JADAS\ 27) - 1.297$ ($r^2=0.80$) e $DAS\ 28 = 1.285 \times \ln(JADAS\ 10) - 1.281$ ($r^2=0.76$).

Conclusion: DAS 28 and JADAS are distinct constructs that cannot be directly compared. However, scoring conversion may provide alternative use during transition follow up of youngsters with JIA.

Key Words: juvenile idiopathic arthritis, rheumatoid arthritis, DAS 28, JADAS

Lista de Abreviaturas e Siglas

ACR= American College of Rheumatology

ACR-Pedi 30= Conjunto de medidas indicando 30% de melhora da artrite

AIJ= Artrite Idiopática Juvenil

CHAQ= Childhood Health Assessment Questionnaire

CSHQ= Children's Sleep Habits Questionnaire

DAS= Disease Activity Score

DAS 28= Disease Activity Score (avaliação de 28 articulações)

DMARD= drogas modificadoras da atividade da artrite

ILAR= International League of Associations for Rheumatology

JADAS= Juvenile Arthritis Disease Score

JADAS 71= versão com 71 articulações

JADAS 27 = versão com 27 articulações

JADAS 10= versão com 10 articulações

PCR= proteína C reativa

VAS= escala analógica visual

VHS= velocidade de hemossedimentação

Sumário

Resumo

Abstract

Lista de Abreviaturas e siglas

| | |
|---|----|
| Introdução | 1 |
| Avaliação Funcional e da Qualidade de Vida | 5 |
| Avaliação do Crescimento e Desenvolvimento Físico | 7 |
| Objetivos | 9 |
| Sujeitos e Métodos | 10 |
| Sujeitos | 10 |
| Visitas válidas para coleta dos dados | 11 |
| Pontuação do JADAS | 12 |
| Pontuação do DAS 28 | 13 |
| Avaliação Funcional e da Qualidade de Vida | 13 |
| Questionário de Hábitos do Sono | 14 |
| Avaliação de Limitação de Atividades dos Pais | 14 |
| Avaliação do Crescimento e Desenvolvimento Físico | 15 |
| Análise Estatística | 15 |
| Resultados | 17 |
| Discussão | 28 |
| Conclusão | 31 |
| Referências Bibliográficas | 32 |
| Anexos | 38 |

INTRODUÇÃO

A Artrite Idiopática Juvenil (AIJ) é a doença reumática pediátrica mais freqüente, que ainda não tem cura, resultando em dor, incapacidade física e funcional com limitação das atividades diárias e que necessita de medicação de uso contínuo. A AIJ tem um curso crônico e grande variabilidade de desfechos, podendo evoluir para remissão espontânea ou ser refratária aos diversos tratamentos disponíveis, o que consiste atualmente um dos maiores desafios para os clínicos e investigadores^[1].

O diagnóstico é feito em crianças com manifestação da artrite antes dos 16 anos de idade, sendo esta definida como inchaço ou limitação de movimento das articulações acompanhado por calor, ou dor com duração maior que 6 semanas, após a exclusão de outras doenças. A etiologia é desconhecida, em decorrência disto recebe a denominação idiopática. A sua incidência varia de 1 a 22 por 100.000, com prevalência de 8 a 150 por 100.000, referida em um dos poucos relatos epidemiológicos populacionais publicados^[2]. Estimativas globais recentes indicam 2–20 casos por 100 000 habitantes e prevalência de 16–150 casos por 100 000 habitantes^[3].

A AIJ pode estar relacionada aos componentes ambientais e genéticos, com efeitos de múltiplos genes relacionados à imunidade e inflamação. Alguns supõem que a artrite possa ser desencadeada em indivíduos geneticamente predispostos submetidos a fatores como, estresse psicológico, níveis hormonais anormais, trauma e infecções bacterianas ou virais^[4].

Os subtipos de AIJ representam diversos fenótipos cujos descritores clínicos foram estabelecidos pela classificação da ILAR (*International League of Associations for Rheumatology*). Estes subtipos são definidos de acordo com o

número de articulações acometidas e também pelas manifestações extra-articulares tais como as oculares e sistêmicas. Estes subtipos compreendem a AIJ oligoarticular (<5 articulações), poliarticular (≥ 5 articulações), sistêmica, artrite relacionada com entesite, artrite psoriásica e a indiferenciada ou não classificável^[5]. O estudo das diferenças na patogênese da AIJ oligo, poliarticular e sistêmica auxilia no diagnóstico, prognóstico e classificação destes pacientes permitindo identificar novas estratégias terapêuticas adequadas para cada um dos subtipos^[6].

A avaliação da atividade da artrite é fundamental para a avaliação clínica em AIJ. A atividade da doença é mais intensa quanto maior for número de articulações comprometidas, podendo evoluir para dano articular e incapacidade física. O uso de índices quantitativos que levam em conta a contagem de articulações acometidas é o elemento fundamental para a avaliação da artrite. Além disso, a avaliação quantitativa é útil para comprovar a eficácia de tratamento anti-reumático em ensaios clínicos, assim como para monitorizar a atividade da artrite no dia a dia, ou definir o estado de remissão.

Há uma variedade de instrumentos para mensurar a atividade da artrite, como as escalas de avaliação global de atividade, escalas de dor, diferentes métodos de contagem articular, questionários de avaliação funcional, determinação laboratorial dos reagentes de fase aguda como a velocidade de hemossedimentação e a proteína C-reativa, assim como parâmetros mais genéricos como o nível de hemoglobina, contagem de glóbulos brancos, contagem de plaquetas, e dosagem de imunoglobulinas séricas. Entretanto, devido à variabilidade de apresentação e curso da AIJ, nenhuma destas

medidas isoladamente é capaz de mensurar a atividade da doença em todos os pacientes.

Para uma abordagem padronizada da AIJ, foi definido por meio de consenso entre especialistas, um conjunto de medidas chamadas essenciais para as mudanças de atividade mediante tratamento, tendo sido reconhecidas internacionalmente e por colegiados de especialistas, sendo atualmente citadas como ACR-Pedi por indicação do *American College of Rheumatology (ACR)*^[7]. Este conjunto é composto por 6 medidas: a avaliação global da atividade pelo médico em escala analógica visual de 0-10 cm, avaliação global do bem-estar pelos pais em escala analógica visual de 0-10 cm, contagem de articulações em atividade, contagem de articulações com limitação de movimentos sendo ambas caracterizadas pelo exame articular padronizado, avaliação funcional por meio de instrumento (*Childhood Health Assessment Questionnaire - CHAQ*)^[8,9] e uma medida laboratorial da atividade inflamatória, a velocidade de hemossedimentação (VHS). Tendo como base estas medidas, foram definidos os critérios de melhora na AIJ com 30%, 50% e 70% que caracterizam a mudança de status de atividade e são chamadas ACR Pedi 30, 50 ou 70, sendo, portanto um instrumento para avaliar a melhora clínica mediante intervenção. Entretanto, a natureza do cálculo não permite a avaliação quantitativa da atividade atual ou a comparação absoluta da resposta de um paciente com a de outro paciente. Além disso, não permite distinguir se a atividade de um grupo de pacientes é melhor que a de outro grupo de pacientes.

Um sistema de pontuação composto, desenvolvido em 1993 por van der Heijde, para adultos com AR, denominado *Disease Activity Score (DAS)*^[10].

utiliza quatro componentes para a avaliação absoluta da atividade da artrite que inclui a contagem de 44 articulações com edema, o índice articular de Ritchie, a VHS e a avaliação global de saúde, permitindo distinguir pacientes que estão ou não em remissão.

A versão simplificada (DAS 28)^[11] desenvolvida por Prevoo em 1995, combina informações do número de articulações dolorosas e edemaciadas, teste laboratorial de atividade inflamatória e estado geral de saúde (avaliação global do paciente). Este índice discrimina muito bem entre baixa e alta atividade, assim como entre doença em atividade ou em remissão.

O DAS 28 inclui a contagem de vinte e oito articulações (ombros, cotovelos, punhos, metacarpofalangianas, interfalangianas proximais e joelhos) avaliadas em relação a dor e edema, bem como a VHS ou PCR (proteína C reativa) e avaliação global do paciente medida em escala analógica visual (VAS) de zero a 10 cm. A pontuação do DAS 28 é calculada utilizando-se uma fórmula e a atividade da artrite pode ser interpretada como leve ($DAS28 \leq 3,2$), moderada ($3,2 < DAS28 \leq 5,1$) ou intensa ($DAS28 > 5,1$). DAS 28 menor que 2,6 corresponde à remissão e variações maiores que 1,2 são consideradas alterações significantes.

Os índices compostos podem ser utilizados igualmente em ensaios clínicos ou para monitorizar a atividade da doença na prática diária, tendo sido também utilizados para a AIJ^[12].

Uma medida composta válida para a AIJ vem sendo desenvolvida e foi recentemente publicada, tendo sido denominadas de *Juvenile Arthritis Disease Activity Score* (JADAS)^[13]. A pontuação do JADAS é realizada pela soma das quatro medidas individuais: avaliação global da atividade da artrite pelo médico,

medida numa escala analógica visual de 10 cm (VAS) onde 0 indica nenhuma atividade e 10 a atividade máxima; avaliação global pelos pais/pacientes mensurada numa escala analógica visual (VAS) de 10 cm onde 0 indica nenhuma atividade da doença e 10 a atividade máxima de acordo com a percepção dos pais ou do paciente, se tiver idade apropriada; a contagem das articulações em atividade incluindo de 0-71 articulações e a velocidade de hemossedimentação (VHS).

Estudos precedentes indicam que a contagem articular pode ser representativa da contagem articular completa ou a contagem reduzida, selecionando-se as articulações mais frequentemente envolvidas. Assim os JADAS-71 considera as 71 articulações examinadas. O JADAS-27, ou de contagem reduzida inclui as seguintes articulações: coluna cervical, cotovelos, punhos, metacarpofalanganas (da primeira à terceira), interfalanganas proximais, quadris, joelhos e tornozelos. A contagem do JADAS-10 é baseada na pontuação de qualquer uma das articulações envolvidas, até o máximo de 10 articulações. A velocidade de hemossedimentação é normalizada para uma escala de 0-10 de acordo com a seguinte fórmula: $[VHS (mm/h) - 20] / 10$. Para este cálculo, os valores de VHS < 20 são convertidos para 20 e os valores maiores que 120 são convertidos para 120.

Avaliação Funcional e da Qualidade de Vida

A AIJ pode influenciar todos os aspectos da vida e da saúde da criança e de sua família. Assim os clínicos e pesquisadores têm reconhecido que a melhora dos índices de qualidade de vida relacionada à saúde como um dos desfechos importantes a serem observados durante o tratamento. Há índices

compostos capazes de mensurar a percepção individual sobre a saúde e bem-estar global, tendo como dimensões principais a saúde física, mental e social, tal como originalmente postulado pela OMS em 1948^[14]. Um dos componentes mais afetados é a limitação da capacidade funcional e independência para realização das atividades da vida diária, que pode ser mensurada por um índice de capacidade funcional do *Childhood Health Assessment Questionnaire* (CHAQ).

O CHAQ é um instrumento específico para AIJ, amplamente utilizado na literatura reumatológica, demonstra boa responsividade em ensaios clínicos, mede incapacidade e desconforto sendo fácil de ser aplicado^[8,9].

A importância destas medidas como medidas primárias de desfecho das doenças reumáticas têm sido reconhecidas por agências reguladoras de medicamentos nos Estados Unidos e na Europa assim como pela Organização Mundial da Saúde.

Está implícito que as intervenções médicas podem afetar não somente os parâmetros clínicos (como a dor e inflamação articular), mas também os desfechos medidos por meio de instrumentos que avaliam a qualidade de vida^[15,16,17,18] e funcionalidade. Embora haja um grande número de pesquisas enfocando como as variáveis biológicas e fisiológicas afetam os desfechos em saúde, é ainda pouco conhecido como as intervenções terapêuticas afetam a qualidade de vida. Este hiato no conhecimento é particularmente relevante no contexto dos novos tratamentos com agentes biológicos utilizados na AIJ. Sobretudo, porque os aspectos de sua segurança, em longo prazo, ainda não são completamente conhecidos.

Nos adultos, o tratamento biológico resultou em melhores índices de qualidade de vida na Artrite Reumatóide. Embora estes agentes biológicos representem um grande potencial em crianças, esta melhora ainda não foi completamente avaliada. Dado o melhor entendimento destas medidas como desfecho, mediante o tratamento com drogas modificadoras da atividade, como o metotrexate,^[16,19] torna-se necessário avaliar também a percepção da criança e de seus pais durante o tratamento com os agentes biológicos, cuja indicação na maioria dos casos ocorre após falhas dos tratamentos tradicionais, ou por intolerância aos medicamentos.

Os distúrbios do sono e fadiga são prevalentes em crianças com diferentes doenças reumáticas. As desordens do sono também podem afetar as atividades diárias, resultando em problemas comportamentais como déficit de atenção, agressividade, hiperatividade, fadiga crônica, diminuição da desempenho escolar e ausências escolares^[20,21,22].

O questionário do sono denominado CSHQ (*Children's Sleep Habits Questionnaire*) é composto por 33 itens, respondidos pelos pais, examinando o comportamento da criança em relação à qualidade do sono.

Avaliação do Crescimento e Desenvolvimento Físico

O crescimento e desenvolvimento também são freqüentemente afetados nas doenças pediátricas que cursam com inflamação crônica, como a AIJ, a fibrose cística e a doença de Crohn. Na AIJ a prevalência de baixa estatura varia de 10,4 à 41%. O TNF- α , a IL-1 e IL-6 estão entre os principais mediadores de inflamação. A IL-6 é uma citocina pleiotrópica que regula a resposta imune, a hematopoiese, a reação de fase aguda e a inflamação. No

modelo experimental murino, a IL-6 é a principal citocina pró-inflamatória envolvida no retardo de crescimento. Desta forma, a avaliação longitudinal do crescimento, desenvolvimento e puberdade se inclui entre os parâmetros importantes a serem acompanhados em crianças com AIJ submetidas ao tratamento com agentes biológico, pois estes interferem nos mecanismos reguladores das citocinas pró-inflamatórias^[23,24].

Um estudo para avaliar a eficácia e segurança do abatacepte em portadores de AIJ poliarticular ativa e refratária ao tratamento anti-reumático com metotrexate ou outras DMARD (drogas modificadoras da atividade da artrite) constituiu a base exploratória para o presente estudo ^[25,26]. O abatacepte é um inibidor competitivo do segundo sinal de ativação de células T, que potencialmente interfere no mecanismo da inflamação sem potencialmente afetar a resposta anti-infecciosa, o que é intensamente almejado no tratamento da artrite. Como os ensaios clínicos incluem pacientes em atividade e resistentes ao tratamento convencional, esta amostra foi considerada ideal para avaliar os diversos índices globais da atividade em AIJ existentes, tanto aqueles desenvolvidos para a Artrite Reumatóide como para a Artrite Idiopática Juvenil.

