

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE

**ULTRASSONOGRAFIA PÉLVICO-ABDOMINAL NA
AVALIAÇÃO DOS MARCOS PUBERAIS EM
MENINAS COM ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL**

TESE DE DOUTORADO

SANDRA HELENA MACHADO

PORTO ALEGRE, BRASIL, 2016

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE

**ULTRASSONOGRAFIA PÉLVICO-ABDOMINAL NA
AVALIAÇÃO DOS MARCOS PUBERAIS EM
MENINAS COM ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL**

SANDRA HELENA MACHADO

PROF. DR. PAULO JOSÉ CAUDURO MARÓSTICA – ORIENTADOR

A apresentação desta tese é exigência do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Doutor.

PORTO ALEGRE, BRASIL, 2016

CIP - Catalogação na Publicação

Machado, Sandra Helena
ULTRASSONOGRAFIA PÉLVICO-ABDOMINAL NA AVALIAÇÃO
DOS MARCOS PUBERAIS EM MENINAS COM ARTRITE
IDIOPÁTICA JUVENIL / Sandra Helena Machado. -- 2016.
186 f.

Orientador: Paulo José Cauduro Marostica.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-
Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Porto
Alegre, BR-RS, 2016.

1. Artrite Idiopática Juvenil. 2. Puberdade. 3.
Ecografia pélvico-abdominal . I. Marostica, Paulo
José Cauduro, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE

ESTA TESE FOI DEFENDIDA PUBLICAMENTE EM:

28/01/2016

E FOI AVALIADA PELA BANCA EXAMINADORA COMPOSTA POR:

Prof^ª. Dr^ª. Elza Daniel de Mello

(Departamento de Pediatria e Puericultura/PPGSCA
Universidade Federal do Rio Grande do Sul)

Prof. Dr. Charles Lubianca Kohem

(Departamento de Medicina Interna
Universidade Federal do Rio Grande do Sul)

Dr^ª. Iloite Maria Scheibel

(Grupo Hospitalar Conceição)

A todas as *crianças*, que são fonte de amor e o motivo essencial pelo meu constante estudo e pela minha incansável busca pelo aprendizado. Por me mostrarem a beleza da medicina, da pediatria e por serem responsáveis pela minha realização profissional.

AGRADECIMENTOS

Dizem que a vida é repleta de pequenos momentos, pequenas conquistas, pequenas superações. Pequenos gestos de grandes pessoas. Nesta jornada, dedico este importante momento a estes seres humanos incríveis que contribuíram, de diversas maneiras, para a realização deste trabalho e, principalmente, para eu chegar ao final desta caminhada.

Ao prof. dr. Paulo José Cauduro Maróstica, exemplo de mestre, médico e amigo. Obrigada por acreditar em mim, por me incentivar e por ser essa pessoa sensacional.

Aos meus pais, Adão dos Santos Machado e Neuza Helena Machado, que – infelizmente – não estão mais entre nós, mas que me ensinaram a trilhar meu caminho e ser a pessoa que sou.

À minha filha, Luciana Machado Kurtz Gonçalves, por estar sempre ao meu lado, por me ajudar a revisar prontuários, a digitar tabelas, a corrigir meus erros de escrita, por me aguentar nos momentos mais difíceis e nos momentos de medo, pela confiança, pelo apoio diário. Pelo amor incondicional.

Ao meu companheiro, Eduardo, por estar sempre ao meu lado nesses quatro anos, por seu incentivo e pelo suporte quando eu pensava em desistir.

À dra. Iara R. Lucena, um exemplo de médica e de ser humano. Sem a sua dedicação, certamente não teríamos chegado ao fim deste trabalho.

À minha amiga Priscila Lora, pelo incentivo e pela disponibilidade sempre que precisei.

Ao prof. dr. Ricardo Xavier, meu amigo há muitos anos, que sempre me incentivou a buscar o conhecimento, por disponibilizar sempre seu tempo para me ajudar.

Aos meus colegas da Emergência Pediátrica do HCPA, que foram sensíveis às minhas trocas de plantão e oscilações de humor nesses últimos anos. Por sempre encontrarem palavras de carinho e incentivo.

À minha grande amiga e comadre, *Hilda*, pela amizade indescritível e parceira em todos os momentos.

À minha amiga de tantos anos *Maria Isabel*, pela amizade e pelo carinho.

À *minha família*, por ser meu porto seguro, meu exemplo e minha inspiração.

A todas as *professoras do curso de Nutrição da Unisinos*, pela torcida e pelo incentivo.

À *profa. dra. Maria Odete*, por ser essa pessoa maravilhosa com quem tenho aprendido muito, por ter dividido ideias, por ter me amparado e ter se dedicado a me ajudar. Por ser um exemplo de reumatologista pediátrica.

Aos *residentes da pediatria e da reumatologia do HCPA*, cuja companhia e cujo convívio me estimulam a buscar sempre o aprendizado.

À professora e amiga *Lia Cremonese*, pela paciência de gastar um fim de semana corrigindo meus erros gramaticais, minha pontuação e pela formatação deste trabalho.

A todos os meus amigos do *Serviço de Reumatologia do HCPA*, por serem minha fonte diária de aprendizado e alegrias.

Enfim, agradeço a todas as pessoas que durante esses anos estiveram ao meu lado me incentivando a continuar neste caminho.

*Uma pessoa de sucesso é a que viveu bem,
Riu muitas vezes e amou bastante;
Que deixou o mundo melhor do que encontrou,
Ao contribuir com uma flor mais bonita,
Um poema mais perfeito ou uma alma resgatada;
Que jamais deixou de apreciar
A beleza do mundo ou falhou em expressá-la;
Que buscou o melhor nos outros
E deu o melhor de si*

Robert Louis Stevenson

RESUMO

Introdução: A Artrite Idiopática Juvenil (AIJ) inicia-se principalmente no intervalo etário de oito a catorze anos, podendo estar associada a déficit de crescimento e atraso puberal. O estadiamento de Tanner e a avaliação ultrassonográfica da pelve podem detectar atrasos no desenvolvimento puberal.

Objetivos: Comparar a maturação sexual das meninas com AIJ a controles saudáveis, por meio da avaliação clínica dos estágios de Tanner e dos parâmetros da ultrassonografia (US) pélvica e relacionar esses achados aos níveis de hormônios sexuais e fatores relacionados à doença. Comparar, também, os dados antropométricos e a idade da menarca entre os dois grupos e relacioná-los a fatores de risco ligados à AIJ.

Delineamento: Estudo transversal com grupo controle

Metodologia: O estudo foi realizado com 44 meninas com AIJ e 59 controles com idades entre seis e dezoito anos incompletos, sem uso de glicocorticoides há no mínimo seis meses e sem outras doenças crônicas concomitantes. O diagnóstico de AIJ foi realizado de acordo com critérios da Liga Internacional das Associações de Reumatologia (ILAR). Foi realizada avaliação antropométrica, e a maturação sexual foi avaliada por meio dos estágios de Tanner. A US pélvica abdominal foi utilizada para avaliar as medidas do útero dos ovários e o índice de pulsatilidade das artérias uterinas (IP). Foram medidos níveis hormonais de FSH, LH, estrógeno, progesterona e IGF-1 nas meninas com AIJ.

Resultados: Os parâmetros da US pélvica foram correlacionados aos estágios de Tanner no grupo controle ($p < 0,001$). Todas as medidas de útero e ovários foram menores nas meninas com AIJ quando comparadas ao grupo controle. A média do IP das artérias uterinas foi maior

nas meninas com AIJ. Estratificando-se por idade, o volume do útero foi menor nas meninas com AIJ na faixa etária de 10-11 anos ($p < 0,004$) e 14-15 anos ($p=0,042$), e a relação corpo/cérvice AP foi menor no intervalo de 10-11 anos ($p=0,007$). Os níveis de LH e estradiol foram fortemente relacionados ao aumento dos órgãos pélvicos ($p<0,001$) e inversamente com IP médio das artérias uterinas ($p<0,01$). O escore z do IMC e da estatura foi menor nas meninas com AIJ em relação ao grupo controle ($p=0,032$ e $p=0,041$ respectivamente). As meninas com AIJ poliarticular e com maior dose cumulativa de glicocorticoide apresentaram a maior chance de ter baixa estatura. Não houve diferença entre os grupos AIJ e controles com relação à idade da menarca. A altura final e a diferença entre essa altura e a altura-alvo familiar não foi diferente entre as meninas com AIJ e as do grupo controle.

Conclusão: Nosso estudo mostrou que, mesmo sem uso de glicocorticoide há mais de seis meses, as crianças com formas mais graves de AIJ e que necessitaram de doses maiores de glicocorticoide estão mais suscetíveis ao retardo no crescimento e atraso no início da puberdade. A US pélvica demonstrou ser um exame sensível para avaliação da maturação sexual de meninas, identificando atrasos nas meninas com AIJ não percebidas por meio da avaliação clínica pelos estágios de Tanner.

Palavras-chave: Artrite Idiopática Juvenil. Crescimento. Puberdade.

ABSTRACT

Introduction: Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) manifests at the 8 to 14-year age span and is often associated with growth deficit and puberty delay. Tanner staging and pelvic ultrasonography (US) can be used to detect pubertal delays.

Objectives: To compare sexual maturation in JIA girls and healthy controls (HC) by clinical evaluation with Tanner stages and pelvic US parameters and to correlate these findings with sexual hormone levels and disease related factors. Additionally, to compare anthropometric data and menarche age between groups and to correlate such findings with disease related risk factors in JIA patients.

Study design: Cross-sectional study.

Methods: 44 JIA and 59 healthy girls, aged six to 18 years, free of steroid use in the last six months and with no concomitant chronic diseases were included the study. JIA was diagnosed after the International League of the Rheumatology Associations (ILAR) criteria. Anthropometric and sexual development evaluations by Tanner staging were performed Pelvic US was performed to measure uterus, endometrial thickness, ovaries and uterine artery pulsatility index. Sexual hormone levels were measured in JIA girls.

Results: Pelvic US parameters correlated with Tanner stages in HC ($p < 0.001$). All uterine and ovarian measurements were smaller in JIA girls than in HC. Mean uterine artery PI was greater in JIA girls. Uterine volume was smaller in JIA girls at the 10 to 11 ($P=0.004$) and 14 to 15 year ($p=0.042$) age strata and the anteroposterior body cervix ratio was smaller in JIA girls the 10 to 11 year stratum ($p=0.007$). LH and

estradiol levels were strongly correlated with pelvic organ size. ($P < 0.001$) and inversely correlated with mean uterine artery PI ($p < 0.01$) BMI and height for age z scores were smaller in JIA girls than in HC. Polyarticular JIA girls and those that had received greater steroid doses had the largest chance to have short stature. There was no difference between JIA girls and HC regarding menarche age. Final height and the final height/target height difference was not different between JIA girls and HC.

Conclusion: The current study showed that JIA girls from the most severe subtypes and those that had received the largest steroid cumulative doses were more susceptible to growth and puberty delays, even six months after drug withdrawal. Pelvic US was a sensitive tool in detecting sexual development in girls, being able to identify puberty delays, unsuspected by Tanner stage evaluation.

Keywords: Juvenile Idiopathic Arthritis. Growth. Puberty.

LISTA DE FIGURAS

Artigo 1 em português

Figura – Diferença entre pacientes e controles quanto à altura/idade (z-score) conforme Tanner.....	99
---	----

Artigo 1 em inglês

Figure – Difference between patients and control participants in height-for-age z-scores per Tanner stage.....	122
--	-----

Artigo 2 em português

Figura 1 – Comparação do volume do útero entre dois grupos nas diferentes faixas etárias.....	1486
---	------

Figura 2 – Comparação da relação corpo/cérvice entre os dois grupos nas diferentes faixas etárias	149
---	-----

Artigo 2 em inglês

Figure 1 – Comparison of uterine volume between groups across different age ranges	172
--	-----

Figure 2. – Comparison of the corpus/cervix ratio between groups across different age ranges.....	173
---	-----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Classificação da Artrite Idiopática Juvenil proposta em 1997 (Durban)..... 24

Tabela 2 – Estadiamento de Tanner 39

Artigo 1 em português

Tabela 1 – Caracterização da amostra 94

Tabela 2 – Idade média (\pm desvio padrão), em anos, de diferentes estágios de maturação puberal e Tanner conforme o grupo 95

Tabela 3 – Comparação entre os parâmetros de crescimento na menarca e pós menarca entre os dois grupos 96

Tabela 4 – Comparação entre os subtipos de artrite idiopática juvenil 97

Tabela 5 – Análise de Regressão Linear Multivariada para a altura/idade z-score..... 98

Artigo 1 em inglês

Table 1 – Sample characteristics 117

Table 2 – Mean age (\pm standard deviation), in years, of participants in each Tanner and pubertal stage, per group. 118

Table 3 – Comparison of pre- and postmenarcheal growth parameters between groups. 119

Table 4 – Comparison between subtypes of juvenile idiopathic arthritis..... 120

Table 5 – Multivariate linear regression of height-for-age z-scores. 121

Artigo 2 em português

Tabela 1 – Comparação dos parâmetros da US pélvica abdominal entre os controles (N=59), por estágio de Tanner.....	143
Tabela 2 – Comparação dos parâmetros da US pélvica abdominal entre pacientes e controles.....	144
Tabela 3 – Parâmetros da Ultrassonografia pélvica abdominal no grupo com AIJ (N=44) e no grupo controle (N=59), após a menarca.....	145
Tabela 4 – Comparação dos parâmetros da US pélvica abdominal entre os subtipos AIJ	146
Tabela 5 – Associação dos parâmetros da Ultrassonografia pélvica abdominal com hormônios através do coeficiente de correlação de Spearman nas meninas com AIJ..	147

Artigo 2 em inglês

Table 1 – Comparison of abdominal pelvic US findings between control participants (N=59) in different Tanner stages.	167
Table 2 – Comparison of abdominal pelvic US findings between control participants and patients with JIA.	168
Table 3 – Ulltrasound parameters of postmenarcheal control subjects (n = 59) and girls with JIA (n = 44).	169
Table 4 – Comparison of abdominal pelvic US findings between subtypes of JIA.	170
Table 5 – Spearman correlation coefficients between pelvic ultrasound parameters and hormone levels in girls with Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA).	171

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIJ	Artrite Idiopática Juvenil
AINE	Anti-inflamatório não esteroide
CCAR	Razão Corpo/Cérvice Anteroposterior
DAS	<i>Disease Activity Score</i>
DII	Doença Inflamatória Intestinal
DMARD	Drogas Antirreumáticas Modificadoras de Doença
ERA	Entesite Relacionada à Artrite
FAN	Fator Antinuclear
FC	Fibrose Cística
FR	Fator Reumatoide
FSH	Hormônio Folículo-Estimulante
GH	Hormônio do Crescimento
GnRH	Hormônio Liberador das Gonadotropinas
HHG	Hipotálamo-Hipófise -Gonadal (eixo)
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
IGF-1	Fator de Crescimento Semelhante à Insulina tipo 1
IGF1BP	Fator de Crescimento Semelhante à Insulina tipo 1 Ligado à Proteína
ILAR	<i>International League for Associations for Rheumatology</i>
IL	Interleucina

IMC	Índice de Massa Corporal
IRC	Insuficiência Renal Crônica
LH	Hormônio Luteinizante
LOD	Comprimento do Ovário Direito
LOE	Comprimento do Ovário Esquerdo
LU	Comprimento do Útero
PCR	Proteína C Reativa
TCLE	Termo de consentimento Livre e Esclarecido
TNF	Fator de Necrose Tumoral
VHS	Velocidade de Hemossedimentação
VOD	Volume do Ovário Direito
VOE	Volume do Ovário Esquerdo
VU	Volume do Útero
US	Ultrassonografia
WHO	<i>World Health Organization</i>

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	19
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	23
2.1 Artrite idiopática juvenil.....	23
2.1.1 Classificação	23
2.1.2 Etiopatogênese	28
2.1.3 Tratamento	29
2.2 O papel da inflamação no crescimento em crianças com AIJ	31
2.3 Puberdade.....	36
2.3.1 Puberdade normal	36
2.3.2 Puberdade tardia na AIJ e outras doenças crônicas	40
2.4 Avaliação do crescimento e da puberdade	44
3 JUSTIFICATIVA	48
4 OBJETIVOS	49
4.1 Objetivo geral.....	49
4.2 Objetivos específicos.....	49
5 HIPÓTESES.....	50
6 METODOLOGIA.....	49

6.1 Delineamento.....	49
6.2 Características da amostra	49
6.2.1 Pacientes femininas portadoras de Artrite Idiopática Juvenil.....	49
6.2.2. Pacientes femininas do grupo controle	52
7 VARIÁVEIS.....	53
8 BIBLIOGRAFIA	59
9 ARTIGO ORIGINAL 1 EM PORTUGUÊS	71
10 ARTIGO ORIGINAL 1 EM INGLÊS.....	100
11 ARTIGO ORIGINAL 2 EM PORTUGUÊS	123
12 ARTIGO ORIGINAL 2 EM INGLÊS.....	150
13 CONCLUSÕES.....	174
14 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	175
ANEXOS.....	176

1 INTRODUÇÃO

A Artrite Idiopática Juvenil (AIJ) é a doença reumatológica de maior incidência na população infanto-juvenil. Estudos identificam prevalências que variam entre 16 e 150 por 100.000 habitantes e incidência anual entre 7 e 21 por 100.000 habitantes em estudos populacionais americanos e de países do norte Europeu respectivamente. A faixa etária de maior incidência ocorre antes dos seis anos de idade e cerca de 30% desses pacientes chega à adolescência apresentando manifestações ativas da doença (RAVELLI; MARTINI, 2007; MAKAY *et al.*, 2013).

As citocinas pró-inflamatórias como a interleucina-1 (IL-1), a interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral (TNF- α) têm um papel importante nas manifestações articulares e extra-articulares e também nas suas complicações crônicas, como déficit de crescimento e retardo na maturação sexual nos pacientes com AIJ (MACRAE *et al.*, 2006; BECHTOLD; SIMON, 2014). Cada citocina pode apresentar ações individuais ou em combinação com outras, produzindo efeitos sistêmicos ou locais no crescimento e desenvolvimento (WONG *et al.*, 2008).

A faixa etária de maior ocorrência da AIJ coincide com fase de início do desenvolvimento puberal, quando ocorrem intensas modificações, tais como desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários, estirão do crescimento e modificações da composição corpórea. Essas mudanças estão associadas com alterações nos níveis de alguns hormônios, tais como os hormônios sexuais, a leptina e o hormônio do crescimento (NEBESIO; EUGSTER, 2007; BRÄMSWIG; DÜBBERS, 2009).

A puberdade é um período de transição entre a infância e a vida adulta, uma fase extremamente importante no desenvolvimento físico e psicossocial do ser humano, na

qual ocorrem modificações no crescimento e desenvolvimento que culminam com a maturação sexual e a capacidade reprodutiva. As alterações na evolução normal dessa fase podem gerar grande ansiedade nos adolescentes e em seus familiares (BROOK, 1999).

Durante a infância e a adolescência, o crescimento longitudinal representa uma das mudanças corporais mais importantes. Vários estudos têm demonstrado que o retardo do crescimento nas crianças com AIJ é provavelmente multifatorial, tendo uma relação direta com atividade inflamatória grave por longos períodos de tempo, visto que as citocinas pró-inflamatórias, em especial a IL-6, reduzem a secreção do hormônio de crescimento na hipófise e agem diretamente na placa de crescimento nos ossos longos (UMŁAWSKA; PRUSEK-DUDKIEWICZ, 2010). Outros fatores como a desnutrição e o tratamento com glicocorticoides podem também estar implicados nesse quadro (BECHTOLD; ROTH, 2009; CHAUD *et al.*, 2003).

Embora não exista um consenso internacionalmente aceito sobre a definição de atraso puberal, o achado mais valorizado como tal é o atraso de mais de dois desvios-padrão na idade de início do desenvolvimento puberal, levando-se em consideração o sexo e a raça do indivíduo. Em termos práticos, nas meninas seria o início da telarca em idade superior a treze anos e nos meninos um volume testicular menor do que 4ml em idade acima de catorze anos (POZO; ARGENTE, 2002; SIMON, 2002; NEBESIO; EUGSTER, 2007).

As doenças crônicas na infância podem resultar em atraso puberal, sobretudo, se iniciarem durante o período pré-puberal ou se forem de duração e intensidade suficientes que possam levar à desnutrição crônica e intensa (ARGENTE, 1999; POZO; ARGENTE, 2002). A perda de peso leva à diminuição na altura e ao atraso na

maturação óssea, os quais em geral se correlacionam com a gravidade da doença. A desnutrição pode causar um estado transitório de hipogonadismo hipogonadotrópico. Observa-se, de forma semelhante ao que ocorre no jejum em indivíduos saudáveis, que a desnutrição pode induzir uma diminuição no hormônio luteinizante (LH) e na secreção de testosterona (POZO; ARGENTE, 2002; SIMON, 2002).

As medidas antropométricas são, reconhecidamente, as mais utilizadas para avaliar a saúde e o risco nutricional infantojuvenis, tendo em vista a relação entre nutrição e dimensões corporais durante o processo de crescimento e desenvolvimento, desde a vida intrauterina até a idade adulta. Os dados antropométricos de peso e estatura são, objetivamente os mais empregados na avaliação do estado nutricional infantil (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO BÁSICA, 2011).

As diferentes fases do desenvolvimento puberal podem ser caracterizadas clinicamente pela classificação de Tanner, que acompanha a maturação sexual através de estágios de 1 a 5 em relação ao desenvolvimento das mamas (M) e pelos (P) no sexo feminino (MARSHALL; TANNER, 1969a).

Além do estágio de Tanner, também há possibilidade de avaliação ultrassonográfica do tamanho de útero e ovários e índice de pulsatilidade das artérias uterinas por via pélvico-abdominal (HOLM *et al.*, 1999; ZIEREISEN *et al.*, 2001; BATTAGLIA *et al.*, 2002a). A avaliação da genitália interna por meio da US pélvico-abdominal tem mostrado ser um exame de baixo custo, não invasivo e acurado para avaliação de crianças e adolescentes em fase de crescimento puberal (IVARSSON *et al.*, 1983; ORBAK *et al.*, 1998; ERSEN *et al.*, 2012^a; ASĂVOAIE *et al.*, 2014).

Nos últimos anos, com o avanço da medicina nas áreas de diagnóstico e terapêutica, tem havido uma melhora na qualidade de vida para os pacientes portadores de AIJ. No entanto, permanecem questões importantes relacionadas ao crescimento e desenvolvimento dessa população que devem ainda ser respondidas.

Assim, buscamos avaliar o crescimento e maturação sexual das meninas com AIJ, utilizando medidas simples como peso e altura para avaliação do crescimento e associamos à avaliação clínica do Tanner, o uso de US pélvica abdominal. Este é um estudo inédito, não havendo na literatura estudo de avaliação da maturação sexual de meninas com AIJ utilizando a US pélvica.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Artrite idiopática juvenil

O termo Artrite Idiopática Juvenil (AIJ) refere-se a um grupo de doenças relacionadas, cuja característica em comum é a artrite crônica, sendo a doença reumatológica mais comum entre crianças e adolescentes (RAVELLI; MARTINI, 2007).

A AIJ engloba todas as formas de artrite que acometem crianças com idade inferior a dezesseis anos com duração de mais de seis semanas, após terem sido excluídas todas outras causas de artrite tais como infecção, neoplasias, traumas ou outras doenças reumáticas (RAVELLI; MARTINI, 2007; PRAKKEN *et al.*, 2011; MILOJEVIC, 2012).

Estudos em países desenvolvidos identificam prevalências que variam de 20 a 86 por 100.000 habitantes e incidência anual entre 7 e 21 por 100.000 casos/ano em estudos populacionais americanos e de países do norte Europeu respectivamente. A faixa etária de maior incidência ocorre antes dos 6 anos de idade, e cerca de 30% desses pacientes chega à adolescência apresentando manifestações ativas da doença (RAVELLI; MARTINI, 2007; PETTY *et al.*, 2004).

2.1.1 Classificação

Diferentes classificações são utilizadas para identificar os subgrupos de artrite crônica na infância, no entanto a mais recente foi a proposta pela ILAR (*International League of Associations for Rheumatology*) (PETTY *et al.*, 1998).

A classificação da AIJ é baseada em suas manifestações clínicas articulares e extra-articulares e achados laboratoriais nos primeiros seis meses de doença e com início antes dos dezesseis anos de idade (KAHN, 2013). Esses subtipos foram estabelecidos segundo a classificação da ILAR e compreendem sete subtipos: sistêmico, oligoartrite, poliartrite fator reumatoide (FR) positivo e FR negativo, artrite relacionada à entesite (ERA), artrite psoriásica e outras (PETTY *et al.*, 1998; PETTY *et al.*, 2004).

Essa nova classificação teve como princípio identificar os subtipos homogêneos de AIJ e permitir o desenvolvimento de pesquisas em diferentes centros, relacionadas à epidemiologia, patogênese, terapêutica e evolução dos pacientes (KAHN, 2013; RAVELLI; MARTINI, 2007) (Tabela 1). Cada um desses subtipos apresenta características clínicas, epidemiológicas e evolutivas distintas, que serão descritas resumidamente a seguir (RAVELLI; MARTINI, 2007; DANNECKER; QUARTIER, 2009; KAHN, 2013).

Tabela 1 – Classificação da Artrite Idiopática Juvenil proposta em 1997 (Durban)

Artrite sistêmica
Poliartrite com fator reumatoide positivo
Poliartrite com fator reumatoide negativo
Oligoartrite persistente
Oligoartrite estendida
Artrite psoriásica
Artrite associada à entesite
Artrite indiferenciada

Fonte: Petty *et al.*, 1998.

A. AIJ oligoarticular

Afeta de uma a quatro articulações nos primeiros seis meses de doença. Esse subtipo pode ser dividido em oligoartrite persistente, quando a artrite persiste em até quatro articulações; e estendida, quando, após os seis primeiros meses, a criança apresenta cinco ou mais articulações envolvidas. Essa é uma forma peculiar às crianças, não vista em adultos, e caracterizada por artrite assimétrica, iniciando-se cedo na infância, em geral antes dos seis anos de idade, principalmente em meninas, com alta frequência de fator antinuclear (FAN) positivo e risco de uveíte anterior. As grandes articulações dos membros inferiores são as mais acometidas, principalmente os joelhos. (RAVELLI; MARTINI, 2007; DANNECKER; QUARTIER, 2009; KAHN, 2013).

B. AIJ poliarticular fator reumatoide (FR) negativo

Caracteriza-se pela presença de artrite em cinco ou mais articulações durante os seis primeiros meses de doença na ausência de FR. Constitui-se de um grupo mais heterogêneo de doença. Acomete cerca de 20% a 30% das crianças com AIJ em qualquer idade, com dois picos de incidência, o primeiro entre dois e três anos e o outro na pré-adolescência, com predomínio do sexo feminino. A artrite em geral é simétrica, afetando principalmente cotovelos, punhos, carpos, quadris, joelhos, tornozelos e tarsos. Raramente apresentam anticorpos antinucleares positivos. Pode ocorrer uveíte anterior, embora com menor frequência do que no subtipo oligoarticular. Algumas vezes pode evoluir para artrite erosiva, mas usualmente o prognóstico articular é melhor do que naquelas crianças com FR positivo. (RAVELLI; MARTINI, 2007; DANNECKER; QUARTIER, 2009; KAHN, 2013).

C. AIJ poliarticular FR positivo

É o subtipo que afeta cinco ou mais articulações nos primeiros seis meses de doença com a presença do FR positivo da classe IgM, cuja positividade deve ser comprovada em duas ocasiões com um intervalo de três meses. Esse subtipo corresponde a entre 5% e 12% das AIJs, inicia-se na pré-puberdade ou durante a puberdade, acometendo mais as meninas, sendo semelhante à artrite reumatoide FR (+) do adulto. A artrite é, geralmente, simétrica de pequenas e grandes articulações. Os nódulos subcutâneos, o frequente comprometimento da coluna cervical e da articulação temporomandibular e a rápida progressão para deformidades são características desse subtipo. O quadro articular é com frequência agressivo e bastante doloroso, podendo evoluir para uma incapacidade funcional, com repercussões importantes para a qualidade de vida da adolescente e de seus familiares. (RAVELLI; MARTINI, 2007; DANNECKER; QUARTIER, 2009; KAHN, 2013).

D. AIJ sistêmica

Esse subtipo difere dos demais, pois caracteriza-se por manifestações extra-articulares, tais como, febre, rash cutâneo, linfadenomegalias, hepatoesplenomegalia e serosite. A artrite poderá aparecer durante a evolução do quadro, após semanas ou meses do início da doença, sendo em geral poliarticular, embora também possa ocorrer artrite oligoarticular assimétrica. A febre, geralmente alta, pode ocorrer a qualquer hora do dia, mas o quadro usual é de um ou dois picos, um pela manhã e o outro no final da tarde ou início da noite, muitas vezes acompanhada de um exantema evanescente, caracterizado por máculas não pruriginosas no tronco e na região proximal das extremidades. A febre tem duração de duas a três semanas, constituindo-se uma das possíveis causas de febre de origem obscura. Esse subtipo ocorre em 4% a 17% das

crianças com AIJ, sem predomínio de sexo ou faixa etária, podendo inclusive manifestar-se no primeiro ano de vida. Seu curso é variável, e os preditores de mau prognóstico incluem: idade menor de seis anos; duração da doença maior do que cinco anos; persistência das manifestações sistêmicas como febre prolongada e necessidade contínua do tratamento com corticosteroide, e plaquetose persistente. (RAVELLI; MARTINI, 2007; DANNECKER; QUARTIER, 2009; KAHN, 2013).

E. Artrite relacionada à entesite

Acomete principalmente meninos maiores de seis anos de idade e se caracteriza pela associação de artrite com entesite. Há forte associação com a presença de HLA-B 27 e história familiar de espondiloartropatia. Entesite consiste na inflamação dolorosa nos pontos de inserção de tendões e ligamentos aos ossos, sendo os locais mais comuns a inserção do tendão de Aquiles no calcâneo, a fáschia plantar na área do tarso e periarticular no joelho. Em geral a artrite é leve e remitente; a metade das crianças desenvolve oligoartrite, enquanto outros apresentam comprometimento de articulações sacroilíacas e da coluna vertebral, com um quadro sugestivo de espondilite anquilosante. A uveíte, quando ocorre nesses casos, é geralmente aguda, sintomática e autolimitada, apresentando na maioria das vezes boa resposta ao tratamento. (RAVELLI; MARTINI, 2007; DANNECKER; QUARTIER, 2009; KAHN, 2013).

F. Artrite psoriásica

É diagnosticada pelos critérios do ILAR pela presença simultânea de artrite e de manifestações cutâneas típicas de psoríase ou, se essas não estiverem presentes, a presença de artrite associada a pelo menos dois dos seguintes achados: história familiar de psoríase em parentes do primeiro grau (pai, mãe ou irmãos); dactilite e alterações

ungueais. O quadro articular caracteriza-se pelo comprometimento de joelhos, tornozelos e pequenas articulações das mãos e dos pés. (RAVELLI; MARTINI, 2007; DANNECKER; QUARTIER, 2009; KAHN, 2013).

G. Artrite indiferenciada

Nesse grupo estão incluídos os pacientes que não preenchem os critérios de inclusão de nenhum dos outros subtipos ou aqueles que preenchem critérios de inclusão para mais de um tipo. (RAVELLI; MARTINI, 2007; DANNECKER; QUARTIER, 2009; KAHN, 2013).

2.1.2 Etiopatogênese

Vários estudos tentam elucidar os fatores desencadeantes do processo autoimune e os mecanismos patogênicos iniciais na AIJ. Inúmeros fatores causais têm sido citados, porém não existe consenso entre os pesquisadores sobre essa relação. As hipóteses atuais incluem infecções, trauma e estresse, além de predisposição genética, como possíveis fatores que poderiam desencadear a cascata de eventos observada na AIJ (DANNECKER; QUARTIER, 2009). Observa-se que é uma doença heterogênea, mas a inflamação articular é um achado comum, o que faz com que se acredite que pode haver uma sobreposição genética entre os subtipos. (PRAKKEN; ALBANI; MARTINI, 2011). Um achado importante relacionado à predisposição genética é a existência de alguns tipos de antígenos leucocitários humanos (HLA), tais como o HLA-B27 relacionado à entesite e o HLA DR4 associado à AIJ sistêmica e poliarticular. Prahalad *et al.* observaram que a prevalência de autoimunidade é mais elevada em familiares de pacientes com AIJ (PRAHALAD *et al.*, 2002).

Assim, um indivíduo geneticamente suscetível pode desenvolver uma resposta nociva e não controlada frente à exposição a um agente desconhecido, tal como uma infecção ou imunização, que têm sido considerados importantes gatilhos para a produção de autoantígenos que podem contribuir para o desenvolvimento da AIJ (MAKAY *et al.*, 2013).

As imunidades celular e humoral contribuem para a patogênese da AIJ, como pode ser comprovado pela presença de células T CD4 no líquido sinovial, além de macrófagos e células dendríticas (BORCHERS *et al.*, 2006). As anormalidades da imunidade humoral incluem o aumento da presença de autoanticorpos, especialmente anticorpos antinucleares (AAN). Os linfócitos T desempenham um importante papel nos mecanismos inflamatórios da AIJ, liberando citocinas pró-inflamatórias, tais como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina 6 (IL-6) e interleucina 1 (IL-1). Essas citocinas têm papel fundamental na inflamação crônica e na destruição da articulação, constituindo-se em alvo de novas formas de tratamento (PRAKKEN *et al.*, 2011; MAKAY *et al.*, 2013; KASAPCOPUR; BARUT, 2015).

