

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

SUSANA KNUPP FEITOSA LOPES DE OLIVEIRA

INCIDÊNCIA CUMULATIVA, FATORES DE RISCO E EVOLUÇÃO DA
UVEÍTE ANTERIOR CRÔNICA EM UMA COORTE RETROSPECTIVA
DE PACIENTES COM ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL NO INSTITUTO
DE PUERICULTURA E PEDIATRIA MARTAGÃO GESTEIRA

RIO DE JANEIRO
2009

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Susana Knupp Feitosa Lopes de Oliveira

INCIDÊNCIA CUMULATIVA, FATORES DE RISCO E EVOLUÇÃO DA UVEÍTE ANTERIOR CRÔNICA EM UMA COORTE RETROSPECTIVA DE PACIENTES COM ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL NO INSTITUTO DE PUERICULTURA E PEDIATRIA MARTAGÃO GESTEIRA

1 Volume

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica, Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisitos parcial à obtenção do título de Mestre em Medicina

Orientadores:

Marcelo Gerardin Poirot Land

Sheila Knupp Feitosa de Oliveira

Rio de Janeiro
2009

FICHA CATALOGRÁFICA

OLIVEIRA, Susana Knupp Feitosa de O.

Incidência cumulativa, fatores de risco e evolução da uveíte Anterior crônica em uma coorte retrospectiva de pacientes com Artrite idiopática juvenil no Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira / Susana Knupp Feitosa Lopes de Oliveira. - 2009

226 p :il.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina, Rio de Janeiro, 2009.

Orientadores: Marcelo Gerardin Poirot Land e Sheila Knupp Feitosa de Oliveira

1 .Artrite idiopática juvenil. 2. Uveíte. 3. Saúde da criança – Teses. I. Land, Marcelo Gerardin Poirot (Orient). II. Oliveira, Sheila Knupp Feitosa de (Orient). III. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina. IV. Título

DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação de mestrado à minha mãe, Sheila Knupp Feitosa de Oliveira, fundadora e chefe do serviço de Reumatologia Pediátrica do Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira, incansável no tratamento de crianças com enfermidades reumáticas e que pode considerar esta dissertação como resultado de anos de dedicação a estes pacientes.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador, Marcelo Land que dedicou muito do seu tempo para conclusão deste trabalho.

Agradeço ao meu marido, Gustavo, pela paciência e compreensão que dedicou a mim no processo de elaboração desta dissertação.

Agradeço ao meu pai, Naylor, por me incentivar nas horas em que o processo de elaboração desta tese parecia não ter fim.

RESUMO

OLIVEIRA, Susana Knupp Feitosa Lopes de. Incidência Cumulativa de uveíte anterior crônica em uma coorte retrospectiva de pacientes com artrite idiopática juvenil no Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira. Rio de Janeiro, 2009. Dissertação (Mestrado), Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2009

Introdução: Tem sido sugerido que aspectos genéticos e ambientais sejam responsáveis pelos relatos de diferentes frequências de subtipos de artrite idiopática juvenil e de uveíte anterior crônica. Subtipo de AIJ, idade precoce, sexo feminino e positividade do FAN têm sido apontados como fatores de risco. No Brasil, são escassos os dados de literatura sobre esses assuntos e pouco se sabe sobre a evolução e prognóstico da UAC em crianças.

Objetivo: Examinar a ocorrência da uveíte anterior crônica nos diversos subtipos de AIJ, identificando as suas características, incidência cumulativa, fatores de risco e evolução.

Pacientes e Métodos: Um estudo de coorte retrospectiva analisou os dados de 297 pacientes com artrite idiopática juvenil acompanhados em um centro terciário de Janeiro de 1985 a Dezembro de 2007. A classificação da AIJ foi baseada nos critérios da *ILAR* e a avaliação da acuidade visual, segundo o Conselho Internacional de Oftalmologia (Sydney, Austrália/ 2002). As análises estatísticas foram realizadas por meio dos softwares SPSS e STATA, considerando-se como significantes os valores de $p \leq 0,05$. Curvas de incidência cumulativa produzidas pelo método de Kaplan-Meier e análise por modelos dos riscos proporcionais de Cox foram empregados para a estimativa de razões de riscos (HR) bruta e ajustada entre os grupos.

Resultados: O subtipo oligoarticular foi o mais freqüente na população estudada (45%). Uveíte anterior crônica foi documentada em 25 (8,4%) dos 297 pacientes com AIJ: 12% dos pacientes com AIJ oligoarticular e 12,8% dos com AIJ poliarticular FR negativo. A idade média no diagnóstico da UAC uveíte foi 6,17 anos (min:1.6-máx:15,19; mediana: 4,64). UAC foi diagnosticada antes ou durante o primeiro ano de AIJ em 56% dos casos. O tempo médio entre o diagnóstico de AIJ e o de UAC foi 1,89 anos (0-8,39; mediana:0,74). O tempo médio de acompanhamento foi de 5,53 anos para pacientes sem uveíte e de 6,91 nos com uveíte. A comparação entre pacientes com e sem uveíte não mostrou diferença significativa na idade de início da AIJ ($p=0,28$). A presença do FAN foi mais freqüente em pacientes com uveíte do que nos sem uveíte (54% vs 25%). A incidência cumulativa de UAC em AIJ foi de 11% em 10 anos. No subtipo oligoarticular foi de 18% *versus* 5,5% em 10 anos nos demais subtipos ($p_{\log\text{-rank}} = 0,035$). Quando analisados os poliarticulares FR negativo *versus* os não poliarticulares FR negativo, a diferença entre as curvas de incidência cumulativa em 10 anos não apresentou diferença significativa ($p_{\log\text{-rank}}=0,118$). A incidência cumulativa de UAC foi maior no gênero feminino mas não significativa ($p_{\log\text{-rank}}=0,46$). A incidência cumulativa de UAC em AIJ com FAN positivo foi de 28% em 10 anos de seguimento *versus* 9% entre os pacientes com FAN negativo ($p_{\log\text{-rank}} = 0,002$). Na análise pelo método de regressão de Cox, apenas a presença de FAN teve razão de risco de desenvolver UAC de 3,2 ($p=0.006$). A UAC foi bilateral em 76% dos pacientes. Dezenove pacientes necessitaram de drogas sistêmicas: corticosteróides (19), imunossupressores (14) e drogas anti-TNF α (9). As complicações ocorreram em 25 dos 44 olhos (56,8%): catarata (47,7%), sinéquias posteriores (50%), ceratopatia em faixa (52,2%), glaucoma (13,6%) e *phthisis bulbi* (4,5%). Sete pacientes necessitaram de cirurgia. A acuidade visual na última

consulta foi normal na maioria e apenas quatro olhos (8,7%) evoluíram com perda visual profunda, quase total ou cegueira.

Conclusões: AIJ oligoarticular foi o subtipo mais freqüente de AIJ e a UAC, uma manifestação precoce observada na AIJ oligoarticular ou AIJ poliarticular FR negativo. A presença de FAN foi considerada fator de risco para UAC. A maioria dos pacientes necessitou tratamento sistêmico. Apesar da presença de seqüelas oculares em mais da metade dos pacientes, de modo geral, o prognóstico visual foi bom.

Palavras-chave: Artrite idiopática juvenil, uveíte, incidência, fator antinuclear, fatores de risco, evolução, tratamento.

.

ABSTRACT

OLIVEIRA, Susana Knupp Feitosa Lopes de. Cumulative incidence of uveitis in a retrospective cohort of patients with juvenile idiopathic arthritis followed at the Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira. Rio de Janeiro, 2009. Dissertação (Mestrado em Clínica Médica), Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2009

Introduction: It has been suggested that genetic and environmental factors may be responsible for different frequencies of juvenile idiopathic arthritis (JIA) subtypes and chronic anterior uveitis (CAU). Subtypes of JIA, early age, female gender and positive antinuclear antibody (ANA) have been pointed as risk factors for CAU. In Brazil, there are few data on these subjects and very little is known about the outcome of CAU in children.

Aim: To examine the frequency of CAU in JIA subtypes, identifying the features, cumulative incidence, risk factors and outcome.

Patients and Methods: A retrospective cohort study analyzed data from 297 patients, followed in a single tertiary center from Jan 1985 to Dec 2007. The classification of JIA was based on ILAR criteria and the visual acuity was evaluated according to the International Council of Ophthalmology (Sydney, Austrália / 2002). Statistics analyses were done through the softwares SPSS and STATA, considering significant values of $p \leq 0,05$. Kaplan-Meier survival analysis, and Cox Proportional hazards regression analysis were used to access for differences between groups.

Results: Oligoarticular JIA was the most frequent subtype (45%). CAU was documented in 25 (8,4%) out 297 JIA patients: 12% of the oligoarticular and 12,8% of the poliarticular FR negative subtypes. The mean age at onset of CAU was 6,17 years (range 1,6 - 15,19; median: 4,64). CAU was diagnosed before or in the first

year of JIA onset in 56%. The mean time from the onset of JIA and diagnose of CAU was 1,89 years (range 0 - 8,9; median: 0,74). The mean follow-up was 5,53 years in patients without CAU and 6,91 years in patients with CAU. The age of onset of JIA was not statistically significant between patients with and without CAU ($p=0,28$). The presence of ANA was more frequent in patients with CAU than without CAU (54% vs 25%). The cumulative incidence was 11% in 10 years. The cumulative incidence in JIA oligoarticular was 18% versus 5,5% in not oligoarticular in 10 years ($p=0,035$), although this difference as was not observed in poliarticular RF negative ($p_{\text{log-rank}}=0,118$). The CAU incidence in the female gender was more common, but not significant ($p_{\text{log-rank}}=0,46$). The cumulative incidence of CAU in ANA positive patients was 28% in 10 years *versus* 9% in the ANA negative ($p_{\text{log-rank}}= 0,002$). The Cox regression model just confirmed ANA as a risk factor with a hazard ratio for CAU of 3,2 ($p=0.006$). CAU was bilateral in 76%. Nineteen patients needed systemic drugs including steroids (19), immunosuppressive drugs (14): methotrexate, cyclosporine, azathioprine and anti-TNF alpha agents (9): infliximab and etanercept . Complications occurred in 25 from 44 eyes (56,8%): cataract (47,7%), posterior synechiae (50%), band keratopathy (52,2%), glaucoma (13,6%) and *phthisis bulbi* (4,5%). Seven patients needed surgeries. Final visual acuity was normal in most patients and only 4 eyes (8,7%) developed profound visual loss or blindness.

Conclusions: Oligoarticular JIA was the most frequent subtype of JIA. CAU was an early manifestation, often diagnosed in the 4 first years of oligoarticular JIA or poliarticular RF negative JIA. The presence of ANA was a risk factor for CAU. Most of patients needed systemic treatment. In spite of the presence of sequellae in more than 50%, in general, the visual prognosis was good.

Key words: juvenile idiopathic arthritis, uveitis, incidence, antinuclear antibody, risk factors, outcome, treatment.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	pág.19
1.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS	pág. 19
1.2 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO E OBJETIVOS	pág. 19
1.2.1 Objetivo Geral	pág. 20
1.2.2 Objetivos Específicos	pág. 20
1. REVISÃO DE LITERATURA	pág. 21
2.1 ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL	pág. 21
2.1.1 Definição	pág. 21
2.1.2 Classificação	pág. 21
2.1.3 Epidemiologia	pág. 24
2.1.4 Descrição dos subtipos	pág. 25
2.1.5 Manifestações extra-articulares da AIJ	pág. 28
2.2 UVEÍTE	pág. 31
2.2.1- Definição	pág. 31
2.2.2- Classificação	pág. 31
2.2.3- Uveítes em crianças.....	pág. 32
2.3 UVEÍTE ASSOCIADA COM AIJ	pág. 33
2.3.1 Tipos de uveíte	pág. 33
2.3.2 Epidemiologia	pág. 34
2.3.3 Fatores de risco para UAC em AIJ	pág. 35
2.3.3.1 Subtipo de AIJ	pág. 35
2.3.3.2 Idade de início da AIJ	pág. 36
2.3.3.3 Gênero	pág. 37

2.3.3.4	Fator antinuclear	pág. 38
2.3.4-	Diagnóstico da UAC	pág. 39
2.3.4.1	Apresentação clínica	pág. 39
2.3.4.2	Época do diagnóstico de UAC	pág. 42
2.3.4.3	Recomendações para exames de rastreamento.....	pág. 43
2.3.5-	Curso e evolução da uveíte	pág. 45
2.3.6-	Tratamento da uveíte	pág. 48
2.	PACIENTES E MÉTODOS	pág. 51
3.1	Descrição do estudo	pág. 51
3.2	Aprovação pelo Comitê de Ética.....	pág. 51
3.3	Local e campo de estudo	pág. 51
3.4	Seleção e composição da amostra	pág. 52
3.5	Descrição das variáveis	pág. 53
3.6	Processamento de dados	pág. 56
3.7	Análise de dados	pág. 56
3.	RESULTADOS	pág. 59
4.1	Casuística	pág. 59
4.2	Distribuição dos pacientes nos subtipos de AIJ.....	pág. 59
4.3	Gênero dos pacientes com AIJ	pág. 60
4.4	Idade de início da AIJ	pág. 61
4.5	Tempo de acompanhamento dos pacientes com AIJ.....	pág. 62
4.6	Tipos de uveíte em pacientes com AIJ	pág. 63
4.7	Idade de início de AIJ em pacientes com e sem UAC	pág. 63
4.8	Tempo em anos entre o início da AIJ e o da UAC	pág. 64
4.9	FAN em pacientes com AIJ	pág. 66

4.9.1	Positividade do FAN em relação ao gênero	pág. 66
4.9.2	Positividade do FAN associada ou não a UAC	pág. 67
4.9.3	Positividade do FAN na AIJ oligoarticular e AIJ poliarticular FR negativo com e sem uveíte	pág. 67
4.10	Incidência cumulativa da UAC	pág. 68
4.11	Fatores de risco para a UAC em AIJ segundo o método de Kaplan-Meier	pág. 68
4.12	Análise dos fatores de risco segundo os modelos de Regressão de Cox	pág. 71
4.13	Evolução e prognóstico da UAC	pág. 72
4.13.1	Número de olhos acometidos.....	pág. 72
4.13.2	Curso da UAC	pág. 73
4.13.3	Complicações decorrentes da UAC	pág. 73
4.13.4	Tipos de drogas usadas	pág. 74
4.13.5	Cirurgias oftalmológicas realizadas	pág. 75
4.13.6	Acuidade visual na última consulta.....	pág. 75
4.14	Análise das perdas	pág. 76
5.	DISCUSSÃO	pág. 77
6.	CONCLUSÕES	pág 81
7.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	pág. 82
8.	ANEXOS	pág. 88
9.	ARTIGO PARA PUBLICAÇÃO	pág. 95
10.	TABELAS E FIGURAS REFERENTES AO ARTIGO.....	pág. 109

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACJ – artrite crônica juvenil

ACR – Colégio Americano de Reumatologia

(American College of Rheumatology)

AIJ – artrite idiopática juvenil

AR – artrite reumatóide

ARA – Associação Americana de Reumatologia

ARE – artrite relacionada a entesite

ARJ – artrite reumatóide juvenil

AV – acuidade visual

CID – código internacional de doenças

EULAR - Liga Européia contra o Reumatismo

FAN – fator antinuclear

FR – fator reumatóide

HLA-B27- Antígeno de Histocompatibilidade B27

HR – Hazard ratio

ILAR – Liga Internacional para Associações de Reumatologia

N.D. – informação não disponível

UAA – uveíte anterior aguda

UAC – uveíte anterior crônica

LISTA DE FIGURAS

FIGURA	1	Classificação dos pacientes nos diversos subtipos de AIJ.....	pág. 60
FIGURA	2	Representação dos pacientes com AIJ por gênero.....	pág. 60
FIGURA	3	Representação gráfica dos subtipos de AIJ de acordo com o gênero masculino e feminino, em números absolutos.....	pág. 61
FIGURA	4	Distribuição dos pacientes em faixas etárias.....	pág. 61
FIGURA	5	UAC nos subtipos de AIJ.....	pág. 63
FIGURA	6	Tempo decorrido entre o início da AIJ e o diagnóstico da UAC.....	pág. 65
FIGURA	7	Tempo decorrido entre o início da AIJ e o diagnóstico da UAC nos subtipos.....	pág. 65
FIGURA	8	Resultados do FAN nos diferentes subtipos de AIJ.....	pág. 66
FIGURA	9	Resultados do FAN na AIJ oligoarticular e AIJ poliarticular FR negativo com uveíte.....	pág. 67
FIGURA	10	Incidência cumulativa de UAC na AIJ em função do tempo em anos.....	pág. 68
FIGURA	11	Incidência cumulativa de uveíte na AIJ oligoarticular versus não oligoarticular em função do tempo em anos.....	pág. 69
FIGURA	12	Incidência cumulativa de uveíte na AIJ poliarticular FR negativo versus não poliarticular FR negativo em função do tempo em anos.....	pág. 69
FIGURA	13	Incidência cumulativa de uveíte na AIJ em função do tempo em anos, segundo o gênero....	pág. 70
FIGURA	14	Incidência cumulativa de uveíte na AIJ em função do tempo em anos, segundo o FAN.....	pág. 70

LISTA DE TABELAS

TABELA	1	Idade de início dos subtipos de AIJ.....pág. 62
TABELA	2	Idade de início da AIJ em pacientes com e sem UAC.....pág. 63
TABELA	3	Idade de início da AIJ em pacientes com AIJ Oligoarticular e AIJ poliarticular FR negativo com e sem UAC.....pág. 64
TABELA	4	Distribuição do tempo em anos entre o início da AIJ e o diagnóstico de UAC nos subtipos oligoarticular e poliarticular FR negativopág. 65
TABELA	5	Distribuição de FAN nos gêneros masculino e feminino.....pág. 66
TABELA	6	Positividade de FAN em pacientes com UAC versus sem UACpág. 67
TABELA	7	Razões de risco brutas e ajustadas de UAC, com IC 95%, obtidas por meio dos modelos de regressão de Cox em pacientes com AIJ.....pág. 71
TABELA	8	Razões de risco brutas e ajustadas de UAC, com IC 95%, obtidas por meio dos modelos de regressão de Cox entre pacientes com AIJ e dados disponíveis sobre FAN.....pág. 72
TABELA	9	Uveíte unilateral e bilateral na AIJ conforme os subtipospág. 73
TABELA	10	Tipo e freqüência de complicações na UACpág. 74
TABELA	11	Acuidade visual na última consultapág. 75
TABELA	12	Distribuição das variáveis: artrite, gênero e FAN segundo grupos de pacientes da amostra e as perdas.....pág. 76

LISTA DE QUADROS

- QUADRO 1 Freqüência (%) da uveíte nos diferentes
 subtipos de AIJ.....pág. 36
- QUADRO 2 Idade de início da AIJ e da uveíte em
 diferentes países.....pág. 37
- QUADRO 3 Presença de FAN em pacientes com
 e sem uveíte.....pág. 38
- QUADRO 4 Classificação Adotada pelo Conselho
 Internacional de Oftalmologia (2002).....pág. 41
- QUADRO 5 Época do diagnóstico da AIJ e da uveíte....pág. 42
- QUADRO 6 Recomendações de exames de
 biomicroscopia na AIJpág. 43
- QUADRO 7 Freqüência das complicações da
 uveíte na AIJpág. 46

1. INTRODUÇÃO

1.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS

A maioria das doenças reumatológicas apresenta manifestações articulares e extra-articulares. A artrite idiopática juvenil (AIJ) é a principal doença reumatológica na faixa etária pediátrica sendo considerada uma das causas mais frequentes de doença crônica na infância. Com base em características clínicas e laboratoriais, a AIJ pode ser dividida em sete subtipos diferentes. A uveíte anterior crônica (UAC) é a manifestação extra-articular mais frequente e, por ser geralmente assintomática, pode não ser identificada e tratada precocemente, levando a deficiência visual.

A literatura mostra que a frequência dos subtipos de AIJ varia nas diferentes populações estudadas provavelmente em decorrência de aspectos genéticos e ambientais. Da mesma forma, a UAC pode ter características diversas em diferentes etnias.

1.2 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO E OBJETIVOS

Os dados epidemiológicos sobre AIJ no Brasil são escassos e tampouco se conhece bem o comportamento da uveíte anterior crônica em pacientes brasileiros.

1.2.1 Objetivo Geral

- Identificar a presença de UAC em pacientes com os diversos subtipos de artrite idiopática juvenil acompanhados no período de Janeiro de 1985 a Dezembro de 2007 no ambulatório de Reumatologia Pediátrica do Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), descrevendo a incidência cumulativa, os fatores de risco e o curso dessa manifestação extra-articular.

1.2.2 Objetivos Específicos

- Identificar o início da uveíte anterior crônica em cada subtipo de AIJ.
- Determinar a incidência cumulativa de UAC em pacientes com AIJ e em seus subtipos.
- Descrever os fatores de risco para UAC em AIJ.
- Descrever o curso da uveíte, o tratamento e a presença de complicações.
- Descrever a acuidade visual na última consulta oftalmológica dos pacientes que desenvolveram uveíte anterior crônica

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL

2.1.1 Definição

A artrite idiopática juvenil (AIJ) define um grupo de doenças caracterizadas pela presença de artrite de etiologia desconhecida que persiste por mais de seis semanas e tem seu início antes dos 16 anos de idade. O termo AIJ foi proposto pela ILAR (*International League of Associations for Rheumatology* 1997/2001) e vem sendo utilizado na última década para descrever o que anteriormente era denominado pelos europeus como artrite crônica juvenil, e pelos americanos como artrite reumatóide juvenil.^{1,2}

2.1.2 Classificação

A grande diversidade de quadros clínicos em crianças com artrite crônica gerou diversas denominações e classificações para este grupo de doenças. Nos anos 1970, a Associação Americana de Reumatologia (ARA, atualmente Colégio Americano de Reumatologia - ACR) decidiu adotar o termo artrite reumatóide juvenil (ARJ),³ tendo sido amplamente utilizado na América do Norte. Na mesma década, a Liga Européia Contra o Reumatismo (EULAR) propôs o nome de artrite crônica juvenil (ACJ), o qual foi usado na Europa.⁴ As duas

classificações variavam quanto aos subtipos, não utilizando os mesmos critérios de inclusão e exclusão, mas tinham em comum o fato de considerarem pacientes na mesma faixa etária e a necessidade de observar a evolução do acometimento articular e das manifestações sistêmicas nos primeiros meses de doença para definir o padrão de início.

