

Dissertação | Artigo de revisão bibliográfica

GH COMO TRATAMENTO ADJUVANTE NA ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL

Patrícia Alexandra Moreira Alves

Mestrado Integrado em Medicina, 6.º Ano Profissionalizante

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Centro Hospitalar do Porto

Endereço: Avenida Nova, 94, 4595-258 Meixomil

Correio electrónico: palves.med@gmail.com

Orientadora: Dra. Margarida Maria dos Santos Guedes Carolino

Assistente Hospitalar Graduada de Pediatria do Centro Hospitalar do Porto

Professora Convidada do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade
do Porto

Ano Lectivo 2010/2011

Dissertação | Artigo de revisão bibliográfica

GH COMO TRATAMENTO ADJUVANTE NA ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL

Patrícia Alexandra Moreira Alves

Mestrado Integrado em Medicina, 6.º Ano Profissionalizante

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Centro Hospitalar do Porto

Endereço: Avenida Nova, 94, 4595-258 Meixomil

Correio electrónico: palves.med@gmail.com

Orientadora: Dra. Margarida Maria dos Santos Guedes Carolino

Assistente Hospitalar Graduada de Pediatria do Centro Hospitalar do Porto

Professora Convidada do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade
do Porto

Ano Lectivo 2010/2011

RESUMO

Introdução: A artrite idiopática juvenil constitui a doença reumática mais comum em crianças e cursa, frequentemente, com compromisso do crescimento. Este resulta da actividade inflamatória crónica subjacente à doença de base, assim como da corticoterapia sistémica prolongada, muitas vezes necessária. Consequentemente, muitos destes pacientes apresentar-se-ão na vida adulta com baixa estatura, particularmente aqueles acometidos pelas formas sistémica e poliarticular da doença. A hormona do crescimento tem sido administrada com o objectivo de prevenir esta sequela, procurando minimizar a morbilidade associada à doença.

Objectivos: Rever a literatura sobre o tratamento adjuvante com hormona do crescimento na artrite idiopática juvenil, avaliando a sua eficácia a nível da recuperação do crescimento, assim como o seu perfil de segurança, especialmente no que respeita ao potencial efeito na evolução da doença de base, na tolerância à glicose e no sistema osteoarticular.

Desenvolvimento: A instituição da terapêutica com hormona do crescimento pode ser apropriada logo que o compromisso do crescimento seja detectado. A curto/médio prazo, este tratamento condicionou a aceleração da velocidade de crescimento, em magnitude variável. Vários factores podem ter influenciado esta resposta, nomeadamente o grau de inflamação e a dose administrada de hormona do crescimento. A longo prazo, permitiu que a maioria dos indivíduos com as formas sistémica e poliarticular da doença atingisse uma estatura final dentro do seu canal familiar. Em termos de segurança terapêutica, recomenda-se a monitorização das potenciais

complicações durante a administração de hormona do crescimento, particularmente no que respeita ao metabolismo dos carboidratos.

Conclusões: O tratamento adjuvante com hormona do crescimento na artrite idiopática juvenil foi eficaz na promoção do crescimento linear, tendo apresentado um bom perfil de segurança, sem eventos adversos graves descritos.

PALAVRAS-CHAVE: Artrite idiopática juvenil · Compromisso do crescimento · Hormona do crescimento · Tratamento

ABSTRACT

Introduction: Juvenile idiopathic arthritis is the most common rheumatic disease in children, often leading to growth failure by the chronic inflammatory activity of the disease and from prolonged systemic glucocorticosteroid therapy, which is frequently needed. Consequently, many of these patients will present in adulthood with short stature, particularly those affected by systemic and polyarticular forms of the disease. Growth hormone has been administered in order to prevent this sequel, trying to minimize the morbidity associated with this disease.

Objectives: Review the literature on adjuvant treatment with growth hormone in juvenile idiopathic arthritis in respect to its effectiveness in terms of growth recovery, as

well as its safety profile, especially with regard to potential effects on the evolution of the underlying disease, on glucose tolerance and on osteoarticular system.

Development: The institution of therapy with growth hormone may be appropriate as soon as growth failure is detected. Short and medium term results showed that this treatment increased growth velocity, in a variable magnitude. Several factors may have influenced this response, namely the degree of inflammation and the administered dose of growth hormone. Long term results showed that the majority of patients with systemic and polyarticular forms of the disease treated with growth hormone reached a final height within their family channel. In terms of therapeutic safety, the monitorization of the possible complications in the administration of growth hormone is recommended, particularly in relation to the carbohydrate metabolism.

Conclusions: Adjuvant treatment with growth hormone in juvenile idiopathic arthritis was effective in promoting linear growth and presented a good safety profile with no severe adverse events reported.

KEY WORDS: Juvenile idiopathic arthritis · Growth failure · Growth hormone · Therapy

INTRODUÇÃO

A artrite idiopática juvenil (AIJ) inicia-se, por definição, antes dos dezasseis anos de idade, persiste pelo menos durante seis semanas e o seu diagnóstico pressupõe a exclusão de outras doenças conhecidas. ⁽¹⁾

Estima-se que a AIJ apresente, aproximadamente, uma prevalência de um a dois casos por mil crianças e uma incidência de onze a catorze novos casos por cem mil crianças por ano, ⁽²⁾ constituindo a doença reumática mais frequente neste grupo etário. ⁽³⁻⁵⁾

Em 2001, a *International League of Associations for Rheumatology* (ILAR) desenvolveu o mais recente sistema de classificação da AIJ, tendo descrito sete categorias mutuamente exclusivas (Anexo I): a artrite sistémica, a oligoartrite, a poliartrite com factor reumatóide negativo, a poliartrite com factor reumatóide positivo, a artrite psoriática, a artrite por entesite e a artrite indiferenciada. ⁽¹⁾ Destas formas, a mais comum é a oligoarticular. ^(3, 6)

As crianças com AIJ apresentam frequentemente compromisso do crescimento linear, ⁽⁷⁻⁹⁾ em resultado do processo inflamatório subjacente à doença e da necessidade de, muitas vezes, recorrer à corticoterapia sistémica por períodos prolongados. ⁽⁹⁾ O grau de compromisso do crescimento depende de vários factores, tais como a idade de início da AIJ e a sua gravidade, a resposta ao tratamento instituído, além da duração da corticoterapia e da dose administrada de glucocorticóide. ^(10, 11) Os pacientes com doença sistémica e poliarticular de duração prolongada são particularmente acometidos. ^(8, 9) O reconhecimento desta complicação é extremamente importante já que a baixa

estatura significativa (isto é, *score* de desvio padrão [SDP] da estatura final inferior a -2) ⁽¹²⁾ constitui uma seqüela da mesma em 10-20% de todos os pacientes com AIJ, de acordo com Simon (2002), citado por Bechtold (2009). ⁽⁹⁾ Ao afectar 41% dos pacientes com artrite sistémica e 11% daqueles com poliartrite, ⁽¹²⁾ a baixa estatura acarreta morbilidade significativa neste grupo de doentes.

