



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

DÉBORA PESSOA DE SOUZA

**MANIFESTAÇÕES ARTICULARES E EXTRA ARTICULARES EM ADULTOS
COM ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL: IMPLICAÇÕES PARA A
TRANSIÇÃO DO CUIDADO**

CAMPINAS

2020

DÉBORA PESSOA DE SOUZA

**MANIFESTAÇÕES ARTICULARES E EXTRA ARTICULARES EM ADULTOS
COM ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL: IMPLICAÇÕES PARA A
TRANSIÇÃO DO CUIDADO**

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos
exigidos para a obtenção do título de Mestra em Ciências, na área de
Saúde da Criança e do Adolescente.

ORIENTADOR: PROF^a DR^a SIMONE APPENZELLER

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELA
ALUNA DÉBORA PESSOA DE SOUZA, E
ORIENTADO PELA PROF^a. DR^a SIMONE APPENZELLER.

CAMPINAS

2020

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

So89m Souza, Débora Pessoa de, 1977-
Manifestações articulares e extra articulares em adultos com artrite
idiopática juvenil : implicações para transição do cuidado / Débora Pessoa de
Souza. – Campinas, SP : [s.n.], 2020.

Orientador: Simone Appenzeller.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade
de Ciências Médicas.

1. Artrite idiopática juvenil. 2. Adulto. 3. Uveíte. 4. Transição para
assistência do adulto. I. Appenzeller, Simone, 1974-. II. Universidade Estadual
de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Articular and extra articular manifestation in adults with juvenile
idiopathic arthritis : implications for care transition

Palavras-chave em inglês:

Arthritis, Juvenile

Adult

Uveitis

Transition to adult care

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente

Títuloção: Mestra em Ciências da Saúde

Banca examinadora:

Simone Appenzeller [Orientador]

Ibsen Bellini Coimbra

Daniela Gerent Petry Piotto

Data de defesa: 31-01-2020

Programa de Pós-Graduação: Saúde da Criança e do Adolescente

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0002-8093-9469>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/2331396175130781>

COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

DÉBORA PESSOA DE SOUZA

ORIENTADOR: PROF^a DR^a SIMONE APPENZELLER

MEMBROS:

- 1. PROF. DR. SIMONE APPENZELLER**
 - 2. PROF. DR. IBSEN BELLINI COIMBRA**
 - 3. PROF. DR. DANIELA GERENT PETRY PIOTTO**
-

Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

Data de Defesa: 31/01/2020

DEDICATÓRIA

*À minha família, que em momentos de desânimo e dificuldade,
mostrou-me o quanto o ato de estudar engrandece a alma.*

PÁGINA DE AGRADECIMENTOS

À Prof.^a Dr.^a Simone Appenzeller, pela orientação, sabedoria e oportunidade para que este trabalho fosse realizado.

Aos docentes da Disciplina de Reumatologia, que com gentileza e generosidade, me ensinaram tudo que sei sobre Reumatologia.

A equipe do CEDMAC, que sempre me incentivou, apoiou e acreditou no meu trabalho.

Aos meus familiares e amigos que acompanharam minha trajetória com paciência e devoção.

Ao Serviço de Arquivo Médico (SAM) e Ambulatório de Pediatria do HC, pelo empenho no recrutamento de pacientes e prontuários para este trabalho.

Aos docentes, funcionários e alunos do programa de Pós-Graduação da Saúde da Criança e do Adolescente, pelos quais foram fundamentais para evolução e condução da minha formação acadêmica.

Aos pacientes e familiares do Hospital de Clínicas, que contribuíram para esta pesquisa.

E a esta instituição, da qual faço parte há uma década e da qual tenho orgulho de fazer parte.

Minha gratidão, alegria e respeito por vocês!!

RESUMO

Objetivo: Determinar a frequência de atividade articular e extra articular aos 18 anos em pacientes adultos com AIJ; correlacionar as variáveis levantadas com atividade da doença e avaliar implicações na transição do cuidado pediátrico para o adulto

Materiais e métodos: foram incluídos 147 pacientes com AIJ com idade \geq a 18 anos. Os prontuários foram revisados para levantar as variáveis: idade, sexo, subtipo da doença conforme caracterização do ILAR, tempo de doença, medicações utilizadas aos 18 anos, presença de atividade articular e extra articular aos 18 anos, história de Remissão Clínica segundo os critérios de Wallace, Fator Reumatoide (FR), Fator Antinuclear (FAN), genotipagem do alelo HLAB27, anticorpo antipeptídeo citrulinado cíclico (Anti-CCP). Para avaliação da atividade articular aos 18 anos foi utilizado o Juvenile Arthritis Disease Activity Score 71 (JADAS-71) registrado em prontuário e para avaliação da atividade extra articular (uveíte) foi utilizado a avaliação oftalmológica registrada em prontuário. Para as análises estatísticas foram utilizadas medidas resumo e os grupos foram comparados através do teste de Mann-Whitney, Kruskal-Wallis ou Qui-Quadrado. O modelo de Regressão Logística foi usado para avaliar os fatores associados à atividade articular e extra-articular e o modelo de Regressão Linear foi utilizado para avaliar os fatores associados a pontuação do JADAS-71.

Resultados: Foi encontrado prevalência do sexo feminino (55,1%) e do subtipo Poliarticular FR- (29,9%). Dos 147 pacientes, 44 (29,9%) apresentavam atividade articular aos 18 anos e 21 (14,3%) apresentavam uveíte. O FR+ foi correlacionado com atividade articular (OR 8,69, p-valor $<0,001$) e o subtipo Artrite Relacionada a Entesite (ERA) foi correlacionado com uveíte (OR 8,45, p-valor 0,021). A pontuação

média do JADAS-71 foi maior nos pacientes com subtipo Poliarticular FR+ (10,3 pontos) e naqueles que usavam Drogas Modificadoras do Curso da Doença (DMARDs) biológicas aos 18 anos (estimativa 5,39, p-valor 0,028).

Discussão: A transição do seguimento na reumatologia pediátrica para a adulta é um período conturbado com perda de seguimento e diminuição da adesão medicamentosa. A presença de manifestações articulares e extra articulares neste período pode dificultar o processo de transição. Aproximadamente 30% da nossa população apresentou atividade articular aos 18 anos e 14% apresentou uveíte. Esses dados demonstram a vulnerabilidade do adulto jovem com AIJ e reforça a importância de um programa de transição interdisciplinar, com enfoque em orientação e educação, satisfação do paciente, qualidade de vida e desfechos da doença

Conclusão: as AIJs frequentemente continuam na vida adulta necessitando de regimes complexos de tratamento, portanto, a elaboração de um programa de transição focado nas necessidades dos pacientes se faz necessário.

Palavras-chave: Artrite Idiopática Juvenil. Adulto. Uveíte. Transição para assistência do adulto

ABSTRACT

Objective: To determine the frequency of joint and extra-articular activity at 18 years in adult JIA patients; correlate as raised variables with disease activity and evaluate implications in the transition from pediatric care to adults

Materials and methods: 147 patients with JIA aged ≥ 18 years were included. The medical records were reviewed to identify the following variables: age, sex, disease subtype according to ILAR characterization, disease duration, medications used up to 18 years, presence of joint and extra-articular activity at 18 years, history of clinical remission according to cases of Wallace, Rheumatoid Factor (RF), Antinuclear Factor (ANA), HLAB27 allele genotyping, cyclic citrullinated antipeptide antibody (Anti-CCP). To assess joint activity at 18 years of age, the Juvenile Arthritis Disease Activity Score 71 (JADAS-71) recorded in the medical record was used, and the assessment of extra-articular activity (useful) was used for the ophthalmic assessment recorded in the medical record. For statistical analysis, abstract measurements were used and the groups were compared using the Mann-Whitney, Kruskal-Wallis or Chi-square test. The Logistic Record model was used to assess factors associated with joint and extra-articular activity and the Linear Regression model was used to assess factors associated with the JADAS-71 score.