As mudanças no período da adolescência e a transição para a vida adulta implicam em mudanças do colégio para a faculdade, estágio e emprego além da saída da casa dos pais para uma vida mais independente. As doenças crônicas neste período também implicam na transferência de cuidados da clínica pediátrica para a clínica do adulto. O perfil das clínicas de reumatologia têm mostrado implementação crescente de programas especiais de cuidados

para este período de transição. No caso da AIJ, isto se deve à maior percepção da persistência de atividade da doença na vida adulta^[27].

Tradicionalmente, a idade cronológica tem sido utilizada como base da decisão de transferência. Contudo, este critério não é uniforme, variado de acordo com os diferentes serviços [observação não publicada], o que pode resultar em dificuldades. Comparados aos seus pares, os adolescentes portadores de doenças crônicas apresentam imaturidade no desenvolvimento intelectual, emocional e interpessoal e nas habilidades para interação no ambiente do adulto. As razões para isto são múltiplas e incluem os efeitos do tratamento, faltas escolares, dor, depressão e fadiga^[28]. Há falta de instrumentos que contemplem esta fase, o que conduziu à exploração de equivalência métrica entre instrumentos utilizados em diferentes faixas etárias.

OBJETIVOS

Objetivo Primário

Avaliar a atividade da artrite por meio de índices quantitativos DAS 28 e JADAS 10, 27 e 71, e compará-los entre si, em pacientes com AIJ tratados com abatacepte em um ensaio clínico.

Objetivo Secundário

Avaliar mudanças no estado da atividade da artrite por meio das medidas de capacidade funcional, crescimento e desenvolvimento físico, sono e limitações das atividades dos pais em pacientes com AIJ tratados com abatacepte em um ensaio clínico.

SUJEITOS E MÉTODO

Sujeitos

Participaram deste estudo oito sujeitos incluídos num ensaio clínico de fase III, testando eficácia e segurança de um agente biológico, o abatacepte administrado em fases aberta, duplo-cego e extensão, onde as visitas padronizadas ocorreram em intervalos pré-estabelecidos e controlados. (Anexo nº 1).

O recrutamento, assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), a inclusão dos pacientes e adesão às três fases do estudo seguiram o cronograma apresentado no anexo nº 2.

Foram selecionados 9 sujeitos, sendo 1 excluído após seleção por retirada de consentimento pelos pais. Os pais e os pacientes incluídos (n=8) assinaram o TCLE e Termo de Assentimento, quando aplicável, assim como todas as três versões mais recentes do TCLE.

Dos 8 incluídos, 5 completaram os períodos A (fase aberta) e B (fase duplo-cega) e prosseguiram no período C, fase de extensão aberta. Três sujeitos completaram o período A, não sendo aprovados para o período duplo-cego (período B), mas prosseguiram no período C como previsto no protocolo. Quatro sujeitos saíram do estudo em fase de extensão em diferentes períodos, devido à perda de eficácia da medicação, sendo necessária a mudança no tratamento. Três sujeitos completaram os 5 anos da fase de extensão.

Todos os sujeitos que prosseguiram no estudo até o seu encerramento, foram acompanhados de acordo com o protocolo de fase de extensão, apresentaram controle e estabilização da artrite, sem sinais de reativação da

atividade inflamatória, tendo atingido o status de remissão clínica com medicação^[29].

O presente estudo foi delineado de forma retrospectiva utilizando as mesmas visitas válidas e os mesmos parâmetros clínicos, laboratoriais e funcionais do ensaio clínico original ^[25], como exploração de dados e medidas essenciais para o cálculo dos índices de atividade DAS 28, JADAS 10, 27, 71.

Visitas válidas para coleta dos dados

Os dados foram coletados da primeira visita até a última avaliação para procedimentos do estudo original. Foi realizada a pontuação dos instrumentos e análise dos dados conforme o cronograma abaixo. O total de visitas consideradas válidas foi de 178 incluindo a avaliação articular completa. No período A ou fase aberta com duração de 4 meses houve uma visita de seleção, a segunda visita para a primeira administração da medicação do estudo e a visita de randomização após 4 meses. Na fase duplo-cega ou período B as visitas foram mensais e por até seis meses para os respondedores. Já no período C de extensão, as visitas válidas foram trimestrais e a duração variável de acordo com a resposta que cada um dos sujeitos individualmente. Aos não respondedores do período B, também foi oferecida a oportunidade de permanecer no período C em fase aberta, de acordo com a resposta nesta fase (Anexo nº 3). As 178 visitas consideradas válidas para análise foram todas as que incluíram avaliação articular completa e todos os parâmetros individuais de resposta do ACR-Pedi, utilizados como medidas de resposta no ensaio original e os parâmetros de cálculo do índices do presente estudo, DAS-28 e JADAS-71, 27 e 10.

Procedimentos de avaliação de acordo com o protocolo do ensaio clínico

| Procedimentos | Medidas iniciais para inclusão | Medidas de responsividade (braço longitudinal) |
|---|--------------------------------|--|
| Obtenção do TCLE/Termo de assentimento | X | |
| Critério de Inclusão | X | |
| Exame Físico Geral | X | X |
| Número de articulações ativas | X | X |
| Número de articulações limitadas | X | X |
| Número de articulações doloridas | X | X |
| Avaliação Global pelo médico da atividade da artrite (VAS 0-10 cm) | X | X |
| Avaliação do bem-estar pelos pais (VAS 0-10 cm) | X | X |
| <i>Childhood Health Assessment Questionnaire</i> (CHAQ) Índice de Capacidade Física (0-3) | X | X |
| <i>Children's Sleep Habits Questionnaire</i> (CSHQ) (0-3) | | |
| Questionário de limitações de atividade | X | X |
| Peso (Kg) | X | X |
| Altura (cm) | X | X |
| Velocidade de Hemossedimentação (VHS) mm/h | X | X |
| <i>Disease Activity Index</i> DAS 28 | X | X |
| <i>Juvenile Arthritis Activity Index</i> JADAS71, JADAS 27, JADAS10 | X | X |

Pontuação do JADAS

A avaliação articular padronizada foi realizada ao longo do curso do estudo por três médicos, sendo as avaliações consecutivas realizadas pelo mesmo médico, treinado para esta finalidade. Dentro de uma mesma avaliação articular em cada visita válida, três versões do JADAS foram testadas, ou seja, baseadas na contagem de 71-articulações, de 27-articulações ou de 10-articulações. A pontuação final do JADAS é feita pela soma dos 4 componentes resultando nas seguintes variações de pontuação possíveis: JADAS-71 (0-101), JADAS-27 (0-57) e JADAS-10 (0-40).

Pontuação do DAS 28

O DAS 28 desenvolvido originalmente para pontuação de atividade da Artrite Reumatóide, inclui as seguintes articulações: ombros, cotovelos, punhos, metacarpofalangeanas, interfalangeanas proximais e joelhos. Para tal, são consideradas as articulações com dor e com edema, além da avaliação global de atividade pelo próprio paciente, que no presente estudo foi realizada ou pelos pais ou pelo paciente de acordo com a faixa etária, sendo mensurada numa escala analógica visual (VAS) de 10 cm onde 0 indica nenhuma atividade da doença e 10 a atividade máxima de acordo com a percepção dos pais ou do paciente, e a velocidade de hemossedimentação (VHS).

A pontuação do DAS 28^[30] foi calculada utilizando a seguinte fórmula por meio de cálculo no programa Microsoft-Excel:

$$\text{DAS28} = 0,56 \sqrt{\text{Articulações dolorosas (28)}} + 0,28 \sqrt{\text{Articulações com edema}} + 0,70 \ln(\text{VHS}) + 0,014 \text{VAS global}$$

Avaliação Funcional e da Qualidade de Vida

O questionário CHAQ (*Childhood Health Assessment Questionnaire*) inclui a pontuação da funcionalidade em oito domínios entre as atividades da vida diária e as limitações assim como o grau de independência para realização de atividades de acordo com a percepção dos pais. Estes domínios são 1-vestir-se, 2-levantar-se, 3-alimentar-se, 4-andar, 5-higienizar-se, 6-alcançar objetos, 7-prender objetos com as mãos, 8-realizar atividades próprias da idade. Os índices variam de 0-3 sendo 3 o maior grau de incapacidade e 0 o menor. Neste instrumento incluem-se duas escalas analógicas visuais (VAS)

para a dor e bem estar global, pontuadas pelos pais com variação de 0-10^[19] (Anexo nº 4).

Questionário de Hábitos do Sono

Entre os parâmetros funcionais e qualidade de vida incluiu-se o questionário dos hábitos do sono (CSHQ) que compreende 33 itens agrupados nas seguintes sub-escalas: 1-resistência para dormir; 2- demora para pegar no sono; 3- duração do sono; 4- ansiedade; 5- acordar durante a noite; 6- parassonias; 7- problemas respiratórios durante o sono e 8-sonolência durante o dia. Este questionário foi respondido pelos pais, com pontuação em uma escala de 0 a 3 pontos para cada item, num total de 0-100, onde a pontuação mais elevada indica maior impacto na qualidade do sono. A frequência do evento segue o seguinte intervalo: se o evento relacionado ao sono ocorre geralmente (de 5 a 7 vezes), se o evento ocorre às vezes (de 2 a 4 vezes) e se o evento ocorre raramente (de 0 a 1 vez)^[22]. (Anexo nº 5)

Avaliação de Limitação de Atividades dos Pais

O impacto da artrite no tempo e atividades dos pais, como as limitações do cuidador para o trabalho foram avaliados por um instrumento simples, o questionário de limitações de atividade dos pais, composto pelas seguintes questões (Anexo nº 6):

1) Durante os últimos 30 dias, por quantos dias a artrite de sua criança o afastou da condução de suas atividades usuais? Número de dias ---

2) Durante os últimos 30 dias, por quantos dias você pagou a terceiros pelo cuidado de seu filho/filha com artrite, a fim de poder retomar suas atividades usuais? Número de dias ---

3) Durante os últimos 30 dias, por quantos dias a artrite de seu filho/filha impediu que ele/ela comparecesse à escola (excluindo férias/feriado)? Número de dias ---

O número de faltas escolares foi avaliado pela contagem absoluta de faltas escolares em 30 dias.

Avaliação do Crescimento e Desenvolvimento Físico

Entre os parâmetros clínicos de avaliação em cada visita do estudo, foi realizada a antropometria como método de rotina para o cálculo da dosagem de medicação. A determinação de peso e altura foi realizada com instrumentação padrão, balança digital e régua antropométrica e calibração de rotina e pelo mesmo observador encarregado da avaliação clínica durante o estudo. Estes parâmetros foram realizados em todas as visitas incluindo visitas não agendadas *per protocolo*. O crescimento linear foi avaliado por meio da adequação dos parâmetros antropométricos, peso e altura, aos padrões internacionais de referência pelo programa Epi-Info™, sendo analisada a variação do score z ou percentis^[31].

Análise Estatística

Foi realizada a análise descritiva das variáveis iniciais, obtidas por ocasião da seleção dos pacientes e calculando-se média, desvio padrão, mediana e quartis para as variáveis quantitativas; e freqüências e percentagens para as variáveis qualitativas.

A análise longitudinal das variáveis foi feita utilizando um modelo em medidas repetidas através da análise da variância (ANOVA) seguida do teste de comparações múltiplas de Tukey para os dados que apresentaram

distribuição simétrica. O ajuste de um modelo linear generalizado em medidas repetidas, com distribuição gama, foi realizado para os dados que apresentaram distribuição assimétrica.

Para avaliação comparativa entre os instrumentos DAS 28 e JADAS nas três versões (71,27 e 10) foi realizada a regressão linear após a conversão em escala logarítmica, e aplicando o teste ANOVA para os dados com distribuição normal. Já para a comparação entre JADAS71, JADAS27 e JADAS10, um modelo com distribuição gama foi ajustado.

Todas as análises foram feitas utilizando o programa SAS for Windows, v.9.2. Em todos os testes foi adotado o nível de significância de 5% ou o p-valor correspondente. A apresentação gráfica da evolução longitudinal dos parâmetros de atividade foi feita por meio do programa GraphPad-Prism versão 4.0.

A apresentação gráfica dos parâmetros antropométricos longitudinais, bem como a adequação pondero-estatural foi realizadas por meio do programa Epi-Info v.6.0^[31].

RESULTADOS

Dos oito sujeitos incluídos havia um do subtipo sistêmico, e sete do poliarticular, dos quais dois apresentavam fator reumatóide positivo. Houve predomínio do sexo feminino (62,5%) em relação ao masculino (37,5%).

A descrição das variáveis clínicas, antropométricas, laboratoriais e de atividade da artrite, incluindo os índices funcionais de qualidade de vida no início do estudo (visita 1 ou seleção) é apresentada na tabela 1.

Tabela 1. Parâmetros clínicos, antropométricos, laboratoriais e de atividade da artrite, incluindo os índices funcionais de qualidade de vida dos 8 pacientes do estudo na visita de seleção.

| Variáveis | Média | Desvio-padrão | Mediana | 1ºQuartil | 3ºQuartil |
|------------------------------|-------|---------------|---------|-----------|-----------|
| Idade (meses) | 137,6 | 39,5 | 136,2 | 110,83 | 162,32 |
| Peso (kg) | 31,9 | 11,4 | 32,4 | 23,4 | 39,4 |
| Altura (cm) | 135,5 | 18,6 | 139,7 | 124,0 | 149,5 |
| Nº de articulações ativas | 24,0 | 10,5 | 20,5 | 18,0 | 30,5 |
| Nº de articulações limitadas | 20,3 | 11,6 | 16,5 | 15,0 | 26,0 |
| Nº de articulações com edema | 19,6 | 10,0 | 20,0 | 12,5 | 28,0 |
| Nº de articulações com dor | 12,0 | 13,3 | 8,5 | 4,5 | 11,5 |
| VAS médico (0-10 cm) | 5,5 | 1,3 | 5,8 | 5,3 | 6,3 |
| VAS pais (0-10 cm) | 3,6 | 2,2 | 3,1 | 1,8 | 5,6 |
| VAS dor (0-10 cm) | 3,2 | 2,1 | 2,4 | 2,2 | 5,3 |
| CHAQ DI (0-3) | 1,2 | 0,5 | 1,2 | 0,8 | 1,8 |
| JADAS-71 (0-101) | 69,4 | 16,1 | 74,5 | 54,1 | 83,1 |
| JADAS-27 (0-57) | 63,0 | 15,1 | 64,4 | 50,1 | 76,7 |
| JADAS-10 (0-40) | 55,4 | 12,1 | 55,5 | 48,4 | 63,2 |
| DAS 28 (0,0-7,8) | 4,8 | 1,0 | 4,8 | 3,9 | 5,2 |
| VHS (>100 mm/h) | 36,2 | 10,3 | 35,0 | 30,5 | 44,0 |

A observação longitudinal mostrou que houve distribuição assimétrica das variáveis CHAQ, DAS 28, JADAS71, JADAS27, JADAS10, sono, limitações de atividades e o ajuste do modelo com distribuição gama demonstrou haver diferença estatística significativa ($p < 0,05$) entre as visitas, sendo a diferença significativa para as visitas 1 e 2 quando comparadas com todas as demais

(anexo nº 7). Não se observou diferença significativa em relação ao exame laboratorial VHS, durante todo o período do estudo.