Ward DJ e colaboradores (1966) ⁽¹³⁾ propuseram, pela primeira vez, o tratamento com hormona do crescimento (*growth hormone*, GH) em pacientes com AIJ. Desde então, a GH tem sido administrada em esquemas terapêuticos de dosagem e duração diferentes com o objectivo de prevenir a baixa estatura em pacientes com AIJ sob corticoterapia sistémica, para que os mesmos possam atingir uma estatura final aproximada à esperada, de acordo com a estatura alvo.

Com este artigo pretende-se rever a literatura concernente ao tratamento adjuvante com GH na AIJ, avaliando a sua eficácia em termos de recuperação do crescimento, assim como o seu perfil de segurança, especialmente a nível dos efeitos potenciais na evolução da doença de base, na tolerância à glicose e no sistema osteoarticular.

EFICÁCIA DO TRATAMENTO ADJUVANTE COM GH – EFEITOS NO CRESCIMENTO

A maioria dos estudos sobre o tratamento adjuvante com GH na AIJ focou-se nos pacientes com doença sistêmica e poliarticular, sob corticoterapia sistêmica desde há vários anos e associada a compromisso grave do crescimento.^(14- 21)

Nestes estudos, os resultados obtidos a curto/médio prazo (até aos quatro anos de tratamento com GH) foram promissores (Quadros 1 e 2).^(14- 21)

As dosagens administradas de GH variaram desde 0,10⁽¹⁴⁾ a 0,47^(15, 17) mg/kg/semana. A terapêutica com GH aumentou acentuadamente a velocidade de crescimento linear,⁽¹⁴⁻²²⁾ que normalizou durante o primeiro ano de tratamento.⁽²³⁾ Esta aceleração do crescimento linear associou-se a elevações significativas dos níveis séricos de *insulin-like growth factor I* (IGF-I) e de *insulin-like growth factor binding proteins 3* (IGFBP-3), que persistiram enquanto a terapêutica com GH se manteve,^(17, 19, 21, 22) indicando a preservação da sensibilidade à GH.⁽²³⁾

Contrariamente aos dados relativos ao uso de GH em outras indicações,⁽²³⁾ o crescimento de recuperação não ocorreu de forma consistente, notando-se uma variabilidade interindividual acentuada.^(17, 19-21) Em alguns casos, a administração de GH induziu o crescimento de recuperação, enquanto noutros apenas restaurou o crescimento linear e preveniu a perda estatural que, geralmente, ocorre durante a evolução da doença.^(17, 19-21) Bechtold e colaboradores (2003),⁽²¹⁾ conduziram um estudo controlado que envolveu trinta e oito pacientes e documentaram o crescimento de recuperação contínuo durante os quatro anos de tratamento com GH (0,33 mg/kg/semana), resultando no ganho estatural de 1 desvio padrão (DP). No mesmo

Quadro 1 – Estudos do tipo observacional sobre o tratamento adjuvante com hormona do crescimento na artrite idiopática juvenil: efeitos a curto/médio prazo no crescimento

Autor [AP]	n	Duração da doença <i>a</i>	Dose de prednisona <i>mg/kg/d</i> (<i>mg/d</i>)	Duração do Tx com GH <i>a</i>	Dose de GH <i>mg/kg/sem</i>	VC <i>cm/a</i>		Estatura <i>SDP</i>	
						Inicial	Após Tx com GH	Inicial	Após Tx com GH
Butenandt [1979] ⁽¹⁴⁾	20	8,2	0,17	1-2	0,10-0,20	2,2	A1: 6,2 [†]	NA	NA
Svantesson [1991] ⁽¹⁵⁾	6	9,2	(≤1,38)	0,5-3	0,16-0,47	2,8	A1: 6,7	NA	NA
Davies et al. [1994] ⁽¹⁶⁾	10	6,2	(5-11)	1	0,15	2,4	A1: 4,5	-3,0	NA
	10	7,0		1	0,30	2,0	A1: 6,1	-3,4	NA
Touati et al. [1998] ⁽¹⁷⁾	14	6,5	0,38	1	0,47	1,9	A1: 5,4	-4,3	NA
Al-Mutair et al. [2000] ⁽¹⁸⁾	10	NA	(4,12)	1-3	0,19	2,45	A2: 5,4 [‡]	NA	NA
Simon et al. [2003] ⁽²⁰⁾	13	8,2	0,39	3	0,46	2,1	A3: 4,1	-4,6	A3: -4,3

* A, Número de anos de tratamento com hormona do crescimento na altura da avaliação; *a*, ano(s); AP, ano de publicação; *d*, dia; GH, hormona do crescimento; n, número de doentes incluídos no estudo; NA, não aplicável; SDP, *score* de desvio padrão; *sem*, semana; Tx, tratamento; VC, velocidade de crescimento.

[†] Valor referente aos pacientes que completaram um ano de terapêutica com hormona do crescimento (n = 12; 60%).

[‡] Valor referente aos pacientes que completaram dois anos de terapêutica com hormona do crescimento (n = 6; 60%).

período, os controlos apresentaram compromisso progressivo do crescimento associado a perda estatural de 0,7 DP. Assim, o ganho estatural relativo nos pacientes tratados com GH foi, efectivamente, de 1,7 DP.