Results: There was a prevalence of females (55.1%) and the polyarticular subtype FR- (29.9%). Of the 147 patients, 44 (29.9%) had joint activity at 18 years and 21 (14.3%) had activity. FR + was correlated with joint activity (OR 8.69, p-value <0.001) and the Enthritis-related Arthritis (ERA) subtype was correlated with activity (OR 8.45, p-value 0.021). The average JADAS-71 score was higher in patients with FR + Polyarticular

Subtype (10.3 points) and in those who used biological Course-Modifying Disease Drugs (DMARDs) at age 18 (estimate 5.39, p-value 0.028). .

Discussion: The transition from pediatric rheumatology follow-up to an adult is a subsequent period with loss of follow-up and decreased medication adherence. The presence of articular and extra-articular manifestations during this period may hinder the transition process. Approximately 30% of our population has articulated activity at 18 and 14% displayed. These data demonstrate the vulnerability of young adults with JIA and the importance of an interdisciplinary transition program focusing on counseling and education, patient satisfaction, quality of life, and disease outcomes.

Conclusion: AIJs often continue in adulthood requiring complex treatment regimens, so the elaboration of a transition program focused on patients' needs is necessary.

Keywords: Arthritis, Juvenile. Adult. Uveitis. Transition to adult care

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: Classificação dos subtipos da AIJ de acordo com ILAR

TABELA 2: Distribuição em frequência e porcentagem da variável sexo

TABELA 3: Medidas de dispersão da variável idade

TABELA 4: Distribuição em frequência e porcentagem da variável subtipo da AIJ

TABELA 5: Medida de dispersão da variável tempo de doença

TABELA 6: Medidas de dispersão das variáveis idade de início dos sintomas e idade da 1ª consulta com reumatologista

TABELA 7: Distribuição em frequência e porcentagem das variáveis FR e FAN

TABELA 8: Distribuição em frequência e porcentagem da variável HLAB27

TABELA 9: Distribuição em frequência e porcentagem da variável Anti-CCP

TABELA 10: Distribuição em frequência e porcentagem das variáveis atividade articular aos 18 anos e uveíte aos 18 anos

TABELA 11: Medidas de dispersão da variável JADAS-71

TABELA 12: Distribuição em frequência e porcentagem das variáveis Remissão Clínica e Medida de dispersão da variável idade da Remissão Clínica

TABELA 13: Distribuição em frequência e porcentagem da variável medicamento aos 18 anos

TABELA 14: Comparação entre os grupos com e sem atividade articular aos 18 anos de acordo com subtipo da AIJ

TABELA 15: Regressão Logística para avaliar os fatores associados à atividade articular

TABELA 16: Comparação entre os grupos com e sem uveíte aos 18 anos de acordo com subtipo da AIJ

TABELA 17: Regressão Logística para avaliar os fatores associados à uveíte

TABELA 18: Comparação entre os grupos de uveíte e atividade articular em relação ao tempo de doença

TABELA 19: Comparação entre os grupos em relação a pontuação do JADAS-71 (Mann-Whitney ou Kruskal-Wallis)

Tabela 20: Regressão Linear para avaliar os fatores associados a pontuação do JADAS-71

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIJ – Artrite idiopática juvenil

AR – Artrite reumatoide

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

DMARDs – Drogas anti-reumáticas modificadoras da doença

DP – Desvio padrão

HC – Hospital de Clínicas

HLA – Human leukocyte antigen

ILAR – International League of Associations for Rheumatology

MTX – Metotrexato

TNF – Fator de necrose tumoral

FAN – Fator anti-núcleo

FCM – Faculdade de Ciências Médicas

OR – Odds Ratio

TCLE – Termo de consentimento livre e esclarecido

UNICAMP – Universidade Estadual de Campinas

SUMÁRIO

1.0 INTRODUÇÃO.....	14
2.0 OBJETIVOS.....	21
2.1 Geral.....	21
2.2 Específicos.....	21
3.0 MATERIAL E MÉTODO.....	21
3.1 Critérios de inclusão.....	22
3.2 Critérios de exclusão.....	22
3.3 Análise estatística.....	23
4.0 RESULTADOS.....	23
5.0 DISCUSSÃO.....	34
6.0 CONCLUSÃO.....	36
7.0 REFERÊNCIA.....	49
8.0 APÊNDICE.....	43
9.0 ANEXOS.....	47

1.0 INTRODUÇÃO

A Artrite Idiopática Juvenil (AIJ) constitui a doença reumática crônica mais comum na infância. É definida por início da doença antes dos 16 anos e inflamação articular persistente por seis semanas ou mais, após a exclusão de outras causas. (1-3)

O panorama mundial da AIJ apresenta uma ampla variabilidade da incidência e prevalência. Estudos mostram que essa diversidade acontece pela falta de consenso na nomenclatura da doença, dificuldades no diagnóstico e acesso ao tratamento, pela escassez de reumatologistas pediátricos, e até por diferenças étnicas e geográficas (3,4).

A taxa de incidência para AIJ varia entre 0,008 a 0,226 para 1.000 crianças anualmente e a prevalência é de 0,07 a 4,01 para 1.000 crianças (5,6). Na população europeia, a incidência relatada é de 1,6 a 23 e a prevalência de 3,8 a 400/100.000 pessoas. Neste mesmo estudo, quando comparado ao sexo, a incidência e prevalência foram maiores em meninas (10 [9,4-10,7] e 19,4 [18,3-20,6]/100.000), do que meninos (5,7 [5,3-6,2] e 11,0 [10,2-11,9]/100.000).(7,8)

Um estudo realizado na Turquia reportou uma prevalência de artrite em crianças de 64 em 100.000 habitantes (9). Já dados australianos, obtiveram prevalência de 400 em 100.000 habitantes (6).

No Brasil, na cidade de Embu das Artes foi realizado um estudo epidemiológico com 2.880 crianças com idades entre 6 e 12 anos, determinou uma prevalência de: 1/2.880 ou 0,34/1.000 crianças.(10)

Apesar de não estar totalmente esclarecida, sabe-se que a etiopatogenia da AIJ é multifatorial e está associada a fatores genéticos e ambientais, podendo ser

desencadeada por mecanismos antigênicos, como Infecções, Trauma/Estresse, Microbiota Intestinal e genes.(11)

Devido à diversidade de características clínicas da AIJ, a International League of Associations for Rheumatology (ILAR) propôs definir 7 subtipos da doença: sistêmica, oligoarticular (persistente / estendida), poliarticular com Fator Reumatóide positivo (FR+), poliarticular com Fator Reumatóide negativo (FR-), artrite psoriásica, artrite relacionada à entesite (ERA) e artrite indiferenciada., conforme tabela 1.(12)

Tabela 1: Classificação dos subtipos da AIJ de acordo com ILAR

SUBTIPO	DEFINIÇÃO SEGUNDO CRITÉRIOS DO ILAR	Exclusão
SISTÊMICA	Artrite em 1 ou mais articulações, acompanhada ou precedida por febre de duração mínima de 2 semanas e acompanhada por pelo menos uma das manifestações: eritema evanescente; adenomegalia generalizada; hepato e/ou esplenomegalia; serosite	a, b, c, d
OLIGOARTICULAR PERSISTENTE ESTENDIDA	Artrite em 1-4 articulações nos 6 meses iniciais ≤4 articulações ao longo do curso da doença ≥4 articulações após 6 primeiros meses	a, b, c, d, e
POLIARTICULAR FR-	Artrite em > 4 ou mais articulações nos primeiros 6 meses com pesquisa do FR persistentemente negativo	a, b, c, d, e
POLIARTICULAR FR+	Artrite em > 4 ou mais articulações nos primeiros 6 meses com pesquisa do FR positivo por pelo menos 2 vezes com intervalo de 3 meses durante os 6 primeiros meses da doença	a, b, c, e

ARTRITE PSORIÁSICA	Artrite e psoríase ou artrite e pelo menos 2 dos seguintes: dactilite; sulcos ou depressões ungueais ou onicólise; história familiar de psoríase em parente de primeiro grau	b, c, d, e
ARTRITE RELACIONADA À ENTESITES	Artrite e entesite ou artrite ou entesite com pelo menos 2 dos seguintes: dor em sacro ilíaca ou dor lombar inflamatória; HLA B 27; história familiar em pelo menos 1 parente de primeiro ou segundo grau ou doença associada ao HLA B 27 confirmada; uveíte anterior, doença de início em meninos maiores de 6 anos	a, d, e
ARTRITE INDIFERENCIADA	Pacientes que não se enquadram nos critérios de inclusão para alguma forma de apresentação, ou que apresentem critérios para mais de uma	

*Petty *et al*, 2001 (5).