2.1.3 Tratamento

Até alguns anos atrás as crianças com AIJ enfrentavam uma vida de dor, incapacidades físicas, déficit de crescimento e perda de visão por iridociclite crônica. Na atualidade, a compreensão do papel das citocinas e outros mediadores inflamatórios proporcionaram novos alvos no tratamento das doenças reumatológicas, incluindo a AIJ (DUECKERS *et al.*, 2012; STOLL; CRON, 2014).

Os objetivos do tratamento são indução da remissão e redução da dor e do sofrimento da criança, preservação e restabelecimento da função articular e prevenção

de deformidades. A longo prazo, visa a minimizar os parafiteiros, tanto do tratamento como da própria doença, promover o crescimento e desenvolvimento adequados, buscando a reabilitação física. O tipo de doença, sua gravidade e evolução são fatores determinantes na escolha das medidas a serem aplicadas, pesando-se sempre riscos e benefícios (KASAPCOPUR; BARUT, 2015).

Os glicocorticoides e anti-inflamatórios não esteroides atualmente são utilizados como temporizadores enquanto se aguarda o efeito das drogas antirreumáticas modificadoras da doença (DMARDs) ou podem ser usados como coadjuvantes no tratamento. As DMARDs representam a principal etapa no tratamento da AIJ, entre elas o metotrexate continua ser o tratamento de primeira linha para a maioria das crianças com AIJ devido à sua segurança, aos poucos efeitos colaterais e à eficácia no tratamento da artrite; além dele a sulfassalazina e a leflunomida também podem ser opções em alguns casos selecionados (STOLL; CRON, 2014).

Os medicamentos biológicos têm sido utilizados com sucesso em crianças nos últimos quinze anos, tendo, o seu uso, reduzido a frequência de sequelas e obtido a supressão do processo inflamatório. Os inibidores do TNF foram os primeiros medicamentos biológicos utilizados na população pediátrica e têm mostrado um enorme benefício em crianças com AIJ poliarticular, na artrite psoriásica e na artrite relacionada à entesite. Novos estudos têm mostrado boa resposta ao uso de abatacept (inibidor da ativação dos linfócitos T) e tocilizumabe (inibidor da IL-6) na AIJ poliarticular refratária aos DMARDs e anti-TNFs (PRAKKEN *et al.*, 2011; DUECKERS *et al.*, 2012). Em uma revisão sistemática recentemente publicada, Tarp *et al.* observaram que o canakinumabe (inibidor da IL-1) e tocilizumabe foram os medicamentos biológicos

mais efetivos e com menores efeitos colaterais no tratamento da AIJ sistêmica (TARP *et al.*, 2015).

O tratamento da AIJ deve ser multidisciplinar com acompanhamento com reumatologista pediátrico, oftalmologista, fisioterapeuta, ortopedista e psiquiatra. A AIJ é uma doença com evolução crônica, e, mesmo com estes avanços no tratamento, muitos pacientes ainda entram na vida adulta com doença ativa em curso.

2.2 O papel da inflamação no crescimento em crianças com AIJ

O crescimento durante a puberdade é dependente das relações entre o eixo do hormônio do crescimento (GH) e o fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1), hormônios gonadotrópicos (FSH, LH), testosterona, estrogênio e insulina. Os principais estímulos para os efeitos anabólicos vistos durante a puberdade são a combinação da elevação simultânea desses hormônios, que podem ser alterados por vários fatores, tais como composição corporal, doenças concomitantes e fatores genéticos. As concentrações de GH tendem a ser baixas no período pré-puberal e aumentam durante a puberdade, diminuindo na vida adulta, mostrando a relação entre puberdade e crescimento (PERRY *et al.*, 2008).

A maioria dos efeitos relacionados ao GH são mediados por meio das ações do IGF-1, secretado pelo fígado e que circula ligado a proteínas (IGFBPs). Essas proteínas ligadas ao IGF-1 têm importantes funções na regulação do eixo GH-IGF1 por prolongar a meia vida do IGF-1. O IGF-1 apresenta muitas ações metabólicas, porém a principal delas é o aumento do comprimento dos ossos longos e regulação da placa de crescimento, com proliferação dos condrócitos, maturação, hipertrofia, síntese e degradação da matriz óssea (JONES; CLEMMONS, 1995; GIANNINI *et al.*, 2014).

Nos últimos anos, estudos têm mostrado o efeito das citocinas, exercendo influências no sistema reprodutivo, no metabolismo energético e no osso, além do seu já conhecido papel sobre o sistema imunológico. As citocinas pró-inflamatórias, tais como IL-1 β , TNF- α , IL-6, podem agir individualmente ou em combinação, afetando o crescimento e o desenvolvimento de crianças e adolescentes (MACRAE *et al.*, 2006; WONG *et al.*, 2008; SEDERQUIST *et al.*, 2014). Os elevados níveis de citocinas pró-inflamatórias na circulação podem reduzir a absorção de calorias e o anabolismo, assim como promover catabolismo proteico (SEDERQUIST *et al.*, 2014).

Estudos em ratos transgênicos expostos a altos níveis de IL-6 circulante mostraram que esses animais apresentavam uma redução de 30% a 50% do crescimento longitudinal, apresentando baixos níveis de IGF-1 e IGFBP-3 quando comparados aos controles (DE BENEDETTI *et al.*, 2001). Ballinger *et al.*, em um estudo com ratos apresentando colite induzida, observaram que, embora a suplementação nutricional tenha restabelecido o ganho de peso, o processo inflamatório contribuiu para 30% a 40% do retardo do crescimento nesses animais. Nesse estudo, os autores encontraram uma correlação negativa entre os níveis de GH no plasma e os níveis de IGF-1, sugerindo que a inflamação induza resistência do hepatócito à estimulação do GH (BALLINGER *et al.*, 2000).

Alguns estudos demonstraram mecanismos que levam à redução das concentrações do IGF-1, ocasionando retardo de crescimento:

- Aumento da depuração plasmática devido a proteólise da IGFBP-3 durante a inflamação (DE BENEDETTI *et al.*, 2001).

- Resistência ao GH, como consequência da inflamação e desnutrição mediada por diminuição no número de receptores de GH nos hepatócitos (BALLINGER *et al.*, 2000).

- Influência do tratamento com glicocorticoides na secreção de GH e a bioatividade do IGF-1 através do receptor de IGF-1 ou das IGFBP nos tecidos-alvo (LUI; BARON, 2011).

Além dos seus efeitos sistêmicos, as citocinas podem agir diretamente na placa de crescimento, alterando a condrogênese. Tais efeitos podem apresentar vários graus de reversibilidade, dependendo da intensidade e duração da exposição (SIMON, 2010).

Sabe-se que a AIJ é uma doença na qual ocorrem estímulos de células T produtoras de quimiocinas e citocinas, tanto sistemicamente como no tecido sinovial, sendo as mais importantes a TNF- α , IL-1 e IL-6, todas citocinas implicadas no crescimento. Vários estudos têm demonstrado a ocorrência de retardo do crescimento nas crianças com AIJ, e sua causa é multifatorial, estando diretamente relacionada a fatores como atividade inflamatória persistente, desnutrição e tratamento com glicocorticoides (CHAUD *et al.*, 2003; UMLAWSKA; PRUSEK-DUDKIEWICZ, 2010; BECHTOLD; ROTH, 2009). Observa-se que, entre as citocinas envolvidas com o retardo do crescimento, a IL-6 tem um importante papel, pois reduz a secreção do hormônio do crescimento na hipófise e age diretamente na placa de crescimento nos ossos longos (DE BENEDETTI *et al.*, 2001; SOUZA *et al.*, 2008).

Wong *et al.* demonstraram que crianças com AIJ, mesmo tendo retardo de crescimento leve, apresentaram concentrações variáveis de citocinas inflamatórias, tanto no líquido sinovial como no plasma durante atividade da artrite e mostraram níveis

séricos diminuídos de IGF-1 e IGFBP. Nesse estudo, os autores também mostraram uma associação entre os níveis de IL5 e IL-15 e baixa estatura (WONG *et al.*, 2008).

Souza *et al.* realizaram a avaliação da velocidade de crescimento de 79 crianças com AIJ e observaram que 25% desses pacientes tinham um crescimento menor do que dois desvios-padrão da média para a idade, o qual estava negativamente correlacionado com marcadores inflamatórios, como a proteína C reativa e a hemossedimentação e com níveis séricos elevados de IL-6. Na análise multivariada, os autores observaram que os níveis de IL-6 foram o melhor preditor de déficit de crescimento nesses pacientes (SOUZA *et al.*, 2008a).

Em pacientes com AIJ sistêmica, a inibição do crescimento linear é observada nos períodos de atividade da doença, havendo uma recuperação do crescimento nos períodos de remissão (SIMON *et al.*, 2002a). Polito *et al.* avaliaram 58 pacientes com AIJ que nunca tinham recebido glicocorticoide e verificou supressão do crescimento nos subtipos poliarticular e sistêmico. Os pacientes com maior tempo de doença, que iniciaram a AIJ em idade puberal e com maior gravidade apresentaram maior risco de déficit de altura (POLITO *et al.*, 1997).

Um dos tratamentos para controle da inflamação é a utilização de glicocorticoides. O uso crônico ou em doses elevadas desse medicamento pode inibir o crescimento longitudinal por uma ação direta no osso e local, na placa de crescimento ósseo. Essa desaceleração do crescimento envolve a inibição da proliferação dos condrócitos e hipertrofia e secreção da matriz cartilaginosa (NILSSON *et al.*, 2005; LUI; BARON, 2011). Seus efeitos locais na placa de crescimento podem ser mediados em parte por alterações no eixo GH- IGF-1. A administração de pequenas doses de corticosteroides a roedores reduz a expressão do IGF-1 na placa de crescimento. *In*

in vitro, o glicocorticoide suprime a expressão do receptor GH em culturas de condrócitos da placa de crescimento de ratos, enquanto a expressão do IGF-1 não é afetada (NILSSON *et al.*, 2005).

A suspensão do uso de glicocorticoide é seguida por uma recuperação, também chamada *catch up* do crescimento, que ocorre porque a diminuição da proliferação celular durante o tempo de tratamento conserva a capacidade proliferativa dos condrócitos, retardando assim o desenvolvimento da placa senescente. Após a descontinuação do tratamento, a placa torna-se mais senescente do que o esperado e, portanto, apresenta uma maior velocidade de crescimento por um período mais longo do que o previsto para a idade, resultando na recuperação do crescimento. O termo “senescência” tem sido utilizado para descrever o processo intrínseco que envolve o declínio da função e a celularidade da placa (NILSSON *et al.*, 2005; LUI; BARON, 2011; LUI *et al.*, 2011).

Umlawska e Krzyzanowska estudaram 71 crianças com AIJ em remissão e observaram que o crescimento foi interrompido somente naquelas que estavam recebendo glicocorticoides há mais de um ano, enquanto as demais apresentaram recuperação da curva de crescimento (UMLAWSKA; KRZYZANOWSKA, 2009).

O subtipo de AIJ também representa um importante fator de risco para o crescimento, sendo os subtipos poliarticular e sistêmico os mais afetados. Em um estudo longitudinal, com 67 crianças dos cinco aos 18 anos, Liem *et al.* encontraram um declínio progressivo na velocidade de crescimento no grupo de crianças com AIJ sistêmica. No grupo poliarticular, no entanto, houve declínio nos primeiros cinco anos de acompanhamento, retornando ao normal após a estabilização da doença (LIEM; ROSENBERG, 2003).

Assim, observamos a importância do envolvimento da atividade inflamatória, em particular das citocinas pró-inflamatórias, agindo individualmente ou em combinação, causando retardo no crescimento. A melhora na estratégia terapêutica, com a descoberta de novos inibidores das citocinas, tem tido um papel importante na recuperação do crescimento nas crianças e adolescentes com AIJ (TYNJÄLÄ *et al.*, 2006; DE BENEDETTI *et al.*, 2015; KEARSLEY-FLEET *et al.*, 2015).

2.3 Puberdade

2.3.1 Puberdade normal

A puberdade é um período de transição entre a infância e a vida adulta, uma fase extremamente importante no desenvolvimento físico e psicossocial do ser humano. Constitui-se de um período relativamente curto, de cerca de dois a quatro anos de duração, na qual ocorrem modificações no crescimento e desenvolvimento que culminam com a maturação sexual e a capacidade reprodutiva. As alterações na evolução normal dessa fase podem gerar grande ansiedade nos adolescentes e em seus familiares. (BROOK, 1999)

O sinal de início da resposta hipotalâmica que desencadeia a puberdade é possivelmente dependente de um certo número de redes neurais, metabólicas e endócrinas, todas influenciadas por fatores de crescimento puberal, que agem independente, sinérgica ou antagonicamente para regular as vias anabólicas, modificando a trajetória do crescimento e composição corporal que se inicia na adolescência em direção à idade adulta. Essas transformações somáticas, que ocorrem na adolescência, têm caráter universal, ou seja, representam um fenômeno comum a todos os indivíduos nessa fase da vida, e estão relacionadas a fatores genéticos,

ambientais e geográficos (PATTON; VINER, 2007; VILLANUEVA; ARGENTE, 2014).

O eixo reprodutor apresenta modificações importantes durante a vida fetal, infância e adolescência. No recém-nascido, o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HHG) é ativo, mas durante a infância entra em um estado de repouso. A puberdade inicia-se com a ativação do eixo HHG. Embora ainda persistam dúvidas sobre a complexa dinâmica da ativação puberal, sabe-se que esse momento se inicia quando os neurônios hipotalâmicos passam a secretar, de uma maneira pulsátil bastante específica, o hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH). A secreção desse resulta na consequente liberação, também pulsátil, das gonadotropinas hipofisárias, o hormônio luteinizante (LH) e o folículo-estimulante (FSH). Isso ocorre inicialmente durante o sono e, mais tardiamente, estabelece-se em ciclo circadiano (DIVALL; RADOVICK, 2009a).

Nas meninas, o LH induz a produção de androstenediona nas células tecais do ovário, enquanto o FSH estimula a enzima aromatase nas células foliculares a produzirem o estradiol. O aumento do estradiol sérico é o maior fator de estirão puberal, devido à sua influência no osso e na fusão da epífise. A liberação pulsátil do GnRH começa antes dos sinais físicos da puberdade (NEBESIO; EUGSTER, 2007; DIVALL; RADOVICK, 2008).

A puberdade pode ser dividida em dois eventos principais e independentes, a adrenarca e a gonadarca (BROOK, 1999; DIVALL; RADOVICK, 2008).

A **adrenarca** consiste no aumento das secreções de androgênios adrenais (DHEA – deidroepiandrosterona), ocorrendo em resposta à estimulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), quando a idade óssea atinge seis a oito anos. Suas

manifestações clínicas são o aparecimento dos pelos pubianos e axilares e aumento da secreção glandular apócrina (desenvolvimento de acne e odor axilar). Esse fenômeno precede a gonadarca em cerca de dois anos. Os níveis de LH e de FSH vão aumentando progressivamente. A adrenerca pode ser avaliada pela dosagem de DHEA ou de sua forma sulfatada DHEA-S e pela de-androstenediona (DIVALL; RADOVICK, 2009a).

A **gonadarca** tem início ainda na fase pré-puberal e consiste no aumento da resposta hipofisária ao GnRH e da secreção de LH hipofisário, significativamente mais elevada durante o sono. Após uma fase de menor sensibilidade hipotálamo-hipofisária aos estrogênios, ocorre a evolução puberal, expressa clinicamente pelo desenvolvimento genital e das mamas nas meninas. Esse fenômeno é o responsável pela ovulação das meninas. Os marcadores desse processo são as gonadotrofinas, o LH e o FSH e os esteroides sexuais (DIVALL; RADOVICK, 2009a).

O estradiol comporta-se como melhor modulador da secreção de GH do que a testosterona, assim as meninas iniciam o desenvolvimento do crescimento em altura mais rapidamente do que os meninos, mas esse é o único evento puberal claramente diferente entre os sexos (BROOK, 1999).

As diferentes fases do desenvolvimento puberal podem ser avaliadas por meio da classificação de Tanner, que acompanha a maturação sexual através de estágios de 1 a 5 em relação ao desenvolvimento das mamas (M) e pelos (P) no sexo feminino e genitália (G) e pelos (P) no sexo masculino. No sexo feminino, a primeira manifestação de puberdade é o aparecimento do broto mamário, que ocorre em torno dos nove aos onze anos de idade. O evento pubertário marcante no sexo feminino é a ocorrência da menarca em torno dos treze aos quinze anos (TANNER; WHITEHOUSE, 1976) (Tabela 2). A progressão do estágio de Tanner 2 para o 3 é marcada pelo aumento na

amplitude dos pulsos de LH e pelo aumento dos níveis de estradiol. Avançando para o estágio 4, os níveis de liberação de gonadotropinas não são diferentes, porém os de estradiol continuam a elevar-se (BOSWELL, 2014).

Tabela 2 – Estadiamento de Tanner

Desenvolvimento mamário

M₁ Mamas pré-adolescentes. Somente elevação das papilas sem a existência de tecido mamário palpável.

M₂ Presença de um broto mamário que provocará a elevação da mama e da papila. Aumento do diâmetro da aréola.

M₃ Continuação do aumento da mama, ainda de pequeno volume. A aréola e a mama não apresentam separação dos seus contornos.

M₄ Volume da mama semelhante ao do adulto, observando-se a projeção da aréola e da papila formando uma elevação acima do nível da mama.

M₅ Estágio de adulto. Projeção apenas da papila, em virtude do retorno da aréola para o contorno geral da mama.

Desenvolvimento dos pelos pubianos

P₁ Pelos pubianos ausentes.

P₂ Crescimento esparsos de pelos longos, finos, discretamente pigmentados, lisos ou discretamente encaracolados, ao longo dos grandes lábios.

P₃ Pelos pubianos mais pigmentados, mais espessos e mais encaracolados, estendendo-se na sínfise pubiana, em pequena quantidade.

P₄ Pelos do tipo adulto porém em quantidade ainda menor do que no adulto, não atingindo a superfície interna da coxa.

P₅ Pelos adultos em tipo e quantidade, atingindo a superfície interna da coxa. Podem eventualmente desenvolver-se acima da sínfise, constituindo o estágio P₆.

A menarca ocorre perto do estágio 4, após cerca de um ano de aumento da produção diária de estradiol. Os níveis elevados de estradiol nessa etapa do desenvolvimento podem exercer *feedback* negativo no eixo, para suprimi-lo, conduzindo os níveis de estrogênio cíclico, ocorrendo sangramento uterino. Os ciclos

menstruais após a menarca são inicialmente anovulatórios, pois os picos de LH em resposta aos níveis de estradiol surgem somente mais tarde na puberdade (MESSINIS, 2006). A menarca é um evento tardio no desenvolvimento puberal, é o indicador da maturidade sexual. Ocorre tipicamente durante a fase de desaceleração do crescimento linear, isto é, seis a doze meses após o pico máximo de crescimento e em média 2,5 anos após o início da puberdade. Na maioria das culturas, considera-se a menarca como marco do desenvolvimento e crescimento (LOURENÇO; BRUNI QUEIROZ, 2010).

Dessa forma, a puberdade normal consiste numa progressão em uma sequência ordenada de processos que se prolongam por um período médio de 4,5 anos (dois a seis anos), ao fim do qual a menina se tornará biologicamente adulta (BOSWELL, 2014). Concluindo, a sequência de eventos inicia-se pelo crescimento somático acelerado seguido de maturação dos caracteres sexuais primários (gônadas e genitais) com o aparecimento dos caracteres sexuais secundários e finaliza com a menarca.

2.3.2 Puberdade tardia na AIJ e outras doenças crônicas

A idade cronológica prevista para o aparecimento das características sexuais secundárias está baseada em dados estatísticos da normalidade. Não há uma definição internacionalmente aceita a respeito de puberdade tardia, mas costuma-se relacioná-la ao atraso no desenvolvimento puberal de dois desvios-padrão acima da média de idade de ocorrência de puberdade da população geral de uma área geográfica. O diagnóstico das desordens puberais necessita diferenciar entre aquelas patológicas e as variantes normais tanto de puberdade precoce como tardia (ARGENTE, 1999; TRAGGIAI; STANHOPE, 2002; DIVALL; RADOVICK, 2008).

Em termos práticos, considera-se como atraso puberal a idade cronológica de catorze anos para os meninos (volume testicular menor que 4cm³) e de treze anos para as meninas (atraso na telarca). Nessas pacientes, o crescimento pode ser marcadamente inferior ao normal para a idade, e a altura final pode ser menor (TRAGGIAI; STANHOPE, 2003). Os dados obtidos na população brasileira por Colli *et al.* consideram como referencial feminino para delimitar o que se define como puberdade atrasada a idade de treze anos para a telarca, catorze anos para a pubarca e dezesseis anos para a menarca (COLLI, 1986).

Podemos também definir atraso puberal como o atraso no tempo total para a aquisição da maturação sexual, sendo, nas meninas, necessários $2,4 \pm 1,1$ (média e DP) anos desde o início do aparecimento do broto mamário até a menarca. Se esse tempo é superior a dois desvios-padrão, também podemos considerar como atraso puberal (POZO; ARGENTE, 2002; TRAGGIAI; STANHOPE, 2002).

As doenças crônicas na infância resultarão em atraso na aquisição dos marcos puberais, sobretudo se iniciarem durante o período pré-puberal, ou se forem de duração e intensidade suficientes que possam levar à desnutrição crônica e intensa (POZO; ARGENTE, 2002; TRAGGIAI; STANHOPE, 2002; THÉBAUT *et al.*, 2013). Suas causas podem ser subdivididas em dois grupos: os efeitos da própria doença, tais como desnutrição, inflamação, o não funcionamento de um órgão (por exemplo, insuficiência renal crônica); e os efeitos do tratamento, tais como uso de glicocorticoide ou de quimioterapia (SIMON, 2002).

O estado nutricional durante a infância e o início da puberdade tem um papel importante no desenvolvimento, sendo a desnutrição a maior causa de atraso puberal. Suas causas podem ser pobreza, restrição alimentar autoinduzida, má absorção

gastrointestinal ou doenças crônicas. Esses pacientes apresentarão atraso de início e de evolução da puberdade e redução do estirão puberal (SOLIMAN *et al.*, 2014).

A insuficiência do aporte nutricional devido à diminuição do apetite, má absorção dos alimentos ou dificuldades de deglutição, aumento do gasto energético relacionado à própria doença, produção de citocinas nas fases ativas de doenças inflamatórias, como AIJ, FC ou doença de Crohn, pode afetar o eixo GH-IGF-1 e a secreção de gonadotropinas. Além disso, o uso de medicamentos, principalmente os glicocorticoides, podem contribuir para o atraso puberal e o déficit de crescimento (SIMON, 2002; BOURNEZ *et al.*, 2012; SOLIMAN *et al.*, 2014; GIANNINI *et al.*, 2014).

Há alta incidência de atraso puberal e baixo crescimento na FC, os quais podem estar relacionados à desnutrição e à gravidade do acometimento pulmonar, que são fatores prognósticos para morbimortalidade (VANDERWEL; HARDIN, 2006; ARRIGO *et al.*, 2003). O atraso puberal pode ser explicado pelo fato de os pacientes com FC terem uma produção tardia e insuficiente dos hormônios sexuais, deficiência de ácidos graxos essenciais e da secreção da insulina e atraso na maturação do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal (PANESAR, 1999; UMŁAWSKA *et al.*, 2010; BOURNEZ *et al.*, 2012).

Tanto na Anorexia Nervosa como na desnutrição crônica, o achado que inicia o processo é a hipoinsulinemia. O aumento dos níveis do GH com o objetivo de acelerar a lipólise e a liberação de ácidos graxos e glicerol para serem utilizados como fonte de energia levam à sua resistência periférica, induzindo redução da síntese e liberação do IGF-1, implicando a diminuição da ação de *feedback* negativo do IGF-1 na secreção do GH. Além disso, a desnutrição leva à diminuição da leptina, a qual produz um efeito

inibitório no HHG. Os níveis basais de LH e FSH são significativamente mais baixos (POZO; ARGENTE, 2002; SOLIMAN *et al.*, 2014).

Em pacientes com IRC muitos fatores podem causar atraso puberal. Suas causas são multifatoriais: desnutrição, alterações no equilíbrio acidobásico e eletrolítico, osteodistrofia renal, disfunção hormonal, anemia (déficits de ferro e eritropoietina), e efeitos secundários do tratamento. A IRC pode interferir no eixo neuroreprodutivo em todos os níveis, diminuindo a secreção de LH e FSH retardando a maturação sexual. A puberdade é atrasada em média 2,5 anos, dependendo do início e da duração da IRC (LANE, 2005).

Os pacientes portadores de AIJ estão sujeitos a evoluírem com déficit de estatura e atraso na maturação sexual, que são secundários à presença e ao tempo de doença ativa, além do risco adicional causado pelo uso dos glicocorticoides. A atividade inflamatória importante e persistente, o baixo peso e o tratamento com glicocorticoides podem acarretar baixos níveis de IGF-1, com consequentes alterações na secreção de GH e de gonadotrofinas, resultando no atraso puberal (POZO; ARGENTE, 2002; SIMON, 2002; UMŁAWSKA; PRUSEK-DUDKIEWICZ, 2010).

Existem poucos estudos atualizados avaliando a maturação sexual em adolescentes com AIJ. Em 2013, Maher e Ali avaliaram a maturação sexual em meninas e meninos egípcios com AIJ e concluíram que as meninas do subtipo poliarticular apresentavam início do aparecimento do broto mamário (T2) e menarca mais tardia em relação aos subtipos oligoarticular e sistêmico (MAHER; ALI, 2013). Em outro estudo, avaliando maturação sexual em quarenta pacientes, sendo que dezoito eram do sexo feminino, El Badri *et al.* observaram 15% de atraso na maturação sexual nas meninas com AIJ, sendo o subtipo poliarticular e o tempo e dose de glicocorticoides os fatores

de risco para esse atraso (EL BADRI *et al.*, 2014). Um achado interessante dos dois estudos foi a observação de que a média de idade de início da puberdade no subtipo sistêmico foi significativamente menor em relação ao poliarticular e ao oligoarticular nos dois estudos. Os autores não apresentaram explicação para tal ocorrência.

Rusconi *et al.* avaliaram um grupo de 87 meninas italianas com relação à idade da menarca e estatura nesse período e verificaram que as meninas com AIJ sistêmica em uso de glicocorticoide apresentaram idade da menarca mais tardia e menor estatura em relação às meninas dos outros subtipos, enquanto as meninas com AIJ oligoarticular apresentaram idade da menarca e estatura semelhante à da população italiana (RUSCONI *et al.*, 2003).

Outros estudos, como o de Umlawska e Krzyzanowska com adolescentes polonesas portadoras de AIJ, com a doença em remissão, não observaram diferença na idade da menarca em relação à população geral (UMLAWSKA; KRZYZANOWSKA, 2009). Ostensen *et al.*, avaliando a função reprodutiva de mulheres que apresentaram AIJ na infância e adolescência, também não observaram atraso na idade da menarca em relação à população em geral (OSTENSEN *et al.*, 2000). Em um estudo com uma pequena amostra de meninas marroquinas também não foi observada diferença na idade da menarca em relação aos controles (EL BADRI *et al.*, 2014).

2.4 Avaliação do crescimento e da puberdade

O crescimento e o desenvolvimento da criança são os principais indicadores de suas condições de saúde, por isso o Ministério da Saúde prioriza seu acompanhamento por todos os profissionais que cuidam da saúde de crianças, buscando detectar precocemente alterações no crescimento e desenvolvimento para evitar complicações

(BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO BÁSICA, 2011).

O crescimento pode ser considerado o aumento do tamanho corporal, o qual cessa após a finalização da maturação sexual e a aquisição da altura adulta. Para avaliá-lo é necessário realizar a mensuração e o acompanhamento das medidas antropométricas. Os índices antropométricos mais utilizados e mundialmente reconhecidos são a relação peso para idade (P/I) – que é o índice antropométrico mais utilizado para avaliação de baixo peso –, a relação estatura para idade (E/I) – índice que expressa o crescimento linear da criança e é considerado o melhor índice para avaliações das situações adversas sobre o crescimento da criança – e o índice de massa corporal para a idade (IMC) – que avalia a relação entre o peso da criança e o quadrado da estatura (DE ONIS, 2008).

A avaliação diagnóstica do atraso da puberdade deve incluir história familiar e pessoal detalhada, exame físico completo, avaliação dos parâmetros físicos da maturação sexual, medidas dos parâmetros hematológicos e bioquímicos, gonadotropinas, prolactina, hormônio tireóideo, esteroides sexuais e hormônio do crescimento. A avaliação da idade óssea é realizada por meio de radiografias de mãos e punho. A US da pelve por via abdominal é um método de imagem que pode ser utilizado na avaliação puberal (MUSHTAQ; WALES, 2007; PALMERT; DUNKEL, 2012).

A idade cronológica adequada para o aparecimento das características sexuais secundárias está baseada em dados de normalidade (TANNER; WHITEHOUSE, 1976). O estadiamento de Tanner é um método que avalia a sequência de evolução das características sexuais secundárias e foi desenvolvido por Marshal e Tanner em 1969,

sendo o sistema de avaliação física da puberdade mundialmente aceito. Nas meninas o aparecimento do broto mamário (M2) marca o início do desenvolvimento puberal (MARSHALL; TANNER, 1969; TANNER; WHITEHOUSE, 1976).

As dosagens plasmáticas de gonadotropinas hipofisárias representam o ponto inicial na avaliação hormonal dos pacientes com retardo puberal. O estradiol é o principal hormônio esteroide secretado pelo ovário. Entre os oito e os doze anos, as concentrações plasmáticas de estradiol elevam-se progressivamente, atingindo o nível de adulto no período da menarca. Nas crianças com atraso puberal, os níveis séricos de LH e FSH podem estar diminuídos. As medidas de IGF-1 podem ser úteis para mensurar o crescimento dessas crianças, devendo ser avaliados juntamente com a idade óssea (ARGENTE, 1999; MUSHTAQ; WALES, 2007).

As medidas do útero, dos ovários e do índice de pulsatilidade (IP) das artérias uterinas podem ser obtidas por meio da US pélvica por via abdominal, mostrando-se um exame de baixo custo, não invasivo e acurado para avaliação de crianças e adolescentes em fase do crescimento puberal (HOLM *et al.*, 1999; BATTAGLIA *et al.*, 2002). Estudos mostram que a evolução do tamanho do útero e dos ovários observado na US pélvica está diretamente relacionada ao aumento da idade e aos estágios de Tanner (ERSEN *et al.*, 2012a; HOLM *et al.*, 1995; ASĂVOAIE *et al.*, 2014; ORBAK *et al.*, 1998).

A estimulação das gonadotropinas produzem alterações fisiológicas observadas na US relacionada, como aumento do volume uterino, da espessura do endométrio e o alargamento dos ovários e desenvolvimento de cistos foliculares, que podem iniciar-se antes do aparecimento do broto mamário e prolongam-se até a menarca (ORBAK *et al.*, 1998; ERSEN *et al.*, 2012b). O volume do útero mantém-se estável durante a infância e

sob estímulo do estrogênio, em torno dos sete anos, sofre um aumento progressivo de seu tamanho, de cinco a seis vezes até o final da puberdade (HOLM *et al.*, 1999; ORBAK *et al.*, 1998; ERSEN *et al.*, 2012).

A medida do Doppler das artérias uterinas também é um parâmetro útil para avaliar a evolução da puberdade. A complacência dos vasos é expressa por meio do índice de pulsatilidade (IP) das artérias uterinas e reflete a resistência do fluxo distal ao ponto de medida do vaso (LAURSEN *et al.*, 1996a). Laursen *et al.* (LAURSEN *et al.*, 1996a) e Ziereisen *et al.* (ZIEREISEN *et al.*, 2001) observaram que esse aumento da velocidade de fluxo reflete o aumento do fluxo dos hormônios gonadais, em especial o estrogênio, durante a puberdade.

3 JUSTIFICATIVA

A maturação sexual nas crianças com AIJ necessita ser estudada por algumas razões importantes: primeiro, não está claramente estabelecido se ela ocorre de modo diferente nessa população em relação às crianças híginas; segundo, são pouco conhecidas as inter-relações entre a maturação sexual nas crianças com AIJ – com seu estado nutricional, gravidade e tempo de doença ou uso crônico e prolongado de glicocorticoides – e as consequências para a vida reprodutiva dessas adolescentes.

O atraso puberal pode ter como consequência uma diminuição na altura final, podendo criar no adolescente uma autoimagem ruim e imaturidade social, dificultando sua adaptação psicossocial na adolescência.

A US pélvica é um exame de imagem que tem sido utilizado para avaliação da puberdade precoce em meninas, no entanto não é bem explorado na detecção da puberdade atrasada. Por ser um método não invasivo, poderia ser um aliado juntamente com a avaliação clínica, por meio dos estágios de Tanner para detecção de pacientes com algum atraso da maturação sexual.