Quadro 2 – Estudos controlados sobre o tratamento adjuvante com hormona do crescimento na artrite idiopática juvenil: efeitos a médio/longo prazo no crescimento

Autor [AP]	n	Duração da doença <i>a</i>	Dose de prednisona <i>mg/kg/d</i>	Duração do Tx com GH <i>a</i>	Dose de GH <i>mg/kg/sem</i>	VC <i>SDP</i>		Estatura <i>SDP</i>	
						Inicial	Após Tx com GH	Inicial	Após Tx com GH
Bechtold et al. [2001] ⁽¹⁹⁾	19 T	5,2	0,22 [†]	2	0,33 [†]	-2,9 [†]	0,25 [†]	-2,6 [†]	NA
	16 C		0,28			-3,1	-1,2	-2,9	NA
Bechtold et al. [2003] ⁽²¹⁾	18 T	6,3	0,20	4	0,20 / 0,33	-2,3	1,8	-3,3	-2,3
	20 C		0,21			-2,6	-0,8	-2,3	-3,0
Simon et al. [2007] ⁽³⁰⁾	15 T	1,4	0,58	3	0,46	-4,6	0,9	-1,1	-0,4
	15 C		0,62			-4,7	-1,5	-1,0	-1,8
Bechtold et al. [2007] ⁽²⁴⁾	13 T	6	4,7	6,7	0,33	-2,15	NA	-3,21	-1,62
	18 C		5,5			-2,59	NA	-2,64	-3,37

* A, Número de anos de tratamento com hormona do crescimento na altura da avaliação; *a*, anos; AP, ano de publicação; C, número de pacientes do grupo-controlo; *d*, dia; GH, hormona do crescimento; n, número de doentes incluídos no estudo; NA, não aplicável; *SDP*, *score* de desvio padrão; *sem*, semana; T, número de pacientes do grupo de tratamento; Tx, tratamento; VC, velocidade de crescimento.

† Valores referentes ao grupo de estudo. Os dados relativos ao grupo com deficiência de hormona do crescimento foram omissos.

Deve sublinhar-se que a cessação da administração de GH resultou em velocidades de crescimento semelhantes às observadas previamente à sua administração. ⁽¹⁷⁾

A literatura respeitante aos resultados a longo prazo do tratamento adjuvante com GH em pacientes com AIJ sob corticoterapia sistémica é escassa.

Um estudo controlado e randomizado com seguimento destes pacientes até à estatura final foi conduzido por Bechtold e colaboradores (2007).⁽²⁴⁾ Nesta publicação, a GH foi administrada durante 6,7 anos na dosagem de 0,33 mg/kg/semana. Considerou-se que a estatura final foi alcançada quando na presença de velocidade de crescimento inferior a 1 cm/ano, assim como de evidência de encerramento epifisário na radiografia da mão.

A terapêutica com GH não afectou a idade de início da puberdade, que ocorreu aproximadamente aos treze anos, em ambos os grupos. A duração da mesma também não foi afectada, correspondendo a aproximadamente cinco anos, tanto nos pacientes tratados como nos controlos. Desta forma, não há evidência de que o tratamento com GH se associe a crescimento pubertário de início mais precoce ou de menor duração.⁽²⁴⁾

Nos pacientes tratados com GH, o ganho estatural foi maior durante a puberdade (21,08 cm/1,04 DP, em 5,33 anos) do que no período pré-púbere (17,08 cm/0,53 DP, em 2,75 anos). Verificou-se ainda que, nestes pacientes, o ganho estatural pubertário foi 1,5 vezes superior ao obtido pelo grupo-controlo (13,30 cm/0,12 DP, em 4,99 anos), embora no limite inferior do esperado para os indivíduos normais (isto é, entre 20 e 35 cm).⁽²⁴⁾

A estatura final foi atingida após 8,4 anos de seguimento. Por um lado, o grupo de tratamento apresentou crescimento de recuperação sustentado, permitindo um ganho estatural de 1,6 DP. Por outro lado, o grupo-controlo sofreu compromisso progressivo

do crescimento e, por conseguinte, uma perda estatural de 0,7 DP. Assim, a administração de GH possibilitou o ganho estatural relativo de 2,3 DP. Estes dados traduziram-se numa estatura final significativamente superior nos pacientes tratados com GH (-1,6 DP), comparativamente aos controlos (-3,4 DP).⁽²⁴⁾

Relativamente à estatura alvo, enquanto os pacientes não tratados com GH apresentaram uma diferença de 20,9 cm (-3,3 DP) entre a estatura final alcançada e a estatura alvo, nos pacientes do grupo de tratamento essa diferença foi de apenas 9,2 cm (-1,4 DP). De facto, a terapêutica com GH possibilitou que a maioria dos pacientes com AIJ sistémica e poliarticular (onze de treze dos pacientes tratados) alcançasse uma estatura final dentro do canal familiar, o que só se verificou em quatro de um total de dezoito controlos.⁽²⁴⁾

Factores que influenciam o crescimento na terapêutica com GH

Como referido, o crescimento linear em resposta à terapêutica com GH foi variável.^(17, 19-21) Esta variabilidade pode ser explicada pela existência de múltiplos factores, além da GH, que podem influenciar o crescimento nestes doentes. Destes, destacam-se a inflamação e a dose administrada de GH.

A inflamação associa-se a insensibilidade à GH⁽²⁵⁾ e, portanto, diminui substancialmente a sua eficácia terapêutica, tanto a curto como a longo prazo.⁽²³⁾ Daí que, em termos de crescimento, se tenha observado uma melhor resposta à administração da GH nas crianças com doença poliarticular do que naquelas com AIJ sistémica.⁽¹⁶⁾

A velocidade de crescimento associada ao tratamento com GH correlacionou-se negativamente com a gravidade do estado inflamatório, avaliada pela velocidade de sedimentação, ⁽²¹⁾ pela proteína C-reativa ^(19, 21, 22) e pela dosagem administrada de prednisona. ^(17, 19, 21) Estes parâmetros constituíram marcadores menos importantes no grupo de tratamento do que nos controlos, sugerindo que a administração de GH pode superar, pelo menos em alguma extensão, o efeito deletério da actividade da doença sobre o ganho estatural. ⁽²¹⁾ Os marcadores inflamatórios apresentaram ainda influência significativa no crescimento linear a longo prazo e na estatura final, tendo o tratamento com GH sido mais eficaz nos pacientes com doença em actividade moderada. ⁽²⁴⁾