**Exclusões: a: psoríase no paciente ou em parente do primeiro grau; b: artrite em menino HLA-B27+, após os 6 anos de idade; c: espondilite anquilosante, artrite relacionada a entesite, sacroileíte com doença intestinal inflamatória, síndrome de Reiter ou uveíte anterior aguda, ou presença de qualquer uma das manifestações descritas em um parente de primeiro grau; d: presença de fator reumatoide IgM em pelo menos duas ocasiões com intervalo de três meses; presença de AIJ sistêmica no paciente; e: presença de AIJ sistêmica no paciente.

A classificação dos subtipos da doença é feita de acordo com o curso clínico nos seis primeiros meses de doença e tem por objetivo uniformizar nomenclatura, agrupar características e definir opções terapêuticas, estratégias de acompanhamento e prognóstico.(12)

A AIJ apresenta uma diversidade de características clínicas, frequência e variedades de sintomas e manifestações que a tornam uma doença heterogênea, diferenciando-a da Artrite Reumatóide (AR) do adulto. Além da artrite avaliada clinicamente, os pacientes podem apresentar manifestações extra articulares.(13) A mais frequente é a uveíte, que é a inflamação da úvea, a camada média do olho, podendo acarretar complicações como catarata, glaucoma e edema macular, levando à cegueira. Tem início na infância com

importante repercussão na idade adulta. Estudos sugerem que acomete entre 30 e 63% dos adultos.(14-16)

O seguimento e tratamento adequado das manifestações articulares e extra articulares podem prevenir um desfecho de incapacidade funcional a longo prazo.(16)

O diagnóstico tardio e tratamento inadequado podem causar dano articular permanente, com limitação a longo prazo e deficiência, levando a incapacidade funcional no adulto (17).

O tratamento na AIJ consiste no tratamento farmacológico e não farmacológico.

A terapia medicamentosa na AIJ visa diminuir atividade da doença, prevenir a ocorrência de dano irreversível nas articulações, alívio da dor e melhora da qualidade de vida do paciente, variando de acordo com a gravidade da doença e prognóstico.(18)

Atualmente existem quatro classes de medicamentos para o tratamento da AIJ: analgésicos, anti-inflamatórios não esteroides, corticosteroides e drogas Anti-Reumáticas modificadoras da doença (DMARDs), que podem ser sintéticas ou biológicas.(19)

As Drogas Anti-Reumáticas Modificadoras da Doença (DMARDs) são medicamentos com função anti-inflamatória e imunossupressora, utilizadas para prevenir e/ou controlar a progressão da doença. Essas drogas se diferem quanto à estrutura química, mecanismos cinéticos e dinâmicos, além de estarem associados a toxicidades graves, tornando essencial uma monitorização controlada.(19,20)

O Metotrexato (MTX), é um DMARD sintético que está recomendado como droga de primeira escolha para induzir a remissão da doença, apresentando um potencial de indução da remissão em aproximadamente 70% dos pacientes.(21,22). Considerada a droga padrão ouro no tratamento da AIJ tem sido amplamente utilizado nas últimas duas décadas devido ao seu perfil de eficácia e segurança. Apesar de apresentar um bom perfil de segurança, as reações adversas são relativamente comuns, e geralmente são leves e reversíveis.(23,24) Os efeitos adversos graves, como hepatotoxicidade e supressão da medula óssea, são raros e geralmente transitórios com redução de dose ou interrupção do uso. No entanto, os efeitos adversos gastrointestinais, que incluem náuseas, dor abdominal, vômitos ou diarreia, são comuns durante o tratamento com MTX.(25)

As DMARDs biológicas representam um avanço no tratamento da AIJ e vem sendo cada vez utilizada mais precocemente pelo potencial de inibir a progressão do dano estrutural, melhora e manutenção da função física.(26)

Após 15 anos de avanço, temos mecanismos de ação diversos, que são: Anti Fator de Necrose Tumoral α (Anti-TNF α), utilizado na maioria dos subtipos da doença, exceto na AIJ sistêmica; o coestimulador de Células T, indicado para AIJ poliarticular; Anti Interleucina 6, indicado para sistêmica e poliarticular e Anti Interleucina 1, ainda não liberado pelo Sistema Único de Saúde (SUS).(27)

Apesar dos resultados promissores desses medicamentos e de outros em desenvolvimento, os bloqueios de vias imunológicas importantes exigem um monitoramento detalhado de segurança e de redes de apoio eficientes no manejo adequado desses tratamentos.(28)

O tratamento não farmacológico da AIJ consiste em fisioterapia, atividade física, assistência psicossocial e uso de dispositivos ortóticos e estão indicados para complementar a terapia medicamentosa.(28)

O conceito de transição do cuidado pediátrico para o adulto começou a surgir na literatura médica há 35 anos e desde então programas de transição tem sido elaborados para melhorar os desfechos das transições de pacientes com doenças crônicas, afim de melhorar a qualidade da assistência prestada e, conseqüentemente, diminuir morbidade e mortalidade nestes pacientes.(29)

A transição do cuidado pediátrico para o adulto é definida pela Society for Adolescent Medicine como o “movimento intencional e planejado de adolescentes e adultos jovens com condições físicas e médicas crônicas, desde a infância, para sistemas de saúde de atenção ao adulto”. A adolescência e início da idade adulta representam um período de desenvolvimento importante, onde educação, orientação, apoio psicológico e planejamento são fundamentais para o manejo adequado da doença crônica pelo paciente, durante toda a vida adulta.(30)

A transição do cuidado abrange o processo pelo qual os adolescentes adquirem habilidades e acessam recursos para garantir que suas necessidades físicas, sociais, psicológicas e vocacionais sejam atendidas durante a transição para vida adulta. É um processo longo que deve iniciar na infância e acompanhar o crescimento e desenvolvimento do indivíduo com o objetivo de promover autonomia e independência. O atendimento pediátrico é orientado para família e depende do envolvimento significativo dos pais na tomada de decisão. Pelo contrário, o atendimento ao adulto é específico do paciente e requer autonomia na tomada de decisão.(31)

A importância do desenvolvimento da maturidade e autonomia, assim como o manejo familiar e habilidade para o autocuidado são mencionados como um facilitador do processo de transição. Os programas de transição estruturados apresentam metas de gestão familiar que promovem a autonomia e educação desde criança, de forma gradual, de modo que, conforme o adolescente amadurece as decisões de manejo da doença são cada vez mais direcionadas a ele do que focadas nos pais. A estratégia é apoiar a competência, confiança e independência dos adolescentes e adultos jovens no autogerenciamento e enfrentamento da doença.(31-33)