O ACR, que denominou este grupo de doenças como ARJ, estabeleceu como critério a presença de artrite por mais de seis semanas em uma ou mais articulações de crianças menores de 16 anos de idade e classificou os subtipos em sistêmico, poliarticular e oligoarticular conforme a evolução nos seis primeiros meses de doença.³

Os critérios da EULAR para o diagnóstico da ACJ foram elaborados em 1977 durante uma conferência em Oslo, sendo necessária a presença de artrite em uma ou mais articulações pelo tempo mínimo de três meses, mantendo a mesma faixa etária da classificação do ACR e classificando os subtipos em: artrite sistêmica, poliarticular, artrite reumatóide juvenil, pauciarticular, artrite psoriásica juvenil e espondilite anquilosante juvenil. O termo ARJ foi reservado para um pequeno grupo de pacientes que possuíam fator reumatóide (FR) positivo e seguiam um curso semelhante ao da artrite reumatóide (AR) de adultos. Nesta classificação os quadros de espondiloartropatias e artrite psoriásica foram considerados isoladamente.

A presença de duas classificações na literatura médica dificultava o entendimento dos resultados obtidos em pesquisas relacionadas aos diversos aspectos das artrites crônicas da infância de causa desconhecida e motivou a elaboração de uma nova proposta de classificação aceita universalmente.⁵ O Comitê Pediátrico Permanente da Liga Internacional de Associações de Reumatologia (ILAR) formado em 1994 adotou o nome de artrite idiopática juvenil (AIJ) e a dividiu em 7 subtipos, descrevendo os critérios de inclusão e exclusão necessários a cada grupo. A classificação inicial foi revista em 1997 e em 2001.^{1,2}

Na atual classificação, o termo AIJ define o grupo de doenças iniciado antes dos 16 anos de idade, caracterizado primariamente pela presença de artrite persistente por seis ou mais semanas e de causa desconhecida. A classificação nos sete subtipos é definida nos seis primeiros meses de doença e se baseia em critérios clínicos e laboratoriais.²

Os subtipos foram assim designados:

- AIJ oligoarticular;
- AIJ poliarticular com fator reumatóide (FR) positivo;
- AIJ poliarticular com FR negativo;
- AIJ sistêmica;
- Artrite relacionada à entesite (ARE);
- Artrite psoriásica;
- Artrite indiferenciada.

2.1.3 Epidemiologia

AIJ acomete crianças de todas as etnias. A revisão de dados epidemiológicos em vários países da Europa e nos Estados Unidos mostra incidência anual de AIJ entre 0,8 a 22,6 casos para cada 100.000 crianças menores de 16 anos de idade. Um estudo australiano descreve uma prevalência de 400 casos para cada 100.000 crianças menores de 12 anos de idade.⁶ Esses dados discrepantes podem ser explicados por diferentes fatores, incluindo variação étnica e geográfica.

Na avaliação étnica de 1082 pacientes com AIJ acompanhados em um único centro de Reumatologia Pediátrica no Canadá, 69,7% eram de descendência europeia e, quando estes foram comparados aos pacientes de outras origens, verificou-se que os descendentes de europeus possuíam maior risco de desenvolver AIJ de todos os subtipos exceto a AIJ poliarticular FR positivo. Uma maior frequência de ARE foi observada entre pacientes asiáticos enquanto os de origem africana e nativos norte-americanos tinham maior risco de AIJ poliarticular FR positivo.⁷ Na América Latina, Arguedas e colaboradores descreveram, em 1998, uma incidência de 6,8 casos para cada 100.000 crianças menores de 16 anos de idade e uma prevalência de 31 casos para cada 100.000 crianças menores de 16 anos de idade na Costa Rica.⁸ Na maioria das séries americanas e europeias existe predomínio do subtipo AIJ oligoarticular.⁹ Na Índia e na África do Sul, o grupo poliarticular foi maior que o oligoarticular

enquanto no Japão, a AIJ sistêmica esteve representada por 54% dos pacientes.¹⁰⁻¹²

A AIJ costuma ser mais freqüente no gênero feminino do que no masculino (2:1) mas, a análise dos subtipos mostra variações, sendo muito mais marcante a presença do gênero feminino na AIJ oligoarticular e do masculino na ARE.⁴

Na análise global de todas as AIJ, observa-se que o início antes dos seis meses é incomum e a maioria dos casos é diagnosticada em pré-escolares. Entretanto, há variações importantes entre os subtipos, principalmente na ARE e na AIJ poliarticular FR positivo que costumam ter início mais tarde.^{quatro}

2.1.4 Descrição dos subtipos

AIJ oligoarticular corresponde a 50-60% de todos os casos de AIJ diagnosticados na América do Norte e Europa. Predomina no gênero feminino (3:1 a 4:1) e em idade inferior a quatro anos.^{4,13}

Este subtipo é diagnosticado na presença de artrite crônica em uma até quatro articulações durante os seis primeiros meses do início da doença. Após este período, pode ser subdividido de acordo com a sua evolução em AIJ oligoarticular persistente, quando mantém o acometimento de no máximo quatro articulações ou AIJ oligoarticular-estendida, quando afeta cinco ou mais articulações após os seis meses

iniciais de doença.^{14,15} Acomete geralmente as grandes articulações das extremidades inferiores.

AIJ poliarticular com fator reumatóide negativo corresponde ao subtipo de artrite crônica com acometimento de cinco ou mais articulações dentro dos seis primeiros meses de doença, podendo comprometer pequenas e grandes articulações dos membros e a coluna vertebral. AIJ poliarticular fator reumatóide (FR) negativo é observada em 30% dos casos de AIJ, a maioria do gênero feminino e ocorre um pouco mais tarde que a AIJ oligoarticular.^{14,15}

AIJ poliarticular com fator reumatóide positivo acomete cinco ou mais articulações nos primeiros seis meses de doença. É observada em apenas 3-5% dos casos de AIJ, diagnosticada principalmente em adolescentes e predomina no gênero feminino.^{14,15} O fator reumatóide (FR) é um auto-anticorpo contra a imunoglobulina G (IgG), considerado relevante na AIJ quando permanece positivo em duas ou mais dosagens realizadas em um período de três ou mais meses.

AIJ sistêmica é um subtipo que apresenta maiores dificuldades no diagnóstico já que as manifestações sistêmicas podem preceder a artrite. Esse tipo de início pode ser inicialmente confundido com uma infecção bacteriana, um quadro de malignidade ou outras doenças reumatológicas, sendo necessário observar as manifestações clínicas e laboratoriais associadas que permitirão o diagnóstico diferencial. Não apresenta predileção por gênero ou por faixa etária do

paciente.^{14,15} Responde por 10-20% das AIJ em populações caucasianas.²

Inicia-se com manifestações sistêmicas tais como: febre alta ($\geq 39^{\circ}\text{C}$) com um a dois picos diários por pelo menos três dias seguidos num intervalo de observação de duas semanas e está presente em todos os casos; exantema clássico descrito como macular ou máculo-papular, cor róseo-salmão com centro claro e envolto por uma área pálida, acometendo predominantemente tronco e extremidades proximais, que tende a ser migratório e evanescente; linfadenomegalia generalizada, hepatomegalia, esplenomegalia e inflamação das membranas serosas (serosite). Na AIJ sistêmica, o envolvimento articular pode se apresentar em diferentes momentos, mas costuma ocorrer nos primeiros seis meses de doença, sendo geralmente do tipo poliarticular, afetando pequenas e grandes articulações. O diagnóstico é feito na presença de artrite e do quadro febril associado a um ou mais dos sinais já descritos: o exantema típico, a linfadenomegalia generalizada, a hepatomegalia, a esplenomegalia e a serosite.^{14,15}

Artrite relacionada à entesite (ARE) corresponde a 1-7% de todos os casos de AIJ. Caracteriza-se pela presença de artrite e entesite (inflamação das enteses que são os sítios de ligação de ligamentos, tendões, fâscias e cápsulas no osso), podendo evoluir com acometimento de coluna lombossacra e sacroilíacas levando ao quadro semelhante à espondilite anquilosante. Ocorre principalmente no gênero masculino, idade superior a seis anos e parece uma oligoartrite que afeta as articulações dos membros inferiores incluindo o quadril.

Há uma forte predisposição genética evidenciada pela positividade da história familiar de espondilartrites e pela alta frequência do HLA-B27 nos pacientes afetados. Neste grupo o FAN e o FR são negativos.^{14,15}

Artrite psoriásica corresponde a 2% a 5% de todos os casos de AIJ. É diagnosticada na presença de artrite concomitante a psoríase ou artrite associada a dois dos seguintes: história familiar positiva para psoríase em parentes de primeiro grau, presença de dactilite (edema em um ou mais dedos que se estende além dos limites articulares) ou alteração ungueal típica da psoríase (onicólise ou pequenas depressões ungueais que caracterizam a “unha em dedal”)^{14,15}. Pode envolver uma ou várias articulações e, em crianças, não costuma estar associada à presença do HLA-B27 e ao envolvimento de sacroilíacas e coluna.¹⁶ O padrão assimétrico de envolvimento articular misto de grandes e pequenas articulações ajuda a diferenciar dos subtipos de AIJ oligoarticular ou poliarticular.¹⁷

Artrite indiferenciada corresponde aos casos de AIJ que não preencheram os critérios necessários para incluí-los nas outras categorias ou que preencheram critérios para mais de uma categoria.² Esse subtipo compreende 5% a 15% dos casos.¹⁸

2.1.5 Manifestações extra-articulares da AIJ

Dependendo do subtipo, a AIJ pode evoluir com manifestações extra-articulares localizadas ou sistêmicas. Algumas podem ser difíceis de diagnosticar precocemente por serem

silenciosas, sendo necessário acompanhamento clínico e laboratorial freqüentes para a detecção.

Além das manifestações já descritas e relevantes para o diagnóstico de AIJ sistêmica, duas complicações importantes podem acrescentar maior gravidade e aumentam o risco de morbi-mortalidade nesse subtipo: amiloidose e síndrome de ativação macrofágica. A síndrome de ativação macrofágica é um distúrbio do sistema fagocitário mononuclear caracterizado pela ativação generalizada de histiócitos com marcada hematofagocitose, evidenciada no aspirado de medula óssea. Costuma ser desencadeada por um processo infeccioso viral ou pelo início de um novo medicamento. As principais características clínicas e laboratoriais são: febre alta, linfadenomegalia generalizada, hepatoesplenomegalia, disfunção do sistema nervoso central, leucopenia, trombocitopenia, anemia, velocidade de hemossedimentação baixa, aumento das enzimas hepáticas, coagulação intravascular disseminada e aumento da ferritina.¹⁹ Em casos duvidosos, pode ser necessária a realização de um aspirado da medula óssea para pesquisar a evidência de hematofagocitose. A amiloidose se caracteriza pelo depósito de proteína amilóide nos órgãos e tecidos, alterando a estrutura e a função. É secundária a persistente atividade inflamatória da AIJ e a freqüência dessa complicação varia em diferentes países.^{20,21} No Brasil deve ser bastante rara já que não existem relatos de casos de AIJ com essa complicação.

Manifestações mucocutâneas podem ser observadas em outros subtipos: nódulos subcutâneos na AIJ poliarticular, psoríase na artrite psoriásica.

Raramente, na AIJ poliarticular fator reumatóide positivo podem ocorrer complicações como síndrome seca (xeroftalmia, xerostomia), vasculite, doença intersticial pulmonar, de forma semelhante ao que se observa na artrite reumatóide de adultos.

A uveíte anterior é uma manifestação extra-articular comumente observada na AIJ e pode ser aguda ou crônica. A uveíte anterior crônica (UAC) é muito mais freqüente, costuma instalar-se de modo assintomático em crianças pequenas podendo levar silenciosamente a perda visual. A uveíte anterior aguda (UAA), mais comum em adolescentes e adultos, tem início agudo e sintomático, com dor, fotofobia, hiperemia ocular, lacrimejamento, não oferecendo dificuldades para o diagnóstico precoce.¹³

2.2 UVEÍTE

2.2.1 Definição

Uveíte é a inflamação do trato uveal do olho. A úvea é composta pelas seguintes estruturas: íris, corpo ciliar e coróide. Todas têm uma rica vascularização e pigmentação. Esta estrutura envolve todo o olho e contém duas aberturas: pupila e a região do nervo óptico.

2.2.2 Classificação

A uveíte pode ser classificada quanto a localização e a evolução.

a) Quanto à localização

A uveíte pode ser diagnosticada através do exame de biomicroscopia à procura de reação inflamatória na câmara anterior (região compreendida entre a face posterior da córnea e a íris) e no segmento posterior. Dependendo da estrutura acometida a uveíte se classifica anatomicamente em:²²

- Uveíte anterior – irite (inflamação da íris) ou iridociclite (quando inclui a inflamação do corpo ciliar)
- Uveíte intermediária – inflamação que envolve o vítreo.
- Uveíte posterior - inflamação das estruturas situadas atrás da base do vítreo.

- Panuveíte – presença de sinais inflamatórios de todo o trato uveal.

b) Quanto à evolução

As uveítes podem ser classificadas em:²²

- *Aguda*: uveíte de início súbito e de duração limitada
- *Crônica*: inflamação persistente caracterizada por recidiva rápida, em menos de três meses, após a suspensão da terapia.
- *Recorrente*: episódios repetidos de uveítes separados por períodos de inatividade, sem tratamento por pelo menos três meses.
- *Remissão*: refere-se a doença inativa por pelo menos três meses após a suspensão do tratamento

2.2.3 Uveítes em crianças

As uveítes em crianças são menos comuns que em adultos, sendo responsáveis por apenas 2,2% a 10,6% dos casos atendidos em um serviço especializado em uveítes.^{23,24} A incidência anual de todas as causas de uveítes em crianças nos Estados Unidos e na Europa é estimada em 4,3 a 6,9 por 100.000 enquanto a prevalência é cerca de 30 casos por 100.000.²⁵⁻²⁷

É uma doença grave, pois traz o risco potencial de causar cegueira em 10 a 15% dos casos conforme foi relatado nos Estados

Unidos.²⁸ O diagnóstico diferencial em crianças é extenso, incluindo doenças sistêmicas ou limitadas ao olho.

A principal causa sistêmica de uveíte em criança é a AIJ e corresponde a 11,4% a 41,5% dos casos.^{23,26,29-32} Outras doenças reumatológicas pediátricas associadas à uveíte e que podem ser importantes no diagnóstico diferencial são: vasculites sistêmicas (doença de Kawasaki e doença de Behçet), sarcoidose, doença intestinal inflamatória e doenças auto-inflamatórias.

Sampaio Barros estudou uveíte associada à espondiloartropatia em um estudo retrospectivo de 350 pacientes brasileiros. A uveíte anterior aguda ocorreu principalmente nos pacientes jovens e que apresentavam entesite de membros inferiores.⁸⁴

2.3 UVEÍTE ASSOCIADA À AIJ

2.3.1 Tipos de uveíte

Dependendo do subtipo de AIJ, a uveíte anterior pode ser crônica ou aguda.

A uveíte anterior aguda é mais rara e ocorre em cerca de 10 a 15% dos casos de artrite relacionada à entesite, subtipo que compreende apenas 1% a 7% dos pacientes com AIJ, a maioria do gênero masculino, com idade superior a seis anos e está freqüentemente associada à presença do HLA-B27.¹³ Nesses pacientes,

a uveíte é mais tardia em relação à artrite, freqüentemente observada após a segunda década de vida, sintomática, não oferecendo dificuldades para o diagnóstico precoce.

A uveíte anterior crônica (UAC) é a forma mais freqüente de uveíte na AIJ, sendo diagnosticada principalmente nos subtipos oligoarticular, poliarticular fator reumatóide negativo e artrite psoriásica, que compreendem três quartos dos pacientes com AIJ. Apesar de algumas séries relatarem uveíte em pacientes sistêmicos e poliarticulares com FR positivo, alguns autores acreditam que esse tipo de complicação provavelmente nunca ocorre nesses subtipos.¹³

2.3.2 Epidemiologia

A maioria dos dados epidemiológicos sobre a uveíte associada à AIJ provem de países desenvolvidos, embora haja um número limitado de estudos em países em desenvolvimento.

A análise de 26 séries de pacientes publicadas em diversos países relata a presença de uveíte em 8,3% dos pacientes com AIJ.³³ Dados isolados em diferentes populações mostram as seguintes freqüências: Austrália (38%),³⁴ Finlândia (25%),³⁵ Alemanha (12%).³⁶ Nos países em desenvolvimento e em afro-americanos vivendo nos Estados Unidos, uma menor freqüência de uveíte tem sido observada.^{8,10,11,37,38} Essas diferenças sugerem que o ambiente socioeconômico e/ou as diferenças étnicas podem ser fatores determinantes das características clínicas da doença.^{13,39}

No Brasil, as informações sobre uveíte associada com a AIJ são bastante limitadas. Uma pesquisa bibliográfica usando os termos uveíte e artrite juvenil no PUBMED mostrou uma única publicação brasileira com 74 pacientes com AIJ sendo cinco com uveítes.⁴⁰ No LILACS, foi possível encontrar duas publicações em séries com 54 e 160 pacientes com AIJ onde a prevalência de uveíte esteve entre 4,4 a 10,4%.^{41,42}

2.3.3 Fatores de risco para UAC em AIJ

2.3.3.1 Subtipo de AIJ

A probabilidade de ocorrer uveíte nos diferentes subtipos de AIJ também varia, mas a maioria das séries descreve maior freqüência na AIJ oligoarticular, chegando a representar 87% a 100% dos casos de uveíte em alguns estudos,⁴³⁻⁴⁵ Outros subtipos frequentemente acometidos de UAC são a AIJ poliarticular fator reumatóide negativo e a artrite psoriásica.^{43,46} Apesar de quase 20% das AIJ pertencerem ao subtipo sistêmico, são pouquíssimos os relatos de uveíte nesse subtipo. A excepcionalidade de relatos de AIJ poliarticular FR positivo com uveíte anterior crônica torna essa possibilidade questionável.³⁹ Os casos de ARE associadas à uveíte não costumam apresentar dificuldades diagnóstica, pois são sintomáticos e agudos. O quadro 1 mostra os resultados de algumas séries que abordam esse tópico.

Quadro 1: Frequência (%) da uveíte nos diferentes subtipos de AIJ

País/ano (referência)	Número de pacientes com uveíte / Número com AIJ	Frequências observadas nos subtipos de AIJ
Finlândia/2001 ³⁵	104/426 (24,4%)	27% AIJ oligoarticular 25% AIJ poliarticular
Alemanha/2005 ³⁶	392/3271 (12,5%)	25% AIJ oligo-estendida 16% AIJ oligo-persistente 10% AIJ psoriásica 4% AIJ poliarticular FR negativo 2% AIJ poliarticular FR positivo
Turquia/2004 ³⁹	20/190 (10,1%)	27% AIJ oligoarticular 14,2% AIJ poliarticular FR negativo 18,2% AIJ psoriásica
Brasil/2002 ⁴⁰	5/72 (6,9%)	12,5% AIJ oligoarticular 3,3% AIJ poliarticular
Brasil/1998 ⁴¹	7/160 (4,3%)	6,8% AIJ oligoarticular 5,7% AIJ poliarticular
Espanha/2003 ⁴⁴	26/132 (19,6%)	37% AIJ oligoarticular
Canadá/2007 ⁴⁷	142/1081 (13,1%)	20,9% AIJ oligoarticular 14% AIJ poliarticular FR negativo 0,6% AIJ sistêmica
Espanha/2001 ⁴⁸	17/234 (7,26%)	13,3% AIJ oligoarticular 10% AIJ poliarticular 8,3% AIJ psoriásica

2.3.3.2 Idade de início da AIJ

AIJ com uveíte anterior crônica costuma ter início em idade mais precoce do que AIJ sem uveíte, acometendo freqüentemente pacientes com idade inferior a seis anos.^{35,36,45} O quadro 2 mostra que a uveíte costuma ser uma complicação precoce da AIJ e que casos sem uveíte costumam ter início mais tardio.

Quadro 2: Idade de início da AIJ e da uveíte em diferentes países

País/ano de publicação (referência)	Idade de início da artrite em paciente com uveíte (anos)	Idade de início da uveíte (anos)	Idade de início da AIJ nos casos sem uveíte (anos)
Austrália/2004 ³⁴	4,1	5,9	N.D.
Finlândia/2001 ³⁵	4,8	5,9	7,3
Alemanha/2005 ³⁶	3,8	5,2	7
Itália/2003 ⁴⁵	4,5	5,4	N.D.
Finlândia/2005 ⁴⁹	4,3	10	7,7
Canadá/2007 ⁴⁷	4,3	6,2	7,3
Espanha/2001 ⁴⁸	3,8	4,6	7

N.D. = informação não disponível

2.3.3.3 Gênero

Na Europa e Estados Unidos, a AIJ oligoarticular predomina em meninas (3:1) e, algumas séries mostram que esse índice sobe para 5:1 ou 6,6:1 se considerarmos os pacientes com uveíte.⁴ Apesar de muitos estudos sugerirem que o gênero feminino seja um fator de risco para uveíte essa observação não é uniformemente relatada. Uma série nacional alemã mostrou que o gênero feminino contribuiu com 74% dos casos com uveíte e com 63% dos casos sem uveíte. Num estudo que avaliou 26 séries de diferentes países publicadas entre 1980 e 2004, o gênero feminino foi apenas um fraco fator de risco para uveíte não sendo estatisticamente significativo após se considerar os subtipos de início de AIJ.³³

2.3.3.4 Fator antinuclear (FAN)

A presença de FAN positivo varia nas diferentes populações de pacientes com AIJ chegando a ser positivo em 92% dos pacientes com uveíte sugerindo que pode ser considerado um fator de risco.^{45,50} A comparação entre pacientes com e sem uveíte mostra que a positividade do FAN costuma ser significativamente mais freqüente nos casos com uveíte (Quadro 3).

Quadro 3 : Presença de FAN em pacientes com e sem uveíte

País/ano (referência)	FAN positivo em pacientes com uveíte	FAN positivo em pacientes sem uveíte
Finlândia/2001 ³⁵	66%	37%
Alemanha/2005 ³⁶	86%	42%
Espanha/2003 ⁴⁴	88%	42%
Turquia/2004 ³⁹	40%	18%

A freqüência de positividade de FAN e de uveíte em pacientes de países em desenvolvimento costuma ser menor do que nos países desenvolvidos.³⁷ Na Turquia e na Índia, países onde a freqüência de uveíte foi de 10,1% e 1,12%, a positividade do FAN na AIJ foi relatada em apenas 18,2% e 1,12% dos pacientes, respectivamente.^{10,39}

Ravelli e cols⁵¹ consideram que a presença de FAN na AIJ constitui um subgrupo homogêneo de pacientes caracterizado por idade de início precoce, predileção pelo sexo feminino e maior risco de iridociclite crônica, independentemente da classificação em AIJ oligoarticular ou poliarticular fator reumatóide negativo.