Este estudo visa a avaliar melhor a evolução puberal dos pacientes com AIJ, pois somente dessa forma poderemos saber se ocorre atraso e quais pacientes estariam em risco de o desenvolverem. Tal conhecimento poderá influenciar positivamente na implantação de estratégias para um manejo mais abrangente das crianças acometidas pela doença.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Relacionar os achados da US pélvica aos estágios de Tanner nas pacientes do sexo feminino com AIJ de seis aos dezoito anos incompletos e compará-los a uma amostra de controles normais

4.2 Objetivos específicos

- Avaliar a possível relação entre a ocorrência de retardo no início de puberdade (acima de dois desvios-padrão da média) em pacientes com AIJ e dados demográficos, manifestações clínicas e tratamento.
- Relacionar os achados da US pélvica aos níveis hormonais nas meninas com AIJ.
- Avaliar a idade da menarca das adolescentes com AIJ e compará-la a uma amostra de adolescentes normais.
- Comparar as diferenças entre peso, estatura e IMC entre meninas com AIJ e controles e relacioná-las aos dados demográficos, manifestações clínicas e dose cumulativa de glicocorticoide e metotrexate.
- Verificar a diferença entre a altura final das meninas com AIJ e controles com mais de dois anos pós-menarca e a altura-alvo familiar.

5 HIPÓTESES

As hipóteses do estudo são:

- A. As meninas com AIJ apresentam menor crescimento em relação às meninas saudáveis.
- B. As meninas com AIJ apresentam atraso no início da puberdade e na idade da menarca em relação às meninas saudáveis.
- C. Existem diferenças nas medidas dos parâmetros da US pélvica em relação às meninas com AIJ e as meninas do grupo controle.

6 METODOLOGIA

6.1 Delineamento

Estudo transversal com grupo controle.

6.2 Características da amostra

6.2.1 *Pacientes femininas portadoras de Artrite Idiopática Juvenil*

A amostra de pacientes com AIJ foi selecionada a partir das pacientes do sexo feminino atendidas no Ambulatório de Reumatologia do HCPA no período de maio de 2013 a maio de 2015, selecionadas de modo consecutivo desde que preenchessem os critérios de inclusão e exclusão propostos para o estudo. O Ambulatório de Reumatologia Pediátrica do HCPA é um centro de referência em reumatologia pediátrica no Rio Grande do Sul, sendo um dos quatro únicos hospitais do Rio Grande do Sul que realizam esse tipo de atendimento.

Critérios de inclusão:

- A. Diagnóstico de AIJ conforme os critérios estabelecidos pelo ILAR;
- B. Idade mínima de 8 anos e máxima de 17 anos, 11 meses e 29 dias no momento da avaliação;
- C. Mínimo de um ano de diagnóstico de sua doença.

Critérios de exclusão:

- A. Associação de AIJ com outra doença crônica;
- B. Não concordância dos responsáveis em participar do estudo;
- C. Impossibilidade de realização da avaliação proposta;

D. Uso de corticosteroides nos últimos seis meses da avaliação.

6.2.2. Pacientes femininas do grupo controle

O grupo controle foi selecionado a partir de:

- A. Pacientes saudáveis oriundos do Ambulatório de Pediatria e de Adolescentes do Hospital de Clínicas de Porto Alegre;
- B. Pacientes saudáveis oriundos da rede escolar do município de Porto Alegre.

Critérios de inclusão:

- A. Idade: idade mínima de 8 anos e máxima de 17 anos, 11 meses e 29 dias;
- B. Ausência de qualquer doença crônica;
- C. Não uso de corticosteroides até seis meses antes da avaliação.

Critérios de exclusão:

- A. Não concordância dos responsáveis em participar do estudo;
- B. Não realização da avaliação proposta.
- C. Suspeita de qualquer doença (mesmo aguda) no momento da avaliação.

7 VARIÁVEIS

Após as pacientes e controles elegíveis para o estudo assinarem ou ser assinado por um dos responsáveis o TCLE, elas foram entrevistadas para obtenção e registro de dos dados abaixo relatados.

Foram coletados dados epidemiológicos como idade, anos de escolaridade, idade da menarca (caso já tivesse ocorrido), idade materna, altura materna e paterna e idade da menarca materna de todas as participantes do estudo.

Além dessas informações, para as meninas do grupo AIJ também foram coletados dados atuais e passados da história clínica das pacientes (subtipo de AIJ, idade de início da doença, data do diagnóstico, medicações já utilizadas, medicações com doses em uso atual). Foi também avaliada a atividade da doença e a dose cumulativa de glicocorticoide e metotrexate.

Atividade da AIJ

Para avaliar a atividade da doença foi utilizado o *Disease Activity Score* (DAS28), desenvolvido por Prevoo (PREVOO *et al.*, 1995), um sistema de pontuação que utiliza quatro componentes para a avaliação da atividade da artrite: contagem de 28 articulações avaliadas em relação a dor e edema, teste laboratorial de atividade inflamatória (PCR ou VHS) e estado geral de saúde – avaliação global do paciente (VAS) em escala analógica (zero a 10cm). A atividade da artrite é interpretada como leve (DAS $2,8 \leq 3,2$), moderada (3,2 - 5,1) e alta ($>5,1$). DAS28 menor que 2,6 corresponde à remissão.

Dose cumulativa de glicocorticoide

Foi calculada por meio da revisão do prontuário eletrônico, levando em conta o somatório da dose diária que a paciente recebeu até a sua suspensão.

Dose cumulativa de metotrexate

Foi calculada através do somatório da dose semanal do metotrexate que foi administrada à paciente (oral ou parenteral) a partir da revisão do prontuário eletrônico.

As pacientes com AIJ foram divididas em dois grupos, de acordo com o número de articulações acometidas na evolução da doença: forma oligoarticular, aquelas que apresentaram acometimento de até quatro articulações; e forma poliarticular, as que apresentaram o envolvimento de mais de cinco articulações. As pacientes com AIJ sistêmica que evoluíram para forma poliarticular foram incluídas neste grupo.

Avaliação antropométrica

Os dados antropométricos foram medidos de acordo com as normas da OMS e sempre pelo mesmo investigador (SHM): o peso foi medido em uma balança eletrônica do tipo *Filizola*® (Porto Alegre, BR) com precisão de 0,1 gramas e capacidade de até 150 kg, com pacientes descalços e vestindo um avental padrão. A estatura foi medida com estadiômetro presente na mesma balança com precisão 0,1cm e capacidade máxima de 200cm, estando os pacientes descalços, em pé, com os pés juntos, calcanhares contra a parede, e a leitura da altura foi arredondada para o mais próximo de 0,5 centímetros. O Índice de Massa Corporal (IMC) foi calculado por meio do quociente do peso corporal em kg pela estatura ao quadrado em m², sendo convertido em escores z ajustados pela idade. Os escores z de peso/idade, estatura/idade e IMC foram avaliados com o uso do *software WHO Anthro Plus*, indicado para crianças entre seis e dezenove anos de idade.

A altura final foi avaliada naquelas meninas que tinham apresentado menarca há mais de dois anos e estavam no estágio de Tanner 4 ou 5. Foi estimada a altura-alvo das meninas utilizando a fórmula: altura da mãe (medida) + altura do pai (relatada)/2 - 6,5cm.(LOURENÇO; BRUNI QUEIROZ, 2010)

Puberdade

A avaliação evolutiva da puberdade foi determinada por inspeção visual utilizando os critérios definidos por Marshal e Tanner (MARSHALL; TANNER, 1969b). Todas as meninas foram examinadas sozinhas ou acompanhadas da mãe, respeitando sua privacidade. A determinação final levou em conta o estágio das mamas e pelos pubianos, e, quando os dois diferiam, foi considerado o estágio das mamas por refletir melhor a telarca, e, conseqüentemente, a produção de hormônios sexuais (DIVALL; RADOVICK, 2009a).

Os grupos foram avaliados em relação à maturação puberal, tendo sido consideradas como pré-púberes (T1), púberes (T2 e T3) e em puberdade tardia (T4 e T5).

Foi utilizado como dado de menarca, tanto materna como de cada participante do estudo, o relato da data da primeira menstruação.

Avaliação radiológica e ultrassonográfica

Radiografia de mãos e punhos – Todos os pacientes e controles realizaram RX de punhos para avaliação da idade óssea, que foi feito sempre pelo mesmo radiologista, obedecendo às rotinas de realização desse exame no Serviço de Radiologia do HCPA. O método empregado para avaliação foi o de Greulich e Pyle (GREULICH; PYLE, 1959).

US pélvico-abdominal com Doppler a cores das artérias uterinas – A US pélvica abdominal foi realizada sempre pelo mesmo investigador (IRSL). O exame foi feito por via abdominal, utilizando um aparelho de ecografia Philips – HD11, com transdutor convexo, com frequência de 3-7MHZ, com estudo Doppler a cores do fluxo das artérias uterinas. Todas as pacientes foram orientadas a ingerir de três a quatro copos de água, com o objetivo de encher a bexiga, uma hora antes do início do exame, e

a não urinar até o seu término. Nas meninas que já menstruavam, a US foi realizada após dez dias do ciclo menstrual. Foram analisados os seguintes parâmetros:

Útero – comprimento (LU) (cm), Volume (VU) (cm³), Razão corpo/cérvice no eixo anteroposterior (CCAP) e espessura do endométrio (EE) (mm),

Ovários - direito e esquerdo – comprimento (LO) (cm), Volume (VO) (cm³).

Os volumes do útero e dos ovários foram calculados pela fórmula elipsoide: V (cm³) = *diâmetro longitudinal* (cm) X *diâmetro transverso* (cm) X *diâmetro anteroposterior* (cm) X 0,5236 (SAMPLE; LIPPE; GYEPES, 1977).

Artérias uterinas (AU) – foram obtidas ondas espectrais das artérias uterinas na altura do corpo, próximo ao fundo do útero e medido o índice de pulsatilidade (IP), realizando-se três medidas de cada lado, com cálculo da média, conforme o estudo de Battaglia *et al.* (BATTAGLIA *et al.*, 2002b). O índice de pulsatilidade é definido como a diferença entre o pico sistólico e o pico diastólico das medidas das artérias dividido pela velocidade média de fluxo.

Análises bioquímicas

Foram coletadas amostras para análises bioquímicas das pacientes com AIJ. As pacientes estavam em jejum de oito horas, e as amostras foram coletadas entre sete e oito horas da manhã de uma veia cubital. Para avaliação hormonal, foram dosados: FSH, LH, estradiol, testosterona, progesterona e IGF-1, sendo utilizado para testagem o sistema de imunoensaio Immulite 2000 da Siemens (Alemanha), conforme padronizado no HCPA. Para avaliação da atividade inflamatória, utilizaram-se as medidas da proteína C reativa (PCR), por meio do método de turbidimetria (valor de referência < 3,0 mg/l e da hemossedimentação (VHS), pelo método de Westergreen (valores de referência de 0 a 10 mm/h).

Cálculo do tamanho amostral

A amostra foi calculada para obter-se um poder de 95% com nível de significância de 5%, levando-se em conta a média e desvio-padrão da idade de menarca obtidas em um estudo piloto com meninas com AIJ e considerando-se clinicamente significativa, uma diferença de 1,5 ano. Foi estimado um total de 44 pacientes para cada grupo.

Análise estatística

As variáveis quantitativas foram descritas por média e desvio-padrão ou mediana, e o intervalo interquartilico e as variáveis categóricas foram descritas por frequências absolutas e relativas. Foi aplicado o teste *t-student* para amostras independentes para comparar médias entre os grupos, e, em caso de assimetria, foi utilizado o teste de Mann-Whitney. Na comparação de proporções, os testes qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher foram utilizados.

A associação entre as variáveis contínuas e ordinais foram avaliadas pelos coeficientes de correlação de Pearson ou Spearman. Para ajustar o efeito da idade, a correlação parcial foi aplicada. Para as variáveis assimétricas, usou-se a transformação logarítmica. Foi utilizada a análise de Regressão Linear para controle dos fatores confundidores. Os fatores incluídos no modelo multivariado foram escolhidos conforme literatura. O nível de significância adotado foi de 5% ($p \leq 0,05$), e as análises foram realizadas no programa SPSS versão 21.0.

Aspectos éticos

O projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA, recebendo aprovação, sendo registrado pelo Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do HCPA sob o número 13-0324, além de ter sido registrado na Plataforma Brasil.

Os pais ou responsáveis das pacientes selecionados de ambos os grupos foram informados sobre os objetivos do estudo, os exames laboratoriais a que seriam submetidos seus filhos e o caráter sigiloso dos dados fornecidos. As pacientes somente foram incluídas após assinarem ou seus responsáveis terem assinado duas cópias do TCLE, as quais também foram assinadas pela pesquisadora. Uma cópia foi entregue ao responsável, e a outra ficou arquivada juntamente com o questionário e exames de cada participante.

8 BIBLIOGRAFIA

ARGENTE, J. Diagnosis of late puberty. **Hormone research**, v. 51 Suppl 3, n. suppl 3, p. 95–100, 1999.

ARRIGO, T. *et al.* Pubertal development in cystic fibrosis: an overview. **Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM**, v. 16 Suppl 2, p. 267–70, mar. 2003.

ASĂVOAIE, C.; FUFUZAN, O.; COȘARCĂ, M. Ovarian and uterine ultrasonography in pediatric patients. Pictorial essay. **Medical ultrasonography**, v. 16, n. 2, p. 160–7, 2014.

BADRI, D. EL *et al.* Sexual maturation in Moroccan patients with juvenile idiopathic arthritis. p. 665–668, 2014.

BALLINGER, A. B. *et al.* Growth failure occurs through a decrease in insulin-like growth factor 1 which is independent of undernutrition in a rat model of colitis. **Gut**, v. 46, n. 5, p. 694–700, 2000.

BATTAGLIA, C. *et al.* Pelvic ultrasound and color Doppler findings in different isosexual precocities. n. January, p. 277–283, 2003.

BATTAGLIA, C.; MANCINI, F.; VENTUROLI, S. Pelvic sonography and uterine artery color Doppler analysis in. p. 386–391, 2002a.

BATTAGLIA, C.; MANCINI, F.; VENTUROLI, S. Pelvic sonography and uterine artery color Doppler analysis in. **Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology**, v. 19, p. 386–391, 2002b.

BECHTOLD, S. *et al.* Growth hormone increases final height in patients with juvenile idiopathic arthritis: Data from a randomized controlled study. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 92, n. 8, p. 3013–3018, 2007.

BECHTOLD, S.; ROTH, J. Natural history of growth and body composition in juvenile idiopathic arthritis. **Hormone research**, v. 72 Suppl 1, n. suppl 1, p. 13–9, 2009.

BECHTOLD, S.; SIMON, D. Growth abnormalities in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. p. 1483–1488, 2014.

BORCHERS, A. T. *et al.* Juvenile idiopathic arthritis. **Autoimmunity reviews**, v. 5, n. 4, p. 279–98, abr. 2006.

BOSWELL, H. B. Normal Pubertal Physiology in Females. In: **Female Puberty**. New York, NY: Springer New York, 2014. p. 7–30.

BOURNEZ, M.; BELLIS, G.; HUET, F. Growth during puberty in cystic fibrosis: a retrospective evaluation of a French cohort. **Archives of disease in childhood**, v. 97, n. 8, p. 714–20, 2012.

BRÄMSWIG, J.; DÜBBERS, A. Disorders of Pubertal Development. **Deutsches Ärzteblatt international**, v. 106, n. April, p. 295–304, 2009a.

BRÄMSWIG, J.; DÜBBERS, A. Disorders of Pubertal Development. v. 106, n. 17, p. 295–304, 2009b.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAUDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO BÁSICA. **Orientações para a coleta e análise de dados antropométricos em serviços de saúde: Norma Técnica do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional - SISVAN / Ministério da Saúde, Secretaria de**

Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. [s.l: s.n.].

BROOK, C. G. Mechanism of puberty. **Hormone research**, v. 51 Suppl 3, n. suppl 3, p. 52–4, 1999.

CASTILHO, S. D.; FILHO, A. A. B. Crescimento Pós-Menarca. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 44, n. 3, p. 195–204, 2000.

CHAUD, D. M. A. *et al.* Avaliações dietética e antropométrica em pacientes com artrite reumatóide juvenil. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 49, n. 2, p. 181–184, 2003.

CLEARY, A. G. *et al.* Nutritional impairment in juvenile idiopathic arthritis. **Rheumatology (Oxford, England)**, v. 43, n. 12, p. 1569–73, 2004.

COLEY, B. D. Pediatric gynecologic ultrasound. **Ultrasound Clinics**, v. 7, n. 1, p. 107–121, 2012.

COLLI, A. Inter-relações entre características de maturação sexual em adolescentes brasileiro II- Sexo Feminino. **Pediatria (São Paulo)**, v. 6, n. 2, p. 63 – 68, 1986.

DANNECKER, G. E.; QUARTIER, P. Juvenile idiopathic arthritis: classification, clinical presentation and current treatments. **Hormone research**, v. 72 Suppl 1, n. suppl 1, p. 4–12, 2009.

DE BENEDETTI, F. *et al.* Effect of IL-6 on IGF binding protein-3: a study in IL-6 transgenic mice and in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. **Endocrinology**, v. 142, n. 11, p. 4818–26, nov. 2001.

DE BENEDETTI, F. *et al.* Catch-Up Growth During Tocilizumab Therapy for Systemic

Juvenile Idiopathic Arthritis: Results From a Phase III Trial. **Arthritis & Rheumatology**, v. 67, n. 3, p. 840–848, 2015.

DE ONIS, M. The new WHO child growth standards. **Paediatrica Croatica Supplement**, v. 52, n. SUPP.1, p. 13–17, 2008.

DELEMARRE-VAN DE WAAL, H. A.; VAN COEVERDEN, S. C. C. M.; ENGELBREGT, M. T. J. Factors affecting onset of puberty. **Hormone research**, v. 57 Suppl 2, n. suppl 2, p. 15–8, 2002.

DIVALL, S. A.; RADOVICK, S. Endocrinology of female puberty. **Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity**, v. 16, n. 1, p. 1–4, 2009a.

DIVALL, S. A.; RADOVICK, S. Pubertal development and menarche. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1135, p. 19–28, 2008.

DIVALL, S. A.; RADOVICK, S. Endocrinology of female puberty. 2009b.

DUECKERS, G. *et al.* Evidence and consensus based GKJR guidelines for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. **Clinical immunology (Orlando, Fla.)**, v. 142, n. 2, p. 176–93, 2012.

EL BADRI, D. *et al.* Sexual maturation in Moroccan patients with juvenile idiopathic arthritis. **Rheumatology international**, v. 34, n. 5, p. 665–8, 2014.

ERSEN, A. *et al.* Ovarian and uterine ultrasonography and relation to puberty in healthy girls between 6 and 16 years in the Turkish population: a cross-sectional study. **Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM**, v. 25, n. 5-6, p. 447–451, 2012a.

ERSEN, A. *et al.* Ovarian and uterine ultrasonography and relation to puberty in healthy

girls between 6 and 16 years in the Turkish population: a cross-sectional study. **Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM**, v. 25, n. 5-6, p. 447–451, 2012b.

FRASER, P. A. *et al.* The timing of menarche in juvenile rheumatoid arthritis. **Journal of adolescent health care : official publication of the Society for Adolescent Medicine**, v. 9, n. 6, p. 483–7, nov. 1988.

GIANNINI, C.; MOHN, A.; CHIARELLI, F. Growth abnormalities in children with type 1 diabetes, juvenile chronic arthritis, and asthma. **International journal of endocrinology**, v. 2014, p. 265954, 2014.

GOLESTANI, R. *et al.* Relationship between uterine and ovarian arterial blood flow measured by Doppler sonography at different stages of puberty. **Taiwanese journal of obstetrics & gynecology**, v. 47, n. 1, p. 62–5, mar. 2008.

GREULICH, W.; PYLE, S. **Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist**. 2nd. ed. California: [s.n.].

HARRINGTON, J.; PALMERT, M. R. Clinical review: Distinguishing constitutional delay of growth and puberty from isolated hypogonadotropic hypogonadism: critical appraisal of available diagnostic tests. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 97, n. 9, p. 3056–67, 2012.

HARRINGTON, J.; PALMERT, M. R. Distinguishing Constitutional Delay of Growth and Puberty from Isolated Hypogonadotropic Hypogonadism : Critical Appraisal of Available Diagnostic Tests. v. 97, n. February, p. 3056–3067, 2015.

HERTER, L. D. *et al.* Ovarian and uterine sonography in healthy girls between 1 and 13 years old: correlation of findings with age and pubertal status. **AJR. American journal**

of roentgenology, v. 178, n. 6, p. 1531–6, 2002.

HOLM, K. *et al.* Pubertal maturation of the internal genitalia: an ultrasound evaluation of 166 healthy girls. **Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology**, v. 6, n. 3, p. 175–81, set. 1995a.

HOLM, K. *et al.* Pubertal maturation of the internal genitalia: an ultrasound evaluation of 166 healthy girls. **Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology**, v. 6, n. 3, p. 175–81, set. 1995b.

HOLM, K. *et al.* Pubertal maturation of internal genitalia: authors' reply. **Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology**, v. 6, n. 6, p. 452–3, dez. 1995c.

HOLM, K. *et al.* Ultrasound B-mode changes in the uterus and ovaries and Doppler changes in the uterus after total body irradiation and allogeneic bone marrow transplantation in childhood. **Bone Marrow Transplantation**, v. 23, n. 3, p. 259–263, 1999.

IVARSSON, S. A.; NILSSON, K. O.; PERSSON, P. H. Ultrasonography of the pelvic organs in prepubertal and postpubertal girls. **Archives of disease in childhood**, v. 58, n. 5, p. 352–4, 1983a.

IVARSSON, S.; NILSSON, K.; PERSSON, P. Ultrasonography of the pelvic organs in prepubertal and postpubertal girls. p. 352–354, 1983b.

JONES, J. I.; CLEMMONS, D. R. Insulin-like growth factors and their binding

proteins: biological actions. **Endocrine reviews**, v. 16, n. 1, p. 3–34, fev. 1995.

KAHN, P. J. Juvenile idiopathic arthritis - what the clinician needs to know. **Bulletin of the Hospital for Joint Disease (2013)**, v. 71, n. 3, p. 194–9, 2013.

KASAPCOPUR, O.; BARUT, K. Treatment in juvenile rheumatoid arthritis and new treatment options. **Türk Pediatri Arşivi**, v. 50, n. 1, p. 1–10, 2015.

KEARSLEY-FLEET, L. *et al.* Growth in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis over 2 years of treatment with etanercept: results from the British Society for Paediatric and Adolescent Rheumatology Etanercept Cohort Study. **Rheumatology**, v. 54, n. 7, p. 1279–1285, 2015.

KHADILKAR, V. V *et al.* Ovarian and uterine ultrasonography in healthy girls between birth to 18 years. **Indian pediatrics**, v. 43, n. 7, p. 625–30, jul. 2006.

LANE, P. H. Puberty and chronic kidney disease. **Advances in chronic kidney disease**, v. 12, n. 4, p. 372–7, out. 2005.

LAURSEN, E. M. *et al.* Doppler assessment of flow velocity in the uterine artery during pubertal maturation. **Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology**, v. 8, n. 5, p. 341–5, nov. 1996a.

LAURSEN, E. M. *et al.* Doppler assessment of flow velocity in the uterine artery during pubertal maturation. **Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology**, v. 8, n. 5, p. 341–5, nov. 1996b.

LIEM, J. J.; ROSENBERG, A. M. Pediatric rheumatology Growth patterns in juvenile

rheumatoid arthritis. **Clinical and experimental rheumatology**, v. 21, p. 663–668, 2003.

LOFTHOUSE, C. M. *et al.* Measuring the nutritional status of children with juvenile idiopathic arthritis using the bioelectrical impedance method. **Rheumatology (Oxford, England)**, v. 41, n. 10, p. 1172–7, 2002.

LOURENÇO, B.; BRUNI QUEIROZ, L. Seção Aprendendo Crescimento e desenvolvimento puberal na adolescência Growth and puberal development in adolescence. **Rev Med (São Paulo)**, v. 89, n. 2, p. 70–5, 2010.

LUI, J. C.; BARON, J. Effect of glucocorticoids on the growth plate. **Endocrine Development**, v. 20, p. 187–193, 2011.

LUI, J. C.; NILSSON, O.; BARON, J. Growth plate senescence and catch-up growth. **Endocrine Development**, v. 21, p. 23–29, 2011.

MACRAE, V. E. *et al.* Cytokine actions in growth disorders associated with pediatric chronic inflammatory diseases (Review). p. 1011–1018, 2006.

MAHER, S. E.; ALI, F. I. Sexual maturation in Egyptian boys and girls with juvenile rheumatoid arthritis. **Rheumatol.Int.**, v. 33, n. 8, p. 2123–2126, 2013.

MAKAY, B.; UNSAL ERBIL; KASAPCOPUR, O. Juvenile idiopathic arthritis. **World Journal of Rheumatology**, v. 12, n. 3, p. 16–24, 2013.

MARSHALL, W. A.; TANNER, J. M. Variations in pattern of pubertal changes in girls. **Archives of disease in childhood**, v. 44, n. 235, p. 291–303, 1969a.

MARSHALL, W. A.; TANNER, J. M. Variations in pattern of pubertal changes in girls.

Archives of disease in childhood, v. 44, n. 235, p. 291–303, 1969b.

MESSINIS, I. E. From menarche to regular menstruation: endocrinological background.

Annals of the New York Academy of Sciences, v. 1092, p. 49–56, dez. 2006.

MILOJEVIC, D. Chronic Arthritis in Children. **Pediatric Annals**, v. 41, n. 11, p. 459–459, 2012.

MUSHTAQ, T.; WALES, J. K. Diagnosis, investigation and treatment of delayed puberty in children. **Paediatrics and Child Health**, v. 17, n. 9, p. 349–355, 2007.

NEBESIO, T. D.; EUGSTER, E. A. Current Concepts in Normal and Abnormal Puberty. **Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care**, v. 37, n. 2, p. 50–72, 2007.

NILSSON, O. *et al.* Endocrine regulation of the growth plate. **Hormone Research**, v. 64, n. 4, p. 157–165, 2005.

ORBAK, Z. *et al.* Pelvic ultrasound measurements in normal girls: relation to puberty and sex hormone concentration. **Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM**, v. 11, n. 4, p. 525–30, 1998.

OSTENSEN, M.; ALMBERG, K.; KOKSVIK, H. S. Sex, reproduction, and gynecological disease in young adults with a history of juvenile chronic arthritis. **The Journal of rheumatology**, v. 27, n. 7, p. 1783–7, jul. 2000.

PADEH, S. *et al.* Children with oligoarticular juvenile idiopathic arthritis are at considerable risk for growth retardation. **The Journal of pediatrics**, v. 159, n. 5, p. 832–837.e1–2, nov. 2011.

PALMERT, M. R.; DUNKEL, L. Clinical practice. Delayed puberty. **The New England journal of medicine**, v. 366, n. 5, p. 443–53, 2 fev. 2012.

PANESAR, N. S. Could growth retardation in cystic fibrosis be partly due to deficient steroid and thyroid hormonogenesis? **Med.Hypotheses.**, v. 53, n. 6, p. 530–532, 1999.

PATTON, G. C.; VINER, R. Pubertal transitions in health. **Lancet (London, England)**, v. 369, n. 9567, p. 1130–9, 31 mar. 2007.

PERFETTO, F. *et al.* Circulating leptin levels in juvenile idiopathic arthritis: a marker of nutritional status? **Annals of the rheumatic diseases**, v. 64, n. 1, p. 149–52, 2005.

PERRY, R. J.; FARQUHARSON, C.; AHMED, S. F. The role of sex steroids in controlling pubertal growth. **Clinical endocrinology**, v. 68, n. 1, p. 4–15, 2008.

PETTY, R. E. *et al.* Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. **The Journal of rheumatology**, v. 25, n. 10, p. 1991–4, out. 1998.

PETTY, R. E. *et al.* International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. **The Journal of rheumatology**, v. 31, n. 2, p. 390–2, fev. 2004.

POLITO, C. *et al.* Growth retardation in non-steroid treated juvenile rheumatoid arthritis. **Scandinavian journal of rheumatology**, v. 26, n. 2, p. 99–103, 1997.

POZO, J.; ARGENTE, J. Delayed puberty in chronic illness. **Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 16, n. 1, p. 73–90, 2002.

PRAHALAD, S. *et al.* Increased prevalence of familial autoimmunity in simplex and

multiplex families with juvenile rheumatoid arthritis. **Arthritis and Rheumatism**, v. 46, n. 7, p. 1851–1856, 2002.

PRAKKEN, B.; ALBANI, S.; MARTINI, A. Juvenile idiopathic arthritis. **The Lancet**, v. 377, n. 9783, p. 2138–2149, 2011.

PREVOO, M. L. *et al.* Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. **Arthritis and rheumatism**, v. 38, n. 1, p. 44–8, jan. 1995.

RAVELLI, A.; MARTINI, A. Juvenile idiopathic arthritis. **Lancet (London, England)**, v. 369, n. 9563, p. 767–78, 3 mar. 2007.

RUSCONI, R. *et al.* Age at menarche in juvenile rheumatoid arthritis. **Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM**, v. 16 Suppl 2, p. 285–8, mar. 2003.

SAHA, M. T. *et al.* Growth of prepubertal children with juvenile chronic arthritis. **Acta Paediatr**, v. 88, n. January 1996, p. 724–728, 1999.

SALARDI, S. *et al.* Pelvic ultrasonography in premenarcheal girls: relation to puberty and sex hormone concentrations. **Archives of disease in childhood**, v. 60, n. 2, p. 120–5, 1985.

SAMPLE, W. F.; LIPPE, B. M.; GYEPES, M. T. Gray-scale ultrasonography of the normal female pelvis. **Radiology**, v. 125, n. 2, p. 477–83, nov. 1977.

SEDERQUIST, B. *et al.* Recent research on the growth plate: Impact of inflammatory cytokines on longitudinal bone growth. **Journal of molecular endocrinology**, v. 53, n. 1, p. T35–44, 2014.

SETH, A. *et al.* Pelvic ultrasonography in pubertal girls. **Indian journal of pediatrics**, v. 69, n. 10, p. 869–72, 2002a.

SETH, A. *et al.* Pelvic ultrasonography in pubertal girls. **Indian journal of pediatrics**, v. 69, n. 10, p. 869–72, 2002b.

SIMON, D. Puberty in chronically diseased patients. **Hormone Research**, v. 57 Suppl 2, n. suppl 2, p. 53–56, 2002.

SIMON, D. *et al.* Linear Growth and Final Height in Patients with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Treated with Longterm Glucocorticoids. p. 1296–1300, 2002a.

SIMON, D. *et al.* Linear growth and final height in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with longterm glucocorticoids. **The Journal of rheumatology**, v. 29, n. 6, p. 1296–1300, 2002b.

SIMON, D. Inflammation and Growth. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 51, n. Suppl 3, p. S133–S134, 2010.

SOLIMAN, A.; DE SANCTIS, V.; ELALAILY, R. Nutrition and pubertal development. **Indian journal of endocrinology and metabolism**, v. 18, n. Suppl 1, p. S39–47, 2014.

SOUZA, L. *et al.* Effect of Inflammatory Activity and Glucocorticoid Use on Nutritional Variables in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. p. 601–608, 2006.

SOUZA, L. S. *et al.* Growth velocity and interleukin 6 concentrations in juvenile idiopathic arthritis. **The Journal of rheumatology**, v. 35, n. 11, p. 2265–2271, 2008.

STOLL, M. L.; CRON, R. Q. Treatment of juvenile idiopathic arthritis: a revolution in

care. **Pediatric Rheumatology**, v. 12, n. 1, p. 13, 2014.

TANNER, J. M. Normal growth and techniques of growth assessment. **Clinics in endocrinology and metabolism**, v. 15, n. 3, p. 411–51, ago. 1986.

TANNER, J. M.; WHITEHOUSE, R. H. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. **Archives of disease in childhood**, v. 51, p. 170–179, 1976.

TARP, S. *et al.* Efficacy and safety of biological agents for systemic juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. **Rheumatology**, p. kev382, 2015.

THÉBAUT, A. *et al.* Puberté, fertilité et maladies chroniques. **Archives de Pédiatrie**, v. 20, n. 6, p. 673–684, 2013.

TRAGGIAI, C.; STANHOPE, R. Delayed puberty. **Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism**, v. 16, n. 1, p. 139–51, 2002.

TRAGGIAI, C.; STANHOPE, R. Disorders of pubertal development. **Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology**, v. 17, n. 1, p. 41–56, fev. 2003.

TYNJÄLÄ, P. *et al.* Impact of anti-TNF treatment on growth in severe juvenile idiopathic arthritis. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 65, n. 8, p. 1044–9, 2006.

UMLAWSKA, W.; KRZYŻANOWSKA, M. Growth and menarche during remission in children with juvenile idiopathic arthritis. **Med Wieku Rozwoj**, v. 13, n. 3, p. 194–200, 2009.

UMLAWSKA, W.; PRUSEK-DUDKIEWICZ, A. Growth retardation and delayed

puberty in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. **Archives of medical science : AMS**, v. 6, n. 1, p. 19–23, 2010.

UMŁAWSKA, W.; SANDS, D.; ZIELIŃSKA, A. Age of menarche in girls with cystic fibrosis. **Folia Histochemica et Cytobiologica**, v. 48, n. 2, p. 185–190, 2010.

VANDERWEL, M.; HARDIN, D. S. Growth hormone normalizes pubertal onset in children with cystic fibrosis. **Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM**, v. 19, n. 3, p. 237–244, 2006.

VILLANUEVA, C.; ARGENTE, J. Pathology or normal variant: what constitutes a delay in puberty? **Hormone research in paediatrics**, v. 82, n. 4, p. 213–21, 2014.

