

Crescimento na Artrite Idiopática Juvenil

Guilherme M Lima

Médico Pediatra com especialização em Endocrinologia Pediátrica.

Aluno de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente do Departamento de Puericultura e Pediatria da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto FMRP-USP.

E-mail: guilhermemansolima@gmail.com

Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/8208304293005510>

Autor principal

Sem conflitos de interesse

Priscila BS Medeiros

Médica Pediatra com especialização em Alergia, imunologia e Reumatologia Pediátrica.

Aluna de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente do Departamento de Puericultura e Pediatria da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto FMRP-USP.

E-mail: priscy_01@hotmail.com

Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/7903006206494008>

Autor principal

Sem conflitos de interesse

Trabalho vinculado ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente do Departamento de Puericultura e Pediatria da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto FMRP-USP

Correspondência:

Priscila Beatriz de Souza Medeiros (priscy_01@hotmail.com)

Departamento de Puericultura e Pediatria da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP

Av. Bandeirantes, 3.900

Campus Universitário - Monte Alegre

Ribeirão Preto –SP Brasil

CEP: 14.048-900

Telefone: 16-3602-2812

Fax: 16-3602-2812

Não houve fonte financiadora para o presente trabalho

Total de palavras do texto: 5664

Total de palavras do resumo: 172

Tabelas e figuras: 1

ARTIGO DE REVISÃO**Crescimento na Artrite Idiopática Juvenil**Guilherme M. de Lima ^a e Priscila B.S. Medeiros ^a

a Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente do Departamento de Puericultura e Pediatria da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto FMRP-USP, Ribeirão Preto, SP, Brasil

Resumo

Objetivos: Revisar, de forma sistemática, as evidências acerca do impacto no crescimento de pacientes pediátricos com Artrite Idiopática Juvenil (AIJ), quanto ao crescimento linear, maturação sexual, composição corporal, osteopenia e pico de massa óssea, influenciados pelo quadro inflamatório crônico e as medicações utilizadas no tratamento.

Fonte de dados: buscas realizadas na base de dados do PubMed (US National Library of Medicine, National Institutes of Health).

Resultados: A AIJ é uma das patologias inflamatórias crônicas mais comuns na infância que cursa com incapacidade a curto e longo prazo. Prejuízo no crescimento linear, diferenças no comprimento dos membros e micrognatia são complicações comuns. A maturação sexual em crianças com AIJ é atrasada. Apresentam redução de massa magra e massa óssea.

Conclusões: Esforços devem ser feitos em cada um desses campos para melhorar a qualidade do crescimento e desenvolvimento puberal e, conseqüentemente, a altura final destes pacientes, através da vigilância do crescimento e do controle da inflamação. O diagnóstico precoce do atraso do crescimento possibilita a intervenção no momento adequado, minimizando o prejuízo do crescimento.

Palavras chaves: Artrite Idiopática Juvenil, crescimento, inflamação, atraso puberal, maturação óssea.

Summary

Objectives: To review systematically the evidence about the impact on pediatric patients growth with Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA), as the linear growth, sexual maturation, body composition, osteopenia and bone mass peak, influenced by the chronic inflammatory condition and the medications used in treatment.

Data Source: searches performed in PubMed database (US National Library of Medicine, National Institutes of Health).

Results: JIA is one of the most common chronic inflammatory diseases in childhood that leads to short and long term disability. Impaired linear growth, differences in limb length and micrognathia are common complications in this patients. The sexual maturation in children with JIA is delayed. They have muscular mass and bone mass reduction.

Conclusions: Efforts should be made in each of these fields to improve the growth quality and pubertal development and, consequently, the final height of these patients, by early diagnosis through the constant growth surveillance and inflammation controlling. Early diagnosis of growth retardation enables intervention at the right time, minimizing the growth failure.

Keywords: Juvenile Idiopathic Arthritis, growth, inflammation, pubertal delay, bone maturation

Introdução

A artrite idiopática juvenil (AIJ) é uma patologia inflamatória crônica de etiologia desconhecida, que envolve primariamente as articulações. É a doença crônica articular mais frequente na infância e adolescência, e importante causa de incapacidade a curto e longo prazo^{1,2}.

O atraso do crescimento em estatura é uma complicação bem descrita nos pacientes com AIJ, sendo mais comum nos pacientes com as formas sistêmica e poliarticular da doença.³ De acordo com estudo recente de Padeh et al, até um terço das crianças com oligoartrite apresenta retardo de crescimento.^{1,4}

Além do prejuízo no crescimento linear, distúrbios locais do crescimento ocorrem nos locais de inflamação levando diferenças no comprimento dos membros, micrognatia, encurtamento de dedos, pododáctilos e antebraços pela maturação acelerada das epífises (hiperdesenvolvimento do membro) ou crescimento e fusão articular (comprimento diminuído do membro).^{1,5} Conforme a criança cresce, diferenças mínimas a moderadas entre membros podem desaparecer¹, porém até um quarto dos pacientes adultos com AIJ mantêm essa discrepância e também apresentam micrognatia.⁵

O desenvolvimento e progressão das alterações de crescimento variam entre os indivíduos acometidos desde um leve decréscimo na velocidade de crescimento até formas graves de baixa estatura sendo influenciada por diversos fatores tais como a intensidade, extensão e duração da atividade da doença; idade de início, uso de corticoide, desnutrição, atividade física reduzida e níveis de citocinas pro-inflamatórias.⁶ Dentre esses fatores, o uso de corticóide para controle da doença, desnutrição e citocinas liberadas pelo processo inflamatório interferem com o eixo do hormônio de crescimento (GH) e fator de crescimento semelhante a insulina (IGF) determinando o prejuízo no crescimento.³

A osteopenia é uma complicação frequente nas crianças e adolescentes com AIJ aumentando o risco de osteoporose precoce e de fraturas na vida adulta.¹

Esta revisão se propõe a apresentar informações atuais sobre AIJ e sua classificação, crescimento e composição corporal nessa patologia, bases fisiopatológicas para as alterações do crescimento bem como os efeitos do tratamento de base da doença e do uso de GH no atraso de crescimento.