2.3.4 Diagnóstico da UAC

2.3.4.1 Apresentação clínica

A maioria dos casos de uveíte associada à AIJ (68,3% a 95%) é assintomática, com olho de aspecto normal, branco, mesmo quando há inflamação grave.^{35,47,48} Não é incomum a primeira suspeita clínica ser percebida pela baixa acuidade visual resultante das seqüelas que se desenvolvem silenciosamente, ou, ser detectada em exames oftalmológicos de rotina.

Em mais de 70% dos casos há envolvimento dos dois olhos.^{45,52} A bilateralidade pode ocorrer simultaneamente ou se instalar dentro dos primeiros meses do diagnóstico, sendo incomum o envolvimento de outro olho após 12 meses de evolução.⁵²

Na fase inicial da uveíte, observa-se à biomicroscopia com lâmpada de fenda apenas um acúmulo de células inflamatórias e proteínas na câmara anterior do olho que caracterizam o efeito Tyndall positivo. Entretanto, cerca de 30% dos pacientes já podem apresentar complicações na época do diagnóstico.⁵³

A evolução da inflamação se caracteriza pelo aparecimento de precipitados ceráticos, ceratopatia em faixa, sinéquias posteriores, catarata, glaucoma.⁵⁴ Casos muito graves podem evoluir com hipotonia associada à edema de segmento posterior ou até *phthisis bulbi*.

As complicações mostram as seguintes características clínicas:

- Precipitados ceráticos são pequenos pontos visíveis no endotélio corneano e representam o acúmulo das células inflamatórias da câmara anterior que vão se depositando na parte mais posterior da córnea.
- Ceratopatia em faixa consiste no acúmulo de cálcio na córnea, que se inicia como pontos esbranquiçados nas posições de três e nove horas e evolui se estendendo através do diâmetro transverso da córnea, diminuindo a acuidade visual.
- Sinéquias posteriores são aderências entre a íris e o cristalino que surgem por causa da inflamação da câmara anterior. São responsáveis pela irregularidade da pupila, visível principalmente durante a midríase.
- Catarata é vista como opacificação de cristalino no exame biomicroscópico e é resultado da inflamação da câmara anterior.
- Glaucoma pode resultar do processo inflamatório por uveíte inicial hipertensiva ou ser secundário ao uso crônico de corticosteróides ou afacia ou sinéquias.
- Edema do segmento posterior caracterizado por acúmulo de líquido na região macular ou na papila.
- *Phthisis bulbi* é a atrofia ocular caracterizada por aumento da espessura da coróide no exame ultrassonográfico que ocorre em casos de uveíte muito grave.

Redução da acuidade visual (AV) na UAC tem etiologia multifatorial, pois além das seqüelas da uveíte relacionadas acima soma-se a possibilidade de ambliopia especialmente em crianças com menos de sete anos.²⁹ A avaliação da AV deve ser considerada como a melhor visão corrigida na última consulta oftalmológica. Existem várias

formas de se descrever a acuidade visual. Comumente se baseiam em medidas de distância em pés ou metros entre o optotipo apresentado e o paciente que está sendo examinado. Nestas, o numerador se refere a distância na qual é realizado o exame, por exemplo, 20 pés ou 6 metros. O denominador é definido pela distância na qual uma pessoa com visão normal conseguiria definir o optotipo que lhe é apresentado. Por exemplo: 20/200 (em pés) é igual a 6/60 (em metros) ou 0,1 na escala decimal (divisão entre o numerador e o denominador). Ou seja, aquele indivíduo examinado só consegue definir o optotipo apresentado a 20 pés ou 6 metros, enquanto que uma pessoa normal conseguiria definir a 200 pés ou 60 metros. Nesse estudo optamos por aplicar as medidas decimais como recomendado em 2002 pelo Conselho Internacional de Oftalmologia (*International Council of Ophthalmology*) (Quadro 4).

Quadro 4: Classificação Adotada pelo Conselho Internacional de Oftalmologia (2002) ⁵⁵

Visão Normal	$\geq 0,8$
Perda Visual Leve	$< 0,8$ e $\geq 0,3$
Perda Visual Moderada	$< 0,3$ e $\geq 0,125$
Perda Visual Grave	$< 0,125$ e $\geq 0,05$
Perda Visual Profunda	$< 0,05$ e $\geq 0,02$
Perda Visual Quase Total (próximo a cegueira)	$< 0,02$ e \geq NPL
Perda Visual Total	NPL

NPL = nenhuma percepção de luz

2.3.4.2 Época do diagnóstico da UAC

O tempo médio entre o diagnóstico da AIJ e o da uveíte varia bastante. A UAC pode ser diagnosticada ao mesmo tempo, pouco antes ou depois do início da AIJ, embora alguns casos possam ter início tardio, após vários anos.⁴⁹

Na maior série de pacientes com AIJ associada à uveíte anterior já publicada, Kanski, no Reino Unido, analisou 315 pacientes com uveíte verificando que em 295 (94%) o diagnóstico de AIJ precedeu o de uveíte.⁴³ Destes, em 158 (53%), a uveíte surgiu nos dois primeiros anos e em 297 (90%) o intervalo foi inferior a sete anos. Somente em três o diagnóstico de uveíte foi tardio, após 20 anos de evolução, confirmando que não é possível dizer que o risco seja nulo na vida adulta. Dos 20 casos (6%) em que a uveíte foi a primeira manifestação, a AIJ surgiu nos primeiros quatro anos em 17 e em um foi após nove anos, mostrando que a exclusão do diagnóstico de AIJ só deveria ser feita após um período razoável de tempo. O quadro 5 mostra os dados de outras séries publicadas em diferentes países.

Quadro 5: Época do diagnóstico da AIJ e da uveíte

País/ano (ref)	Número de pacientes com uveíte	Diagnóstico de uveíte antes do diagnóstico de AIJ	Diagnóstico de uveíte concomitante ou posterior a AIJ
Reino Unido/1989 ⁴³	315	6%	53% em 2 anos 90% em 7 anos
Austrália/2004 ³⁴	27	N.D.	40,7% junto com o diagnóstico de AIJ
Finlândia/2001 ³⁵	104	N.D.	49% antes ou nos 3 primeiros meses do diagnóstico de AIJ
Canadá/2007 ⁴⁷	142	12,7%	75% em 3,2 anos
Espanha/2001 ⁴⁸	17	11,7%	88,3% em 3,5 anos

N.D. = não disponível

2.3.4.3 Recomendações para exames de rastreamento

Tendo em vista que a uveíte anterior crônica é caracteristicamente assintomática, faz-se necessário que todas as crianças sejam submetidas a exames com lâmpada de fenda na época do diagnóstico e, posteriormente, a intervalos regulares, independentemente de existir ou não queixa ocular ou fator de risco associado.

Em 1993, a Academia Americana de Pediatria propôs recomendações para a realização de exames oftalmológicos periódicos em crianças com AIJ e que se baseiam na freqüência relativa de uveíte em cada subtipo, idade de início e tempo de evolução da artrite. Essas normas têm por objetivo detectar e tratar precocemente a uveíte, diminuindo o risco de seqüelas oculares.⁵⁶ Em 2006, essas

recomendações foram revistas, mas permaneceram inalteradas.⁵⁷
(Quadro 6).

Quadro 6: Recomendações de exames de biomicroscopia na AIJ

	Início da artrite ≤ 6 anos			Início da artrite > 6 anos	
	Primeiros 4 anos após o início da AIJ, exame a cada:	Próximos 3 anos após o início da AIJ, exame a cada:	Após 7 anos do início da AIJ, exame a cada:	Primeiros 4 anos após o início da AIJ, exame a cada:	Após 4 anos do início da AIJ, exame a cada:
Subtipo de AIJ:					
Oligoartrite FAN +	3 m	6 m	12 m	6 m	12 m
Oligoartrite FAN –	6 m	6 m	12 m	6 m	12 m
Poliartrite FAN +	3 m	6 m	12 m	6 m	12 m
Poliartrite FAN –	6 m	6 m	12 m	6 m	12 m
Sistêmico	12 m	12 m	12 m	12 m	12 m

FAN + = fator antinuclear positivo, FAN – = fator antinuclear negativo

Durante os primeiros anos de artrite o risco de uveíte é maior e, portanto, as consultas devem ser mais freqüentes. Tanto na AIJ oligoarticular como na AIJ poliarticular com fator reumatóide negativo, associadas com FAN positivo, em crianças com menos de seis anos, o intervalo entre as consultas não deve ser superior a três meses na ausência de sintomas. Após sete anos de doença o risco cai em todos os grupos suscetíveis e os exames podem ser realizados anualmente caso nenhum episódio de uveíte tenha sido registrado nos anos anteriores.

2.3.5 Curso e evolução da uveíte

A uveíte anterior não guarda relação com a presença de atividade ou gravidade da artrite e por isso, a vigilância oftalmológica deve permanecer mesmo nos casos que entraram em remissão.⁵⁸ O risco de surgir uveíte após cinco anos de AIJ é pequeno mas tem de ser considerado e justifica a continuidade dos exames oftalmológicos durante vários anos inclusive na vida adulta.⁵⁹ A artrite também pode permanecer na vida adulta e um estudo em adultos com AIJ mostrou que a atividade da artrite se mostrou mais freqüente em pacientes que apresentaram uveíte.⁴⁹

Existe uma grande variabilidade na gravidade da uveíte, desde doença leve, auto-limitada à cegueira bilateral. Estima-se que 6,3% a 46% das uveítes na AIJ resolvem-se sem tratamento e sem deixar seqüelas aparentes.^{34,47} A partir dos anos 90, com a recomendação de exames oftalmológicos periódicos de rastreamento precoce e o emprego de drogas mais eficazes no tratamento, tem sido observado menor número de pacientes com redução da acuidade visual e de cegueira do que era observado nas décadas anteriores.⁵⁰

Os fatores mais frequentemente associados ao mau prognóstico visual na UAC incluem: uveíte com início sintomático, grau de intensidade da inflamação no exame oftalmológico inicial, diagnóstico de uveíte feito antes ou ao mesmo tempo que a artrite ou curto intervalo entre o início da artrite e o da uveíte.^{34,46,52,54,59,60,61}

A presença de sinéquias posteriores na apresentação tem sido considerada como fator de risco para redução da acuidade

visual.^{18,46} A importância do diagnóstico precoce, antes do aparecimento de sinéquias posteriores, foi bem demonstrada por Wolf em 1987 que observou redução importante da acuidade visual em apenas 3% de 58 olhos dos pacientes com exame inicial normal ou com inflamação leve (células e precipitados ceráticos) e em 58% dos 31 olhos que apresentavam sinéquias posteriores no primeiro exame.⁶¹ Entretanto, nem sempre é possível fazer diagnóstico precoce e obter resultados favoráveis como mostra uma série de casos em que 45% dos pacientes já mostravam seqüelas ao exame oftalmológico inicial e, após cinco anos e meio, esse percentual subiu para 56% apesar do tratamento.³⁶

A catarata é relatada em quase dois terços dos casos^{45,62} e é a principal complicação que afeta a visão.³⁴ Provavelmente todas as cataratas detectadas atualmente são causadas pela inflamação ocular e não por corticoterapia sistêmica já que poucas vezes se utiliza corticosteróides orais por longos períodos.

A ceratopatia em faixa pode acentuar o déficit visual quando se estende no diâmetro transversal da córnea.

O glaucoma induzido por corticoterapia pode ser evidente em poucos meses de uso do corticóide tópico enquanto o glaucoma secundário costuma ser manifestação tardia e geralmente ocorre após dois a três anos de início da UAC.¹⁸ Um estudo de 246 pacientes adultos com uveíte associada a AIJ mostrou que o glaucoma era relativamente incomum (4,1%) mas a análise dos diferentes subtipos mostrou essa complicação em 31,8% dos casos com AIJ oligo-

estendida.⁶³ O glaucoma também pode ser consequência da afacia (ausência de cristalino após a cirurgia de catarata sem o implante da lente intra-ocular). Há várias razões para o mau prognóstico do glaucoma: dificuldade de diagnóstico pela falta de cooperação da criança pequena, terapia insatisfatória e alto índice de insucesso com a cirurgia de filtração convencional.⁵⁰ Infelizmente, 1/3 dos olhos glaucomatosos na AIJ terminam sem percepção luminosa.⁵⁰

O quadro 7 mostra a grande variabilidade de freqüência dessas complicações em alguns estudos publicados (24% a 90%).^{35,45,62}

Quadro 7: Freqüência das complicações da uveíte na AIJ

Referência (Ano/país)	Percentual de complicações	Ceratopatia em faixa	Sinéquias posteriores	Catarata	Glaucoma
Espanha/ 2001 ⁴⁸	53%	18%	43%	25%	7%
Itália/2003 ⁴⁵	90,5%	59,2%	N.D.	64,4%	25%
Espanha/2003 ⁴⁴	27,9%	31%	28%	38%	15%
Alemanha/2005 ³⁶	56%	29%	27%	26%	8%
Estados Unidos/2006 ⁶³	ND	46%	58%	64%	20%
Canadá/2007 ⁴⁷	37,3%	14%	22%	23%	15%

Apesar do alto índice de seqüelas, o prognóstico visual final não costuma ser muito afetado, com 64,5% a 97% a mantendo acuidade visual normal ou perda leve.^{35,45,59,63}

2.3.6 Tratamento da uveíte

O tratamento precoce é importantíssimo e as decisões terapêuticas têm por objetivo controlar completamente a inflamação, prevenindo o aparecimento de seqüelas e conseqüente déficit visual.

O tratamento inicial é realizado com medicação tópica, colírios de corticosteróides usados com freqüência e concentrações ajustadas com base na intensidade da reação celular na câmara anterior. O objetivo é chegar a menor dose possível capaz de manter a inflamação sob controle.⁶⁵ Ocasionalmente, injeções subtenonianas de corticosteróide de depósito podem ser utilizadas para reduzir a inflamação em casos não responsivos aos colírios.⁶⁵

O uso tópico de midriáticos de curta duração tais como o ciclopentolato e a tropicamida aliviam os espasmos dolorosos do esfíncter pupilar e do músculo ciliar, quando presentes, e mantêm a pupila móvel prevenindo a formação de sinéquias posteriores. A freqüência de administração das gotas também deve ser limitada pois a ciclopegia constante pode resultar em ambliopia em algumas crianças e/ou formação de sinéquias posteriores mantendo a pupila dilatada.⁶⁶ Por não exercerem ação antiinflamatória, essas drogas não devem ser usadas como monoterapia.

Em geral, se o controle da inflamação não é conseguido com a medicação tópica, drogas mais potentes como os corticosteróides por via sistêmica (pulsos endovenosos ou por via oral) e imunossupressores devem ser introduzidos com supervisão constante a fim de evitar efeitos colaterais graves.^{18,66} A associação com

metotrexato oferece melhores resultados do que o uso isolado de corticosteróide além de permitir o uso de doses menores e conseqüente redução dos efeitos colaterais pelo uso crônico.^{65,66,67,68,69} Em caso de falhas com essas medicações um outro agente de segunda linha tal como a ciclosporina ou o micofenolato mofetil pode ser usado.^{67,70-72}

Agentes biológicos com ação anti-TNF α são drogas de terceira linha e atualmente são comercializados 3 tipos: etanercepte (Enbrel®), infliximabe (Remicade®) e adalimumabe (Humira®). Um estudo controlado com etanercepte não mostrou eficácia superior ao placebo no tratamento da uveíte da AIJ.⁷³ A avaliação retrospectiva de tratamento de uveíte mostra que o uso de adalimumabe e infliximabe demonstra melhor eficácia e permite a inclusão desses medicamentos na terapia dessa complicação da AIJ.⁷⁴⁻⁷⁹ A associação do anti-TNF α com metotrexate possivelmente melhora a eficácia assim como ocorre no tratamento da artrite.⁷⁹ A melhor dose, esquema e eficácia a longo prazo com essas drogas são questões que permanecem em aberto, devendo-se considerar o alto custo e os possíveis efeitos colaterais a eles associados.^{75,76}

O tratamento das complicações oculares é necessário para evitar a progressão das mesmas e a conseqüente redução da visão. A catarata é a complicação que mais comumente leva a perda visual. Antes da era dos agentes anti-TNF α , Dana e cols relataram a necessidade de cirurgia de catarata em 44%.⁶⁰ A seleção e o manejo do paciente são importantes para o sucesso da cirurgia de catarata, pois apesar de melhorar a acuidade visual, podem ocorrer

complicações que comprometerão a AV.^{34,80,81} É muito importante manter o completo controle da inflamação por 8 a 12 semanas com tratamento sistêmico, o trauma cirúrgico deve ser mínimo e, no pós-operatório, a terapia antiinflamatória deve ser intensificada e continuada por 8 a 10 semanas. As complicações que podem advir da cirurgia incluem glaucoma, sinéquias posteriores, inflamação persistente, edema macular, formação de membrana ciliar, hipotonia e *phthisis*.⁸¹ O implante de lentes intraoculares foi desencorajado no passado e ainda é matéria de controvérsias, deve ser recomendado em casos criteriosamente selecionados e considerados bem controlados com uso de drogas imunossupressoras ou anti-TNF α .^{81,82}

O tratamento do glaucoma secundário é difícil e frequentemente insatisfatório. A terapia de primeira linha de glaucoma consiste em uso tópico de beta-bloqueadores e em seguida de inibidores da anidrase carbônica. Em casos resistentes, os agonistas alfa-2 podem ser introduzidos desde que com monitoração dos possíveis efeitos colaterais sistêmicos, principalmente em crianças. Quando a medicação tópica é ineficaz, intervenções cirúrgicas podem ser necessárias.⁸³

Na ceratopatia em faixa, a quelação com EDTA ou *excimer laser* pode ser usado na remoção do cálcio acumulado, entretanto, os depósitos podem recorrer.¹⁸

3. PACIENTES E MÉTODOS

3.1 Descrição do estudo

Foi realizado um estudo de coorte retrospectiva no qual foram selecionados os pacientes com diagnóstico de artrite idiopática juvenil acompanhados pelo Serviço de Reumatologia Pediátrica do Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira (IPPMG), órgão suplementar pertencente à Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) na qual são exercidas as atividades da pediatria.

3.2 Aprovação pela Comissão de Ética

O estudo foi projetado de acordo com as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos (Resolução 196/1996 do Conselho Nacional de Saúde) e aprovado pelo Comitê de Ética do IPPMG em Dezembro 2007 (Anexos 1,2 e 3).

3.3 Local e campo de estudo

O ambulatório de Reumatologia Pediátrica do IPPMG/UFRJ é uma unidade de saúde pública de nível terciário que atende à

demanda espontânea e aos casos referenciados de todo o estado do Rio de Janeiro e de outros estados que não possuem especialistas nesta área. Este ambulatório funciona regularmente como um serviço de referência para crianças com diagnóstico de enfermidades reumatológicas no município do Rio de Janeiro há mais de 25 anos.

A coleta de dados dos prontuários foi realizada no setor de arquivo do IPPMG. Foram considerados todos os pacientes com diagnóstico de artrite idiopática juvenil, considerando-se as nomenclaturas anteriores de artrite reumatóide juvenil e artrite crônica juvenil. Isto foi possível porque o serviço de Reumatologia Pediátrica IPPMG possui um arquivo nosológico no qual são catalogados os números dos prontuários de pacientes com as diferentes enfermidades reumáticas. As informações obtidas nos prontuários foram revistas e registradas em um protocolo pela pesquisadora (Anexo 4).

3.4 Seleção e composição da amostra

A população alvo foi constituída de pacientes com diagnóstico de AIJ cuja seleção se baseou em critérios específicos de inclusão e de exclusão conforme os padrões a seguir:

Critérios de inclusão

- Pacientes atendidos no ambulatório de Reumatologia Pediátrica do IPPMG-UFRJ no período de Janeiro de 1985 a

Dezembro de 2007, com o diagnóstico de AIJ segundo os critérios da ILAR / 1997-2001. Foram selecionados os pacientes classificados com AIJ oligoarticular, poliarticular FR negativo, poliarticular FR positivo, sistêmica, ARE, psoriásica.

Critérios de exclusão

- Pacientes com diagnóstico de artrite idiopática juvenil com acompanhamento clínico no IPPMG por tempo inferior a um mês.

- **Amostra**

Um total de 415 pacientes com diagnóstico de artrite idiopática juvenil foram atendidos no Serviço de Reumatologia Pediátrica do IPPMG no período de Janeiro de 1985 a Dezembro de 2007 conforme os registros do Arquivo Nosológico. Duzentos e noventa e sete pacientes preencheram os critérios de inclusão. Houve uma perda de 116 pacientes cujas informações existentes nos prontuários não permitiam a classificação dos pacientes nos subtipos de AIJ, ou não continham pareceres das consultas oftalmológicas ou porque não foram localizados pelo Serviço de Arquivo.

3.5 Descrição das variáveis

- Gênero

Variável categórica nominal dicotômica: masculino ou

feminino.

- Idade

Variável contínua. Foram consideradas a idade de início da AIJ e da UAC

- Tempo decorrido entre o início da sintomatologia de AIJ e o diagnóstico de UAC;

Variável contínua.

- Tempo de acompanhamento no serviço de Reumatologia Pediátrica do IPPMG

Variável contínua.

- Classificação dos subtipos de AIJ conforme o ILAR 1997-2001

Variável categórica nominal:

- a. Oligoartrite persistente ou estendida
- b. Poliartrite com fator reumatóide negativo
- c. Poliartrite com fator reumatóide positivo
- d. Artrite sistêmica
- e. Artrite relacionada à entesite
- f. Artrite psoriásica
- g. Outras

- Lateralidade e número de olhos envolvidos com UAC

Variável categórica nominal dicotômica: unilateral ou bilateral

- Positividade do FAN em pacientes com e sem uveíte

Variável categórica nominal: positivo (título superior ou igual a 1:80), negativo (título inferior a 1:80), não avaliado

- Presença de seqüelas pela UAC

Variável dicotômica nominal.