WILLIAM, G. S. P. **Radiographic atlas of the skeletal development of the hand and wrist**. 2th. ed. [s.l.: s.n.].

WONG, S. C. *et al.* Inflammatory cytokines in juvenile idiopathic arthritis: effects on physical growth and the insulin-like-growth factor axis. **Growth hormone & IGF research : official journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society**, v. 18, n. 5, p. 369–78, 2008.

ZAK, M.; MÜLLER, J.; KARUP PEDERSEN, F. Final height, armspan, subischial leg length and body proportions in juvenile chronic arthritis. A long-term follow-up study. **Hormone research**, v. 52, n. 2, p. 80–5, 1999.

ZIEREISEN, F. *et al.* The role of Doppler evaluation of the uterine artery in girls around puberty. **Pediatric Radiology**, v. 31, n. 10, p. 712–719, 2001.

9 ARTIGO ORIGINAL 1 EM PORTUGUÊS

Artigo submetido ao *Clinical and Experimental Rheumatology On Line* – aguardando resposta.

AVALIAÇÃO DO CRESCIMENTO E MATURAÇÃO SEXUAL EM MENINAS COM ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL

Sandra Helena Machado, Ricardo Machado Xavier, Priscila Schmidt Lora, Luciana Machado Kurtz Gonçalves, Luciane Rodrigues Trindade, Paulo José Cauduro Maróstica

RESUMO

Objetivo: Avaliar o crescimento e a maturação sexual de meninas com AIJ sem uso de glicocorticoide há no mínimo seis meses e compará-las a um grupo de meninas saudáveis e, adicionalmente, verificar a diferença entre a altura final das meninas com AIJ e controles com mais de dois anos pós menarca e a altura-alvo familiar.

Materiais e métodos: Foi realizado um estudo transversal com 44 meninas com AIJ e 59 controles, com idades entre seis e dezoito anos incompletos, sem uso de glicocorticoides há no mínimo seis meses e sem outras doenças crônicas concomitantes. O diagnóstico de AIJ foi realizado de acordo com os critérios do ILAR. Os dois grupos preencheram questionário com dados demográficos, e as meninas com AIJ também responderam sobre os dados relacionados à sua doença e a medicações utilizadas. Foi calculada a dose cumulativa de glicocorticoide e metotrexate administrada ao longo da

doença. Foi realizada avaliação antropométrica, incluindo peso, estatura e índice de massa corporal (IMC) e estes foram expressos em desvio-padrão segundo critérios da OMS, e a maturação sexual foi avaliada segundo os estádios de Tanner.

Resultados: O escore z do IMC e da estatura foram menores nas meninas com AIJ em relação ao grupo controle. A diferença significativa na estatura ocorreu no Tanner 2. Três (6,8%) meninas com AIJ apresentaram escore z estatura/idade <-2 (baixa estatura). As meninas com AIJ poliarticular e com maior dose cumulativa de glicocorticoide apresentaram o maior risco de baixa estatura. Em relação à puberdade, observamos que 16 (36%) das 44 meninas com AIJ e 7 das 59 (11,9%) meninas do grupo controle estavam no grupo pré-puberdade, enquanto no grupo pós-puberdade havia 15 (34%) meninas com AIJ e 30 (50,8%) meninas controle, sendo essa diferença significativa ($p=0,012$). Não houve diferença entre os grupos AIJ e controle com relação à idade da menarca. A altura final e a diferença entre essa altura e a altura-alvo familiar não foi diferente entre as meninas com AIJ e as do grupo controle.

Conclusão: Nosso estudo mostrou que, mesmo sem uso de glicocorticoide há mais de seis meses, as crianças com formas mais graves de AIJ e que necessitam doses maiores de glicocorticoide estão mais suscetíveis a retardo no crescimento e atraso no início da puberdade.

INTRODUÇÃO

A AIJ é considerada uma doença inflamatória crônica e progressiva, podendo acometer vários sistemas, envolvendo articulações, músculos, ligamentos, olhos e outros órgãos, como ocorre na forma sistêmica (1)(2)(3). Esse quadro é mediado por citocinas (IL-6, TNF α e IL-1 β) produzidas durante o processo inflamatório (2)(4).

Vários estudos têm demonstrado que o retardo do crescimento nas crianças com AIJ é, provavelmente, multifatorial, tendo uma relação direta com atividade inflamatória grave por longos períodos de tempo, visto que as citocinas pró-inflamatórias, em especial a IL-6, reduzem a secreção do hormônio de crescimento na hipófise e agem diretamente na placa de crescimento dos ossos longos (5) (6). Outros fatores como a desnutrição e o tratamento com glicocorticoides podem também estar implicados neste quadro (7) (8). A proporção de baixa estatura, avaliada como estatura abaixo do percentil 3 ou relação altura/idade < -2 DP, em estudos publicados, realizados em várias populações, varia de 10% a 40 %, sendo mais significativa nos subtipos poliarticular e sistêmico e naquelas crianças com um dano articular mais grave (2)(9)(10)(11).

Existem poucas publicações recentes observando que quando ocorre controle da atividade da doença e diminuição das doses de glicocorticoides alguns pacientes recuperam o seu eixo genético de altura em dois a três anos atingindo níveis próximos ao esperado (10)(12). Sabe-se que níveis elevados de glicocorticoides podem inibir o crescimento ósseo longitudinal por ação direta e local na placa de crescimento; no entanto, esse excesso pode retardar a senescência da placa, diminuindo a capacidade proliferativa dos condrócitos, explicando-se assim o fenômeno de *catch up* do crescimento após a suspensão do medicamento (13)(14).

As doenças crônicas na infância podem resultar em atraso puberal, sobretudo, se iniciarem durante o período pré-puberal ou se forem de duração e intensidade suficientes que possam levar à desnutrição crônica e intensa (15)(16). A perda de peso leva à perda na altura e ao atraso na maturação óssea, o qual em geral correlaciona-se com a gravidade da doença (16)(17).

O atraso puberal pode ser definido como o atraso e prolongamento do tempo para a aquisição da maturação sexual: nos meninos, desde que a puberdade tenha iniciado, é necessário um período de $3,2 \pm 1,8$ anos para a aquisição do volume testicular do adulto; nas meninas, são necessários $2,4 \pm 1,1$ anos desde o início do aparecimento do broto mamário até a menarca. Se esse tempo for maior que dois desvios-padrão acima da média, podemos considerar como atraso constitucional da puberdade (18)(16).

Os objetivos deste estudo foram avaliar o crescimento e maturação sexual de meninas com AIJ sem uso de glicocorticoide há no mínimo seis meses e compará-las a um grupo de meninas saudáveis e adicionalmente verificar a diferença entre a altura final das meninas com AIJ e controles com mais de dois anos pós-menarca e a altura-alvo familiar.

METODOLOGIA

Este foi um estudo transversal com grupo controle, realizado com pacientes dos ambulatórios de Reumatologia Pediátrica, de Pediatria e de Adolescentes do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, no período de agosto de 2013 a julho de 2015, constituindo dois grupos: um de meninas portadoras de AIJ e outro de controles, formado por meninas hígdas. Todas as meninas incluídas neste estudo tinham idade entre sete e dezoito anos incompletos e não poderiam ter utilizado qualquer forma de glicocorticoides nos últimos seis meses antes da avaliação. As pacientes com AIJ foram classificadas de acordo com os critérios propostos pelo ILAR (2001) (19) e apresentavam, no mínimo, um ano de diagnóstico. Nos dois grupos, foram excluídas as participantes que apresentavam qualquer outra doença crônica concomitante.

Avaliação clínica

Após as pacientes e controles elegíveis para o estudo assinarem ou ser assinado por um dos responsáveis o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), elas foram entrevistadas para obtenção e registro de dados como idade, anos de escolaridade, idade da menarca (caso esta já tivesse ocorrido), idade materna, altura materna e paterna e idade da menarca materna.

Para as meninas do grupo AIJ também foram coletados dados atuais e passados da história clínica das pacientes (subtipo de AIJ, idade de início da doença, data do diagnóstico, medicações já utilizadas, medicações em uso atual (com doses). Foi também avaliada a atividade da doença e a dose cumulativa de glicocorticoide e metotrexate.

Atividade da AIJ – Para avaliar a atividade da doença, foi utilizado o *Disease Activity Score* (DAS28), desenvolvido por Prevoo (1995) (20), um sistema de pontuação que utiliza quatro componentes para a avaliação da atividade da artrite: contagem de 28 articulações avaliadas em relação a dor e edema, teste laboratorial de atividade inflamatória (PCR ou VHS) e estado geral de saúde (avaliação global do paciente (VAS) em escala analógica (zero a 10 cm). A atividade da artrite é interpretada como leve (DAS $2,8 \leq 3,2$), moderada (3,2 - 5,1) e alta ($>5,1$). DAS28 menor que 2,6 corresponde à remissão.

Dose cumulativa de glicocorticoide – foi calculada por meio da revisão do prontuário eletrônico, levando em conta o somatório da dose diária que a paciente recebeu até sua suspensão.

Dose cumulativa de metotrexate – foi calculada através do somatório da dose semanal do metotrexate que foi administrado à paciente (oral ou parenteral) a partir da revisão do prontuário eletrônico.

As pacientes com AIJ foram divididas em dois grupos, de acordo com o número de articulações acometidas na evolução da doença: forma oligoarticular, aquelas que apresentaram acometimento de até quatro articulações, e forma poliarticular, as que apresentaram o envolvimento de mais de cinco articulações. As pacientes com AIJ sistêmica que evoluíram para forma poliarticular foram incluídas neste grupo.

Avaliação antropométrica

Os dados antropométricos foram medidos de acordo com as normas da OMS e sempre pelo mesmo investigador (SHM): o peso foi medido em uma balança eletrônica do tipo Filizola® (Porto Alegre, BR) com precisão de 0,1 gramas e capacidade de até 150 kg, com pacientes descalços e vestindo um avental padrão. A estatura foi medida com estadiômetro presente na mesma balança com precisão 0,1cm e capacidade máxima de 200cm, estando os pacientes descalços, em pé, com os pés juntos, calcanhares contra a parede, e a leitura da altura foi arredondada para o mais próximo de 0,5 centímetros. O Índice de Massa Corporal (IMC) foi calculado por meio do quociente de massa corporal em kg pela estatura ao quadrado em m², sendo convertido em escores z ajustados pela idade.

A altura final foi avaliada naquelas meninas que tinham apresentado menarca há mais de dois anos e estavam no estágio de Tanner 4 ou 5. Foi estimada a altura-alvo das meninas utilizando a fórmula: altura da mãe (medida) + altura do pai (relatada) /2 - 6,5cm.

Avaliação puberal

A avaliação evolutiva da puberdade foi determinada por inspeção visual, utilizando os critérios definidos por Tanner (19) (20). Todas as meninas foram examinadas sozinhas ou acompanhadas da mãe, respeitando sua privacidade. A

determinação final levou em conta o estágio das mamas e pelos pubianos e, quando os dois diferiam, foi considerado o estágio das mamas por refletir melhor a telarca, e, conseqüentemente, a produção de hormônios sexuais (18).

Os grupos foram avaliados em relação à maturação puberal, tendo sido consideradas como pré-púberes (T1), púberes (T2 e T3) e em puberdade tardia (T4 e T5).

Foi utilizado como dado de menarca, tanto materna como de cada participante do estudo, o relato da data da primeira menstruação.

Análises bioquímicas

Foram coletadas amostras para análises bioquímicas das pacientes com AIJ. As pacientes estavam em jejum de oito horas, as amostras foram coletadas entre sete e oito horas da manhã de uma veia cubital. Foi dosado o IgF-1 (Somatomedina C) por quimioluminescência, sendo utilizado o sistema de imunoensaio Immulite 2000 da Siemens, conforme padronizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Os níveis de IGF1 são expressos em ng/ml, e seus valores de referência variam de acordo com idade e sexo. Para avaliação da atividade inflamatória, utilizaram-se as medidas da proteína C reativa (PCR) através do método de turbidimetria (valor de referência < 3,0 mg/l, e da hemossedimentação (VHS), pelo método de Westergreen (valores de referência de 0 a 10 mm/h).

Análise estatística

As variáveis quantitativas foram descritas por média e desvio-padrão ou mediana e amplitude interquartilica. As variáveis categóricas foram descritas por frequências absolutas e relativas. Para comparar médias entre os grupos, o teste *t-student* para amostras independentes foi aplicado. Em caso de assimetria, o teste de

Mann-Whitney foi utilizado. Na comparação de proporções, os testes qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher foram utilizados. A associação entre as variáveis contínuas e ordinais foram avaliadas pelos coeficientes de correlação de Pearson ou Spearman. Para controle de fatores confundidores, a análise de Regressão Linear foi utilizada. Os fatores incluídos no modelo multivariado foram escolhidos conforme literatura. O nível de significância adotado foi de 5% ($p \leq 0,05$), e as análises foram realizadas no programa SPSS versão 21.0.

Aspectos éticos

O projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (CEP/HCPA), recebendo aprovação, sendo registrado pelo Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do HCPA sob o número 13-0324.

RESULTADOS

O estudo incluiu um total de 44 meninas com AIJ e 59 meninas saudáveis. As meninas em ambos os grupos apresentavam resultados semelhantes em relação às médias de idade, idade materna, altura materna, idade da menarca materna e ao número de anos de frequência à escola (Tabela 1).

Podemos observar que as meninas com AIJ apresentaram escore z do IMC de $0,27 \pm 1,30$, menor do que as meninas do grupo controle, $0,83 \pm 1,25$, sendo esta diferença estatisticamente significativa ($p=0,032$). Nove (20,4%) meninas do grupo AIJ e 4 (6,7%) das meninas do grupo controle apresentaram escore $z < -1$. Nenhuma menina nessa amostra apresentou IMC compatível com magreza (escore $z < -2$ magreza), segundo os critérios propostos pela OMS (Tabela 1).

As meninas com AIJ apresentaram mais baixa estatura, escore z de $-0,12 \pm 1,20$, em relação às as meninas do grupo controle, escore z de $0,36 \pm 1,11$, e esta diferença foi

estatisticamente significativa ($p=0,041$). Nove (20,4%) das meninas com AIJ e 5 (8,4%) do grupo controle apresentaram estatura escore $z < -1$ para altura/idade e 3 (6,8%) do grupo com AIJ e 1 (1,6%) do grupo controle apresentou escore $z < -2$. Analisando a variável escore z altura/idade nos diferentes estádios de Tanner, observou-se que somente no estágio 2, a diferença foi significativa ($-0,51 \pm 1,39$ nos pacientes *versus* $0,80 \pm 1,10$ nos controles; $p=0,034$), embora em todos os estádios as meninas do grupo controle tenham apresentado tendência a serem mais altas do que as do grupo AIJ (Figura 1).

Não houve diferença significativa ao longo dos estádios de Tanner na proporção de meninas em cada estágio entre os dois grupos (Tabela 1). A média de início da puberdade (T2) no grupo AIJ foi $10,9 \pm 0,99$ anos, e no grupo controle $9,91 \pm 1,38$ anos, não havendo diferença entre eles. A média de idade do final de puberdade (TV) das meninas foi $15,9 \pm 1,36$ e $15,0 \pm 1,60$ nos grupos AIJ e grupo controle, respectivamente (Tabela 2).

Quanto à maturação puberal, 16 (36%) das 44 meninas com AIJ e 7 das 59 (11,9%) meninas do grupo controle estavam no grupo pré-puberdade, enquanto no grupo pós-puberdade havia 15 (34%) meninas com AIJ e 30 (50,8%) meninas controle, sendo essa diferença significativa ($p=0,012$) (Tabela 1). Não houve diferença na distribuição por idade entre os grupos AIJ e controle (Tabela 2).

Houve diferença significativa no número de meninas que já se encontravam na menarca: 17 (38,6%) no grupo AIJ e 37 (62,7%) do grupo controle ($p=0,026$). Embora as meninas com AIJ tenham apresentado uma tendência a atingir a menarca em idade superior ($12,2 \pm 1,51$) à do grupo controle ($11,5 \pm 1,24$), não observamos diferença significativa nesse parâmetro (Tabela 3).

Os dados antropométricos das meninas que já tinham apresentado menarca foram comparados entre os dois grupos: as meninas com AIJ apresentaram escore z do IMC menor do que o grupo controle ($p=0,007$), mas não houve diferença no escore z da altura/idade ($p=0,253$), nem no escore z da idade óssea ($p=0,928$) (Tabela 3).

A comparação entre as meninas dos dois grupos com mais de dois anos pós menarca em relação à altura final, à diferença entre a altura atingida, à altura-alvo esperada (Δ altura-alvo) e à diferença entre a altura materna e a altura final não mostrou diferença (Tabela 3).

Não houve diferença significativa entre os subtipos de AIJ com relação à média de escore z do IMC (z-score) e da idade óssea.

Em relação aos subtipos evolutivos de AIJ, a amostra foi assim distribuída: 21 (47,7%) meninas eram oligoarticular, 23 (52,3%) poliarticular. Não houve diferença entre os subtipos quanto à idade de início, o tempo de doença, o índice de atividade de doença (DAS28) e atividade inflamatória (PCR e VHS). A média das doses cumulativas de glicocorticoide e de metotrexate foram superiores no subtipo com doença poliarticular, $p=0,002$ e $p=0,010$ respectivamente. Não houve diferença significativa entre os subtipos com relação à média de escore z do IMC (z-score) e da idade óssea (Tabela 4). Em 23 (52,2%) meninas com AIJ a doença estava em remissão (DAS 28 < 2,6), e em 10 (22,7%) havia atividade leve (DAS 2,6 – 3,6). Nove (20,4%) pacientes estavam em uso de imunobiológicos; destas, apenas uma paciente era do subtipo oligoarticular.

As meninas com AIJ poliarticular apresentaram média de escore z altura/idade menor do que as meninas com AIJ oligoarticular ($p=0,001$). Houve associação entre a dose cumulativa de glicocorticoide e de metotrexate com o menor escore z altura/idade das meninas com AIJ poliarticular e sistêmica. Após o ajuste pelo modelo multivariado,

permaneceram associadas com o escore-z da altura/idade o subtipo poliarticular ($p=0,023$) e a dose cumulativa de CTC ($p=0,008$). Para cada grama a mais de glicocorticoide, o escore z da estatura/idade reduz, em média, 0,17 (IC 95%: -0,29 a -0,05). Pacientes do subtipo poliarticular apresentaram uma redução média de 0,94 no escore z da estatura/idade (IC 95%: -1,74 a -0,14) (Tabela 5). No entanto, o tempo de uso de glicocorticoide não se associou significativamente com o escore z da altura/idade ($r=0,108$; $p=0,538$), e também não houve associação significativa entre escore z da estatura com o escore z da idade óssea ($r=-0,176$; $p=0,195$).

DISCUSSÃO

O comprometimento nutricional em crianças com AIJ tem sido bem reconhecido nos últimos anos, e vários estudos tem buscado suas causas. Ele afeta o bem-estar geral da criança, contribuindo para o atraso no início da puberdade e para os distúrbios do crescimento.

Este é um estudo transversal, com um grupo controle de meninas saudáveis com características semelhantes às das meninas com AIJ. Escolhemos uma amostra apenas de meninas para que a avaliação do crescimento e puberdade fosse realizada de forma uniforme, uma vez que os meninos apresentam crescimento e puberdade em idade diferente das meninas. Ao incluirmos apenas pacientes sem uso de glicocorticoides nos últimos seis meses, procuramos avaliar as repercussões ocasionadas pelo medicamento no crescimento e maturação sexual, mesmo após sua suspensão, visto que, na maioria dos estudos, os pacientes estão em uso ou não fica claro o tempo de suspensão da medicação. Esse período de *washout* de glicocorticoides permitiria não classificar como baixa estatura a maioria das crianças ainda com potencial de *catch up*, identificando somente aqueles cujo dano fosse mais prolongado.

Foram utilizadas medidas simples para avaliação antropométrica, tais como peso, altura e IMC, pois estas são não invasivas, de baixo custo e amplamente utilizadas como marcadores nutricionais em crianças e adolescentes. Utilizamos como referência, curvas recomendadas pela Organização Mundial de Saúde (OMS).(21)

Neste estudo, observamos que as meninas com AIJ, embora sem uso de glicocorticoide há mais de seis meses e com a doença controlada, apresentaram menores medidas estatisticamente significativas de IMC e estatura em relação às das meninas do grupo controle. Esses achados estiveram relacionados ao subtipo poliarticular e à dose cumulativa de glicocorticoide. A altura final e a diferença entre essa altura e a altura-alvo familiar não foi diferente entre as meninas com AIJ e as do grupo controle. Em relação à maturação sexual, não foram encontradas diferenças entre a idade de início da puberdade (T2) e o estágio final da puberdade (T4 e T5). Não encontramos diferença na idade da menarca entre os dois grupos.

Embora os grupos avaliados tenham apresentado eutrofia, as meninas com AIJ foram mais magras, e 20% delas apresentaram escore z do IMC < -1 . Estudos têm mostrado que ocorre um comprometimento do estado nutricional em crianças com AIJ, preferencialmente naquelas com maior atividade de doença (22), subtipo poliarticular ou oligoarticular estendido e mais jovens (8) (23).

Em 2006 foi realizado um estudo com 116 crianças portadoras de AIJ de ambos os sexos e observada uma prevalência de 16% de IMC abaixo do percentil 5, tendo esse percentual sido mais importante no subtipo poliarticular.(24) Nesse grupo, 56,9% da amostra estava com a doença ativa, e o tempo de doença no subtipo poliarticular foi de 4,5 anos (3,0 – 6,6). No estudo atual, as pacientes com AIJ apresentaram estatura mais baixa em relação ao grupo controle, das quais 18% apresentaram estatura inferior a -1 do escore z e 6% apresentaram escore z inferior a - 2; tais valores são inferiores ao

estudo prévio realizado em população semelhante. Essa mudança de perfil pode estar relacionada aos nossos critérios de seleção, mas acreditamos que ocorra principalmente em função de maior controle da doença e atenção aos aspectos nutricionais nos últimos anos, pois 74,9% das participantes do estudo estavam com doença em remissão ou atividade leve de doença.

Embora tenha ocorrido tendência a uma menor estatura em todos os estádios puberais, encontramos diferença significativa somente em T2, isto é, no início do estirão puberal nas meninas. Em relação ao subtipo de AIJ, o poliarticular apresentou menor estatura em relação ao oligoarticular, e isso foi relacionada à dose cumulativa de corticoide e não ao seu tempo de uso. Não observamos relação entre menor estatura e duração da doença, idade de início desta ou atividade da doença.

A ocorrência de baixa estatura em crianças com AIJ tem sido uma preocupação nos últimos anos, pois pode levar a distúrbios psicológicos na adolescência e vida adulta. Os estudos publicados que avaliaram crescimento longitudinal nas crianças com AIJ apresentam incidências que variam de 10% a 20%, dependendo da população estudada e método de avaliação proposto. Entre os fatores relacionados como causa para baixa estatura nessas crianças estão o subtipo poliarticular ou sistêmico, a atividade persistente da doença e o uso de altas doses ou de longos períodos de glicocorticoide (3) (10) (11) (6) (25) (26). Rosemberg *et al.* (11) observaram uma queda de 2SD do escore z da altura/idade após dois anos de doença, e Souza *et al.* (6), avaliando a velocidade de crescimento e o papel da IL6 nesse processo, observaram que 25,3% de sua amostra apresentaram baixa velocidade de crescimento e 60% desses pacientes apresentavam níveis de IL-6 elevados.

No presente estudo, observamos uma prevalência de 6% de baixa estatura, índice menor do que o relatado na literatura; esse fato deve-se provavelmente à exclusão de

pacientes com uso recente de glicocorticoide. Saha *et al.* (27), em um estudo longitudinal com crianças pré-púberes tratadas com corticosteroides, observaram que o crescimento foi reduzido no primeiro ano de tratamento, e, após a estabilização da doença, as crianças apresentaram *catch up*, concluindo-se que a melhora no curso da AIJ, baixas doses de glicocorticoides e monitorização do crescimento são fatores que levam a uma recuperação do eixo de crescimento.

Não observamos diferença na atividade da doença e nos marcadores inflamatórios entre os subtipos de AIJ. Uma explicação para esses achados pode ter sido nosso critério de seleção que excluiu pacientes em uso de glicocorticoide ou que tivessem usado o medicamento há menos de seis meses. Os achados do nosso estudo apontam para a maior gravidade de doença nos pacientes com AIJ poliarticular, pois necessitaram maior dose cumulativa de glicocorticoide e de metotrexate, semelhante a outros estudos que apontam esses subtipos como as formas de apresentação mais graves de doença (2) (10) (11) (27) (28).

Unlawska *et al.* (12) observaram 4,6% de baixa estatura relacionada ao subtipo de doença (poliarticular), severidade da doença e necessidade de maiores doses e uso prolongado de glicocorticoide.

Sabe-se que a estatura final de um indivíduo depende do seu potencial genético e pode ser estimada a partir da estatura dos pais. Em aproximadamente 95% das meninas a aquisição da estatura final ocorre até dois anos após a menarca (29) (30). Neste estudo, observamos que não houve diferença entre os grupos com relação à diferença entre a estatura final e estatura-alvo esperada. Também não houve diferença quando comparadas as estaturas das mães com a das filhas, tanto no grupo com AIJ, como no grupo controle, embora as meninas com AIJ tenham uma tendência a atingir a altura final com escore z inferior aos do grupo controle. Um dos motivos para não termos

encontrado diferenças entre os grupos provavelmente seja o tamanho da amostra. Estimamos que seriam necessários aproximadamente oitenta pacientes em cada grupo (AIJ e controles), com dois anos pós menarca, para encontrarmos uma diferença significativa ($p < 0,05$).

O controle da atividade da doença, especialmente nas pacientes com o subtipo poliarticular, antes do fechamento completo das epífises, pode estar associado com a recuperação do crescimento, embora com ritmo mais lento. Simon *et al.* (10), em um estudo com 24 pacientes com AIJ sistêmica, observaram que, durante o tratamento com glicocorticoide, a média de perda de altura em relação ao DP para idade foi $-2,7 \pm 1,5$, e, após a descontinuação da prednisona, 70% apresentaram *catch up* do crescimento.

Atividade inflamatória importante e persistente, baixo peso e tratamento com glicocorticoides podem acarretar baixos níveis de IgF-1, com conseqüentes alterações na secreção de GH e de gonadotrofinas, resultando no atraso puberal em crianças com AIJ (16) (17) (31). Em relação aos marcos puberais, os nossos resultados foram semelhantes aos de Badri *et al.* (32), que, em uma amostra de crianças marroquinas, observaram maior frequência de crianças pré-púberes em relação aos em puberdade tardia comparados a uma amostra de crianças saudáveis. Nesse estudo, o autor encontrou 16% de atraso no início da puberdade; no entanto, em nosso estudo não tivemos nenhum paciente com atraso puberal.

Quanto à média da idade da menarca, não observamos diferença significativa entre os dois grupos, provavelmente porque as nossas pacientes já estavam em fase inativa de doença e sem uso de glicocorticoide há pelo menos seis meses. O resultado deste estudo está de acordo com estudos prévios nos quais a idade da menarca foi semelhante à das meninas saudáveis (12) (32). Alguns autores observaram que em meninas com AIJ, com doença ativa e em uso de glicocorticoide a idade da menarca

pode ocorrer até em média dois anos mais tarde em relação à população estudada (12) (33)(34)(35).

Os resultados deste estudo sugerem que mesmo sem uso de glicocorticoides há mais de seis meses, as crianças com formas mais graves de AIJ e que necessitam de maiores doses de glicocorticoides estão mais suscetíveis ao retardo no crescimento e atraso no início da puberdade. Além disso, embora não apresentem atraso na menarca, atingem de maneira mais lenta e prolongada a maturação sexual. O diagnóstico precoce e o controle da atividade da doença são fundamentais e provavelmente possam evitar os danos ao crescimento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bechtold S, Simon D. Growth abnormalities in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int.* 2014;1483–8.
2. Bechtold S, Simon D. Growth abnormalities in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. 2014;1483–8.
3. Giannini C, Mohn A, Chiarelli F. Growth abnormalities in children with type 1 diabetes, juvenile chronic arthritis, and asthma. *Int J Endocrinol* [Internet]. 2014;2014:265954. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3932221&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
4. Perfetto F, Tarquini R, Simonini G, Bindi G, Mancuso F, Guiducci S, *et al.* Circulating leptin levels in juvenile idiopathic arthritis: a marker of nutritional status? *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2005;64(1):149–52. Available from: <http://ard.bmj.com/content/64/1/149.long> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1755198&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

5. Umławska W, Prusek-Dudkiewicz A. Growth retardation and delayed puberty in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Arch Med Sci* [Internet]. 2010;6(1):19–23. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3278938&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
6. Souza LS, Machado SH, Brenol C V, Brenol JCT, Xavier RM. Growth velocity and interleukin 6 concentrations in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2008;35(11):2265–71.
7. Bechtold S, Roth J. Natural history of growth and body composition in juvenile idiopathic arthritis. *Horm Res* [Internet]. 2009;72 Suppl 1(suppl 1):13–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19940490>
8. Chaud DMA, Hilário MOE, Yanaguibashi G, Amancio OMS. Avaliações dietética e antropométrica em pacientes com artrite reumatóide juvenil. *Rev Assoc Med Bras*. 2003;49(2):181–4.
9. 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* [Internet]. 2011 Nov;159(5):832–7.e1–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21621220>
10. Simon D, Fernando C, Czernichow P, Prieur A-M. Linear growth and final height in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with longterm glucocorticoids. *J Rheumatol*. 2002;29(6):1296–300.
11. Liem JJ, Rosenberg AM. Pediatric rheumatology Growth patterns in juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21:663–8.