Relativamente à influência da dosagem administrada de GH, a curto prazo verificou-se um efeito dose-resposta, com doses mais altas de GH associando-se a ganhos estaturais maiores, após um ano. ^(16, 21) A justificação para o uso de GH em doses mais elevadas reside no facto de a inflamação crónica, além da corticoterapia diminuírem a sensibilidade à GH. ⁽²³⁾ Contudo, nenhum dos estudos publicados comparou os efeitos das várias dosagens de GH na estatura final em pacientes com AIJ. A correlação positiva entre a estatura final e os níveis plasmáticos de IGF-I e de IGFBP-3 durante o tratamento com GH ⁽²⁴⁾ sugere que a dosagem de GH poderá influenciar o ganho estatural a longo prazo. ⁽²³⁾

Tempo oportuno para instituir o tratamento com GH

Nestes pacientes, vários argumentos suportam a instituição precoce do tratamento com GH. Em primeiro lugar, a evolução da AIJ é imprevisível e alguns

pacientes sofrem reactivações da doença que limitam a eficácia da GH. ⁽²³⁾ Depois, a duração da exposição às citocinas e aos glucocorticóides influencia a gravidade da lesão das placas de crescimento de forma dependente da dose e do tempo ⁽²⁶⁻²⁹⁾ podendo, portanto, afectar o potencial de crescimento espontâneo ou de recuperação induzido pela GH. ⁽²³⁾ Por esta razão, é improvável que a instituição tardia da terapêutica com GH resulte no restauro da estatura normal. Finalmente, a estatura na puberdade correlaciona-se com a estatura final, tanto nos pacientes tratados com GH como naqueles não tratados, ⁽²⁴⁾ sugerindo que a administração precoce de GH, permitindo o crescimento de recuperação antes do início da puberdade, possa resultar numa estatura final superior. ⁽²³⁾

Simon e colaboradores (2007) ⁽³⁰⁾ avaliaram o efeito do tratamento com GH em altas doses (0,46 mg/kg/semana) instituído precocemente, isto é, logo que os pacientes apresentaram critérios de dependência glucocorticóide – até doze a quinze meses após o início da corticoterapia sistémica. Neste estudo, ao contrário de outras publicações, os pacientes eram mais jovens, com história de inflamação e de corticoterapia com menor duração, além de apresentarem estatura normal, apesar da diminuição acentuada da velocidade de crescimento.

Durante os três anos de seguimento, as crianças tratadas com GH mantiveram uma estatura normal (-1,1 DP no início do estudo e -0,4 DP aos três anos), com ganho estatural de 0,7 DP. Pelo contrário, durante o mesmo período, os controlos apresentaram uma perda estatural de 0,8 DP (de -1,0 DP para -1,8 DP). Portanto, a administração de GH iniciada nos dois primeiros anos de evolução da AIJ foi eficaz na prevenção da perda estatural, tendo permitido a manutenção de uma estatura normal. ⁽³⁰⁾

Os dados a longo prazo referentes a este estudo irão determinar se a instituição precoce da terapêutica com GH em altas doses apresenta efeito na estatura final destes pacientes. ⁽³⁰⁾

Candidatos a propor a terapêutica com GH

A monitorização do crescimento constitui uma parte importante do seguimento em todas as crianças com doença inflamatória crónica. A detecção e o tratamento precoce dos distúrbios do crescimento devem ser sempre assegurados. ⁽²³⁾

Dos factores associados a risco elevado de compromisso do crescimento destacam-se o início precoce da doença, a inflamação grave e prolongada (nas formas sistémica e poliarticular da AIJ), assim como a dependência glucocorticóide grave. ⁽²³⁾

Principalmente nos pacientes em que estes factores estão presentes, a instituição da terapêutica com GH pode ser apropriada logo que o compromisso do crescimento seja detectado, nomeadamente pela diminuição da velocidade de crescimento. ⁽³⁰⁾

Mesmo nos pacientes vistos tardiamente na evolução da doença, já apresentando compromisso grave do crescimento e atraso pubertário, a terapêutica com GH pode permitir, em algum grau, a recuperação do crescimento durante a puberdade. Nestes pacientes, combinando a administração de GH e a terapêutica com esteróides sexuais pode optimizar-se o ganho estatural. Contudo, não há dados publicados mostrando benefícios desta combinação. ⁽²³⁾

SEGURANÇA DO TRATAMENTO ADJUVANTE COM GH

Quando o tratamento com GH é instituído em contexto experimental, sobretudo se destinado a crianças com doença crónica, é essencial que esteja assegurado o seu perfil de segurança. Nos pacientes com AIJ, as principais preocupações a este nível referem-se ao potencial impacto na evolução da doença de base, assim como ao efeito diabetogénico da administração de GH em crianças tratadas com glucocorticóides.

Influência na evolução da artrite idiopática juvenil

Visando avaliar a actividade da doença, a generalidade dos estudos recorreu a variáveis clínicas (grau de envolvimento articular – edema, dor à mobilização e/ou à palpação – e reactivações da doença), laboratoriais (velocidade de sedimentação e proteína C-reactiva) e terapêuticas (variações na dosagem diária de glucocorticóides e/ou de outros fármacos imunomoduladores).^(17, 19, 21, 24, 30, 31)

Em várias publicações, não se encontraram diferenças significativas entre os grupos de tratamento e de controlo relativamente às variáveis laboratoriais e terapêuticas relacionadas com a actividade da doença.^(17, 19, 30) No entanto, estão descritos casos de reactivações em alguns dos pacientes tratados com GH, sem que se tenha provado a existência de relação directa com a administração de GH.⁽³¹⁻³³⁾ Pelo contrário, dois estudos verificaram a diminuição da actividade da AIJ com a administração de GH.^(21, 24) Inclusivamente, uma destas publicações seguiu os pacientes até à estatura final, tendo descrito que o grupo de tratamento apresentou actividade

inflamatória global significativamente inferior à referente ao grupo-controlo, sem que se observassem diferenças significativas na dosagem cumulativa de glucocorticóides entre os mesmos grupos. ⁽²⁴⁾ Portanto, estes autores excluíram o potencial efeito adverso do tratamento com GH na evolução da AIJ. ^(21, 24)

Assim, relativamente ao possível agravamento da actividade inflamatória da AIJ induzido pelo tratamento com GH, os dados disponíveis não são claros quanto à existência ou ausência desta associação.