Há evidências de pior índice de morbidade e mortalidade entre adultos jovens com transferência do cuidado inadequada. Pacientes jovens são particularmente vulneráveis e podem experimentar piora do estado de saúde, perda de seguimento, abandono de tratamento e aumento do número de surtos de exacerbação da doença, levando a necessidade de hospitalização.(31-37)

A presença de atividade da doença aparece como um dificultador no processo de transferência e requer uma transição cuidadosamente planejada. Alguns programas de transição sugerem aguardar momento de maior controle da atividade da doença para realizar a transição do cuidado.(37)

Programas de transição dos Estados Unidos, Canadá, Bélgica e Reino Unido sugerem iniciar entre 11 e 14 anos com a conscientização do adolescente e da família sobre as políticas de transição; transferência para o serviço do adulto entre 18 e 21 anos e integração do paciente ao serviço adulto por volta dos 25 anos.(32-36)

A comunicação entre os times de cuidado pediátrico e adulto são a chave para um conhecimento mais abrangente das necessidades dos pacientes com AIJ. Frequentemente o manejo do paciente adulto com AIJ segue o manejo do paciente com AR sem levar em consideração a frequência e variedade de problemas clínicos, assim como comorbidades, saúde sexual, reprodução, início da vida profissional e acadêmica, entre outros aspectos complicadores do início da vida adulta.(37)

Conhecer a frequência das manifestações articulares e extra articulares na nossa população, no período de transição, irá colaborar para o planejamento da transferência do cuidado.

2.0 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Primário:

Determinar a frequência de atividade articular e extra articular aos 18 anos em pacientes adultos com AIJ

2.2 Objetivos Secundários:

- Correlacionar as variáveis levantadas com atividade da doença e
- Avaliar implicações na transição do cuidado pediátrico para o adulto

3.0 MATERIAL E MÉTODO

Trata-se de um estudo transversal, descritivo.

Foram incluídos no estudo todos os pacientes com AIJ, idade igual ou superior a 18 anos, atendidos no ambulatório de reumatologia pediátrica do Hospital de Clínicas da Unicamp, que aceitaram participar da pesquisa.

Após esclarecimento do estudo e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) o paciente foi incluído no estudo.

Os prontuários foram revisados para obter informações passadas. As variáveis levantadas foram: idade atual, sexo, subtipo da doença conforme caracterização do ILAR, idade início dos sintomas, idade primeira consulta com reumatologista, tempo de doença, medicações utilizadas aos 18 anos, presença de atividade articular e extra articular aos 18 anos, história de Remissão Clínica segundo os critérios de Wallace, Fator Reumatoide (FR), Fator Antinuclear (FAN), genotipagem do alelo HLAB27, anticorpo anti-peptídeo citrulinado cíclico (Anti-CCP).

Para medição de atividade da doença aos 18 anos foi utilizado o Juvenile Arthritis Disease Activity Score 71 (JADAS-71) registrado em prontuário. O cálculo do JADAS-71 inclui a contagem de 71 articulações para dor e edema, avaliação global do médico e do paciente/ou seus pais e exame laboratorial, que pode ser o VHS (Velocidade de Hemossedimentação) ou a proteína C reativa (PCR). O VHS precisa estar normalizado 0 -10, se estiver ≤ 20 será 0, ou caso esteja ≥ 120 será 10. O JADAS-71 tem pontuação variando de 0 – 101, e quanto maior a pontuação, mais intensa é a atividade da doença.

Para avaliação da atividade extra articular (uveíte) foi utilizado a avaliação oftalmológica registrada em prontuário.

3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Pacientes com diagnóstico de AIJ, segundo os critérios estabelecidos pelo ILAR, e acompanhados rotineiramente nos ambulatórios de Reumatologia Pediátrica do HC-UNICAMP
- Idade ≥ 18 anos
- que aceitaram participar do estudo e assinaram o TCLE

3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Pacientes com idade $<$ que 18 anos;
- que perderam seguimento antes dos 18 anos
- ou que não aceitaram participar do estudo.

3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi realizada análise exploratória de dados através de medidas resumo (média, desvio padrão, mínimo, mediana, máximo, frequência e porcentagem). Os grupos foram comparados através do teste de Mann-Whitney, Kruskal-Wallis ou Qui-Quadrado. O modelo de Regressão Logística foi usado para avaliar os fatores associados à atividade articular e extra-articular (uveíte). O modelo de Regressão Linear foi utilizado para avaliar os fatores associados a pontuação do JADAS-71. Nos modelos de regressão o método stepwise foi usado para selecionar as variáveis. O nível de significância adotado foi de 5%. O programa computacional usado foi o R versão 3.6.0 Copyright © 2019 The R Foundation for Statistical Computing.

4.0 RESULTADOS

Foram levantados 175 prontuários de pacientes com AIJ com idade \geq a 18 anos, destes 28 foram excluídos por apresentarem critérios de exclusão. Foram incluídos 147 pacientes, sendo 81 (55,1%) do sexo feminino e 66 (44,9%) do sexo masculino.

Tabela 2. Distribuição em frequência e porcentagem da variável sexo

Sexo	N	%
Feminino	81	55,1
Masculino	66	44,9
Total	147	100

A idade variou entre 18 e 57,2 anos com uma média de 27,7 anos.

Tabela 3. Medidas de dispersão da variável idade

Variável	N	Média	Mínimo	Máximo	Mediana	DP
Idade	147	27,7	18	57,2	24,9	8,1

Quanto ao subtipo da doença, de acordo com ILAR, a nossa população apresentou uma prevalência do tipo Poliarticular FR- com 44 (29,9%), seguido pela Artrite relacionada a entesite (ERA) com 32 (21,8%); a Oligoarticular (Persistente e estendida) com 30 (20,4%); Poliarticular FR+ e Sistêmica com 20 (13,6%) cada uma e Artrite Psoriásica com 1 (0,7%).

Tabela 4. Distribuição em frequência e porcentagem da variável subtipo da AIJ

Variável	Categoria	n	%
Subtipo da AIJ de acordo com ILAR	Poliarticular FR-	44	29,9
	Artrite Relacionada a Entesite	32	21,8
	Oligoarticular Persistente	19	12,9
	Oligoarticular Estendida	11	7,5
	Poliarticular FR+	20	13,6
	Sistêmica	20	13,6
	Artrite Psoriásica	1	0,7
	Total	147	100

A nossa população tem a doença há 20,3 anos em média, o menor tempo de doença é de 5,9 anos e o maior é de 43,3 anos.

Tabela 5. Medida de dispersão da variável tempo de doença

Variável	N	Média	Mínimo	Máximo	Mediana	DP
Tempo de doença	147	20,3	5,9	43,3	18,3	9,2

Em média, começaram a apresentar os sintomas da doença aos 7,4 anos, variando de 0,3 a 15,8 anos. A primeira consulta com reumatologista foi em média aos 9,6 anos, variando de 1,1 a 17,5 anos.

Tabela 6. Medidas de dispersão das variáveis idade de início dos sintomas e idade da 1ª consulta com Reumatologista

Variável	Média	Mínimo	Máximo	Mediana	DP
Idade de início dos sintomas	7,4	0,3	15,8	6,8	4,5
Idade da 1ª consulta com Reumatologista	9,6	1,1	17,5	10,5	4,8

Em relação ao Fator Reumatóide (FR), dos 147 pacientes, 24 (16,3%) apresentaram FR+, e 123 (83,7%) FR-. Para o Fator Antinuclear (FAN), 36 (24,5%) apresentaram FAN+ e 111 (75,5%) FAN-

Tabela 7. Distribuição em frequência e porcentagem das variáveis FR e FAN

Variável	Categoria	n	%
FR	Positivo	24	16,3
	Negativo	123	83,7
Total		147	100
FAN	Positivo	36	24,5
	Negativo	111	75,5
Total		147	100

Trinta e seis pacientes, ou seja, 24,5 % do total de pacientes incluídos neste estudo realizaram a genotipagem para o alelo HLAB27, destes 26 (72,2%) apresentaram HLAB27+ e 10 (27,8%) o HLAB27-.