AIJ: Definição e classificação

A artrite idiopática juvenil é uma das doenças crônicas mais comuns na infância e adolescência, sendo descrita em todas as raças e áreas geográficas, porém com variação considerável em sua incidência e prevalência nas diferentes regiões do mundo.^{1,2} Nos países desenvolvidos, a incidência varia entre 2 e 20 casos por 100 mil, e a prevalência entre 16 e 150 por 100 mil.² Estima-se que globalmente existam entre 1.7 e 8.4 milhões de crianças com JIA, a maioria sem diagnóstico.¹

Classificação

Embora AIJ seja definida como uma doença única, ela engloba uma série de entidades semelhantes caracterizadas pelo comprometimento articular predominantemente apendicular, com diferentes características genéticas e fenotípicas determinando apresentações distintas da doença bem como de seu curso.²

Nas últimas décadas, a classificação das artrites crônicas da infância tem sido revisada e aprimorada a fim de permitir melhor compreensão dos mecanismos patogênicos e formas de tratamento além da uniformização da nomenclatura para estudos internacionais.^{1,2}

Atualmente, os critérios propostos em 1995 pela International League of Associations for Rheumatology (ILAR) definem AIJ como artrite (edema articular ou dor e limitação do movimento articular) em pacientes com menos de 16 anos, com duração de pelo menos 6 semanas, e com classificação baseada na evolução da doença nos primeiros 6 meses (Tabela 1), sendo a AIJ dividida em 7 subtipos:

- Sistêmica
- Poliarticular com fator reumatoide negativo
- Poliarticular com fator reumatoide positivo
- Oligoarticular
- Artrite relacionada a entesite
- Artrite psoriásica
- Artrite indiferenciada

Patogênese

Na AIJ, a membrana sinovial que reveste o interior da articulação sofre um processo inflamatório crônico secundário a um estímulo antigênico ainda desconhecido em indivíduos geneticamente predispostos e expostos a condições ambientais favoráveis.^{1,2} Inicialmente, há um infiltrado de linfócitos T capazes de produzir citocinas que atraem e ativam os macrófagos.

A interação entre essas células produz citocinas, fatores de crescimento e outros produtos solúveis que recrutam mais células e levam ao dano tecidual local. As citocinas, ativam o endotélio recrutando leucócitos do sangue periférico. Os linfócitos do tipo B se agrupam e formam plasmócitos produtores de anticorpos. A membrana sinovial se hipertrofia e hiperplasia em resposta aos estímulos formando o panus, um tecido

granulomatoso que ocorre na região de contato entre a membrana sinovial, cartilagem e o osso que pode invadir e destruir os tecidos adjacentes.²

Na fase aguda da doença, o líquido sinovial é rico em polimorfonucleares produtores de prostaglandinas, radicais livres e enzimas capazes de degradar o tecido conectivo com consequente destruição da cartilagem e do osso.² Mais tardiamente na evolução da doença, pode ocorrer metaplasia das células do panus com neoformação desorganizada de cartilagem, osso e tecido fibroso levando a anquilose da articulação.²

Manifestações clínicas

Para o diagnóstico de AIJ, é necessária a presença de artrite com duração superior há 6 semanas.^{1,2} Sendo a artrite definida como edema articular ou dois dos seguintes sinais e sintomas: dor, calor e limitação da amplitude de movimento da articulação.²

Fadiga, anorexia, perda de peso, retardo de crescimento e atraso puberal são sinais e sintomas constitucionais frequentes no início da doença e nas fases de maior atividade principalmente nas formas poliarticulares e sistêmica.^{1,2}

A dor costuma ser leve ou moderada, melhora ou até cessa no repouso e exacerba com o movimento, os pacientes apresentam rigidez matinal e pós repouso prolongado. Qualquer articulação pode ser acometida sendo o joelho a mais frequente, seguida pelo tornozelo.²

Forma sistêmica

Cerca de 10-30% das crianças apresenta esse subtipo de AIJ, que pode ocorrer em qualquer faixa etária sem predominância de sexo.²

Nesse subtipo, o paciente apresenta febre alta superior a 39°C, um a dois picos dia, com toxemia apenas quando febril, pode ser acompanhada de rash maculo papular

rosa salmão em troncos e extremidades proximais que habitualmente surge quando a temperatura se eleva, outras alterações como linfadenomegalia generalizada, hepato ou esplenomegalia e serosite (principalmente a pericardite) podem estar presentes (vide tabela 1).²

O acometimento sistêmico pode preceder o surgimento da artrite em semanas, meses ou até anos. A artrite pode surgir em qualquer localização, sendo o número de articulações acometidas variável.²

Raramente apresentam uveíte, mais de 50 % dos pacientes apresenta artrite que leva a destruição articular.⁷

Forma poliarticular

Aproximadamente 30 a 40% tem esse subtipo da doença, dentre esses de 5 a 10% tem fator reumatoide positivo, tem distribuição bifásica quanto a faixa etária entre 2 e 5 anos e posteriormente entre 10 e 14 anos, acomete mais o sexo feminino.⁷

Caracteriza-se pelo comprometimento de 5 ou mais articulações durante os 6 primeiros meses de doença, com comprometimento de quaisquer articulações quase sempre de forma simétrica. A artrite de pequenas articulações de mão e pés pode ser agressiva levando a deformidades.²

Na forma poliarticular, a presença do fator reumatóide cursa com envolvimento de grandes e pequenas articulações com sinovite erosiva precoce, crônica e recorrente muito semelhante a artrite reumatoide do adulto, com formação de nódulos reumatoides.