Para as variáveis Z peso e Z altura a distribuição foi simétrica (normal) durante todo o período do estudo e aplicou-se a análise de variância.

A apresentação gráfica da evolução estatural dos portadores de AIJ durante o período do estudo enquanto recebendo medicação indica que aqueles com maiores períodos de observação recebendo a medicação apresentaram curvas ascendentes com retomada de crescimento durante o tratamento (Anexo nº 8).

A apresentação gráfica longitudinal dos índices (DAS e JADAS) e parâmetros clinimétricos indicadores de atividade são apresentadas nas figuras de 1 a 12. A pontuação dos instrumentos DAS, JADAS 10, 27 e 71, a avaliação global pelo médico e pais, o VHS e os índices de qualidade de vida, sono e atividade apresentaram mudanças na linha de base durante as visitas do estudo, porém entre todos, o JADAS 71 foi o que apresentou menor variação, em todas as avaliações (cronograma das visitas em anexo nº 3 para as figuras de 2-12).

Figura 1. Avaliação longitudinal do JADAS 71 durante as visitas de 1 a 30 (valores expressos pela mediana e 1º e 3º quartis)

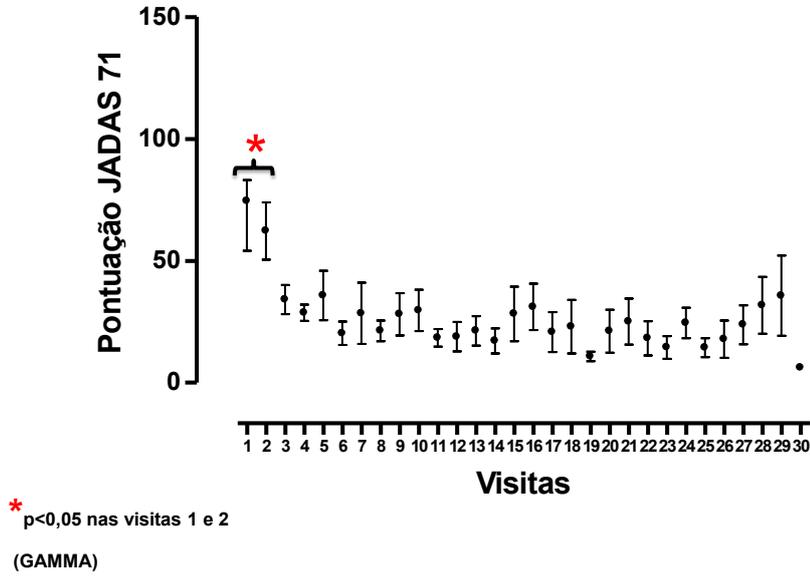


Figura 2. Avaliação longitudinal do JADAS 27 durante as visitas de 1 a 30 (valores expressos pela mediana e 1º e 3º quartis).

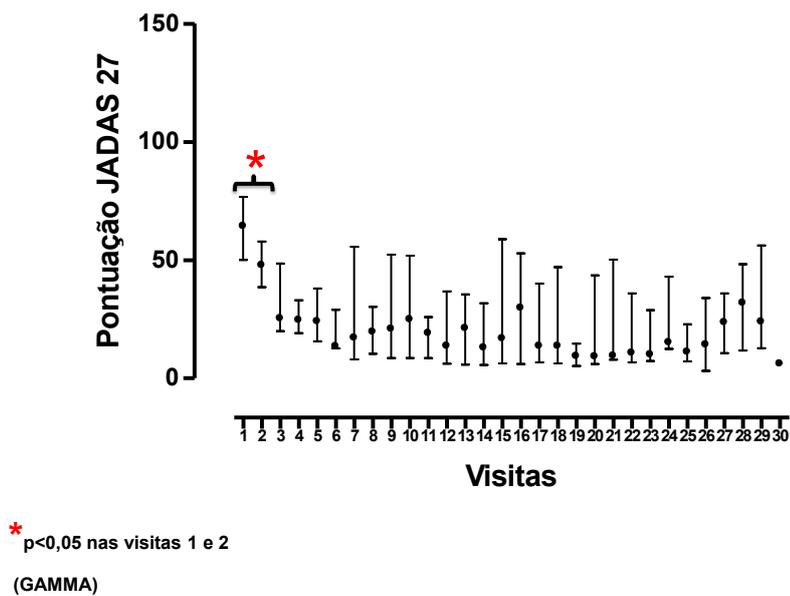
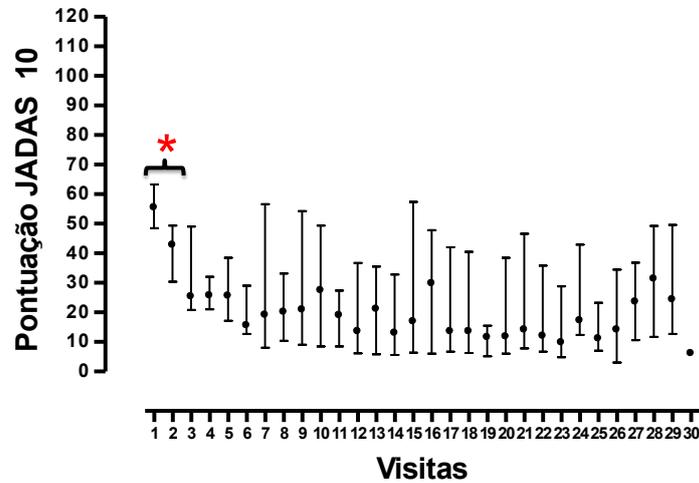
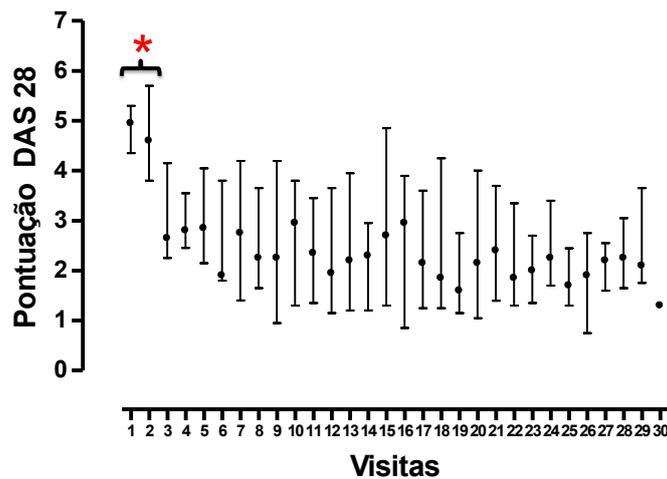


Figura 3. Avaliação longitudinal do JADAS 10 durante as visitas de 1 a 30 (valores expressos pela mediana e 1º e 3º quartis).



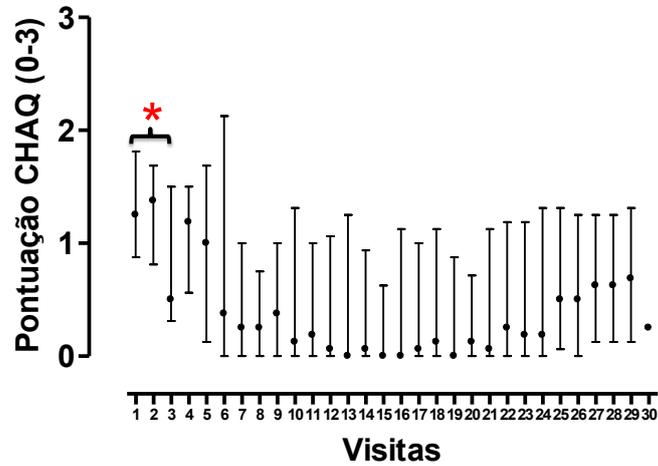
* $p < 0,05$ nas visitas 1 e 2
(GAMMA)

Figura 4. Avaliação longitudinal do DAS 28 durante as visitas de 1 a 30 (valores expressos pela mediana e 1º e 3º quartis).



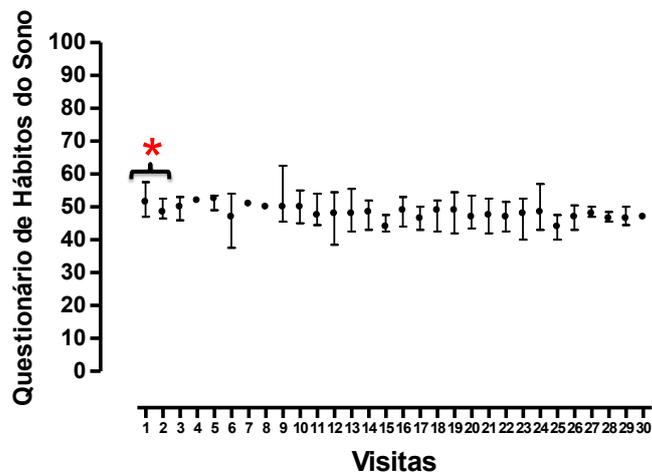
* $p < 0,05$ nas visitas 1 e 2
(GAMMA)

Figura 5. Avaliação longitudinal do CHAQ durante as visitas de 1 a 30 (valores expressos pela mediana e 1º e 3º quartis).



* p<0,05 nas visitas 1 e 2
(GAMMA)

Figura 6. Avaliação longitudinal do CSHQ durante as visitas de 1 a 30 (valores expressos pela mediana e 1º e 3º quartis).



* p<0,05 nas visitas 1 e 2
(GAMMA)

Figura 7. Avaliação longitudinal da avaliação global pelo médico durante as visitas de 1 a 30 (valores expressos pela mediana e 1º e 3º quartis).

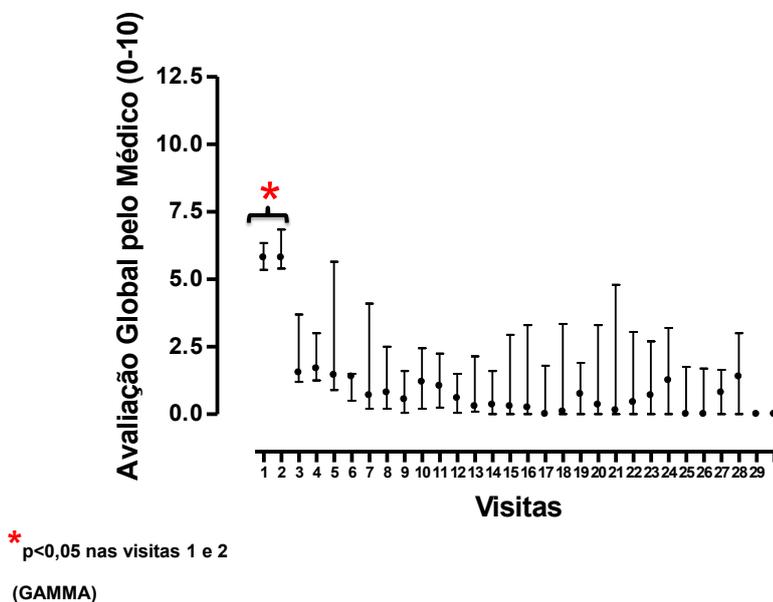


Figura 8. Avaliação longitudinal da avaliação global pelos pais durante as visitas de 1 a 30 (valores expressos pela mediana e 1º e 3º quartis).

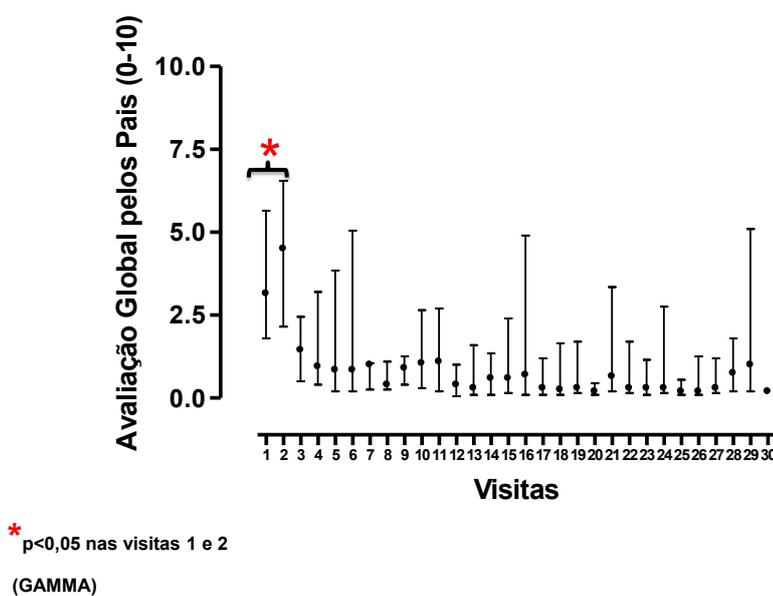


Figura 9. Avaliação longitudinal da avaliação global da dor pelos pais durante as visitas de 1 a 30 (valores expressos pela mediana e 1º e 3º quartis).