- a. Sinéquias posteriores
- b. Catarata
- c. Ceratopatia em faixa
- d. Glaucoma
- e. *Phthisis bulbi*

- Avaliação da acuidade visual

Variável categórica nominal multicotômica

- a. Visão normal
- b. Perda visual leve
- c. Perda visual moderada
- d. Perda visual grave
- e. Perda visual profunda
- f. Perda visual quase total (próximo a cegueira)
- g. Perda visual total

- Tratamentos realizados

Variável categórica nominal dicotômica: sim e não

- a. Tratamento tópico (corticosteróides tópicos e midriáticos)
 - b. Corticosteróides por via sistêmica
 - c. Agentes de segunda linha (metotrexato, ciclosporina, azatioprina)
 - d. Agentes de terceira linha (etanercepte, infliximabe)
- Procedimentos cirúrgicos oftalmológicos realizados.

Variável categórica nominal dicotômica: sim e não

- Cirurgia de catarata
- Quelação com EDTA
- Cirurgia de glaucoma

3.6 Processamento dos dados

Os dados foram codificados, e transferidos para um banco de dados utilizando o programa Excel[®] e SPSS[®].

3.7 Análise dos dados

As análises foram realizadas por meio dos softwares SPSS e STATA, considerando-se como significantes os valores de $p \leq 0,05$.

Os resultados foram apresentados em tabelas e figuras com as variáveis categóricas por distribuição de frequências (absoluta, percentual).

Utilizamos o método de *Kaplan-Meier*, que permite a visualização das curvas de sobrevivência cumulativa ($S_{(t)}$) ou incidência cumulativa ($1 - S_{(t)}$). As curvas de *Kaplan-Meier* podem ser comparadas por meio do teste do *log-rank*. Este teste compara os valores observados e esperados de cada grupo sob a hipótese de igualdade, ou seja, de que o risco é o mesmo em todos os grupos. A rejeição desta hipótese de igualdade ($p \leq 0,05$) significa que pelo menos uma curva difere das outras, em algum momento do tempo.

Em seguida, modelos de regressão de Cox (*Cox Proportional Hazards Model*) ou modelo de regressão dos riscos proporcionais de Cox, que permitem a análise de dados provenientes de estudos de coorte em que a resposta é o tempo até a ocorrência de um evento de interesse (no caso, ocorrência de uveíte), foram empregados para a estimativa de razões de risco (*hazard-ratios*) (HR) bruta e ajustada por mais de uma variável e seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%). Inicialmente foram ajustados modelos para cada variável isoladamente (análise univariada) gerando medidas brutas de *razões de risco* (HR_{bruta}). Aquelas variáveis que apresentaram nível de 5% de significância ($p \leq 0,05$) ou relevância teórica foram incluídas em um modelo multivariado, ou seja, foi construído um modelo com as variáveis subtipo de AIJ oligoarticular,

AIJ poliarticular FR negativo, gênero, idade e FAN, gerando medidas ajustadas de razões de risco ($HR_{ajustada}$)

Com o objetivo de verificar a suposição de riscos proporcionais, necessária para a aplicação dos modelos de regressão de Cox, todos os modelos brutos e ajustados foram avaliados por meio do teste de proporcionalidade de Schoenfeld. Após a realização deste teste, todos os modelos cumpriram a suposição de proporcionalidade ($p \geq 0,05$).

4. RESULTADOS

4.1 Casuística

Foram encontrados registros de atendimento de 415 pacientes com o diagnóstico de AIJ dos diversos subtipos. Destes, foram incluídos 297 pacientes de acordo com os critérios de inclusão estabelecidos e excluídos 2. Cento e dezesseis (28%) prontuários de pacientes foram considerados perdidos.

4.2 Distribuição dos pacientes nos subtipos de AIJ

Houve predomínio do subtipo oligoarticular, 45% do total, seguido pelo subtipo sistêmico (26%) e poliarticular com fator reumatóide negativo (24%). Os demais subtipos foram muito menos freqüentes, representando menos de 6%: poliarticular com fator reumatóide positivo (2,4%), ARE (3%) e apenas um caso de artrite psoriásica (0,3%).

A figura 1 representa os 297 pacientes da população de estudo, distribuídos nos diferentes subtipos de AIJ em números absolutos e valores percentuais

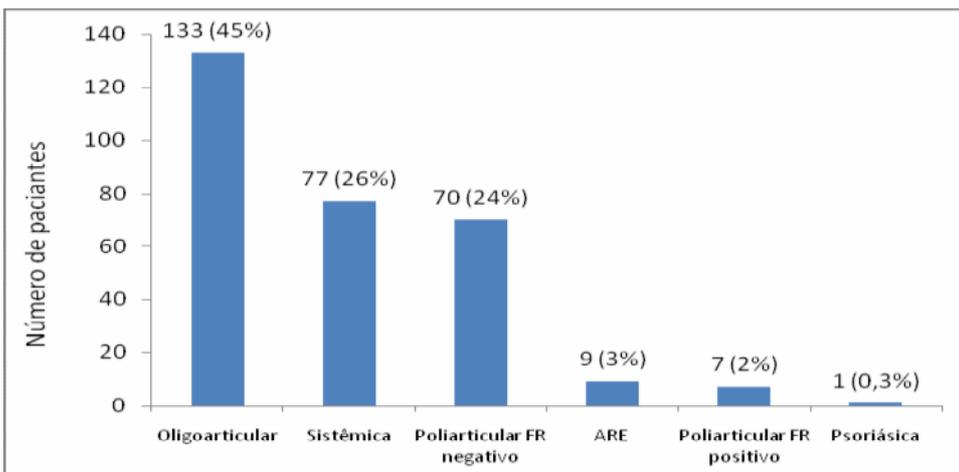


Figura 1 – Classificação dos pacientes nos diversos subtipos de AIJ

4.3. Gênero dos pacientes com AIJ

No conjunto de 297 pacientes com AIJ, 170 eram do gênero feminino e 127 do sexo masculino (1,3:1) (Figura 2).

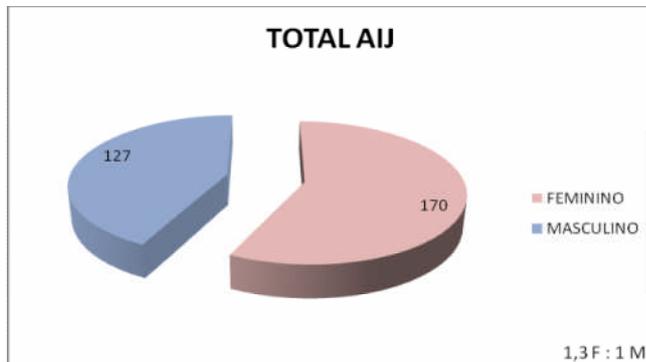


Figura 2 – Representação dos pacientes com AIJ por gênero

A distribuição conforme o gênero mostrou predomínio do sexo feminino em todos os subtipos, exceto na ARE. A relação feminino: masculino foi de 1,3:1 na AIJ oligoarticular, 1,7:1 na AIJ poliarticular com fator reumatóide negativo, 1,3:1 na AIJ poliarticular fator reumatóide positivo e 1,2:1 na AIJ sistêmica (Figura 3).

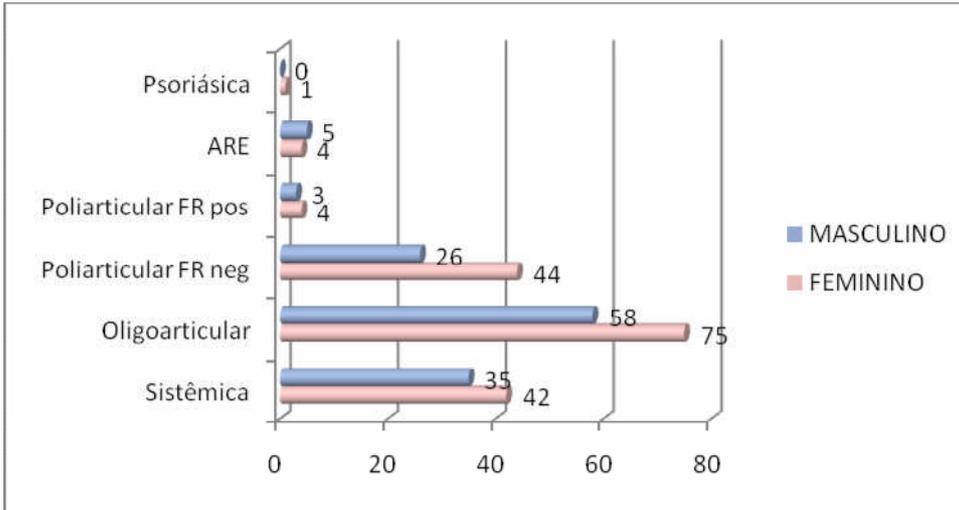


Figura 3 - Representação gráfica dos subtipos de AIJ de acordo com o gênero masculino e feminino, em números absolutos

4.4 Idade de início da AIJ

Em relação à faixa etária, a AIJ teve início antes do seis anos de idade em 65,7% dos pacientes, sendo que 45,1% entre um e quatro anos. Início antes de 1 ano foi observado em apenas 4,7% (Figura 4).

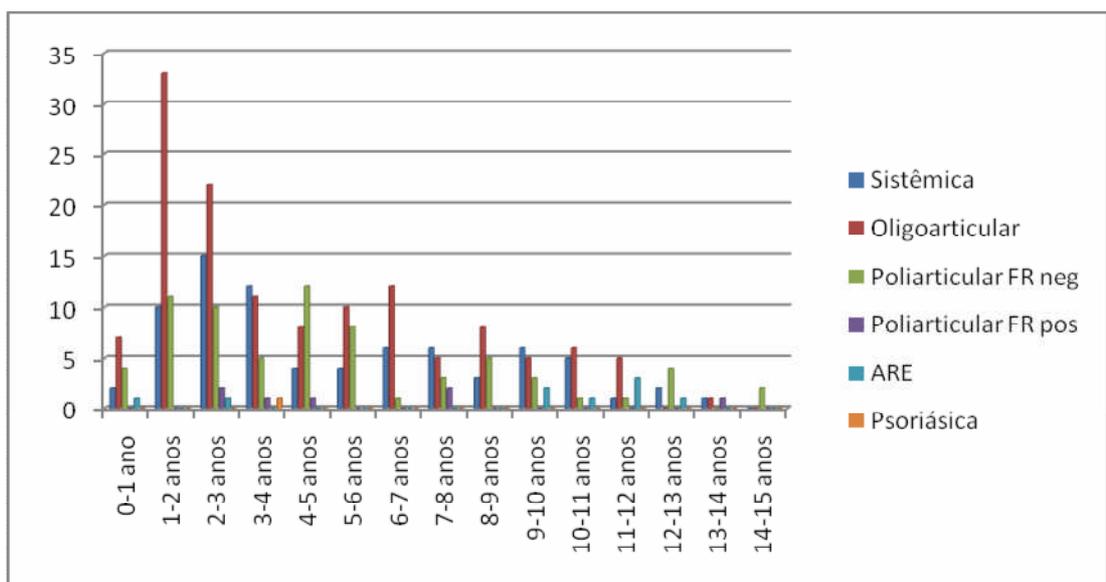


Figura 4: Distribuição dos pacientes em faixas etárias

A análise da mediana das idades nos diferentes subtipos mostra que foi menor na AIJ oligoarticular (3,31 anos)^{4,13}, seguida pela AIJ sistêmica (3,73 anos), AIJ poliarticular FR negativo (4,12 anos), AIJ poliarticular FR positivo (4,17 anos). O início tardio foi observado na artrite relacionada à entesite (10,31 anos) (Tabela 1)

Tabela 1 – Idade de início dos subtipos de AIJ

Subtipo de AIJ	N	Idade de início da AIJ	
		Média ± DP	Mediana (min-máx)
Sistêmica	77	5,17 ± 3,39	3,73 (0,97 – 13,1)
Oligoarticular	133	4,46 ± 3,24	3,31 (0,8– 13,9)
Poliarticular FR neg	70	5,09 ± 3,64	4,12 (0,9 – 14,92)
Poliarticular FR pos	7	5,86 ± 4,14	4,17 (2,21 – 13,73)
ARE	9	8,84 ± 4,14	10,31 (8,88 – 12,12)
Psoriásica	1	3,99*	

N = número de pacientes DP = desvio padrão. Tempo em anos.

* Valor referente a um único paciente.

4.5 Tempo de acompanhamento dos pacientes:

O tempo médio de acompanhamento dos pacientes com AIJ no serviço de Reumatologia foi de $5,65 \pm 4,36$, sendo de $6,91 \pm 4,04$ para pacientes com UAC e $5,53 \pm 4,38$ para pacientes sem UAC.

4.6 Distribuição da UAC nos subtipos de AIJ

Dos 297 pacientes avaliados, 25 pacientes receberam diagnóstico de UAC, todos pertencentes aos subtipos de AIJ oligoarticular (12%) e poliarticular FR negativo (12,8%), representando 64% e 36% respectivamente das UAC (Figura 5).

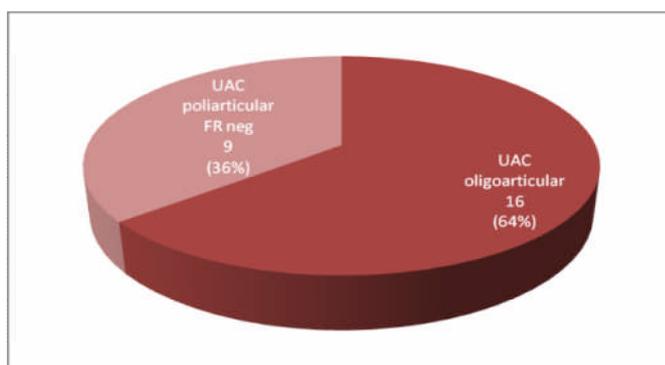


Figura 5: UAC nos subtipos de AIJ

4.7 Idade de início da AIJ em pacientes com e sem UAC

A AIJ teve seu início mais precoce nos que desenvolveram UAC quando comparada aos que não desenvolveram, mas esta diferença não foi significativa (Tabela 2).

Tabela 2: Idade de início da AIJ em pacientes com e sem UAC

UAC	Idade média de início de AIJ \pm DP	p valor
Sim	4,27 \pm 3,45	
Não	5,05 \pm 3,52	0,28

A idade de início da AIJ em pacientes com AIJ oligoarticular e AIJ poliarticular FR negativo com e sem uveíte também não mostrou diferença significativa (Tabela 3).

Tabela 3: Idade de início da AIJ nos subtipos oligoarticular e poliarticular FR negativo com e sem UAC

Subtipo de AIJ	UAC	N	Média de idade no início da AIJ \pm DP	p
Oligoarticular	sim	16	4,11 \pm 3,36	0,60
	não	117	4,58 \pm 3,34	
Poliarticular FR negativo	sim	9	4,56 \pm 3,8	0,65
	não	61	5,16 \pm 3,64	

4.8 Tempo em anos entre início da AIJ e o da UAC

A idade média no diagnóstico da UAC foi 6.17 anos (min. 1,6 - máx. 15,19; mediana 4,64). O tempo médio entre o diagnóstico de AIJ e o de UAC foi 1,89 anos (min. 0 - máx. 8,39; mediana:0,74). O acometimento ocular precedeu os sintomas articulares em 2 dos 25 pacientes. Em 14 (56%), a UAC foi diagnosticada no primeiro ano de AIJ e em 22 (88%) dentro dos primeiros 4 anos de doença (Figura 6).

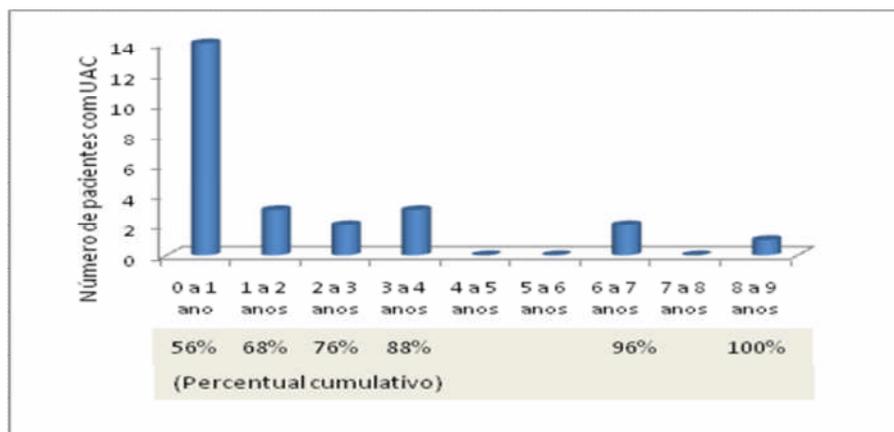


Figura 6 - Tempo decorrido entre o início da AIJ e o diagnóstico da UAC .

O tempo decorrido entre o início da AIJ e o diagnóstico da UAC foi menor nos pacientes com AIJ poliarticular FR negativo do que nos com AIJ oligoarticular, mas isto não foi significativo ($p= 0,336$) (Tabela 4) (Figura 7).

Tabela 4: Distribuição do tempo em anos entre o início da AIJ e o diagnóstico de UAC nos subtipos oligoarticular e poliarticular FR negativo

Pacientes com AIJ	Oligoarticular	Poliarticular FR negativo	p
N	16	9	0,336
Média ± dp	2,34 ± 2,70	1,11 ± 1,23	

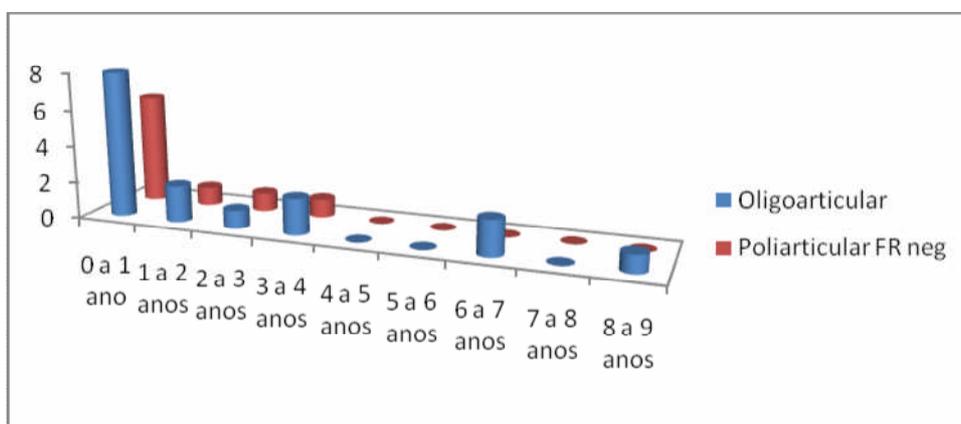


Figura 7 - Tempo decorrido entre o início da AIJ e o diagnóstico da UAC nos subtipos

4.9 FAN em pacientes com AIJ

De todos os pacientes avaliados, apenas 219 (73,7%) tiveram dados disponíveis sobre FAN. Destes, o maior índice de positividade foi encontrado nos subtipos de AIJ oligoarticular (32,04%) e AIJ poliarticular FR negativo (36,67%) (Figura 8)

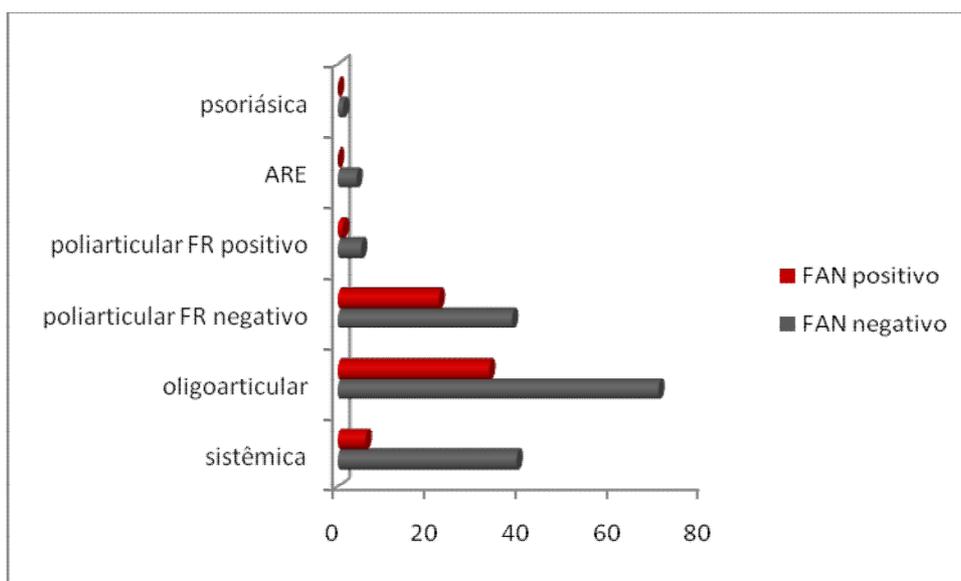


Figura 8: Resultados do ANA nos diferentes subtipos de AIJ

4.9.1 Positividade do FAN na AIJ em relação ao gênero

A positividade de ANA no grupo de pacientes com AIJ foi maior no gênero feminino com razão de risco de 1,97 (IC 95% 1,25; 5,0 e $p=0,008$) (Tabela 5).

Tabela 5 – Distribuição do FAN nos gêneros masculino e feminino

FAN	Feminino	Masculino	p valor
FAN positivo	46	16	
FAN negativo	84	73	0,008

4.9.2 Positividade do FAN na AIJ associada ou não a UAC

A análise da positividade de FAN no grupo de pacientes com AIJ com e sem uveíte mostrou ser maior nos com uveíte ($p= 0,09$) (Tabela 6).

Tabela 6: Positividade de FAN em pacientes com UAC versus sem UAC

FAN	Com UAC	Sem UAC	P valor
FAN positivo	54% (N=13)	25% (N=49)	0,09
FAN negativo	46% (N=11)	75% (N=146)	

4.9.3 Positividade do FAN em pacientes com uveíte associada à AIJ oligoarticular e AIJ poliarticular FR negativo

Aproximadamente metade dos pacientes com uveíte, tanto no grupo de AIJ oligoarticular como no de AIJ poliarticular FR negativo, apresentava FAN positivo (Figura 9).