Tabela 8. Distribuição em frequência e porcentagem da variável HLAB27

Variável	Categoria	N	%
HLAB27	Positivo	26	72,2
	Negativo	10	27,8
Total		36	100

Em relação ao Anti-CCP (anticorpo antipeptídeo citrulinado cíclico), 18 (12,3%) pacientes realizaram este exame, 6 (33,3%) apresentaram Anti-CCP+ e 12 (66,7%) apresentaram Anti-CCP-.

Tabela 9. Distribuição em frequência e porcentagem da variável Anti-CCP

Variável	Categoria	n	%
Anti-CCP	Positivo	6	33,3
	Negativo	12	66,7
Total		18	100

Dos 147 pacientes, 44 (29,9%) apresentavam atividade articular aos 18 anos e 21 (14,3%) apresentavam atividade extra articular (uveíte) aos 18 anos.

Tabela 10. Distribuição em frequência e porcentagem das variáveis atividade articular aos 18 anos e uveíte aos 18 anos

Variável	Categoria	n	%
Atividade articular aos 18 anos	Sim	44	29,9
	Não	103	70,1
Total		147	100
Uveíte aos 18 anos	Sim	21	14,3
	Não	126	85,7
Total		147	100

A média da pontuação do JADAS-71 foi de 5,7, com a menor pontuação de 0 e a maior de 48.

Tabela 11. Medidas de dispersão da variável JADAS-71

Variável	N	Média	Mínimo	Máximo	Mediana	DP
JADAS-71	147	5,7	0,0	48,0	0,8	9,9

Seguindo os critérios de Remissão Clínica (RC) de Wallace et al., 65 (44,2%) da nossa população está em RC e a idade média em que a RC foi determinada é de 20 anos, variando de 12 a 40 anos com desvio padrão de 6,3

Tabela 12. Distribuição em frequência e porcentagem das variáveis Remissão Clínica e medidas de dispersão da variável Idade da Remissão Clínica

Variável	Categoria	N	%			
Remissão Clínica	Sim	65	44,2			
	Não	82	55,8			
Total		147	100			
Variável	N	Média	Mínimo	Máximo	Mediana	DP
Idade Remissão Clínica	65	20,0	12,0	40,0	17,0	6,3

Dos 65 que entraram em RC, 39 (60%) foi antes dos 18 anos e 26(40%) após os 18 anos.

Quanto aos medicamentos utilizados aos 18 anos, 72 (49%) usavam DMARD sintético, 39 (26,5%) não usavam nenhum medicamento e 36 (24,5%) usavam DMARD biológico.

Tabela 13. Distribuição em frequência e porcentagem da variável Medicamento aos 18 anos.

Variável	Categoria	n	%
Medicamento aos 18 anos	DMARD sintético	72	49,0
	DMARD biológico	36	24,5
	Nenhum	39	26,5

Total	147	100
-------	-----	-----

A Tabela 14 mostra que os subtipos Artrite Relacionado a Entesite, Oligoarticular e Poliarticular FR- estão mais presentes em pacientes sem atividade articular e o tipo Poliarticular FR+ está mais presente em pacientes com atividade articular.

Tabela14. Comparação entre os grupos com e sem atividade articular

Subtipo da AIJ	Atividade Articular		p-valor
	Não = 103	Sim = 44	
Artrite psoriásica ¹	0 (0,00%)	1 (2,27%)	<0,001
Artrite relacionada a entesite	26 (25,2%)	6 (13,6%)	
Oligoarticular persistente	18 (17,5%)	1 (2,27%)	
Oligoarticular estendida	8 (7,77%)	3 (6,82%)	
Poliarticular FR-	33 (32,0%)	11 (25,0%)	
Poliarticular FR+	6 (5,83%)	14 (31,8%)	
Sistêmica	12 (11,7%)	8 (18,24%)	

A Tabela 15 apresenta a razão de chances (OR) e o p-valor do modelo de Regressão Logística para avaliar os fatores associados à atividade articular. Nesse modelo foram inseridas as variáveis: Tempo de doença, sexo, FR, FAN, subtipo de AIJ. Entre essas variáveis, as que, conjuntamente, melhor explicam a chance do paciente ter atividade articular é o Fator Reumatóide (FR). O paciente com maior chance de atividade articular é aquele com FR positivo.

Tabela15. Regressão Logística para avaliar os fatores associados à atividade articular

Variável	Categoria	OR	p-valor
----------	-----------	----	---------

FR	FR+	8,69	<0,001
Referência: FR-			

A uveíte está mais presente em pacientes com Artrite relacionada a entesite (ERA), e menos presente em pacientes com os subtipos Poliarticular FR- e sistêmica.

Tabela 16. Comparação entre os grupos com e sem uveíte de acordo com Subtipo da AIJ (teste Qui-Quadrado)

Subtipo da AIJ	Uveíte		p-valor
	Não = 126	Sim = 21	
Artrite psoriásica ¹	1 (0,79%)	0 (0,00%)	0,023
Artrite relacionada a entesite	23 (18,3%)	9 (42,94%)	
Oligoarticular persistente	15 (11,9%)	4 (19,0%)	
Oligoarticular estendida	9 (7,14%)	4 (19,0%)	
Poliarticular FR-	42 (33,3%)	2 (9,53%)	
Poliarticular FR+	16 (12,7%)	2 (9,53%)	
Sistêmica	20 (15,9%)	0 (0,00%)	

¹ não foi considerado o tipo Artrite Psoriásica, devido à baixa frequência do mesmo

Tabela 17. Regressão Logística para avaliar os fatores associados à uveíte

Variável	Categoria	OR	p-valor
Subtipo da AIJ Referência: Poliarticular FR-	Poliarticular FR+	1,67	0,626
	Artrite relacionada a entesite	8,45	0,021
	Oligoarticular persistente	6,84	0,065
	Oligoarticular estendida	9,36	0,061
	Sistêmica	0,00	0,993

A tabela 17 apresenta a razão de chances (OR) e o p-valor do modelo de Regressão Logística para avaliar os fatores associados à uveíte. Nesse modelo foram inseridas as variáveis tempo de doença, sexo, FR, FAN, subtipo da AIJ e medicamento aos 18 anos. Entre essas variáveis a que melhor explica a chance do paciente ter uveíte é o subtipo Artrite Relacionada a Entesite (ERA).

A Tabela 18 apresenta a comparação entre os grupos de Uveíte e Atividade Articular em relação ao tempo de doença. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos com e sem uveíte e entre os grupos com e sem atividade articular em relação ao tempo de doença.

Tabela 18. Comparação entre os grupos de uveíte e atividade articular em relação ao tempo de doença

Variável	Categoria	N	Média	D.P.	Mín	Med	Máx	p-valor
Uveíte	Não	126	20,2	9,6	5,9	17,9	43,2	0,512
	Sim	21	20,5	6,3	10,6	20,6	32,9	
Atividade Articular	Não	103	19,9	9,3	5,9	17,9	43,2	0,276
	Sim	44	21,2	9,0	6,1	21,2	40,1	

A Tabela 19 apresenta a comparação entre os grupos de subtipo da AIJ e medicamentos aos 18 anos em relação a pontuação do JADAS-71. A partir dessa tabela conclui-se que o JADAS é maior nos grupos que usaram DMARD biológico ou sintético aos 18 anos.

Em relação aos subtipos, a maior pontuação do JADAS-71 aos 18 anos, ocorreu na forma sistêmica (48,0), seguida pela Artrite relacionada a entesite (39,0), Poliarticular FR- (37,6), Oligoarticular (37,0) e FR+ (35,4%). O subtipo que apresentou maior pontuação média foi a Poliarticular FR+ com 10,3 pontos.