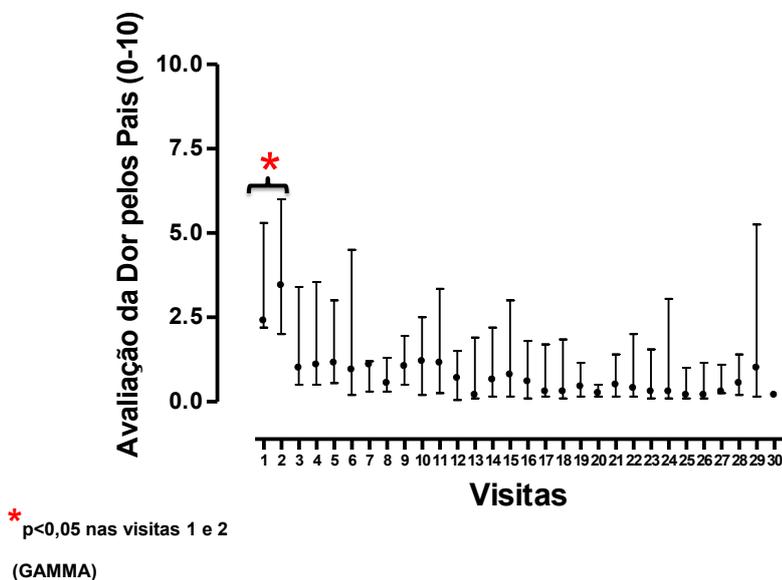


Figura 10. Avaliação longitudinal da limitação de atividades dos pais durante as visitas de 1 a 30 (valores expressos pela mediana e 1º e 3º quartis).

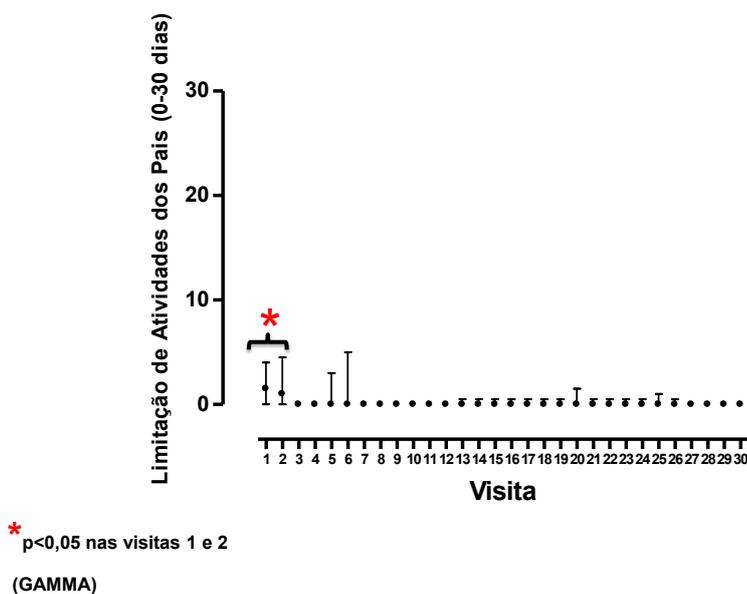
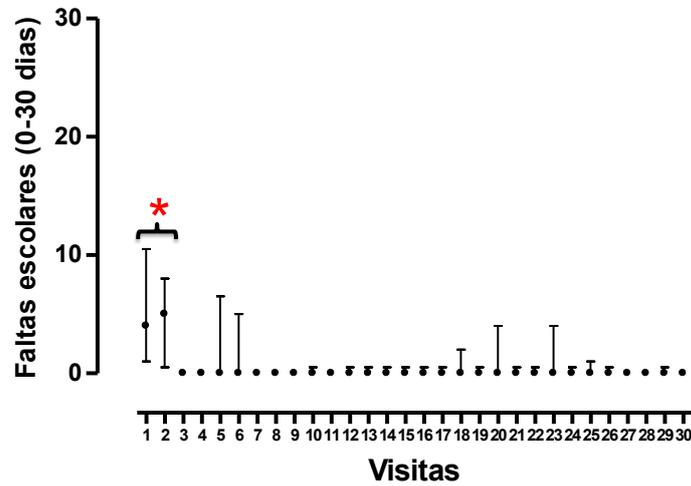
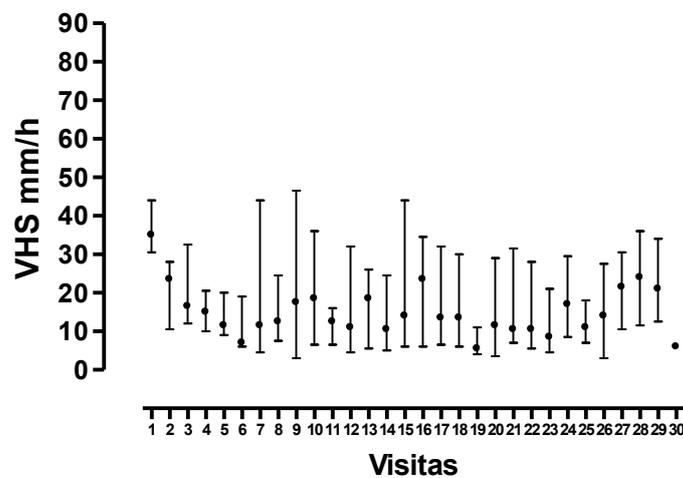


Figura 11. Avaliação longitudinal das faltas escolares durante as visitas de 1 a 30 (valores expressos pela mediana e 1º e 3º quartis).



* $p < 0,05$ nas visitas 1 e 2
(GAMMA)

Figura 12. Avaliação longitudinal do exame laboratorial VHS durante as visitas de 1 a 30 (valores expressos pela mediana e 1º e 3º quartis).



Correlação entre as Medidas de Atividade

As Figuras 13, 14 e 15 representam a análise de regressão em escala logarítmica utilizada para o ajuste das versões do JADAS (71,27 e 10) ao DAS 28, através das fórmulas $DAS\ 28 = 1,2625 \ln(JADAS71) - 1,2669$; $DAS\ 28 = 1,2875 \ln(JADAS27) - 1,2968$ e $DAS\ 28 = 1,2853 \ln(JADAS10) - 1,2813$; com R^2 de, respectivamente 0,81; 0,80 e 0,76.

Figura 13. Ajuste do modelo de regressão em escala logarítmica entre o DAS 28 e o JADAS 71

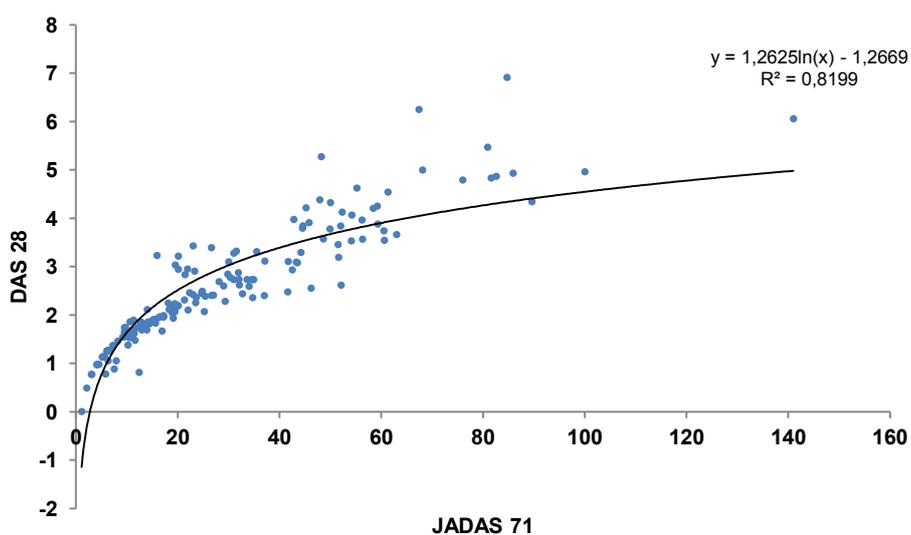


Figura 14. Ajuste do modelo de regressão em escala logarítmica entre o DAS 28 e o JADAS27

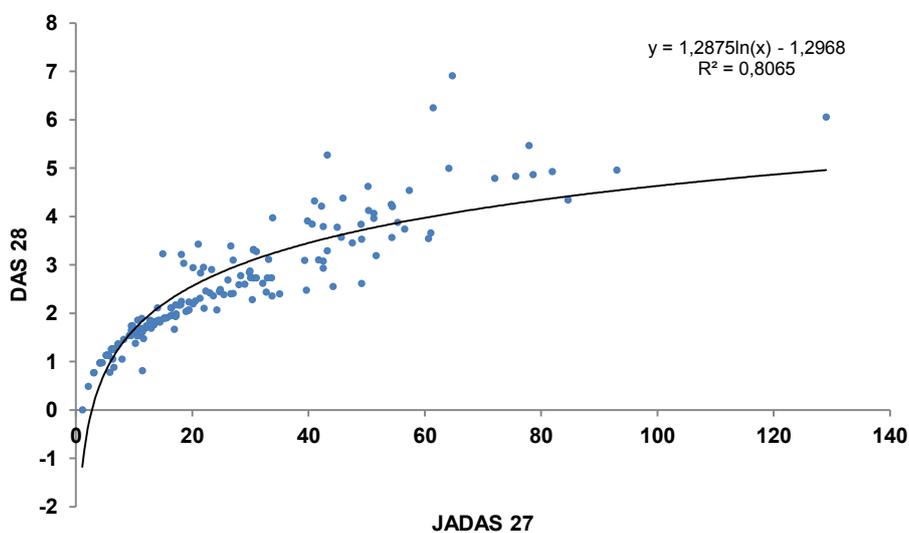
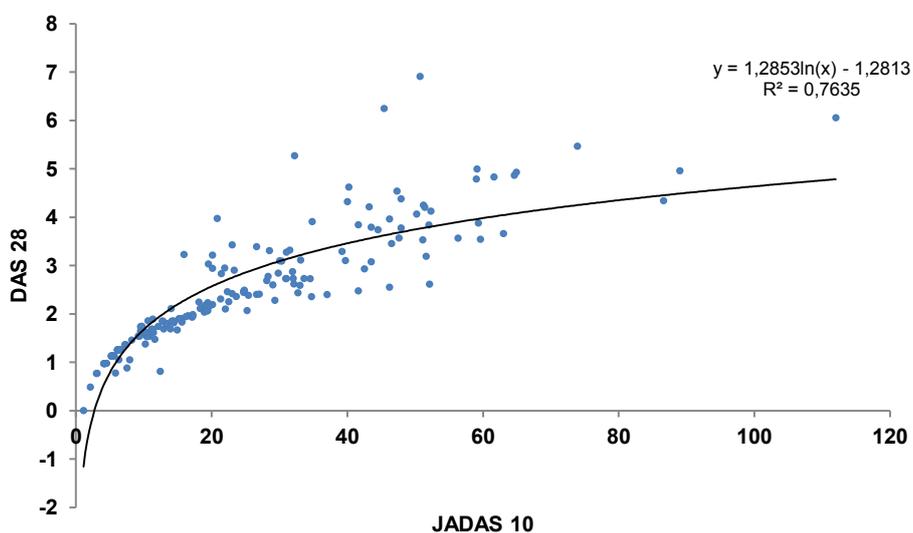


Figura 15. Ajuste do modelo de regressão em escala logarítmica entre o DAS 28 e o JADAS10



A comparação dos instrumentos foi realizada por ANOVA mostrando que não houve diferença significativa entre os instrumentos DAS 28, e as três versões do JADAS ($p=1,0$).

Também comparando as versões do JADAS entre si, foi ajustado um modelo com distribuição gama, mostrando que os instrumentos não apresentaram diferença estatística significativa ($p=0,5$).

DISCUSSÃO

Os resultados apresentados suportam a correlação entre o DAS 28 e JADAS, mediante observação longitudinal realizadas durante um ensaio clínico controlado em AIJ poliarticular em atividade, tendo como contexto a avaliação longitudinal das medidas de resposta, a avaliação funcional, da qualidade de vida e qualidade de sono assim como a limitação de atividades dos pacientes e de seus pais. Além do DAS 28, há outros instrumentos utilizados para a AR como o Clinical Disease Activity Index (CDAI) entre outros^[32].

As medidas contínuas de atividade da artrite têm a vantagem estabelecer valores absolutos identificando mudanças no estado clínico por meio de um número em escala contínua^[32]. O cálculo é simples e direto torna o método exequível na prática diária da mesma forma que em ensaios clínicos. Entretanto há poucas publicações referindo a utilização do DAS 28 em AIJ^[12,13].

Medidas em valores absolutos proporcionam melhor consistência de avaliação entre médicos e permitem ao paciente entender o significado da atividade de sua doença por meio de um número absoluto. As medidas correspondentes para a AIJ foram desenvolvidas recentemente^[13] e diferentes versões do JADAS permitiram equacionar as diferentes apresentações da AIJ de acordo com a classificação da ILAR^[5]. Um paciente com AIJ pode ter 5 articulações em atividade e grande impacto nos parâmetros de atividade quando comparado com outro paciente com 28 articulações inflamadas. Estas diferenças precisam ser equacionadas para que os índices tenham acurácia de medida. Há que se considerar também que a contagem de articulações do DAS

28 omite as articulações dos membros inferiores^[30] enquanto que na AIJ o acometimento de extremidades inferiores é predominante.

Nas 3 diferentes versões do JADAS incluíram-se a contagem abrangente de 71 articulações e a contagem reduzida. Para o JADAS 27 foram selecionadas as seguintes articulações: coluna cervical, cotovelos, punhos, metacarpofalangianas de 1-3, interfalanginas proximais, quadris, joelhos e tornozelos. Quanto ao JADAS, estabeleceu-se pontuação máxima de 10, ou seja se um paciente tiver 15 ou 20 articulações ativas, a pontuação máxima atribuída será 10. Medidas de percepção de atividade pelo médico, o próprio paciente ou seus pais, assim como a VHS ou Proteína C Reativa (PCR) implementam esta medida composta, ponderando-se vários fatores concorrentes para o status de atividade.

No estudo de validação do JADAS^[13] assim como em estudo recente onde utilizou-se a proteína C-reativa em substituição à VHS^[33], os resultados do JADAS 71, 27 e 10 mantiveram a correlação entre si e com os demais parâmetros de atividade. Há que se considerar todavia, que no presente estudo a pontuação da VAS pelo próprio paciente como concebido no DAS 28 foi substituída pela pontuação da VAS de bem estar global e de dor pelos pais. Sabe-se também que, independentemente da faixa etária a percepção do cuidador pode diferir substancialmente.