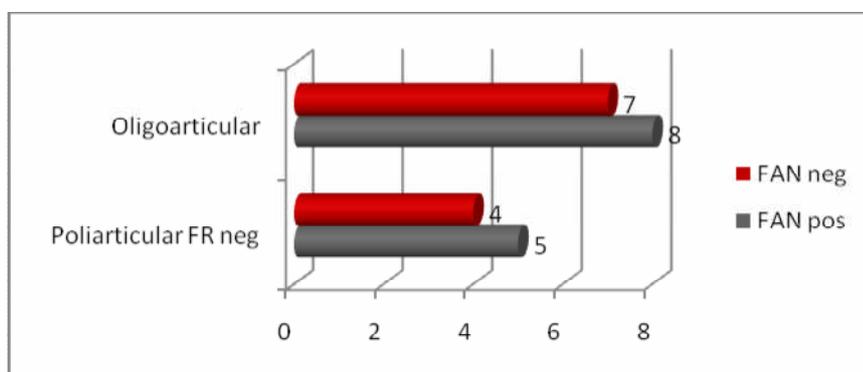


Figura 9: Resultados do FAN na AIJ oligoarticular e AIJ poliarticular FR negativo com uveíte

4.10 Incidência cumulativa da UAC

A incidência cumulativa de UAC foi igual a 11% em 10 anos entre todos os pacientes com AIJ. Não foram observados novos casos após 10 anos de doença. (Figura 10).

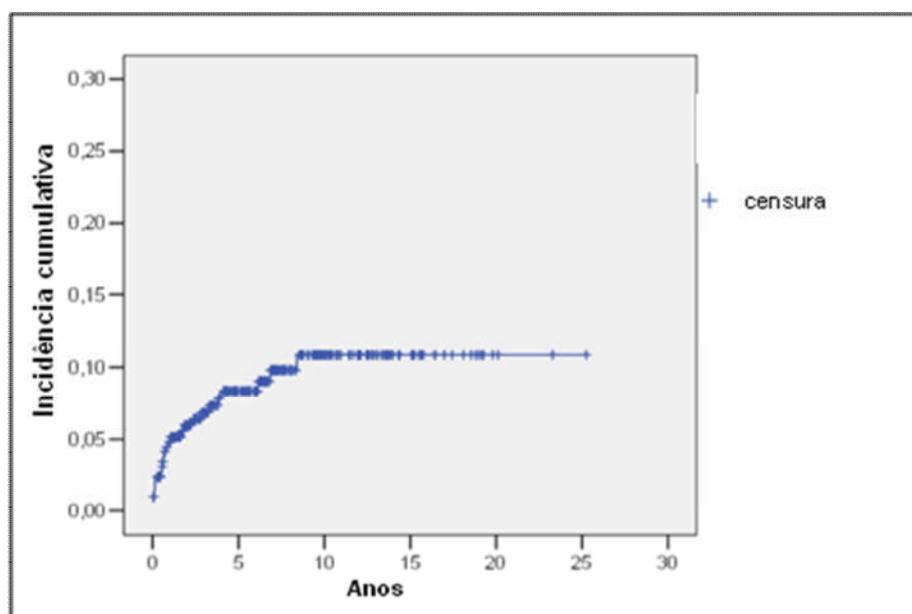


Figura 10: Incidência cumulativa da UAC em AIJ em função do tempo em anos.

4.11 Fatores de risco para UAC em AIJ segundo o método de Kaplan-Meier

A UAC ocorreu apenas em AIJ oligoarticular e poliarticular FR negativo. Entre os pacientes com AIJ, a incidência cumulativa de UAC no subtipo oligoarticular foi de 18% em 10 anos versus 5,5% em 10 anos nos demais subtipos ($p_{\text{log-rank}} = 0,035$) (Figura 11).

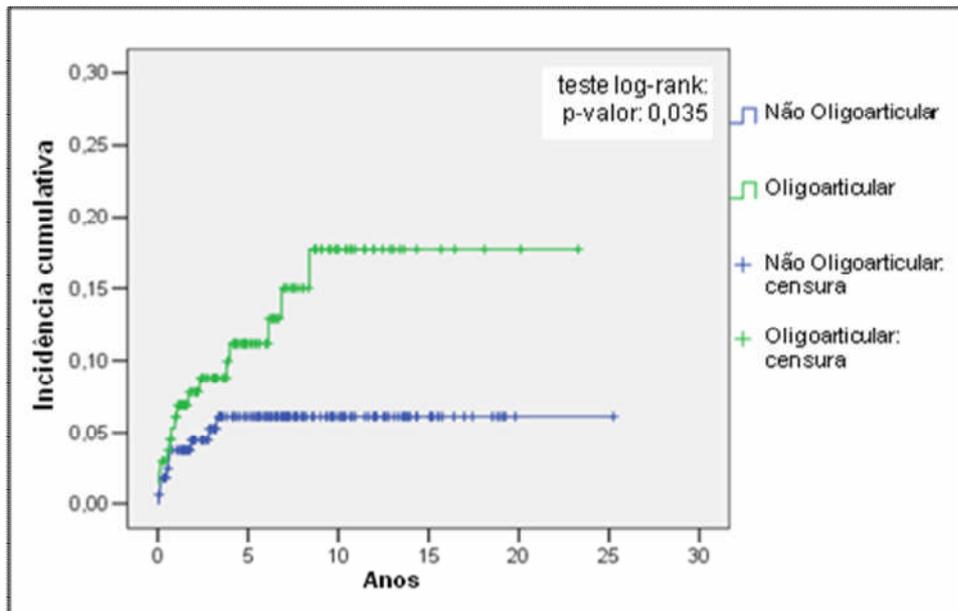


Figura 11: Incidência cumulativa da UAC em AIJ oligoarticular versus não Oligoarticular segundo o tempo em anos

Quando analisados os pacientes AIJ poliarticular FR negativo versus os não poliarticular FR negativo, a diferença entre as curvas de incidência cumulativa em 10 anos não apresentou diferença significativa ($p_{\text{log-rank}}=0,118$) (Figuras 12).

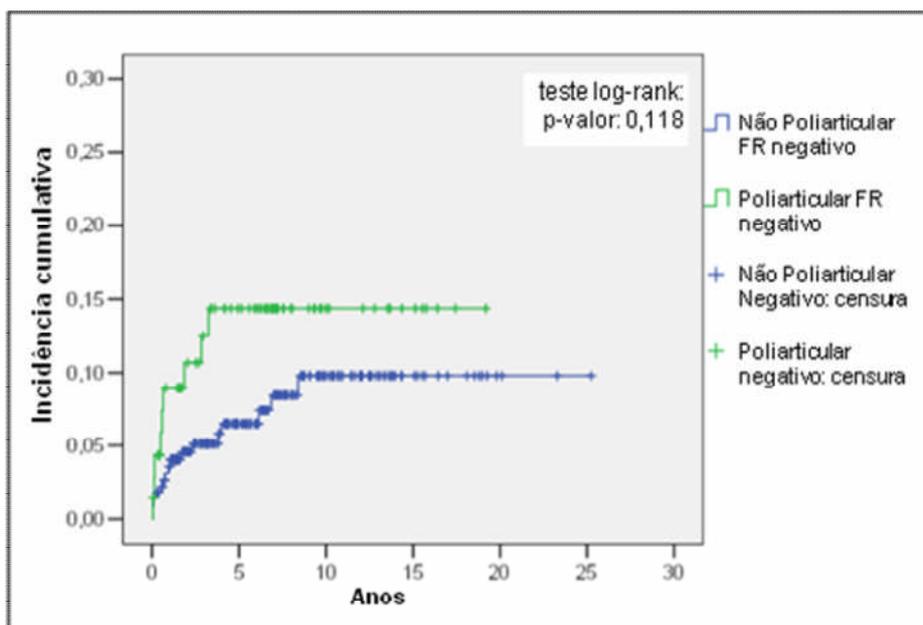


Figura 12: Incidência cumulativa da UAC em AIJ poliarticular FR negativo versus não poliarticular FR negativo, em função do tempo em anos.

Embora a incidência cumulativa de UAC no gênero feminino tenha sido maior que no masculino, (13% versus 8% em 10 anos), esta diferença não foi estatisticamente significativa ($p_{\text{log-rank}}=0,46$) (Figura 13).

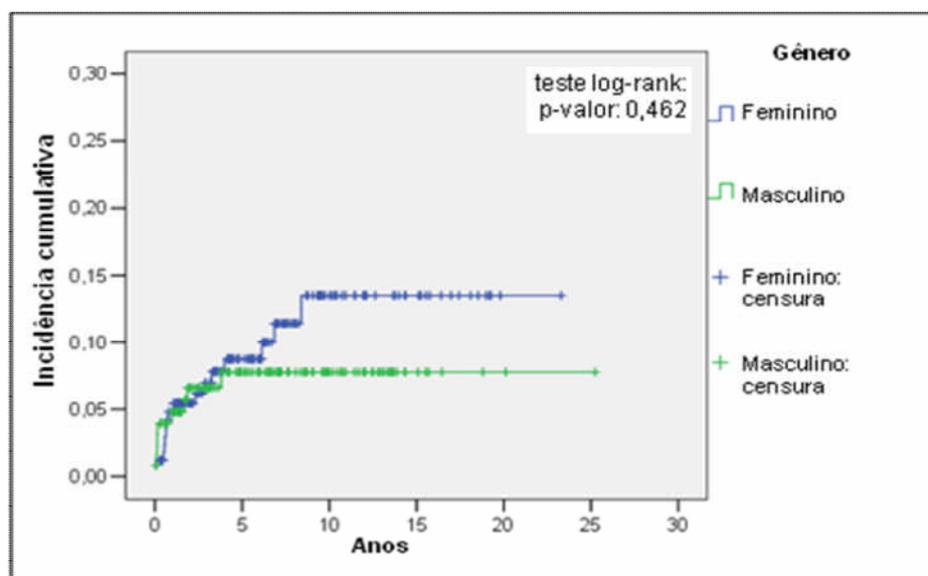


Figura 13: Incidência cumulativa da UAC em AIJ em função do tempo em anos, segundo o gênero.

A incidência cumulativa de UAC em AIJ com FAN positivo foi de 28% em 10 anos de seguimento versus 9% entre os pacientes com FAN negativo ($p_{\text{log-rank}}= 0,002$) (Figura 14).

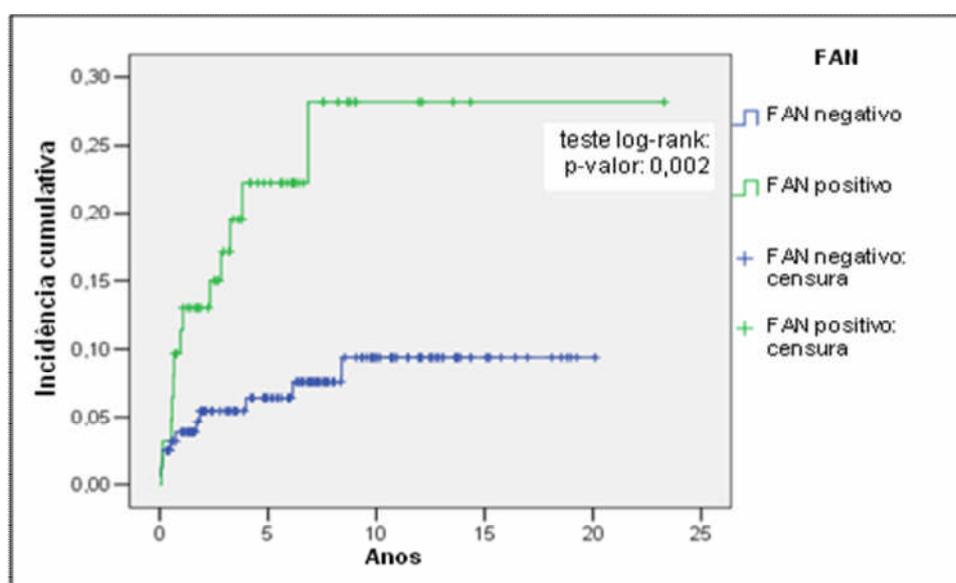


Figura 14: Incidência cumulativa da UAC em AIJ em função do tempo em anos, segundo FAN.

4.12 Análise dos fatores de risco segundo os modelos de regressão de Cox

Primeiramente, foram analisados 297 pacientes com AIJ. Para esse grupo de pessoas foram estimadas as razões de risco (hazard ratio) brutas (HR bruta) e ajustadas (HR ajustada) de UAC para as variáveis AIJ oligoarticular, AIJ poliarticular FR negativo, gênero e idade de início da AIJ por meio de modelos de regressão de Cox.

Observa-se na tabela 7 que a razão de risco bruta da UAC no subtipo oligoarticular foi de 2,35 ($p=0,04$) e a ajustada para gênero e idade foi de 2,31 ($p=0,05$) (modelo 1A). As razões de risco bruta e ajustada de UAC no subtipo poliarticular FR negativo não foi estatisticamente significativa (modelo 2A).

Tabela 7. Razões de risco brutas (HR_{bruta}) e ajustadas (HR_{ajustadas}) de UAC, com intervalos de 95% de confiança, obtidas por meio dos modelos da regressão de Cox em pacientes com AIJ

	HR _{bruta}	IC 95% (HR _{bruta})	p-valor	Modelo 1A			Modelo 2A		
				HR _{ajustada*}	IC 95% (HR _{ajustada*})	p-valor	HR _{ajustada*}	IC 95% (HR _{ajustada*})	p-valor
Oligoarticular									
Não	1	-	-	1	-	-	-	-	-
Sim	2,35	(1,04; 5,32)	0,041	2,31	(1,01; 5,25)	0,050	-	-	-
Poliarticular FR negativo									
Não	1	-	-	-	-	-	1	-	-
Sim	1,90	(0,84; 4,30)	0,124	-	-	-	1,88	(0,83; 4,25)	0,132
Gênero									
Masculino	1	-	-	1	-	-	1	-	-
Feminino	1,36	(0,60; 3,07)	0,460	1,34	(0,59; 3,05)	0,480	1,26	(0,55; 2,87)	0,581
Idade (sintomas)	0,95	(0,84; 1,08)	0,430	0,97	(0,85; 1,10)	0,610	0,95	(0,84; 1,08)	0,456

* Ajustada pelas demais variáveis presentes no modelo

** Todos os modelos cumprem a suposição de proporcionalidade por meio do teste de Schoenfeld

Em seguida, foram calculadas as razões de risco brutas e ajustadas somente para os 219 pacientes com AIJ que dispunham de informação sobre FAN.

Nesta análise (Tabela 8), para a razão de risco bruta de UAC, somente a variável FAN foi estatisticamente significativa ($p=0,003$). A razão de risco de UAC ajustada para o subtipo oligoarticular, gênero e idade em pacientes FAN positivo foi de 3,25 ($p= 0,006$) (modelo 1B) e, a razão de risco de UAC ajustada para AIJ poliarticular FR negativo, gênero e idade em pacientes FAN positivo foi de 3,29 ($p= 0,006$) (modelo 2B).

Tabela 8. Razões de risco brutas (HR_{bruta}) e ajustadas ($HR_{ajustadas}$) de UAC, com intervalos de 95% de confiança, obtidas por meio dos modelos da regressão de Cox entre pacientes com AIJ e dados disponíveis sobre FAN

	HR_{bruta}	IC 95% (HR_{bruta})	p-valor	Modelo 1B			Modelo 2B		
				$HR_{ajustada}$	IC 95% ($HR_{ajustada}$)	p-valor	$HR_{ajustada}$	IC 95% ($HR_{ajustada}$)	p-valor
Oligoarticular									
Não	1	-	-	1	-	-	-	-	-
Sim	1,98	(0,86; 4,52)	0,107	1,72	(0,75; 3,98)	0,202	-	-	-
Poli articular									
FR neg									
Não	1	-	-	-	-	-	1	-	-
Sim	1,67	(0,73; 3,82)	0,223	-	-	-	1,40	(0,61; 3,25)	0,428
FAN									
Neg	1	-	-	1	-	-	1	-	-
Pos	1,00	(1,51; 7,61)	0,003	3,25	(1,40; 7,55)	0,006	3,29	(1,41; 7,67)	0,006
Gênero									
Masc	1	-	-	1	-	-	1	-	-
Fem	1,13	(0,50; 2,59)	0,765	0,84	(0,36; 2,00)	0,701	0,82	(0,35; 1,95)	0,659
Idade	0,95	(0,84; 1,08)	0,404	0,97	(0,86; 1,11)	0,674	0,97	(0,85; 1,10)	0,613

* Ajustada pelas demais variáveis presentes nos modelos 1 e 2 com múltiplas variáveis explanatórias

Todos os modelos cumprem a suposição de proporcionalidade por meio do teste de Schoenfeld

4.13 Evolução e prognóstico da UAC

4.13.1 Número de olhos acometidos

Nos 25 pacientes com UAC, houve comprometimento de 44 olhos. O comprometimento bilateral ocorreu em 19 (76%) pacientes, sendo 14 (87,5%) com

AIJ oligoarticular e 5 (55,6%) com AIJ poliarticular FR negativo (Tabela 9). O envolvimento bilateral foi detectado ao primeiro exame oftalmológico em 16 dos 19 (84,2%) pacientes e somente em dois casos (10,5%) o envolvimento do segundo olho ocorreu após o primeiro ano de UAC (1,4 e 4,2 anos).

Tabela 9: Uveíte unilateral e bilateral na AIJ conforme os subtipos

Subtipo de AIJ	UAC bilateral	UAC unilateral	Número de olhos
Oligoarticular	14 (87,5)	2 (12,5%)	30
Poliarticular FR negativo	5 (55,6%)	4 (44,4)	14
TOTAL	19 (76%)	6 (24%)	44

4.13.2 Curso da UAC

O curso da uveíte foi crônico e assintomático em todos os pacientes. Em 7 ocorreu um único episódio e os demais apresentaram curso mantido ou recidivante com flutuações da intensidade da inflamação ocular levando ao desenvolvimento de seqüelas. Cinco casos apresentavam UAC com intensa atividade inflamatória caracterizada pela presença de vitreíte e edema de papila.

4.13.3 Complicações decorrentes da UAC

Complicações ocorreram em 25 dos 44 olhos (56,8%): catarata (47,7%), sinéquias posteriores (50%), ceratopatia em faixa (52,2%), glaucoma (13,6%) e *phthisis bulbi* (4,5%). A tabela 9 mostra as complicações nos diferentes subtipos de AIJ (Tabela 10).

Tabela 10: Tipo e freqüência de complicações na UAC

Complicações	Oligoarticular	Poliarticular FR negativo	Total
	N	N	N (%)
Qualquer complicação	15	10	25 (56,8%)
Catarata	14	7	21 (47,7%)
Sinéquias	12	10	22 (50%)
Ceratopatia em faixa	15	8	23 (52,2%)
Glaucoma	3	3	6 (13,6%)
<i>Phthisis bulbi</i>	2	0	2 (4,5%)

N = número de olhos

4.13.4 Tipos de drogas usadas

Seis pacientes que tiveram apenas um episódio de UAC usaram apenas terapia tópica evoluindo sem seqüelas. O uso de corticosteróide sistêmico foi necessário em 19, metotrexato em 14, associação de metotrexato e ciclosporina em 9, azatioprina em 1 e drogas com ação anti-TNF α em nove. Infliximabe foi a droga anti-TNF α escolhida para o tratamento inicial da UAC e é interessante notar que uma paciente, na vigência de tratamento com infliximabe para artrite, teve recidiva da uveíte. Somente em casos com falhas com infliximabe, o etanercepte foi prescrito como segunda tentativa. Na ocasião desse estudo, o uso de abatacepte ainda era inviável para crianças brasileiras.

4.13.5 Cirurgias oftalmológicas realizadas

Sete pacientes necessitaram de cirurgias oftalmológicas em 11 olhos. Dos 21 olhos com catarata, 11 foram operados. A ceratopatia em faixa foi tratada com quelação com EDTA em 2 dos 21 casos. Dois dos seis olhos com glaucoma foram submetidos à cirurgia, evoluindo com grave perda visual (NL e 0,28).

4.13.6 Acuidade visual na última consulta oftalmológica

Dos 50 olhos examinados, 46 foram avaliados quanto à acuidade visual na última consulta. Em 31 (67,3%) a AV foi normal, em sete (15,2%), perda visual leve e quatro (8,6%) com perda visual moderada. Em apenas quatro olhos ocorreu perda visual profunda até ausência de percepção luminosa, todos complicados com catarata e / ou glaucoma. Apenas um paciente (*phthisis bulbi*) apresentou cegueira bilateral. (Tabela 11).

Tabela 11: Acuidade visual na última consulta oftalmológica

Acuidade Visual (Sydney/ Austrália, 2002)	AIJ oligoarticular	AIJ poliarticular FR negativo	Total N (%)
Visão Normal $\geq 0,8$	18	13	31 (67,3%)
Perda Visual Leve $< 0,8$ e $\geq 0,3$	7	0	7 (15,2%)
Perda Visual Moderada $< 0,3$ e $\geq 0,125$	0	4	4 (8,6%)
Perda Visual Grave $< 0,125$ e $\geq 0,05$	0	0	0
Perda Visual Profunda $< 0,05$ e $\geq 0,02$	1	0	1 (2,1)
Perda Visual Quase Total (próximo a cegueira) $< 0,02$ e \geq NPL	0	1	1 (2,1)
Perda Visual Total	2	0	2 (4,3)

N = número de olhos

4.14 Análise das perdas

A tabela 10 mostra a comparação dos pacientes da amostra (N= 297) e as perdas (N=116) em relação a subtipo, gênero e FAN. Houve significância estatística apenas na perda do subtipo oligoarticular, mas não em relação ao gênero, idade e FAN.

Tabela 12: Distribuição das variáveis artrite, gênero e FAN segundo grupos de pacientes da amostra e as perdas

	Perdas		Pacientes da amostra		p valor*
	n	%	n	%	
Oligoarticular					< 0,01
Não	96	82,8	164	55,2	
Sim	20	17,2	133	44,8	
Total	116	100	297	100	
Gênero					0,894
Masculino	51	44,0	127	42,8	
Feminino	65	56,0	170	57,2	
Total	116	100	297	100	
FAN					0,506
Não	44	77,2	157	71,7	
Sim	13	22,8	62	28,3	
Total	57	100	219	100	

A média e o desvio padrão (média \pm dp) da idade no início dos sintomas entre pessoas com e sem dados de uveíte são: 4,99 \pm 3,52 e 6,29 \pm 3,66 respectivamente e o p-valor obtido por meio do teste-t é igual a 0,02.