Tabela19. Comparação entre os grupos em relação a pontuação do JADAS-71
(Mann-Whitney ou Kruskal-Wallis)

Variável	Categoria	n	Média	D.P.	Mín	Med	Máx	p-valor
Sexo	Feminino	81	5,8	10,7	0,0	0,8	48,0	0,601
	Masculino	66	5,7	9,0	0,0	1,0	39,0	
Subtipo da AIJ	Artrite psoriásica ¹	1	9,0	-	9,0	9,0	9,0	0,092 ¹ desconsiderado do p-valor
	Artrite relacionada a entesite	32	5,4	10,3	0,0	0,7	39,0	
	Oligoarticular persistente	19	1,6	3,7	0,0	0,4	16,4	
	Oligoarticular estendida	11	6,0	12,3	0,0	0,8	37,0	
	Poliarticular fr-	44	4,9	9,2	0,0	0,6	37,6	
	Poliarticular fr+	20	10,3	11,0	0,0	8,2	35,4	
	Sistêmica	20	7,8	12,5	0,0	0,4	48,0	
FR	Negativo	123	5,1	9,8	0,0	0,6	48,0	0,002
	Positivo	24	9,1	10,1	0,0	7,6	35,4	
FAN	Negativo	111	5,7	10,2	0,0	0,8	48,0	0,430
	Positivo	36	6,2	9,2	0,0	1,0	35,4	
HLAB27	Negativo	10	9,4	13,6	0,0	0,6	39,0	0,773
	Positivo	26	4,9	8,8	0,0	0,8	38,4	
ANTICCP	Negativo	12	11,9	16,4	0,0	4,4	48,0	0,281
	Positivo	6	17,9	13,5	0,6	16,5	35,4	
	Biológico	36	10,1	12,4	0,0	6,6	48,0	<0,001
	Sintético	72	6,2	9,6	0,0	1,2	39,0	

Medicament o aos 18 anos	Nenhum	39	0,9	4,7	0,0	0,0	9,0	
--------------------------------	--------	----	-----	-----	-----	-----	-----	--

A Tabela 20 apresenta o resultado da regressão linear para avaliar os fatores associados a pontuação do JADAS-71. Nesse modelo foram inseridas as variáveis: Tempo de doença, sexo, subtipo da AIJ, FR, FAN e medicamento aos 18 anos. Entre essas variáveis, a que melhor explica a pontuação do JADAS-71 é o uso DMARD biológico aos 18 anos.

Tabela 20. Regressão Linear para avaliar os fatores associados a pontuação do JADAS-71

Variável	Categoria	Estimativa	p-valor
Medicamento aos 18 anos Referência: Nenhum	Biológico	5,39	0,028
	Sintético	3,61	0,051

5.0 DISCUSSÃO

A AIJ não está somente associada a deficiência crônica, mas também a morbidade e mortalidade precoce, devido as manifestações articulares e extra articulares presentes na doença. 37

O prognóstico a longo prazo é pouco estudado, embora sabe-se que frequentemente a doença continua na idade adulta. Aproximadamente 50 % dos pacientes com AIJ inicia a vida adulta com doença em atividade ou apresenta exacerbação (37-38). Em nossa população 29,9% apresentavam atividade articular no início da vida adulta (18 anos) e 14,3% apresentavam uveíte. Dados de estudo europeu demonstraram uma prevalência de uveíte na vida adulta que varia de 11,6 a 30% e de 5 a 20% dos pacientes que apresentam uveíte tem

perda parcial ou total da visão, o que impacta fortemente na capacidade funcional desses pacientes ao longo da vida.(16)

O período de transição do cuidado pediátrico para o adulto está associado com deterioração do estado de saúde nesses pacientes devido a perda de seguimento e interrupção no tratamento. (39)

Aos 18 anos, 73,5% da nossa amostra utilizava terapia medicamentosa, o que implica fortemente na transição do cuidado, pois esses pacientes não podem perder o vínculo com o serviço que o assiste sob o risco de descontinuação da medicação. Estudos sobre a transição mostraram que de 30 a 40 % dos pacientes entre 18 e 24 anos não frequentam a clínica de reumatologia adulta com a frequência ideal, mas sim de maneira inconstante, impossibilitando esquemas terapêuticos eficientes.(40)

Em relação aos subtipos da AIJ, a mais predominantemente observada na literatura foi a forma oligoarticular em descendentes europeus, e poliarticular FR+ em norte-americanos negros e nativos. (41). Há poucos estudos epidemiológicos brasileiros na AIJ, em um estudo recente na cidade de São Paulo houve uma maior frequência do subtipo oligoarticular em Belo Horizonte e em São Paulo, respectivamente, com 34,7% de 72 pacientes de acordo com critérios do ILAR e 52% de 100 casos utilizando critérios do ACR (42,43). Na nossa amostra o subtipo mais frequente foi a Poliarticular FR- com 29,9% de 147 pacientes, de acordo com critérios do ILAR. Na literatura a frequência deste subtipo varia entre 11 e 30%. (2)

O subtipo da AIJ que mais se correlacionou a atividade articular foi o Poliarticular FR+ (31,8%), sendo este o subtipo com pior prognóstico (42). Com atividade extra-articular (uveíte) o subtipo mais frequente foi a Artrite Relacionada a

Entesite (42,94%), enquanto que dados de outros estudos demonstram frequência maior em pacientes com subtipo oligoarticular (43).

Em relação a pontuação do JADAS-71 aos 18 anos, a maior pontuação ocorreu em paciente com AIJ sistêmica (48,0), porém a maior pontuação média foi da Poliarticular FR+ (10,3), demonstrando maior atividade de doença neste subtipo. O subtipo Oligoarticular persistente foi o que obteve menor pontuação média do JADAS-71 (1,6). A maior pontuação do JADAS-71 também foi correlacionada ao uso de DMARDs biológicos, demonstrando que pacientes com maior atividade da doença requerem esquemas de tratamento medicamentoso mais complexos.

Esses dados demonstram a vulnerabilidade do adulto jovem com AIJ e reforça a importância de um programa de transição interdisciplinar, com enfoque em orientação e educação, satisfação do paciente, qualidade de vida e desfechos da doença

6.0 CONCLUSÃO

Concluimos que, frequentemente os pacientes com AIJ continuam em atividade na vida adulta, necessitando de regimes complexos de tratamento a longo prazo, portanto se faz necessário o planejamento de um programa de transição focado nas necessidades dos pacientes, com o objetivo de prestar uma melhor assistência nesse período conturbado de transição do cuidado.

7.0 REFERÊNCIAS

1. Timothy Beukelman, Yukiko Kimura , Norman T. Ilowite , Kelly Mieszkalski , Marc D. Natter , Grendel Burrell , Brian Best , Jason Jones , Laura E. Schanberg and For the CARRA Registry Investigators. The new Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) registry: design, rationale, and characteristics of patients enrolled in the first 12 months. Beukelman et al. *Pediatric Rheumatology* (2017) 15:30 DOI 10.1186/s12969-017-0160-6
2. Barut K, Adrovic A, Şahin S, Kasapçopur Ö. Juvenile Idiopathic Arthritis. *Balkan Med J* 2017;34:90-101
3. Gabriella Giancane, Alessandro Consolaro, Stefano Lanni, Sergio Davì, Benedetta Schiappapietra, Angelo Ravelli. Juvenile Idiopathic Arthritis: Diagnosis and Treatment. *Rheumatology and Therapy*. 2016; 187-207
4. Gowdie PJ, Tse SM. Juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Clin North Am*. 2012; 59(2):301-27.
5. Manners PJ, Bower C. Worldwide prevalence of juvenile arthritis why does it vary so much? *J Rheumatol*. 2002; 29(7):1520–30.
6. Manners PJ, Diepeveen DA. Prevalence of juvenile chronic arthritis in a population of 12-year-old children in urban Australia. *Pediatrics*. 1996; 98(1):84-90.
7. Mielants H, Veys EM, Maertens M, Goemaere S, De Clercq L, Castro S *et al*. Prevalence of inflammatory rheumatic diseases in an adolescent urban student population, age 12 to 18, in Belgium. *Clin Exp Rheumatol*. 1993;11(5):563–7.