A VHS tem sido a prova de fase aguda mais utilizada na avaliação de atividade da artrite, contudo a correlação com os demais parâmetros de atividade tem se mostrado inconsistente, a despeito de sua inclusão entre as variáveis de resposta como o ACR-Pedi. É um exame de fácil acesso, disponível ao alcance dos clínicos, entretanto os seus resultados mostram

diferenças entre a expressão clínica e expressão biológica da artrite. A proteína C-reativa (PCR) por sua vez é a proteína que tem sido mais recentemente utilizada como marcador de fase aguda^[34], contudo são ainda escassos os estudos utilizando sistematicamente a PCR. Entre as medidas de resposta^[7] e os critérios de remissão^[29] a PCR ou VHS podem ser utilizadas alternativamente

Grunke et al observaram em diferentes avaliações de um mesmo paciente maior confiabilidade na contagem de 28 articulações em comparação com a de 66/68, antes e após receberem treinamento específico para a contagem articular. Esse resultado deve-se a omissão das articulações dos pés no DAS28 em relação ao DAS original (66/68) referindo que, em relação as articulações dos pés há dificuldade de avaliação de maneira uniforme, mesmo após o treinamento.

No entanto um estudo recente de coorte de pacientes com artrite reumatóide demonstrou que o DAS28 pode subestimar a atividade da doença e dos danos articulares principalmente em AR precoce que acomete predominantemente os pés^[35].

Entre as demais limitações desta análise incluem-se a amostra pequena que limita o poder do estudo e a seleção de crianças incluídas em ensaios clínicos. Se por um lado uma amostra populacional propiciaria maior variabilidade de atividade, o controle rigoroso das medidas de atividade e o exame articular acurado pelo mesmo observador em intervalos regulares, além da avaliação paralela das medidas resposta (ACR-Pedi-30) para estabelecer respondedores e padrão de resposta no período de atividade máxima quando da seleção, foram os pontos favoráveis para testar a equivalência^[36].

O estado de saúde e atividade da artrite no caso da AIJ deve ser considerado com respeito à transição e transferência para clínica de adultos, idealmente em condições estáveis e idealmente avaliados sob a mesma perspectiva. Desta forma instrumentos equivalentes constituem uma ferramenta útil para a continuidade da avaliação por especialistas dedicados ao cuidado da criança, do adolescente e do adulto jovem.

Em circunstâncias específicas de transição, questiona-se no caso de um paciente diagnosticado como AIJ aos 15 anos e um outro diagnosticado como AR aos 17 anos, se estes poderiam ser avaliados pelo mesmo instrumento. A utilização da conversão métrica aqui proposta poderá trazer esta resposta no futuro.

CONCLUSÃO

Os resultados apresentados suportam a correlação entre o DAS 28 e JADAS, mediante observação longitudinal realizadas em um ensaio clínico controlado em AIJ. O DAS 28 e JADAS 71, 27 e 10 são construtos distintos e não podem ser diretamente comparados, contudo observou-se a correlação e a possibilidade de conversão métrica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2007; 369:767-78.
- 2- Gare BA. Juvenile arthritis—who gets it, where and when? A review of current data on incidence and prevalence. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:367-74.
- 3- Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2011; 377: 2138-49.
- 4- Lang BA, Shore A. A review of current concepts on the pathogenesis of juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1990;17(Suppl 21):1-15.
- 5- Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, GlassDN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001
- 6- Yu-Tsan Lin, Chen-Ti Wang, M. Eric Gershwin, Bor-Luen Chiang. The pathogenesis of oligoarticular/polyarticular vs systemic juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmunity Reviews* 2011;10:482-489.
- 7- 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.
- 8- Ruperto N, Ravelli A, Pistorio A, Malattia C, Cavuto S, Gado-West L, et al. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. Cross-cultural adaptation and psychometric evaluation of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ) in 32 countries. Review of the general methodology. *Clin Exp Rheumatol. Suppl* 2001; 19:S1-9.

- 9- Machado CS, Ruperto N, Silva CH, Ferriani VP, Roscoe I, Campos LM, Oliveira SK, Kiss MH, Bica BE, Sztajnbok F, Len CA, Melo-Gomes JA; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. The Brazilian version of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ). *Clin Exp Rheumatol. Suppl* 2001; 19:S25-9.
- 10- van der Heijde DM, van't Hof M, van Riel PL, van de Putte LB. Development of a disease activity score based on judgment in clinical practice by rheumatologists. *J Rheumatol* 1993; 20:579-81.
- 11- Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts: development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38:44-8.
- 12- Lurati A, Pontikaki I, Teruzzi B, Desiati F, Gerloni V, Gattinara M, Cimaz R, and Fantini FA. Comparison of response criteria to evaluate therapeutic response in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with methotrexate and/or anti-tumor necrosis factor agents. *Arthritis Rheum* 2006, 54: 1602-7.
- 13- Consolaro A, Ruperto N, Bazso A, Pistorio A, Magni-Manzoni S, Filocamo G et al. for the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum (Care & Research)* 2009, 61: 658-66.
- 14- World Health Organization. Constitution of the World Health Organization basic document. Geneva (Switzerland): WHO; 1948.

- 15- Brunner HI, Giannini EH. Health-related quality of life in children with rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15:602-12.
- 16- Oliveira S, Ravelli A, Pistorio A, Castell E, Malattia C, Prieur AM, et al. Proxy-reported health-related quality of life of patients with juvenile idiopathic arthritis: the Pediatric Rheumatology International Trials Organization multinational quality of life cohort study. *Arthritis Rheum* 2007; 57:35-43.
- 17- Gutierrez-Suarez R, Pistorio A, Cesspits Cruz A, NorAm Buena X, Flat B, Rumba I, et al. Health-related quality of life of patients with juvenile idiopathic arthritis coming from 3 different geographic areas: the PRINTO multinational quality of life cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46:314-20.
- 18- Said M, Opipari L, Huang B, Brunner HI, Lovell DJ. Disease control and health-related quality of life in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)* 2009; 61:393-9.
- 19- Brasil TB, Ferriani VPL, Machado CSM. Health related quality of life survey about children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr (Rio J)* 2003; 79:63-8.
- 20- Dahl RE, Bernhisel-Broadbent J, Scanlon-Holdford S, Sampson HA, Lupo M. Sleep disturbances in children with atopic dermatitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;149:856-60.
- 21- Suratt PM, Peruggia M, D'Andrea L et al. Cognitive function and behavior of children with adenotonsillar hypertrophy suspected of having obstructive sleep-disordered breathing. *Pediatrics* 2006;118:771-81.
- 22- Aviel YB, Stremler R, Benseler SM, Cameron B, Laxer RM, Ota S, et al. Sleep and fatigue and the relationship to pain, disease activity and quality of

- life in juvenile idiopathic arthritis and juvenile dermatomyositis. *Rheumatology(Oxford)* 2011; 50:2051-60.
- 23- Souza LS, Machado SH, Brenol CV, Brenol JCT, Xavier RM Growth velocity and Interleukin 6 concentrations in Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Rheumatol* 2008; 35:2265-71.
- 24- Souza L, Machado SH, Bredemeier M, Brenol JC, Xavier RM. Effect of inflammatory activity and glucocorticoid use on nutritional variables in patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2006; 33:601-8.
- 25- Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, Paz E, Rubio-Pérez N, Silva CA et al. for the Paediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO) and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG) Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. *Lancet* 2008; 372: 383-91.
- 26- Ruperto N, Lovell DJ, Mouy R, Paz E, Rubio-Pérez N, Silva CA, for the Paediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO) and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). Long-Term Safety and Efficacy of Abatacept in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009; Apr 29.
- 27- Robertson L. When should young people with chronic rheumatic disease move from paediatric to adult –centered care? *Best Pract Res Clin Rheum* 2006, 20: 387-397.
- 28- Packham JC , Hall MA. Long term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: functional outcome. *Rheumatology* 2002; 41: 1428–1435.

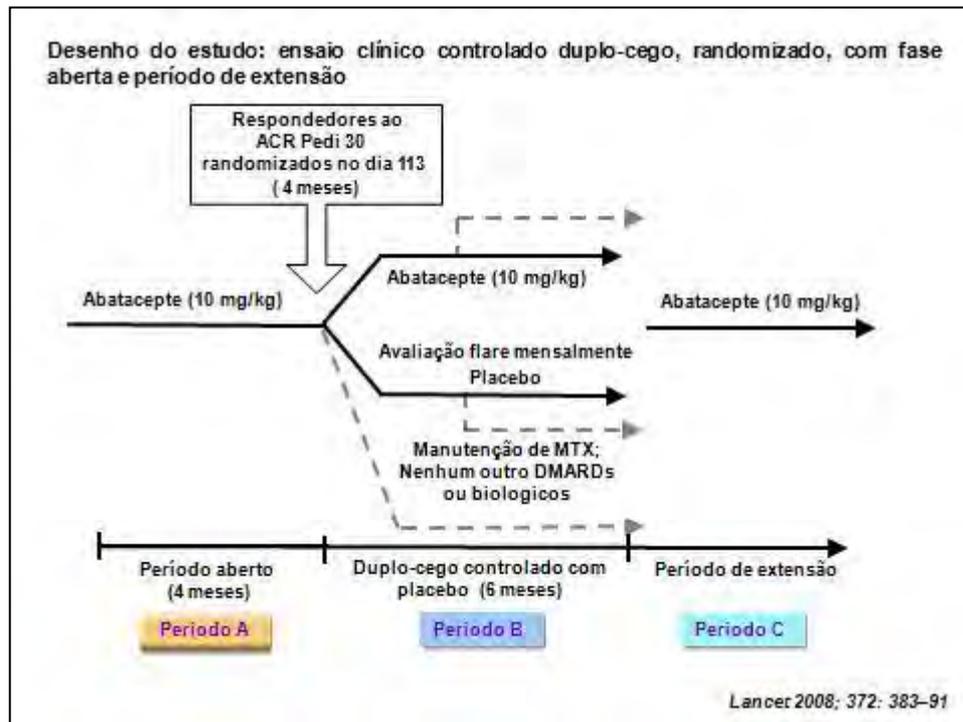
- 29- Wallace CA, Ruperto N, Giannini EH, for the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA), the Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO) and Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis (JIA). *J Rheumatol* 2004; 31: 2290-4.
- 30- Landewé R, van der Heijde D, van der Linden S, Boers M. Twenty-eight-joint counts invalidate the DAS 28 remission definition owing to the omission of the lower extremity joints: a comparison with the original DAS remission. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:637-41.
- 31- Dean AG, Dean JA, Coulombier D, Brendel KA, Smith DC, Burton AH, Dicker RC, Sullivan K, Fagan RF, Arner, TG. Epi Info, Version 6: a word processing, database, and statistics program for public health on IBM-compatible microcomputers. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, U.S.A., 1996.
- 32- Fransen J, Van Riel PLCM. The disease activity score and the EULAR response criteria. *Rheum Dis Clin N Am* 2009, 35:745-57.
- 33- Nordal EB, Zak M, Aalto K, Bernston L, Fasth A, Herlin T, Lahdenne P, Nielsen S, Pertoniemi S, Straume B, Rygg M. Validity and predictive ability of the juvenile arthritis disease activity score based on CRP versus ESR in a Nordic population-based setting. *Ann Rheum Dis* 2012 [Epub ahead of printing] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22258487>
- 34- Grunke M, Witt MN, Ronneberger M, Schnez A, Laubender RP, Engelbrecht M et al. Use of the 28-Joint Count Yields Significantly Higher

Concordance Between Different Examiners Than the 66/68-Joint Count. *J Reumatol* 2012; 39: 1334-40.

- 35- Bakker MF, Jacobs JWG, Kruize AA, van der Veen MJ, van Booma Frankfort C, Vreugdenhil SA et al. Misclassification of disease activity when assessing individual patients with early rheumatoid arthritis using disease activity indices that do not include joints of feet. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 830-35
- 36- Ringold S, Bittner R, Neogi T, Wallace CA, Singer NG Performance of Rheumatoid Arthritis Disease Activity Measures and Juvenile Arthritis Disease Activity Scores in polyarticular-course Juvenile Idiopathic Arthritis: Analysis of their ability to classify the American College of Rheumatology Pediatric measures of response and the preliminary criteria for flare and inactive disease. *Arthritis Care Res* 2010, 62: 1095-1102.

ANEXO Nº 1

Delineamento do ensaio clínico controlado duplo-cego testando o abatacepte em fase III.



ACR= Colegio Americano de Reumatologia; Pedi= Pediátrico; MTX= metotrexate;
DMARD =drogas modificadoras da atividade da artrite

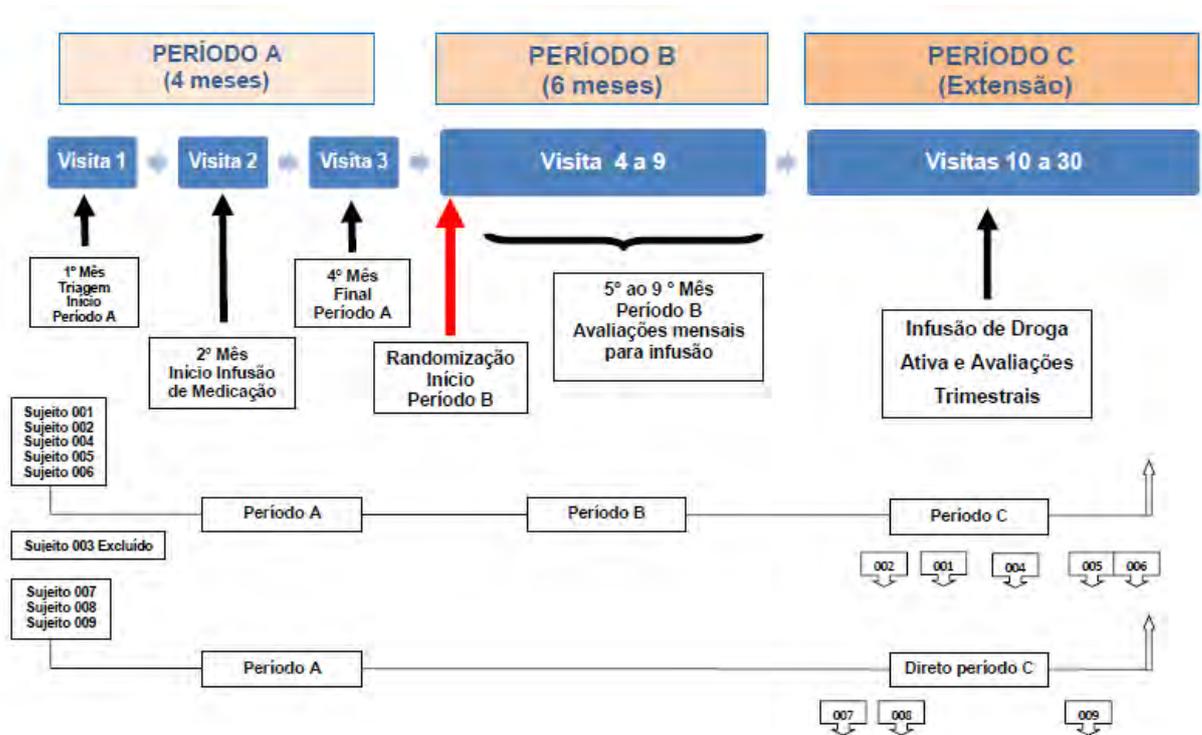
ANEXO Nº 2

Cronograma de inclusão e períodos do ensaio clínico controlado testando o abatacepte em fase III