Apresentam uveíte em baixa frequência, mais de 50 % dos pacientes apresenta artrite que leva a dano articular permanente.⁷

Forma oligoarticular

Acomete cerca de 50% dos pacientes com AIJ, com início entre 2 e 3 anos de idade sendo rara após os 10 anos, acomete mais o sexo feminino.⁷

Por definição, engloba as formas de AIJ com acometimento de 4 ou menos articulações durante os primeiros 6 meses de doenças. Após esse período, são chamadas de persistentes (se não acometem mais de 4 articulações) ou estendidas (se acometem mais de 4 articulações) após os 6 meses iniciais de doença. O comprometimento articular é preferencialmente assimétrico em grandes articulações.²

A uveíte é frequente, ocorrendo em até 30% dos casos, principalmente nas meninas com início precoce da oligoartrite e com fator anti núcleo (FAN) positivo. No início, a uveíte costuma ser assintomática e na AIJ acomete a câmara anterior (íris e corpo ciliar), podendo evoluir com complicações como a ceratopatia em faixa, catarata, glaucoma e até cegueira sendo fundamental o exame oftalmológico de rotina para diagnóstico precoce da uveíte.²

Artrite relacionada à entesite

É mais comum em meninos no fim da infância ou adolescentes, se associando a história familiar de espondilite ancilosante e com a presença do antígeno HLA-B27.²

Acomete preferencialmente o esqueleto axial, no apendicular a artrite costuma ser assimétrica e em membros inferiores. A entesite (inflamação no sítio de inserção do ligamento, fásia tendão ou cápsula no osso) é muito dolorosa sendo frequente nesse subtipo de AIJ.

Quando presente, a uveíte é aguda e sintomática com dor, vermelhidão e fotofobia

Artrite psoriásica

Corresponde a 2 a 16% das artrites crônicas da infância, sendo mais comum em meninas com pico na faixa pré-escolar e após os 10 anos de idade. Muitas vezes, a artrite precede o surgimento da psoríase.²

O comprometimento articular é em sua maioria assimétrico de grandes e pequenas articulações. O edema de uma articulação associado a dactilite, é muito sugestivo de artrite psoriásica. Em 80% dos casos a forma de acometimento cutâneo é a psoríase vulgar. Até 30 % dos pacientes tem um comprometimento ungueal com pequenas erosões rasas (*nail pitting*)². Entre 15 e 20 % dos pacientes pode apresentar uveíte assintomática.

Artrite indiferenciada

Inclui os pacientes que não satisfazem os critérios de inclusão para nenhum subtipo de AIJ ou tem critérios para mais de um subtipo.

AIJ e crescimento

Papel da inflamação nos distúrbios de crescimento da AIJ

A AIJ se caracteriza por inflamação crônica sem etiologia definida nas articulações, mais especificamente na membrana sinovial que as reveste internamente.² As células envolvidas nessa intensa resposta inflamatória local, liberam citocinas que agem localmente e em outros sítios após atingirem a circulação sanguínea.

Citocinas são mediadores solúveis da inflamação que atuam através de sua ligação a receptores localizados na superfície das células. Os mecanismos pós-receptores ativados por essa interação são variáveis, mas podem ser compartilhados por várias citocinas o que explica alguns efeitos semelhantes mediados por diferentes citocinas.⁸

A AIJ habitualmente se associa com níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias incluindo o fator de necrose tumoral α (TNF α), interleucina 1 β (IL-1 β) e interleucina 6 (IL-6). As crianças afetadas podem sofrer retardo de crescimento e de prejuízo na estatura final adulta e podem ter alterações nos marcadores do eixo GH-IGF.⁹ O papel fundamental da inflamação no atraso de crescimento nas crianças com doenças crônicas se apoia no fato de que as alterações do crescimento ocorrem principalmente durante a fase ativa das doenças inflamatórias, enquanto um catch-up no crescimento ocorre durante a remissão ou nas fases silentes (menos manifestações inflamatórias).⁸

Quando consideramos atraso de crescimento em pacientes com doenças inflamatórias crônicas, é de fundamental importância compreender o que ocorre na placa de crescimento, principal responsável pelo crescimento dos ossos longos.⁸ O aumento do comprimento dos ossos longos resulta da interação entre a proliferação, maturação e hipertrofia dos condrócitos da placa de crescimento com a síntese de matrix.⁸

A proliferação e maturação de condrócitos na placa de crescimento é prejudicada nas doenças crônicas, conforme mostram estudos experimentais.⁸

O TNF α e a IL-1 β tem a capacidade de afetar diretamente a dinâmica da maturação dos condrócitos na placa de crescimento bem como o crescimento ósseo longitudinal, enquanto a IL-6 pode afetar o crescimento agindo predominantemente de forma sistêmica.⁹

Quanto aos efeitos locais das citocinas na placa de crescimento, a presença de TNF α , IL-1 β e IL-6 em grande quantidade no líquido sinovial indica que os danos focais nas placas de crescimento dos ossos longos se associam a sinovite inflamatória.¹⁰

Estudos em humanos mostram que crianças com inflamação crônica apresentam alterações no eixo GH-IGF que variam desde uma deficiência relativa do GH pela resistência ao GH até níveis sub ótimos de IGF-I.⁸ Estudos experimentais mostraram a

redução dos níveis de IGF-I se devem tanto a resistência ao GH pela expressão diminuída de seus receptores quanto a um prejuízo nas vias intracelulares de sinalização (mediados pela ação de TNF α e a IL-1 β),¹⁰ consequentes a inflamação e/ou má nutrição. Há evidências que a IL-6 se associa com a redução dos níveis de da proteína carreadora de fator de crescimento semelhante a insulina do tipo 3 (IGFBP-3), a principal proteína de transporte do IGF-I, devido ao aumento de sua proteólise.⁸ Os níveis diminuídos de IGFBP-3, levam ao aumento do clearance da IGF-I circulante livre.⁸

Citocinas inflamatórias também podem induzir anorexia, um mecanismo adicional ao prejuízo no crescimento. Estudos animais sugerem que o TNF α tem um papel fundamental na diminuição da ingestão calórica por sua ação nas vias de regulação do apetite do hipotálamo.⁸

Aspecto Hormonal

Os eixos somatotrófico e gonadotrófico são negativamente afetados na AIJ, que conduz a alterações no crescimento e à puberdade atrasada.¹¹ As falhas de crescimento e diminuição da maturação sexual são manifestações frequentes de doenças crônicas na população pediátrica, e doenças reumatológicas crônicas, como AIJ.¹²

Crescimento

A Artrite idiopática Juvenil (AIJ), uma doença inflamatória crônica, pode afetar negativamente o crescimento,¹³ uma vez que causa endurecimento e deformação das articulações.¹⁴ Esse processo pode levar à baixa estatura. Na literatura há poucos relatos da avaliação da velocidade de crescimento na AIJ em crianças não sujeitas a terapia com o hormônio do crescimento (GH).¹³