Em termos clínicos, a terapêutica com GH não apresentou efeito na artrite. ^(17, 19, 21, 30) No entanto, os pais de algumas crianças descreveram uma melhoria subjectiva do seu bem-estar associada ao aumento da capacidade para o exercício durante a administração de GH, apesar de este parâmetro não ter sido avaliado objectivamente. ^(17, 19)

Efeito no metabolismo dos carboidratos

Os pacientes com AIJ em tratamento com GH apresentam risco aumentado de alterações no metabolismo dos carboidratos. De facto, os efeitos da GH podem somar-se aos efeitos da inflamação crónica e da corticoterapia no sentido de induzir insulinoresistência, com hiperinsulinemia compensatória. ^(19, 32, 34-38)

Nos pacientes com AIJ sob corticoterapia, a monitorização da tolerância à glicose realiza-se, geralmente, recorrendo à determinação da glicemia/da insulinemia em jejum e da hemoglobina glicosilada, em intervalos de seis a doze meses. Deve ainda

realizar-se a prova de tolerância oral à glicose (PTOG) no início do tratamento e, posteriormente, em periodicidade anual, enquanto o mesmo se mantenha. ⁽³¹⁾

Nos pacientes tratados com GH, o aumento da resistência à insulina manifestou-se de forma consistente por hiperinsulinemia em jejum e após sobrecarga oral de glicose, ^(17, 30, 37) mesmo com a administração de GH em doses tão baixas como 0,23 mg/kg/semana, de acordo com Davies (1997), citado por Martinelli (2008). ⁽³⁷⁾ Por vezes, associaram-se elevações da hemoglobina glicosilada. ^(17, 39) Não se verificaram aumentos significativos da glicemia, quer em jejum, ^(17, 19, 21, 24, 30, 39) quer após sobrecarga oral de glicose. ^(17, 30, 39) A descontinuação da terapêutica com GH permitiu a normalização do metabolismo dos carboidratos. ^(17, 31)

Em alguns pacientes, com AIJ em actividade e tratada com glucocorticóides em altas doses (prednisona em dosagem superior a 0,7 mg/kg/dia), observou-se intolerância transitória à glicose durante a administração de GH. No entanto, este achado também se verificou num paciente não tratado com GH que apresentava as mesmas características em termos de gravidade da doença de base e de dosagem administrada de glucocorticóide. ⁽³⁰⁾ Está ainda descrito um caso de diabetes mellitus transitória, assintomática e diagnosticada pela PTOG, após dois anos de tratamento com GH, tendo também ocorrido durante uma reactivação da AIJ, com corticoterapia em dosagem elevada (0,9 mg/kg/dia de prednisona). ⁽³⁰⁾ Verificou-se a normalização da tolerância à glicose com a diminuição das dosagens de glucocorticóide e/ou de GH e não foi necessário recorrer à insulino-terapia em nenhum dos casos. ^(30, 31)

Desta forma, o aparecimento de diabetes deve condicionar a diminuição da dose de GH administrada e, em caso de persistência com estas medidas, a sua descontinuação pode ser necessária. ⁽³¹⁾

Na presença de uma reactivação grave da AIJ, a descontinuação temporária da terapêutica com GH pode diminuir o risco de perturbação da homeostasia da glicose. Adicionalmente, já que a administração de GH apresenta pouco efeito no crescimento durante os períodos de inflamação grave, a sua interrupção nestas circunstâncias não deve invalidar qualquer ganho estatural. ⁽³¹⁾

Relativamente à monitorização dos pacientes sob corticoterapia prolongada em tratamento com GH, o mais consensual é que a mesma se realize recorrendo à determinação da hemoglobina glicosilada e à realização da PTOG, inicialmente e, depois, em periodicidade anual. ^(10, 11, 31) As fases agudas da doença merecem particular atenção, ^(10, 30, 32) tal como a puberdade. ^(10, 32)

O risco de diabetes e as consequências do hiperinsulinismo previamente descrito permanecem desconhecidos, tal como a tolerância à glicose após a descontinuação do tratamento com GH e, portanto, deverão ser avaliados em estudos com seguimento prolongado. ^(10, 17)

Complicações osteoarticulares

As principais complicações descritas na população pediátrica com diferentes patologias em tratamento com GH incluem a síndrome do túnel cárpico, a doença de *Legg-Calvé-Perthes*, a escoliose e o deslizamento epifisário da cabeça do fémur. ^(40, 41)

Vários estudos procuraram determinar se, no contexto da AIJ, a instituição da terapêutica com GH tem influência nas deformidades ósseas e nas fracturas vertebrais – por estimulação do crescimento ósseo linear e da mineralização óssea, respectivamente. Para este efeito, os autores recorreram às avaliações clínica e radiológica. ⁽³¹⁾

Em relação à escoliose, não há evidência de que seja causada pelo tratamento com GH, embora possa haver agravamento da mesma quando o crescimento é rápido. ⁽⁴²⁾ De acordo com Smida (2003) e Docquier (2004), citados por Haidar (2011), ⁽⁴¹⁾ actualmente, recomenda-se a descontinuação do tratamento com GH nos casos em que surge escoliose progressiva. Nos pacientes com AIJ, não se verificou associação do tratamento com GH ao desenvolvimento ou agravamento de escoliose, ^(17, 24, 30) embora alguns tivessem apresentado escoliose grave previamente à instituição do mesmo. ⁽¹⁷⁾ Está descrito um caso de agravamento de lordose lombar num paciente tratado com GH que apresentava contracturas acentuadas das ancas e dos joelhos. ⁽¹⁹⁾

Verificou-se um caso de osteocondrite da anca em pacientes com AIJ em tratamento com GH. Dado que se trata de uma complicação da AIJ, decidiu-se manter o tratamento com GH e verificou-se a consolidação das lesões. ⁽¹⁷⁾

Num estudo randomizado envolvendo trinta pacientes, três dos pacientes tratados com GH e dois controlos apresentaram, na fase inicial, fractura vertebral dorsal

ou lombar, evidenciando perda óssea grave. Adicionalmente, até ao termo do seguimento deste estudo (três anos), dois pacientes, tratados com GH, desenvolveram fractura vertebral.⁽³⁰⁾

Não há outros casos de complicações osteoarticulares descritos em pacientes com AIJ tratados com GH.

Mostra-se necessário ter em mente as complicações do foro ortopédico que podem surgir durante o tratamento com GH, procurar estabelecer o seu diagnóstico precocemente e instituir o tratamento adequado de forma atempada.⁽⁴¹⁾ Assim, evita-se que as mesmas causem prejuízo funcional significativo e afectem adversamente o prognóstico destes pacientes.