12. Umlawska W, Krzyzanowska M. Growth and menarche during remission in children with juvenile idiopathic arthritis. *Med Wieku Rozw* [Internet]. 2009;13(3):194–200. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20081265>
13. Nilsson O, Marino R, De Luca F, Phillip M, Baron J. Endocrine regulation of the growth plate. *Horm Res*. 2005;64(4):157–65.
14. Lui JC, Nilsson O, Baron J. Growth plate senescence and catch-up growth. *Endocr Dev*. 2011;21:23–9.
15. Argente J. Diagnosis of late puberty. *Horm Res*. 1999;51 Suppl 3(suppl 3):95–100.
16. Pozo J, Argente J. Delayed puberty in chronic illness. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2002;16(1):73–90.
17. Simon D. Puberty in chronically diseased patients. *Horm Res* [Internet]. 2002;57 Suppl 2(suppl 2):53–6. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12065928
18. DiVall S a, Radovick S. Endocrinology of female puberty. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2009;16(1):1–4.
19. 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* [Internet]. 2004 Feb;31(2):390–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14760812>

20. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1995 Jan;38(1):44–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7818570>
21. De Onis M. The new WHO child growth standards. *Paediatr Croat Suppl* [Internet]. 2008;52(SUPP.1):13–7. Available from: <http://hpps.kbsplit.hr/hpps-2008/pdf/dok03.pdf>
22. Lofthouse CM, Azad F, Baildam EM, Akobeng a K. Measuring the nutritional status of children with juvenile idiopathic arthritis using the bioelectrical impedance method. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2002;41(10):1172–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12364639>
23. Cleary a G, Lancaster G a, Annan F, Sills J a, Davidson JE. Nutritional impairment in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2004;43(12):1569–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15466896>
24. Souza L, Machado SH, Bredemeier M, Carlos J, Brenol T, Xavier RM. Effect of Inflammatory Activity and Glucorticoid Use on Nutritional Variables in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. 2006;601–8.
25. Thébaut A, Amouyal M, Besançon A, Collet M, Selbonne E, Valentin C, *et al.* Puberté, fertilité et maladies chroniques. *Arch Pédiatrie* [Internet]. 2013;20(6):673–84. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0929693X13002315>
26. Zak M, Müller J, Karup Pedersen F. Final height, armspan, subischial leg length

- and body proportions in juvenile chronic arthritis. A long-term follow-up study. *Horm Res* [Internet]. 1999;52(2):80–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10681637>
27. Saha MT, Verronen P, Laippala P, Lenko HL. Growth of prepubertal children with juvenile chronic arthritis. *Acta Paediatr* [Internet]. 1999;88(January 1996):724–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10447130>
28. Bechtold S, Ripperger P, Pozza RD, 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* [Internet]. 2007;92(8):3013–8. Available from: <http://jcem.endojournals.org/content/92/8/3013.abstract> \n <http://jcem.endojournals.org/content/92/8/3013.full.pdf>
29. Castilho SD, Filho AAB. Crescimento Pós-Menarca. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2000;44(3):195–204.
30. Tanner JM. Normal growth and techniques of growth assessment. *Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1986 Aug;15(3):411–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3533329>
31. Soliman A, De Sanctis V, Elalaily R. Nutrition and pubertal development. *Indian J Endocrinol Metab* [Internet]. 2014;18(Suppl 1):S39–47. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4266867&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
32. El Badri D, Rostom S, Bouaddi I, Hassani a, Chkirate B, Amine B, *et al.* Sexual maturation in Moroccan patients with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int* [Internet]. 2014;34(5):665–8. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23553519>

33. Rusconi R, Corona F, Grassi A, Carnelli V. Age at menarche in juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr Endocrinol Metab* [Internet]. 2003 Mar;16 Suppl 2:285–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12729405>
34. Fraser PA, Hoch S, Erlandson D, Partridge R, Jackson JM. The timing of menarche in juvenile rheumatoid arthritis. *J Adolesc Health Care* [Internet]. 1988 Nov;9(6):483–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3182363>
35. Ostensen M, Almberg K, Koksvik HS. Sex, reproduction, and gynecological disease in young adults with a history of juvenile chronic arthritis. *J Rheumatol* [Internet]. 2000 Jul;27(7):1783–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10914869>

TABELAS

Tabela 1 – Caracterização da amostra

Variáveis	Pacientes (n=44)	Controles (n=59)	p
	Média ± DP	Média ± DP	
Dados demográficos			
Idade (anos)	11,6 ± 3,1	12,2 ± 2,9	0,298
Idade da mãe (anos)	40,6 ± 7,3	42,7 ± 5,2	0,109
Anos de escola	5,93 ± 2,62	6,91 ± 2,75	0,079
Idade da menarca da mãe (anos)	12,3 ± 1,5	12,2 ± 1,7	0,829
Dados nutricionais			
Altura materna (cm)	161,2 ± 5,8	160,9 ± 6,5	0,830
IMC z-score	0,27 ± 1,30	0,83 ± 1,25	0,032*
Peso/idade z score	0,80 ± 1,36	1,31 ± 1,04	0,331
Altura/Idade z-score	-0,12 ± 1,20	0,36 ± 1,11	0,041*
Idade óssea z-score	-0,91 ± 2,75	-1,11 ± 1,85	0,750
Puberdade – n(%)			0,012*
Pré-púbere	16 (36,4)	7 (11,9)	
Púbere	13 (29,5)	22 (37,3)	
Puberdade tardia	15 (34,1)	30 (50,8)	
Tanner – n(%)			0,051
T1	16 (36,4)	7 (11,9)	
T2	8 (18,2)	11 (18,6)	
T3	6 (13,6)	11 (18,6)	
T4	6 (13,6)	11 (18,6)	
T5	8 (18,2)	19 (32,2)	

Tabela 2 – Idade média (\pm desvio padrão), em anos, de diferentes estágios de maturação puberal e Tanner conforme o grupo

Variáveis	Pacientes		Controles		P
	n	Média \pm DP	n	Média \pm DP	
Puberdade					
Pré-púbere	16	8,63 \pm 1,41	7	7,86 \pm 1,46	0,247
Púbere	13	11,2 \pm 1,30	22	10,7 \pm 1,62	0,549
Pós-púbere	15	15,1 \pm 1,45	30	14,4 \pm 1,85	0,188
Tanner					
T1	16	8,63 \pm 1,41	7	7,86 \pm 1,46	0,247
T2	8	10,9 \pm 0,99	11	9,91 \pm 1,38	0,110
T3	6	12,0 \pm 1,55	11	11,3 \pm 1,42	0,343
T4	6	14,5 \pm 1,05	11	13,6 \pm 1,69	0,232
T5	8	15,9 \pm 1,36	19	15,0 \pm 1,60	0,188

Tabela 3 – Comparação entre os parâmetros de crescimento na menarca e pós menarca entre os dois grupos

Variáveis	Pacientes (n=44)	Controles (n=59)	p
	Média ± DP	Média ± DP	
Menarca – n (%)	17 (38,6)	37 (62,7)	0,026*
Idade da menarca (anos)	12,2 ± 1,51	11,5 ± 1,24	0,066
Menarca > 2 anos – n(%)	13/17 (76,5)	22/37 (59,5)	0,363
Δ Altura alvo (pai/mãe)	-3,15 ± 7,87 (n=8)	1,31 ± 5,44 (n=16)	0,117
Dados nutricionais			
IMC z-score	-0,10 ± 1,29	0,92 ± 1,19	0,007*
Altura/Idade z-score	-0,14 ± 1,24	0,27 ± 1,17	0,253
Idade óssea z-score	-1,53 ± 4,29	-1,42 ± 2,17	0,928

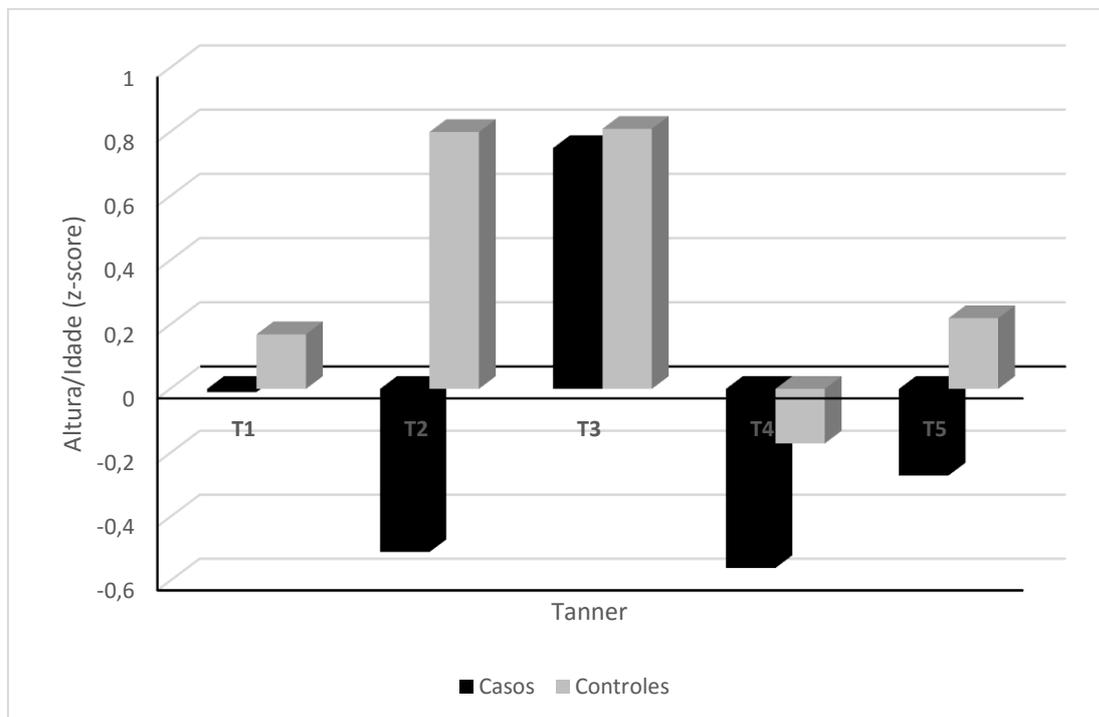
Tabela 4 – Comparação entre os subtipos de artrite idiopática juvenil

Variáveis	Oligoarticular	Poliarticular + Sistêmica	P
	(n=21; 47,7%)	(n=23; 52,3%)	
	Md (P25 – P75)	Md (P25 – P75)	
Idade de início da doença (meses)	42 (24 – 64)	48 (24 – 84)	0,541
Tempo de doença (meses)	96 (54 – 120)	95 (72 – 123)	0,573
DAS 28 – média ± DP	2,14 ± 1,03	2,50 ± 1,05	0,253
VSG	8 (2 – 18,5)	10 (4 – 25)	0,508
PCR	4 (4 – 5)	4 (4 – 10)	0,263
IGF1	429 (229 – 542)	288 (190 – 447)	0,311
Dose cumulativa CTC (g)	0,75 (0,41 – 1,21)	3,45 (0,94 – 4,89)	0,002*
Dose cumulativa MTX (g)	2,74 (0,58 – 3,89)	4,59 (2,75 – 6,70)	0,010*
IMC z-score – média ± DP	0,37 ± 1,07	0,19 ± 1,50	0,664
Altura/Idade z-score – média ± DP	0,48 ± 1,01	-0,64 ± 1,12	0,001*
Idade Óssea z-score – média ± DP	-1,13 ± 0,76	-0,84 ± 3,19	0,831

Tabela 5 – Análise de Regressão Linear Multivariada para a altura/idade z-score

Variáveis	b (IC 95%)	Beta (β)	p
Dose cumulativa CTC (g)	-0,17 (-0,29 a -0,05)	-0,426	0,008
Dose cumulativa MTX (g)	0,01 (-0,15 a 0,17)	0,014	0,923
Subtipo Poliarticular + Sistêmica	-0,94 (-1,74 a -0,14)	-0,371	0,023

Figura – Diferença entre pacientes e controles quanto à altura/idade (z-score) conforme Tanner



10 ARTIGO ORIGINAL 1 EM INGLÊS

Artigo submetido ao *Clinical and Experimental Rheumatology On Line* – aguardando resposta

GROWTH AND SEXUAL MATURATION IN GIRLS WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

Running title: Growth and sexual maturation in JIA

Sandra Helena Machado, Ricardo M. Xavier, Priscila S Lora, Luciana M. Kurtz Gonçalves, Luciane R. Trindade, Paulo José C. Maróstica

ABSTRACT

Objective: To evaluate growth, sexual maturation, and the difference between final and expected height in girls with JIA and no glucocorticoid treatment for at least six months, as compared to a group of healthy girls.

Methods: This cross-sectional study involved 44 girls with JIA, diagnosed according to International League of Associations for Rheumatology (ILAR) criteria, and 59 healthy controls, aged between eight and 18 (incomplete) years with no comorbid chronic diseases. Demographic data were collected from all participants, and disease and treatment variables were compiled for the patient group. Anthropometric measurements were converted into z-scores based on WHO standards. Sexual maturation was classified according to Tanner stages.

Results: BMI and height z-scores were lower in girls with JIA as compared to control participants. These values differed significantly in Tanner stage II. Three (6.8%) girls with JIA had height-for-age z-scores <-2 (short stature). Girls with polyarticular JIA and higher cumulative glucocorticoid doses were significantly more likely to present with short stature. The percentage of prepubertal girls in the JIA group was significantly higher than that observed in the control group, ($p=0.012$). Age of menarche, adult height, and the difference between actual and expected height did not differ between groups.

Conclusion: These findings suggest that even six months after the suspension of glucocorticoid treatment, children with more severe forms of JIA and exposure to higher doses of glucocorticoids are still susceptible to growth impairment and delayed puberty.

Keywords: Juvenile Idiopathic Arthritis, puberty, growth, menarche

INTRODUCTION

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is a heterogeneous group of diseases with onset before the age of 16 years and joint inflammation as a main feature (1). The prevalence of JIA has been estimated as 150 per 100000 children (2).

It is a chronic, inflammatory, and progressive disease which can affect various body systems, including joints, muscles, ligaments, and eyes, especially in patients with systemic JIA (3, 4). This condition is mediated by cytokines (IL-6, TNF α and IL-1 β) produced during the inflammatory process (3, 5).

Longitudinal growth is one of the main physical changes in childhood and adolescence. The etiology of delayed growth in children with JIA is multifactorial and strongly associated with prolonged inflammatory activity, since proinflammatory

cytokines, especially IL-6, reduce pituitary growth hormone secretion and act directly on the growth plate of long bones (6, 7). Other factors such as malnutrition and glucocorticoid treatment may also be implicated in this phenomenon (8, 9). According to the literature, the incidence of disturbed growth, that is, height-for-age below the 3rd percentile or <-2 SD, ranges from 10 to 40% in patients with JIA, and is more severe in those with polyarticular or systemic forms of the disease, as well as in children with more severe joint damage (3, 10-12).

A few recent studies have found that, 2 or 3 years after the control of disease activity and the suspension of glucocorticoid treatment, some patients may restore their genetic growth potential and nearly achieve their expected final height (11, 13). High levels of glucocorticoids are known to inhibit longitudinal bone growth by acting directly on the growth plate; however, this may also delay growth plate senescence and decrease chondrocyte proliferation, which may explain the phenomenon of *catch up* growth after treatment suspension (14, 15).

Chronic diseases in childhood may delay puberty, especially if they have a prepubertal onset or are so prolonged and severe as to lead to chronic and intense malnutrition (16, 17). Weight loss leads to decreased height and delayed bone maturation, which tends to be associated with disease severity. Undernutrition may lead to a hypogonadotropic state, and it has been noted that fasting may induce a decrease in luteinizing hormone (LH) and testosterone secretion even in normal subjects (17, 18).

Puberty is a process triggered by biological stimuli which leads to growth and hormonal maturation. It induces the development of gonads and secondary sexual characteristics, and causes alterations in body composition, leading to rapid skeletal bone growth and epiphyseal fusion once the final height is reached. (19, 20).

Delayed puberty may be defined as a delay or prolongation of the time required for sexual maturation: in boys, adult testicular volume is generally reached 3.2 ± 1.8 years after the onset of puberty; in women, there is a span of 2.4 ± 1.1 years from the first appearance of the mammary bud to menarche. If this span is greater than two standard deviations from the mean, puberty is considered delayed (17, 21).

The aims of this study were to evaluate growth and sexual maturation in girls with JIA and no glucocorticoid treatment for at least six months, as compared to a group of healthy girls, as well as to analyze the difference between final and expected height in girls with JIA and control subjects with more than 2 years post-menarche.

METHOD

This was a cross-sectional study performed between August 2013 and July 2015, involving patients from the Departments of Pediatric Rheumatology, Pediatrics and Adolescence in the Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Two participant groups were recruited: one consisting of girls with JIA, and a control group of healthy girls. All participants were aged between 7 and 18 (incomplete) years, and received no glucocorticoid treatment in the six months preceding the study. Patients with JIA were classified according to ILAR (2001) guidelines (1), and had been diagnosed for at least one year. Participants with any chronic diseases in addition to arthritis were excluded from the study.

Clinical assessment

After written consent was obtained from participants and/or guardians, the following epidemiological data were collected from both patients and control subjects: age, years of education, age of menarche (if applicable), maternal age, maternal and paternal height, and age of maternal menarche.

In the JIA group, additional data were collected regarding patients' current and past medical history (subtype of JIA, age of disease onset, date of diagnosis, medications used, current medication and dosage). Disease activity and cumulative glucocorticoid and methotrexate doses were also measured.

JIA activity

JIA activity - this variable was measured using the Disease Activity Score (DAS28) developed by Prevoo (1995) (22), which evaluates the following parameters: 28-joint counts measuring tender and swollen joints, laboratory tests of inflammatory activity (CRP or blood sedimentation rate) and general health (10-cm visual analogue scale) These scores are then used to classify disease activity as mild ($DAS \leq 3.2$), moderate (3.2 - 5.1) or high (>5.1). Scores below 2.6 are indicative of remission.

Cumulative glucocorticoid dose

This variable was calculated as the total sum of daily glucocorticoid doses received by the patient over the course of treatment, according to their electronic medical records.

Cumulative methotrexate dose

This was calculated based on the weekly dose of methotrexate received by each patient (orally or parenterally), according to their electronic medical records.

Patients with JIA were divided into two groups according to the number of affected joints. Those with four or less joints affected were classified into the oligoarticular disease group, while those with five or more joints involved were classified as having polyarticular arthritis. Patients with systemic JIA which evolved into polyarticular disease were included in this group.

Anthropometric assessment

All anthropometric measurements were collected by the same investigator (SHM), and evaluated based on WHO guidelines. Patients were weighed on an electronic scale (Filizola®, Porto Alegre, BR) accurate to 0.1 g with a maximum capacity of 150kg, while barefoot and wearing a standard hospital gown. Height was measured using a stadiometer attached to the weighing scale, accurate to 0.1 cm with a maximum length of 200 cm. Each subject was tested barefoot, with feet together and their heels against the wall. Height measurements were rounded to the nearest 0.5 cm. Body mass index (BMI) was calculated by dividing body mass in kg by height in m². This value was then converted into age-adjusted z-scores.

Final height was measured in all girls who were at least two years post-menarche, and were in Tanner stages IV or V. Target height was estimated using the following formula: mother's height (measured) + father's height (reported)/2 - 6,5 cm.

Pubertal staging

Pubertal stages were determined performed by visual inspection using Tanner's criteria (19, 20) defined as follows: stage 1 - no breast bud or pubic hair; stage 2 - breast bud present, small amount of long, downy hair with slight pigmentation on the genitalia; stage 3 - breast becomes more elevated, pubic hair become more coarse and curly; stage 4 - areola and papilla project from the surrounding breast, adult-like pubic hair quality; stage 5 - breast reaches final adult size, pubic hair resembles adult in quantity and type. All girls were examined alone or with their mothers, according to their privacy preferences. Pubertal stages were determined based on breast and pubic hair development. However, when these two differed, staging was based on breast development only, since thelarche tends to be more closely associated with the production of sex hormones (21).

Patients were then classified according to pubertal maturation as prepubertal (T1), pubertal (T2 and T3) and postpubertal (T4 and T5). The age of first menstruation was also collected from all participants and their mothers.

Biochemical analysis

Samples for biochemical analysis were collected from all patients with JIA after an 8-hour fast. Blood was drawn between 7 and 8 am from a cubital vein. IgF-1 (Somatomedin-C) levels were determined by chemoluminescence on a Siemens Immulite 2000 analyzer, as part of standard hospital procedures. Results were expressed as ng/ml and compared to age- and gender-specific reference values. Inflammatory activity was determined based on C-reactive protein (CRP) levels, determined by turbidimetry (reference values <3.0 mg/L) and erythrocyte sedimentation rate (ESR), assessed using the Westergren method (reference value: 0 to 10 mm/h).

Statistical analysis

Quantitative variables were described as mean and standard deviation, or median and interquartile range. Categorical variables were summarized as absolute and relative frequencies. Group means were compared using Student's t-test for independent samples. Asymmetrical variables were analyzed using the Mann-Whitney U test. Percentages were compared using Pearson's chi-square tests or Fisher's exact tests. The association between continuous and ordinal variables was analyzed using Pearson or Spearman correlation coefficients. Potential confounders were selected based either on the current literature or on the presence of correlations significant at 0.2. These variables were controlled using linear regression models. Significance was set to 5% ($p \leq 0.05$), and all analyses were performed in SPSS, version 21.0.

Ethical concerns

This study was approved by the Research Ethics Committee of the Clinical Hospital of Porto Alegre (CEP/HCPA), and registered in the Department of Graduate Studies and Research of the HCPA under project number 13-0324.

RESULTS

The sample included 44 girls with JIA and 59 healthy controls. The groups did not differ in terms of age, maternal age, mean parental height, mother's age of first menstruation, and number of years of education (Table 1).

Girls with JIA had a lower BMI z-score than those in the control group. Nine (20.4%) girls in the JIA group and four (6.7%) control participants had a z-score <-1 . No girls in the sample were considered underweight (BMI z-score <-2) according to WHO standards (Table 1).

With regards to height, nine (20.4%) girls with JIA and five (8.4%) control participants had a height-for-age z-score of less than -1 , while three (6.8%) girls with JIA and one (1.6%) control participant had a z-score below -2 . Between-group differences in height-for-age z-scores differed only in Tanner stage II (-0.51 ± 1.39 in patients vs 0.80 ± 1.10 in controls; $p=0.034$), although in all stages, girls in the control group tended to be taller than those with JIA (Figure 1).

Although the percentage of girls in each Tanner stage did not differ between groups (table 1), the proportion of prepubertal girls in the JIA group was significantly higher than that observed among control participants (Table 1). However, mean age at each Tanner stage did not differ between groups (Table 2).

Significant differences were observed in the number of girls experiencing menarche in the JIA and control groups, and although girls with JIA tended to reach menarche at an older age than control participants, this difference was not statistically

significant. The comparison of anthropometric characteristics between postmenarcheal girls in each group is shown in Table 3.

The distribution of participants according to JIA subtypes revealed that 21 (47.7%) girls had oligoarticular disease, while 23 (52.3%) had polyarthritis. The characteristics of each subgroup of patients are described in Table 4. Twenty-three (52.3%) girls with JIA were in remission (DAS 28 < 2.6), while 10 (22.7%) had mild disease activity (DAS 2.6 – 3.6). Only one of the nine (20.4%) patients treated with immunobiological therapy had oligoarticular JIA.

The cumulative dose of glucocorticoids and methotrexate was inversely associated with height-for-age z-scores in girls with polyarthritis and systemic JIA. The association between height-for-age z-scores, polyarticular JIA and the cumulative glucocorticoid dose remained significant after adjustments in a multivariate model (Table 5). However, height-for-age z-scores were not associated with the duration of glucocorticoid treatment ($r=0.108$; $p=0.538$) or with bone age z-scores ($r=-0.176$; $p=0.195$).

DISCUSSION

Nutritional impairments in children with JIA have been increasingly reported in recent years, and several studies have sought to identify their cause. Malnutrition affects general well-being and contributes to pubertal delay and growth retardation.

In this cross-sectional study, a group of girls with JIA was compared to healthy participants with similar characteristics. We selected an all-female sample in order to facilitate a uniform assessment of growth and puberty, eliminating the variability generated by gender differences in rates of growth and pubertal development. The study of patients who had not received glucocorticoids for at least six months allowed us to assess any persistent effects of treatment on growth and sexual maturation. Most studies

of JIA evaluate patients who are still receiving treatment or whose treatment has been suspended for an unspecified period of time. By allowing for a washout period, we prevented children with potential for *catch up* growth from being classified as having short stature, ensuring this category only included patients with more severe growth impairments.

The anthropometric measurements selected for the present study, such as weight, height and BMI, are simple, non-invasive, low-cost, and widely used as nutritional markers in children and adolescents. WHO standards were used as reference due to their ease of use in the assessment and follow-up of children and adolescents.

In this study, although disease activity was adequately controlled in the JIA sample and patients had not received glucocorticoid treatment for at least six months, their BMI and height were still lower than those of control participants. Low height and BMI were associated with polyarticular JIA and a higher cumulative dose of glucocorticoids.

Although all patients had normal weight, girls with JIA were thinner, and 20% of them had BMI z-scores <-1 . Several studies have demonstrated the presence of compromised nutritional status in patients with JIA, especially those with greater disease activity (23), polyarticular or extended oligoarticular disease, and with a younger age (9, 24).

In 2006, a study performed in a mixed-gender sample of 116 children with JIA found that 16% of participants had BMI values below the 5th percentile, and that this phenomenon was especially pronounced in patients with polyarticular disease (25). In the study in question, 56.9 % of the sample had active disease, and those with polyarthritis had a disease duration of 4.5 years (3.0 - 6.6). In the present study, patients with JIA were shorter than control participants. Eighteen percent of patients with JIA

had height z-scores below -1, and 6% had z-scores z-score below -2. These values are lower than those observed in the aforementioned investigation. Although this discrepancy may be associated with our inclusion criteria, we believe that it is more likely attributable to the increased attention to nutritional issues in the sample and the presence of controlled disease, since 74.9% of participants were in remission or had only mild disease activity.

Although girls with JIA tended to be shorter in stature than control participants across all pubertal stages, this difference was only significant in T2 girls, that is, around the beginning of the pubertal growth spurt. With regards to the subtype of JIA, girls with polyarticular disease were shorter in stature than those with oligoarthritis. Interestingly, height was significantly associated with cumulative glucocorticoid dose, but not the duration of treatment. Shorter stature was not associated with age of disease onset or disease activity.

The incidence of short stature in children with JIA has been a growing concern in recent years, as it may lead to psychological problems in adolescence and adulthood. Longitudinal studies of growth in children with JIA have found short stature to be present in 10 to 20% of patients depending on the population studied and the method of assessment. The factors associated with short stature in these children are polyarticular or systemic disease, persistent disease activity, and the administration of high doses or prolonged treatment with glucocorticoids (4, 7, 11, 12, 26, 27). Rosemberg *et al.* (12) found that a decrease of more than 2 SD in height-for-age Z-scores was already apparent 2 years after disease onset in patients with JIA, and Souza *et al.* (7), who assessed growth rates and their association with IL-6, found that 25.3% of their sample showed decreased growth rates and 60% had elevated IL-6 levels.

In the present study, the prevalence of short stature was 6%, which is lower than that reported in the literature, probably due to the exclusion of patients with recent glucocorticoid exposure. In a longitudinal study of prepubertal children treated with glucocorticoids, Saha *et al.* (28) found reduced growth during the first year of treatment, but identified *catch up* growth after disease stabilization. The author concluded that improved disease course, lower doses of glucocorticoids, and growth monitoring may contribute to the recovery of growth deficits.

In the present study, no differences were identified in disease activity or inflammatory markers across different subtypes of JIA. Our inclusion criteria may be responsible for these findings, since we excluded patients with current or recent glucocorticoid use. Our findings suggest that polyarticular JIA may represent a more severe form of the disease, since its treatment requires higher cumulative doses of glucocorticoids and methotrexate. This conclusion regarding the severity of polyarthritis is in agreement with the current literature (3, 11, 12, 28, 29).

Unlawska *et al.* (13) found a prevalence of short stature of 4.6% in a sample of children with JIA. Short stature was associated with polyarticular JIA, disease severity and a need for higher doses and longer treatment with glucocorticoids.

Adult height is determined by genetic potential and can be estimated based on parental height. Approximately 95% of girls reach adult height within 2 years of menarche (30, 31). In this study, actual and expected adult height did not differ between groups. Participant and maternal height did not differ between groups, although girls with JIA tended to have lower adult height z-scores than control participants. The absence of group differences may be partly explained by our small sample. We believe that the sample size required to detect a significant difference ($p < 0.05$) would be of 80 patients per group (JIA and controls) with at least two years post menarche.

The control of disease activity before epiphyseal closure, especially in patients with polyarticular disease, may be associated with growth recovery, although at a slower pace. In a study of 24 patients with systemic JIA, Simon *et al.* (11) reported a decrease of -2.7 ± 1.5 in height-for-age Z-scores during glucocorticoid treatment, but identified *catch up* growth in 70% of subjects after prednisone treatment was suspended.

Persistent inflammatory activity, low weight, and glucocorticoid treatment may result in low IgF-1 levels, which cause alterations in the secretion of growth hormones and gonadotropins, and result in pubertal delay in children with JIA (17, 18, 20). Our findings regarding pubertal markers were similar to those of Badri *et al.* (32), who found that the percentage of prepubertal children in a sample of patients with JIA was higher than that observed in a control group of healthy children. This author found delayed puberty to be present in 16% of the sample, while in the present study, no patients presented with such delays.

In the present investigation, participant groups did not differ as to the mean age of menarche, probably because our patients had little to no disease activity and no glucocorticoid exposure at the time of assessment. Our results are in agreement with previous studies which identified no significant differences in the age of menarche between healthy girls and patients with JIA (13, 32). Some authors have found that in girls with active JIA receiving glucocorticoid treatment, menarche may be delayed by as much as two years (13, 33-35).

The present findings suggested that even six months after the suspension of glucocorticoid treatment, children with more severe forms of JIA with exposure to higher doses of glucocorticoids are still susceptible to growth impairment and delayed puberty. Although menarche was not delayed, sexual maturation occurred more slowly

and gradually in these individuals. Early diagnosis and the control of disease activity are essential in patients with JIA, and may prevent the deleterious influence of the disease on growth.

REFERENCES

1. PETTY RE, SOUTHWOOD TR, MANNERS P, *et al.*: International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004; 31: 390-2.
2. RAVELLI A, MARTINI A: Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2007; 369: 767-78.
3. BECHTOLD S, SIMON D: Growth abnormalities in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int* 2014; 34: 1483-8.
4. GIANNINI C, MOHN A, CHIARELLI F: Growth abnormalities in children with type 1 diabetes, juvenile chronic arthritis, and asthma. *Int J Endocrinol* 2014; 2014: 265954.
5. PERFETTO F, TARQUINI R, SIMONINI G, *et al.*: Circulating leptin levels in juvenile idiopathic arthritis: a marker of nutritional status? *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 149-52.
6. UMLAWSKA W, PRUSEK-DUDKIEWICZ A: Growth retardation and delayed puberty in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Arch Med Sci* 2010; 6: 19-23.
7. SOUZA LS, MACHADO SH, BRENOL CV, BRENOL JC, XAVIER RM: Growth velocity and interleukin 6 concentrations in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2008; 35: 2265-71.
8. BECHTOLD S, ROTH J: Natural history of growth and body composition in juvenile idiopathic arthritis. *Horm Res* 2009; 72 Suppl 1: 13-9.

9. CHAUD DMA, HILÁRIO MOE, YANAGUIBASHI G, AMANCIO OMS:
Avaliações dietética e antropométrica em pacientes com artrite reumatóide juvenil. *Rev Assoc Med Bras* 2003; 49: 181-4.
10. 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; 159: 832-7 e1-2.
11. SIMON D, FERNANDO C, CZERNICHOW P, PRIEUR AM: Linear growth and final height in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with longterm glucocorticoids. *J Rheumatol* 2002; 29: 1296-300.
12. LIEM JJ, ROSENBERG AM: Growth patterns in juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 663-8.
13. UMLAWSKA W, KRZYZANOWSKA M: Growth and menarche during remission in children with juvenile idiopathic arthritis. *Med Wieku Rozwoj* 2009; 13: 194-200.
14. NILSSON O, MARINO R, DE LUCA F, PHILLIP M, BARON J: Endocrine regulation of the growth plate. *Horm Res* 2005; 64: 157-65.
15. LUI JC, NILSSON O, BARON J: Growth plate senescence and catch up growth. *Endocr Dev* 2011; 21: 23-9.
16. ARGENTE J: Diagnosis of late puberty. *Horm Res* 1999; 51 Suppl 3: 95-100.
17. POZO J, ARGENTE J: Delayed puberty in chronic illness. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002; 16: 73-90.
18. SIMON D: Puberty in chronically diseased patients. *Horm Res* 2002; 57 Suppl 2: 53-6.
19. ZEFERINO AM, BARROS FILHO AA, BERRIOL H, BARBIERI MA:
[Monitoring growth]. *J Pediatr* 2003; 79: 23-32.

20. SOLIMAN A, DE SANCTIS V, ELALAILY R: Nutrition and pubertal development. *Indian J Endocrinol Metab* 2014; 18: S39-47.
21. DIVALL SA, RADOVICK S: Endocrinology of female puberty. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2009; 16: 1-4.
22. PREVOO ML, VAN T HOF MA, KUPER HH, VAN LEEUWEN MA, VAN DE PUTTE LB, VAN RIEL PL: Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 44-8.
23. LOFTHOUSE CM, AZAD F, BAILDAM EM, AKOBENG AK: Measuring the nutritional status of children with juvenile idiopathic arthritis using the bioelectrical impedance method. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41: 1172-7.
24. CLEARY AG, LANCASTER GA, ANNAN F, SILLS JA, DAVIDSON JE: Nutritional impairment in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 1569-73.
25. SOUZA L, MACHADO SH, BREDEMEIER M, BRENOL JC, XAVIER RM: Effect of inflammatory activity and glucocorticoid [corrected] use on nutritional variables in patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2006; 33: 601-8.
26. THÉBAUT A, AMOUYAL M, BESANÇON A, *et al.*: Puberté, fertilité et maladies chroniques. *Arch Pédiatrie* 2013; 20: 673-84.
27. ZAK M, MULLER J, KARUP PEDERSEN F: Final height, armspan, subischial leg length and body proportions in juvenile chronic arthritis. A long-term follow-up study. *Horm Res* 1999; 52: 80-5.
28. SAHA MT, VERRONEN P, LAIPPALA P, LENKO HL: Growth of prepubertal children with juvenile chronic arthritis. *Acta Paediatr* 1999; 88: 724-8.

29. BECHTOLD S, RIPPERGER P, DALLA POZZA R, *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.
30. CASTILHO SD, BARRAS FILHO AA: Crescimento Pós-Menarca. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2000; 44: 195-204.
31. TANNER JM: Normal growth and techniques of growth assessment. *Clin Endocrinol Metab* 1986; 15: 411-51.
32. EL BADRI D, ROSTOM S, BOUADDI I, *et al.*: Sexual maturation in Moroccan patients with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int* 2014; 34: 665-8.
33. RUSCONI R, CORONA F, GRASSI A, CARNELLI V: Age at menarche in juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16 Suppl 2: 285-8.
34. FRASER PA, HOCH S, ERLANDSON D, PARTRIDGE R, JACKSON JM: The timing of menarche in juvenile rheumatoid arthritis. *J Adolesc Health Care* 1988; 9: 483-7.
35. OSTENSEN M, ALMBERG K, KOKSVIK HS: Sex, reproduction, and gynecological disease in young adults with a history of juvenile chronic arthritis. *J Rheumatol* 2000; 27: 1783-7.

TABLES

Table 1 – Sample characteristics

Variables	Patients (n=44)	Control participants (n=59)	<i>p</i>
	Mean ± SD	Mean ± SD	
Demographic characteristics			
Age (years)	11.6±3.1	12.2±2.9	0.298
Maternal age (years)	40.6±7.3	42.7±5.2	0.109
Years of education	5.93±2.62	6.91±2.75	0.079
Maternal age of menarche (years)	12.3±1.5	12.2±1.7	0.829
Nutritional data			
Maternal height (cm)	161.2±5.8	160.9±6.5	0.830
BMI z-score	0.27±1.30	0.83±1.25	0.032
Weight/height z-score	0.80±1.36	1.31±1.04	0.331
Height/age z-score	-0.12±1.20	0.36±1.11	0.041
Bone age z-score	-0.91±2.75	-1.11±1.85	0.750
Puberty – n(%)			0.012
Prepubertal	16 (36.4)	7 (11.9)	
Pubertal	13 (29.5)	22 (37.3)	
Postpubertal	15 (34.1)	30 (50.8)	
Tanner – n(%)			0.051
T1	16 (36.4)	7 (11.9)	
T2	8 (18.2)	11 (18.6)	
T3	6 (13.6)	11 (18.6)	
T4	6 (13.6)	11 (18.6)	
T5	8 (18.2)	19 (32.2)	

Table 2 – Mean age (\pm standard deviation), in years, of participants in each Tanner and pubertal stage, per group.