*p valor obtido por meio do teste de Qui-quadrado

5. DISCUSSÃO

Inicialmente foi feita a classificação dos pacientes nos diferentes subtipos de AIJ de acordo com os critérios propostos pela ILAR^{1,2}. Observou-se que de acordo com a maioria das publicações o subtipo oligoarticular foi o mais comum (45%) embora menos do que encontrado em séries americanas e européias, nas quais corresponde a 50-60%.^{4,13-15} O segundo subtipo mais freqüente foi artrite sistêmica, com um total de 26%, sendo um pouco mais freqüente que os 10-20% em populações caucasianas.^{2,4,13-15} Apenas 2,4% pertenciam ao subtipo AIJ poliarticular fator reumatóide positivo e 3% ao grupo de ARE, mas talvez essas percentagens poderiam ter sido maiores se o serviço permitisse a entrada de novos pacientes com idade superior a 12 anos, faixa em que esses subtipos são mais freqüentes. A escassez de pacientes com artrite psoriásica mostra que esse subtipo é raro na nossa população. O gênero feminino predominou em todos os subtipos exceto na ARE. Essa maior representatividade do sexo feminino é observada na maioria dos estudos e gira em torno de 2:1.⁴ Entretanto, nesse estudo, essa relação foi menor (1,3:1). Na AIJ sistêmica, onde não costuma haver predileção de gêneros, foram observados índices próximos ao subtipo oligoarticular, que tem descrições de 3:1 e 4:1^{4,13}. O início da AIJ foi mais freqüente na faixa etária pré-escolar em todos os subtipos exceto na ARE, de acordo com o relatado na literatura.⁴

Uveíte anterior crônica (UAC) foi diagnosticada em 25 pacientes, sendo a maioria nos primeiros 4 anos, de AIJ como encontrado por outros autores.³⁴⁻

^{36,45,47-49} A percentagem de pacientes com UAC dentro dos diferentes subtipos de

AIJ varia e costuma ser mais freqüente na AIJ oligoarticular, chegando a representar 87% a 100% dos casos.⁴³⁻⁴⁵ Nos nossos 25 pacientes com UAC, observamos menor freqüência já que 64% pertenciam ao subtipo de AIJ oligoarticular e 36% ao subtipo poliarticular FR negativo. A ausência de pacientes com UAC dentro dos outros subtipos pode ser explicada pela raridade de casos de artrite psoriásica na nossa amostra e na real excepcionalidade de UAC nos outros subtipos de AIJ.^{43,46} A comparação entre as idades de início da AIJ em pacientes com e sem uveíte não foi significativa como relatado anteriormente.^{35,36,47,48}

A freqüência de positividade do FAN varia nas diferentes populações de pacientes com AIJ e tem sido fortemente associada com a maior probabilidade de uveíte, onde chega a ser positivo em 92% dos casos.^{45,50} Interessante notar que em países em desenvolvimento, onde a uveíte é menos freqüente, a positividade de FAN tem sido menor do que em países desenvolvidos.^{37,39} Apesar de apenas 73,7% dos pacientes terem resultados disponíveis no prontuário, observou-se que a positividade do FAN foi significativa nos pacientes com UAC quando comparados aos sem uveíte, sendo mais freqüente nos subtipos de AIJ oligoarticular e AIJ poliarticular FR negativo, que são justamente aqueles em que a uveíte foi diagnosticada.

A incidência cumulativa da UAC foi de 11% em 10 anos, o que se aproxima dos dados encontrados por diversos autores em diferentes países que utilizaram a mesma metodologia que este trabalho.^{33,36,47}

A UAC ocorreu apenas em AIJ oligoarticular e poliarticular FR negativo sendo que apenas a AIJ oligoarticular foi considerado fator de risco para UAC quando todos pacientes com AIJ foram analisados. Entretanto, esse subtipo não foi

confirmado como fator de risco quando foram analisados somente os pacientes com dados disponíveis sobre FAN.

A positividade do FAN esteve fortemente associada à UAC entretanto a idade de início da AIJ e o gênero feminino não foram significativos. Na literatura a presença de FAN tem sido sempre considerada como fator de risco para UAC enquanto subtipo de AIJ, gênero, idade de início da artrite nem sempre são relevantes.^{4,33-36}

A relevância da positividade do FAN foi analisada por Ravelli e cols que consideram a presença de FAN um melhor descritor na divisão de subtipos de AIJ do que o número de articulações com artrite sugerindo que a classificação da ILAR pudesse ser revista já que a positividade desse autoanticorpo definiria um grupo mais homogêneo de pacientes com AIJ de início precoce, predomínio no sexo feminino, com número variável de articulações acometidas, podendo ser oligoartrite ou poliartrite e que apresentam maior risco de uveíte.

O diagnóstico de UAC foi precoce, o que está em concordância com outros dados de literatura e justifica a realização de exames oftalmológicos periódicos durante toda a evolução da AIJ, independente da presença de sintomas ou da presença de atividade inflamatória articular ou ocular^{34,35,43,47,48}.

Como nas demais séries, a bilateralidade de envolvimento ocular foi o mais comum.^{45,51} O curso da uveíte foi crônico e apenas 6 foram responsivos somente à medicação tópica, permanecendo em remissão sem drogas e sem seqüelas. Na maioria dos pacientes foi necessária a prescrição de corticosteróides sistêmicos, metotrexato associado ou não a ciclosporina, e na falta de resposta a essas drogas, agentes biológicos com ação anti-TNF α foram introduzidos para controlar a uveíte. Da mesma forma em que atualmente se recomenda a introdução

precoce dessas drogas no tratamento da artrite, é possível que o tratamento precoce da UAC com drogas mais potentes no controle da inflamação venha a melhorar o quadro atual.

As complicações ocorreram em pouco mais da metade dos casos mas perda visual profunda ou cegueira foi infreqüente, de acordo com o observado em outros estudos.^{35,36,44,45,47,48,60,63,64} Glaucoma secundário à inflamação ou à afacia foi indicativo de mau prognóstico como observou Kanski em 1/3 dos olhos glaucomatosos na AIJ que evoluíram com cegueira total.⁵⁰ A dificuldade de resposta do glaucoma com o tratamento clínico levou 2 pacientes à cirurgia mas ambos evoluíram com déficit visual grave.

A acuidade visual na última consulta oftalmológica foi normal ou com perda leve na maioria dos pacientes apesar do alto índice de complicações.

A análise das perdas deste estudo demonstrou que a proporção de AIJ oligoarticular foi menor nos pacientes perdidos do que nos da amostra do estudo. Isto pode ter enviesado o resultado da incidência cumulativa no sentido de superestimá-la. A magnitude deste viés é difícil de ser estimada no momento, embora outros estudos estejam de acordo com os nossos achados na amostra estudada. Estudos prospectivos posteriores envolvendo outros centros nacionais são necessários para a correta estimativa desta incidência.

6. CONCLUSÕES

AIJ oligoarticular foi o subtipo mais freqüente de AIJ.

Todos os pacientes que desenvolveram UAC pertenciam aos subtipos de AIJ oligoarticular e AIJ poliarticular FR negativo.

A incidência cumulativa da uveíte anterior crônica na amostra estudada foi de 11% em 10 anos do início da AIJ.

O principal fator de risco para o UAC foi a positividade do FAN.

A maioria dos pacientes necessitou de tratamento sistêmico imunomodulador e algumas vezes de cirurgia.

Apesar da presença de seqüelas oculares em mais da metade dos pacientes, o prognóstico visual foi bom na maioria.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Petty RE, Southwood TR, Baum J, Bhattay E, Glass DN, Manners P et al. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. *J Rheumatol* 1998;25:1991-1994.
- 2- Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, He X, Maldonado-Cocco J, Orozco-Alcala J, Prieur AM, Suarez-Almazor ME, Woo P; International League of Associations for Rheumatology. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. 2004 Feb;31(2):390-2.
- 3- Brewer EJ Jr, Bass J, Baum J, Cassidy JT, Fink C, Jacobs J, Hanson V, Levinson JE, Schaller J, Stillman JS. Current proposed revision of JRA Criteria. JRA Criteria Subcommittee of the Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Section of The Arthritis Foundation. *Arthritis Rheum*. 1977 Mar;20(2 Suppl):195-9.
- 4- Petty RE, Cassidy JT. Oligoarthritis. In: Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 274-290.
- 5- Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2007 Mar 3;369(9563):767-78.
- 6- Manners PJ, Diepeveen DA. Prevalence of juvenile chronic arthritis in a population of 12-year-old children in urban Australia. *Pediatrics*. 1996 Jul;98(1):84-90.
- 7- Saurenmann RK, Rose JB, Tyrrell P, Feldman BM, Laxer RM, Schneider R, Silverman ED. Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in a multiethnic cohort: ethnicity as a risk factor. *Arthritis Rheum*. 2007 Jun;56(6):1974-84.
- 8- Arguedas O, Fath A, Andersson-Gare B, Porras O. Juvenile chronic arthritis in urban San José, Costa Rica: A 2-year prospective study. *J Rheumatol* 1998;25:1844-1850.
- 9- Guillaume S, Prieur AM, Coste J, Chantal JB. Long-term outcome and prognosis in oligoarticular-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:1858-1865.
- 10- Aggarwal A, Misra R. 37-Juvenile chronic arthritis in India: is it different from that seen in Western countries? *Rheumatol Int*. 1994;14(2):53-6.
- 11- Haffejee IE, Raga J, Coovadia HM Juvenile chronic arthritis in black and Indian South African children *S Afr Med J*. 1984 Mar 31;65(13):510-4.

- 12- Fujikawa S, Okuni M. 41- Clinical analysis of 570 cases with juvenile rheumatoid arthritis: results of a nationwide retrospective survey in Japan. *Acta Paediatr Jpn.* 1997 Apr;39(2):245-9.
- 13- Petty RE, Smith JR, Rosenbaum JT. Arthritis and uveitis in children. A pediatric rheumatology perspective. *Am J Ophthalmol.* 2003 Jun;135(6):879-84.
- 14- Weiss JE, Ilowite NT. Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatr Clin N Amer* 2005;52:413-442.
- 15- Weiss JE, Ilowite NT. V. Juvenile idiopathic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2007 Aug;33(3):441-70.
- 16- Stoll ML, Zurakowski D, Nigrovic LE, Nichols DP, Sundel RP, Nigrovic PA. Patients with juvenile psoriatic arthritis comprise two distinct populations. *Arthritis Rheum.* 2006 Nov;54(11):3564-72.
- 17- Huemer C, Malleson PN, Cabral DA, Huemer M, Falger J, Zidek T, Petty RE. Patterns of joint involvement at onset differentiate oligoarticular juvenile psoriatic arthritis from pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2002 Jul;29(7):1531-5.
- 18- Kesen MR, Setlur V, Goldstein DA. Juvenile idiopathic arthritis-related uveitis. *Int Ophthalmol Clin.* 2008 Summer;48(3):21-38.
- 19- Ravelli A, Magni-Manzoni S, Pistorio A, Besana C, Foti T, Ruperto N, Viola S, Martini A. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr.* 2005 May;146(5):598-604.
- 20- Yilmaz M, Kendirli SG, Altintas DU, Karakoc GB, Inal A, Kilic M. Juvenile idiopathic arthritis profile in Turkish children. *Pediatr Int.* 2008 Apr;50(2):154-8.
- 21- Immonen K, Savolainen HA, Hakala M. Why can we no longer find juvenile idiopathic arthritis-associated amyloidosis in childhood or in adolescence in Finland? *Scand J Rheumatol.* 2007 Sep-Oct;36(5):402-3.
- 22- Kanski JJ, *Oftalmologia Clínica, Uveíte, 6ª edição traduzida do inglês, Rio de Janeiro: Elsevier 2008, 442):*
- 23- BenEzra D, Cohen E, Maftzir G. Uveitis in children and adolescents. *Br J Ophthalmol.* 2005 Apr;89(4):444-8.
- 24- Holland GN, Stiehm ER. Special considerations in the evaluation and management of uveitis in children. *Am J Ophthalmol.* 2003 Jun;135(6):867-78.
- 25- Edelsten C, Reddy MA, Stanford MR, Graham EM. Visual loss associated with pediatric uveitis in english primary and referral centers. *Am J Ophthalmol.* 2003 May;135(5):676-80.

- 26- Päivönsalo-Hietanen T, Tuominen J, Saari KM. Uveitis in children: population-based study in Finland. *Acta Ophthalmol Scand*. 2000 Feb;78(1):84-8.
- 27- Darrell RW, Wagener HP, Kurland LT. Epidemiology of uveitis. Incidence and prevalence in a small urban community. *Arch Ophthalmol*. 1962 Oct;68:502-14.
- 28- Nussenblatt RB. The natural history of uveitis. *Int Ophthalmol*. 1990 Oct;14(5-6):303-8.
- 29- de Boer J, Wulffraat N, Rothova A. Visual loss in uveitis of childhood. *Br J Ophthalmol*. 2003 Jul;87(7):879-84.
- 30- Kump LI, Cervantes-Castañeda RA, Androudi SN, Foster CS. Analysis of pediatric uveitis cases at a tertiary referral center. *Ophthalmology*. 2005 Jul;112(7):1287-92.
- 31- Tugal-Tutkun I, Havrlikova K, Power WJ, Foster CS. Changing patterns in uveitis of childhood. *Ophthalmology*. 1996 Mar;103(3):375-83.
- 32- Cunningham ET Jr. Uveitis in children..*Ocul Immunol Inflamm*. 2000 Dec;8(4):251-61.
- 33- Carvounis PE, Herman DC, Cha S, Burke JP. Incidence and outcomes of uveitis in juvenile rheumatoid arthritis, a synthesis of the literature. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006 Mar;244(3):281-90.
- 34-. Chen CS, Robertson D, Hammerton ME. Juvenile arthritis-associated uveitis: visual outcomes and prognosis. *Can J Ophthalmol*. 2004 Oct;39(6):614-20.
- 35- Kotaniemi K, Kautiainen H, Karma A, Aho K. Occurrence of uveitis in recently diagnosed juvenile chronic arthritis: a prospective study. *Ophthalmology*. 2001 Nov;108(11):2071-5.
- 36- Heiligenhaus A, Niewerth M, Mingels A, Ganser G, Thon A, Pleyer U, Greiner K, Minden K. Epidemiology of uveitis in juvenile idiopathic arthritis from a national paediatric rheumatologic and ophthalmologic database. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 2005 Dec;222(12):993-1001.
- 37- Ozdogan H, Kasapçopur O, Dede H, Arisoy N, Beceren T, Yurdakul S, Yazici H. Juvenile chronic arthritis in a Turkish population. *Clin Exp Rheumatol*. 1991 Jul-Aug;9(4):431-5.
- 38- Schwartz MM, Simpson P, Kerr KL, Jarvis JN. : Juvenile rheumatoid arthritis in African Americans. *J Rheumatol*. 1997 Sep;24(9):1826-9.
- 39- Kasapçopur O, Yologlu N, Ozyazgan Y, Ercan G, Caliskan S, Sever L, Ozdogan H, Arisoy N. Uveitis and anti nuclear antibody positivity in children with juvenile idiopathic arthritis. *Indian Pediatr*. 2004 Oct;41(10):1035-9.

- 40- Roberto, Adriana M; Terreri, Maria Teresa R. A; Len, Claudio; Muccioli, Cristina; Hilário Maria Odete E. Uveíte na artrite idiopática juvenil. *J Pediatr (Rio de Janeiro)* 2002, 78(1):62-65.
- 41- Damico, Francisco Max; Hirata, Carlos Eduardo; Santoro, Sheila Hellen Warren; Yamamoto, Joyce Hisae; Kiss, Maria Helena B; Olivalves, Edilberto. Estudo da uveíte na artrite reumatóide juvenil. *Arq. Bras. Oftalmol* 1998, 61(6):695-9, nov.-dez. 1998.
- 42- Alleman, Norma; Lottemberg, Claudio Luiz; Araujo, Luisa H. P; Goldenberg, Jose; Abreu, Mariza Toledo de. Manifestações oculares na artrite reumatóide juvenil. *Arq. Bras. Oftalmol* 1993;56(5):249-53
- 43- Kanski JJ. Screening for uveitis in juvenile chronic arthritis. *Br J Ophthalmol.* 1989 Mar;73(3):225-8.
- 44- Vela JI, Galán A, Fernández E, Romera M, Torres JJ. Anterior uveitis and juvenile idiopathic arthritis. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2003 Oct;78(10):561-5.
- 45- Paroli MP, Speranza S, Marino M, Pirraglia MP, Pivetti-Pezzi P. Prognosis of juvenile rheumatoid arthritis-associated uveitis. *Eur J Ophthalmol.* 2003 Aug-Sep;13(7):616-21.
- 46- Edelsten C, Lee V, Bentley CR, Kanski JJ, Graham EM. An evaluation of baseline risk factors predicting severity in juvenile idiopathic arthritis associated uveitis and other chronic anterior uveitis in early childhood. *Br J Ophthalmol.* 2002 Jan;86(1):51-6.
- 47- Saurenmann RK, Levin AV, Feldman BM, Rose JB, Laxer RM, Schneider R, Silverman ED. Prevalence, risk factors, and outcome of uveitis in juvenile idiopathic arthritis: a long-term followup study. *Arthritis Rheum.* 2007 Feb;56(2):647-57.
- 48- García-Consuegra Molina J, Tapia Moreno R, Abelairas Gómez J, Peralta Calvo J, Merino Muñoz R. Uveitis and juvenile idiopathic arthritis. *An Esp Pediatr.* 2001 Mar;54(3):255-9.
- 49- Kotaniemi K, Arkela-Kautiainen M, Haapasaari J, Leirisalo-Repo M. Uveitis in young adults with juvenile idiopathic arthritis: a clinical evaluation of 123 patients. *Ann Rheum Dis.* 2005 Jun;64(6):871-4.
- 50-Kanski JJ. Juvenile arthritis and uveitis. *Surv Ophthalmol.* 1990 Jan-Feb;34(4):253-67.
- 51- Ravelli A, Felici E, Magni-Manzoni S, Pistorio A, Novarini C, Bozzola E, Viola S, Martini A. Patients with antinuclear antibody-positive juvenile idiopathic arthritis constitute a homogeneous subgroup irrespective of the course of joint disease. *Arthritis Rheum.* 2005 Mar;52(3):826-32.

52-Kanski JJ. Uveitis in juvenile chronic arthritis: incidence, clinical features and prognosis.. Eye. 1988;2 (Pt 6):641-5.

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

54- Chalom EC, Goldsmith DP, Koehler MA, Bittar B, Rose CD, Ostrov BE, Keenan GF. Prevalence and outcome of uveitis in a regional cohort of patients with juvenile rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 1997 Oct;24(10):2031-4.

55-International Council Of Ophthalmology. Disponível em <<http://www.icoph.org/standards/visionres.html>> Acesso em: 12 de Dezembro de 2008.

56- American Academy of Pediatrics Section on Rheumatology and Section on Ophthalmology: Guidelines for ophthalmologic examinations in children with juvenile rheumatoid arthritis. Pediatrics. 1993 Aug;92(2):295-6.

57- Cassidy J, Kivlin J, Lindsley C, Nocton J; Ophthalmologic examinations in children with juvenile rheumatoid arthritis. Pediatrics. 2006 May;117(5):1843-5.

58- Cimaz RG, Fink CW. The articular prognosis of pauciarticular onset juvenile arthritis is not influenced by the presence of uveitis. J Rheumatol. 1996 Feb;23(2):357-9.

59- Cabral DA, Petty RE, Malleson PN, Ensworth S, McCormick AQ, Shroeder ML. Visual prognosis in children with chronic anterior uveitis and arthritis. J Rheumatol.1994 Dec; 21(12):2370-5.

60- Dana MR, Merayo-Llodes J, Schaumberg DA, Foster CS. Visual outcomes prognosticators in juvenile rheumatoid arthritis-associated uveitis. Ophthalmology. 1997 Feb;104(2):236-44.

61- Wolf MD, Lichter PR, Ragsdale CG. Prognostic factors in the uveitis of juvenile rheumatoid arthritis. Ophthalmology. 1987 Oct;94(10):1242-8.

62- Kump LI, Castañeda RA, Androudi SN, Reed GF, Foster CS. Visual outcomes in children with juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. Ophthalmology. 2006 Oct;113(10):1874-7.

63- Packham JC, Hall MA. Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: functional outcome. Rheumatology (Oxford). 2002 Dec;41(12):1428-1435.

64- Bolt IB, Cannizzaro E, Seger R, Saurenmann RK. Risk factors and longterm outcome of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis in Switzerland. J Rheumatol. 2008 Apr;35(4):703-6.

- 65- Zierhut M, Doycheva D, Biester S, Stübiger N, Kümmerle-Deschner J, Deuter C. Therapy of uveitis in children. *Int Ophthalmol Clin*. 2008 Summer;48(3):131-52.
- 66- Wright T, Cron RQ. Pediatric rheumatology for the adult rheumatologist II: uveitis in juvenile idiopathic arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2007 Aug;13(4):205-10.
- 67- Niehues T, Winterhalter S, Zierhut M, Michels H, Becker MD, Heiligenhaus A. EBM analysis: classic DMARDs (disease-modifying antirheumatic drugs) and immunosuppressants in arthritis and uveitis. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 2007 Jun;224(6):520-5.
- 68- Smith JR, Rosenbaum JT. Management of uveitis: a rheumatologic perspective. *Arthritis Rheum*. 2002 Feb;46(2):309-18.
- 69- Malik AR, Pavesio C. The use of low dose methotrexate in children with chronic anterior and intermediate uveitis. *Br J Ophthalmol*. 2005 Jul;89(7):806-8.
- 70- Kilmartin DJ, Forrester JV, Dick AD. Cyclosporin A therapy in refractory non-infectious childhood uveitis. *Br J Ophthalmol*. 1998 Jul;82(7):737-42.
- 71- Thorne JE, Jabs DA, Qazi FA, Nguyen QD, Kempen JH, Dunn JP. Mycophenolate mofetil therapy for inflammatory eye disease. *Ophthalmology*. 2005 Aug;112(8):1472-7.
- 72- Baltatzis S, Tufail F, Yu EN, Vredevelde CM, Foster CS. Mycophenolate mofetil as an immunomodulatory agent in the treatment of chronic ocular inflammatory disorders. *Ophthalmology*, 2003 May, 110(5):1061-5.
- 73- Smith JA, Thompson DJ, Whitcup SM, Suhler E, Clarke G, Smith S, Robinson M, Kim J, Barron KS. A randomized, placebo-controlled, double-masked clinical trial of etanercept for the treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2005 Feb 15;53(1):18-23.
- 74- Heiligenhaus A, Horneff G, Greiner K, Mackensen F, Zierhut M, Foeldvari I, Michels H. Inhibitors of tumour necrosis factor-alpha for the treatment of arthritis and uveitis in childhood. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 2007 Jun;224(6):526-31.
- 75- Imrie FR, Dick AD. Biologics in the treatment of uveitis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2007 Nov;18(6):481-6.
- 76- Rabinovich CE. Use of tumor necrosis factor inhibitors in uveitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2007 Sep;19(5):482-6.
- 77- Foeldvari I, Nielsen S, Kümmerle-Deschner J, Espada G, Horneff G, Bica B, Olivieri AN, Wierk A, Saurenmann RK. Tumor necrosis factor-alpha blocker in treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis refractory to second-line agents: results of a multinational survey. *J Rheumatol*. 2007 May;34(5):1146-50.