8. Thierry S, Fautrel B, Lemelle P, Guillemin F. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Joint Bone Spine*. 2014; 81(2):112-7.
9. Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, Saatci U, Bakkaloglu A, Koroglu E, et al. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. *J Rheumatol*. 1998; 25(12):2445-9.
10. Yamashita, Edson, Terreri, Maria Teresa R. A., Hilario, Maria Odete E., Len, Claudio A. Prevalência da artrite idiopática juvenil em crianças com idades entre 6 e 12 anos na cidade de Embu das Artes, SP. *Rev. Bras. Reumatol*. 2013; 53(3): 542-545.
11. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2007; 369(9563):767-78.
12. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J *et al*. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. 2004; 31(2):390-2.
13. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2007; 369(9563):767-78.
14. Sheila T Angeles-Han, Steven Yeh¹, and Larry B Vogler. Updates on the risk markers and outcomes of severe juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Int J Clin Rheumtol*. 2013 February 1; 8(1): doi:10.2217/ijr.12.83.
15. SLN Clarke, ES Sen, AV Ramanan. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Pediatric Rheumatology* 2016;14:27. DOI: 10.1186/s12969-016-0088-2
16. Haasnoot AMJW, Vernie LA, Rothova A, v. d. Doe P, Los LI, et al.

- (2016) Impact of Juvenile Idiopathic Arthritis Associated Uveitis in Early Adulthood. PLOS ONE 11(10):e0164312. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164312>
17. Hersh AO, Prahalad S. Immunogenetics of juvenile idiopathic arthritis: a comprehensive review. *J Autoimmun.* 2015 Nov;113-24.
 18. Fernandes TA, Corrente JE, Magalhães CS. Remission status follow-up in children with juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr (Rio J).* 2007;83(2):141-148.
 19. Giancane G, Consolaro A, Lanni S, Davi S, Schiappapietra B, Ravelli A. Juvenile Idiopathic Arthritis: Diagnosis and Treatment. *Rheumatology and Therapy.* 2016; 3(2):187-07.
 20. Buer JK. A history of the term “DMARD”. *Inflammopharmacology.* 2015 23(4)163-171
 21. Foell D, Wulffraat N, Wedderburn LR, Wittkowski H, Frosch M, Gerss J *et al.* Methotrexate withdrawal at 6 vs 12 months in juvenile idiopathic arthritis in remission: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2010; 303(13):1266–73.
 22. Niehues T, Lankisch P. Recommendations for the use of methotrexate in juvenile idiopathic arthritis. *Paediatr Drugs.* 2006; 8(6):347-56.
 23. Ortiz-Alvarez O, Morishita K, Avery G, Green J, Petty RE, Tucker LB *et al.* Guidelines for blood test monitoring of methotrexate toxicity in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2004; 31(12): 2501–6.
 24. Murray KJ, Lovell DJ. Advanced therapy for juvenile arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2002; 16(3):361–78
 25. Bulatovic M, Heijstek MW, Verkaaik M, van Dijkhuizen EH, Ambrust W, Hoppenreis EP *et al.* High prevalence of methotrexate intolerance in juvenile

- idiopathic arthritis: development and validation of a methotrexate intolerance severity score. *Arthritis Rheum.* 2011; 63(7):2007-13
26. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M *et al.* EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76(11):960-977.
27. Safari Browser [Internet]. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Artrite Reumatoide. Ministério da Saúde; 2019. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatrio_PCDT_Artrite Reumatoide_CP21_2019.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatrio_PCDT_Artrite_Reumatoide_CP21_2019.pdf).
28. Hügler B, Horneff G. The role of synthetic drugs in the biologic era: Therapeutic strategies for treating juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Pharmacother.* 2016;17(5):703-14.
29. McDonagh, J.E., Farre, A. Transitional Care in Rheumatology: a Review of the Literature from the Past 5 Years. *Curr Rheumatol Rep* **21**, 57 (2019) doi:10.1007/s11926-019-0855-4
30. Foster HE, Minden K, Clemente D, *et al.* EULAR/PReS standards and recommendations for the transitional care of young people with juvenile-onset rheumatic diseases *Annals of the Rheumatic Diseases* 2017;76:639-646.
31. Ardoin, Stacy P. Transitions in rheumatic Disease: Pediatric to Adult Care. *Pediatr Clin N Am* 65 (2018) 867-83. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.04.007>
32. Deborah Hilderson, Philip Moons, Kristien Van der Elst, Koen Luyckx, Carine Wouters, René Westhovens, The clinical impact of a brief transition

- programme for young people with juvenile idiopathic arthritis: results of the DON'T RETARD project, *Rheumatology*, Volume 55, Issue 1, January 2016, Pages 133–142.
33. Nagra A, McGinnity PM, Davis N, Salmon AP: Implementing transition: Ready Steady Go. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2015; 100: 313-20
34. Jensen PT, Kames J, Jones K et al.: Quantitative evaluation of a pediatric rheumatology transition program. *Pediatric Rheumatol Online J* 2015; 13: 17
35. McManus M, White P, Barbour A et al.: Pediatric to adult transition transition: a quality improvement model for primary care. *J Adolesc Health* 2015: 56: 73-8
36. Gall C, Kingsnorth S, Healy H: Growing up ready: A shared management approach. *Phys Occup Ther Pediatr* 2006; 26: 47-62
37. F. Conti et al.: Patients with juvenile idiopathic arthritis become adults: the role of transitional care. *Clin and Exp Rheumatol* 2018; 36: 1086-94
38. Despoina Dimopoulou, Maria Trachana, Polyxeni Pratsidou-Gertsis, Prodromos Sidiropoulos, Florentia Kanakoudi-Tsakalidou, Theodoros Dimitroulas, Alexandros Garyfallos, Predictors and long-term outcome in Greek adults with juvenile idiopathic arthritis: a 17-year continuous follow-up study, *Rheumatology*, Volume 56, Issue 11, November 2017, Pages 1928–1938, <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex265>.
39. Sabbagh, Sara et al. "Pediatric rheumatology: addressing the transition to adult-orientated health care." *Open access rheumatology : research and reviews* vol. 10 83-95. 3 Jul. 2018, doi:10.2147/OARRR.S138370

40. Ramos Luque A. et al.: Transition to adult rheumatology care is necessary to maintain DMARD therapy in young people with juvenile idiopathic arthritis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2017; 47: 269-75
41. Saurenmann RK, Rose JB, Tyrrell P, Feldman BM; Laxer RM, Scheneider R *et al*. Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in a multiethnic cohort: ethnicity as a risk factor. *Arthritis Rheum*. 2007; 56(6):1974–84.
42. Santos FPST. Caracterização dos pacientes com diagnóstico de “artrite reumatoide juvenil” do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da FMG, com avaliação dos fatores determinantes do prognóstico [dissertação de mestrado]: Belo Horizonte. Universidade Federal de Minas Gerais; 2011.
43. Ramos VCSR, Ronclezel MV, Okuda EM, Sacchetti SB. Caracterização Epidemiológica, clínica e laboratorial de 100 crianças com artrite reumatoide juvenil. *Rev Paul Pediatría*. 2006; 24(4):335-42.