Outros aspectos a monitorizar

A hipertensão intracraniana benigna está descrita em uma de cada mil crianças tratadas com GH, podendo estar subestimada.⁽⁴²⁾ Embora não haja casos relatados em pacientes com AIJ,⁽³¹⁾ o aparecimento de cefaleias nestas crianças deve ser valorizado e obrigar a investigação.⁽⁴²⁾ Recomenda-se a realização de fundoscopia previamente à instituição da terapêutica com GH e a sua repetição quando clinicamente indicado.⁽⁴²⁾ Recomenda-se ainda que a terapêutica com GH se inicie em dosagem baixa e que, posteriormente, se proceda a pequenos aumentos da mesma, especialmente nos pacientes medicados com glucocorticóides em altas doses.⁽³¹⁾

O uso terapêutico de GH tem sido alvo de preocupação no que respeita ao risco de malignidade porque a GH e o IGF-I, seu efector, causam a proliferação de células normais e malignas. Estudos epidemiológicos sugeriram a existência de associação entre os níveis de IGF-I e o cancro, assim como uma relação inversa entre os níveis de IGFBP-3 e o cancro. Contudo, estas associações têm sido inconsistentes.⁽⁴³⁾

De acordo com Watanabe (1988), citado por Allen (2010),⁽⁴⁴⁾ o primeiro caso de leucemia em pacientes tratados com GH despoletou muitas inquietações. Apesar disso, não parece existir risco aumentado de leucemia ou de outros tumores. Nas crianças com diagnóstico primário de cancro tratado com sucesso, o uso subsequente de GH não pareceu aumentar o risco de recorrência tumoral. Estas crianças, independentemente da administração de GH, apresentam risco de desenvolvimento de segunda neoplasia, mas está descrita uma maior probabilidade de segunda neoplasia sólida com a administração de GH. No entanto, este risco diminuiu com o tempo de acompanhamento e foi pequeno.⁽⁴⁵⁾ Aliás, a evidência de que a GH aumenta esse risco ainda não está claramente demonstrada.⁽⁴²⁾

Face a estes dados, recomenda-se que a administração de doses suprafisiológicas de GH condicione a monitorização dos níveis séricos de IGF-I e de IGFBP-3,^(31, 46) até porque vários fármacos imunossupressores – capazes de aumentar o risco tumoral – são também prescritos nestes pacientes.⁽³¹⁾ De acordo com Park (2004), citado por Kochi (2008),⁽⁴⁶⁾ os valores de IGF-I devem ser relacionados com os valores de IGFBP-3, recorrendo à razão molar da IGF-I/IGFBP-3.⁽⁴⁷⁾

Nos pacientes com AIJ, os níveis séricos de IGF-I tendem a apresentar-se no limite inferior da normalidade ^(17, 19, 21, 22, 24, 48, 49) e os níveis de IGFBP-3 apresentaram a mesma tendência. ^(17, 19, 21, 22, 24) Estes achados reflectem, possivelmente, a resistência à GH induzida pela inflamação. ^(17, 25) Como já referido, a administração de GH aumentou significativamente os níveis de IGF-I, ^(17, 19, 21, 22, 24, 30) que mantiveram correlação negativa com a actividade da doença ^(22, 24, 30) e permaneceram dentro do intervalo terapêutico recomendado para pacientes em tratamento com GH. ⁽³¹⁾ Os níveis de IGFBP-3 também aumentaram com a administração de GH, ^(17, 19, 21, 22, 24) tendo apresentado correlação com os níveis de IGF-I. ⁽²²⁾ Verificou-se também um aumento na razão IGF-I/IGFBP-3, ^(17, 21) indicando o aumento de IGF-I livre e, portanto, o aumento da sua biodisponibilidade. ⁽¹⁷⁾

Com a descontinuação do tratamento com GH, os níveis de IGF-I e de IGFBP-3 voltaram aos valores pré-tratamento. A razão IGF-I/IGFBP-3 também diminuiu para valores similares aos prévios. ⁽¹⁷⁾

CONCLUSÕES

A AIJ constitui a doença reumática mais comum em crianças e, pela actividade inflamatória crónica que lhe é subjacente requer, muitas vezes, corticoterapia sistémica de duração prolongada. Estes dois factores acarretam frequentemente o compromisso do crescimento, sendo a baixa estatura uma sequela do mesmo numa percentagem considerável destes pacientes, especialmente naqueles acometidos pelas formas sistémica e poliarticular da doença.

Desde 1966, a administração de GH vem sendo proposta em pacientes com AIJ e os resultados obtidos foram promissores.

Efectivamente, nestes pacientes, a GH aumentou a velocidade de crescimento, embora em magnitude variável. Vários factores influenciaram esta resposta à administração de GH, nomeadamente o grau de inflamação – evidenciando a necessidade de controlar a actividade da doença – e a própria dosagem administrada de GH. Embora pareça necessário optar pela administração da GH em doses suprafisiológicas, a sua dosagem óptima ainda não foi esclarecida. A determinação exacta dos factores que podem influenciar o crescimento espontâneo e aquele induzido pelo tratamento com GH pode ajudar na optimização do mesmo.

Sobre os efeitos a longo prazo do tratamento prolongado com GH em crianças com AIJ, há apenas uma publicação e a mesma sugere o seu efeito benéfico na estatura final, permitindo o ganho estatural suficiente para que a maioria dos pacientes com AIJ sistémica e poliarticular tenha atingido uma estatura final dentro do canal familiar.

A tendência inicial foi a da instituição do tratamento com GH já tardiamente na evolução da doença, quando as crianças apresentavam estatura diminuída para a sua idade cronológica. Os dados mais recentes sugerem que a administração de GH pode ser apropriada logo que o compromisso do crescimento seja detectado pela desaceleração da velocidade de crescimento. Desta forma, a administração de GH constituiria uma espécie de estratégia preventiva da baixa estatura. Porém, não estão ainda disponíveis os dados a longo prazo que permitirão concluir se esta abordagem tem influência na estatura final dos pacientes tratados com GH.

Relativamente ao perfil de segurança, os riscos a curto prazo do tratamento combinado com glucocorticóides e GH parecem ser baixos, não havendo eventos adversos graves descritos. No entanto, recomenda-se a monitorização das potenciais complicações durante o tratamento com GH. São ainda necessários estudos com períodos prolongados de seguimento para avaliar os possíveis efeitos a longo prazo no metabolismo dos carboidratos.