A baixa estatura está presente em 11% dos pacientes com AIJ poliarticular e em 40% daqueles com AIJ sistêmica.¹⁵ E esse retardo de crescimento é significativamente mais grave em crianças com o subtipo sistêmico da doença, em crianças com manifestação poli articular e com extensa lesão articular.¹⁴

Fatores associados com atraso do crescimento em crianças com AIJ: atividade, gravidade e duração da doença, níveis de citocinas séricas, infecções frequentes, desnutrição primária e secundária, e os efeitos colaterais do tratamento.⁴ Muitas vezes, é difícil dizer quanto o atraso de crescimento pode ser atribuído à própria doença, e quanto aos efeitos secundários do tratamento.¹⁴ Estudos indicam que a redução da velocidade de crescimento está associada não apenas à atividade da doença e níveis séricos inflamatórios e de IGF-I, mas também com a terapia de glicocorticoides.¹³

Os pacientes com AIJ oligoarticular tem doença mais leve e, portanto, necessitam de menos medicação, particularmente corticosteróides, considerado uma das principais causas de retardo de crescimento, que deixa esses pacientes com melhor previsão de estatura final quando comparado a forma sistêmica, por exemplo.⁴

O atraso do crescimento também está correlacionado com o intervalo de tempo que o indivíduo está sob ação da atividade imunológica, estando associada a níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias IL-1, IL-6 e TNF-alfa. Essas citocinas levam a redução da secreção pituitária do hormônio de crescimento (GH), e também podem atuar diretamente sobre as placas de crescimento dos ossos longos.¹⁴ Em crianças acometidas por artrite sistêmica, observamos uma relação inversa entre os níveis de IL-6 versus IGF-1 e IGFBP3, que pode ser resultado da redução da produção de GH.¹³ Sendo o GH o principal regulador do crescimento longitudinal, sua capacidade de resposta em células alvo é dependente da expressão de GHR. Vários estudos já demonstraram que a atividade GH pode ser modulada através da interferência com a regulação GHR.¹³

Bozzola et al monitoraram em um estudo longitudinal os níveis séricos de IGF-1 e expressão do gene GHR em pacientes em tratamento de AIJ, sugerindo que a atividade da doença é correlacionada com alterações hormonais do eixo hipotálamo-hipófise. Durante o controle da doença, a expressão de RNAm de GHR retorna aos valores normais. Acredita-se que o aumento na expressão do gene de GHR seja resultado de uma melhoria do eixo GH / IGF-I. O aumento dos níveis de IGF-I também está correlacionado a condição inflamatória aguda reduzida da AIJ. Esses achados salientam a importância do controle imediato na atividade inflamatória para possibilitar um bom resultado no processo de crescimento.¹³

Denko et al, em uma revisão da literatura, sugerem que dosagens longitudinais de GH, IGF-1 e somatostatina podem ser úteis como marcador substituto de atividade da doença reumática e monitorização da resposta do paciente ao tratamento.¹⁶

O processo inflamatório dificulta a circulação sanguínea nas articulações afetadas, o que reduz a oferta de oxigênio e nutrientes às placas de crescimento dos ossos longos. O tratamento eficaz e oportuno pode preservar o potencial de crescimento em crianças com AIJ, permitindo assim o crescimento do osso para recuperar o atraso.¹⁴

A baixa estatura em pacientes com AIJ se deve principalmente ao crescimento reduzido nas extremidades inferiores, e só raramente devido ao crescimento reduzido da coluna vertebral.¹⁴ Largura e capacidade torácica apresentam-se reduzidas. Crianças com AIJ também apresentam maior exaustão ao esforço físico, seja pela experiência dolorosa relacionada a doença e por serem menos fisicamente ativas.¹⁴

Outro fator associado a redução do crescimento em crianças com AIJ é o tratamento a longo prazo com corticosteroides, geralmente administrados a crianças com as formas sistêmicas e poli articular da doença. São indicados quando outras drogas não conseguem levar remissão da doença.¹⁴

Altas doses de corticosteroides estimulam a liberação de somatostatina, que inibe a liberação do GH e IGF-1, diminui a expressão de receptores para GH e IGF-1, e reduz o nível da proteína de ligação a IGF-1. Também pode reduzir a proliferação de condrócitos da placa de crescimento, devido a inibição da expressão de receptores para a GH e IGF-1. Interferem com o desenvolvimento ósseo normal, pelo aumentando nível de proteólise no tecido muscular vizinho.¹⁴

Saha et al, em um estudo sobre crescimento pré-puberal em crianças com AIJ na Finlândia, verificou que a redução da velocidade de crescimento se dava durante o primeiro ano após o diagnóstico e ao início do tratamento. O crescimento esteve mais afetado nas crianças com maior gravidade da doença e com a terapia com glicocorticoides.¹⁷

Em um estudo em crianças com AIJ, o tratamento a longo prazo com corticosteróides levou a uma perda estatural, enquanto que o tratamento com duração inferior a um ano não teve efeito sobre a estatura final. O efeito não dependeu da dose administrada. Por outro lado, num estudo longitudinal em crianças pré-puberes com AIJ que foram tratados com corticosteroides, a taxa de crescimento foi reduzida apenas durante o primeiro ano de tratamento. Isto foi atribuído a baixas doses de corticosteroides usadas e ao fato da doença ter sido rigorosamente monitorizada. Os glicocorticoides podem induzir a insensibilidade ao GH.¹⁴

Em algumas crianças, a recuperação do crescimento é possível quando a doença está em remissão ou quando o tratamento com corticosteroides é interrompido. Neste caso, os parâmetros de crescimento finais podem se aproximar e até mesmo chegar a níveis normais. Nem todos os estudos mostraram ligação entre o grau de atraso do crescimento e a dose de corticosteroides utilizadas. No entanto, acredita-se que uma dose superior da 0,25 mg/Kg/dia de prednisona possa afetar o crescimento.¹⁴

A desnutrição, frequentemente observada em crianças com AIJ, é outro fator responsável pelo atraso do crescimento. Em alguns casos podendo provocar até caquexia.¹⁴ Desnutrição em crianças com AIJ é causada por muitos fatores. Os níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias podem reduzir a absorção de energia e metabolismo, mesmo se o paciente está com uma dieta adequada. É mais comum desnutrição em crianças com inflamação da articulação maxilo-mandibular e nas quais o trato digestivo é afetado. A doença celíaca, por exemplo, é de cerca de sete vezes mais comum em crianças com AIJ do que na população em geral. Muitas das drogas utilizadas no tratamento, como o metotrexato, podem causar alterações do trato gastrointestinal.¹⁴

Maturação Sexual

A puberdade representa um período da vida, em que ocorrem mudanças importantes, as quais conduzem a maturação sexual e funções de ativação da capacidade de reprodução. Nos meninos, o crescimento testicular acima de 4 ml é o primeiro sinal clínico da puberdade, enquanto que nas meninas é o aparecimento do broto mamário (telarca).

A maturação sexual em crianças com AIJ é atrasada. Há uma forte correlação entre a atividade da doença e a idade de início da puberdade. Nas meninas com AIJ, a menarca ocorre quase dois anos mais tarde do que em crianças saudáveis. Nos meninos, a produção de testosterona pelas células de Leydig dos testículos é reduzida, levando a uma puberdade atrasada.¹⁴

O atraso puberal é esperado na doença crônica, e está associado com a diminuição da duração e intensidade do estirão, resultando em perda da estatura final.¹⁸

Maher et al avaliando meninos e meninas egípcios com AIJ, observou que o momento do início da maturidade sexual apresentava-se atrasado e que esse atraso

dependia do subtipo da doença. Não encontrou diferenças no atraso quando comparava o grupo de meninos com o de meninas. Meninas com AIJ também apresentavam idade de menarca mais tardia. Nenhum dos pacientes poli articular tinha alcançado G4 (meninos) ou M4 (meninas), mesmo com a idade de 16 anos.¹⁹

Em um estudo foi demonstrado que mulheres adultas jovens apresentam maior incidência de distúrbios ginecológicos, e eram mais propensas a sofrer aborto. Apresentavam fecundidade reduzida quando comparadas a indivíduos saudáveis.¹⁴

Aggarwal et al, em um estudo sobre maturação sexual em meninos com AIJ, observou que nenhum menino tinha completado a maturação sexual (G5) aos 17 anos de idade. Esse atraso sugeria que AIJ atrasa o processo de conclusão da puberdade em meninos. E que a magnitude desse atraso parecia estar relacionada com a gravidade da doença. Embora nesse estudo não tenha sido avaliada o papel da atividade da doença e as medicações utilizadas no tratamento da AIJ. A ordem de eventos descritas foi: desenvolvimento da genitália (G2), seguido pelo desenvolvimento de pelos faciais, pubianos e axilares.²⁰

Composição Corporal, Osteopenia e Pico de Massa Óssea

Adultos com artrite reumatoide apresentam redução de massa magra e aumento de gordura quando comparados a indivíduos sem a patologia, quadro conhecido como caquexia reumatoide. Crianças com diagnóstico de Artrite Idiopática Juvenil (AIJ) também mostram uma diminuição da massa muscular e aumento da massa gorda. Devido ao catabolismo proteico aumentado, induzido por citocinas, apresentam maior necessidade calórica. No entanto apresentam redução de apetite, resultante do efeito anorexígeno das citocinas, dor, estado depressivo e distúrbios do sono. Desnutrição

energético-proteica é observada em 20-40% dos pacientes com AIJ. O grau de desnutrição está correlacionado com a severidade da doença.³

Bechtold et al observaram que crianças com AIJ apresentam redução da massa óssea e da massa muscular e aumento da massa gorda. A redução da massa óssea pode ser secundária a perda óssea ou uma falha na formação da massa óssea. A diminuição da massa muscular e força é um dos principais fatores que contribuem para o déficit de massa óssea. Essa redução de massa óssea pode ser explicada pela atrofia que ocorre devido a inatividade geral ou do osso localizado e articulações que limitam a amplitude dos movimentos.¹⁷

A quantidade de osso adquirida durante a adolescência é o principal contribuinte para o pico de massa óssea, e é um dos principais determinantes da osteoporose e risco futuro de fraturas ósseas em adultos mais velhos. A redução de massa óssea observada na AIJ é secundária a uma combinação de perda de massa muscular, interação de citocinas inflamatórias e medicações utilizadas no tratamento. Já a redução de massa muscular pode ser explicada pela inatividade física geral, lesões articulares que limitam os movimentos, ações diretas das citocinas e uso de medicações. Um estudo recente, com tomografia computadorizada quantitativa periférica da tíbia, na AIJ, demonstrou que tanto a área muscular transversal, quanto os parâmetros de geometria óssea foram reduzidos em comparação com crianças saudáveis.³

Acredita-se que o efeito mais importante do processo inflamatório em AIJ seja a diminuição na formação do osso, ao invés do aumento da reabsorção.¹¹

Em estudo realizado por um grupo na Turquia, observou prejuízo no desenvolvimento ósseo dos pacientes com AIJ. Nesse estudo, de 30 pacientes com diagnóstico de AIJ, 10 (33%) apresentavam osteoporose, enquanto 8 (27%) tinham osteopenia. A osteoporose ocorre mais cedo e é mais grave em pacientes em que a doença

começa em uma idade mais precoce. Também foi observado que o grupo de estudo apresentava valores de IGF-1 significativamente mais baixos que o grupo controle, e isso correlacionou-se com a diminuição da densidade mineral óssea.¹¹

Bianchi et al demonstrou que crianças com AIJ tratadas com glicocorticoides apresentavam deficiência, má absorção e deficiência de síntese hepática de vitamina D. Nesse mesmo estudo, esses pacientes ficaram durante 1 ano sem tratamento com qualquer terapia, e apresentavam níveis séricos de vitamina D mais baixos e níveis mais elevados de PTH. Como resultado apresentavam baixa massa óssea e não atingiam a estatura esperada. Os glicocorticoides foram considerados a principal droga que levou a osteoporose.¹¹

Nos pacientes com AIJ que cursam com osteoporose, a medição da DMO revela ao clínico como está transcorrendo o tratamento do paciente, principalmente após 1 ano de terapia. É recomendado a realização de DMO anualmente nos pacientes com AIJ.¹¹

Prevenção e tratamento de alterações no crescimento na AIJ

Os objetivos principais no tratamento da AIJ são suprimir a sinovite crônica, controlar a inflamação sistêmica, aliviar a dor, evitar deformidades e melhorar o crescimento linear.¹³

Controle da inflamação

Um controle adequado das doenças inflamatórias crônicas em pediatria é a chave para prevenir prejuízo no crescimento. Quando lidamos com problemas no crescimento, é importante ter em mente que medidas para promover o crescimento devem ser implementadas antes do fechamento das epífises. Portanto, o diagnóstico e tratamento precoce é fundamental.⁸

Anti-inflamatórios podem ter um efeito benéfico no crescimento devido a supressão dos efeitos negativos da inflamação na placa de crescimento e no eixo GH-IGF. Entretanto, para medicações como o corticóide sistêmico o uso deve ser criterioso, por dose e tempo reduzido tanto quanto possível por seu efeito nos ossos e na dinâmica do crescimento.⁸ O uso de corticoide de longa ação intra-articular é particularmente útil na forma oligoarticular, diminuindo o risco dos efeitos colaterais quando comparado ao uso sistêmico.¹⁴

Outra classe de medicamentos bastante utilizada no controle da inflamação da AIJ são as drogas modificadoras de doença (DMARDS), principalmente o metotrexate, um antagonista do ácido fólico.² Em um estudo, o metotrexate foi administrado para crianças com menos de 10 anos com forma oligoarticular ou poliarticular da AIJ que não receberam corticoide no último ano. Após um ano de tratamento, o número de articulações afetadas diminuiu pela metade, as taxas de crescimento melhoraram e a altura era maior nos que responderam ao tratamento. Por outro lado, o metotrexate é pouco efetivo nas formas sistêmicas.¹⁴

Nos últimos anos, a introdução de biológicos, que são drogas geneticamente modificadas para atuar em componentes específicos do sistema imune, como citocinas, expressão genética da citocina e suas interações, tem melhorado muito o manejo de doenças inflamatórias crônicas na infância. A maioria dos biológicos se ligam a citocinas solúveis ou interferem na sua ligação com os receptores na superfície da célula. Biológicos geralmente são indicados nas AIJ não responsivas aos tratamentos convencionais, seu uso é limitado pelo seu alto custo.⁸

Biológicos incluem os anti – TNF α , como etanercept, infliximab e adalimumabe. Um estudo de 2006 de *Tynjala et al* analisou o impacto no crescimento utilizando tratamento com TNF α (infliximabe ou etanercept) em 71 pacientes pediátricos com AIJ

poliarticular, após 2 anos de uso houve recuperação da velocidade de crescimento atribuída a uma velocidade de crescimento reduzida antes do início do tratamento e diminuição da atividade inflamatória.²¹

Outro estudo de 2010, acompanhou por 3 anos 594 pacientes com AIJ poliarticular, comparando o efeito do tratamento com etanercept, etanercept associado ao metotrexate e apenas metotrexate. Durante o seguimento, pacientes tratados apenas com etanercepte ou combinado ao metotrexate apresentaram um significativo incremento nos percentis de altura, peso e índice de massa corpórea quando comparado aos valores basais. Tal efeito não foi detectado no grupo de pacientes tratados apenas com metotrexate, sugerindo um efeito potencialmente benéfico do etanercepte em restaurar o crescimento normal nos pacientes com AIJ.⁸

Outro biológico usado principalmente nas formas sistêmicas, e o anti-IL-6, chamado tocilizumabe. Um estudo de 2011, analisou o crescimento de 45 crianças com AIJ sistêmica em uso de tocilizumabe por 3 anos com aumento significativo da altura em relação a inicial quando comparada em desvios padrão, principalmente nos expostos a menos dose de corticoide.²² Outro estudo de 2015, analisou a velocidade de crescimento, níveis de IGF-1 e marcadores do remodelamento ósseo em 112 pacientes com AIJ sistêmica os achados do estudo indicaram que durante o tratamento com tocilizumabe, os pacientes apresentaram um catch-up significativo no crescimento, normalização dos níveis de IGF-1e do balanço da remodelação óssea favorecendo a formação de osso.²³

Tratamento com Hormônio do crescimento:

Um dos principais objetivos para o médico na AIJ é o controle da doença, a fim de permitir o crescimento dentro dos valores de normalidade para o sexo e idade do paciente. No entanto, se estratégias de tratamento falham para melhorar a velocidade de

crescimento, o tratamento com GH parece ser uma opção adequada. O crescimento durante a puberdade é responsável por aproximadamente 25% da altura total, e é ligeiramente mais elevado no sexo masculino.¹⁸

Nos pacientes com AIJ, há uma diminuição do crescimento linear que se correlaciona com a gravidade da doença, e a recuperação do crescimento (catch-up) não ocorre de forma consistente após a remissão da doença na maioria dos pacientes.¹⁵ Diante disso, o uso do GH como arsenal terapêutico vem sendo considerado há algumas décadas.²⁴

O GH estimula o crescimento, o anabolismo das proteínas, a lipólise e a mineralização óssea. Assim, vários ensaios foram conduzidos para determinar se a terapia com GH é eficaz contra os efeitos deletérios da inflamação crônica e a terapia de glucocorticóides.¹⁵ Muitos dos quais relatam melhora na estatural durante o tratamento a longo prazo.²⁵

Em 1979, Butenandt et al, relataram os efeitos da terapia de GH em 20 pacientes com AIJ, e vários outros estudos foram publicados posteriormente. Mas somente nos últimos anos, que estudos randomizados estabeleceram a melhora não só no crescimento como na composição corporal das crianças com AIJ. Os estudos recentes mostram que a terapia com GH evita efeitos deletérios do tratamento com glicocorticoides em altas doses.²⁴