8.0 APÊNDICES

Apêndice 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Manifestações articulares e extra articulares em pacientes adultos com Artrite Idiopática Juvenil

Responsável: Prof. Dra. Simone Appenzeller

Número do CAAE: (695152817.1.0000.5404)

Você está sendo convidado a participar como voluntário de uma pesquisa sobre Artrite Idiopática Juvenil. Este documento, chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, visa assegurar seus direitos como participante e é elaborado em duas vias, uma que deverá ficar com você e outra com o pesquisador.

Por favor, leia com atenção e calma, aproveitando para esclarecer suas dúvidas. Se houver perguntas antes ou mesmo depois de assiná-lo, você poderá esclarecê-las com o pesquisador. Se preferir, pode levar este Termo para casa e consultar seus familiares ou outras pessoas antes de decidir participar. Não haverá nenhum tipo de penalização ou prejuízo se você não aceitar participar ou retirar sua autorização em qualquer momento.

Objetivo:

O objetivo geral do estudo é avaliar a frequência de pacientes com AIJ que chegam aos 18 anos com presença de atividade articular e extra articular e determinar fatores associados à atividade.

Procedimentos:

Participando do estudo você está sendo convidado a:

- Responder questionários que visam avaliar a atividade da doença e sua capacidade na realização das atividades de vida diária. Estes questionários serão aplicados durante a sua consulta de rotina com o reumatologista. A duração será no máximo de 15 minutos.

Desconfortos e riscos:

Os riscos são mínimos, você poderá ficar cansado pelo preenchimento do questionário.

Benefícios:

Você não terá nenhuma vantagem direta com a participação nesse estudo. Contudo, os resultados desse estudo podem, em longo prazo, oferecer vantagens para os indivíduos com Artrite Idiopática Juvenil, possibilitando uma melhor qualidade de vida.

Acompanhamento e assistência:

Você pode requisitar informações adicionais relativas ao estudo a qualquer momento.

A Dra. Simone Appenzeller, tel. (019) 3521-7886 estará disponível para responder a suas questões e preocupações.

Sigilo e privacidade:

Você tem a garantia de que sua identidade será mantida em sigilo e nenhuma informação será dada a outras pessoas que não façam parte da equipe de pesquisadores. Na divulgação dos resultados desse estudo, seu nome não será citado. Todas as informações médicas decorrentes desse projeto de pesquisa farão parte do seu prontuário médico e serão submetidos aos regulamentos do HC- UNICAMP referentes ao sigilo da informação médica.

Ressarcimento e Indenização:

Não vai haver nenhuma forma de reembolso em dinheiro, já que a participação na pesquisa não terá nenhum gasto.

Você não será convocado ao HC para preencher somente o questionário, será realizado no dia da consulta ou durante a sua vinda a UNICAMP.

Armazenamento de MATERIAL BIOLÓGICO:

Não haverá coleta de sangue

Contato:

Em caso de dúvidas sobre a pesquisa, você poderá entrar em contato com a pesquisadora Dra Simone Appenzeller, Rua Alexander Fleming, Hospital de Clínicas da UNICAMP. Ambulatório de Reumatologia Adulto e Pediátrica. 3º andar.

Em caso de denúncias ou reclamações sobre sua participação e sobre questões éticas do estudo, você poderá entrar em contato com a secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNICAMP das 08:30hs às 11:30hs e das 13:00hs as 17:00hs na Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126; CEP 13083-887 Campinas – SP; telefone (19) 3521-8936 ou (19) 3521-7187; e-mail: cep@fcm.unicamp.br.

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

O papel do CEP é avaliar e acompanhar os aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos. A Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), tem por objetivo desenvolver a regulamentação sobre proteção dos seres humanos envolvidos nas pesquisas. Desempenha um papel coordenador da rede de Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) das instituições, além de assumir a função de órgão consultor na área de ética em pesquisas

Consentimento livre e esclarecido:

Após ter recebido esclarecimentos sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa acarretar, aceito participar e declaro estar recebendo uma via original deste documento assinada pelo pesquisador e por mim, tendo todas as folhas por nós rubricadas:

Nome do (a) participante:

Contato telefônico:

e-mail (opcional):

_____ Data:

____/____/____.

(Assinatura do participante ou nome e assinatura do seu RESPONSÁVEL
LEGAL)

Responsabilidade do Pesquisador:

Asseguro ter cumprido as exigências da resolução 466/2012 CNS/MS e complementares na elaboração do protocolo e na obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Asseguro, também, ter explicado e fornecido uma via deste documento ao participante. Informo que o estudo foi aprovado pelo CEP perante o qual o projeto foi apresentado. Comprometo-me a utilizar o material e os dados obtidos nesta pesquisa exclusivamente para as finalidades previstas neste documento ou conforme o consentimento dado pelo participante.

_____ Data:

____/____/____. (Assinatura do pesquisador)

APÊNDICE

Apêndice 2: Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

DETALHAR PROJETO DE PESQUISA

DADOS DA VERSÃO DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Manifestações articulares e extra articulares em pacientes adultos com Artrite Idiopática Juvenil
Pesquisador Responsável: DÉBORA PESSOA DE SOUZA
Área Temática:
Versão: 2
CAAE: 69152817.1.0000.5404
Submetido em: 04/05/2018
Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da UNICAMP
Situação da Versão do Projeto: Aprovado
Localização atual da Versão do Projeto: Pesquisador Responsável
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio



Comprovante de Recepção:  PB_COMPROVANTE_RECEPCAO_1116673

DOCUMENTOS DO PROJETO DE PESQUISA

- ↳ Versão Atual Aprovada (E1) - Versão 2
 - ↳ Emenda (E1) - Versão 2
 - ↳ Notificação (N1) - UNICAMP - Campus Car
 - ↳ Documentos do Projeto
 - ↳ Comprovante de Recepção - Submissã
 - ↳ Folha de Rosto - Submissão 1
 - ↳ Informações Básicas do Projeto - Subm

Tipo de Documento	Situação	Arquivo	Postagem	Ações

9.0 ANEXOS

Anexo 1: Juvenile Disease Activity Score

32010 - *Reumatologia Pediátrica*

JDAS71 - EXAME REUMATOLÓGICO – adaptado – PRINTO

HC: _____ DATA ____/____/____ Nome: _____

	Sistêmica	Pauciarticular	Poliarticular FR -	Poliarticular FR +	Artrite- entesite	Psoriática	Outras
FR							
FAN							
CCP							

AINE _____
 CTC _____
 CITO _____
 CLQ _____
 IMUNO _____

VHS _____ mm
 PCR _____ mg/Dl
 α-1glico _____ mg/Dl

CIRCUNFERÊNCIA
 Abdominal _____ cm
 Quadril _____ cm

DIREITO			ARTICULAÇÃO	ESQUERDO		
EDEMA	DOR/CALOR	LIMITAÇÃO		LIMITAÇÃO	DOR/CALOR	EDEMA
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	ATM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Esterno-clavicular	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Acrômio-clavicular	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	OMBRO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	COTOVELO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	PUNHO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	CARPO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1ª MCF	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2ª MCF	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3ª MCF	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	4ª MCF	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	5ª MCF	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1ª IFP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2ª IFP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3ª IFP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	4ª IFP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	5ª IFP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2ª IFD	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3ª IFD	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	4ª IFD	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	5ª IFD	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	COXOFEMORAL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	JOELHO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	TORNOZELO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	TARSO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	METATARSO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1ª MTF	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2ª MTF	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3ª MTF	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	4ª MTF	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	5ª MTF	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2ª IFDT	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3ª IFDT	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	4ª IFDT	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	5ª IFDT	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	CERVICAL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	TORÁCICA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	LOMBAR	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	SACROILÍACA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

AVALIAÇÃO ATIVIDADE DA DOENÇA	MÉDICO PACIENTE RESP/ PACIENTE	INATIVA										MUITO SEVERA											
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10