| Sujeito | Data de assinatura do TCLE – v. 14/04/03 | Data de assinatura do TCLE – v. 06/10/05 | Data de assinatura do TCLE – v. 18/04/06 | Data de assinatura do TCLE – v. 30/05/07 | Período A (Aberto) | Período B (Controlado com placebo) | Período C (Aberto em Extensão) | Data de saída do estudo |
|----------|---|---|---|---|--------------------|------------------------------------|--------------------------------|-------------------------|
| 046- 001 | 05/07/04 | 08/12/05 | 14/09/06 | 08/11/07 | 19/08/04 | 09/12/04 | 02/02/05 | 20/05/10 |
| 046- 002 | 12/07/04 | 08/12/05 | 07/12/06 | 06/12/07 | 15/09/05 | 06/01/05 | 22/06/05 | 06/10/09 |
| 046- 003 | 30/08/04 | - | - | - | * | - | - | - |
| 046- 004 | 12/02/05 | 30/11/05 | 27/09/06 | 26/09/07 | 23/02/05 | 15/06/05 | 13/07/05 | 02/06/10 |
| 046- 005 | 07/03/05 | 07/12/05 | 13/09/06 | 10/10/07 | 20/07/05 | 09/11/05 | 26/04/06 | - |
| 046- 006 | 29/06/05 | 07/12/05 | 13/09/06 | 10/10/07 | 20/07/05 | 09/11/05 | 26/04/06 | - |
| 046- 007 | 05/07/05 | 14/12/05 | 20/09/06 | - | 31/08/05 | - | 14/12/05 | 31/05/06 |
| 046- 008 | 02/08/05 | 12/12/05 | 14/09/06 | - | 19/09/05 | - | 09/01/06 | 28/06/06 |
| 046- 009 | 31/08/05 | 21/11/05 | 27/09/06 | 21/11/07 | 26/09/05 | - | 26/01/06 | 10/11/10 |

ANEXO Nº 3

Esquema das visitas e períodos de estudo



ANEXO Nº 4

Questionário de Avaliação de Saúde em Crianças (CHAQ)

| | | | | | | |
|----|--|---|--|---|-----------------------------------|--------------------------|
| 1 | Questionário de Avaliação de Saúde em Crianças (CHAQ) | | | | | |
| 2 | Nesta seção estamos interessados em avaliar como a doença do seu filho(a) afeta as suas atividades diárias. Esteja à vontade para escrever quaisquer comentários no verso desta página. Nas questões seguintes, por favor marque a resposta que melhor descreve as atividades habituais do seu filho(a) (em média durante um dia inteiro) <u>DURANTE A SEMANA PASSADA. ASSINALE SÓ AQUELAS DIFICULDADES OU LIMITAÇÕES QUE SÃO DEVIDAS À DOENÇA.</u> Se a maioria das crianças da idade do seu filho não fazem uma certa atividade, por favor marque-a como “Não Aplicável”. Por exemplo, se o seu filho tem dificuldade ou é incapaz de desempenhar uma certa atividade porque é muito novo e não porque esteja LIMITADO PELA DOENÇA, por favor marque-a como “Não Aplicável”. | | | | | |
| 3 | | Sem NENHUM A dificuldade | Com ALGUMA dificuldade | Com MUITA dificuldade | INCAPAZ de fazer | Não Aplicável |
| 4 | VESTIR-SE E ARRUMAR-SE (APRONTAR) | | | | | |
| 5 | O seu filho é capaz de: | | | | | |
| 6 | - Vestir-se, incluindo amarrar os sapatos e abotoar os botões ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7 | - Lavar o cabelo ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8 | - Tirar as meias ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 9 | - Cortar as unhas das mãos ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 10 | LEVANTAR-SE | | | | | |
| 11 | O seu filho é capaz de: | | | | | |
| 12 | - Levantar-se de uma cadeira baixa ou do chão ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 13 | - Deitar ou levantar-se da cama ou berço? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 14 | ALIMENTAR-SE | | | | | |
| 15 | O seu filho é capaz de : | | | | | |
| 16 | - Cortar a carne ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 17 | - Levar uma xícara ou um copo à boca? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 18 | - Abrir uma caixa nova de Maizena ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 19 | ANDAR | | | | | |
| 20 | O seu filho é capaz de: | | | | | |
| 21 | - Andar na rua, em terreno plano ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 22 | - Subir cinco degraus ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 23 | * Por favor marque qualquer APOIO ou APARELHOS (Instrumentos) que o seu filho use habitualmente para alguma das atividades acima indicadas: | | | | | |
| 24 | - Bengala | <input type="checkbox"/> | - Instrumentos ou aparelhos usados para se vestir (gancho de botões, puxador de fechos, calçadeira comprida, etc.) | | <input type="checkbox"/> | |
| 25 | - Andador | <input type="checkbox"/> | - Adaptador de lápis ou utensílios especiais | | <input type="checkbox"/> | |
| 26 | - Muleta | <input type="checkbox"/> | - Cadeira mais alta | | <input type="checkbox"/> | |
| 27 | - Cadeira de rodas | <input type="checkbox"/> | - Outros (Indique:.....) | | <input type="checkbox"/> | |
| 28 | * Por favor indique em que tipo de atividades o seu filho habitualmente necessita da ajuda de outra pessoa, | | | | | |

| DEVIDO À DOENÇA: | | | | | |
|-------------------------|---|--------------------------|---|--------------------------|--------------------------|
| 29 | - Vestir-se e arrumar-se | <input type="checkbox"/> | - Alimentar-se | | <input type="checkbox"/> |
| 30 | - Levantar-se | <input type="checkbox"/> | - Andar | | <input type="checkbox"/> |
| 31 | | | | | |
| | | Sem | Com | Com | |
| | | NENHUM | ALGUMA | MUITA | INCAPAZ |
| | | A | dificuldade | dificuldade | de fazer |
| | | dificuldade | | | Não |
| | | | | | Aplicável |
| 32 | HIGIENE | | | | |
| 33 | O seu filho é capaz de: | | | | |
| 34 | - Lavar e enxugar o corpo inteiro? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 35 | - Tomar um banho de banheira (entrar e sair da banheira)? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 36 | - Sentar-se e levantar-se do vaso sanitário? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 37 | - Escovar os dentes? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 38 | - Pentear/escovar o cabelo ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 39 | ALCANÇAR | | | | |
| 40 | O seu filho é capaz de: | | | | |
| 41 | - Alcançar e pegar um objeto pesado, como um jogo grande ou livro, situado em local um pouco acima da sua cabeça ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 42 | - Dobrar-se para apanhar roupa ou um papel do chão? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 43 | - Vestir uma camiseta pela cabeça ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 44 | - Virar o pescoço para olhar para trás por cima do ombro ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 45 | APANHAR | | | | |
| 46 | O seu filho é capaz de: | | | | |
| 47 | - Escrever ou rabiscar com uma caneta ou um lápis ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 48 | - Abrir portas de carros ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 49 | - Abrir garrafas ou potes que já tenham sido abertos antes ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 50 | - Abrir e fechar torneiras ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 51 | - Abrir uma porta quando tem que rodar a maçaneta? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 52 | ATIVIDADES | | | | |
| 53 | O seu filho é capaz de: | | | | |
| 54 | - Fazer compras e levar recados ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 55 | - Entrar e sair de um carro, de um carro de brincar ou do ônibus escolar? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 56 | - Andar de bicicleta ou triciclo ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 57 | - Fazer tarefas domésticas (lavar pratos, fazer a cama, limpar o quarto, aspirar, despejar o lixo, etc.) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 58 | - Correr e brincar ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 59 | * Por favor marque qualquer APOIO ou INSTRUMENTO que o seu filho use nas atividades acima indicadas: | | | | |
| 60 | - Assento de sanitário elevado | <input type="checkbox"/> | - Barra de apoio na banheira e sanitário | | <input type="checkbox"/> |
| 61 | - Assento de banheira | <input type="checkbox"/> | - Utensílios de cabo longo para apanhar objetos | | <input type="checkbox"/> |
| 62 | - Dispositivo para abrir garrafas e potes (que tenham sido anteriormente abertos) | <input type="checkbox"/> | - Escova de cabo longo para tomar banho | | <input type="checkbox"/> |
| 63 | * Por favor indique em que tipo de atividades o seu filho habitualmente necessita de ajuda de outra pessoa, DEVIDO À DOENÇA: | | | | |
| 64 | - Higiene | <input type="checkbox"/> | - Apanhar e abrir coisas | | <input type="checkbox"/> |
| 65 | - Alcançar | <input type="checkbox"/> | - Recados e pequenas tarefas domésticas | | <input type="checkbox"/> |
| 66 | DOR: Estamos também interessados em saber se o seu filho tem ou não sido afetado pela dor devida à sua doença. | | | | |

Que intensidade de dor pensa que o seu filho teve devido à sua doença, NA SEMANA PASSADA?

Coloque uma marca na linha abaixo, para indicar a intensidade da dor

67 SEM Dor 0 |—————| 100 DOR muito forte

68 **AVALIAÇÃO GLOBAL:** Considerando todas as formas como a artrite afeta o seu filho, indique como ele está passando e coloque uma marca na linha abaixo:

69 Muito Bem 0 |—————| 100 Muito MAL

1990 © Original version Singh G et al. 1999 © Cross-cultural adapted version Machado C, Ferriani V, Silva CH, Melo-Gomes JÁ for PRINTO

1996, 1997 © Original version Landgraf JM and Ware JE

1999 © Cross-cultural adapted version Machado C, Ferriani V, Silva CH, Melo-Gomes JÁ for PRINTO

\

ANEXO Nº 5

**QUESTIONÁRIO SOBRE HÁBITOS DO SONO DA CRIANÇA
(IDADE PRÉ-ESCOLAR E ESCOLAR) (VERSÃO RESUMIDA)**

As afirmações a seguir se referem aos hábitos de dormir de seu filho e possíveis dificuldades para dormir. Ao responder as perguntas, pense sobre o que aconteceu com o seu filho na semana passada. Se a semana passada foi incomum por um motivo específico (como, por exemplo, seu filho teve uma infecção no ouvido e não dormiu bem ou a televisão estava quebrada), escolha a semana típica mais recente. Responda geralmente se alguma coisa ocorre 5 vezes ou mais em uma semana; responda às vezes, se ocorre 2-4 vezes em uma semana; responda raramente, se nunca ocorre ou se ocorre 1 vez por semana. Além disso, indique se o hábito de dormir é ou não um problema, fazendo um círculo ao redor de "Sim", "Não" ou "Não se aplica (N/A)".

| HORA DE DORMIR | | | | | | |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Indique a hora em que a criança vai para a cama: <input type="text"/> | 3 | 2 | 1 | Problema | | |
| | Geralmente (5-7) | Às vezes (2-4) | Raramente (0-1) | Sim | Não | N/A |
| 1) A criança vai pra a cama sempre na mesma hora, todas as noites (R) | <input type="checkbox"/> |
| 2) A criança adormece em 20 minutos depois de ter ido para a cama (R) | <input type="checkbox"/> |
| 3) A criança adormece sozinha em sua própria cama (R) | <input type="checkbox"/> |
| 4) A criança adormece na cama dos pais ou dos irmãos | <input type="checkbox"/> |
| 5) A criança precisa de um dos pais no quarto para adormecer | <input type="checkbox"/> |
| 6) A criança reluta na hora de ir para a cama (chora, se recusa a ficar na cama, etc) | <input type="checkbox"/> |
| 7) A criança tem medo de dormir no escuro | <input type="checkbox"/> |
| 8) A criança tem medo de dormir sozinha | <input type="checkbox"/> |
| COMPORTAMENTO DURANTE O SONO | | | | | | |
| Quantidade habitual de sono da criança todos os dias: <input type="text"/> (Combinando o sono noturno e sonecas durante o dia) | 3 | 2 | 1 | Problema | | |
| | Geralmente (5-7) | Às vezes (2-4) | Raramente (0-1) | Sim | Não | N/A |
| 9) A criança dorme muito pouco | <input type="checkbox"/> |
| 10) A criança dorme a quantidade de sono certa (R) | <input type="checkbox"/> |
| 11) A criança dorme aproximadamente a mesma quantidade de tempo todos os dias (R) | <input type="checkbox"/> |
| 12) A criança urina na cama a noite | <input type="checkbox"/> |
| 13) A criança fala durante o sono | <input type="checkbox"/> |
| 14) A criança é inquieta e se mexe muito durante o sono | <input type="checkbox"/> |
| 15) A criança tem sonambulismo a noite | <input type="checkbox"/> |
| 16) A criança passa para cama de outra pessoa durante a noite (pais, irmão, irmã, etc) | <input type="checkbox"/> |
| 17) A criança range os dentes durante o sono (seu dentista pode ter lhe mencionado isso) | <input type="checkbox"/> |
| 18) A criança ronca alto | <input type="checkbox"/> |

COMPORTAMENTO DURANTE O SONO (CONTINUAÇÃO)

| COMPORTAMENTO DURANTE O SONO (CONTINUAÇÃO) | 3 | 2 | 1 | Problema | | |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | Geralmente | Às vezes | Raramente | Sim | Não | N/A |
| | (5-7) | (2-4) | (0-1) | | | |
| 19) A criança parece parar de respirar durante o sono | <input type="checkbox"/> |
| 20) A criança ronca e/ou ofega durante o sono | <input type="checkbox"/> |
| 21) A criança tem problema para dormir fora de casa (em visita a parentes, férias) | <input type="checkbox"/> |
| 22) A criança acorda durante a noite gritando, suando e inconsolável | <input type="checkbox"/> |
| 23) A criança acorda alarmada por um sonho amedrontador | <input type="checkbox"/> |
| ACORDANDO DURANTE A NOITE | 3 | 2 | 1 | Problema | | |
| | Geralmente | Às vezes | Raramente | Sim | Não | N/A |
| | (5-7) | (2-4) | (0-1) | | | |
| 24) A criança acorda uma vez durante a noite | <input type="checkbox"/> |
| 25) A criança acorda mais de uma vez durante a noite: <input type="text"/> | <input type="checkbox"/> |
| Indique a quantidade de minutos por noite em que a criança permanece acordada: | | | | | | |
| ACORDANDO PELA MANHÃ/SONO DURANTE O DIA | 3 | 2 | 1 | Problema | | |
| | Geralmente | Às vezes | Raramente | Sim | Não | N/A |
| | (5-7) | (2-4) | (0-1) | | | |
| Indique a hora do dia em que geralmente a criança acorda de manhã: <input type="text"/> | | | | | | |
| 26) A criança acorda sozinha (R) | <input type="checkbox"/> |
| 27) A criança acorda de mau humor | <input type="checkbox"/> |
| 28) Adultos ou irmãos acordam a criança | <input type="checkbox"/> |
| 29) A criança tem dificuldade para sair da cama pela manhã | <input type="checkbox"/> |
| 30) A criança demora muito para ficar alerta pela manhã | <input type="checkbox"/> |
| 31) A criança parece cansada | <input type="checkbox"/> |
| A CRIANÇA PARECE MUITO SONOLENTA OU ADORMECE DURANTE O SEGUINTE (MARQUE TODOS QUE SE APLIQUEM): | 1 | 2 | 3 | | | |
| | Não sonolenta | Muito sonolenta | Adormece | | | |
| 32) Assistindo TV | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | |
| 33) Passeando de carro | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | |

CONFIRMAÇÃO DE PREENCHIMENTO PELOS PAIS

Iniciais do Pai/Mãe: _____

Data de Preenchimento: _____

ANEXO Nº 6
QUESTIONÁRIO DE LIMITAÇÃO DE ATIVIDADES

Questões para pais/ cuidadores

1) Durante os últimos 30 dias, por quantos dias a artrite de sua criança o afastou da condução de suas atividades usuais (atividades usuais são o seu trabalho – se, ou não, você tem trabalho remunerado – e quaisquer outras atividades que você faça durante o dia)? ----- (0-30 dias)

2) Durante os últimos 30 dias, por quantos dias você pagou a terceiros pelo cuidado de seu filho/filha com artrite, a fim de poder retomar suas atividades usuais(atividades usuais são o seu trabalho – se, ou não, você tem trabalho remunerado – e quaisquer outras atividades que você faça durante o dia)? ----- (0-30 dias)

3) Durante os últimos 30 dias, por quantos dias a artrite de seu filho/filha impediu que ele/ela comparecesse à escola (excluindo férias/feriado)? ----- (0-30 dias)

CONFIRMAÇÃO DE PREENCHIMENTO PELOS PAIS

Iniciais do Pai/Mãe: _____

Data de Preenchimento: _____

ANEXO Nº 7

Parâmetros clínicos, antropométricos, laboratoriais e de atividade da artrite, incluindo os índices funcionais de qualidade de vida e qualidade do sono em observações longitudinais.

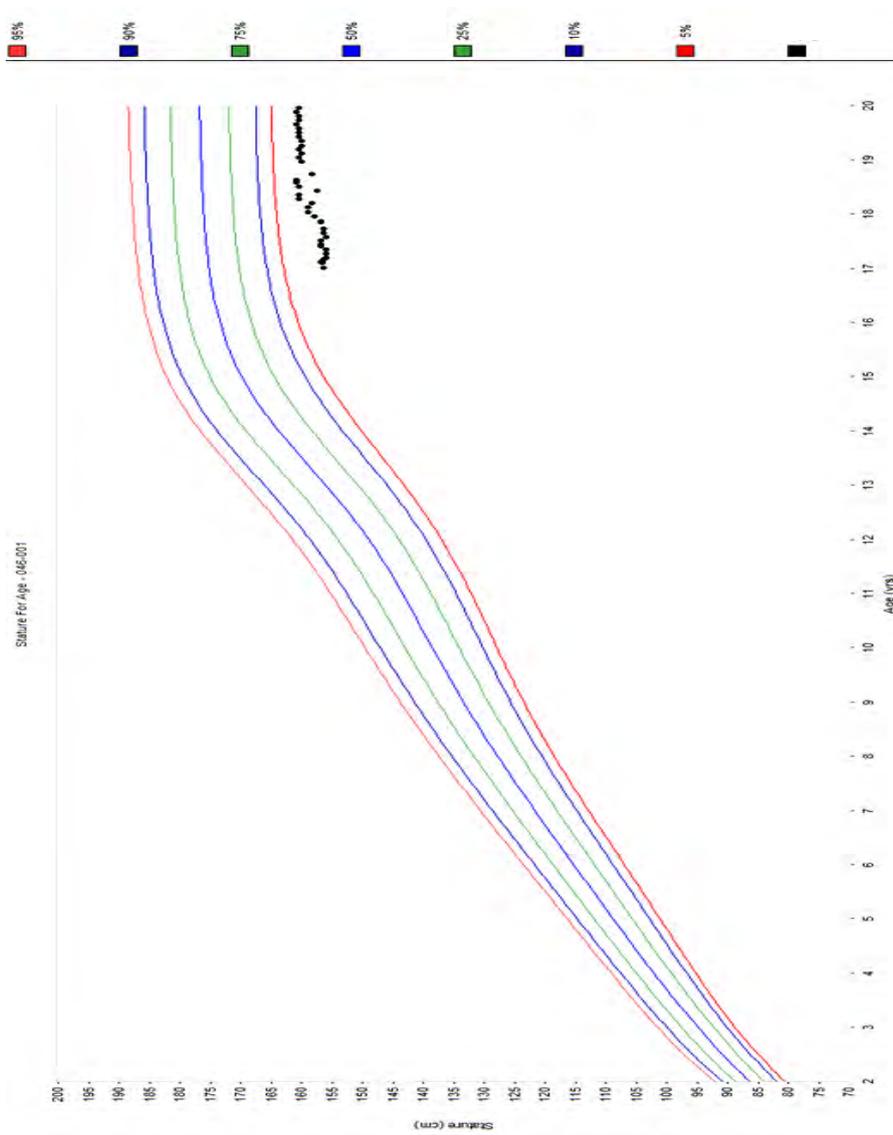
| Variáveis | Vis 1(n=8)* | 2(n=8)* | 3(n=8) | 4(n=8) | 5(n=8) | 6(n=7) | 7(n=6) | 8(n=6) | 9(n=6) |
|---------------------|----------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Idade | 137.6±39.5 | 138.8±40.1 | 142.5±40.1 | 144.5±39.9 | 146.2±39.3 | 153.6±39.0 | 157.6±41.5 | 159.4±41.4 | 161.2±41.7 |
| Percentil peso | 15.2±22.4 | 14.0±22.3 | 18.0±27.6 | 17.2±27.1 | 18.1±27.6 | 20.8±29.4 | 25.4±30.5 | 24.3±30.6 | 23.9±31.8 |
| Zpeso | -1.5±1.1 | -1.6±1.1 | -1.5±1.2 | -1.6±1.2 | -1.6±1.3 | -1.47±1.3 | -1.2±1.4 | -1.2±1.4 | -1.2±1.3 |
| Percentil altura | 8.5±9.0 | 11.2±12.8 | 11.7±12.7 | 9.3±9.9 | 11.4±14.5 | 12.9±11.8 | 11.0±10.8 | 12.1±12.3 | 12.2±12.5 |
| Zaltura | -1.7±0.9 | -1.6±1.0 | -1.6±1.0 | -1.7±0.9 | -1.7±1.1 | -1.5±1.1 | -1.7±1.2 | -1.6±1.2 | -1.5±1.0 |
| VASmedico | 5.5±1.3 | 6.0±1.1 | 2.3±1.5 | 2.2±1.3 | 3.1±3.0 | 1.6±1.7 | 1.6±2.4 | 1.1±1.1 | 0.7±0.7 |
| VASdor | 3.2±2.1 | 3.8±2.6 | 1.9±1.9 | 1.9±2.0 | 2.1±2.6 | 1.8±2.9 | 0.8±0.4 | 0.7±0.5 | 1.1±0.7 |
| VASpais | 3.6±2.2 | 4.3±2.4 | 1.7±1.7 | 1.7±1.7 | 2.3±2.9 | 2.0±3.4 | 0.7±0.4 | 0.5±0.4 | 0.8±0.4 |
| CHAQ | 1.2±0.5 | 1.2±0.5 | 0.7±0.6 | 1.0±0.6 | 0.9±0.8 | 0.8±1.0 | 0.4±0.6 | 0.3±0.3 | 0.4±0.5 |
| CSHQ | 53.6±9.1 | 52.2±10.7 | 50.5±5.2 | 53.3±3.2 | 51.2±3.5 | 46.0±8.6 | 51.0±7.0 | 50.3±4.5 | 52.6±9.7 |
| Atividades dos pais | 3.2±5.0 | 2.2±2.8 | 0.0±0.0 | 0.3±0.5 | 1.5±3.0 | 2.0±4.4 | 0.0±0.0 | 0.0±0.0 | 0.0±0.0 |
| Cuidadores | 0.8±1.8 | 3.2±5.3 | 0.0±0.0 | 0.0±0.0 | 0.0±0.0 | 0.0±0.0 | 0.0±0.0 | 0.0±0.0 | 0.0±0.0 |
| Falta as aulas | 7.0±8.7 | 5.2±5.2 | 0.0±0.0 | 1.6±2.8 | 3.2±6.5 | 2.0±4.4 | 0.0±0.0 | 0.3±0.5 | 0.0±0.0 |
| JADAS71 | 69.4±16.1 | 62.2±33.3 | 34.1±16.7 | 28.7±9.4 | 35.8±28.7 | 20.2±12.6 | 28.4±30.8 | 21.2±10.2 | 28.0±21.2 |
| JADAS27 | 63.0±15.1 | 55.9±31.1 | 32.3±15.5 | 26.6±8.8 | 32.5±26.6 | 19.3±12.3 | 26.9±29.1 | 20.0±8.9 | 27.2±20.4 |
| JADAS10 | 55.4±12.1 | 47.2±28.1 | 32.1±15.1 | 27.2±8.5 | 33.1±24.6 | 20.0±12.3 | 27.9±29.6 | 21.2±10.2 | 28.0±21.2 |
| DAS 28 | 4.8±1.0 | 4.6±1.1 | 3.0±1.0 | 2.98.5±0.7 | 3.0±1.1 | 2.2±0.9 | 2.6±1.2 | 2.2±0.5 | 2.3±1.3 |
| VHS | 36.2±10.3 | 26.8±26.1 | 20.0±11.9 | 15.15±6.6 | 19.5±21.1 | 10.8±7.6 | 20.0±25.0 | 14.8±8.1 | 22.3±19.9 |

Visita 1 a 3: período A; Visita 4 a 9: período B

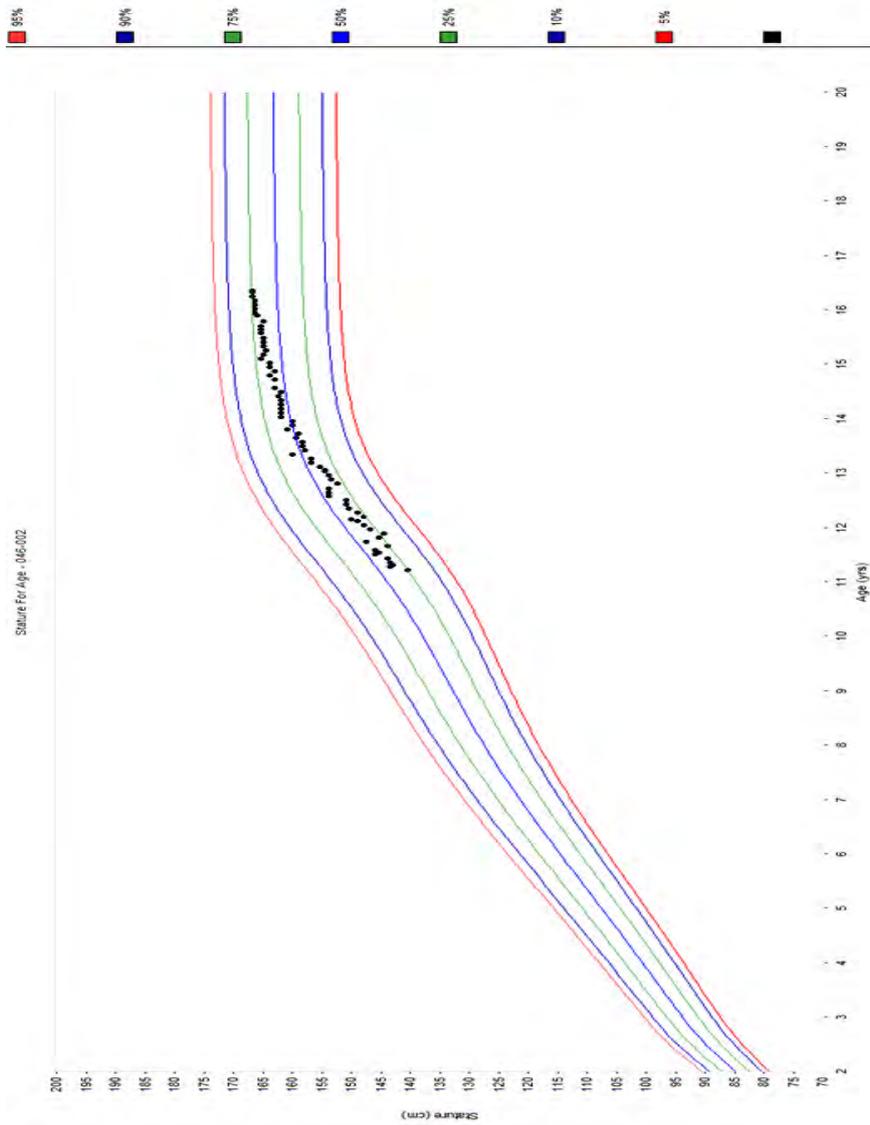
*p<0,05

ANEXO Nº 8

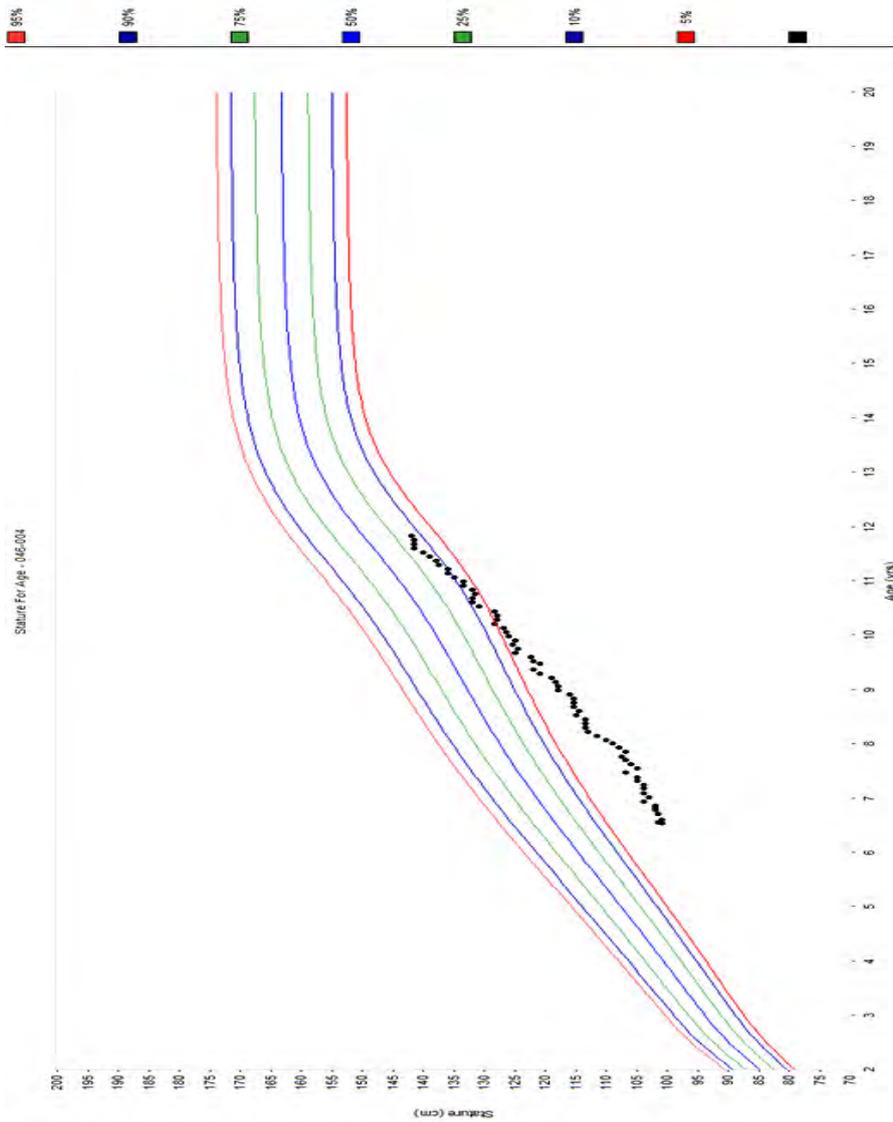
Evolução da estatura por idade durante o período de tratamento



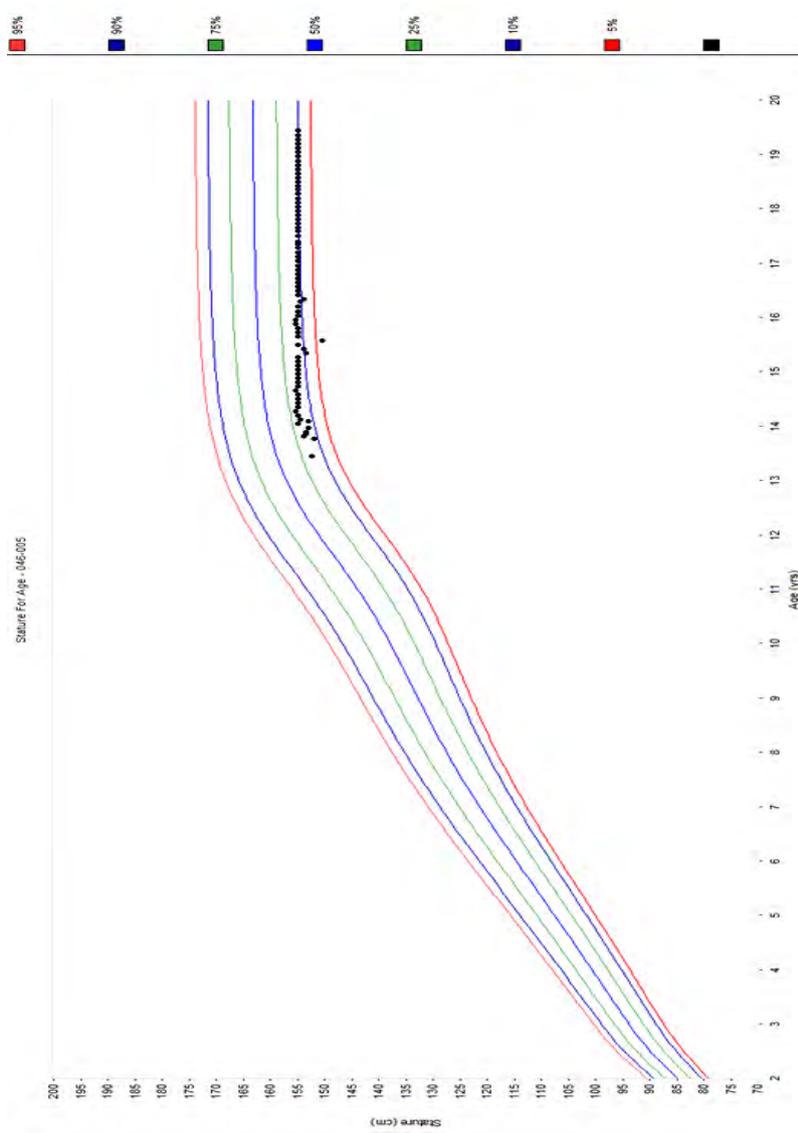
Evolução da estatura por idade durante o período de tratamento



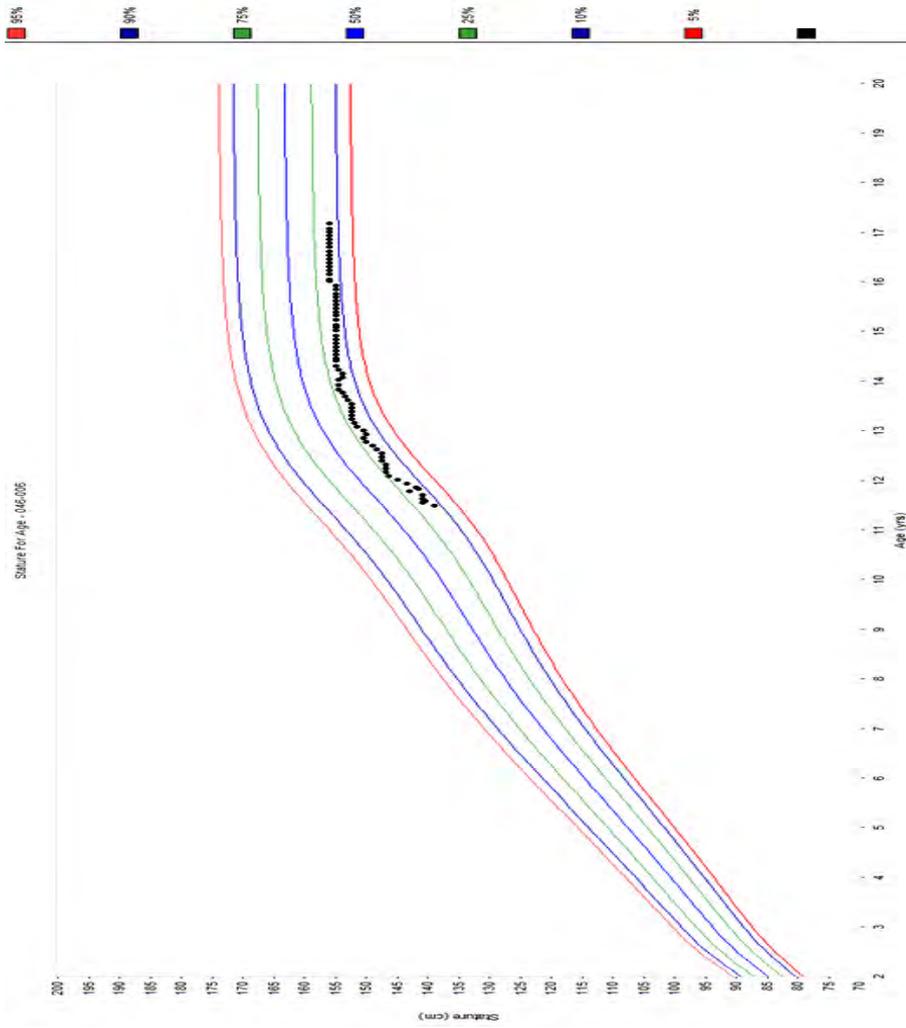
Evolução da estatura por idade durante o período de tratamento



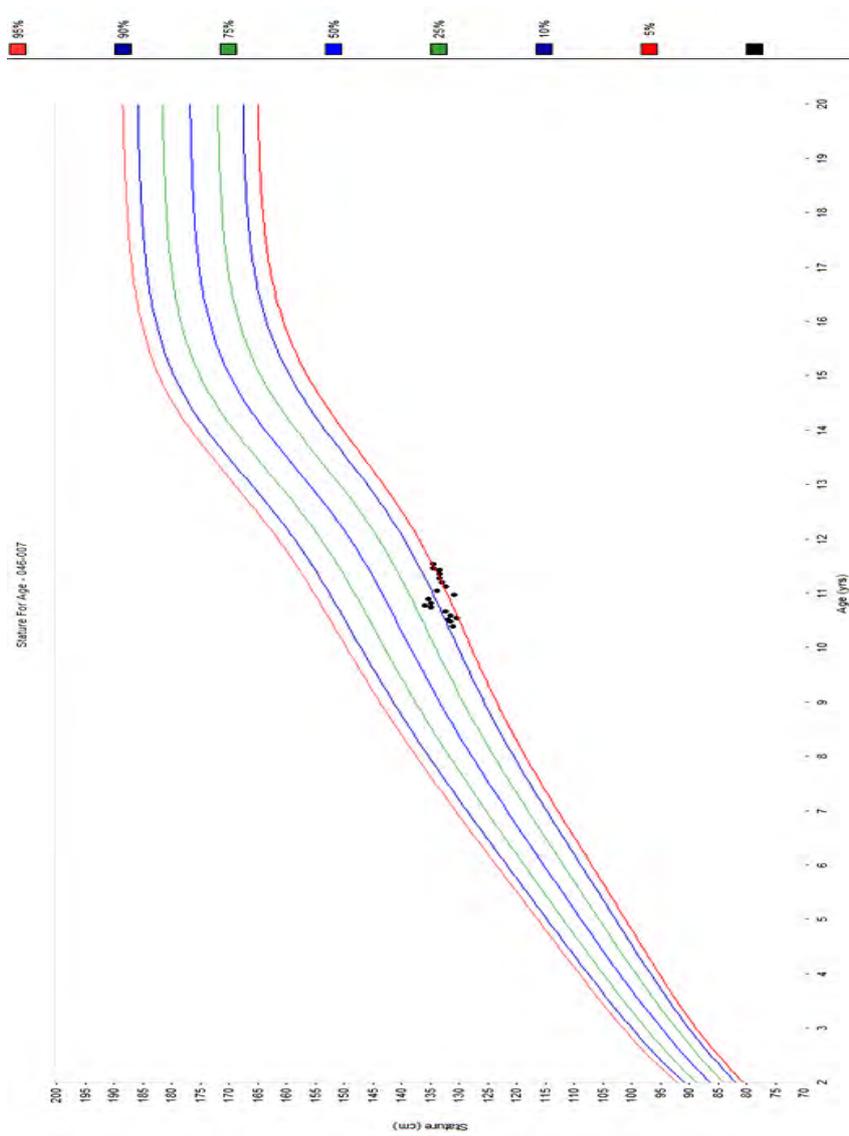
Evolução da estatura por idade durante o período de tratamento



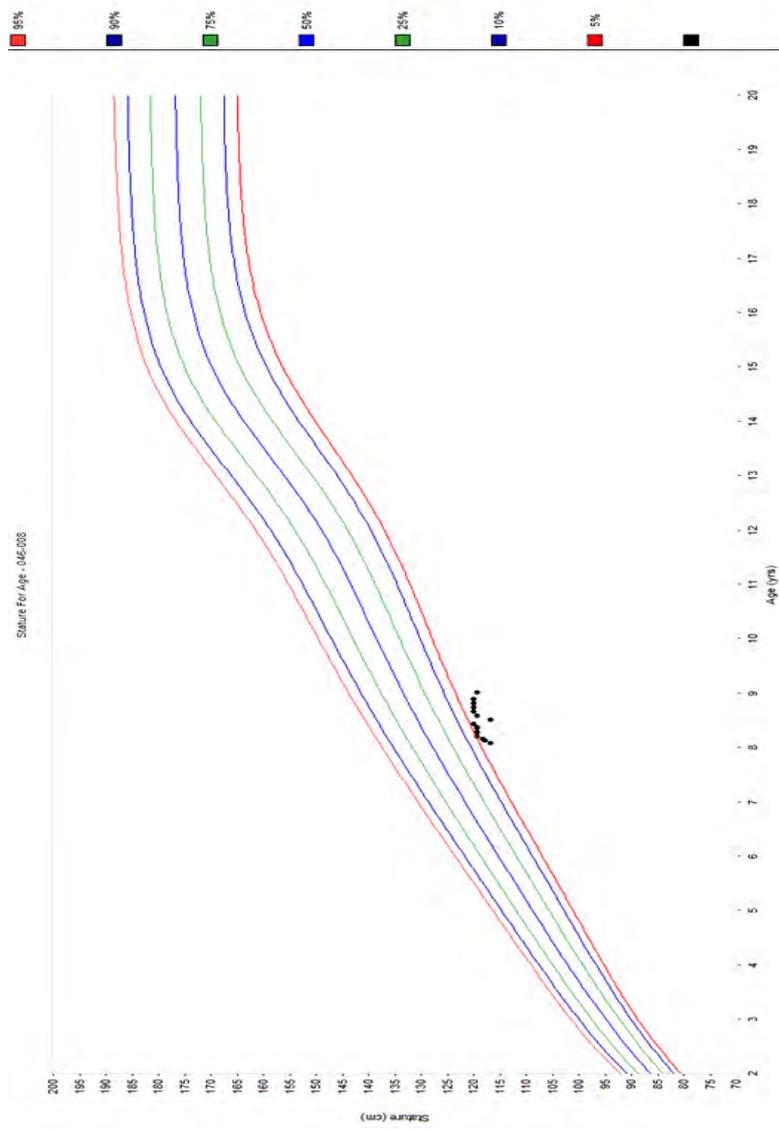
Evolução da estatura por idade durante o período de tratamento



Evolução da estatura por idade durante o período de tratamento



Evolução da estatura por idade durante o período de tratamento



Evolução da estatura por idade durante o período de tratamento