Berchtold et al analisaram o impacto do tratamento GH no crescimento puberal em AIJ em comparação com um grupo controle de pacientes com AIJ não receberam uma terapia GH. Nesse estudo, o tratamento com GH em formas graves de AIJ permitiu influenciar positivamente o desenvolvimento do crescimento durante a puberdade e estatura final,¹⁸ resultando em uma altura média final de -1,67 Desvios-Padrão (DP) no

grupo tratado com GH, e -3,20 DP no controle de pacientes AIJ. Em pacientes com AIJ tratados com GH, o ganho estatural na puberdade foi de 23,2 cm em meninos e 19,8 cm em meninas. Enquanto que no grupo controle de pacientes com AIJ não tratados com GH o ganho foi de 15 cm em meninos e 12,5 cm em meninas.¹⁸ Lembrando que crianças saudáveis, o crescimento esperado na puberdade seria de 20 a 35 cm. Para cada aumento da idade de início da puberdade em 1 ano, observou-se uma redução no ganho estatural durante a puberdade de 4,2 cm no grupo controle e 2,3 nos pacientes tratados com GH.¹³

Um grande número de pacientes desenvolve retardo de crescimento e podem lucrar com o tratamento com GH. Crescimento pré-púberes e altura no início da puberdade são os principais fatores que influenciam na estatura final. Grande parte dos pacientes com doenças crônicas e deficiência no crescimento são transferidos para um endocrinologista pediátrico muito tardiamente, atrasando assim o início do tratamento com GH e conseqüentemente prejudicando o ganho de estatura final que poderiam beneficiar-se.¹⁸ O GH pode em parte anular o efeito negativo da idade avançada no início da puberdade.

Simon et al, em uso estudo retrospectivo na França, observaram boa correlação entre a altura final e altura em que houve interrupção da prednisona, e quando realizado tratamento com GH, foi capaz de aumentar o crescimento linear durante a fase ativa da doença.²⁶

A sensibilidade ao GH em pacientes com deficiência de GH é maior na infância quando comparado à adolescência. Nos pacientes com AIJ, observa-se durante a puberdade uma redução da atividade da doença, o que faz que o tratamento com GH durante a puberdade, seja possivelmente mais eficiente para atingir um melhor resultado de estatura final. Assim pode se obter resultados positivos se iniciado tratamento com GH

em fases iniciais da puberdade¹⁸. O tratamento realizado durante a puberdade pode melhorar o estirão do crescimento.²⁶

Em um estudo randomizado controlado por Simon et al.,¹⁸ o tratamento com GH foi iniciado com um ano de início de atividade da doença, e uma normalização dos escores Z de altura foi alcançado depois de 3 anos de tratamento com GH. A velocidade de crescimento durante o tratamento com o GH é dependente da atividade da doença.²⁶

Em caso de perda estatural ou que não seja observado recuperação do crescimento (catch up), um tratamento precoce com GH pode ajudar a restaurar a altura e levar a uma estatura final próximo ao alvo para aquele paciente. Principais fatores que influenciam para a altura final são a resposta de crescimento durante a puberdade e a diferença na estatura no início da puberdade, sendo que ambos associados com a idade de início da puberdade. Assim, o GH pode ser uma opção de tratamento em pacientes que não conseguiram desenvolver a restauração do crescimento.¹⁸

Monitorização cuidadosa dos pacientes é importante para avaliar o impacto do tratamento com GH sobre a progressão da doença e para modular o tratamento com GH durante as recaídas que exigem uso de glicocorticóides em altas doses. Deve-se realizar seguimento a longo prazo para avaliar as consequências do GH e glicocorticóides sobre o metabolismo da glicose.²⁵

Conclusão

O atraso de crescimento é um dos maiores problemas em pacientes com doenças inflamatórias crônicas e pode levar a uma baixa estatura final em graus variáveis, bem como alteração da composição corporal. Há muitas evidências que apoiam o papel das citocinas inflamatórias no crescimento anormal de crianças com doenças inflamatórias, pelos efeitos no eixo GH-IGF1 e na placa de crescimento.

Esforços devem ser feitos em cada um desses campos para melhorar a qualidade do crescimento e desenvolvimento puberal e, conseqüentemente, a altura final destes pacientes, assim como melhor controle nutricional e um melhor tratamento da doença de base, com a dose de esteroides que cause o menor efeito deletério possível.

Novas opções terapêuticas como os biológicos possibilitam redução no uso de glicocorticoides e melhor controle da inflamação, possibilitando recuperação da velocidade de crescimento.

É essencial que haja um relacionamento estreito entre endocrinologista e reumatologista, para selecionar pacientes adequados para a terapia de GH, antes que haja atraso grave de crescimento, para otimizar a resposta durante o tratamento com GH.

Referências

1. Petty ER, Laxer RM, Wedderburn L R. Juvenile Idiopathic Arthritis. Petty ER, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn L R In: *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 7rd. ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.p.188-205
2. Lotito APN, Mello SBV. Artrite Idiopática Juvenil. Silva CAA *Doenças Reumáticas na Criança e no Adolescente*. 2rd. ed. Barueri: Manole; 2010.p.82-109
3. Bechtold S, Simon D. Growth abnormalities in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int* 2014;34:1483–1488
4. Padeh S, Pinhas –Hamiel O, Zimmermann-Sloutskis D, Berkun Y. Children with Oligoarticular Juvenile Idiopathic Arthritis are at Considerable Risk for Growth Retardation. *J Pediatr* 2011 Nov;159(5):832-837.
5. Minden K. Adult Outcomes of Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Horm Res* 2009;72(suppl 1):20–25
6. Gianini C, Mohn A, Chiarelli F. Growth Abnormalities in Children with Type 1 Diabetes, Juvenile Chronic Arthritis, and Asthma. *Int J Endocrinol* 2014;2014:1-10
7. Lehman T J A. Classification of juvenile arthritis. Up to date 2014 Aug. Available from: [http //www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
8. Marcovecchio M L, Mohn A, Chiarelli F. Inflammatory cytokines and growth in childhood. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012 Feb;19(1):57-62
9. Wong S C, MacRae VE, Gracie J A, McInnes IB, Galea P, Gardner-Medwin J, Ahmed SF. Inflammatory cytokines in juvenile idiopathic arthritis: Effects on physical growth and the insulin-like-growth factor axis. *Growth Horm IGF Res* 2008 Oct;18(5):369-78.

10. MacRae VE, Wong S C, Farquharson C, Ahmed SF. Cytokine actions in growth disorders associated with pediatric chronic inflammatory diseases (Review). *Int J Mol Med* 2006 Dec;18(6):1011-8.
11. Okumus O, Erguven M, Deveci M, Yilmaz O, Okumus M. Growth and Bone Mineralization in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Indian Journal of Pediatrics*. 2008; 75: 239-243.
12. Esam S, Ali FI. Sexual maturation in Egyptian boys and girls with juvenile rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2013; 33:2123-2126.
13. Bozzola E, Pagani S, Meazza C, Cortis E, Lisini D, Laarej K, Bozzola. Changes in Growth Hormone Receptor Gene Expression during Therapy in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Horm Res Paediatr* 2012;77(1):52-8
14. Umlawska W, Prusek-Dudkiewicz A. Growth retardation and delayed puberty in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Arch Med Sci* 2010 Mar 1;6(1):19-23
15. Simon D, Bechtold S. Effects of Growth Hormone Treatment on Growth in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Horm Res*. 2009;72(suppl 1):55–59.
16. Denko CW, Malemud CJ. Role of the Growth Hormone/Insulin-like Growth Factor-1 Paracrine Axis in Rheumatic Diseases. *Semin Arthritis Rheum*. 35:24-34.
17. Saha M-T, Verroneni P, Laippalas P, Lenko HL. Growth of prepubertal children with juvenile chronic arthritis. *Acta Paediatr*. 1999; 88: 724-728.
18. Bechtold S, Beyerlein A, Ripperger P, Roeb J, Dalla Pozza R, Häfner R, Haas JP, Schmidt H. Total pubertal growth in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with growth hormone: Analysis of a single center. *Growth Hormone & IGF Research*. 2012; 22: 180–185.
19. Esam S, Ali FI. Sexual maturation in Egyptian boys and girls with juvenile rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2013; 33:2123-2126.
20. Aggarwal B, Bhalla AK, Singh S. Sexual maturation in boys with juvenile rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2011; 31:1419–1421.
21. Tynjälä P, Lahdenne P, Vähäsalo P, Kautiainen H, Honkanen V. Impact of anti-TNF treatment on growth in severe juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006 Aug;65(8):1044-9
22. Miyamae T, Nozawa T, Kikuchi M, Kizawa T, Imagawa T, Yokota S. Tocilizumab-effects on growth impairment in systemic juvenile idiopathic arthritis. Paper present From 18th Pediatric Rheumatology European Society (PReS) Congress Bruges, Belgium. 14-18 September 2011
23. Benedetti F, Brunner H, Ruperto N, Schneider R, Xavier R, Allen R, Brown D E, Chaitow J, Pardeo M, Espada G, Gerloni V, Myones B L, Frane J W, Wang J, Lipman T H, Bharucha K N, Martini A, Lovell D for the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Catch-Up Growth During Tocilizumab Therapy for Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: Results From a Phase III Trial. *Arthritis Rheumatol* 2015 Mar ;67(3):840-8.
24. Czernichow P. Growth and Development Abnormalities in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis: Treatment and Prevention. *Horm Res* 2009;72(suppl 1):1–3.
25. Simon D. Management of Growth Retardation in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Horm Res*. 2007;68(suppl 5):122–125.
26. Simon D, Lucidarme N, Prieur AM, Ruiz JC, Czernichow P. Treatment of Growth Failure in Juvenile Chronic Arthritis. *Horm Res* 2002;58(suppl 1):28–32.

Tabela 1: Critérios da International League of Associations for Rheumatology (ILAR) para o diagnóstico de AIJ 2

1. Artrite sistêmica

Artrite associada a febre de no mínimo 2 semanas de duração, sendo diária em pelo menos 3 dias e acompanhada por um ou mais dos seguintes sinais:

- exantema evanescente
- linfadenopatia generalizada
- hepato ou esplenomegalia
- serosite

* Exclusões: a, b, c, d

2. Artrite poliarticular com fator reumatoide negativo

Artrite em 5 ou mais articulações durante os 6 primeiros meses de doença

Fator reumatoide IgM ausente

*Exclusões: a, b, c, d, e

3. Artrite poliarticular com fator reumatoide positivo

Artrite em 5 ou mais articulações durante os 6 primeiros meses de doença

Fator reumatoide IgM positivo em pelo menos 2 ocasiões com no mínimo 3 meses de intervalo

*Exclusões: a, b, c, e

4. Artrite oligoarticular

Artrite em 4 ou menos articulações durante os 6 primeiros meses de doença

- oligo persistente: nunca acomete mais de quatro articulações

- oligo estendida: mais de 4 articulações acometidas após os 6 primeiros meses

*Exclusões: a, b, c, d, e

5. Artrite relacionada à entesite

Artrite e entesite ou

Artrite ou entesite com no mínimo duas características seguintes:

- dor em articulação sacroilíaca e/ou dor inflamatória em coluna lombossacra

- presença de HLA-B27

- uveíte anterior aguda, que geralmente está associada a dor, vermelhidão e fotofobia.

- início de artrite em menino após os 6 anos de idade

- história de espondilite ancilósante, artrite relacionada à entesite, sacroileíte com doença inflamatória intestinal, síndrome de Reiter ou uveíte anterior aguda em parente de primeiro grau

*Exclusões: a, d, e

6. Artrite Psoriásica

Artrite e psoríase ou

Artrite e no mínimo dois dos seguintes:

- dactilite

- onicólise ou *nail pitting*

- história familiar de psoríase em parente de primeiro grau

*Exclusões: b, c, d, e

7. Artrite indiferenciada

Não preenche critérios para nenhuma categoria ou se encaixa em duas ou mais categorias

*EXCLUSÕES:

a. Psoríase ou história de psoríase no paciente ou em parente de primeiro grau

b. Artrite em menino HLA-B27 iniciada após os 6 anos de idade

c. Espondilite ancilósante, artrite relacionada à entesite, sacroileíte com doença inflamatória intestinal, síndrome de Reiter ou uveíte anterior aguda ou história de alguma dessas doenças em parente de primeiro grau

d. Presença de fator reumatoide IgM positivo em pelo menos 2 ocasiões com no mínimo 3 meses de intervalo

e. Presença de artrite sistêmica