78- Saurenmann RK, Levin AV, Rose JB, Parker S, Rabinovitch T, Tyrrell PN, Feldman BM, Laxer RM, Schneider R, Silverman ED. Tumour necrosis factor alpha inhibitors in the treatment of childhood uveitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Aug;45(8):982-9.

79- Richards JC, Tay-Kearney ML, Murray K, Manners P. Infliximab for juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2005 Oct;33(5):461-8.

80- Flynn HW Jr, Pars plana lensectomy and vitrectomy for complicated cataracts in juvenile rheumatoid arthritis. Flynn HW Jr, Davis JL, Culbertson WW. *Ophthalmology*. 1988 Aug;95(8):1114-9.

81- Heiligenhaus A, Szurman P, Heinz C. Current cataract surgery for uveitis in childhood. *Ophthalmologe*. 2007 Jul;104(7):572-6.

82- Petric I, Loncar VL, Vataavuk Z, Iveković R, Sesar I, Mandić Z. Cataract surgery and intraocular lens implantation in children with juvenile rheumatoid arthritis associated uveitis. *Coll Antropol* 2005, 29 Suppl 1:59-62.

83- Kanski JJ, McAllister JA. Trabeculodialysis for inflammatory glaucoma in children and young adults. *Ophthalmology*. 1985 Jul;92(7):927-30.

84- Sampaio Barros PD, Conde RA, BonWglioli R, Bértolo MB, Samara AM. *Rheumatol Int* 2006; 26:1143–1146

8. ANEXOS

ANEXO 1

CÓPIA DA APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO IPPMG



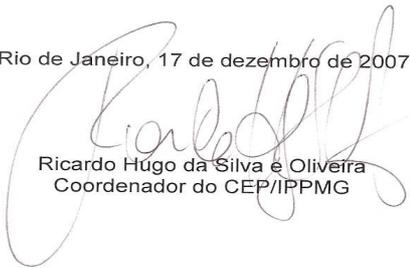
UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO UFRJ

INSTITUTO DE PUERICULTURA E PEDIATRIA MARTAGÃO GESTEIRA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

MEMORANDO DE APROVAÇÃO

O projeto "Incidência cumulativa de uveíte em um estudo de coorte de pacientes portadores de artrite idiopática juvenil em um único serviço de Reumatologia Pediátrica no Rio de Janeiro", de número 07/07-CEP/IPPMG, de responsabilidade da Dra. Sheila Knupp Feitosa de Oliveira, foi analisado por este Comitê e aprovado nesta data.

Rio de Janeiro, 17 de dezembro de 2007


Ricardo Húgo da Silva e Oliveira
Coordenador do CEP/IPPMG

ANEXO 2

TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO DOS DADOS

Temos conhecimento e cumpriremos os requisitos da resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e suas complementares. Como participantes da pesquisa “PREVALÊNCIA , FATORES ASSOCIADOS A UVEÍTE E SUA EVOLUÇÃO EM UM ESTUDO DE COORTE DE PACIENTES PORTADORES DE ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL EM UM ÚNICO SERVIÇO DE REUMATOLOGIA PEDIÁTRICA NO RIO DE JANEIRO”, nos comprometemos em manter a privacidade e confidencialidade dos dados utilizados dos prontuários dos pacientes, dos quais não foi possível obter o consentimento informado previamente, preservando integralmente o anonimato dos pacientes e da equipe de saúde envolvida no atendimento prestado. Os dados colhidos dos prontuários serão somente os referentes às variáveis em estudo previstas no projeto de pesquisa e apenas poderão ser utilizados para o projeto ao qual se vinculam.

Rio de Janeiro, ____ de _____, de 200__.

Marcelo Land

Sheila Knupp Feitosa de Oliveira

Susana Knupp de Oliveira

ANEXO 3

TERMO DE CIÊNCIA DOS SETORES ENVOLVIDOS

Eu, _____, responsável pelo setor _____, declaro estar ciente da realização do projeto de pesquisa “PREVALÊNCIA , FATORES ASSOCIADOS A UVEÍTE E SUA EVOLUÇÃO EM UM ESTUDO DE COORTE DE PACIENTES PORTADORES DE ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL EM UM ÚNICO SERVIÇO DE REUMATOLOGIA PEDIÁTRICA NO RIO DE JANEIRO” no Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira.

Rio de Janeiro, ____ de _____, de 200__.

ANEXO 4

PROTOCOLO DO ESTUDO

REGISTRO DE DADOS

Número do Prontuário _____

Nome _____

Sexo _____ Data de nascimento _____ Telefone _____

Endereço _____

Subtipo de AIJ pelos critérios do ILAR

- Artrite Sistêmica
- Poliartrite com FR negativo
- Poliartrite com FR positivo
- Oligoartrite
- Artrite relacionada a entesite
- Artrite psoriásica
- Artrite indiferenciada

Tempos

- Data de admissão no serviço
- Data do início dos sintomas de AIJ
- Data do diagnóstico da UAC
- Data da última consulta da Reumatologia
- Data da última consulta da Oftalmologia

Anticorpo antinuclear

- () positivo
- () negativo
- () não avaliado

Lateralidade da uveíte

- Unilateral () ____/____/____
- Bilateral () ____/____/____

Complicações da uveíte

- a. Catarata
 - () sim
 - () não
- b. Sinéquias

sim

não

c. Glaucoma

sim

não

d. Ceratopatia em faixa

sim

não

e. Phytisis bulbi

sim

não

Acuidade Visual corrigida (última visita oftalmológica)

Olho direito: ____/____

Olho esquerdo: ____/____

Tratamento clínico da UAC

a. Medicação tópica

sim

não

b. Corticosteróide sistêmico

sim

não

c. Agentes de 2^a. linha

sim

não

d. Drogas anti-TNF α

sim

não

Tratamento cirúrgico das complicações

a. EDTA

() sim

() não

b. Cirurgia de catarata

() sim

() não

c. Cirurgia de glaucoma

() sim

() não

10. ARTIGO PARA PUBLICAÇÃO

Incidência, Fatores de Risco e Evolução da Uveíte Anterior Crônica Associada à Artrite Idiopática Juvenil

Introdução: Tem sido sugerido que aspectos genéticos e ambientais sejam responsáveis pelos relatos de diferentes frequências de subtipos de artrite idiopática juvenil e de uveíte anterior crônica. Subtipo de AIJ, idade precoce, gênero feminino e positividade de ANA têm sido apontados como fatores de risco. No Brasil são escassos os dados de literatura sobre esses assuntos e pouco se sabe sobre a evolução e prognóstico da UAC em crianças.

Objetivo: Analisar a incidência cumulativa da uveíte, identificando os fatores de risco e descrevendo sua evolução.

Pacientes e Métodos: Um estudo de coorte retrospectiva analisou os dados de 297 pacientes com artrite idiopática juvenil acompanhados em um centro terciário de Janeiro de 1985 a Dezembro de 2007. A classificação da AIJ foi baseada nos critérios da ILAR e a avaliação da acuidade visual, segundo o Conselho Internacional de Oftalmologia (Sydney, Austrália/ 2002). As análises estatísticas foram realizadas por meio dos softwares SPSS e STATA, considerando-se como significantes os valores de $p \leq 0,05$. Curvas de incidência cumulativa produzidas pelo método de Kaplan-Meier e, em seguida, modelo de riscos proporcionais de Cox foram empregados para a estimativa de razões de riscos (HR) bruta e ajustada entre os grupos.

Resultados: A incidência cumulativa de UAC em AIJ foi de 11% em 10 anos. O subtipo oligoarticular foi o mais freqüente na população estudada. A presença de UAC foi detectada em 25 casos de AIJ, sendo 88% nos 4 primeiros anos de doença. A análise da incidência cumulativa mostrou que o subtipo oligoarticular e a positividade do FAN foram fatores de risco para UAC, mas não a idade ou o gênero. A UAC foi bilateral 76% pacientes. A maioria necessitou de tratamento com drogas sistêmicas (corticosteróides, metotrexato, ciclosporina e agentes biológicos). As complicações ocorreram em 25 dos 44 olhos (56,8%): catarata (47,7%), sinéquias posteriores (50%), ceratopatia em faixa (52,2%), glaucoma (13,6%) e *phthisis bulbi* (4,5%). Sete pacientes necessitaram de cirurgia. Apesar do alto índice de complicações, a maioria manteve acuidade visual normal e apenas 4 (8,7%) resultaram em perda visual profunda, quase total ou cegueira.

Conclusões: AIJ oligoarticular foi o subtipo mais freqüente de AIJ e a UAC, uma manifestação precoce observada na AIJ oligoarticular ou AIJ poliarticular FR negativo. Apenas FAN foi considerado fator de risco para UAC. Apesar da presença de seqüelas oculares em mais da metade dos pacientes, de modo geral, o prognóstico visual foi bom.

Palavras-chave: Artrite idiopática juvenil, uveíte, incidência, fator antinuclear, fatores de risco, evolução, tratamento.

INTRODUÇÃO

AIJ é o termo proposto pela ILAR, que engloba pacientes anteriormente classificados como ARJ e ACJ. Essa nova classificação permite analisar grupos mais homogêneos de pacientes já que utiliza um maior número de subtipos e facilita a compreensão dos resultados

de pesquisas. AIJ caracteriza-se pela presença de artrite crônica (mais de 6 semanas) com início antes dos 16 anos de idade e se subdivide 7 modos de início de acordo com as características clínicas e laboratoriais associadas nos 6 primeiros meses de doença (oligoarticular, poliarticular com fator reumatóide negativo, poliarticular com fator reumatóide positivo, psoriásica, artrite relacionada a entesite e artrite indiferenciada)^{1,2}. Dentre as manifestações extra-articulares da AIJ, a uveíte anterior é freqüente e pode estar presente em vários subtipos.

A uveíte anterior crônica (UAC) está associada principalmente aos subtipos de AIJ oligoarticular, poliarticular com fator reumatóide negativo e artrite psoriásica que somadas representam três quartos dos pacientes com AIJ. Acomete principalmente crianças pré-escolares e pode levar silenciosamente à cegueira³⁻⁶. A raridade de casos de uveíte na AIJ sistêmica e na poliarticular com fator reumatóide positivo torna essa possibilidade remota.

Publicações de diferentes países mostram que as freqüências dos subtipos de AIJ e da UAC podem ser bastante diversas sugerindo que essas diferenças decorram de aspectos genéticos e ambientais^{7,8}. Na maioria das séries americanas e européias existe predomínio do subtipo AIJ oligoarticular; na Índia e na África do Sul, o grupo poliarticular foi maior que o, no Japão, a AIJ sistêmica esteve representada por 54% dos pacientes oligoarticular⁷⁻¹⁴. Na Austrália, foi verificada presença de uveíte em 38% das AIJ, na Finlândia em 25%, na Alemanha em 12% mas índices bem menores têm sido relatados em

países em desenvolvimento como a Turquia e Índia.^{10,12,13,15,16} Os dados epidemiológicos sobre AIJ no Brasil são escassos e tampouco se conhece bem o comportamento da uveíte em pacientes brasileiros¹⁷⁻¹⁹.

Dentre os fatores que têm sido associados com a maior predisposição à UAC estão: o subtipo de AIJ oligoarticular, gênero feminino, idade precoce de início da AIJ e a positividade do FAN.²⁰⁻²⁷.

Nesse estudo analisamos a incidência cumulativa da UAC, identificando os fatores de risco e a evolução em pacientes brasileiros acompanhados em um centro de referência terciário.

PACIENTES E MÉTODOS

Foi realizado um estudo de coorte retrospectiva, no qual foram analisados 297 pacientes com diagnóstico de artrite idiopática juvenil no período de Janeiro de 1985 a Dezembro de 2007 em um centro de referência terciário no Brasil.

Os dados coletados foram: gênero, data do nascimento, data de início da AIJ, subtipo de AIJ, presença ou não de uveíte, positividade de FAN (título maior que 1:80), data da última consulta na reumatologia e na oftalmologia. Dados adicionais foram incluídos para os pacientes com UAC: data do diagnóstico, número de olhos envolvidos (uni e bilateralidade), presença de complicações tais como: sinéquias, ceratopatia em faixa, catarata, glaucoma, edema macular, phthisis bulbi, cegueira, medicamentos utilizados, cirurgias realizadas, acuidade visual na última consulta.

Os pacientes com AIJ foram classificados de acordo com os critérios da ILAR / 1997-2001 nos subtipos: AIJ oligoarticular, poliarticular FR negativo, poliarticular FR positivo, sistêmica, artrite relacionada à entesite, artrite psoriásica. A avaliação da acuidade visual foi avaliada na última consulta oftalmológica e classificada segundo o Conselho Internacional de Oftalmologia (Sydney, Austrália/2002).

As análises estatísticas foram realizadas por meio dos softwares SPSS e STATA, considerando-se como significantes os valores de $p \leq 0,05$. As curvas de incidência cumulativa foram produzidas pelo método de Kaplan-Meier, utilizando-se a fórmula de $1-S(t)$. Em seguida, modelos de regressão de Cox (*Cox Proportional Hazards Model*) foram empregados para a estimativa de razões de risco (*hazard-ratios*, HR) bruta e ajustada por mais de uma variável e seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%). Com o objetivo de verificar a suposição de riscos proporcionais, necessária para a aplicação dos modelos de regressão de Cox, todos os modelos brutos e ajustados, foram avaliados por meio do teste de proporcionalidade de Schoenfeld. Após a realização deste teste, todos os modelos cumpriram a suposição de proporcionalidade ($p \geq 0,05$).

RESULTADOS

Dentre os 297 pacientes estudados houve predomínio do subtipo oligoarticular (45%), seguido pelo sistêmico (26%), poliarticular com fator reumatóide negativo (24%), ARE (3%), poliarticular com fator

reumatóide positivo (2,4%) e apenas um caso de artrite psoriásica (0,33%). Houve discreto predomínio do gênero feminino em todos os subtipos (1,3:1 a 1,7:1) exceto na ARE. Após um período de acompanhamento de 5,65 anos (mínimo 0,1 e máximo 18,39). O diagnóstico de uveíte anterior crônica foi feito em 25 dos 297 pacientes (8,4%), sendo 64% na AIJ oligoarticular e 36% na AIJ poliarticular com fator reumatóide negativo (Tabela 1). A maioria dos casos foi diagnosticada nos primeiros 4 anos (88%) sendo que 2 casos de UAC precederam o início da AIJ (Figura 1).

A incidência cumulativa de UAC em dez anos de seguimento, foi de 11%. Não foram observados novos casos após 10 anos de doença. (Figura 2). Entre os pacientes com AIJ oligoarticular, a incidência cumulativa de UAC 18% em 10 anos contra 5,5% em 10 anos nos demais subtipos (p log-rank= 0,035) (Figura 3). Quando os pacientes foram categorizados em AIJ polioarticular FR negativo, as incidências cumulativas de 5 e 10 anos não foram significativas (p log-rank=0,111) (Figuras 4).

Embora a incidência cumulativa de UAC no gênero feminino tenha sido maior que no masculino, (13% versus 8% em 10 anos), esta diferença não foi estatisticamente significativa (p log-rank =0,46).

A incidência cumulativa dos pacientes FAN positivo foi de 28% em dez anos de seguimento contra 9% entre os pacientes FAN negativo. (p log-rank = 0,002) (Figura 5).

A análise dos fatores de risco segundo os modelos de regressão de COX avaliou inicialmente o grupo de 297 pacientes com AIJ, estimando as razões de risco (hazard ratio) brutas (HRbruta) e ajustadas (HRajustada) de UAC para as

variáveis de subtipos de AIJ (oligoarticular e poliarticular FR negativo), gênero e idade de início da AIJ (Tabela 2). A razão de risco de UAC em pacientes da forma oligoarticular é de 2,3 ($p = 0,04$) e permanece significativa quando ajustada por gênero e idade ($p=0,05$). A HR ajustada dos pacientes AIJ categorizados como poliarticular FR negativo não foi significativa.

Em seguida foi realizada uma análise complementar com o objetivo de avaliar as razões de risco brutas (HRbruta) e ajustadas (HRajustada) de uveíte para a variável FAN já que somente 219 pacientes realizaram esse exame ou apresentavam dados disponíveis. A análise do modelo de regressão dos riscos proporcionais de Cox demonstrou que a HR da forma oligoarticular ajustada para gênero, idade e FAN (razão de risco 1,72) deixou de ser significativa ($p=0,2$). Neste modelo, apenas a presença de FAN positivo (razão de risco 3,25) foi significativa ($p0,006$) (Tabela 3).

Houve comprometimento de 44 olhos sendo bilateral em 19 (76%) pacientes, Em 16 destes, a UAC foi detectada em ambos olhos na primeira consulta e somente em dois casos ocorreu após o primeiro ano de uveíte. Dois pacientes usaram apenas terapia tópica e tiveram boa evolução e os demais necessitaram de corticosteróide sistêmico associado a metotrexato, ciclosporina, azatioprina ou agentes biológicos com ação anti-TNF α .

As complicações ocorreram em 25 dos 44 olhos acometidos (56,8%): catarata (47,7%), sinéquias posteriores (50%), ceratopatia em faixa (52,2%), glaucoma (13,6%) e *phthisis bulbi* (4,5%). Dos 21 olhos com catarata, 11 foram operados Dois dos 6 olhos com glaucoma que foram submetidos à cirurgia evoluíram com grave perda visual (NL e 0,28). A AV na última consulta foi normal em 31 dos 46 olhos avaliados (67,4%), perda visual leve em 7 (15,2%), moderada

em 4 (8,7%), profunda em 1 (2,2%) e perda visual quase total ou cegueira em 3 (6,5%).

DISCUSSÃO

Observamos que de acordo com a maioria das publicações o subtipo oligoarticular foi o mais comum (45%) embora menos do que encontrado em séries americanas e européias, nas quais corresponde a 50-60%.³⁻⁶ O segundo subtipo mais freqüente foi artrite sistêmica, com um total de 26%, sendo um pouco mais freqüente que os 10-20% em populações caucasianas.³⁻⁶ Apenas 2,4% pertencia ao subtipo AIJ poliarticular fator reumatóide positivo e 3% ao grupo de ARE mas talvez essas porcentagens poderiam ter sido maiores se o serviço permitisse a entrada de novos pacientes com idade superior a 12 anos, faixa em que esses subtipos são mais freqüentes. A escassez de pacientes com artrite psoriásica pode ser explicada pelo fato de que outras séries no Brasil identificaram uma baixa prevalência deste subtipo. O gênero feminino predominou em todos os subtipos exceto na ARE. Essa maior representatividade do sexo feminino é observada na maioria dos estudos e gira em torno de 2:1,^{4,5} entretanto, nos nossos pacientes essa relação foi menor (1,3:1). Na AIJ sistêmica, onde não costuma haver predileção de gêneros, também observamos índices próximos ao subtipo oligoarticular. O início da AIJ foi mais freqüente na faixa etária pré-escolar em todos os subtipos exceto na ARE, de acordo com o relatado na literatura.³⁻⁶

O rastreamento de uveíte é solicitado em todos os pacientes acompanhados no IPPMG desde a primeira consulta e se baseia nas recomendações da Academia Americana de Pediatria que tem por objetivo o diagnóstico precoce dessa complicação. A percentagem de pacientes com uveíte

anterior crônica (UAC) dentro dos diferentes subtipos de AIJ varia e costuma ser mais freqüente na AIJ oligoarticular, chegando a representar 87% a 100% dos casos ⁴³⁻⁴⁵. Uveíte anterior crônica foi diagnosticada em 25 dos 297 pacientes e observamos que 64% pertenciam ao subtipo de AIJ oligoarticular e 36% ao subtipo poliarticular FR negativo. A ausência de pacientes com UAC dentro dos outros subtipos pode ser explicada pela raridade de casos de artrite psoriásica na nossa amostra e na real excepcionalidade de UAC nos outros subtipos de AIJ. ^{23,29}

UAC foi diagnosticada em 8,4% dos pacientes com AIJ sendo que em 12% dos com AIJ oligoarticular e 12,8% dos com AIJ poliarticular FR negativo. Essa menor freqüência de UAC em relação a maioria das séries americanas e européias também foi verificada em 3 pequenos estudos em crianças brasileiras (4,4% a 10,4%), ¹⁷⁻¹⁹ em algumas séries de países em desenvolvimento e em de pacientes afroamericanos vivendo nos Estados Unidos, ^{10,12,13,15,16} levando ao questionamento se o ambiente socioeconômico e/ou as diferenças étnicas poderiam ser fatores determinantes das características clínicas da doença. ^{7,8}

O diagnóstico de uveíte antecedeu o diagnóstico de AIJ em 2 pacientes, se tornou evidente em pouco mais da metade no primeiro ano de artrite, chegou a quase 90% nos primeiros 4 anos e em somente 1 após 7 anos. Esses dados estão de acordo com as observações de maior risco de UAC nos 4 primeiros anos de doença e alertam que as consultas com oftalmologista só devem ser espaçadas após os 7 primeiros anos do início da AIJ. ^{34-36,45,47-49} A ausência de sintomas, característica da UAC que acompanha a AIJ e aumenta o risco de diagnóstico tardio e conseqüente dano ocular, justifica a realização de exames periódicos durante toda a evolução da AIJ independente ou não da presença de atividade inflamatória articular ou ocular.

A análise de incidência cumulativa da UAC pelo método de Kaplan-Meier identificou a AIJ oligoarticular como fator de risco para uveíte como tem sido verificado em outros estudos. Entretanto, a análise dos fatores de risco para UAC segundo os modelos de regressão de Cox confirmaram a importância apenas da presença do FAN e não identificamos o gênero ou a idade de início como fatores de risco como já referido por outros autores.^{5,20-22,30}

A frequência de positividade do FAN varia nas diferentes populações de pacientes com AIJ e tem sido fortemente associada com a maior probabilidade de uveíte, chegando a ser positivo em 92% dos pacientes com uveíte^{30,31}. Interessante notar que em países em desenvolvimento, onde a uveíte é menos freqüente, a frequência de positividade de FAN também é menor.^{8,12,15} Segundo Ravelli e colaboradores, a positividade do ANA em pacientes com AIJ, define um subgrupo de pacientes com AIJ de início precoce, predomínio no sexo feminino, com número variável de articulações acometidas, podendo ser oligoartrite ou poliartrite e que apresentam maior risco de uveíte, sugerindo que o FAN seja considerado em revisão dos critérios do ILAR.²⁸ Apesar de apenas 73,7% dos pacientes terem resultados disponíveis sobre ANA no prontuário, percebe-se que a positividade foi mais freqüente nos subtipos de AIJ oligoarticular e AIJ poliarticular FR negativo, que são justamente aqueles em que a uveíte foi diagnosticada.