Variables	Patients		Controls		<i>p</i>
	n	Mean \pm SD	n	Mean \pm SD	
Puberty					
Prepubertal	16	8.63 \pm 1.41	7	7.86 \pm 1.46	0.247
Pubertal	13	11.2 \pm 1.30	22	10.7 \pm 1.62	0.549
Postpubertal	15	15.1 \pm 1.45	30	14.4 \pm 1.85	0.188
Tanner stage					
T1	16	8.63 \pm 1.41	7	7.86 \pm 1.46	0.247
T2	8	10.9 \pm 0.99	11	9.91 \pm 1.38	0.110
T3	6	12.0 \pm 1.55	11	11.3 \pm 1.42	0.343
T4	6	14.5 \pm 1.05	11	13.6 \pm 1.69	0.232
T5	8	15.9 \pm 1.36	19	15.0 \pm 1.60	0.188

Table 3 – Comparison of pre- and postmenarcheal growth parameters between groups.

Variables	Patients (n=44)	Control participants (n=59)	<i>p</i>
	Mean ± SD	Mean ± SD	
Menarche – n(%)	17 (38.6)	37 (62.7)	0.026
Age of menarche (years)	12.2±1.51	11.5±1.24	0,066
Menarche >2 years – n(%)	13/17 (76.5)	22/37 (59.5)	0.363
Δ Target height (father/mother)	-3.15±7.87 (n=8)	1.31±5.44 (n=16)	0.117
Nutritional data			
BMI z-score	-0.10±1.29	0.92±1.19	0.007
Height/age z-score	-0.14±1.24	0.27±1.17	0.253
Bone age z-score	-1.53±4.29	-1.42±2.17	0.928

Table 4 – Comparison between subtypes of juvenile idiopathic arthritis.

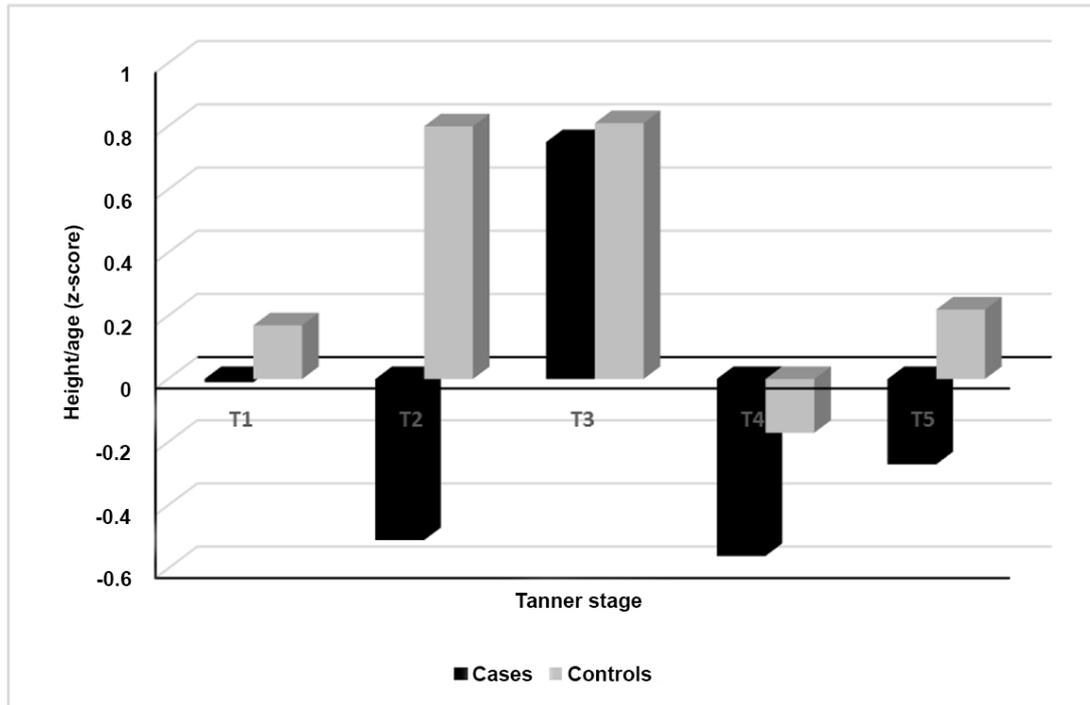
Variables	Oligoarticular	Polyarticular + Systemic	<i>p</i>
	(n=21; 47.7%)	(n=23; 52.3%)	
	Md (P25 – P75)	Md (P25 – P75)	
Age of disease onset (months)	42 (24 – 64)	48 (24 – 84)	0.541
Duration of illness (months)	96 (54 – 120)	95 (72 – 123)	0.573
DAS 28 – mean ± DP	2.14±1.03	2.50±1.05	0.253
ESR	8 (2 – 18.5)	10 (4 – 25)	0.508
CRP	4 (4 – 5)	4 (4 – 10)	0.263
IGF1	429 (229 – 542)	288 (190 – 447)	0.311
Cumulative glucocorticoid dose (g)	0.75 (0.41 – 1.21)	3.45 (0.94 – 4.89)	0.002
Cumulative methotrexate dose (g)	2.74 (0.58 – 3.89)	4.59 (2.75 – 6.70)	0.010
BMI z-score – mean ± DP	0.37±1.07	0.19±1.50	0.664
Height/age z-score – mean ± DP	0.48±1.01	-0.64±1.12	0.001
Bone age z-score – mean ± DP	-1.13±0.76	-0.84±3.19	0.831

BMI, body mass index; CRP, C-reactive protein; DAS 28, Disease Activity Score; ESR, erythrocyte sedimentation rate.

Table 5 – Multivariate linear regression of height-for-age z-scores.

Variables	b (95%CI)	Beta (β)	<i>p</i>
Cumulative glucocorticoid dose (g)	-0.17 (-0.29 to -0.05)	-0,426	0.008
Cumulative methotrexate dose (g)	0.01 (-0.15 to 0.17)	0,014	0.923
Polyarticular + Systemic Subtype	-0.94 (-1.74 to -0.14)	-0,371	0.023

Figure – Difference between patients and control participants in height-for-age z-scores per Tanner stage.



11 ARTIGO ORIGINAL 2 EM PORTUGUÊS

Artigo submetido ao *Journal of Rheumatology* – aguardando resposta.

O PAPEL DA ULTRASONOGRAFIA PÉLVICA (US) NA AVALIAÇÃO DA MATURAÇÃO SEXUAL DE MENINAS COM ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL (AIJ)

Sandra Helena Machado, Ricardo M. Xavier, Iara Regina Siqueira Lucena, Cristiane Kopacek, Luciana Machado Kurtz Gonçalves, Paulo José C. Maróstica

RESUMO

Objetivos: Comparar os parâmetros da US pélvica entre meninas com Artrite Idiopática Juvenil (AIJ) e meninas saudáveis e também relacionar esses achados aos marcos puberais, aos hormônios sexuais e a fatores relacionados à doença nas meninas com AIJ.

Metodologia: O estudo foi realizado com 44 meninas com AIJ e 59 controles com idades entre seis e dezoito anos. A US pélvica foi utilizada para avaliar as seguintes medidas: volume, comprimento, razão corpo/cérvice (anteroposterior) uterinos e espessura do endométrio, volume e comprimento dos ovários e índice de pulsatilidade (IP) das artérias uterinas. Níveis hormonais foram medidos nas meninas com AIJ. Os dados foram estratificados por idade e estágios puberais.

Resultados: Todos os parâmetros avaliados na US pélvica foram correlacionados aos estágios de Tanner no grupo controle ($p < 0,001$). Todas as medidas do útero e ovários foram menores nas meninas com AIJ quando comparadas ao grupo controle. A média

do IP das artérias uterinas foi maior nas meninas com AIJ. Estratificando-se por idade, o volume do útero foi menor nas meninas com AIJ na faixa etária de 10-11 anos ($p=0,004$) e 14-15 anos ($p=0,042$), e a relação corpo/cérvice AP foi menor no intervalo de 10-11 anos ($p=0,007$). Não houve relação das medidas observadas na US pélvica com fatores relacionados à doença no grupo com AIJ. Os níveis de LH e estradiol foram fortemente relacionados ao aumento dos órgãos pélvicos ($p<0,001$) e inversamente com IP médio das artérias uterinas ($p<0,01$).

Conclusão: A US pélvica demonstrou ser um exame sensível para avaliar a maturação sexual de meninas, identificando atrasos no desenvolvimento na avaliação por US da pelve das meninas com AIJ, não percebidas na avaliação dos estágios de Tanner.

Palavras-chave: Artrite Idiopática Juvenil. Ultrassonografia pélvica. Puberdade.

INTRODUÇÃO

O atraso puberal é comum em doenças crônicas, entre elas incluímos a Artrite Idiopática Juvenil (AIJ), principalmente se a doença inicia em idade precoce. Suas causas são multifatoriais, tais como baixo peso, complicações da própria doença ou efeitos adversos da corticoterapia. Todos esses eventos levam à anormalidades no eixo IGF-1 (fator do crescimento relacionado à insulina tipo 1) ou à secreção anormal das gonadotrofinas, as quais podem alterar a progressão da puberdade. (1)(2)(3)(4)

A puberdade é um período de transição entre a infância e a vida adulta, uma fase extremamente importante no desenvolvimento físico e psicossocial do ser humano, na qual ocorrem modificações no crescimento e desenvolvimento que culminam com a maturação sexual e a capacidade reprodutiva. As alterações na evolução normal dessa

fase podem gerar grande ansiedade nos adolescentes e em seus familiares.(5) Acredita-se que as transformações puberais são expressões da interação entre fatores genéticos e ambientais, sofrendo, assim, certa variabilidade na idade de início, tempo de progressão e término da maturação sexual.(6)(7)(8)(9)

Atraso puberal pode ser definido como o retardo no tempo total para a aquisição da maturação sexual, sendo em meninas normalmente necessários $2,4 \pm 1,1$ anos desde o início do aparecimento do broto mamário até a menarca. Também podemos considerar atraso puberal se esse tempo é superior a 2DP da média para a população referida (1) (2) (10).

As diferentes fases do desenvolvimento puberal são convencionalmente chamadas de estágios de Tanner (11)(12). A puberdade inicia-se nas meninas em M2, com o aparecimento do broto mamário, e finalizando em M5, com a mama de aspecto adulto. O aparecimento dos pelos pubianos caracteriza o P2 e evolui até o P5, com os pelos na forma adulta (12). O primeiro fluxo menstrual, chamado menarca, ocorre normalmente entre doze e treze anos, sendo altamente influenciado pela idade de ocorrência nas famílias, grupos étnicos ou por fatores emocionais.(13)

A ultrassonografia (US) pélvica tem mostrado ser um exame acurado, indolor e não invasivo para a investigação do desenvolvimento da genitália interna feminina. A estimulação das gonadotropinas produz modificações fisiológicas, observadas na US pélvica a partir dos sete anos, como aumento do volume uterino, da espessura do endométrio e o alargamento dos ovários e desenvolvimento de cistos foliculares. Estudos mostram que a evolução do tamanho do útero e dos ovários observado na US pélvica está diretamente relacionada ao aumento da idade e estágios de Tanner (14) (15)(16)(17).

A medida do Doppler das artérias uterinas também é um parâmetro útil para avaliar a evolução da puberdade.(18) A complacência dos vasos é expressa através do índice de pulsatilidade (IP) das artérias uterinas e reflete a resistência do fluxo distal ao ponto de medida do vaso, sendo inversamente proporcional ao tamanho do útero e dos ovários (19).

Não existem até o momento estudos de avaliação da maturação sexual de meninas com doenças reumáticas utilizando a US pélvica, em particular em pacientes portadoras de AIJ. Assim, os objetivos deste estudo foram avaliar as medidas do útero, ovários e índice de pulsatilidade das artérias uterinas em meninas portadoras de AIJ com idade entre seis e dezoito anos incompletos obtidos por meio da US pélvica abdominal e compará-las com as de meninas saudáveis da mesma idade, e também relacionar os achados da US aos marcos puberais, aos hormônios sexuais e aos fatores relacionados à doença nas meninas com AIJ.

METODOLOGIA

No período de agosto de 2013 a julho de 2015, foi realizado um estudo transversal com meninas com AIJ e com meninas saudáveis que constituíram um grupo controle, todas oriundas dos ambulatórios de Reumatologia Pediátrica e de Pediatria e de Adolescentes do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Foram critérios de inclusão para os dois grupos: apresentar idade superior a seis anos e inferior a dezoito anos, não ter recebido glicocorticoides nos últimos seis meses antes da avaliação e não apresentar outra doença crônica concomitante. As participantes com AIJ foram classificadas de acordo com os critérios propostos pela *International League Associations for Rheumatology* (ILAR) (2001) (20) e apresentavam, no mínimo, um ano de diagnóstico da doença. Cada participante somente iniciou a avaliação após ter sido assinado o

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pela própria participante ou por seu responsável. O projeto de pesquisa recebeu aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (CEP/HCPA).

Avaliação clínica

Todas as participantes do estudo preencheram protocolo criado para o estudo com sua identificação, idade, idade da menarca (caso esta já tivesse ocorrido). Para as meninas do grupo AIJ também foram coletados dados atuais e passados de sua história clínica (subtipo de AIJ, idade de início da doença, data do diagnóstico, medicações já utilizadas e medicações em uso atual). Essas meninas também foram avaliadas em relação à atividade da doença e à dose cumulativa de glicocorticoide e metotrexate.

Para avaliação da Atividade da doença foi empregado o *Disease Activity Score* (DAS28), desenvolvido por Prevoo (1995) (21)

Dose cumulativa de glicocorticoide (mg) – calculada por meio da revisão do prontuário eletrônico, tendo sido somada à dose diária que a paciente recebeu até sua suspensão.

Dose cumulativa de metotrexate – também foi calculada revisando o prontuário eletrônico, tendo sido realizado o somatório da dose semanal do metotrexate que foi administrado à paciente (oral ou parenteral) durante o tempo de uso.

As pacientes com AIJ foram divididas em dois grupos de acordo com o número de articulações acometidas na evolução da doença: forma oligoarticular, aquelas que apresentaram acometimento de até quatro articulações, e forma poliarticular, as que apresentaram o envolvimento de cinco ou mais articulações.

Avaliação puberal

O desenvolvimento puberal foi classificado de acordo com os estágios definidos por Tanner (11). Todas as meninas foram examinadas sozinhas ou acompanhadas da mãe, respeitando sua privacidade. A avaliação levou em conta o desenvolvimento das mamas, e foi considerado o aparecimento do broto mamário (M2) como o primeiro sinal de puberdade. O relato da data da primeira menstruação foi utilizado como dado de menarca de cada participante do estudo.

Avaliação radiológica e ultrassonográfica

Radiografia de mãos e punhos – Todos os pacientes e controles realizaram RX de punhos para avaliação da idade óssea feito sempre pelo mesmo radiologista, obedecendo as rotinas de realização desse exame no Serviço de Radiologia do HCPA. O método empregado para avaliação foi o de Greulich e Pyle (22)

Ultrassonografia (US) pélvico abdominal com Doppler a cores das artérias uterinas – A ultrassonografia pélvica abdominal foi realizada sempre pelo mesmo investigador (IRSL). O exame foi realizado por via abdominal, utilizando um aparelho de ecografia Philips – HD11, com transdutor convexo, com frequência de 3-7MHZ com estudo Doppler a cores do fluxo das artérias uterinas. Todas as pacientes foram orientadas a ingerir de três a quatro copos de água, com o objetivo de encher a bexiga, uma hora antes do início do exame, e a não urinar até o seu término. Nas meninas que já menstruavam, a US foi realizada após dez dias do ciclo menstrual. Foram analisados os seguintes parâmetros:

Útero – comprimento (LU) (cm), volume (VU) (cm³), razão corpo/cérvice no eixo anteroposterior (CCAP) e espessura do endométrio (EE) (mm).

Ovários - direito e esquerdo – comprimento (LO) (cm), Volume (VO) (cm³).

Os volumes do útero e dos ovários foram calculados pela fórmula elipsoide: $V (cm^3) = \text{diâmetro longitudinal (cm)} \times \text{diâmetro transverso (cm)} \times \text{diâmetro anteroposterior (cm)} \times 0,5236$ (23).

Artérias uterinas (AU) – foram obtidas ondas espectrais das artérias uterinas na altura do corpo, próximo ao fundo do útero, e medido o índice de pulsatilidade (IP), realizando-se três medidas de cada lado, com cálculo da média, conforme o estudo de Battaglia e Cols (24). O índice de pulsatilidade é definido como a diferença entre o pico sistólico e o pico diastólico das medidas das artérias dividido pela velocidade média de fluxo.

Análises bioquímicas

Foram coletadas amostras para análises bioquímicas das pacientes com AIJ. As pacientes estavam em jejum de oito horas, e as amostras foram coletadas entre sete e oito horas da manhã de uma veia cubital. Para avaliação hormonal foram dosados: FSH, LH, estradiol, testosterona, progesterona e IGF-1, sendo utilizado para testagem o sistema de imunoensaio Immulite 2000 da Siemens (Alemanha), conforme padronizado no HCPA. Para avaliação da atividade inflamatória, utilizaram-se as medidas da proteína C reativa (PCR), através do método de turbidimetria (valor de referência < 3,0 mg/l e da hemossedimentação (VHS), pelo método de Westergreen (valores de referência de 0 a 10 mm/h).

Análise estatística

As variáveis quantitativas foram descritas por média e desvio-padrão ou mediana e intervalo interquartilico, e as variáveis categóricas foram descritas por frequências absolutas e relativas. Foi aplicado o teste *t-student* para amostras

independentes para comparar médias entre os grupos e, em caso de assimetria, foi utilizado o teste de Mann-Whitney. Na comparação de proporções, os testes qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher foram utilizados.

A associação entre as variáveis contínuas e ordinais foram avaliadas pelos coeficientes de correlação de Pearson ou Spearman. Para ajustar o efeito da idade, a correlação parcial foi aplicada. Para as variáveis assimétricas, transformação logarítmica foi utilizada.

O nível de significância adotado foi de 5% ($p \leq 0,05$) e as análises foram realizadas no programa SPSS versão 21.0.

RESULTADOS

Foram avaliadas pela US pélvica um total de 44 meninas com AIJ e 59 meninas do grupo controle. A média de idade das meninas com AIJ foi de $11,6 \pm 3,1$ anos e do grupo controle $12,2 \pm 2,9$ anos, não havendo diferença significativa entre os grupos.

Na tabela 1, apresentamos as medidas da US pélvica abdominal relacionados ao Tanner nas meninas do grupo controle. Observamos que todos os parâmetros medidos na US estavam correlacionadas ao estágio de Tanner ($p < 0,001$). Estes achados foram semelhantes nas meninas com AIJ

Na comparação das medidas dos órgãos pélvicos realizada pela US entre o grupo controle e as pacientes com AIJ, observamos que as medidas do VU e LU e CCAP no grupo AIJ foram significativamente menores do que no grupo controle, ($p=0,009$), ($p=0,008$) e ($p=0,001$) respectivamente. O endométrio das meninas com AIJ apresentou espessura menor em relação às meninas saudáveis ($p=0,016$). (Tabela 2)

Os dois ovários foram visualizados em todas as meninas do estudo. O VOD e VOE foi significativamente menor nas meninas com AIJ ($p=0,006$ e $p=0,004$) e o LOD e

LOE também foram inferiores ($p=0,013$ e $p=0,006$). O IP médio das artérias uterinas foi mais elevado nas meninas com AIJ ($p=0,025$).

Os parâmetros da US pélvica foram estratificados por idade e comparados entre os grupos de meninas com AIJ e controles. Observamos que o volume do útero, apresentou diferença significativa entre os grupos nos intervalos de idade de 10 a 11 anos ($p=0,004$) e de 14 a 15 anos ($p=0,042$) e na relação corpo/cérvice AP no intervalo de 10 a 11 anos ($p=0,007$). As demais medidas não apresentaram diferença significativa entre os grupos. (Figuras 1 e 2)

A dose cumulativa de metotrexate esteve associada positivamente com o VU, LU, CCAP, EE e VOE. No entanto, quando ajustado pela idade, a dose cumulativa de metotrexate não se associou significativamente com nenhum destes parâmetros ($p>0,10$). Não houve associação dos parâmetros ecográficos encontrados nas meninas com AIJ com a dose cumulativa de glicocorticoide, idade de início da doença, atividade da doença (DAS 28) e escore z da altura.

As participantes do estudo foram agrupadas de acordo com os estágios de Tanner em pré-púberes (T1), púberes (T2 e T3) e em puberdade tardia (T4 e T5). Dezesesseis (36%) das 44 meninas com AIJ ainda estavam no estágio de Tanner 1 no momento da avaliação, enquanto somente 7 (12%) do grupo controle e em relação aos estágios finais da puberdade, 15 (34%) meninas estavam na puberdade tardia e 30 (51%) das meninas do grupo controle. Entretanto, não houve diferença significativa entre os grupos com relação à idade em cada estágio puberal. Em relação aos parâmetros da US, quando a análise foi estratificada de acordo com os estágios puberais, não encontramos diferença estatisticamente significativa entre os grupos com AIJ e controles.

Dezessete (38,6%) meninas com AIJ e 37 (62,7%) meninas do grupo controle já haviam atingido a menarca no momento do estudo. As médias de idade entre os dois grupos não diferiram significativamente, nem tampouco os parâmetros avaliados pela US pélvica (Tabela 3).

A amostra de meninas com AIJ foi formada por 21 (47,7%) meninas do subtipo oligoarticular e 23 (52,3%) meninas do subtipo poliarticular. Os subtipos não apresentaram diferença significativa na idade de início e tempo de doença, atividade inflamatória (PCR e VSG) e índice de atividade da doença. Em relação a atividade da doença observamos que 23 (52,2%) meninas estava em remissão (DAS 28 < 2,6) e 10 (22,7%) estavam com atividade leve (DAS 28 entre 2,6 – 3,6). As meninas do subtipo poliarticular apresentaram maior dose cumulativa de glicocorticoide ($p=0,002$) e de metotrexate ($p=0,010$). As medidas de VU, LU, CCAP, EE, VOE, LOE, VOD, LOD e IPAU foram comparadas entre os subtipos de AIJ e não foram encontradas diferenças entre os subtipos para nenhum dos parâmetros acima mencionados. (Tabela 4)

Avaliamos a associação entre os parâmetros da US pélvica e os níveis de hormônios sexuais nas meninas com AIJ. Os níveis de LH e estradiol foram fortemente relacionados ao aumento dos órgãos pélvicos ($p<0,001$) e inversamente com IP médio das artérias uterinas ($p<0,01$) (Tabela 5).

DISCUSSÃO

Existem poucos estudos avaliando o desenvolvimento sexual feminino através da US pélvica, que se constitui de um método, não invasivo, inócuo e seguro para este tipo de investigação. Os estudos têm apresentado padrões morfológicos para medidas de útero e ovários, mas observa-se uma variação nos resultados dependendo da população estudada.(14)(25)(26)(27) Na população brasileira não existem, até o momento, estudos

de avaliação do desenvolvimento puberal em meninas normais por meio da ultrassonografia. Em 2002, Herter *et al.*(28) publicaram um estudo avaliando os achados ecográficos da genitália feminina de meninas brasileiras, porém somente pré-púberes.

Assim, nosso estudo é pioneiro em avaliar a maturação sexual tanto de meninas normais quanto das meninas com AIJ por meio das medidas dos órgãos da genitália interna feminina e em comparar as diferenças no desenvolvimento puberal de ambos os grupos.

Ao compararmos nossos achados nas meninas normais com estudos realizados com população turca (14)(17), sueca (25) indiana(26) (29) e dinamarquesa (15), observamos semelhanças no aumento do volume e comprimento do útero, volume dos ovários e espessura do endométrio e IP médio das artérias uterinas ao longo da puberdade . No entanto, a média dos valores de tamanhos de útero e ovários tenham variado em cada uma destas populações, muito provavelmente, por variações étnicas, ambientais e até mesmo nutricionais.

Nossos dados mostraram que o VU e LU variaram de acordo com os estágios puberais, e que o pico de crescimento ocorreu no estágio Tanner 3. Este achado foi observado em outros estudos que demonstraram que o útero inicia seu aumento de volume e comprimento aos sete anos, mesmo quando ainda não são observados caracteres sexuais secundários (29)(30), ocorrendo um pico de crescimento ao redor da menarca, quando a partir daí, poderá aumentar cinco a seis vezes seu tamanho, cessando em torno dos 20 anos . (14)(19)(30)

De forma semelhante, os estudos de Seth *et al.* (26) e Ersen *et al.* (14) observaram um aumento estatisticamente significativo do volume e comprimento do útero relacionado aos estágios de Tanner, principalmente entre os estágios II e III.

Segundo Salardi (30) o início do crescimento uterino pode ser o primeiro sinal de puberdade, ocorrendo antes do aparecimento do broto mamário e pode ser detectado por meio da US.

Em nossa amostra de meninas controles, observamos um maior crescimento dos ovários até o Tanner 3 quando ocorre uma desaceleração do mesmo. Salardi *et al* (30) e Seth *et al* (26) demonstraram que os ovários apresentam maior crescimento nas meninas após o início da puberdade, entre os Tanner 2 e 3 e alcançam seu platô na menarca estabilizando seu crescimento.

Nosso estudo mostrou que o IP das artérias uterinas é elevado antes de iniciar a puberdade (T1) e a partir daí vai decrescendo até Tanner 3, acompanhando o crescimento do útero e dos ovários. A IP das artérias uterinas reflete a mudança de resistência ao fluxo no leito vascular durante a evolução da puberdade (31). Laursen *et al* (19) e Ziereisen *et a* (18) observaram que este aumento da velocidade de fluxo, reflete o aumento do fluxo dos hormônios gonadais, em especial o estrogênio, durante a puberdade. Golestani *et al*(27), não reproduziram estes achados em seu estudo, no entanto os autores não levaram em conta as alterações hormonais durante o ciclo menstrual na realização da US nas meninas pós-menarca.

As meninas com AIJ apresentaram todas as medidas avaliadas na US pélvica menores em relação às meninas saudáveis. Quando avaliamos por faixa etária observamos que o volume uterino e a razão corpo/cérvice anteroposterior foram menores nas meninas com AIJ na faixa etária dos 10-11 anos, e que o volume uterino também foi menor nas meninas entre 14-15 anos. Estes achados reforçam a hipótese de que as meninas com AIJ apresentam atraso no início da puberdade, mantendo uma velocidade de crescimento uterino mais lenta. Observamos que as alterações apresentadas pelas meninas com AIJ não estiveram relacionadas a nenhum dos fatores

de risco da doença (tempo de doença, idade de início, atividade da doença, dose cumulativa de corticoide e metotrexate), o que nos faz pensar que a própria doença possa causar alterações na secreção das gonadotropinas e hormônios sexuais.

Quando pareados por estágios de Tanner, grupos não diferiram quanto aos parâmetros ecográficos. Isto demonstra que quando o desenvolvimento puberal atinge determinado estágio em ambos os grupos, não se observa a diferença encontrada nos achados de imagem, quando os grupos são pareados por idade.

Observamos que as crianças com AIJ estavam em estágios menos desenvolvidos em relação ao grupo controle, indicando que essas crianças têm atraso puberal ($p=0,012$), pois nossa amostra apresentou um maior percentual de meninas no estágio pré-puberal e menor na puberdade tardia.

Em nossa amostra observamos uma menor e significativa proporção, de meninas com AIJ que atingiram a menarca quando comparadas ao grupo controle. Ainda que não tenha ocorrido diferença significativa na média da idade entre os dois grupos, observamos que houve uma tendência das meninas com AIJ apresentarem sua primeira menstruação seis meses mais velhas do que as meninas do grupo controle. Em relação às medidas dos órgãos da genitália interna avaliados pela US pélvica observamos que foram semelhantes nos dois grupos, embora o volume uterino tenha sido menor na faixa de 14 - 15 anos. Esse achado nos indica que as meninas com AIJ iniciam a puberdade mais tardiamente e chegam à menarca em uma idade um pouco mais avançada em relação às meninas no grupo controle.

Observamos que os níveis de gonadotropinas e esteroides sexuais (estradiol) aumentaram durante a progressão dos estágios puberais nas meninas com AIJ. A progressiva elevação dos níveis de LH foi fortemente correlacionada ao aumento de todas as medidas do útero e dos ovários e inversamente relacionada ao IP das artérias

uterinas, enquanto o estradiol esteve fortemente relacionado ao aumento das medidas do útero. Esses achados são semelhantes aos encontrados por Orbak *et al.* (17) e Salardi *et al.*(30) em crianças saudáveis. No estudo de Orbak *et al.*, os autores encontraram uma forte correlação entre os níveis de estradiol e o comprimento do útero, volume dos ovários e relação corpo/cérvice (AP) (17), já o estudo de Salardi *et al* mostrou esta correlação apenas com as medidas do útero, não com as medidas dos ovários (30) . Nosso estudo ainda mostrou correlação das medidas do útero e dos ovários com os níveis de LH, este achado não foi observado nos estudos destes autores.

Nossa decisão de incluir somente meninas sem uso de glicocorticoide há pelo menos seis meses foi para avaliar se o uso prévio deste medicamento poderia ter efeitos tardios nas medidas dos órgãos da pelve feminina. Com este critério, selecionamos meninas com doença em remissão ou com atividade leve, fato comprovado com o achado de aproximadamente 52% das meninas com a doença em remissão e 27% com atividade leve. Nossa amostra de meninas com AIJ apresentou diferença significativa na dose cumulativa de glicocorticoide e de metotrexate de acordo com o subtipo, tendo sido maior nas meninas com o subtipo poliarticular, em virtude da maior gravidade da doença. Estes achados estão de acordo com outros estudos que avaliaram crescimento e puberdade em crianças com AIJ (32)(33)(34). Não encontramos diferenças nas medidas dos órgãos avaliados pela US pélvica entre os subtipos oligoarticular e poliarticular

Assim, nosso estudo mostrou a que US pélvica é um exame sensível para avaliar a maturação sexual de meninas, identificando atrasos no desenvolvimento na avaliação da pelve, não percebidas na avaliação dos estágios de Tanner . Desconhecemos a repercussão do atraso puberal detectado apenas pela US e a necessidade de algum tipo de intervenção. Certamente, estudos correlacionando esses achados com avaliação de

qualidade de vida, fertilidade e perfil emocional dessas pacientes auxiliarão a entender melhor essa questão.

Um estudo longitudinal, avaliando a progressão da puberdade através da US seria de grande relevância para detectar as variações na maturação sexual e suas relações com a AIJ, incluindo também pacientes com AIJ não controlada, onde os achados do presente estudo podem ser ainda mais acentuado

BIBLIOGRAFIA

1. Simon D. Puberty in chronically diseased patients. *Horm Res* [Internet]. 2002;57 Suppl 2(suppl 2):53–6. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12065928
2. Pozo J, Argente J. Delayed puberty in chronic illness. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2002;16(1):73–90.
3. Palmert MR, Dunkel L. Clinical practice. Delayed puberty. *N Engl J Med*. 2012 Feb 2;366(5):443–53.
4. Harrington J, Palmert MR. Clinical review: Distinguishing constitutional delay of growth and puberty from isolated hypogonadotropic hypogonadism: critical appraisal of available diagnostic tests. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2012;97(9):3056–67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22723321>
5. Delemarre-van de Waal H a, van Coeverden SCCM, Engelbregt MTJ. Factors affecting onset of puberty. *Horm Res* [Internet]. 2002;57 Suppl 2(suppl 2):15–8.

- Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12065921>
6. Brook CG. Mechanism of puberty. *Horm Res* [Internet]. 1999;51 Suppl 3(suppl 3):52–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10592444>
 7. DiVall S a, Radovick S. Endocrinology of female puberty. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2009;16(1):1–4.
 8. Brämswig J, Dübbers A. Disorders of Pubertal Development. *Dtsch Arztebl Int*. 2009;106(April):295–304.
 9. Traggiai C, Stanhope R. Delayed puberty. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2002;16(1):139–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11987904> \n <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521690X01901861>
 10. Nebesio TD, Eugster E a. Current Concepts in Normal and Abnormal Puberty. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2007;37(2):50–72.
 11. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child*. 1969;44(235):291–303.
 12. Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *Arch Dis Child*. 1976;51:170–9.
 13. DiVall SA, Radovick S. Pubertal development and menarche. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2008;1135:19–28. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18574204>

14. Ersen A, Onal, D. Y, E. A. Ovarian and uterine ultrasonography and relation to puberty in healthy girls between 6 and 16 years in the Turkish population: a cross-sectional study. *J Pediatr Endocrinol Metab* [Internet]. 2012;25(5-6):447–51. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed10&NEWS=N&AN=22876537>
15. Holm K, Laursen EM, Brocks V, Müller J. Pubertal maturation of the internal genitalia: an ultrasound evaluation of 166 healthy girls. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 1995 Sep;6(3):175–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8521066>
16. Asăvoaie C, Fufezan O, Coșarcă M. Ovarian and uterine ultrasonography in pediatric patients. Pictorial essay. *Med Ultrason* [Internet]. 2014;16(2):160–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24791848>
17. Orbak Z, Sağsöz N, Alp H, Tan H, Yildirim H, Kaya D. Pelvic ultrasound measurements in normal girls: relation to puberty and sex hormone concentration. *J Pediatr Endocrinol Metab* [Internet]. 1998;11(4):525–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9777573>
18. Ziereisen F, Heinrichs C, Dufour D, Saerens M, Avni EF. The role of Doppler evaluation of the uterine artery in girls around puberty. *Pediatr Radiol* [Internet]. 2001;31(10):712–9. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed5&NEWS=N&AN=2001369396>
19. Laursen EM, Holm K, Brocks V, Jarden M, Müller J. Doppler assessment of

- flow velocity in the uterine artery during pubertal maturation. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 1996 Nov;8(5):341–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8978010>
20. 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* [Internet]. 2004 Feb;31(2):390–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14760812>
 21. Prevoe ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1995 Jan;38(1):44–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7818570>
 22. William GSP. Radiographic atlas of the skeletal development of the hand and wrist. 2th ed. Stanford University Press, editor. 1959.
 23. Sample WF, Lippe BM, Gyepes MT. Gray-scale ultrasonography of the normal female pelvis. *Radiology* [Internet]. 1977 Nov;125(2):477–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/910061>
 24. Battaglia C, Mancini F, Venturoli S. Pelvic sonography and uterine artery color Doppler analysis in. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002;19:386–91.
 25. Ivarsson SA, Nilsson KO, Persson PH. Ultrasonography of the pelvic organs in prepubertal and postpubertal girls. *Arch Dis Child* [Internet]. 1983;58(5):352–4.

- Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1627855&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
26. Seth A, Aggarwal A, Sandesh K, Solanki RS, Aneja S, Kumar G. Pelvic ultrasonography in pubertal girls. *Indian J Pediatr* [Internet]. 2002;69(10):869–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12450296>
 27. Golestani R, Sheikhatan M, Behpour AM, Mehdizadeh M, Hajiashrafi AA. Relationship between uterine and ovarian arterial blood flow measured by Doppler sonography at different stages of puberty. *Taiwan J Obstet Gynecol* [Internet]. 2008 Mar;47(1):62–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18400584>
 28. Herter LD, Golendziner E, Flores JAM, Becker E, Spritzer PM. Ovarian and uterine sonography in healthy girls between 1 and 13 years old: correlation of findings with age and pubertal status. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 2002;178(6):1531–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12034633>
 29. Khadilkar V V, Khadilkar A V, Kinare AS, Tapasvi HS, Deshpande SS, Maskati GB. Ovarian and uterine ultrasonography in healthy girls between birth to 18 years. *Indian Pediatr* [Internet]. 2006 Jul;43(7):625–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16891683>
 30. Salardi S, Orsini LF, Cacciari E, Bovicelli L, Tassoni P, Reggiani A. Pelvic ultrasonography in premenarcheal girls: relation to puberty and sex hormone concentrations. *Arch Dis Child* [Internet]. 1985;60(2):120–5. Available from:

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1777113&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

31. Holm K, Nysom K, Brocks V, Hertz H, Jacobsen N, Muller J. Ultrasound B-mode changes in the uterus and ovaries and Doppler changes in the uterus after total body irradiation and allogeneic bone marrow transplantation in childhood. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 1999;23(3):259–63. Available from: <http://www.nature.com/bmt/journal/v23/n3/abs/1701569a.html>
32. Umlawska W, Krzyzanowska M. Growth and menarche during remission in children with juvenile idiopathic arthritis. *Med Wieku Rozw* [Internet]. 2009;13(3):194–200. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20081265>
33. Badri D El, Rostom S, Bouaddi I, Hassani A, Chkirate B, Amine B. Sexual maturation in Moroccan patients with juvenile idiopathic arthritis. 2014;665–8.
34. Simon D, Fernando C, Czernichow P, Prieur A-M. Linear growth and final height in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with longterm glucocorticoids. *J Rheumatol*. 2002;29(6):1296–300.

TABELAS

Tabela 1 – Comparação dos parâmetros da US pélvica abdominal entre os controles (N=59), por estágio de Tanner

Variáveis*	Tanner 1	Tanner 2	Tanner 3	Tanner4	Tanner5	P
Volume útero (cm ³)*	2,3 (1,7 – 3,2)	9,7 (3,2 – 17,9)	36 (18,5 – 42)	41,5(35,3 – 50,6)	52,5 (43,8 – 60)	<0,001
Útero longitudinal (cm)**	3,18 ± 0,66	4,42 ± 1,14	5,95 ± 1,17	6,58 ± 0,76	7,23 ± 1,24	<0,001
Relação corpo-cérvice AP (cm)**	1,03 ± 0,17	1,17 ± 0,32	1,39 ± 0,24	1,47 ± 0,24	1,40 ± 0,16	<0,001
Endométrio (mm)*	0 (0 – 0)	1,3 (0 – 3,1)	6,0 (3,9 – 7,3)	6,4 (3,9 – 8,2)	6,0 (4,1 – 8,2)	<0,001
Ovário Esquerdo Longitudinal (cm)**	2,08 ± 0,54	2,76 ± 0,78	3,04 ± 0,71	3,21 ± 0,76	3,28 ± 0,62	<0,001
Ovário Esquerdo Volume (cm ³)*	1,3 (0,7 – 1,9)	3,3 (1,7 – 4,9)	4,6 (3,6 – 5,8)	5,9 (3,8 – 9,8)	6,0 (4,9 – 8,5)	<0,001
Ovário Direito Longitudinal (cm)**	2,21 ± 0,45	2,95 ± 0,78	3,15 ± 0,62	3,16 ± 0,57	3,53 ± 0,55	<0,001
Ovário Direito Volume (cm ³)**	1,4 (1,3 – 1,7)	3,7 (2,2 – 5,5)	6,3 (4,2 – 8,9)	6,1 (4,1 -9,6)	8,3 (5,5 – 9,5)	<0,001
IP média uterinas**	6,8 (4,7 – 8,8)	5,1 (2,5 – 5,8)	2,6 (1,5 – 3,6)	2,7 (1,9 – 4,4)	2,1 (1,6 – 3,0)	<0,001

IP – índice de pulsatilidade

* descritas por mediana (percentis 25 – 75)

** ou média ± desvio-padrão

Tabela 2 – Comparação dos parâmetros da US pélvica abdominal entre pacientes e controles

Variáveis*	Pacientes (n=44)	Controles (n=59)	P
Volume útero (cm ³)	10,5 (2,4 – 40)	36,6 (8,8 – 50,9)	0,009
Útero longitudinal (cm)	4,92 ± 1,83	5,91 ± 1,80	0,008
Relação corpo-cérvice AP (cm)	1,18 ± 0,25	1,36 ± 0,27	0,001
Endométrio (mm)	1,4 (0 – 5,2)	5,4 (1,4 – 7,2)	0,016
Ovário Esquerdo Longitudinal (cm)	2,60 ± 0,69	3,04 ± 0,84	0,006
Ovário Esquerdo Volume (cm ³)	3,3 (1,5 – 5,2)	5,0 (3,0 – 7,1)	0,004
Ovário Direito Longitudinal (cm)	2,79 ± 0,71	3,17 ± 0,75	0,013
Ovário Direito Volume (cm ³)	2,9 (1,5 – 6,3)	5,9 (3,0 – 9,1)	0,006
IP média uterinas	4,6 (2,7 – 6,5)	2,5 (1,9 – 5,1)	0,025

* descritas por mediana (percentis 25 – 75) ou média ± desvio-padrão

Tabela 3 – Parâmetros da Ultrassonografia pélvica abdominal no grupo com AIJ e no grupo controle, após a menarca.

Variáveis	Pacientes	Controles	p
	Média ± DP	Média ± DP	
Menarca – n (%)	17 (38,6)	37 (62,7)	0,026*
Idade da menarca (anos)	12,2 ± 1,51	11,5 ± 1,24	0,066
Volume útero (cm ³)	44 (36,2 – 59,5)	46,8 (36,4 – 56,8)	0,924
Útero longitudinal (cm)	6,67 ± 1,02	6,89 ± 1,27	0,539
Relação corpo-cérvice AP (cm)	1,40 ± 0,16	1,43 ± 0,23	0,666
Endométrio (mm)	5 (3,8 – 6,5)	6,8 (4,0 – 8,2)	0,116
Ovário Esquerdo Longitudinal (cm)	3,06 ± 0,70	3,21 ± 0,66	0,455
Ovário Esquerdo Volume (cm ³)	4,6 (3,5 – 8,3)	6,0 (4,5 – 9,1)	0,147
Ovário Direito Longitudinal (cm)	3,20 ± 0,67	3,38 ± 0,54	0,320
Ovário Direito Volume (cm ³)	6,6 (3,0 – 8,9)	7,1 (5,5 – 9,6)	0,258
IP média uterinas	2,6 (1,6 – 4,1)	2,1 (1,6 – 2,9)	0,499

DP= desvio-padrão

IP= Índice de Pulsatilidade

Tabela 4 – Comparação entre os subtipos AIJ (comparação entre os subtipos de AIJ)

Variáveis	Oligoarticular (n = 21)	Poliarticular (n = 23)	p
	Md (P25 – P75)	Md (P25 – P75)	
Idade (anos) – média ± DP	11.1 ± 2.7	12.0 ± 3.4	0.340
Idade de início da doença (meses)	42 (24 – 64)	48 (24 – 84)	0.541
Tempo de doença (meses)	96 (54 – 120)	95 (72 – 123)	0.573
DAS 28 – media ± DP	2.14 ± 1.03	2.50 ± 1.05	0.253
Hemossedimentação	8 (2 – 18.5)	10 (4 – 25)	0.508
Proteína C reativa	4 (4 – 5)	4 (4 – 10)	0.263
IGF1	429 (229 – 542)	288 (190 – 447)	0.311
FSH	3.4 (1.3 – 5.5)	5.8 (3.8 – 7.3)	0.111
LH	4.3 (4.2 – 5.6)	6.6 (2.4 – 13.2)	0.714
Testosterona	0.24 (0.1 – 0.29)	0.27 (0.23 – 0.40)	0.610
Estradiol	50.4 (9.1 – 128)	76 (49.7 – 113)	0.556
Progesterona	2.6 (0.2 – 6.7)	0.51 (0.2 – 2.2)	0.548
Dose cumulativa GC (g)	0.75 (0.41 – 1.21)	3.45 (0.94 – 4.89)	0.002
Dose cumulativa MTX (g)	2.74 (0.58 – 3.89)	4.59 (2.75 – 6.70)	0.010
Parâmetros da US			
Volume uterino (cm ³)	9.5 (2.9 – 39)	10.6 (2.3 – 44)	0.836
Útero Longitudinal (cm)	4.85 ± 1.91	4.99 ± 1.80	0.803
Relação corpo/cérvice (cm)	1.15 ± 0.18	1.20 ± 0.30	0.142
Endométrio (mm)	1.8 (0 – 4.8)	1.3 (0 – 6)	0.775
Ovário esquerdo longitudinal (cm)	2.63 ± 0.45	2.58 ± 0.85	0.826
Volume ovário esquerdo (cm ³)	3.3 (1.5 – 5.3)	2.3 (1.2 – 4.8)	0.417
Ovário direito longitudinal (cm)	2.84 ± 0.71	2.74 ± 0.72	0.653
Volume ovário direito (cm ³)	2.8 (1.8 – 6.3)	3.7 (1.5 – 6.6)	0.830
Média do IP artérias uterinas	4.7 (2.2 – 6.3)	4.4 (2.7 – 6.6)	0.979

DAS – Escore de atividade da doença PCR – proteína C reativa

IGF- fator de crescimento ligado à insulina-1

FSH – Hormônio Folículo estimulante LH –Hormônio Luteinizante GC- glicocorticoide

MTX – metotrexate

* descrita como mediana (25th-75th percentil)

** descrita como média ± desvio padrão

Tabela 5 – Associação dos parâmetros da Ultrassonografia pélvica abdominal com hormônios através do coeficiente de correlação de Spearman nas meninas com AIJ

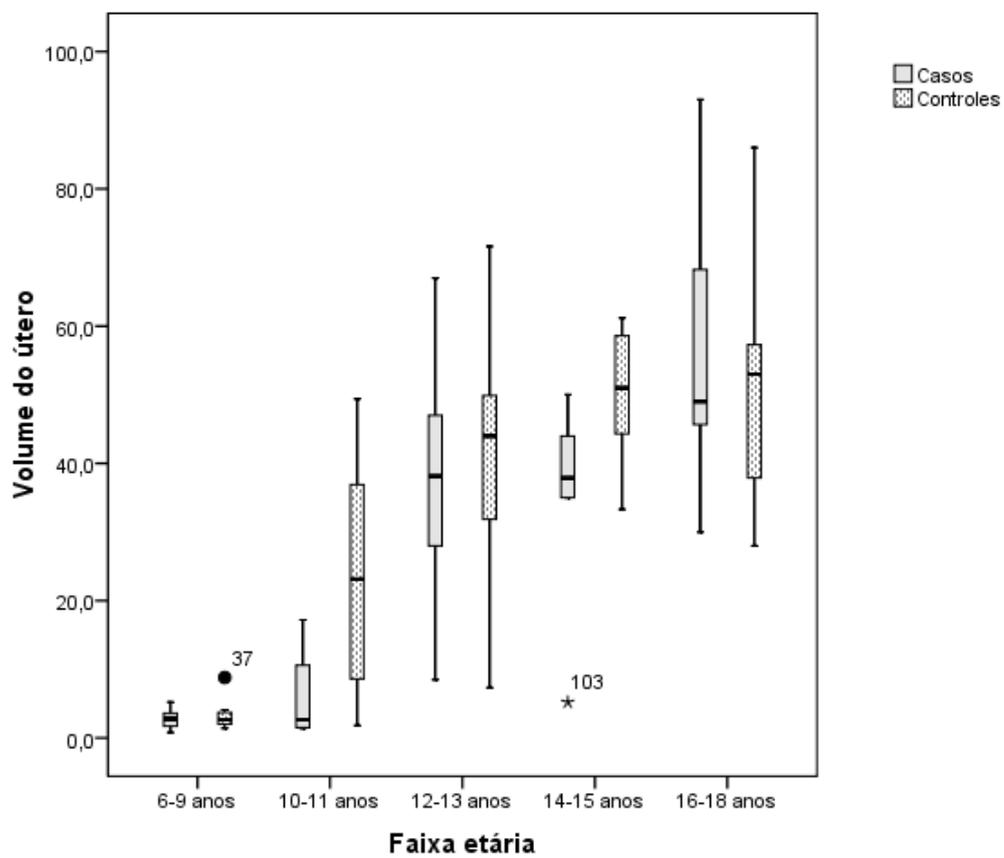
Variáveis	FSH	LH	TES	Estradiol	Progesterona	IGF1
Volume útero (cm ³)	0,402*	0,662***	0,252	0,593***	0,257	0,571**
Útero longitudinal (cm)	0,401*	0,678***	0,334	0,570***	0,334	0,626**
Relação corpo-cérvice AP (cm)	0,218	0,560**	0,191	0,674***	0,078	0,427*
Endométrio (mm)	0,533**	0,647***	0,328	0,596***	0,278	0,442*
Ovário Esquerdo Longitudinal (cm)	0,350*	0,729***	0,402*	0,612***	0,360	0,626**
Ovário Esquerdo Volume (cm ³)	0,392*	0,734***	0,376*	0,539**	0,359	0,656**
Ovário Direito Longitudinal (cm)	0,436*	0,632***	0,261	0,421*	0,486**	0,469*
Ovário Direito Volume (cm ³)	0,428*	0,657***	0,324	0,443*	0,376*	0,625**
IP média uterinas	-0,279	-0,514**	-0,142	-0,518**	-0,058	-0,357

*p<0,05; ** p<0,01; ***p<0,001

IP= Índice de Pulsatilidade

FIGURAS

Figura 1 – Comparação do volume do útero entre dois grupos nas diferentes faixas etárias



6-9 anos: $p=0,784$

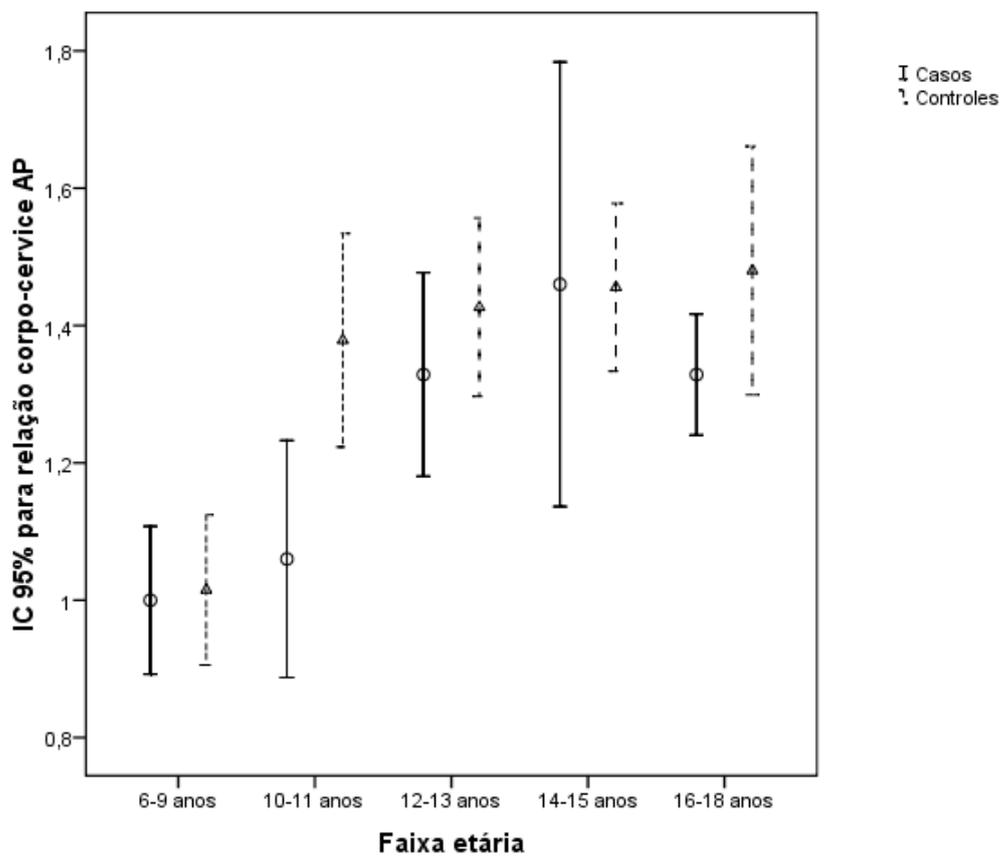
10-11 anos: $p=0,004$

12-13 anos: $p=0,728$

14-15 anos: $p=0,042$

16-18 anos: $p=0,740$

Figura 2 – Comparação da relação corpo/cérvice entre os dois grupos nas diferentes faixas etárias



6-9 anos: $p=0,834$

10-11 anos: $p=0,007$

12-13 anos: $p=0,331$

14-15 anos: $p=0,969$

16-18 anos: $p=0,155$

12 ARTIGO ORIGINAL 2 EM INGLÊS

Artigo submetido ao *Journal of Rheumatology* – aguardando resposta

PELVIC ULTRASOUND IN THE ASSESSMENT OF SEXUAL MATURITY IN GIRLS WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

Sandra Helena Machado,¹ Ricardo M Xavier,² Iara Regina Siqueira Lucena,³ Cristiane Kopacek,⁴ Luciana Machado Kurtz Gonçalves,⁵ Paulo José C. Maróstica⁶

ABSTRACT

Objectives: To compare uterine and ovarian size as well as artery pulsatility between girls with juvenile idiopathic arthritis (JIA) and healthy participants using abdominal pelvic ultrasound, and identify these findings and pubertal staging, sex hormones and disease characteristics in girls with JIA.

Method: This study involved 44 girls with JIA and 59 healthy controls aged between six and 18 incomplete years. Pelvic ultrasound was used to determine uterine volume and length, the corpus/cervix ratio, ovarian volume and length, and the pulsatility index (PI) of uterine arteries. Hormone levels were also measured in girls with JIA.

Results: All US parameters were associated with Tanner stages in the control group ($p < 0.001$). Uterine and ovarian measures were smaller in girls with JIA than in the control group. The mean PI of uterine arteries was higher in girls with JIA. Comparisons by age group revealed that uterine volumes were smaller in girls with JIA aged between 10 and 11 years ($p = 0.004$) and 14 to 15 years ($p = 0.042$), and the corpus/cervix ratio was smaller in girls aged 10 to 11 years ($p = 0.007$). US measures

were not associated with disease factors in the JIA group. LH and estradiol levels were found to be positively associated with ovarian and uterine size ($p < 0.001$), but negatively correlated with the mean PI of uterine arteries ($p < 0.01$).

Conclusion: Pelvic US is a sensitive method for the assessment of sexual maturation in girls, and can identify developmental delays in girls with JIA which may not be detected by Tanner staging.

Keywords: ultrasound, Juvenile Idiopathic Arthritis, puberty.

INTRODUCTION

Delayed puberty is common in children with chronic illnesses such as Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA), especially in cases with an earlier age of onset. Its etiology is multifactorial and includes low weight, complications arising from the disease itself, like the associated inflammatory process as well as the adverse effects of treatment. These factors cause abnormalities in the insulin-like growth-factor 1 (IGF-1) axis and in gonadotropin secretion, both of which can impair the progression of puberty.

(1)(2)(3)(4)

Puberty is a transitional period between childhood and adulthood and an extremely important stage in physical and psychosocial development, which involves several changes in growth and development, which culminate in sexual and reproductive maturity. Alterations in the normal course of puberty can produce significant anxiety among adolescents and their families.(5) Pubertal changes are thought to result from the interaction of genetic and environmental factors, which may lead to variations in the speed of sexual maturation, and in the age at which it begins and ends. (6)(7)(8)(9)

Delayed puberty consists of a deferral in the attainment of sexual maturity, which, in girls, is defined as the age of menarche. This tends to occur approximately 2.4 ± 1.1 years after the appearance of the breast bud. If the onset of puberty occurs more than two SD later than average, it is also considered delayed. (1)(2)(10)

The phases of pubertal development are commonly known as Tanner stages.(11)(12) In girls, puberty begins in stage M2, with the appearance of the breast bud, and ends in M5, at which time the breasts are fully developed. Similarly, stage P2 is characterized by the onset of pubic hair, which continues to develop until P5, at which point it takes on an adult appearance. (12) The onset of the first menstrual cycle, known as menarche, occurs between the ages of 12 and 13 years and is highly influenced by menarcheal age in the family, ethnicity, and emotional factors.(13)

Pelvic ultrasound (US) is an accurate, painless and noninvasive method for the examination of internal genital development in females. Some physiological effects of gonadotropin secretion can be detected by pelvic US starting at the age of seven, such as increased uterine volume and endometrial thickness, enlargement of the ovaries, and the development of follicular cysts. Studies have shown that the size of the uterus and ovaries as measured by pelvic US are directly associated with age and Tanner stages. (14)(15)(16)(17) Doppler measurements of uterine arteries can also be useful indicators of pubertal development. (18) The compliance of blood vessels is usually measured by the pulsatility index (PI), an expression of vascular flow resistance distal to the point of measurement. (19)

No studies to date have used pelvic US to evaluate sexual maturation in girls with rheumatic diseases such as JIA. Therefore, the goal of this study was to compare uterine and ovarian size as well as the PI of uterine arteries between girls with JIA and healthy participants aged between six and before 18 years using abdominal pelvic US,

identifying the correlation between US findings and pubertal staging, sex hormones and disease characteristics in girls with JIA.

METHOD

A cross-sectional study was performed between August 2013 and July 2015 in JIA and healthy girls recruited from the Departments of Pediatric Rheumatology and Pediatrics and Adolescence of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre. The following inclusion criteria were applied: age between six and 18 (incomplete) years, no glucocorticoid treatment in the previous six months, and no chronic illnesses other than JIA. Patients with JIA were classified according to International League Associations for Rheumatology (ILAR) (2001) (17) guidelines, and had been diagnosed for at least one year. Written informed consent was obtained from all participants and/or guardians prior to data collection. This study was approved by the Research Ethics Committee of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (CEP/HCPA).

Clinical Assessment

All participants or their guardians filled a questionnaire designed specifically for this study in which they provided their name, current age and age of menarche (if applicable). Additional information on current and past medical history were also collected from the JIA group (subtype of JIA, age of disease onset, date of diagnosis, previous and current medication). Disease activity and cumulative glucocorticoid and methotrexate doses were also recorded.

Disease activity was evaluated using the Disease Activity Score (DAS28) developed by Prevoo (1995). (20)

Cumulative glucocorticoid dose (mg) – the total sum of daily glucocorticoid doses received by the patient over the course of treatment according to their electronic medical records was also calculated.

Cumulative methotrexate dose - the sum of weekly doses of methotrexate received by each patient (orally or parenterally) over the course of treatment were collected from their electronic medical records.

Patients with JIA were divided into two groups according to the number of affected joints. Those with four or less affected joints were classified as having oligoarthritis, while those with five or more affected joints were classified as having polyarticular arthritis.

Pubertal Staging

Sexual maturation was determined performed by visual inspection using Tanner's criteria (11), Breast staging was used to determine pubertal status, and the appearance of the breast bud (M2) was considered the first sign of puberty. Age of menarche was obtained by self-report from all study participants.

Bone age X-rays

Bone age was determined from X-rays of hands and wrists in all patients and control participants. All examinations were performed by the same radiologist, according to the routine protocols of the Department of Radiology of HCPA. Results were evaluated as described by Greulich & Pyle.1959.(21)

Abdominal pelvic ultrasound (US) with color Doppler imaging of uterine arteries.

The same skilled experienced investigator (IRSL) performed all US examinations. US scans were performed transabdominally using a Philips HD 11 unit with a 3-7 MHz convex transducer and color Doppler imaging of uterine arteries. All patients were asked to drink three to four glasses of water and not to void their bladder in the hour preceding the examination. In postmenarcheal girls, US scanning was performed ten days after the latest menstruation. The following parameters were assessed:

Uterine length (UL) (cm) and volume (UV) (cc), uterine corpus to cervix ratio (CCR), endometrial thickness (ET) (mm), as well as right ovary length (ROL) (cm), left ovary length (LOL) and right and left ovary volume (ROV and LOV)(cc).

Uterine and ovarian volumes were calculated by assuming the forms to be ellipsoid. The following formula was used:

$$V(cc) = length \times width (cm) \times depth \times 0.5236 \quad (22)$$

Uterine arteries (UA) - spectral images of uterine arteries were obtained laterally to the cervix, near the fundus, and the pulsatility index (PI) was calculated as the mean value of three consecutive waveforms, as described by Battaglia et al.(23). The PI was defined as the difference between peak systolic and diastolic flow divided by mean flow velocity.

Biochemical Analysis

Samples for biochemical analysis were collected from all patients with JIA. Blood was drawn after an 8-hour fast from a cubital vein, between 7 and 8 am. The following hormones were measured: FSH, LH, estradiol, testosterone, progesterone and IGF-1. These values were determined by chemiluminescence on a Siemens Immulite 2000 analyzer (Germany), according to standard hospital protocol. Inflammatory activity was determined based on C-reactive protein (CRP) levels, determined by turbidimetry (reference values < 3.0 mg/l) and erythrocyte sedimentation rate (ESR), assessed using the Westergren method (reference values: 0 to 10 mm/h).

Statistical Analysis

Quantitative variables were described using mean and standard deviation, or median and interquartile range according to data distribution. Categorical variables were described as frequencies and percentages. Between-group comparisons were performed using Student's t-test for independent samples. Asymmetrical variables were compared

using the Mann-Whitney U test. Percentages were compared using Pearson's chi-square tests or Fisher's exact tests.

The association between continuous and ordinal variables was analyzed using Pearson or Spearman correlation coefficients. The effects of age were controlled using partial correlations. Variables with an asymmetrical distribution were log-transformed.

Significance was set to 5% ($p \leq 0.05$), and all analyses were performed in SPSS, version 21.0.

RESULTS

Forty four girls with JIA and 59 healthy controls underwent pelvic US. The mean age of girls with JIA was 11.6 ± 3.1 years, while that of control participants was 12.1 ± 2.9 years. These values did not significantly differ from each other.

Table 1 shows the US parameters for girls in the control group divided according to Tanner stages. All values were significantly associated with pubertal staging ($p < 0.001$). The results in AIJ patients were similar .

The comparison of US findings between the control group and patients with JIA revealed that UV, UL and the CCR were significantly lower in the former than the latter, ($p = 0.009$), ($p = 0.008$), and ($p = 0.001$), respectively. ET was also lower in patients with JIA as compared to healthy controls ($p = 0.016$). (Table 2).

Both ovaries were scanned in all girls in the study. ROV and LOV were significantly smaller in girls with JIA ($p = 0.006$ and $p = 0.004$), as were ROL and LOL ($p = 0.013$ and $p = 0.006$). The mean PI of uterine arteries was higher in girls with JIA ($p = 0.025$).

The US pelvic parameters were then stratified by age and compared between girls with JIA and control participants. UV differed significantly between girls aged 10 to 11 years ($p = 0.004$) and 14 to 15 years ($p = 0.042$). The CCR also differed

significantly between 10 to 11 year-olds in each group ($p = 0.007$). The remaining values did not differ between participants. (Figures 1 and 2).

Cumulative methotrexate dose was positively associated with UV, UL, CCR, ET and LOV. However, these associations did not survive adjustment for age ($p > 0.10$). US findings were not significantly associated with cumulative glucocorticoid doses, age of onset, disease activity (DAS28) and height z-score in girls with JIA.

Participants were then classified as prepubertal (T1), pubertal (T2 and T3) and postpubertal (T4 and T5) according to Tanner stages. Sixteen (36%) of the 44 girls with JIA, and only seven (12%) control participants, were still in Tanner stage 1 at the time of assessment, while 30 (51%) control participants and only 15 (34%) girls with JIA were postpubertal at the time of the study ($p = 0.012$). However, mean age at each pubertal stage did not differ between groups. The stratification of US parameters according to pubertal stages revealed no significant differences between patients with JIA and control participants.

Seventeen (38.6%) girls with JIA and 37 (62.7%) girls in the control group had already had their menarche at the time of the study ($p = 0.026$). Mean age did not differ between groups, nor did pelvic US parameters. (Table 3).

Twenty one (47.7%) of the JIA girls had oligoarthritis and 23 (52.3%) had polyarthritis. These two groups did not differ with regard to age of disease onset, length of illness, inflammatory activity (CRP and ESR), and disease activity. The analysis of disease activity scores revealed that 23 (52.2%) girls were in remission at the time of the study ($DAS\ 28 < 2.6$), while 10 (22.7%) had only mild disease activity ($DAS\ 28$ between 2.6 – 3.6). Girls with polyarticular disease received higher doses of glucocorticoids ($p = 0.002$) and methotrexate ($p = 0.010$). The comparison of clinical,

laboratorial and US parameters between girls with oligoarthritis and polyarthritis revealed no significant differences between groups. (Table 4)

The association between pelvic US parameters and sex hormone levels in girls with JIA was also evaluated. LH and estradiol levels were found to be positively associated with ovarian and uterine size ($p < 0.001$), but negatively correlated with mean uterine artery PI ($p < 0.01$) (Table 5).

DISCUSSION

Although pelvic US examination is a low-cost, non-invasive, innocuous and safe procedure, few studies have employed this methodology to assess sexual development in female subjects. Although the morphological features of uterus and ovaries have already been described in the literature, some variations have been identified depending on the population studied. (14)(24)(25)(26) In the Brazilian population, no studies to date have used pelvic US to evaluate pubertal development in healthy girls. In 2002, Herter *et al.* (27) described the US features of the internal genitalia of Brazilian girls, although all participants in the study were prepubertal.

Therefore, this is the first study to evaluate sexual maturity and compare pubertal development between healthy girls and subjects with JIA using abdominal pelvic US.

The present findings revealed a progressive increase in UV, UL, OV, ET and PI decrease over the course of puberty. These results are similar to those reported in Turkish(14)(17), Swedish (24) Indian (25)(28) and Danish girls.(15) However, mean uterine and ovarian sizes vary widely in these populations, probably as a result of ethnic, environmental and nutritional factors.

Our data revealed variations in UV and UL across pubertal stages, with peak growth observed in Tanner stage III. This finding corroborates previous studies which

demonstrate that UV and UL begin to increase at age seven, preceding the appearance of secondary sexual characteristics.(29)(30) Peak uterine growth occurs at menarche, at the point when uterus may increase by five to six times until ceasing to grow at age 20. (14)(19)(29)

Studies performed by Seth et al (25) and Ersen et al (14) also noted a statistically significant association between UV, UL and Tanner stages, especially stages II and III. According to Salardi et al (29), uterine growth detected by US scanning can be the first sign of puberty, and precede the appearance of the breast bud.

In control participants of our study, intense ovarian growth was observed until Tanner stage III, when growth rate decelerates. Salardi et al (29) and Seth et al (25) demonstrated that ovarian growth is more intense at the beginning of puberty, which encompasses Tanner stages II and III, reaching a stable plateau after menarche.

In the present study, uterine artery PI increased before the onset of puberty (T1), then decreased until Tanner stage III, in line with uterine and ovarian growth. The PI reflects the change in resistance to vascular flow over the course of puberty. Laursen et al (19) and Ziereisen et al (18) observed that increased flow velocity may reflect an increase in gonadal hormones during puberty, especially estrogen. Golestani et al (26) did not replicate these findings, although the authors failed to consider the effects of hormonal changes associated with the menstrual cycle on the US examination of postmenarcheal girls.

The US values of JIA girls were lower than those of control participants. The stratification of patients by age showed that UV and the CCR were lower in girls with JIA aged between 10 and 11 years, while UV was lower in those aged 14 to 15 years as compared to control participants. These findings are indicative of slower uterine growth and, consequently, delayed puberty in girls with JIA. The morphological alterations

shown by girls with JIA had no relationship to disease-associated risk factors (length of illness, age of onset, disease activity, cumulative glucocorticoid and methotrexate doses), suggesting that the abnormal secretion of gonadotropins and sex hormones may be a consequence of the disease itself.