BIBLIOGRAFIA

1. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004;31:390-2.
2. Gabriel SE, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2009;11:229.
3. Boros C, Whitehead B. Juvenile idiopathic arthritis. *Aust Fam Physician* 2010;39:630-6.
4. Espada G. Artritis idiopática juvenil. Parte 1: diagnóstico, patogenia y manifestaciones clínicas. *Arch Argent Pediatr* 2009;107:441-8.
5. Kim KH, Kim DS. Juvenile idiopathic arthritis: diagnosis and differential diagnosis. *Korean J Pediatr* 2010;53:931-5.
6. Quartier P. Current treatments for juvenile idiopathic arthritis. *Joint Bone Spine* 2010;77:511-6.
7. Ansell BM, Bywaters EGL. Growth in Still's disease. *Ann Rheum Dis* 1956;15:295-319.

8. Simon D, Fernando C, Czernichow P, Prieur AM. Linear growth and final height in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with longterm glucocorticoids [resumo]. *J Rheumatol* 2002;29:1296-300.
9. Bechtold S, Roth J. Natural history of growth and body composition in juvenile idiopathic arthritis. *Horm Res* 2009;72 Suppl 1:13-9.
10. Simon D. rhGH treatment in corticosteroid-treated patients. *Horm Res* 2007;68:38-45.
11. Barreto AM, Bigolin MC, Ramos JC, Machado LP, Silva Ldos R, Silveira RB, et al. Tratamento com hormônio de crescimento em crianças com doenças crônicas. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2008;52:774-82.
12. Minden K. Adult outcomes of patients with juvenile idiopathic arthritis. *Horm Res* 2009;72 Suppl 1:20-5.
13. Ward DJ, Hartog M, Ansell BM. Corticosteroid-induced dwarfism in Still's disease treated with human growth hormone: clinical and metabolic effects including hydroxyproline excretion in two cases. *Ann Rheum Dis* 1966;26:416-21.
14. Butenandt O. Rheumatoid arthritis and growth retardation in children: treatment with human growth hormone. *Eur J Pediatr* 1979;130:15-28.
15. Svantesson H. Treatment of growth failure with human growth hormone in patients with juvenile chronic arthritis. A pilot study [resumo]. *Clin Exp Rheumatol* 1991;9 Suppl 6:47-50.

16. Davies UM, Rooney M, Preece MA, Ansell BM, Woo P. Treatment of growth retardation in juvenile chronic arthritis with recombinant human growth hormone [resumo]. J Rheumatol 1994;21:153-8.
17. Touati G, Prieur AM, Ruiz JC, Noel M, Czernichow P. Beneficial effects of one-year growth hormone administration to children with juvenile chronic arthritis on chronic steroid therapy. I. Effects on growth velocity and body composition [erratum publicado encontra-se em J Clin Endocrinol Metab 1998;83:1547]. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:403-9.
18. Al-Mutair A, Bahabri S, Al-Mayouf S, Al-Ashwal A. Efficacy of recombinant human growth hormone in children with juvenile rheumatoid arthritis and growth failure [resumo]. J Pediatr Endocrinol Metab 2000;13:899-905.
19. Bechtold S, Ripperger P, Mühlbayer D, Truckenbrodt H, Häfner R, Butenandt O, et al. GH therapy in juvenile chronic arthritis: results of a two-year controlled study on growth and bone. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:5737-44.
20. Simon D, Lucidarme N, Prieur AM, Ruiz JC, Czernichow P. Effects on growth and body composition of growth hormone treatment in children with juvenile idiopathic arthritis requiring steroid therapy [resumo]. J Rheumatol 2003;30:2492-9.
21. Bechtold S, Ripperger P, Häfner R, Said E, Schwarz HP. Growth hormone improves height in patients with juvenile idiopathic arthritis: 4-year data of a controlled study. J Pediatr 2003;143:512-9.

22. Davies UM, Jones J, Reeve J, Camacho-Hubner C, Charlett A, Ansell BM, et al. Juvenile rheumatoid arthritis. Effects of disease activity and recombinant human growth hormone on insulin-like growth factor 1, insulin-like growth factor binding proteins 1 and 3, and osteocalcin [resumo]. *Arthritis Rheum* 1997;40:332-40.
23. Simon D, Bechtold S. Effects of growth hormone treatment on growth in children with juvenile idiopathic arthritis. *Horm Res* 2009;72 Suppl 1:55-9.
24. Bechtold S, Ripperger P, Dalla Pozza R, Bonfig W, Häfner R, Michels H, et al. Growth hormone increases final height in patients with juvenile idiopathic arthritis: data from a randomized controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3013-8.
25. Bergad PL, Schwarzenberg SJ, Humbert JT, Morrison M, Amarasinghe S, Towle HC, et al. Inhibition of growth hormone action in models of inflammation. *Am J Physiol Cell Physiol* 2000;C1906-17.
26. Jux C, Leiber K, Hügel U, Blum W, Ohlsson C, Klaus G, et al. Dexamethasone impairs growth hormone (GH)-stimulated growth by suppression of local insulin-like growth factor (IGF)-I production and expression of GH- and IGF-I-receptor in cultured rat chondrocytes. *Endocrinology* 1998;139:3296-305.
27. Mushtaq T, Farquharson C, Seawright E, Ahmed SF. Glucocorticoid effects on chondrogenesis, differentiation and apoptosis in the murine ATDC5 chondrocyte cell line. *J Endocrinol* 2002;175:705-13.

28. Schrier L, Ferns SP, Barnes KM, Emons JA, Newman EI, Nilsson O, et al. Depletion of resting zone chondrocytes during growth plate senescence. *J Endocrinol* 2006;189:27-36.
29. MacRae VE, Farquharson C, Ahmed SF. The restricted potential for recovery of growth plate chondrogenesis and longitudinal bone growth following exposure to pro-inflammatory cytokines. *J Endocrinol* 2006;189:319-28.
30. Simon D, Prieur AM, Quartier P, Ruiz JC, Czernichow P. Early recombinant human growth hormone treatment in glucocorticoid-treated children with juvenile idiopathic arthritis: a 3-year randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2567-73.
31. Simon D. Safety of growth hormone treatment in children with juvenile idiopathic arthritis. *Horm Res* 2009;72 Suppl 1:65-8.
32. Simon D. Management of growth retardation in juvenile idiopathic arthritis. *Horm Res* 2007;68 Suppl 5:122-5.
33. Nikishina I, Shapovalenko A. Growth retardation in patients with juvenile idiopathic arthritis and growth hormone therapy. *Pediatric Rheumatology* 2008; 6 Suppl 1:P50. Disponível em URL: <http://www.ped-rheum.com/content/6/S1/P50>.
34. Horber FF, Marsh HM, Haymond MW. Differential effects of prednisone and growth hormone on fuel metabolism and insulin antagonism in humans [resumo]. *Diabetes* 1991;40:141-9.

35. Tsigos C, Papanicolaou DA, Kyrou I, Defensor R, Mitsiadis CS, Chrousos GP. Dose-dependent effects of recombinant human interleukin-6 on glucose regulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:4167-70.
36. Pittas AG, Joseph AN, Greenberg AS. Adipocytokines and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:447-52.
37. Martinelli CE Jr, Palhares HM. Tratamento com hrGH da baixa estatura induzida pelo uso crônico de glicocorticóide em crianças. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2008;52:809-17.
38. Mauras N. Can growth hormone counteract the catabolic effects of steroids? *Horm Res* 2009;72 Suppl 1:48-54.
39. Allen DB, Julius JR, Breen TJ, Attie KM. Treatment of glucocorticoid-induced growth suppression with growth hormone. National Cooperative Growth Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2824-9.
40. Docquier PL, Mousny M, Jouret M, Bastin C, Rombouts JJ. Orthopaedic concerns in children with growth hormone therapy [resumo]. *Acta Orthop Belg* 2004;70:299-305.
41. Haidar RK, Nasrallah MP, Der-Boghossian AH, Ghanem IB. Orthopedic complications related to growth hormone therapy in a pediatric population. *J Pediatr Orthop B* 2011;20:57-61.

42. Growth Hormone Research Society. Consensus: critical evaluation of the safety of recombinant human growth hormone administration: statement from the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1868-70.
43. Ogilvy-Stuart AL, Gleeson H. Cancer risk following growth hormone use in childhood: implications for current practice [resumo]. *Drug Saf* 2004;369-82.
44. Allen DB. Growth hormone post-marketing surveillance: safety, sales, and the unfinished task ahead [editorial]. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:52-55.
45. Ergun-Longmire B, Mertens A, Mitby P, Qin J, Heller G, Shi W, et al. Growth hormone treatment and risk of second neoplasm in the childhood cancer survivor. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3494-8.
46. Kochi C. Aspectos de segurança do tratamento com hrGH. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2008;52:850-3.
47. Scirè G, Del Bianco C, Spadoni GL, Cianfarani S. Growth hormone therapy does not alter the insulin-like growth factor-I/insulin-like growth factor binding protein-3 molar ratio in growth hormone-deficient children [resumo]. *J Endocrinol Invest* 2008;31:153-8.
48. Bennett AE, Silverman ED, Miller JJ 3rd, Hintz RL. Insulin-like growth factors I and II in children with systemic onset juvenile arthritis [resumo]. *J Rheumatol* 1988;15:655-8.
49. Allen RC, Jimenez M, Cowell CT. Insulin-like growth factor and growth hormone secretion in juvenile chronic arthritis. *Ann Rheum Dis* 1991;50:602-6.

ANEXO I

Classificação da Artrite Idiopática Juvenil pela *International League of Associations for Rheumatology* (ILAR) ⁽¹⁾

Categoria	Critérios de diagnóstico
	Artrite em uma ou mais articulações acompanhada de ou precedida por febre com duração mínima de duas semanas (documentada diariamente durante pelo menos três dias), associada a um ou mais dos seguintes:
Artrite sistémica	• Exantema eritematoso evanescente (não fixo); • Adenomegalias generalizadas; • Hepatomegalia e/ ou esplenomegalia; • Serosite. Exclusões: a, b, c, d. Artrite atingindo uma a quatro articulações durante os primeiros seis meses da doença. Reconhecem-se duas subcategorias:
Oligoartrite	• Oligoartrite persistente – Não afecta mais do que quatro articulações durante a evolução da doença; • Oligoartrite estendida – Afecta mais do que quatro articulações após os primeiros seis meses da doença. Exclusões: a, b, c, d, e.
Poliartrite (FR negativo)	Artrite em cinco ou mais articulações durante os primeiros seis meses da doença; com FR negativo. Exclusões: a, b, c, d, e.
Poliartrite (FR positivo)	Artrite em cinco ou mais articulações durante os primeiros seis meses da doença; com FR positivo em pelo menos duas ocasiões, com intervalo mínimo de três meses. Exclusões: a, b, c, e.
Artrite psoriática	Artrite e psoríase, ou artrite e pelo menos dois dos seguintes: • Dactilite; • Sulcos ou depressões ungueais (<i>nail pitting</i>) ou onicólise; • Psoríase em familiar em primeiro grau.

Categoria	Critérios de diagnóstico
	Exclusões: b, c, d, e.
	Artrite e entesite, ou artrite ou entesite em associação a pelo menos dois dos seguintes:
	• Presença/ história de artralgia sacro-iliaca e/ ou dor inflamatória lombo-sagrada; • Presença do antígeno HLA-B27; • Início de artrite em criança de sexo masculino após os seis anos de idade; • Uveíte anterior aguda (sintomática); • História de espondilite anquilosante, artrite por entesite, sacro-ileíte com doença inflamatória intestinal, síndrome de <i>Reiter</i> ou uveíte anterior aguda em familiar em primeiro grau.
Artrite por entesite	
	Exclusões: a, d, e.
Artrite indiferenciada	Artrite que não preenche critérios para nenhuma das categorias anteriores ou que preenche critérios para duas ou mais categorias.

* Lista de exclusões:

- Psoríase ou história de psoríase no paciente ou em familiar em primeiro grau;
- Artrite em criança de sexo masculino com HLA-B27 positivo, após os seis anos de idade;
- Espondilite anquilosante, artrite por entesite, sacro-ileíte com doença inflamatória intestinal, síndrome de *Reiter* ou uveíte anterior aguda, ou história de qualquer uma destas patologias em familiar em primeiro grau;
- Presença de FR IgM em pelo menos duas ocasiões com intervalo mínimo de três meses;
- Presença de AIJ sistêmica no paciente.

FR, Factor Reumatóide.