Como nas demais séries, a bilateralidade de envolvimento ocular foi comum e precoce. A maioria dos pacientes necessitou usar metotrexato associado ou não a ciclosporina e, na falta de resposta a essas drogas, agentes biológicos com ação anti-TNF α foram introduzidos para controlar a uveíte. É importante notar que alguns casos haviam sido diagnosticados antes dessas medicações terem sido introduzidas no tratamento da AIJ e já apresentavam seqüelas importantes. Da

mesma forma em que atualmente se recomenda a introdução precoce dessas drogas no tratamento da artrite, é possível que o tratamento precoce da UAC com drogas mais potentes no controle da inflamação venha a melhorar o quadro atual.

As complicações ocorreram em pouco mais da metade dos casos o que está de acordo com o observado em literatura (24% a 90%) mas apesar disso perda visual profunda ou cegueira ocorreu apenas em 4 olhos, todos complicados com catarata e / ou glaucoma^{21,30,33}. Glaucoma secundário foi indicativo de mau prognóstico como observou Kanski em 1/3 dos olhos glaucomatosos na AIJ que evoluíram com cegueira total³¹. A dificuldade de resposta do glaucoma com o tratamento clínico levou 2 pacientes à cirurgia mas ambos evoluíram com déficit visual grave.

CONCLUSÕES

AIJ oligoarticular foi o subtipo mais frequente de AIJ e a UAC, uma manifestação precoce, surgindo principalmente nos 4 primeiros anos de AIJ oligoarticular ou AIJ poliarticular FR negativo. A incidência cumulativa da UAC na amostra estudada foi de 11% em 10 anos do início da AIJ. A positividade do FAN foi confirmada como fator de risco para UAC. Apesar da presença de seqüelas oculares em mais da metade dos pacientes, de modo geral, o prognóstico visual foi bom.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Petty RE, Southwood TR, Baum J, Bhattay E, Glass DN, Manners P et al. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. *J Rheumatol* 1998;25:1991-1994.
- 2- Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, He X, Maldonado-Cocco J, Orozco-Alcala J, Prieur AM, Suarez-Almazor ME, Woo P;

International League of Associations for Rheumatology. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. 2004 Feb;31(2):390-2.

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

4- Weiss JE, Ilowite NT. V. Juvenile idiopathic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2007 Aug;33(3):441-70.

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

6- Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2007 Mar 3;369(9563):767-78.

7- Petty RE, Smith JR, Rosenbaum JT. Arthritis and uveitis in children. A pediatric rheumatology perspective. *Am J Ophthalmol*. 2003 Jun;135(6):879-84.

8- Kasapçopur O, Yologlu N, Ozyazgan Y, Ercan G, Caliskan S, Sever L, Ozdogan H, Arisoy N. Uveitis and anti nuclear antibody positivity in children with juvenile idiopathic arthritis. *Indian Pediatr*. 2004 Oct;41(10):1035-9.

9- Saurenmann RK, Rose JB, Tyrrell P, Feldman BM, Laxer RM, Schneider R, Silverman ED. Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in a multiethnic cohort: ethnicity as a risk factor. *Arthritis Rheum*. 2007 Jun;56(6):1974-84.

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

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

12- Aggarwal A, Misra R. 37-Juvenile chronic arthritis in India: is it different from that seen in Western countries? *Rheumatol Int*. 1994;14(2):53-6.

13- Haffejee IE, Raga J, Coovadia HM Juvenile chronic arthritis in black and Indian South African children *S Afr Med J*. 1984 Mar 31;65(13):510-4.

14- Fujikawa S, Okuni M. 41- Clinical analysis of 570 cases with juvenile rheumatoid arthritis: results of a nationwide retrospective survey in Japan. *Acta Paediatr Jpn*. 1997 Apr;39(2):245-9.

15- Ozdogan H, Kasapçopur O, Dede H, Arisoy N, Beceren T, Yurdakul S, Yazici H. Juvenile chronic arthritis in a Turkish population. *Clin Exp Rheumatol*. 1991 Jul-Aug;9(4):431-5.

16- Schwartz MM, Simpson P, Kerr KL, Jarvis JN. : Juvenile rheumatoid arthritis in African Americans. *J Rheumatol*. 1997 Sep;24(9):1826-9.

17-Roberto, Adriana M; Terreri, Maria Teresa R. A; Len, Claudio; Muccioli, Cristina; Hilário Maria Odete E. Uveíte na artrite idiopática juvenil. *J Pediatr (Rio de Janeiro)* 2002, 78(1):62-65.

18- Damico, Francisco Max; Hirata, Carlos Eduardo; Santoro, Sheila Hellen Warren; Yamamoto, Joyce Hisae; Kiss, Maria Helena B; Olivalves, Edilberto. Estudo da uveíte na artrite reumatóide juvenil. *Arq. Bras. Oftalmol* 1998, 61(6):695-9, nov.-dez. 1998.

19- Alleman, Norma; Lottemberg, Claudio Luiz; Araujo, Luisa H. P; Goldenberg, Jose; Abreu, Mariza Toledo de. Manifestações oculares na artrite reumatóide juvenil. *Arq. Bras. Oftalmol* 1993;56(5):249-53

20- Carvounis PE, Herman DC, Cha S, Burke JP. Incidence and outcomes of uveitis in juvenile rheumatoid arthritis, a synthesis of the literature. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006 Mar;244(3):281-90.

21- Kotaniemi K, Kautiainen H, Karma A, Aho K. Occurrence of uveitis in recently diagnosed juvenile chronic arthritis: a prospective study. *Ophthalmology*. 2001 Nov;108(11):2071-5.

22- Heiligenhaus A, Niewerth M, Mingels A, Ganser G, Thon A, Pleyer U, Greiner K, Minden K. Epidemiology of uveitis in juvenile idiopathic arthritis from a national paediatric rheumatologic and ophthalmologic database. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 2005 Dec;222(12):993-1001.

23- Edelsten C, Lee V, Bentley CR, Kanski JJ, Graham EM. An evaluation of baseline risk factors predicting severity in juvenile idiopathic arthritis associated uveitis and other chronic anterior uveitis in early childhood. *Br J Ophthalmol*. 2002 Jan;86(1):51-6.

24- Saurenmann RK, Levin AV, Feldman BM, Rose JB, Laxer RM, Schneider R, Silverman ED. Prevalence, risk factors, and outcome of uveitis in juvenile idiopathic arthritis: a long-term followup study. *Arthritis Rheum*. 2007 Feb;56(2):647-57.

- 25- Kotaniemi K, Arkela-Kautiainen M, Haapasaari J, Leirisalo-Repo M. Uveitis in young adults with juvenile idiopathic arthritis: a clinical evaluation of 123 patients. *Ann Rheum Dis*. 2005 Jun;64(6):871-4.
- 26- Chalom EC, Goldsmith DP, Koehler MA, Bittar B, Rose CD, Ostrov BE, Keenan GF. Prevalence and outcome of uveitis in a regional cohort of patients with juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1997 Oct;24(10):2031-4.
- 27- Wolf MD, Lichter PR, Ragsdale CG. Prognostic factors in the uveitis of juvenile rheumatoid arthritis. *Ophthalmology*. 1987 Oct;94(10):1242-8.
- 28- Ravelli A, Felici E, Magni-Manzoni S, Pistorio A, Novarini C, Bozzola E, Viola S, Martini A. Patients with antinuclear antibody-positive juvenile idiopathic arthritis constitute a homogeneous subgroup irrespective of the course of joint disease. *Arthritis Rheum*. 2005 Mar;52(3):826-32.
- 29- Kanski JJ. Screening for uveitis in juvenile chronic arthritis. *Br J Ophthalmol*. 1989 Mar;73(3):225-8.
- 30- Paroli MP, Speranza S, Marino M, Pirraglia MP, Pivetti-Pezzi P. Prognosis of juvenile rheumatoid arthritis-associated uveitis. *Eur J Ophthalmol*. 2003 Aug-Sep;13(7):616-21.
- 31- Kanski JJ. Juvenile arthritis and uveitis. *Surv Ophthalmol*. 1990 Jan-Feb;34(4):253-67.
- 32- Kanski JJ. Uveitis in juvenile chronic arthritis: incidence, clinical features and prognosis. *Eye*. 1988;2 (Pt 6):641-5.
- 33- Minden K, Mingels A, Niewerth M, Heiligenhaus A, Ganser G. Juvenile idiopathic arthritis and uveitis: epidemiology including data from a national database. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 2007 Jun;224(6):469-72.

TABELAS E FIGURAS REFERENTES AO ARTIGO

Características dos Pacientes	Total	Sistêmico	Oligoarticular	Poliarticular FR negativo	Poliarticular FR positivo	Artrite relacionada à entesite	Artrite Psoriásica
Total de pacientes: n ^o . (%)	297 (100%)	77 (26%)	133 (45%)	70 (24%)	7 (2,4%)	9 (3%)	1 (0,3%)
Gênero feminino/masculino (relação F:M)	170/127 (1,33:1)	42/35 (1,2:1)	75/58 (1,29:1)	44/26 (1,69:1)	4/3 (1,33:1)	4/5 (0,8:1)	1/0
Pacientes com UAC n ^o . (% do subtipo)	25	0 (0%)	16 (12%)	9 (12,8%)	0 (%)	0 (0%)	0 (0%)
Idade de início da AIJ em pacientes com UAC (anos)	6,91 ±	5,17 ± 3,39	4,53 ± 3,33	5,09 ± 3,64	5,86 ± 4,14	8,84 ± 4,14	3,99

Tabela 1: Características dos pacientes

Tabela 2. Razões de risco brutas (HR_{bruta}) e ajustadas ($HR_{ajustadas}$) de UAC, com intervalos de 95% de confiança, obtidas por meio dos modelos da regressão de Cox entre pacientes diagnosticados com AIJ

	HR_{bruta}	IC 95% (HR_{bruta})	p-valor	Modelo 1A			Modelo 2A		
				$HR_{ajustada}^*$	IC 95% ($HR_{ajustada}^*$)	p-valor	$HR_{ajustada}^*$	IC 95% ($HR_{ajustada}^*$)	p-valor
Oligoarticular									
Não	1	-	-	1	-	-	-	-	-
Sim	2,35	(1,04; 5,32)	0,041	2,31	(1,01; 5,25)	0,050	-	-	-
Poliarticular FR negativo									
Não	1	-	-	-	-	-	1	-	-
Sim	1,90	(0,84; 4,30)	0,124	-	-	-	1,88	(0,83; 4,25)	0,132
Gênero									
Masculino	1	-	-	1	-	-	1	-	-
Feminio	1,36	(0,60; 3,07)	0,460	1,34	(0,59; 3,05)	0,480	1,26	(0,55; 2,87)	0,581
Idade (sintomas)	0,95	(0,84; 1,08)	0,430	0,97	(0,85; 1,10)	0,610	0,95	(0,84; 1,08)	0,456

* Ajustada pelas demais variáveis presentes no modelo

** Todos os modelos cumprem a suposição de proporcionalidade por meio do teste de Schoenfeld

Tabela 3: Razões de risco brutas (HR_{bruta}) e ajustadas ($HR_{ajustadas}$) de UAC, com intervalos de 95% de confiança, obtidas por meio dos modelos da regressão de Cox entre pacientes com AIJ e dados disponíveis sobre FAN

	HR_{bruta}	IC 95% (HR_{bruta})	p-valor	Modelo 1B			Modelo 2B		
				$HR_{ajustada}^*$	IC 95% ($HR_{ajustada}^*$)	p-valor	$HR_{ajustada}^*$	IC 95% ($HR_{ajustada}^*$)	p-valor
Oligoarticular									
Não	1	-	-	1	-	-	-	-	-
Sim	1,98	(0,86; 4,52)	0,107	1,72	(0,75; 3,98)	0,202	-	-	-
Poli FR neg									
Não	1	-	-	-	-	-	1	-	-
Sim	1,67	(0,73; 3,82)	0,223	-	-	-	1,40	(0,61; 3,25)	0,428
ANA									
Neg	1	-	-	1	-	-	1	-	-
Pos	1,00	(1,51; 7,61)	0,003	3,25	(1,40; 7,55)	0,006	3,29	(1,41; 7,67)	0,006
Gênero									
Masc	1	-	-	1	-	-	1	-	-
Fem	1,13	(0,50; 2,59)	0,765	0,84	(0,36; 2,00)	0,701	0,82	(0,35; 1,95)	0,659
Idade	0,95	(0,84; 1,08)	0,404	0,97	(0,86; 1,11)	0,674	0,97	(0,85; 1,10)	0,613

* Ajustada pelas demais variáveis presentes nos modelos 1 e 2 com múltiplas variáveis explanatórias

Todos os modelos cumprem a suposição de proporcionalidade por meio do teste de Schoenfeld

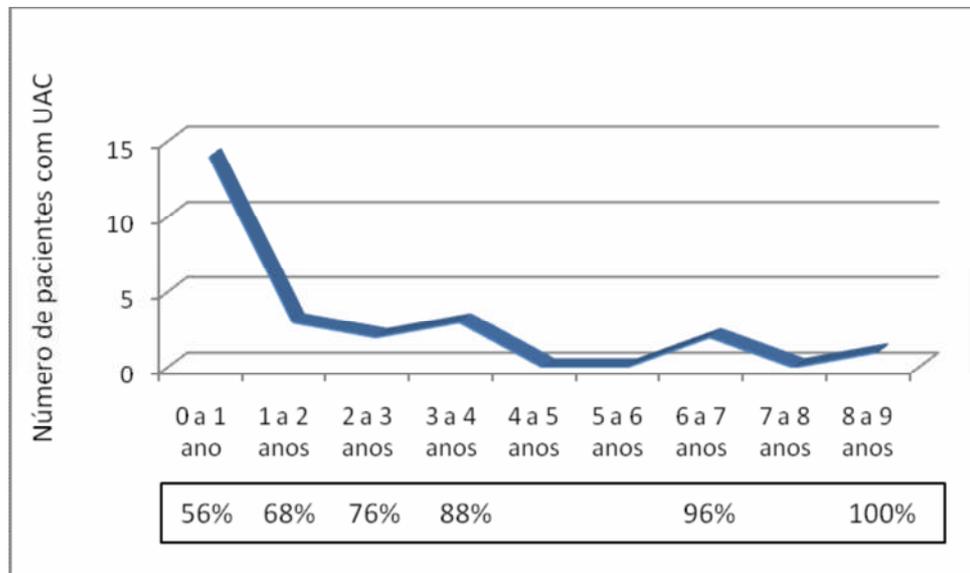


Figura 1: Tempo decorrido entre o início da AIJ e o diagnóstico de UAC

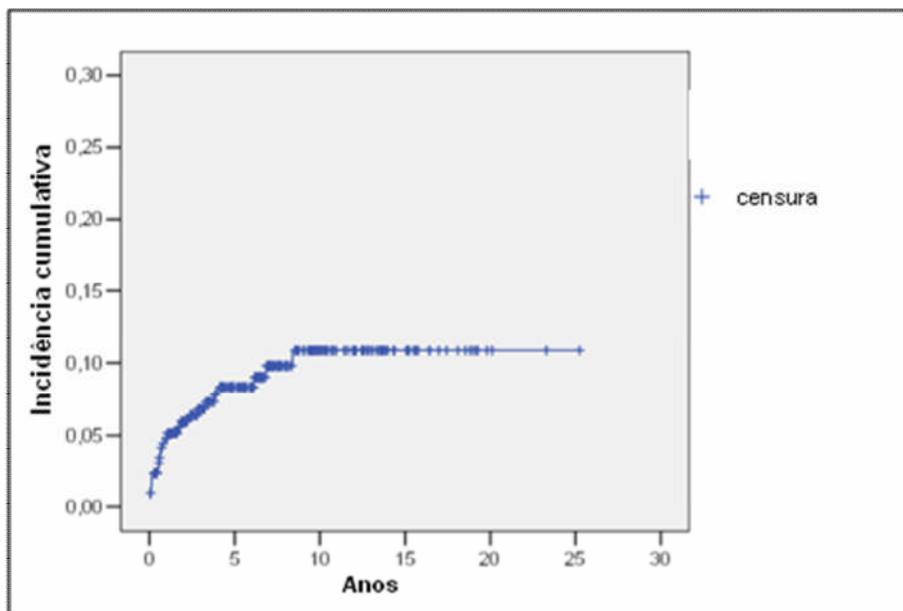


Figura 2 Incidência cumulativa da UAC em AJ em função do tempo em anos.

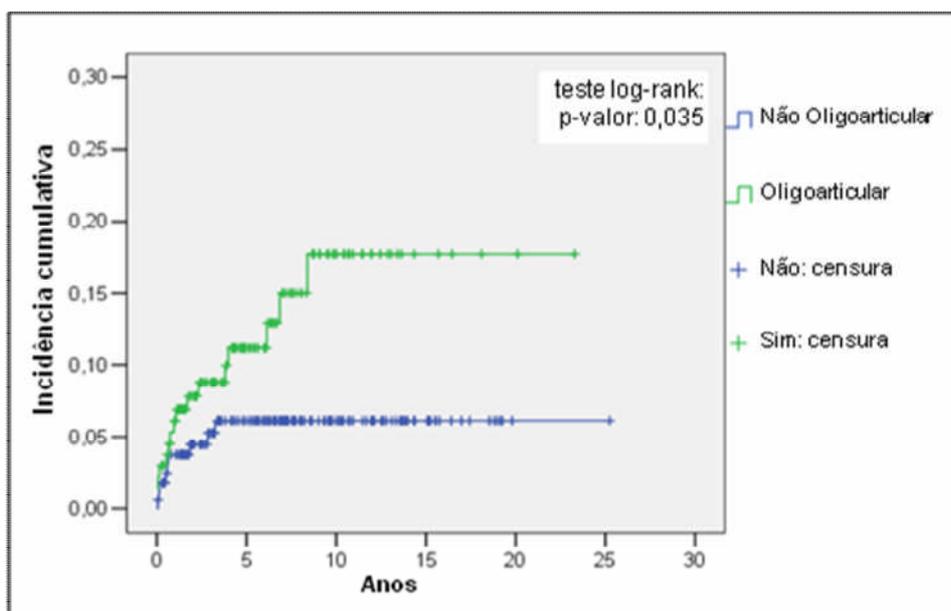


Figura 3: Incidência cumulativa da uveíte entre pessoas com artrite em função do tempo em anos em oligoarticular e não oligoarticular.

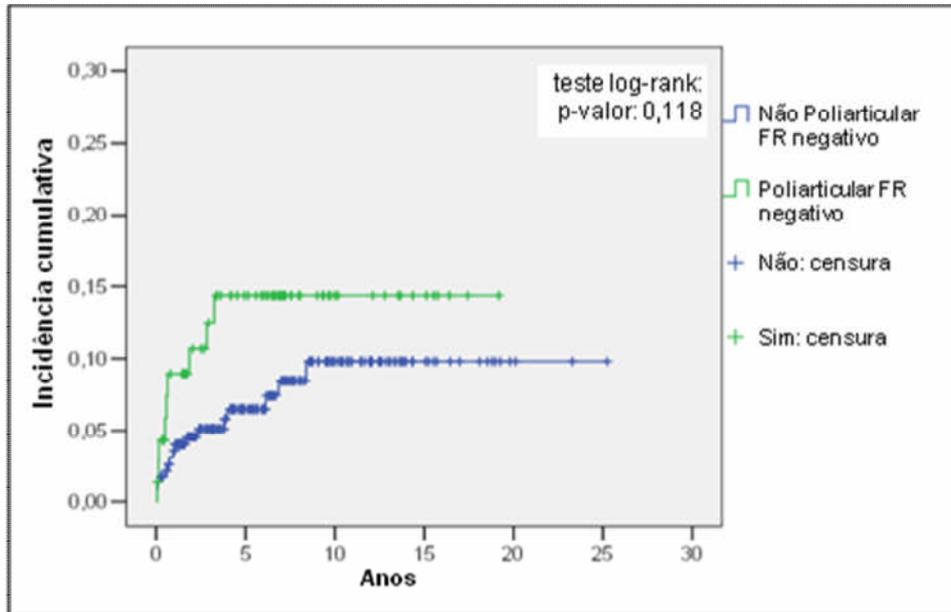


Figura 4: Incidência cumulativa da UAC em AIJ em função do tempo em anos, segundo diagnóstico de Poliarticular FR negativo

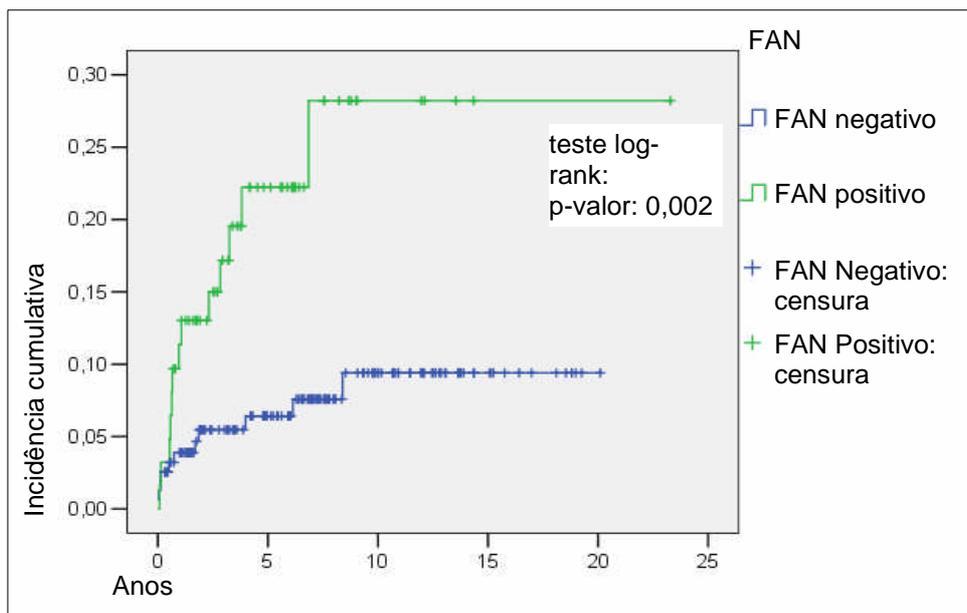


Figura 5: Incidência cumulativa da UAC em pacientes com AIJ em função do tempo em anos, segundo FAN.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)