US parameters did not differ between groups when subjects were paired according to Tanner stages. Such finding suggests that group differences may disappear at a certain stage of sexual development, so that the variations observed when groups are paired by age are not detected when patients are compared according to pubertal stage.

The percentage of girls in earlier Tanner stages was higher among JIA patients than among control participants ($p = 0.012$), which is indicative of delayed puberty in patients with JIA.

In our study, the percentage of postmenarcheal girls in the JIA group was smaller than that observed among control subjects. Although mean age did not differ between groups, it appeared that girls with JIA tended to reach menarche approximately six months later than girls in the control group. The measurement of internal organs revealed few significant differences between groups, although UV was smaller in girls with JIA aged 14 to 15 years. This finding indicates that the onset of puberty and the first menstruation occur later in the JIA group than in controls.

Gonadotropin and sex hormone (estradiol) levels increased over the course of puberty in girls with JIA. The progressive increase in LH levels was positively correlated with uterine and ovarian size, and negatively associated with uterine artery PI, while estradiol levels were strongly related to increased uterine size. These findings are similar to those observed by Orbak et al (17) and Salardi *et al.* (29) in healthy children. Orbak et al (17) identified a strong correlation between estradiol levels and

UL, OV and the CCR, while Salardi *et al.*(29) found hormone levels to be related to uterine, but not ovarian, size. Unlike these two studies, our investigation also revealed an association between LH levels and uterine and ovarian size.

Our focus on girls who had not received glucocorticoid treatment for the previous six months was motivated by the need to evaluate whether prior glucocorticoid use could sustain a belated impact on pelvic organ size. As a result, we sought to recruit remitted patients, or those with only mild disease activity. The success of our approach was confirmed by the fact that approximately 52% of girls were in remission at the time of the study, and 27% had mild disease activity. The cumulative doses of glucocorticoids and methotrexate received by each patient differed according to the type of JIA, with polyarticular disease requiring higher doses of medication due to its increased severity. These findings agree with previous studies of growth and puberty in children with JIA. (31)(32)(33) No differences in pelvic organs were identified between girls with oligoarticular and polyarticular disease.

In conclusion, our results showed that pelvic US is a sensitive method for the assessment of sexual maturation in girls, and can identify developmental delays which may not be detected by Tanner staging. We do not know the repercussions of pubertal delays detected only by US, or whether an intervention is required in such cases. Studies of this phenomenon and its association with quality of life, fertility and emotional factors may help to answer this question.

A longitudinal US study of puberty could make important contributions to the detection of variations in sexual maturation and their relationship to JIA. The study of patients with both controlled and uncontrolled disease could also be of great relevance to the literature.

REFERENCES

1. Simon D. Puberty in chronically diseased patients. *Horm Res* [Internet]. 2002;57 Suppl 2(suppl 2):53–6. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12065928
2. Pozo J, Argente J. Delayed puberty in chronic illness. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2002;16(1):73–90.
3. Palmert MR, Dunkel L. Clinical practice. Delayed puberty. *N Engl J Med*. 2012 Feb 2;366(5):443–53.
4. Harrington J, Palmert MR. Distinguishing Constitutional Delay of Growth and Puberty from Isolated Hypogonadotropic Hypogonadism : Critical Appraisal of Available Diagnostic Tests. 2015;97(February):3056–67.
5. Delemarre-van de Waal H a, van Coeverden SCCM, Engelbregt MTJ. Factors affecting onset of puberty. *Horm Res* [Internet]. 2002;57 Suppl 2(suppl 2):15–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12065921>
6. Brook CG. Mechanism of puberty. *Horm Res* [Internet]. 1999;51 Suppl 3(suppl 3):52–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10592444>
7. Divall SA, Radovick S. *Endocrinology of female puberty*. 2009;
8. Brämswig J, Dübbers A. Disorders of Pubertal Development. 2009;106(17):295–304.
9. Traggiai C, Stanhope R. Disorders of pubertal development. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2003 Feb;17(1):41–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12758225>
10. Nebesio TD, Eugster E a. Current Concepts in Normal and Abnormal Puberty. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2007;37(2):50–72.

11. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* [Internet]. 1969;44(235):291–303. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2020314&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
12. Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *Arch Dis Child*. 1976;51:170–9.
13. DiVall SA, Radovick S. Pubertal development and menarche. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2008;1135:19–28. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18574204>
14. Ersen A, Ona H, Yildirim D, Adal E. Ovarian and uterine ultrasonography and relation to puberty in healthy girls between 6 and 16 years in the Turkish population: a cross-sectional study. *J Pediatr Endocrinol Metab* [Internet]. 2012;25(5-6):447–51. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed10&NEWS=N&AN=22876537>
15. Holm K, Laursen EM, Brocks V, Müller J. Pubertal maturation of the internal genitalia: an ultrasound evaluation of 166 healthy girls. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 1995 Sep;6(3):175–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8521066>
16. Asăvoaie C, Fufezan O, Coșarcă M. Ovarian and uterine ultrasonography in pediatric patients. Pictorial essay. *Med Ultrason* [Internet]. 2014;16(2):160–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24791848>
17. Orbak Z, Sağsöz N, Alp H, Tan H, Yildirim H, Kaya D. Pelvic ultrasound measurements in normal girls: relation to puberty and sex hormone

- concentration. *J Pediatr Endocrinol Metab* [Internet]. 1998;11(4):525–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9777573>
18. Ziereisen F, Heinrichs C, Dufour D, Saerens M, Avni EF. The role of Doppler evaluation of the uterine artery in girls around puberty. *Pediatr Radiol* [Internet]. 2001;31(10):712–9. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed5&NEWS=N&AN=2001369396>
 19. Laursen EM, Holm K, Brocks V, Jarden M, Müller J. Doppler assessment of flow velocity in the uterine artery during pubertal maturation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1996 Nov;8(5):341–5.
 20. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1995 Jan;38(1):44–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7818570>
 21. William GSP. Radiographic atlas of the skeletal development of the hand and wrist. 2th ed. Stanford University Press, editor. 1959.
 22. Sample WF, Lippe BM, Gyepes MT. Gray-scale ultrasonography of the normal female pelvis. *Radiology* [Internet]. 1977 Nov;125(2):477–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/910061>
 23. Battaglia C, Mancini F, Regnani G, Persico N, Iughetti L. Pelvic ultrasound and color Doppler findings in different isosexual precocities. 2003;(January):277–83.
 24. Ivarsson SA, Nilsson KO, Persson PH. Ultrasonography of the pelvic organs in prepubertal and postpubertal girls. *Arch Dis Child* [Internet]. 1983;58(5):352–4. Available from:

- <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1627855&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
25. Seth A, Aggarwal A, Sandesh K, Solanki RS, Aneja S, Kumar G. Pelvic ultrasonography in pubertal girls. *Indian J Pediatr.* 2002;69(10):869–72.
 26. Golestani R, Sheikhatan M, Behpour AM, Mehdizadeh M, Hajiashtahi AA. Relationship between uterine and ovarian arterial blood flow measured by Doppler sonography at different stages of puberty. *Taiwan J Obstet Gynecol* [Internet]. 2008 Mar;47(1):62–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18400584>
 27. Herter LD, Golendziner E, Flores JAM, Becker E, Spritzer PM. Ovarian and uterine sonography in healthy girls between 1 and 13 years old: correlation of findings with age and pubertal status. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 2002;178(6):1531–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12034633>
 28. Khadilkar V V, Khadilkar A V, Kinare AS, Tapasvi HS, Deshpande SS, Maskati GB. Ovarian and uterine ultrasonography in healthy girls between birth to 18 years. *Indian Pediatr* [Internet]. 2006 Jul;43(7):625–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16891683>
 29. Salardi S, Orsini LF, Cacciari E, Bovicelli L, Tassoni P, Reggiani A. Pelvic ultrasonography in premenarcheal girls: relation to puberty and sex hormone concentrations. *Arch Dis Child* [Internet]. 1985;60(2):120–5. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1777113&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 30. Coley BD. Pediatric gynecologic ultrasound. *Ultrasound Clin* [Internet]. Elsevier Inc; 2012;7(1):107–21. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.cult.2011.10.001>

31. Umlawska W, Krzyzanowska M. Growth and menarche during remission in children with juvenile idiopathic arthritis. *Med Wieku Rozw* [Internet]. 2009;13(3):194–200. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20081265>
32. Badri D El, Rostom S, Bouaddi I, Hassani A, Chkirate B, Amine B. Sexual maturation in Moroccan patients with juvenile idiopathic arthritis. 2014;665–8.
33. Simon D, Fernando C, Czernichow P, Prieur A. Linear Growth and Final Height in Patients with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Treated with Longterm Glucocorticoids. 2002;1296–300.

TABLES

Table 1 – Comparison of abdominal pelvic US findings between control participants (N=59) in different Tanner stages.

Variables*	Tanner 1	Tanner 2	Tanner 3	Tanner4	Tanner5	p
Volume uterus (cm ³)*	2.3 (1.7 – 3.2)	9.7 (3.2 – 17.9)	36 (18.5 – 42)	41.5 (35.3 – 50.6)	52.5 (43.8 – 60)	<0.001
Uterine length (cm)**	3.18 ± 0.66	4.42 ± 1.14	5.95 ± 1.17	6.58 ± 0.76	7.23 ± 1.24	<0.001
Corpus to cervix ratio (cm)**	1.03 ± 0.17	1.17 ± 0.32	1.39 ± 0.24	1.47 ± 0.24	1.40 ± 0.16	<0.001
Endometrium (mm)*	0 (0 – 0)	1.3 (0 – 3.1)	6.0 (3.9 – 7.3)	6.4 (3.9 – 8.2)	6.0 (4.1 – 8.2)	<0.001
Left Ovarian Length (cm)**	2.08 ± 0.54	2.76 ± 0.78	3.04 ± 0.71	3.21 ± 0.76	3.28 ± 0.62	<0.001
Left Ovarian Volume (cm ³)*	1.3 (0.7 – 1.9)	3.3 (1.7 – 4.9)	4.6 (3.6 – 5.8)	5.9 (3.8 – 9.8)	6.0 (4.9 – 8.5)	<0.001
Right Ovarian Length (cm)**	2.21 ± 0.45	2.95 ± 0.78	3.15 ± 0.62	3.16 ± 0.57	3.53 ± 0.55	<0.001
Right Ovarian Volume (cm ³)*	1.4 (1.3 – 1.7)	3.7 (2.2 – 5.5)	6.3 (4.2 – 8.9)	6.1 (4.1 -9.6)	8.3 (5.5 – 9.5)	<0.001
Mean uterine PI**	6.8 (4.7 – 8.8)	5.1 (2.5 – 5.8)	2.6 (1.5 – 3.6)	2.7 (1.9 – 4.4)	2.1 (1.6 – 3.0)	<0.001

PI, pulsatility index

*described as median (25th-75th percentile) **described as mean ± standard deviation

Table 2 – Comparison of abdominal pelvic US findings between control participants and patients with JIA.

Variables*	Patients (n = 44)	Control participants (n = 59)	p
Uterine volume (cm ³)	10.5 (2.4 – 40)	36.6 (8.8 – 50.9)	0.009
Uterine length (cm)	4.92 ± 1.83	5.91 ± 1.80	0.008
Corpus to cervix ratio (cm)	1.18 ± 0.25	1.36 ± 0.27	0.001
Endometrium (mm)	1.4 (0 – 5.2)	5.4 (1.4 – 7.2)	0.016
Left Ovarian Length (cm)	2.60 ± 0.69	3.04 ± 0.84	0.006
Left Ovarian Volume (cm ³)	3.3 (1.5 – 5.2)	5.0 (3.0 – 7.1)	0.004
Right Ovarian Length (cm)	2.79 ± 0.71	3.17 ± 0.75	0.013
Right Ovarian Volume (cm ³)	2.9 (1.5 – 6.3)	5.9 (3.0 – 9.1)	0.006
Mean uterine PI	4.6 (2.7 – 6.5)	2.5 (1.9 – 5.1)	0.025

PI, pulsatility index

* described as median (25th-75th percentile) or mean ± standard deviation

Table 3 – Ulltrasound parameters of postmenarcheal control subjects (n = 59) and girls with JIA (n = 44).

Variables	Patients (n=44)	Control participants (n=59)	p
	Mean ± SD	Mean ± SD	
Menarche – n(%)	17 (38.6)	37 (62.7)	0.026*
Age of menarche (years)	12.2 ± 1.51	11.5 ± 1.24	0.066
Uterine volume (cm ³)	44 (36.2 – 59.5)	46.8 (36.4 – 56.8)	0.924
Uterine length (cm)	6.67 ± 1.02	6.89 ± 1.27	0.539
Corpus to cervix ratio (cm)	1.40 ± 0.16	1.43 ± 0.23	0.666
Endometrium (mm)	5 (3.8 – 6.5)	6.8 (4.0 – 8.2)	0.116
Left Ovarian Length (cm)	3.06 ± 0.70	3.21 ± 0.66	0.455
Left Ovarian Volume (cm ³)	4.6 (3.5 – 8.3)	6.0 (4.5 – 9.1)	0.147
Right Ovarian Length (cm)	3.20 ± 0.67	3.38 ± 0.54	0.320
Right Ovarian Volume (cm ³)	6.6 (3.0 – 8.9)	7.1 (5.5 – 9.6)	0.258
Mean uterine PI	2.6 (1.6 – 4.1)	2.1 (1.6 – 2.9)	0.499

SD, standard deviation; PI, pulsatility index

Table 4 – Comparison of abdominal pelvic US findings between subtypes of JIA.

Variables*	Oligoarticular (n = 21; 47.7%)	Polyarticular + Systemic (n = 23; 52.3%)	p
Uterine volume (cm ³)	9.5 (2.9 – 39)	10.6 (2.3 – 44)	0.836
Uterine length (cm)	4.85 ± 1.91	4.99 ± 1.80	0.803
Corpus to cervix ratio (cm)	1.15 ± 0.18	1.20 ± 0.30	0.142
Endometrium (mm)	1.8 (0 – 4.8)	1.3 (0 – 6)	0.775
Left Ovarian Length (cm)	2.63 ± 0.45	2.58 ± 0.85	0.826
Left Ovarian Volume (cm ³)	3.3 (1.5 – 5.3)	2.3 (1.2 – 4.8)	0.417
Right Ovarian Length (cm)	2.84 ± 0.71	2.74 ± 0.72	0.653
Right Ovarian Volume (cm ³)	2.8 (1.8 – 6.3)	3.7 (1.5 – 6.6)	0.830
Mean uterine PI	4.7 (2.2 – 6.3)	4.4 (2.7 – 6.6)	0.979

PI, pulsatility index

* described as median (25th-75th percentile) or mean ± standard deviation

Table 5 – Spearman correlation coefficients between pelvic ultrasound parameters and hormone levels in girls with Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA).

Variables	FSH	LH	Testosterone	Estradiol	Progesterone	IGF1
Uterine volume (cm ³)	0.402*	0.662***	0.252	0.593***	0.257	0.571**
Uterine length (cm)	0.401*	0.678***	0.334	0.570***	0.334	0.626**
Corpus to cervix ratio (cm)	0.218	0.560**	0.191	0.674***	0.078	0.427*
Endometrium (mm)	0.533**	0.647***	0.328	0.596***	0.278	0.442*
Left Ovarian Length (cm)	0.350*	0.729***	0.402*	0.612***	0.360	0.626**
Left Ovarian Volume (cm ³)	0.392*	0.734***	0.376*	0.539**	0.359	0.656**
Right Ovarian Length (cm)	0.436*	0.632***	0.261	0.421*	0.486**	0.469*
Right Ovarian Volume (cm ³)	0.428*	0.657***	0.324	0.443*	0.376*	0.625**
Mean uterine PI	-0.279	-0.514**	-0.142	-0.518**	-0.058	-0.357

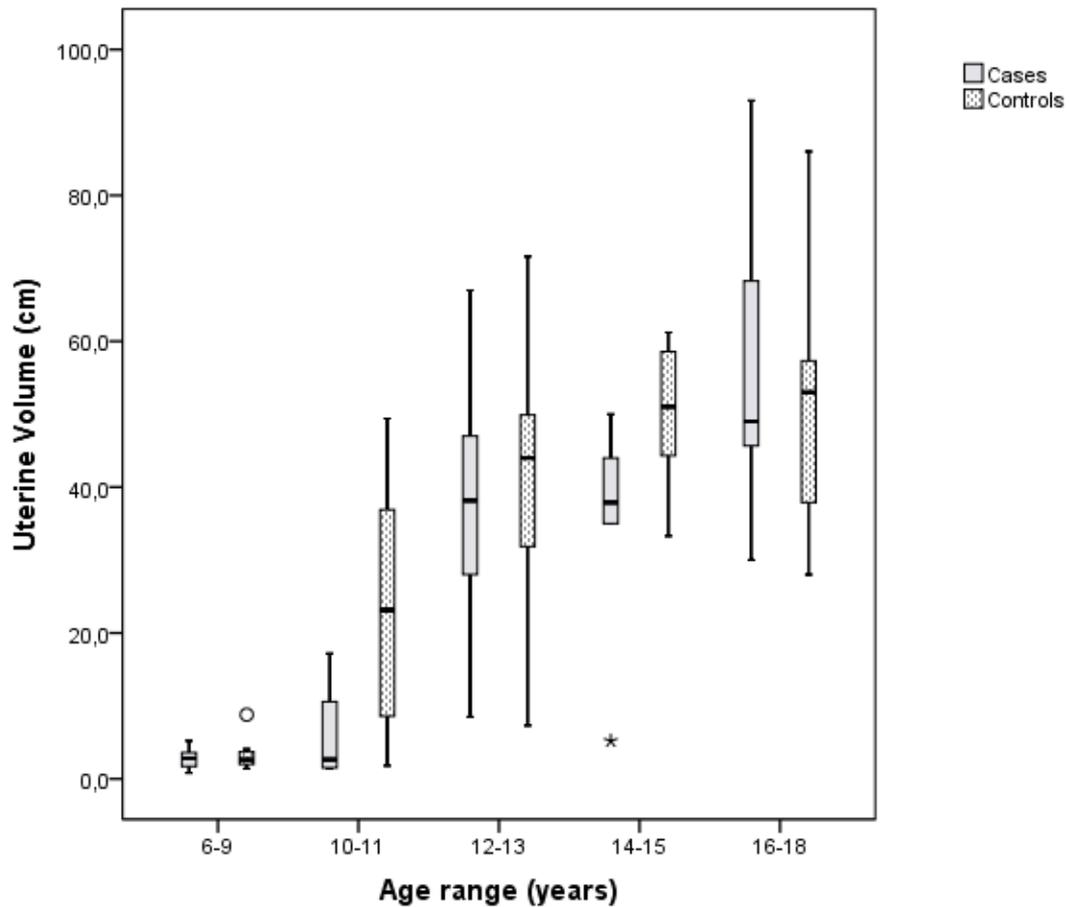
FSH follicle stimulating hormone, LH luteinizing hormone, IGF1 somatomedin C

PI pulsatility index

*p < 0.05; ** p < 0.01; ***p < 0.001

FIGURE LEGENDS

Figure 1 – Comparison of uterine volume between groups across different age ranges



6-9 years: $p = 0.784$

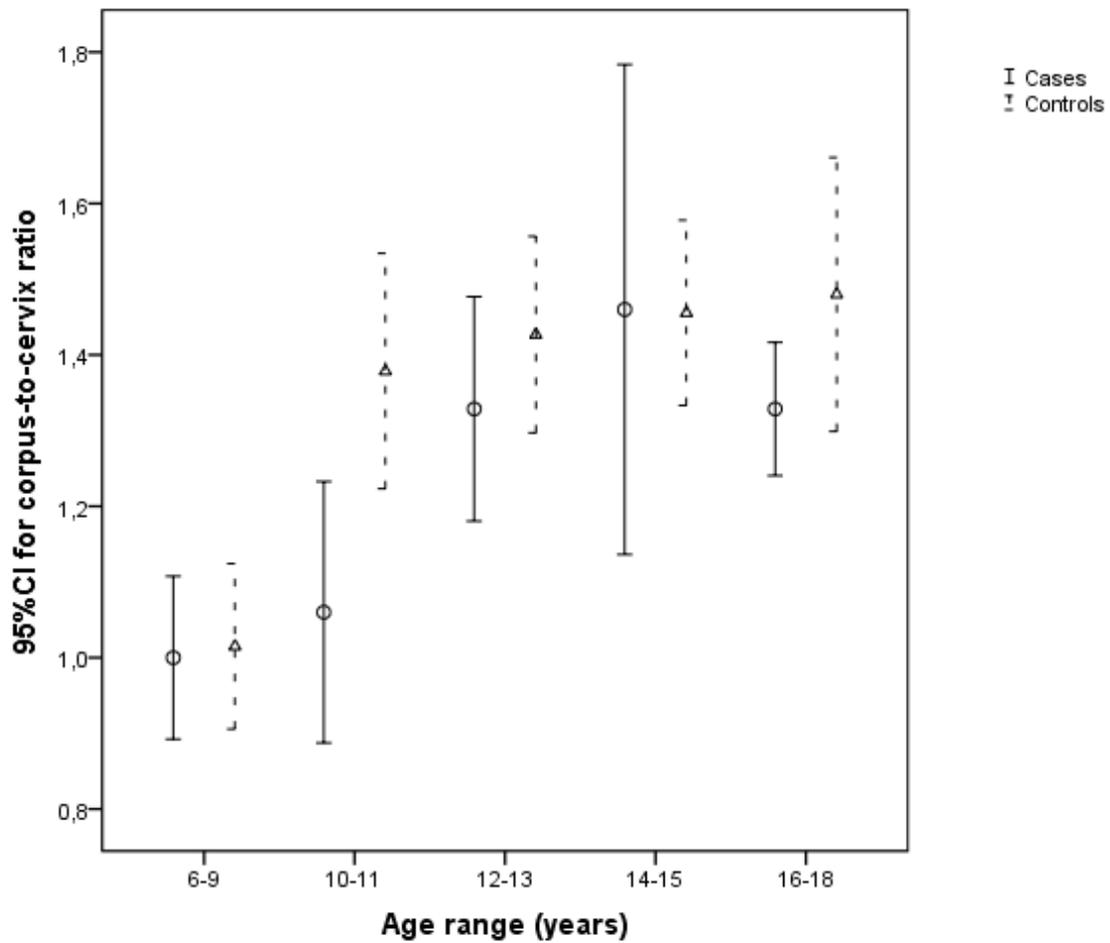
10-11 years: $p = 0.004$

12-13 years: $p = 0.728$

14-15 years: $p = 0.042$

16-18 years: $p = 0.74$

Figure 2. – Comparison of the corpus/cervix ratio between groups across different age ranges



6-9 years: $p = 0.834$

10-11 years: $p = 0.007$

12-13 years: $p = 0.331$

14-15 years: $p = 0.969$

16-18 years: $p = 0.155$

13 CONCLUSÕES

- Os parâmetros da US pélvica variaram de acordo com os estágios de Tanner e o pico do crescimento dos órgãos sexuais primários se dá no estágio 3 de Tanner.
- Todas as medidas da US pélvica foram menores nas meninas com AIJ quando comparadas às meninas saudáveis e não estiveram relacionadas a nenhum dos fatores de risco da doença (tempo de doença, idade de início, atividade da doença, dose cumulativa de corticoide e metotrexate).
- Um número maior de meninas com AIJ estava na fase pré-puberal em relação ao grupo controle, no entanto a média de idade de início da puberdade não foi diferente entre os grupos. A medida do tamanho do útero e a relação corpo/cérvice, menores na idade entre os dez e onze anos no grupo com AIJ avaliados pela US pélvica, nos fazem concluir que existe um atraso puberal nas meninas com AIJ não detectado pela avaliação clínica.
- Embora a menarca das meninas com AIJ tenha ocorrido em média seis meses mais tarde quando comparadas com o grupo controle, essa diferença não foi significativa.
- As meninas com AIJ, mesmo sem uso de glicocorticoides há mais de seis meses apresentaram menor peso, estatura e IMC do que as meninas do grupo controle e esses achados foram relacionados ao subtipo poliarticular e à dose cumulativa de glicocorticoide.
- A altura final e a altura-alvo familiar não foi diferente entre as meninas com AIJ e as do grupo controle.

14 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nossa opção por selecionar somente meninas com AIJ e sem uso de glicocorticoide restringiu nosso número de pacientes, mas uniformizou nossa amostra. Ao incluirmos somente pacientes sem uso de glicocorticoide há mais de seis meses, procuramos avaliar as repercussões ocasionadas pelo medicamento no crescimento e maturação sexual mesmo após sua suspensão.

Nossos achados reforçam a importância do controle da atividade inflamatória no processo de crescimento e desenvolvimento da criança. O diagnóstico precoce e um tratamento com medicamentos biológicos, evitando o uso recorrente de glicocorticoide em pacientes com subtipos mais graves da doença, pode ser uma opção para prevenir os danos ao crescimento desses pacientes.

Mesmo com uma amostra pequena de pacientes pudemos avaliar a importância da US pélvica na detecção de atrasos no desenvolvimento não perceptíveis através da avaliação dos estágios puberais por Tanner. Um estudo longitudinal avaliando a progressão puberal utilizando a US pélvica pode ser de grande relevância para detectar as variações das medidas dos órgãos pélvicos e suas relações com AIJ, incluindo também pacientes com AIJ não controlada, nos quais os achados do presente estudo podem ser mais acentuados.

Finalmente, os achados deste estudo nos despertaram o interesse em avaliar as medidas dos órgãos pélvicos em outras patologias que também causam atraso puberal, como por exemplo FC, DIC, IRC ou Diabete melitus tipo I, verificando se alterações seriam semelhantes as que foram encontradas neste estudo.

ANEXOS

TRATAMENTOS

Medicamentos	Dose Atual	Dose Cumulativa	Tipo
Methotrexate			
Corticosteroide			
Biológicos(qual?)			

Outras informações:

Menarca ? Data:

Exame Físico:

Peso

Altura:

Medidas das Pregas cutâneas:

Estagio Puberal atual segundo Tanner:

ANEXO 2 – QUESTIONÁRIO PARA AVALIAÇÃO PUBERAL (PACIENTES SAUDÁVEIS)

Prontuário: Data:

Nome:

Cor:

Data de nascimento: Idade: ____anos ____meses

Endereço:

Nome da mãe ;

Escolaridade materna

Telefone para contato:

Dados familiares:

Idade materna Altura Escolaridade

Idade paterna Altura Escolaridade

Idade menarca materna:

História de doenças pregressas:

Exame Físico:

Peso

Altura:

Medidas das Pregas cutâneas:

Estagio Puberal atual segundo Tanner

**ANEXO 3 – INSTRUMENTO DE COLETA DA ULTRASSONOGRAFIA
PÉLVICA COM DOPPLER A CORES DAS ARTÉRIAS UTERINAS**

DATA DO EXAME ____/____/____

NOME: _____

IDADE: ____ anos ____ meses

UTERO

	Longitudinal Cm (L)	Transversal Cm (T)	Anteroposterior cm (AP)	Volume Cm ³ (V)	Relação corpo- cérvice AP
ÚTERO					

ENDOMÉTRIO: A (ausente) P: _____ mm

OVÁRIOS

	L (cm)	T (cm)	AP (cm)	V (cm ³)	
OVÁRIO DIREITO					
OVÁRIO ESQUERDO					

DOPPLER ARTÉRIA UTERINAS

	IP (média de 3 X – 3ciclos	IR Média 3x
UTERINA DIREITA		
<u>UTERINA</u> <u>ESQUERDA</u>		

ANEXO 4 – TERMOS DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

a. TCLE para as crianças com Artrite Idiopática Juvenil

Estamos convidando sua filha _____ para participar de um estudo clínico sobre avaliação puberal em meninas portadoras de Artrite Idiopática Juvenil .

A puberdade é um conjunto das modificações corporais em que a criança sexualmente imatura, começa a apresentar características sexuais que vão torna-la um adulto sexualmente maduro. A avaliação da maturação sexual nas meninas pode ser realizada através do exame do desenvolvimento das mamas e através do avaliação dos aparecimento dos pelos pubianos. Também avalia-se o comportamento dos hormônios sexuais nesta faixa etária através da dosagem sanguínea destes hormônios e o desenvolvimento do útero, do ovário e da artéria uterina por meio do estudo de ultrassom pélvico.

A importância deste estudo é observar se as meninas portadoras de Artrite Idiopática Juvenil, podem apresentar atraso no seu desenvolvimento puberal e caso ele ocorra, quais os fatores que podem levar a este comprometimento.

O estudo constará de:

- 1 – um questionário onde serão preenchidas questões acerca do estado de saúde e desenvolvimento do seu filho;
- 2 – exame físico que constará de medidas antropométricas (altura e peso) e avaliação clínica da puberdade, que consiste no exame físico das mamas e avaliação dos pelos pubianos;
- 3 – realização de um exame de ultrassom pélvico para avaliação do tamanho do útero, do volume de cada ovário e das artérias uterinas para avaliação do estágio puberal em que sua filha se encontra;
- 4 – utilização e análise dos exames de sangue relacionados a atividade da artrite (hemograma, hemossedimentação e proteína C reativa) e avaliação da puberdade

(exames hormonais: hormônio folículo-estimulante – FSH –, hormônio luteinizante – LH –, estrogênio e testosterona) e RX de mãos e punhos (avaliação da idade ósseas) realizados de rotina para avaliação hormonal anual dos pacientes com artrite.

Os incômodos na participação deste estudo será o tempo gasto ao responder o questionário sobre a doença de sua filha. Ademais, ela poderá sentir-se desconfortável durante o exame evolutivo de Tanner, pois nesse exame serão avaliadas o crescimento de suas mamas e o desenvolvimento dos pelos pubianos, no entanto a pesquisadora responsável pelo estudo tomará o cuidado para que este exame seja feito apenas por pesquisadoras do sexo feminino. Todos os exames laboratoriais utilizados são coletados de rotina para avaliação e acompanhamento da artrite da sua filha e serão realizados através da coleta de sangue por punção venosa. Solicitamos assim sua autorização para utilizar os resultados dos exames de avaliação hormonal para este estudo.

Em caso de dúvidas relativas aos procedimentos realizados com sua filha, o(a) senhor(a) poderá contatar a Dra. Sandra Helena Machado, no Serviço de Reumatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, sito à rua Ramiro Barcelos, nº. 2350, telefone 3359.8340, ou o Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA, telefone 3359.7640.

CONSENTIMENTO PARA A PESQUISA

EU, _____, pai () mãe () de

_____, autorizo a utilização dos dados coletados durante a avaliação puberal de minha filha estando ciente que eles serão utilizados com finalidade científica e clínica, sem revelar a identidade de minha filha e respeitando os princípios éticos.

Assinatura:

Pesquisador: Sandra Helena Machado 96780429

Paulo Cauduro Maróstica 33598213

Data:

b. TCLE para crianças saudáveis

Estamos convidando sua filha _____ para participar de um estudo clínico sobre Avaliação Puberal em meninas portadoras de Artrite Idiopática Juvenil em comparação com meninas saudáveis. Sua filha está sendo convidado para este estudo para participar do grupo controle, isto é, o grupo de crianças sem Artrite.

A puberdade é um conjunto das modificações corporais em que a criança sexualmente imatura, começa a apresentar características sexuais que vão torna-la um adulto sexualmente maduro. A avaliação da maturação sexual nas meninas pode ser realizada através do exame do desenvolvimento das mamas e através do avaliação dos aparecimento dos pelos pubianos.. Também avalia-se o comportamento dos hormônios sexuais nesta faixa etária.

A importância deste estudo é observar se as meninas portadoras de Artrite Idiopática Juvenil, podem apresentar atraso no seu desenvolvimento puberal em relação as meninas saudáveis e caso ele ocorra, quais os fatores que podem levar a este comprometimento.

Para este estudo, estamos convidando você ou sua filha a responder um questionário onde serão preenchidas questões acerca do estado de saúde e desenvolvimento do seu filho, Além disso, realizaremos na sua filha, exame físico que constará de medidas antropométricas (altura e peso) e avaliação clínica da puberdade ;que consiste no exame físico das mamas e avaliação dos pelos pubianos e além disso realizará um exame de ultrassom pélvico para avaliação do tamanho do útero, volume

de cada ovário e das artérias uterinas para avaliação do estágio puberal que sua filha se encontra e RX de mãos e punhos para avaliar a idade óssea que ela se encontra.

Os incômodos na participação deste estudo será o tempo gasto ao responder o questionário sobre a doença de sua filha. Ademais, ela poderá sentir-se desconfortável durante o exame evolutivo de Tanner, pois neste exame serão avaliados o crescimento de suas mamas e o desenvolvimento dos pelos pubianos, no entanto a pesquisadora responsável pelo estudo tomará o cuidado para que este exame seja feito apenas por pesquisadoras do sexo feminino.

CONSENTIMENTO PARA A PESQUISA

EU, _____, pai () mãe () de
_____, autorizo a utilização dos
dados coletados durante a avaliação puberal de minha filha estando ciente que eles serão
utilizados com finalidade científica e clínica, sem revelar a identidade de minha filha e
respeitando os princípios éticos.

Assinatura:

Pesquisador: Sandra Helena Machado 96780429

Paulo Cauduro Maróstica 33598213

Data: