

ROSA APARECIDA FERREIRA

**FATOR REUMATÓIDE IgE
NA ARTRITE REUMATÓIDE JUVENIL**

UBERLÂNDIA

1999

ROSA APARECIDA FERREIRA

MON
1.10-10010002
1999
TES/ MEM

DIRBI/UFU



1000189102

**FATOR REUMATÓIDE IgE
NA ARTRITE REUMATÓIDE JUVENIL**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica da Universidade Federal de Uberlândia, como parte das exigências para obtenção do título de mestre em Clínica Médica

Orientador: Dr. Carlos Henrique Martins da Silva

Coordenador: Dr. Renato Enrique Sologuren Achá

Uberlândia

1999

Ao
Max, meu marido,
Rosa e Antônio, meus pais,
Pelo apoio, compreensão e principalmente paciência
nos momentos mais difíceis.

Agradecimento Especial

Ao **Prof. Dr. Carlos Henrique Martins da Silva**, meu orientador, pela disponibilidade e incentivo, que ampliaram meus propósitos e sonhos na escolha da carreira acadêmica e no interesse pela área de Reumatologia Infantil.

Ao coordenador do curso de Mestrado, **Prof. Dr. Renato E. Sologuren**, pela oportunidade de me tornar mestre e prosseguir nesta carreira.

Agradecimentos

À **Dra. Maria Helena Bittencourt Kiss** e à **Dra. Virgínia Paes Leme Ferriani**, membros dos Serviços de Reumatologia Pediátrica do Instituto da Criança do Hospital de Clínicas da Universidade de São Paulo e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – Ribeirão Preto, respectivamente, por terem cedido os soros dos pacientes destes Centros de Referência, para viabilizar a realização deste trabalho multicêntrico.

Aos membros do Serviço de Imunologia da Universidade Federal de Uberlândia, em especial ao **Prof. Dr. Ernesto Ákio Taketomi** por ter permitido o uso do Laboratório de Imunologia; ao **Prof. Dr. José Roberto Mineo** e a **Deise Aparecida de Oliveira Silva** pela dedicação e orientação técnica, quanto à realização dos testes ELISA, sem os quais seria inviável a realização deste trabalho.

E a todas as pessoas que me ajudaram, em algum momento, seja na coleta de dados, realização dos testes laboratoriais, revisão dissertativa, referências bibliográficas, confecção de gráficos, tabelas e manuseio dos recursos da informática, entre elas

Monica Camargo Sopelete

Renata Matsuura

Luciana Kelly de Camargos

Leopoldo Warmbrand

Lílian Figueiredo Silva

Ademir Barsanulfo de Moraes

Selma Regina G. Valente

Maria Salete de Freitas Pinheiro

Prof. Dr. Marcelo Tavares

RESUMO

A Artrite Reumatóide Juvenil (ARJ) é uma doença inflamatória crônica cujo mecanismo patogênico ainda não está esclarecido. As manifestações clínicas desta doença resultam de uma série de eventos multifatoriais que envolvem mecanismos dependentes de células B e T. O Fator Reumatóide IgM (FR-IgM) detectado pela técnica de aglutinação em látex ocorre em 5% a 10% dos pacientes com ARJ e associa-se com evolução para doença erosiva e incapacitante. Alguns estudos mostram que outros isotipos do FR (IgA, IgG e IgE) podem estar presentes nesta doença, embora o seu valor clínico e prognóstico permanecesse desconhecido. Os objetivos do presente trabalho foram: determinar a presença do FR-IgE na ARJ e correlacioná-la com fatores prognósticos. Realizou-se um estudo multicêntrico prospectivo entre janeiro de 1993 a janeiro de 1999 com participação de três centros de reumatologia pediátrica (Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo e Universidade Federal de Uberlândia). Estudaram-se 91 crianças com o diagnóstico de ARJ de acordo com os critérios do Colégio Americano de Reumatologia: 38 (42%) com a forma de início sistêmica, 28 (31%) pauciarticular e 25 (27%) poliarticular. A idade média foi de 10 anos e 6 meses, com variação de 2 anos e 1 mês a 22 anos e 7 meses e 59 (65%) crianças eram do sexo feminino. O grupo controle constituiu-se de 45 crianças saudáveis. A detecção do FR-IgE foi realizada através de um ensaio imunoenzimático (ELISA). Utilizou-se IgG de camundongo para a sensibilização das microplacas e, como conjugado, anti-IgE humana marcada com peroxidase. Para cada reação foi estabelecido o valor do *cut-off*, segundo a média das densidades óticas dos controles negativos mais três desvios-padrões. Para evitar possíveis variações intra- e inter-ensaios, foi estabelecido um fator de correção para expressar os resultados em termos de índice-ELISA. O FR-IgE foi correlacionado com: FR-IgM (látex), IgE sérica total, VHS, FAN, classe funcional e radiológica III ou IV. Das 91 crianças com ARJ, 15 (16,5%) apresentaram FR-IgE positivo. Destas, 7 (18,5%) na forma sistêmica, 5 (18%) na pauciarticular e 3 (12%) na poliarticular. Observou-se correlação estatisticamente significativa entre o FR-IgE e: média geométrica da IgE sérica total no total dos pacientes com ARJ e a positividade do FR-IgM (látex) nos pacientes com a forma poliarticular ($p=0,0312$). Não foi observada correlação estatística entre o FR-IgE e classe funcional e radiológica III ou IV em nenhuma das formas de Início da doença. Dos 45 controles, 5 (11%) também apresentaram FR-IgE positivo, mas não houve correlação com a IgE sérica total. Concluindo, o FR-IgE pode ser detectado em 16,5% dos pacientes com ARJ, especialmente naqueles com níveis elevados de IgE sérica total. A presença do FR-IgE em pacientes com forma poliarticular correlaciona-se, em geral, também com a positividade para o FR-IgM (látex). O FR-IgE parece não se associou com pior prognóstico da ARJ.

LISTA DE ABREVIACOES

AAN	- anticorpos antinucleares
ACR	- American College of Rheumatology
AIJ	- artrite idiopática juvenil
APC	- antigen presenting cell = célula apresentadora de antígeno
AR	- artrite reumatóide do adulto
ARA	- American Rheumatism Association
ARJ	- Artrite Reumatóide Juvenil
CD 23	- receptores ϵ de IgE do tipo II (baixa afinidade) = Fc ϵ RII
sCD 23	- receptores ϵ solúveis de IgE do tipo II (baixa afinidade)
D.O.	- densidade óptica
DP	- desvio padrão
ELISA	- ensaio imunoenzimático
EULAR	European League Against Rheumatism
FAN	- fator antinuclear
Fc ϵ RII	receptores ϵ de IgE do tipo II (baixa afinidade) = CD 23
FR	- fator reumatóide
FR-IgE	- fator reumatóide IgE
HT	- hipersensibilidade tardia
IFN	- interferon
IgE	- imunoglobulina E
IL	- interleucina
IE	- índice ELISA
MHC	- complexo de histocompatibilidade principal
OPD	- orto fenilenediamina
TCR	- T cell receptor = receptor de célula T
TNF	- tumor necrosis factor = fator de necrose tumoral
VHS	- velocidade de hemossedimentação

SUMÁRIO

1	Introdução	1
2	Objetivos	27
3	Casuística	29
	Definição de termos	35
	Materiais	38
	Teste de aglutinação do Látex	38
	ELISA para detecção do FR-IgE	38
	ELISA para detecção dos níveis séricos de IgE total	39
	Método	40
	Teste de aglutinação do Látex	40
	ELISA para detecção do FR-IgE	41
	ELISA para detecção dos níveis séricos de IgE total	44
	Análise Estatística	46
4	Resultados	47
	1. Características clínicas, laboratoriais e prognósticas dos pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil (n=91)	48
	2. Associação entre o FR-IgE e os dados clínicos, laboratoriais e prognósticos dos pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil (n=91)	52
	3. Associação entre o FR-IgE e os dados clínicos, laboratoriais e prognósticos dos pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil, segundo a forma de início sistêmica (n= 38)	59

	4. Associação entre o FR-IgE e os dados clínicos, laboratoriais e prognósticos dos pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil, segundo a forma de início pauciarticular (n= 21)	65
	5. Associação entre o FR-IgE e os dados clínicos, laboratoriais e prognósticos dos pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil, segundo a forma de início poliarticular (n= 21)	71
5	Discussão	77
6	Conclusões	101
7	Summary	103
8	Referências Bibliográficas	105
	Anexos <i>(Anexos?)</i> <i>o que são os anexos?</i>	133

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1.	Classificação da Artrite Idiopática Juvenil	8
Quadro 2.	Classificação das artrites crônicas da infância – Artrite Reumatóide Juvenil	13
Quadro 3.	Doenças associadas com o Fator Reumatóide	21
Tabela 1.	Correspondência entre a aglutinação verificada nas diluições e a concentração aproximada do FR (UI/ml)	41
Tabela 2.	Médias das idades cronológica, de início e tempo de evolução da doença referentes aos pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil (n=91)	49
Tabela 3.	Características clínicas e laboratoriais dos pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil (n= 91)	50
Tabela 4.	Média e log da média geométrica dos níveis de IgE sérica total em pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil (n= 91) e crianças do grupo controle (n= 45), segundo a presença ou não de FR-IgE	53
Tabela 5.	Associação entre o FR-IgE e as idades cronológica, de início e o tempo de evolução da doença em pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil (n= 91)	55
Tabela 6.	Associação entre o FR-IgE e a distribuição segundo o sexo em pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil (n= 91)	56
Tabela 7.	Associação entre o FR-IgE e a atividade da doença e a VHS em pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil (n= 91)	56

Tabela 8.	Associação entre o FR-IgE e o FAN e o látex em pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil (n= 91)	57
Tabela 9.	Associação entre o FR-IgE e as classes funcional e radiológica em pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil (n= 91)	57
Tabela 10.	Associação entre o FR-IgE e as idades cronológica, de início e tempo de evolução da doença em pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil na forma de início sistêmica (n= 38)	61
Tabela 11.	Associação entre o FR-IgE e a distribuição quanto ao sexo em pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil na forma de início sistêmica (n= 38)	61
Tabela 12.	Associação entre o FR-IgE e a atividade da doença e a VHS em pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil, na forma de início sistêmica (n= 38)	62
Tabela 13.	Associação entre o FR-IgE e o FAN e o látex em pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil, na forma de início sistêmica (n= 38)	62
Tabela 14.	Associação entre o FR-IgE e as classes funcional e radiológica em pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil, na forma de início sistêmica (n= 38)	63
Tabela 15.	Associação entre o FR-IgE e a média e o log da média geométrica da IgE sérica total em pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil, na forma de início sistêmica (n= 38)	63

Tabela 16.	Associação entre o FR-IgE e as idades cronológica, início e tempo de evolução da doença em pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil de forma de início pauciarticular (n= 28) ..	67
Tabela 17.	Associação entre o FR-IgE e a distribuição segundo o sexo em pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil na forma de início pauciarticular (n= 28)	67
Tabela 18.	Associação entre o FR-IgE e a atividade da doença e a VHS em pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil, na forma de início pauciarticular (n= 28).	68
Tabela 19.	Associação entre o FR-IgE e o FAN e o látex em pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil, na forma de início pauciarticular (n = 28)	68
Tabela 20.	Associação entre o FR-IgE e as classes funcional e radiológica em pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil, na forma de início pauciarticular (n= 28)	69
Tabela 21.	Associação entre o FR-IgE e a média e o log da média geométrica da IgE sérica total em pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil, na forma de início pauciarticular (n= 28) .	69
Tabela 22.	Associação entre o FR-IgE e as idades cronológica, de início e tempo de evolução da doença em pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil na forma de início poliarticular (n= 25)	73
Tabela 23.	Associação entre o FR-IgE e a distribuição segundo o sexo em pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil na forma de início poliarticular (n= 25)	73

Tabela 24.	Associação entre o FR-IgE e a atividade e a VHS em pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil, na forma de início poliarticular (n= 25)	74
Tabela 25.	Associação entre o FR-IgE e o FAN e o látex em pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil, na forma de início poliarticular (n= 25)	74
Tabela 26.	Associação entre o FR-IgE e as classes funcional e radiológica em pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil, na forma de início poliarticular (n= 25)	75
Tabela 27.	Associação entre o FR-IgE e a média e o log da média geométrica da IgE sérica total em pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil, na forma de início poliarticular (n=25)	75

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	ELISA para determinação do Fator Reumatóide IgE	43
Figura 2.	Distribuição dos pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil segundo as formas de início (n=91)	49
Figura 3.	Distribuição das crianças com Artrite Reumatóide Juvenil, segundo o sexo (n= 91)	50
Figura 4.	Média geométrica dos níveis de IgE sérica total em pacientes com ARJ (n= 91) e crianças do grupo controle (n= 45)	51
Figura 5.	Freqüência (%) do FR-IgE em pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil (n= 91) e crianças do grupo controle (n= 45)	53
Figura 6.	Níveis de FR-IgE expressos em Índice ELISA (IE) em pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil (n= 91) e em pacientes do grupo controle (n= 45)	54
Figura 7.	Distribuição da freqüência do FR-IgE em pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil (n= 91), segundo a forma de início da doença: sistêmica (n= 38), pauci (n= 28) e poli (n= 25)	54
Figura 8.	Níveis do FR-IgE expressos em Índice ELISA (IE), em pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil (n= 91) segundo as formas de início: sistêmica (n= 38), pauci (n= 28) e poli (n= 25) e em crianças do grupo controle (n= 45)	55
Figura 9.	Associação entre FR-IgE e níveis de IgE sérica total em pacientes com ARJ (n= 91)	58

Figura 10.	Associação entre o FR-IgE e níveis de IgE sérica total nos controles (n= 45)	58
Figura 11.	Freqüência da forma de início sistêmica (n= 38) em pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil (n= 91)	60
Figura 12.	Freqüência do FR-IgE em 38 pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil (n= 91) na forma de início sistêmica	60
Figura 13.	Associação entre FR-IgE e níveis de IgE sérica total em pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil, na forma de início sistêmica (n= 38)	64
Figura 14.	Freqüência da forma pauciarticular em pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil (n= 91)	66
Figura 15.	Freqüência do FR-IgE em 28 pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil na forma de início pauciarticular	66
Figura 16.	Associação entre o FR-IgE e o nível de IgE sérica total em pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil, na forma de início pauciarticular (n=28)	70
Figura 17.	Freqüência da forma poliarticular em pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil (n=91)	72
Figura 18.	Freqüência do FR-IgE em 25 pacientes com forma de início poliarticular da Artrite Reumatóide Juvenil	72
Figura 19.	Associação entre o FR-IgE e o nível sérico da IgE sérica total, em pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil, na forma de início poliarticular (n= 25), (ênfatizando-se a média)	76



1 Introdução

Artrite Reumatóide Juvenil (ARJ) designa um grupo heterogêneo de doenças e que se caracteriza pela presença de artrite crônica que pode estar associada a manifestações sistêmicas. A persistência da sinovite por meses ou anos é causa de seqüelas irreversíveis como subluxações, fusões ou destruições osteoarticulares (BREWER *et al.*, 1982; OLIVEIRA *et al.*, 1991; CASSIDY & PETTY, 1995).

É a doença do tecido conectivo mais comum da infância, uma das doenças crônicas mais freqüentes em crianças e adolescentes e importante causa de incapacitação funcional (CASSIDY & PETTY, 1995).

Várias nomenclaturas foram utilizadas nas últimas décadas para designar este grupo de doenças, embora nenhuma se mostrou absolutamente satisfatória: Poliartrite Crônica Juvenil, Artrite Crônica Juvenil, Doença de Still, Artrite Reumatóide Juvenil, Artrite Juvenil e, mais recentemente, Artrite Idiopática Juvenil (STILMAN & BARRY, 1977; SCHALLER, 1997; PETTY *et al.*, 1998).

Sinovite crônica em crianças foi primeiramente descrita na literatura inglesa em 1897 por George Frederick Still (*apud* BYWATERS, 1977). O termo Artrite Crônica Juvenil foi estabelecido em 1977 pelos membros da EULAR (European League Against Rheumatism) para descrever um grupo heterogêneo, do ponto de vista clínico, de artrites idiopáticas que ocorriam em crianças menores de dezesseis anos (WOOD, 1978). No mesmo ano, a American Rheumatism Association (ARA), atualmente American College of Rheumatology,

determinou o termo Artrite Reumatóide Juvenil para denominar este grupo de doenças (BREWER *et al.*, 1977; WOO & WEDDERBURN, 1998).

Sugere-se atualmente que os termos Artrite Reumatóide Juvenil e Artrite Crônica Juvenil, responsáveis por muitos debates no passado, sejam substituídos por Artrite Idiopática Juvenil, pois este é um termo intermediário (WOO & WEDDERBURN, 1998).

Vale lembrar que a escolha da idade de dezesseis anos foi arbitrária, mas não há outros parâmetros documentáveis que possam ser universalmente aplicados para definir "juvenil" (PETTY *et al.*, 1998).

De acordo com a descrição inicial do professor F. Still e com os conhecimentos atuais, admite-se que a ARJ inclui, na realidade, vários subgrupos de doenças com aspectos clínicos, imunogenéticos e evolutivos distintos. A relação entre ARJ e Artrite Reumatóide do Adulto (AR) permaneceu incerta por vários anos. Várias evidências mostram que a forma poliarticular Fator Reumatóide IgM positivo da ARJ tem características clínicas, laboratoriais e prognósticas próximas às da AR, embora ocorra em apenas 5% dos casos. Por outro lado, há descrições da doença de Still (forma sistêmica da ARJ) em adultos. Crianças com forma de início pauciarticular da ARJ podem, durante a evolução, ser classificadas como espondiloartropatias quando atingirem a vida adulta (SCHALLER, 1997).

A verdadeira incidência da ARJ é desconhecida, pois o número de estudos é ainda insuficiente e entre eles há significativas diferenças quanto às aplicações dos critérios diagnósticos (BREWER *et al.*, 1982; OEN *et al.*, 1996).

A primeira estimativa sobre prevalência da ARJ, 65/100.000 habitantes, foi realizada por Bywaters (1959) em Taplow, Inglaterra (WOO & WEDDERBURN, 1998).

Dados coletados no Estado de Michigan, Estados Unidos, em 1973 sugeriram uma incidência mínima de 9,2 casos por 100.000 crianças de risco por ano. A incidência estimada de ARJ na Finlândia gira em torno de 6 a 8 a 19,6 casos por 100.000 crianças de risco por ano (CASSIDY & PETTY, 1995).

Em 1995, um estudo realizado em Manitoba, Canadá, descreveu uma incidência de 5,34/100.000 casos por ano de ARJ, com picos de incidência entre 1985 e 1992, coincidentes com o aumento do número de infecções por *Mycoplasma pneumoniae* (OEN *et al.*, 1995).

Em 1998, a incidência e a prevalência encontradas na Noruega foram de 22,6/100.000 e de 148,1/100.000, respectivamente, sendo que 42% dos pacientes testados eram HLA-B27 positivos (MOE & RYGG, 1998; OEN *et al.*, 1998).

Há variação na prevalência de acordo com diferentes grupos étnicos (GRAHAM & GLASS, 1997; KIESSLING *et al.*, 1998; OZEN *et al.*, 1998). SCHWARTZ *et al.* (1997) estudaram as diferenças entre crianças com ARJ afro-americanas e caucasianas. Verificaram que as crianças afro-americanas eram mais velhas, apresentavam maior frequência de positividade para o fator IgM clássico (látex), menor para anticorpos antinucleares e menor incidência de uveíte.

Estudos sobre as relações entre dados imunogenéticos e ambiente, variações sazonais, climáticas e localização geográfica ainda são inconclusivos (WOO & WEDDERBURN, 1998).

As bases para a classificação da ARJ quanto à sua forma de início são: o número de articulações acometidas durante os seis primeiros meses de doença e a presença de manifestações clínicas extra-articulares (SOUTWOOD, 1995), mesmo que durante a evolução surjam manifestações sugestivas de outro tipo de início.

Como já foi citado anteriormente, existem dois critérios reconhecidos internacionalmente:

I- Critérios da EULAR:

- Idade de início: inferior a dezesseis anos.
- Duração: artrite persistente por no mínimo três meses.
- Classificação pela forma de início:
 - 1- Sistêmica.
 - 2- Poliarticular (cinco ou mais articulações).
 - 3- Oligoarticular (quatro ou menos articulações).
- Exclusão de outras doenças que possam causar artrites.

Estes critérios utilizam a nomenclatura Artrite Crônica Juvenil e limita o termo Reumatóide para as crianças soropositivas quanto ao Fator Reumatóide (ANSELL & BYWATERS, 1962; ANSELL, 1978).

A classificação proposta pela EULAR inclui a espondilite anquilosante, a doença inflamatória intestinal e a artrite psoriásica no diagnóstico de Artrite Crônica Juvenil (não sendo possível excluí-las nos primeiros meses de doença).

II- Critérios da ARA (Americam Rheumatism Association): Utiliza o termo ARJ (Artrite Reumatóide Juvenil): (BREWER *et al.*, 1977; CASSIDY *et al.*, 1986)

- Idade: inferior a dezesseis anos.
- Duração da artrite: mínima de seis semanas.
- Exclusão de outras patologias.
- Tipo de início:

1- Sistêmica

2- Poliarticular (cinco ou mais articulações envolvidas).

3- Pauciarticular (até quatro articulações).

Uma recente proposta para uma classificação realizada em Santiago, Chile, 1994 (FINK, 1995; MALLESON, 1996) e em Durban, África do Sul, 1997

surgiu com o propósito de desenvolver critérios que fossem capazes de identificar grupos homogêneos de crianças com artrite crônica e, assim, facilitar pesquisas imunogenéticas e epidemiológicas de outras ciências básicas e ensaios terapêuticos e, sobretudo, facilitar a comunicação entre médicos e cientistas. Optou-se pelo termo Artrite Idiopática Juvenil ao invés de ARJ ou ACJ (PETTY *et al.*, 1997).

Uma nova categoria foi proposta para acomodar crianças com Artrite Idiopática Juvenil (AIJ) que não pertenciam a nenhuma das classificações anteriores (quadro 1). Para todas as categorias, a idade de dezesseis anos foi utilizada como limite para o início da doença (PETTY *et al.*, 1997).

Apesar de todos os esforços recentes no sentido de normatizar os critérios diagnósticos e a subclassificação das artrites crônicas, ainda serão necessários estudos para a validação destas novas propostas e, assim, atingir credibilidade suficiente para seu uso universal (CASSIDY & PETTY, 1995).

Quadro 1. Classificação da Artrite Idiopática Juvenil (PETTY *et al.*, 1998)

Classificação da AIJ	Subdivisões
Sistêmica	
Oligoartrite	Persistente (mantém até quatro articulações acometidas após os primeiros seis meses de doença).
	Estendida (total acumulativo de cinco ou mais articulações acometidas após os primeiros seis meses de doença).
Poliartrite	Fator Reumatóide positivo.
	Fator Reumatóide negativo.
Artrite psoriásica	
Artrite associada à entesite	
Outras artrites	Não corresponde a nenhuma categoria anterior.
	Corresponde a mais de uma categoria anterior.

A forma de início sistêmica (quadro 2) ocorre em 10% a 35% das crianças com ARJ e não se observa predomínio de sexo. É a forma de início menos freqüente; porém, a mais grave. A maioria dos pacientes desenvolvem a doença na infância, mas pode ocorrer em qualquer idade. Dificuldades diagnósticas são freqüentes, pois suas manifestações clínicas iniciais (BREWER *et al.*, 1982; CASSIDY & PETTY, 1995) podem ser exclusivamente extra-articulares como:

- Febre: alta (39,5°C), diária, intermitente, persistente por pelo menos duas semanas e pode preceder a artrite em semanas ou anos;
- Exantema cutâneo: lesões maculares ou maculopapulares róseo-salmão de dois a seis milímetros em tronco e áreas proximais dos membros, de caráter evanescente;
- Serosites: pleurite e pericardite;
- Organomegalia: hepatomegalia e esplenomegalia;
- Linfadenopatia: geralmente simétrica, acometendo gânglios cervicais, axilares, inguinais, epitrocleares e mesentéricos;
- Vasculites.

O número de articulações envolvidas é variável (pauciarticular ou poliarticular) e, em geral, há acometimento de grandes e pequenas articulações das mãos e dos pés, além da temporomandibular e da coluna cervical.

As principais complicações desta forma da ARJ são a síndrome de ativação macrofágica e a amiloidose, sendo necessários exames laboratoriais freqüentes para monitorar as alterações metabólicas, disfunções hepáticas e coagulopatias decorrentes tanto da própria doença quanto do seu tratamento. O diagnóstico é clínico e apenas poderá ser confirmado se a artrite estiver presente (OLIVEIRA & AZEVEDO, 1991; CASSIDY & PETTY, 1995).

A forma de início pauciarticular (quadro 2) ocorre em pelo menos de 30% a 50% dos casos de crianças com ARJ e apresentam, nos primeiros seis meses de doença, artrite em quatro ou menos articulações. Exceto pela uveíte

crônica, as manifestações extra-articulares são incomuns. Os joelhos são as articulações mais envolvidas (aproximadamente metade dos casos) (CASSIDY *et al.*, 1967; SCHALLER & WEDGWOOD, 1969), seguidas pelos tornozelos e cotovelos (ANSELL, 1980). O comprometimento de pequenas articulações pode sugerir o diagnóstico de artrite psoriásica.

A uveíte pode estar presente no início da doença e eventualmente afeta mais de 20% das crianças, mas é usualmente assintomática.

A forma pauciarticular é subdividida em dois subtipos:

a) Subtipo I: mais freqüente em meninas numa proporção 6:1, com idade inferior a quatro anos. Articulações mais envolvidas são: joelhos, tornozelos e cotovelos de forma assimétrica. Raramente acomete o quadril. É elevada a freqüência de HLA-DR5, -DRw6 e -DRw8. A artrite pode não ser diagnosticada no início do quadro por ser freqüentemente indolor. O grande risco deste subgrupo é a alta incidência de iridociclite crônica que pode preceder ou ocorrer em qualquer época da doença, é de etiologia desconhecida e de prognóstico reservado (PETTY, 1987; PETTY *et al.*, 1987), justificando-se o acompanhamento oftalmológico, mesmo nos períodos de remissão da artrite. Quanto aos exames laboratoriais, é comum a presença de anticorpos antinucleares, a velocidade de hemossedimentação elevada e o hemograma normal (ANSELL, 1978; GLASS *et al.*, 1980; BREWER *et al.*, 1982; CLEMENS *et al.*, 1983; MOORE *et al.*, 1984a; CALIN *et al.*, 1989; CASSIDY & PETTY, 1995).

b) Subtipo II: acomete principalmente meninos numa proporção de 9:1, geralmente com idade superior a sete anos. Há forte associação com a presença do HLA-B27 e, por vezes, há referência de espondiloartropatia na história

familiar. Aparentemente, a maioria permanece com artrite crônica periférica sem doença espondilítica, podendo esta aparecer na vida adulta (CASSIDY & PETTY, 1995).

A presença de entesopatia leva a queixas dolorosas no calcâneo, na fâscia plantar e periarticular no joelho.

A uveíte, quando ocorre, é geralmente aguda e sintomática, não destrutiva. Algumas crianças e adolescentes apresentarão durante a evolução manifestações clínicas sugestivas de espondiloartropatias como: conjuntivite e uretrite (tríade de Reiter), psoríase e doença intestinal inflamatória com sintomatologia grave; porém, transitória e recorrente (SCHALLER, 1984; OLIVEIRA & AZEVEDO, 1991; CASSIDY & PETTY, 1995).

c) Tipo III: de 5% a 10% das crianças não se identificam em nenhuma das duas subdivisões anteriores (SCHALLER, 1984).

A forma de início poliarticular (quadro 2) acomete cinco ou mais articulações, seu início pode ser abrupto ou insidioso, com artrite predominantemente de forma simétrica, aditiva, envolvendo as mesmas articulações da forma sistêmica. Ocorre em 30% dos casos, com predomínio do sexo feminino, na proporção de 3:1. Dependendo da presença do Fator Reumatóide, subdivide-se em dois subtipos:

a) Poliarticular Fator Reumatóide (FR) negativo: acomete de 25% a 30% das crianças com a forma de início poliarticular, em qualquer idade, com predominância do sexo feminino (BYWATERS *et al.*, 1958; ANSELL, 1978; BREWER *et al.*, 1982; CASSIDY & PETTY, 1995). A princípio, as crianças podem

não se queixar de dor, mas apresentam restrições de movimentos somados a um aumento do volume articular. As articulações inicialmente envolvidas são: joelhos, tornozelos, punhos, carpos, tarsos e cotovelos; a seguir, as interfalangeanas e as metatarsofalangeanas. As metacarpofalangeanas são também comprometidas. São pouco freqüentes as manifestações extra-articulares e raramente detecta-se anticorpos antinucleares. A iridociclite pode ocorrer, embora menos freqüente que no grupo pauciarticular (SCHALLER, 1984).

b) Poliarticular FR positivo: ocorre apenas em 5% a 10% dos pacientes com ARJ, principalmente em meninas no final da idade escolar ou início da adolescência (ANSELL, 1978; BREWER *et al.*, 1982; SCHALLER, 1984; CASSIDY & PETTY, 1995). A artrite inicia-se pelas pequenas articulações e, a seguir, são acometidos os joelhos, tornozelos, cotovelos e coxofemorais. As recorrências são freqüentes e alguns pacientes evoluem com atividade contínua. Seu prognóstico é, em geral, desfavorável. Manifestações extra-articulares podem ocorrer como vasculite sistêmica ou restritas às polpas digitais, síndrome de Felty (ANSELL, 1978; BREWER *et al.*, 1982; SCHALLER, 1984; CASSIDY & PETTY, 1995) e nódulos subcutâneos. Observa-se a associação com a presença de anticorpos antinucleares e com o HLA – DR4 (CLEMENS *et al.*, 1983; MOORE *et al.*, 1984a; HUSBY *et al.*, 1988; OLSEN *et al.*, 1988; CALIN *et al.*, 1989; HALL *et al.*, 1989). Como já referido, esta forma de início da ARJ apresenta várias semelhanças clínicas, imunogenéticas e evolutivas com a AR do adulto.

Quadro 2. Classificação das artrites crônicas da infância – Artrite Reumatóide Juvenil

Formas de início	%	Idade	Predomínio sexo	Manifestações extra-articulares	Dados laboratoriais	Evolução mais comum
ARJ Sistêmica	10 – 30	Qualquer	Nenhum	Febre, exantema, visceromegalia	FR-, AAN = 40%	Poliarticular, artrite severa
ARJ poli FR-	25 – 30	Qualquer	Feminino	Pouco frequente	FR-, AAN = raro	Poliarticular benigno
ARJ poli FR+	5 – 10	8 – 9 anos	Feminino	Nódulos reumatóides, vasculite	FR = 100%, HLA-DR4, AAN = comum	Poli grave, artrite severa 50% – 60%
ARJ pauci tipo 1	10	3 – 5 anos	Feminino	Iridociclite crônica	AAN=75%, FR-, DRw6, DRw8	Pauci benigno, sequela ocular 10% – 30%
ARJ pauci tipo 2	5 – 10	8 – 9 anos	Masculino	Irite aguda	FR-, AAN-, HLA-B27	Pauci recorrente, espondiloartropatia?
ARJ pauci tipo 3	5 – 10	Qualquer	Nenhum	Ausentes	FR-, AAN-, HLA-B27	Pauci benigno
Espondilo-artropatia	5	8 – 9 anos	Masculino	Irite aguda, entesopatia, D. intestinal, Reiter	FR-, AAN-	Espondiloartropatia crônica

FR= Fator Reumatóide; AAN= anticorpos antinucleares (SCHALLER, 1984).

O diagnóstico da ARJ é essencialmente clínico e de exclusão, e os tipos de início da doença são definidos pelo comportamento clínico predominante durante os primeiros seis meses da doença (CASSIDY & PETTY, 1995).

Diagnósticos diferenciais

Outras afecções reumáticas (CASSIDY & PETTY, 1995 modificado):

- Febre reumática
- Lúpus eritematoso sistêmico
- Espondilite anquilosante
- Polimiosite e dermatomiosite
- Vasculite: - púrpura de Henoch- Schönlein
- poliarterite nodosa
- doença de Kawasaki
- doença do soro
- Esclerodermia
- Artrite psoríásica
- Doença. de Reiter
- Síndrome de Sjögren
- Doença mista do tecido conjuntivo
- Doença de Behçet

a) Artrites infecciosas:

- Artrite bacteriana (artrite tuberculose)
- Artrites por vírus, fungos e micoplasmas
- Artrites reativas

b) Doença inflamatória intestinal

c) Neoplasias, incluindo leucemia

d) Afecções não-reumáticas de ossos e articulações:

- Osteocondrite
- Sinovite transitória do quadril

- Deslocamento da epífise do fêmur
 - Traumatismos
 - Condromalácea de rótula
 - Anomalias congênitas ou de origem genética do sistema osteomuscular
 - Teno-sinovite idiopática
- e) Hemopatias:
- Anemia falciforme
 - Hemofilias
- f) Artralgia psicogênica
- g) Diversos:
- Anomalias do sistema imunológico
 - Sarcoidose
 - Osteoartropatia hipertrófica
 - Sinovite vilonodular
 - Hepatite crônica ativa
 - Febre familiar do mediterrâneo

A etiologia da ARJ ainda é desconhecida (SCHALLER, 1984). Entretanto, alguns fatores causais são citados: agentes infecciosos (rubéola, *Mycoplasma pneumoniae* e enterobactérias), anormalidades imunológicas (deficiência seletiva de IgA sérica), traumatismo articular, psicoemocional e ambiental (DOBLOUGH *et al.*, 1982; FORRE *et al.*, 1982; BARRON *et al.*, 1984; BOREL *et al.*, 1984; CHANTLER *et al.*, 1985; DENNAN, 1988).

Associações com antígenos de histocompatibilidade são referidas. Com relação ao HLA classe I, tem sido descrita a associação do HLA-A2 e HLA-B27; este último, principalmente em crianças com a forma pauciarticular do tipo II (BREWER *et al.*, 1982; CASSIDY & PETTY, 1995; SAVOLAINEN *et al.*, 1998).

Várias associações são descritas com o HLA classe II: HLA-DRw8 e HLA-DR5 e a forma pauciarticular (STASTNY & FINK, 1979; HALL *et al.*, 1986; MALAGON *et al.*, 1992); HLA-DR5 e uveíte e HLA-DR1 e ausência de uveíte (MALAGON *et al.*, 1992); DRB1*08 (DRw8); DRB3*01 02 e 03 (DRw52); DQA1*0401 e *0405; DPA1*0201 e DPB1*02 (DPw2) e forma pauciarticular (MORLING *et al.*, 1991); HLA-DQA1*0101 e doença erosiva progressiva com pauciarticular de início precoce e associação negativa com a presença da uveíte neste subgrupo (MORLING *et al.*, 1991). A forma sistêmica associa-se com a presença do HLA-DR5, -DRw8, -Dw7 e possivelmente -DR4 com artrite grave. Não foi relatada nenhuma associação com classe III (CASSIDY & PETTY, 1995).

Vários aspectos dos mecanismos patogênicos responsáveis pelas manifestações clínicas da ARJ necessitam de melhores esclarecimentos. Entretanto, o modelo trimolecular parece explicar melhor a patogenia desta doença (GROM *et al.*, 1994). A resposta imune patogênica ocorre quando os receptores de linfócitos T envolvidos no desencadeamento da doença reconhecem um peptídeo particular do antígeno que está presente no contexto das moléculas classe II específicas do complexo de histocompatibilidade principal (MHC) (FATHMAN, 1992). O reconhecimento antigênico leva à proliferação de linfócitos com receptores específicos para o complexo MHC-antígeno (FATHMAN, 1992). Neste momento, há uma liberação de citocinas inflamatórias e de enzimas proteolíticas, além do recrutamento de outras células, como macrófagos e linfócitos B, resultando em dano tecidual (SILVERMAN *et al.*, 1987; LEVINE *et al.*, 1993; GROM *et al.*, 1994).

A inflamação do tecido sinovial é resultante da infiltração de linfócitos B e T, macrófagos e células dendríticas, além da deposição de imunocomplexos, envolvendo produção local de autoanticorpos. Uma vez que linfócitos migram do espaço intravascular para a sinóvia, os linfócitos circulantes devem ser importantes na perpetuação do processo inflamatório crônico (JARVIS, 1998).

A presença da hipergamaglobulinemia em pacientes com ARJ em atividade representa uma evidência da estimulação da produção de linfócitos B. Há um aumento no número de células produtoras de imunoglobulinas no sangue periférico de crianças com ARJ mais significativo na forma sistêmica e na poliarticular (BREWER *et al.*, 1982).

Células B periféricas que expressam antígeno CD5 em sua superfície (CD5+) (JARVIS *et al.*, 1992a) secretam anticorpos contra constituintes "próprios", como a porção Fc da IgG e DNA. Observa-se na ARJ expansão das células mononucleares CD5+, mas seu valor nos mecanismos da doença ainda são desconhecidos.

Hipergamaglobulinemia e a presença de autoanticorpos na ARJ indicam anormalidades funcionais das células B (MARTINI, 1987; LANG & SHORE, 1990; LIPNICK *et al.*, 1991). A incidência aumentada de deficiência seletiva de IgA em crianças com ARJ e ainda a maior frequência de anticorpos anti-IgA nestas crianças são exemplos da disfunção das células B (ANSELL & BYWATERS, 1959).

A hipergamaglobulinemia ocorre em 37% dos casos de ARJ (CASSIDY & PETTY, 1995). A elevação das imunoglobulinas séricas IgG, IgA, IgM e IgE

(GUTOWSKA-GRZEGORCZYK & BAUM, 1977) associa-se mais freqüentemente ao sexo masculino, à atividade da doença e às formas sistêmica e poliarticular (BLUESTONE *et al.*, 1970; CASSIDY *et al.*, 1973; GUTOWSKA-GRZEGORCZYK & BAUM, 1977). A IgM é a imunoglobulina que apresenta maior elevação sérica (CASSIDY & PETTY, 1995). Títulos elevados de FR associam-se aos maiores níveis de IgM (CASSIDY & PETTY, 1995). O incremento dos níveis séricos de IgA está associado à doença ativa e evolução erosiva (CASSIDY & PETTY, 1995). Aumentos de IgG são característicos da doença em fase inicial, sugerindo-se (MARTINI *et al.*, 1989) que algumas subclasses de IgG possam apresentar variações, segundo a sua atividade. Assim sendo, em fases de remissão da doença, a IgG2 tenderia a apresentar concentrações mais elevadas e a IgG1 valores mais baixos, quando comparados aos observados em pacientes com doença ativa. IgE sérica total encontra-se elevada na ARJ principalmente na forma sistêmica (GUTOWSKA-GRZEGORCZYK & BAUM, 1977).

EGESKJOLD *et al.* (1985) verificaram quantidades menores de IgG, IgA e IgM no líquido sinovial em relação ao sangue periférico, sugerindo que a produção de imunoglobulinas ocorre predominantemente fora das articulações. Na Artrite Reumatóide do adulto, ao contrário, os níveis de imunoglobulinas no líquido sinovial revelaram-se maiores que no sangue periférico, sugerindo uma produção *in situ*.

Os autoanticorpos descritos na ARJ são principalmente os antinucleares (AAN), os anti-células T, os anti-colágenos tipo I e tipo II, o Fator Reumatóide clássico (IgM) e as demais subclasses das imunoglobulinas (IgA, IgG, IgE), o Fator Reumatóide oculto e os imunocomplexos (LAWRENCE *et al.*,

1993). Nenhum destes autoanticorpos são considerados marcadores da doença e sua importância etiopatogênica ainda não está estabelecida. A expressão destes anticorpos varia de acordo com as formas da ARJ, o que pode sugerir certa importância fisiopatológica nas diversas formas da doença.

Fatores Reumatóides são auto-anticorpos (imunoglobulinas) direcionados contra determinantes antigênicos do fragmento Fc (autólogo, homólogo ou heterólogo) da molécula de imunoglobulina G (IgG). Eles podem estar presentes tanto em doenças inflamatórias (Artrite Reumatóide e Artrite Reumatóide Juvenil), infecciosas ou neoplásicas, como em indivíduos normais (quadro 3). Embora o FR-IgM (Fator Reumatóide Clássico) tenha recebido maior atenção na prática clínica, outros isotipos podem ocorrer como os FR-IgG, -IgA e -IgE. Todavia, até o momento, seu papel nos mecanismos patogênicos das doenças a eles associadas ainda não está bem compreendido (DORNER *et al.*, 1987).

WAALER (1940), ao estudar a pesquisa do consumo do complemento em soros de pacientes com sífilis, utilizando hemácias de carneiro sensibilizadas com IgG de coelho, verificou a presença de aglutinação ao invés da hemólise esperada em alguns soros que, na realidade, eram de pacientes portadores de Artrite Reumatóide. Esta substância com capacidade aglutinante foi chamada de "fator de ativação de aglutinação". ROSE *et al.* (1948) ressaltaram a importância deste fator de ativação para o diagnóstico e seu valor no acompanhamento da Artrite Reumatóide, uma vez que a presença de doença ativa era acompanhada por títulos aglutinantes maiores do que nos pacientes em remissão ou com outras patologias. HELLER *et al.* (1954) observaram que o FR possuía grande afinidade

imunoeletroforética para gamaglobulina, posteriormente identificada como uma imunoglobulina da classe IgG.

Através da ultracentrifugação direta, KUNKEL *et al.* (1958) caracterizaram o FR como um complexo protéico de alto peso molecular que migra em eletroforese na fração gamaglobulina e que apresenta coeficiente de sedimentação igual a 22S, podendo dissociar-se em 7S e 19S (MOORE *et al.*, 1986); esta última, é a fração ativa com capacidade aglutinante nos soros de pacientes com Artrite Reumatóide. Nesta época, os autores sugeriram que o FR fosse um anticorpo, sendo posteriormente caracterizado como uma imunoglobulina da classe IgM.

O FR-IgM de baixo peso molecular (coeficiente de sedimentação 7S) pode ser detectado em pacientes com AR (EZAKI *et al.*, 1987) e com ARJ (ROBERTS-THOMSON *et al.*, 1988). Nesta última, associando-se às elevadas concentrações séricas de IgM, com anticorpos antinucleares e raramente com o FR-IgM de alto peso molecular (ROBERTS-THOMSON *et al.*, 1988).

Denomina-se FR oculto aquele que só pode ser detectado a partir de gel filtração do soro em tampão acetato, pH 4,0 e apresenta atividade de FR (MOORE *et al.*, 1984b). Aproximadamente 70% dos pacientes com ARJ soronegativos apresentam FR oculto e relata-se sua relação com atividade da doença (MOORE *et al.*, 1980).

A afinidade e a quantidade de FR-IgM produzido depende possivelmente da origem do estímulo antigênico associado. Por exemplo, em pacientes com AR, a sua produção e reatividade para IgG humana é maior do que

em indivíduos normais ou com outras doenças (BURASTERO *et al.*, 1988; MANTOVANI *et al.*, 1993).

Pelo menos três estímulos biológicos ativam a síntese do FR: imunocomplexos, receptores Fc microbianos e ativação policlonal inespecífica das células B (DORNER, *et al.*, 1987; MILGROM, 1988).

Várias funções biológicas do FR nas doenças infecciosas e inflamatórias são descritas, como por exemplo a indução e regulação da resposta imune, o processamento e apresentação de antígenos, a depuração de imunocomplexos e ativação da opsonização (CECERE *et al.*, 1982; COULIE & VAN SNICK, 1983; SINCLAIR & PANOSKALTSIS, 1989).

Quadro 3. Doenças associadas com o Fator Reumatóide

<ul style="list-style-type: none"> • Doenças Reumáticas: artrite reumatóide, ARJ, lúpus eritematoso sistêmico, esclerodermia, doenças do tecido conectivo, S. de Sjögren.
<ul style="list-style-type: none"> • Infecções Virais: H.I.V. (SIDA), mononucleose, hepatites, influenza, após vacinações (falsos títulos elevados de anticorpos antivirais).
<ul style="list-style-type: none"> • Infecções Parasitárias: tripanossomíase, Kalazar, malária, esquistossomose, filariose.
<ul style="list-style-type: none"> • Infecções Bacterianas Crônicas: tuberculose, sífilis, brucelose, endocardites bacterianas sub-agudas.
<ul style="list-style-type: none"> • Neoplasias: tumor (após tratamento radioterápico ou quimioterápico).
<ul style="list-style-type: none"> • Outras Hiperglobulinemias: crioglobulinemia, doença crônica hepática, sarcoidose e doenças crônicas pulmonares.

(CASSIDY & PETTY, 1995 modificado)

Com a finalidade de aumentar a sensibilidade e especificidade do FR na AR, bem como de determinar os vários isotipos existentes, várias técnicas laboratoriais são descritas para a determinação sérica do FR, entre eles:

- Teste de aglutinação do látex.
- Reação de Waaler-Rose.
- Roseta reumática.
- Imunoadsorção.
- Imunofluorescência indireta.
- Nefelometria.
- Ensaio imunoenzimático (ELISA).
- Radioimunoensaio.
- Imunoturbidimetria.
- Outras.

Os métodos de aglutinação utilizam como fonte de antígeno a IgG de coelho na reação de Waaler-Rose (WAALER, 1940; ROSE *et al.*, 1948) e IgG humana no teste de fixação do látex (SINGER & PLOTZ, 1956). O FR clássico refere-se ao anticorpo da classe IgM e apresenta especificidade direta contra determinantes antigênicos presentes na fração Fc da imunoglobulina G humana (MILGROM, 1988).

As técnicas de aglutinação foram durante muito tempo as de escolha para a detecção do FR-IgM na prática laboratorial, principalmente pela sua facilidade de execução e pelo auxílio no diagnóstico e na classificação da AR

(BREWER *et al.*, 1977) e da ARJ (ARNETT *et al.*, 1988). Contudo, verificam-se vários problemas na interpretação dos resultados entre os diversos “kits” comerciais existentes, pois são técnicas semiquantitativas que utilizam leitura visual, portanto, subjetiva (EGESKJOLD *et al.*, 1985).

Técnicas quantitativas e mais sensíveis para a determinação sérica dos FR têm sido utilizadas tanto na prática laboratorial (nefelometria e imunoturbidimetria) quanto nos estudos de investigação clínica (ELISA).

O FR foi detectado pela primeira vez pelo ensaio imunoenzimático (ELISA) em 1978 (WILLEMS & KLAASSEN DE KORT, 1978). IgG humana, de coelho ou de camundongo (GRUNET & ESPERSEN, 1988) é utilizada como antígeno, em fase sólida, fixada em placas, discos de poliestireno ou celulose. O antisoro, uma anti-imunoglobulina humana direcionada contra IgM, IgG ou IgA ligada a uma enzima catalizadora, evidencia a presença do FR no soro testado através de sua reação com o antígeno. A revelação da reação ocorre pela variação colorimétrica resultante da adição de uma substância química reveladora. A leitura óptica permite a quantificação dos isotipos FR, quando presentes (VEJTORP *et al.*, 1979).

A positividade do FR em adultos normais varia com a técnica utilizada e com o critério de positividade adotado (CHALMERS *et al.*, 1977; FERRI *et al.*, 1988). Não se observam variações quanto ao sexo, mas sim em relação aos grupos étnicos (CHALMERS *et al.*, 1977; HUSBY *et al.*, 1988). A porcentagem de indivíduos normais positivos aumenta com a idade (HUSBY *et al.*, 1988).

Acredita-se que não esteja presente em crianças saudáveis, pelo menos quando detectado por técnicas de aglutinação.

Testes de aglutinação do látex para detecção do FR-IgM clássico são positivos em 5% – 20% das crianças com ARJ (BYWATERS *et al.*, 1959; PETTY *et al.*, 1977; EICHENFIELD *et al.*, 1986). O FR ocorre, em geral, em crianças maiores de sete anos de idade com forma de início poliarticular. Várias associações clínicas e imunogenéticas são verificadas: presença de nódulos subcutâneos, erosões ósseas, incapacidade funcional e associações com HLA Dw4 (DRB1*0401) e Dw14 (BRB1*0404) (CASSIDY & PETTY, 1995).

A detecção do FR-IgM pelo ELISA revela que a presença de altas concentrações deste isotipo é encontrada predominantemente nos soros de crianças com doença poliarticular erosiva grave e positiva para os testes de aglutinação (WALKERS *et al.*, 1990b; AGARWAL *et al.*, 1994). Entretanto, o ELISA permite a identificação de um grupo de pacientes que se apresentam com baixa concentração deste autoanticorpo, embora seu significado clínico seja desconhecido.

Estudo realizado na Unidade de Reumatologia Pediátrica do Instituto da Criança do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, analisando a presença do FR-IgM em 72 crianças com ARJ através das técnicas de aglutinação do látex, reação de Waaler-Rose e ELISA, verificou positivities de 6,9%, 8,3% e 15,3% respectivamente (SILVA, 1990). Concentrações elevadas de FR-IgM foram observadas em pacientes com forma de início poliarticular com evolução para doença articular erosiva e severa. Seis crianças com forma de início sistêmica e com idade média de início da doença de

dois anos apresentaram positividade para FR-IgM detectado apenas pelo ELISA. Estes pacientes também evoluíram com doença articular erosiva (SILVA, 1990).

Em um terço dos pacientes com ARJ que apresentam expressão idiotípica com reação cruzada para FR não se observa a presença do FR clássico (FR-IgM) (ILOWITE *et al.*, 1992). É possível que neste grupo de pacientes outros isotipos de FR estejam presentes (ILOWITE *et al.*, 1989, ILOWITE *et al.*, 1993). Com a utilização da técnica de ELISA, observa-se elevação das porcentagens do FR na ARJ, demonstrando-se FR-IgM de 22% a 35% dos pacientes, FR-IgG de 4% a 6% e FR-IgA de 30% a 60%, dependendo do tipo de início (CASSIDY & VALKENBURG, 1967; HAYNES *et al.*, 1986; SILVA, 1990; WALKER *et al.*, 1990a; WALKER *et al.*, 1990b; JARVIS *et al.*, 1992b). Estudos mostram que o FR-IgA correlaciona-se com doença articular erosiva, atividade da doença e com a positividade do FR-IgM na Artrite Reumatóide (CASSIDY & VALKENBURG, 1967; TEITSSON, 1988; WINSKA-WILOCH *et al.*, 1988; RAMAKRISHNAN *et al.*, 1991; JARVIS *et al.*, 1992b). WALKER *et al.* (1990a) verificaram a presença de FR-IgA em 58% dos pacientes com ARJ forma poliarticular com doença severa e em apenas uma criança com forma pauciarticular. Por outro lado, a freqüência e o significado dos demais isotipos do FR (IgG e IgE) na ARJ permanecem ainda desconhecidos.

Encontrou-se um único estudo que trata do FR-IgE na ARJ. Em 1982, PERMIN & EGESKJOLD, estudando 26 crianças com ARJ observaram que onze (42%) apresentavam baixas concentrações de FR-IgE.

Algumas evidências, entretanto, estimulam investigações quanto ao comportamento do FR-IgE em crianças com ARJ.

O FR-IgE detectado pelo ELISA ou radioimunoensaio tem sido demonstrado por vários autores em uma porcentagem significativa de pacientes com Artrite Reumatóide, pelo ELISA ou radioimunoensaio (GRUBER *et al.*, 1988).

A quantidade de FR-IgE encontrada no líquido sinovial é maior que no soro de pacientes com AR, o que sugere produção local deste isotipo de FR. É possível que o FR-IgE apresente reatividade a receptores de mastócitos, estimulando a ativação e degranulação destes últimos e, assim, promovendo a liberação de histamina (GRUBER *et al.*, 1988).

Finalmente, algumas evidências apontam para uma possível participação de mecanismos IgE dependentes na patogênese da ARJ: presença de mastócitos ativados no líquido sinovial (CAULFIELD *et al.*, 1988); expressão aumentada do antígeno CD23 em células mononucleares (KUMAGAI *et al.*, 1989; CHOMARAT *et al.*, 1993; IKIZAWA *et al.*, 1993; FERNÁNDEZ-GUTIÉRREZ *et al.*, 1994; MASSA *et al.*, 1994; REZONZEW & NEWKIRK, 1994) e elevação da IgE sérica total, principalmente na forma de início sistêmica da doença (SILVA, 1995).

2 Objetivos

1. Determinar os níveis séricos do fator reumatóide IgE em crianças com Artrite Reumatóide Juvenil.
2. Comparar a presença do fator reumatóide IgE com as formas de início da ARJ, atividade da doença, VHS, IgE sérica total, FR-IgM (látex) e fatores prognósticos.

3 Casuística

Este foi um estudo multicêntrico prospectivo realizado durante o período de janeiro de 1993 a janeiro de 1999. Foram estudadas 91 crianças com o diagnóstico de ARJ, de acordo com os critérios estabelecidos pela ACR (BREWER *et al.*, 1977; CASSIDY & PETTY, 1995), acompanhadas ambulatorialmente em três centros de Reumatologia Pediátrica: Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (51 casos), Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - Ribeirão Preto (28 casos) e Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (12 casos).

O grupo controle foi constituído por 45 crianças sadias com idade média de 5 anos e 7 meses, com variação de 8 meses a 12 anos e 2 meses, acompanhadas por pelo menos três meses no ambulatório de Pediatria Geral da Unidade de Assistência Integrada do Bairro Luizote, em Uberlândia.

As amostras de sangue foram colhidas após consentimento registrado pelos pais no dia da entrevista e da realização do exame físico.

O protocolo da pesquisa foi submetido previamente à apreciação da Comissão de Ética do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, tendo sido aprovado, conforme o relatório MI N° 00/97 em anexo. Foi obtido consentimento dos pais para a inclusão das crianças no estudo (Anexo 5).

AValiação CLÍNICA

Anamnese completa com especial atenção para a presença de:

- Manifestações sistêmicas: febre (medida ou referida), lesões cutâneas, anorexia, palidez, fadiga, emagrecimento, alterações oculares, dor pleural, dispnéia, taquipnéia, taquicardia, dor abdominal, fraqueza e/ou dor muscular.
- Manifestações articulares: idade de início e duração do quadro articular; articulações comprometidas por edema/dor/limitação; tipos de articulações comprometidas (pequenas, grandes, axiais); características do comprometimento articular: contínuo, recorrente, aditivo, migratório, simétrico, assimétrico, presença e duração de rigidez matinal.

EXAME FÍSICO COMPLETO

Foram realizadas medidas antropométricas e sinais vitais. O exame físico procurou identificar, com especial atenção, os seguintes dados semiológicos:

- Lesões cutâneas (exantema reumatóide).
- Hiperemia conjuntival, opacificações do cristalino, alterações da íris.
- Adenomegalia.
- Presença de atrito pleural ou sinais de derrame pleural.
- Taquicardia, hipofonese de bulhas, arritmias.
- Hepatoesplenomegalia.

- Comprometimento muscular: dor à palpação, hipotonia, fraqueza e atrofia.
- Articulações com artrite.
- Articulações com limitação de movimento, espessamento sinovial e anquilose.
- Presença de entesite.

AVALIAÇÃO LABORATORIAL GERAL

- Hemograma completo. ~~.....~~
- Velocidade de hemossedimentação (VHS) (mm³/s).
- Eletroforese de proteínas (g/dl).
- Dosagem de imunoglobulina IgE sérica total (U/ml).
- Anticorpos antinucleares. ✓
- Fator Reumatóide IgM (Látex). ~~.....~~
- Fator Reumatóide IgE (ELISA). (3E) ~~.....~~

AVALIAÇÃO RADIOLÓGICA

- Radiografia de tórax.
- Radiografia das articulações comprometidas.

As alterações radiológicas articulares foram classificadas quanto a gravidade, utilizando-se os índices de Steinbrocker (STEINBROCKER *et al.*, 1949):

I - normal e/ou aumento das partes moles peri-articulares.

II - osteoporose.

III - cistos e erosões ósseas.

IV - pinçamento do espaço articular (anquilose).

AValiação OFTALMOLÓGICA

Fundoscopia, biomicroscopia e lâmpada de fenda para avaliar a presença de iridociclite.

ECODOPPLERCARDIOGRAMA

O Ecodopplercardiograma foi realizado em todas as crianças com forma de início sistêmica e em qualquer forma de início quando da suspeita clínica de comprometimento cardíaco.

CLASSE FUNCIONAL

A classe funcional foi determinada após o desaparecimento da rigidez matinal e realizada a partir dos dados de anamnese (alimentação, higiene,

atividades escolares) e pelo ato de observar a criança durante a consulta médica nas ações de despir-se, vestir-se, deitar-se e levantar-se da mesa de exames e da cadeira, escrever ou desenhar, dependendo da faixa etária.

Com base na avaliação dessas atividades da vida diária, procedeu-se à determinação da classe funcional, segundo a classificação de STEINBROCKER *et al.* (1949):

Classe funcional I - capacidade funcional completa com condições de executar todas as atividades da vida diária, sem restrições.

Classe funcional II - capacidade funcional adequada para executar todas as atividades da vida diária, apesar do desconforto ou limitação da mobilidade em uma ou mais articulações.

Classe funcional III - capacidade funcional adequada para executar poucas ou nenhuma das atividades habituais, incluindo cuidados pessoais.

Classe funcional IV - incapacitação completa ou quase completa, com o paciente limitado ao leito ou cadeira de rodas, permitindo pouco ou nenhum cuidado pessoal.

Prognóstico: foi avaliado, segundo critérios clínicos (classe funcional) e/ou critério radiológico (classe radiológica) (STEINBROCKER *et al.*, 1949). Prognóstico desfavorável foi definido pela presença de classe funcional e/ou radiológica III ou IV.

DEFINIÇÃO DE TERMOS

Foram utilizadas as definições propostas pela Comissão de Glossário do ACR (ARA, 1985; ARA, 1988).

1. Artrite ativa - presença de edema articular ou de dois ou mais dos seguintes sinais: limitação, dor à palpação ou à movimentação e calor. A presença isolada de calor ou dor não é suficiente para o diagnóstico de artrite ativa:
 - Edema articular - definido pela determinação objetiva do aumento de volume de uma articulação avaliada por inspeção e palpação.
 - Limitação de movimento - redução da amplitude do movimento normal de uma articulação devido a um processo patológico (dor, edema).
 - Dor à movimentação - dor traduzida por resposta subjetiva ou desconforto físico evidenciado por retirada da articulação examinada.
2. Seqüela articular - definida pela presença de espessamento sinovial residual, limitação ou deformidade articular.
3. Número de articulações comprometidas - para efeito da contagem do número de articulações periféricas envolvidas, as articulações interfalangiâneas das mãos e pés foram consideradas, cada uma, como uma articulação; as articulações do carpo, as metacarpo-falangiâneas e as metatarsofalangiâneas foram consideradas, respectivamente, como

articulações únicas; cada grupo de articulações, portanto, foi considerada em conjunto. Cada grupo das articulações axiais (coluna cervical, torácica e lombar) foi considerado como uma articulação:

- Articulações (número) das extremidades superiores (hemicorpos direito e esquerdo): interfalangianas distais (8) e proximais (8); interfalangiana do polegar (2); metacarpofalangianas (10); carpo (2); punhos (2); cotovelos (2); ombros (2); acromio-clavicular (2); esterno-clavicular (2); temporo-mandibular (2); esterno-manubrial (2); coluna cervical (1); coluna torácica (1).
 - Articulações (número) das extremidades inferiores (hemicorpos direito e esquerdo): interfalangianas distais (8) e proximais (8); interfalangiana do artelho (2); metatarsofalangianas (10); tarso (2); subtalares (2); tornozelos (2); joelhos (2) e coxo-femoral (2); sacro-ilíaca (2); coluna lombar (1).
4. Rigidez matinal - (indicador inespecífico do processo inflamatório) definido pela dificuldade em movimentar as articulações ao levantar-se pela manhã.
 5. Doença ativa - definida pela presença de sinais clínicos, articulares e/ou extra-articulares (atividade clínica) e/ou alterações laboratoriais atribuíveis à ARJ (atividade laboratorial).
 6. Doença inativa - ausência de sinais clínicos articulares e/ou extra-articulares e/ou de alterações laboratoriais atribuíveis à ARJ por períodos de tempo inferiores a dois anos.

7. Doença sistêmica - presença de febre e/ou outras manifestações clínicas extra-articulares: exantema reumatóide, hepatoesplenomegalia, adenomegalia, serosites e vasculites.
8. Oligoartrite - corresponde à forma pauciarticular da ARJ, ou seja, presença de comprometimento articular em quatro ou menos articulações.
9. Poliartrite - presença de comprometimento articular em cinco ou mais articulações.

MATERIAIS

Teste de aglutinação do Látex

1. Lâminas de fundo escuro de aglutinação.
2. "Kit" Rapitex[®] RF (Behring, Marburg, Alemanha) composta por uma suspensão aquosa (aproximadamente 1%) de partículas de látex carregadas com gamaglobulina humana.
3. Solução fisiológica 0,9% (Braun, SP, Brasil).

ELISA para detecção do FR-IgE

1. Microplacas de poliestireno com 96 poços, fundo chato (Corning Laboratories Inc., New York, USA).
2. Tampão carbonato-bicarbonato 0,06M, pH 9,6.
3. IgG de camundongo purificada por cromatografia de afinidade em proteína G-Sepharose.
4. Solução salina tamponada com fosfatos 0,01M (PBS), pH 7,2 adicionada de Tween 20 a 0,05% (PBS-T).
5. Soroalbumina bovina (BSA – Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA) a 1%.
6. Conjugado: anti-IgE humana marcada com peroxidase (WILSON & NAKANE, 1978).

7. Substrato enzimático: H_2O_2 a 0,03% + Ortofenilenodiamina (OPD – Merck, German) em tampão citrato-fosfato 0,1M, pH 5,0.
8. Ácido sulfúrico 2N.
9. Leitor de Elisa (Titertek Multiskan Plus, Flow Laboratories, USA), filtro de 492nm.

ELISA para detecção dos níveis séricos de IgE total

1. Microplacas de poliestireno (IMMULON 2 Dinotech Lab. Inc., USA).
2. Tampão carbonato-bicarbonato 0,06M, pH 9,6.
3. Solução salina tamponada com fosfatos 0,01M (PBS), pH 7,2 adicionada de Tween 20 a 0,05%.
4. Soroalbumina bovina (BSA – Sigma Chemical Co.) a 1%.
5. Anticorpo monoclonal: anti-IgE humana (Sigma Chemical Co.).
6. Soro de referência (indivíduo A.R.N.) com 3000U/ml de IgE total.
7. Anticorpo secundário: IgG de cabra anti-IgE humana biotinizada (Kirkegaard & Perry Laboratories Inc., MD, USA).
8. Conjugado : estreptavidina-peroxidase (Sigma Chemical Co.).
9. Substrato enzimático: H_2O_2 a 0,03% + ABTS (2,2 azinobis-3-ethylbenzthiazoline sulfonic acid) em tampão citrato-fosfato 0,07M, pH 4,2.
10. Leitor de Elisa (Titertek Multiskan Plus, Flow Laboratories, USA), filtro de 405nm.

MÉTODO

As amostras de sangue foram colhidas após consentimento registrado pelos pais das crianças no dia da entrevista e da realização do exame físico. Os tubos foram mantidos em temperatura ambiente por 30 minutos para retração do coágulo; a seguir, centrifugados a 2500rpm durante dez minutos. As amostras foram armazenadas a -20°C , até o seu processamento.

Teste de aglutinação do Látex

Para a dosagem do Fator Reumatóide através do teste de aglutinação do látex, foi utilizado o "kit" comercial RapiTex[®] RF. Partículas de poliestireno carregadas com gama globulina humana foram utilizadas como reagente. Partes iguais (40 microlitros) do reagente e do soro não diluído a ser testado e, caso positivo, em diluições de 1:2, 1:4, 1:8 e 1:16 foram colocadas sobre lâminas de fundo escuro e, a seguir, homogeneizadas com um bastão descartável. As lâminas foram agitadas por 3 minutos através de movimentos circulares. A leitura da aglutinação das partículas de látex foi feita a olho nu. Quando observada a aglutinação na diluição 1:16, novas diluições foram realizadas até 1:512. Segue-se a correspondência entre a aglutinação verificada nas diluições e a aproximada concentração do FR (UI/ml) na tabela 1, segundo recomendações do fabricante.

Tabela 1. Correspondência entre a aglutinação verificada nas diluições e a concentração aproximada de FR (UI/ml)

Diluição	Concentração do FR (UI/ml)
1:1	20
1:2	40
1:4	80
1:8	160
1:16	320

O critério de positividade adotado foi a presença de aglutinação visível no soro não diluído, ou seja, concentração aproximada de FR acima de 20 UI/ml.

ELISA para detecção do FR-IgE

O ensaio imunoenzimático (ELISA) foi realizado segundo técnica descrita por SILVA (1990), com algumas modificações padronizadas no Laboratório de Imunologia da Universidade Federal de Uberlândia.

Microplacas de poliestireno foram sensibilizadas (50 μ l/poço) com IgG de camundongo a 10 μ g/ml em tampão carbonato-bicarbonato 0,06M, pH 9,6 por 18h a 4°C. A seguir, as placas foram lavadas com PBS-T por três vezes e procedeu-se o bloqueio dos sítios de ligação inespecífica com solução de PBS adicionado de BSA a 1% (200 μ l/poço) por uma hora à temperatura ambiente, seguindo-se três lavagens rápidas com PBS-T.

Em seguida, os soros foram adicionados (50 μ l/poço) em duplicata, nas diluições de 1:5 em PBS-T e incubados por uma hora à temperatura ambiente.

As placas foram novamente lavadas com PBS-T por cinco vezes e incubadas com o conjugado (50 μ l/poço) anti-IgE humana marcada com peroxidase na diluição de 1:500 em PBS-T, por uma hora à temperatura ambiente. Após novo ciclo de lavagens, foi adicionado (50 μ l/poço) o substrato enzimático constituído de água oxigenada a 0,03% e OPD em tampão citrato-fosfato 0,1M, pH 5,0.

Após 15 a 30 minutos de incubação à temperatura ambiente, a reação foi interrompida pela adição de ácido sulfúrico a 2N.

A leitura foi realizada em leitor de microplacas a 492nm (figura 1).

Em cada placa, foram incluídos dois soros controles positivos em duplicata, que foram pré-determinados na fase de padronização do teste, a partir de soros de pacientes com Fator Reumatóide IgM positivo pelo teste de aglutinação do látex; paralelamente, foram incluídos também 10 soros controles negativos em duplicata, obtidos de crianças saudáveis. Para cada reação, foi estabelecido o valor do "cut-off" como sendo a média das densidades ópticas dos controles negativos mais três desvios padrões.

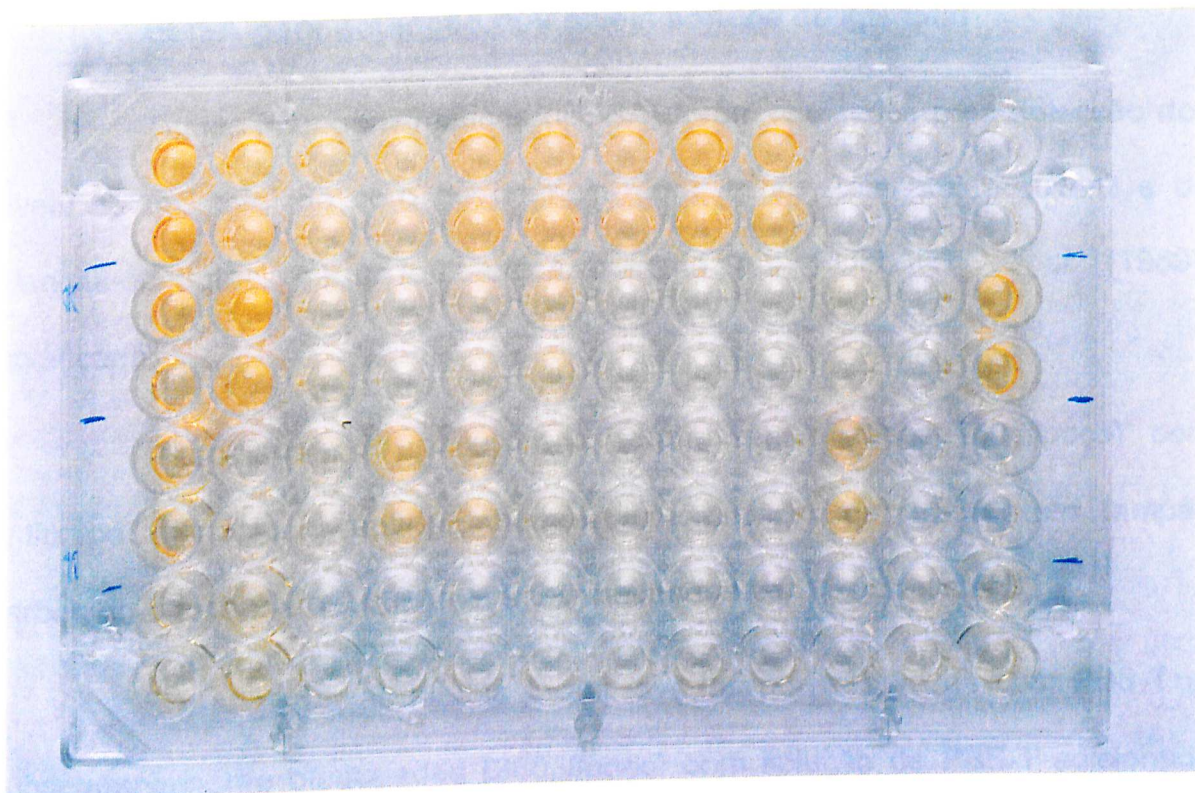


Figura 1. ELISA para determinação do Fator Reumatóide IgE.

Com o objetivo de estabelecer um fator de correção diante das possíveis variações intra e inter-ensaios, os resultados foram expressos em termos de Índice ELISA (IE), a partir da conversão dos valores de densidade óptica (D.O.), obtidos segundo a fórmula:

$$IE = \frac{D.O. amostra}{D.O. cut-off}$$

Foram considerados positivos os valores de Índice ELISA (IE) maiores ou iguais a 1,0.

ELISA para detecção dos níveis séricos de IgE total

Testes imunoenzimáticos (ELISA) foram realizados para detecção dos níveis de IgE total no soro de crianças com Artrite Reumatóide Juvenil e de crianças-controles, segundo técnica descrita por POLLART *et al.* (1989), modificada.

Microplacas de poliestireno foram sensibilizadas (50 μ l/poço) com anticorpo monoclonal anti-IgE humana na diluição de 1/5000 em tampão carbonato-bicarbonato 0,06M, pH 9,6 e incubadas por 18 horas a 4°C.

Em seguida, as placas foram lavadas por três vezes com PBS-T e, subseqüentemente bloqueadas (200 μ l/poço) com solução de PBS-T adicionado de soroalbumina bovina (BSA) a 1% por uma hora à temperatura ambiente. Novamente, as placas foram submetidas a três ciclos de lavagens com PBS-T e seguiu-se a adição (50 μ l/poço) das amostras de soros.

Soros de crianças com ARJ e de crianças-controles foram preparados em três diluições (1/5, 1/25, 1/125) em PBS-T + BSA a 1%. Paralelamente, foram realizadas curvas padrões, em diluições duplas seriadas a partir de 300 até 0,3U/ml em PBS-T + BSA 1% em duplicata, utilizando-se um soro de referência (indivíduo A.R.N.), contendo 3000 U/ml de IgE total.

Após incubação por uma hora à temperatura ambiente, as placas foram novamente lavadas por cinco vezes com PBS-T, seguindo-se a adição (50 μ l/poço) do anticorpo secundário, consistente de IgG de cabra anti-IgE humana biotinizada diluída a 1/4000 em PBS-T + BSA a 1%. As microplacas foram incubadas por uma hora à temperatura ambiente.

Procedeu-se a novas lavagens como anteriormente descrito e adicionou-se (50 μ l/poço) o conjugado estreptavidina-peroxidase a 1/1000 em PBS-T + BSA a 1%. As placas foram incubadas à temperatura ambiente por trinta minutos.

Após a última lavagem das placas com PBS-T por cinco vezes, adicionou-se o substrato enzimático, consistente de solução de ABTS a 0,01M em tampão citrato-fosfato 0,07M, pH 4,2 contendo 0,03% de água oxigenada (H₂O₂). A leitura foi realizada em leitor de microplacas a 405nm em tempos variáveis, tendo como referência os valores de absorbância da curva padrão.

Os valores de absorbância obtidos das amostras de soros foram convertidos em U/ml, segundo a curva padrão, utilizando-se do software Microplate Manager 4.0 (Bio-Rad Laboratories, Inc.). As amostras de soros que apresentaram valores de absorbância extrapolados acima da curva padrão foram novamente testadas em diluições maiores (1/250 e 1/500).

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a análise estatística dos resultados, foram utilizados testes não paramétricos, levando-se em consideração a natureza das variáveis.

A igualdade das médias de idade das crianças com ARJ foi testada, utilizando-se o teste "t" de Student. O mesmo teste foi utilizado para testar a igualdade das médias geométricas da IgE sérica total.

As variáveis classificatórias (positivo x negativo), apresentadas em tabelas de contingência, foram analisadas através do teste do Qui-Quadrado. Este testa a hipótese de independência entre as duas variáveis em questão (TRIOLA, 1999).

Em todos os testes, fixou-se em 0,05 ou 5% ($<0,05$) o nível de rejeição da hipótese de nulidade, assinalando-se com asterisco os valores significantes e NS para não significantes.

4 Resultados

- 1. Características clínicas, laboratoriais e prognósticas dos pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil (n=91) (figuras 2 a 4 e tabelas 2 e 3).**

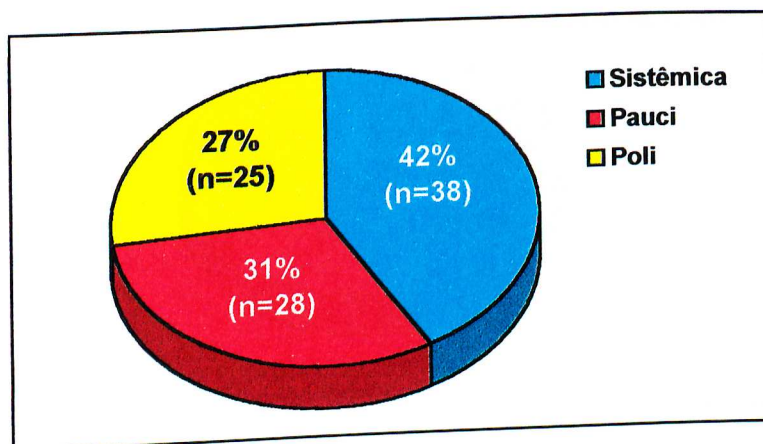


Figura 2. Distribuição dos pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil segundo as formas de início (n= 91).

Tabela 2. Médias das idades cronológica, de início e tempo de evolução da doença referentes aos pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil (n= 91).

	Média	Varição
Idade cronológica	10 anos e 6 meses	2 anos e 1 mês a 22 anos e 9 meses
Idade de início	5 anos e 3 meses	6 meses a 16 anos e 1 mês
Tempo de evolução	5 anos e 3 meses	3 meses a 17 anos e 4 meses

NS.

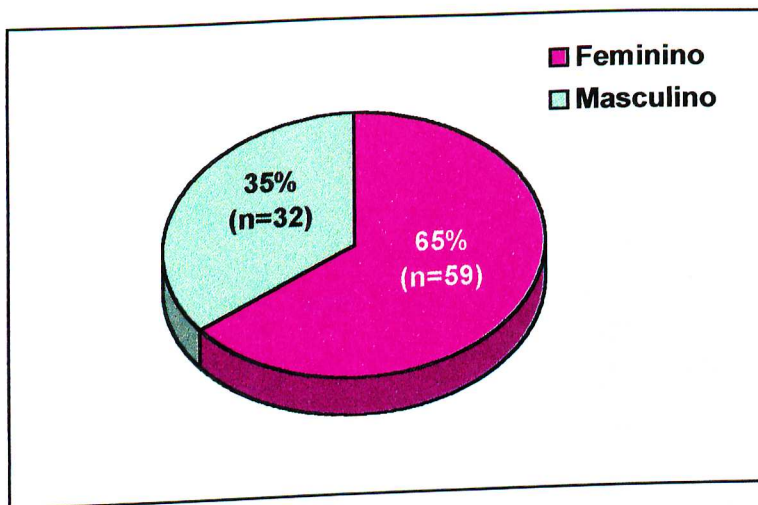
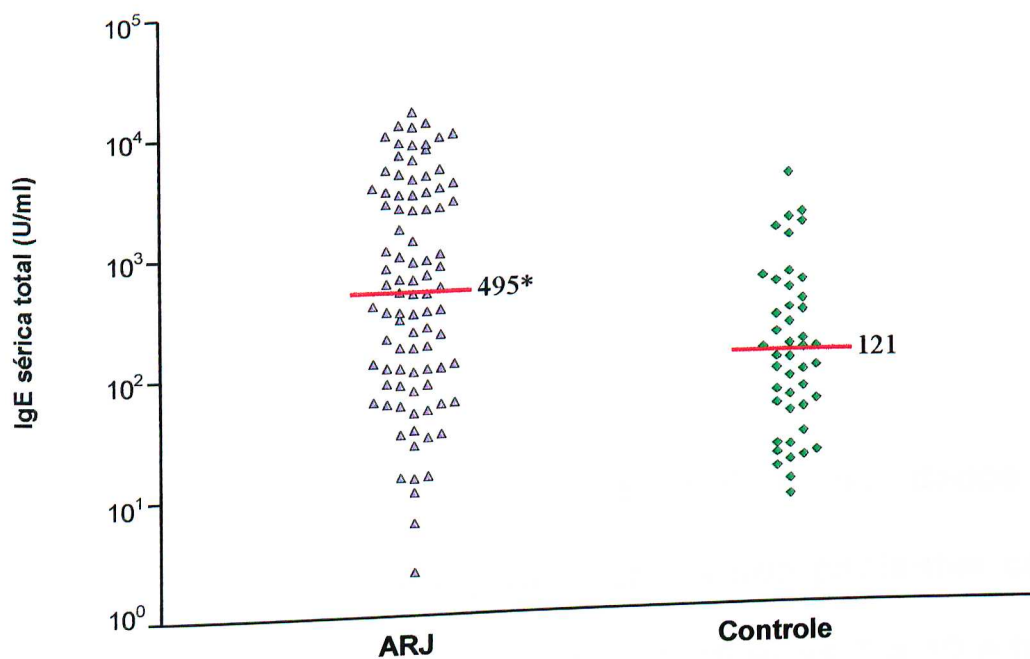


Figura 3. Distribuição das crianças com Artrite Reumatóide Juvenil, segundo o sexo (n=91).

Tabela 3. Características clínicas e laboratoriais dos pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil (n= 91).

Características clínicas e laboratoriais	N	Porcentagem
Atividade da doença	50	55,0
VHS > 20 (mm/s)	54	59,0
FAN (+)	19	21,0
Látex (+)	5	5,5
Classe funcional III / IV	13	14,0
Classe radiológica III / IV	49	54,0

(+) = positivo. NS.



* $p = 0,0001$.

Figura 4. Média geométrica dos níveis de IgE sérica total em pacientes com ARJ (n= 91) e crianças do grupo controle (n= 45).

2. Associação entre o FR-IgE e os dados clínicos, laboratoriais e prognósticos dos pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil (n=91) (figuras 5 a 10 e tabelas 4 a 9).

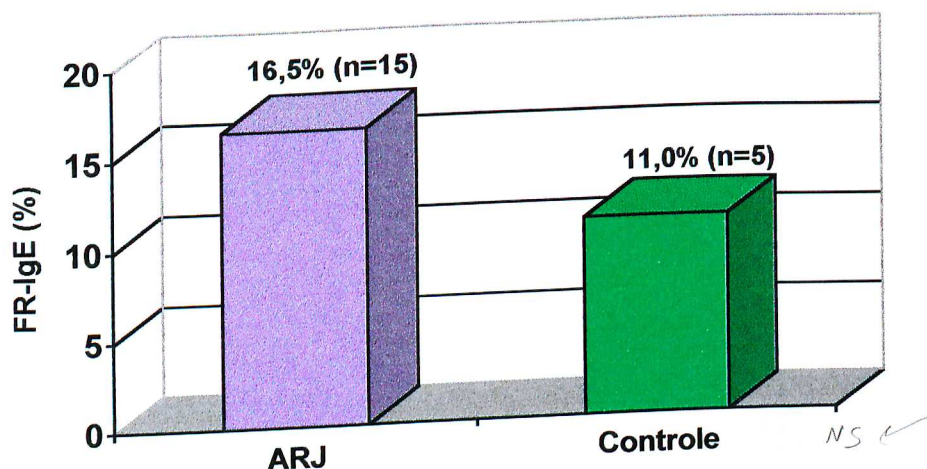


Figura 5. Frequência (%) do FR-IgE em pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil (n= 91) e crianças do grupo controle (n=45).

Tabela 4. Média e log da média geométrica dos níveis de IgE sérica total em pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil (n= 91) e crianças do grupo controle (n= 45), segundo a presença ou não de FR-IgE.

IgE sérica total	ARJ (%)		Controle (%)	
	FR-IgE (+)	FR-IgE (-)	FR-IgE (+)	FR-IgE (-)
Média geométrica	1419,8	402,0	157,4	117,4
Log da média geométrica	3,2*	2,6	2,2	2,1

NS

* p = 0,03

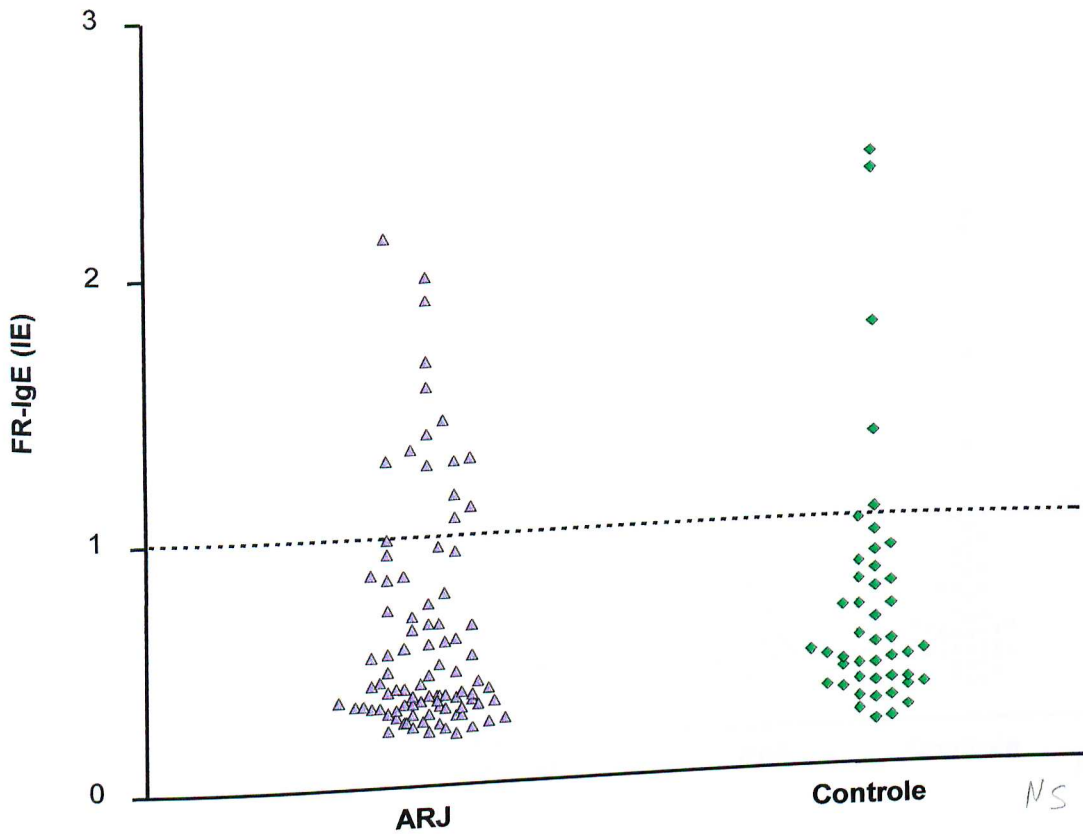


Figura 6. Níveis de FR-IgE expressos em Índice ELISA (IE) em pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil (n= 91) e em pacientes do grupo controle (n= 45).

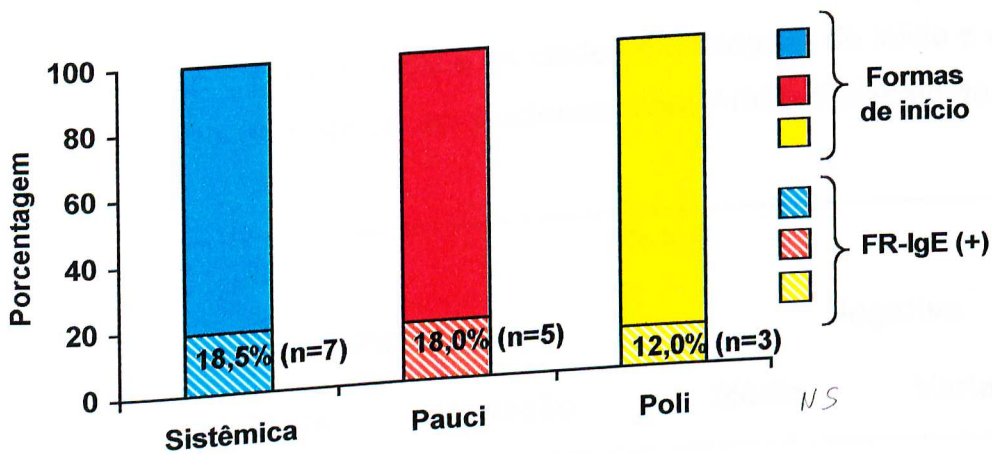


Figura 7. Distribuição da freqüência do FR-IgE em pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil (n= 91), segundo a forma de início da doença: sistêmica (n= 38), pauci (n= 28) e poli (n= 25).

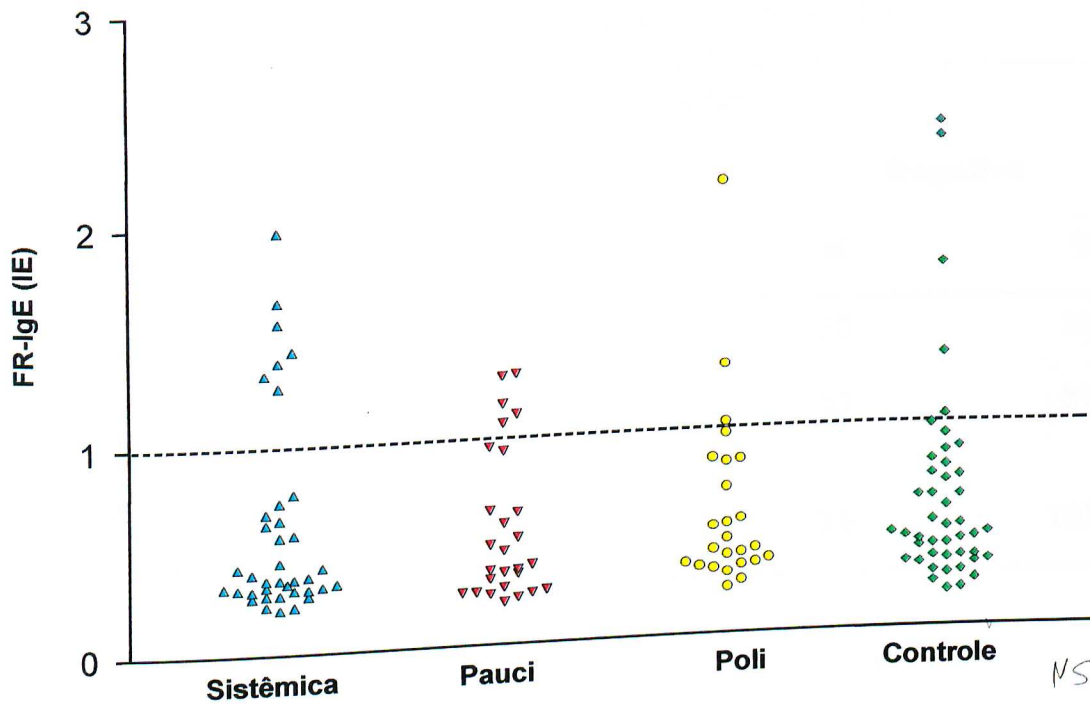


Figura 8. Níveis do FR-IgE expressos em Índice ELISA (IE), em pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil (n= 91) segundo as formas de início: sistêmica (n= 38), pauci (n= 28) e poli (n= 25) e em crianças do grupo controle (n= 45).

Tabela 5. Associação entre o FR-IgE e as idades cronológica, de início e o tempo de evolução da doença em pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil (n= 91).

	FR-IgE			
	Positivo		Negativo	
	Média	Variação	Média	Variação
Idade cronológica	10a 7m	2a 7m - 18a 10m	10a 6m	2a 1m - 22a 9m
Idade de início	5a 9 ^m _a	1a 5m - 13a 10m	5a 3m	6m - 16a 1m
Tempo de evolução	5a 4m	3m - 11a 8m	5a 3m	3m - 17a 4m

NS.

Tabela 6. Associação entre o FR-IgE e a distribuição segundo o sexo em pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil (n= 91).

Sexo	FR-IgE			
	Positivo		Negativo	
	N	%	N	%
Masculino	7	46,6	25	33,0
Feminino	8	53,4	51	67,0
Total	15	100,0	76	100,0

NS.

Tabela 7. Associação entre o FR-IgE e a atividade da doença e a VHS em pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil (n= 91).

		FR-IgE			
		Positivo		Negativo	
		N	%	N	%
Atividade da doença	(+)	8	53,4	42	55,3
	(-)	7	46,6	34	44,7
VHS	> 20	7	46,6	47	61,8
	< 20	8	53,4	29	38,2
Total		15	100,0	76	100,0

(+) = positivo; (-) = negativo. NS.

Tabela 8. Associação entre o FR-IgE e o FAN e o látex em pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil (n= 91).

		FR-IgE			
		Positivo		Negativo	
		N	%	N	%
FAN	(+)	4	26,6	15	19,7
	(-)	11	73,4	61	80,3
Látex	(+)	2	13,3	3	3,9
	(-)	13	86,4	73	96,1
Total		15	100,0	76	100,0

(+) = positivo; (-) = negativo. NS

Tabela 9. Associação entre o FR-IgE e as classes funcional e radiológica em pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil (n= 91).

Classe		FR-IgE			
		Positivo		Negativo	
		N	%	N	%
Funcional	I / II	13	86,4	65	85,5
	III / IV	2	13,4	11	14,5
Radiológica	I / II	8	53,4	34	44,7
	III / IV	7	46,6	42	55,3
Total		15	100,0	76	100,0

(+) = positivo; (-) = negativo. NS.

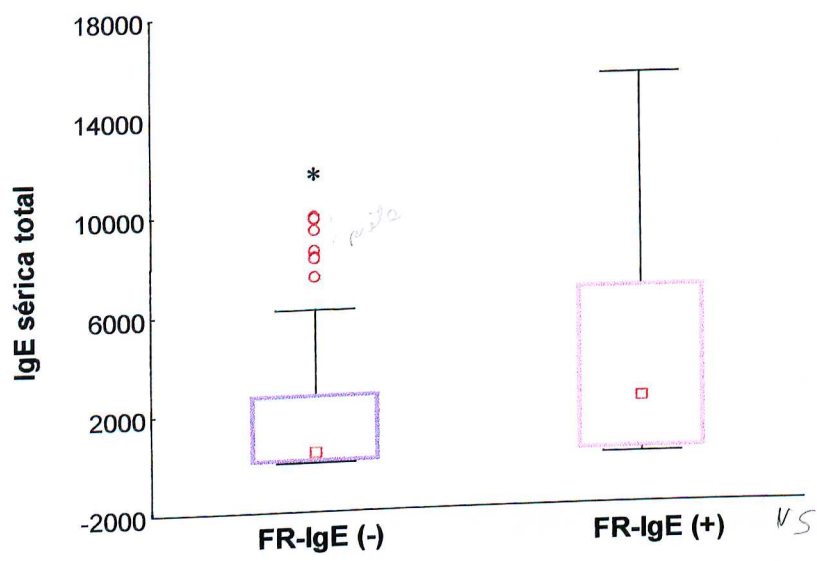


Figura 9. Associação entre FR-IgE e níveis de IgE sérica total em pacientes com ARJ (n= 91).

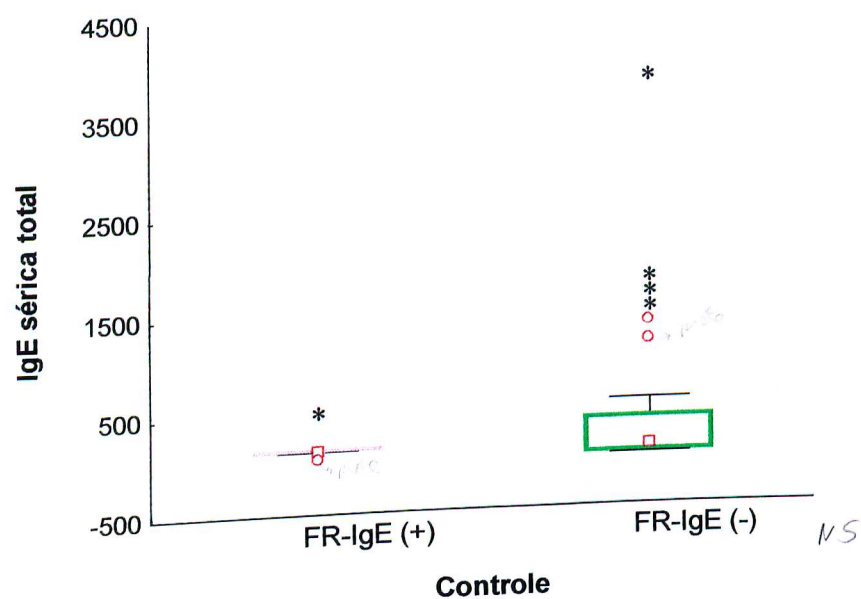


Figura 10. Associação entre o FR-IgE e níveis de IgE sérica total nos controles (n= 45).

Legenda das figuras 9 e 10: \square faixa dos quartis internos da amostra (25% e 75%); \pm (25% restantes inferior e superior); \square (mediana); \circ (outliers = amostras com títulos $\geq 1,5$ vezes das extremidades do box); * (amostras três vezes acima da extremidade do box).

- 3. Associação entre o FR-IgE e os dados clínicos, laboratoriais e prognósticos dos pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil, segundo a forma de início sistêmica (n= 38) (figuras 11 a 13 e tabelas 10 a 15).**

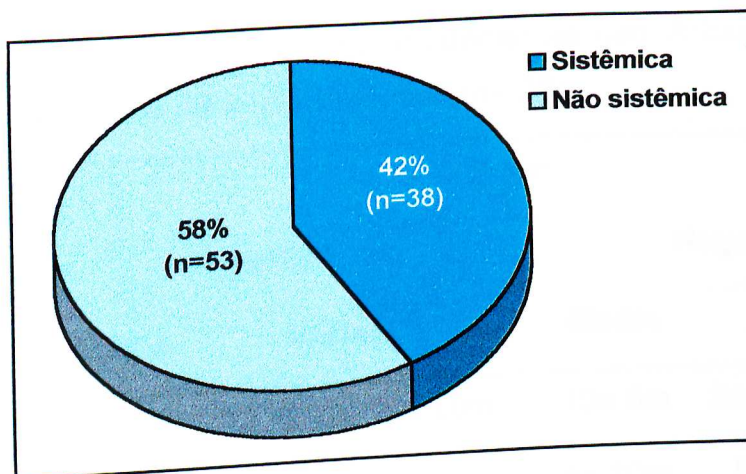


Figura 11. Frequência da forma de início sistêmica (n= 38) em pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil (n= 91).

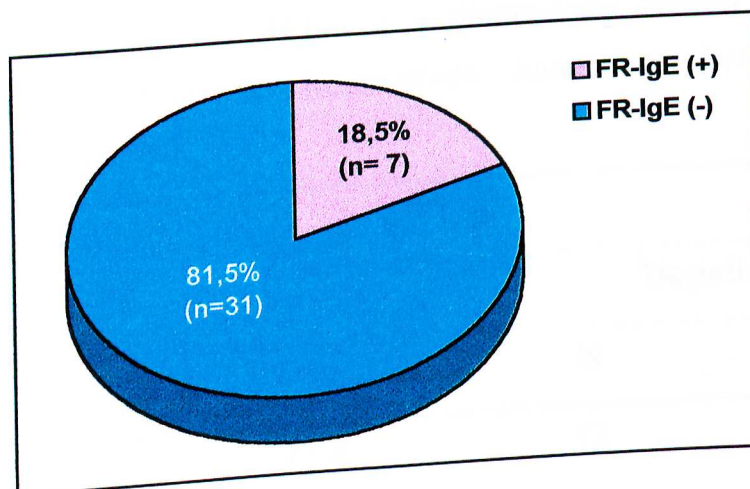


Figura 12. Frequência do FR-IgE em 38 pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil (n= 91) na forma de início sistêmica.

Tabela 10. Associação entre o FR-IgE e as idades cronológica, de início e tempo de evolução da doença em pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil na forma de início sistêmica (n= 38).

	FR-IgE			
	Positivo		Negativo	
	Média	Variação	Média	Variação
Idade cronológica	11a 6m	5a 10m - 18a 10m	10a 6m	2a 6m - 22a 9m
Idade de início	4a 8m	2a - 7a 11m	4a 10m	9m - 16a 1m
Tempo de evolução	6a 9m	1a 11m - 11a 8m	5a 8m	4m - 15a 8m

NS.

Tabela 11. Associação entre o FR-IgE e a distribuição quanto ao sexo em pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil na forma de início sistêmica (n= 38).

Sexo	FR-IgE			
	Positivo		Negativo	
	N	%	N	%
Masculino	5	71,4	12	38,7
Feminino	2	28,6	19	61,3
Total	7	100,0	31	100,0

NS.

Tabela 12. Associação entre o FR-IgE e a atividade da doença e a VHS em pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil, na forma de início sistêmica (n= 38).

		FR-IgE			
		Positivo		Negativo	
		N	%	N	%
Atividade da doença	(+)	5	71,4	16	51,6
	(-)	2	28,6	15	48,4
VHS	> 20	5	71,4	21	67,7
	< 20	2	28,6	10	32,3
Total		7	100,0	31	100,0

(+) = positivo; (-) = negativo. NS

Tabela 13. Associação entre o FR-IgE e o FAN e o látex em pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil, na forma de início sistêmica (n= 38).

		FR-IgE			
		Positivo		Negativo	
		N	%	N	%
FAN	(+)	0	0,0	1	3,2
	(-)	7	100,0	30	96,8
Látex	(+)	0	0,0	0	0,0
	(-)	7	100,0	31	100,0
Total		7	100,0	31	100,0

(+) = positivo; (-) = negativo. NS.

Tabela 14. Associação entre o FR-IgE e as classes funcional e radiológica em pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil, na forma de início sistêmica (n= 38).

Classe		FR-IgE			
		Positivo		Negativo	
		N	%	N	%
Funcional	I / II	5	71,4	22	70,9
	III / IV	2	28,6	9	29,1
Radiológica	I / II	2	28,6	10	32,3
	III / IV	5	71,4	21	67,7
Total		7	100,0	31	100,0

NS.

Tabela 15. Associação entre o FR-IgE e a média e o log da média geométrica da IgE sérica total em pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil, na forma de início sistêmica (n= 38).

IgE sérica total	FR-IgE	
	Positivo	Negativo
Média geométrica	2005,3	660,3
Log da média geométrica	3,3	2,8

NS.

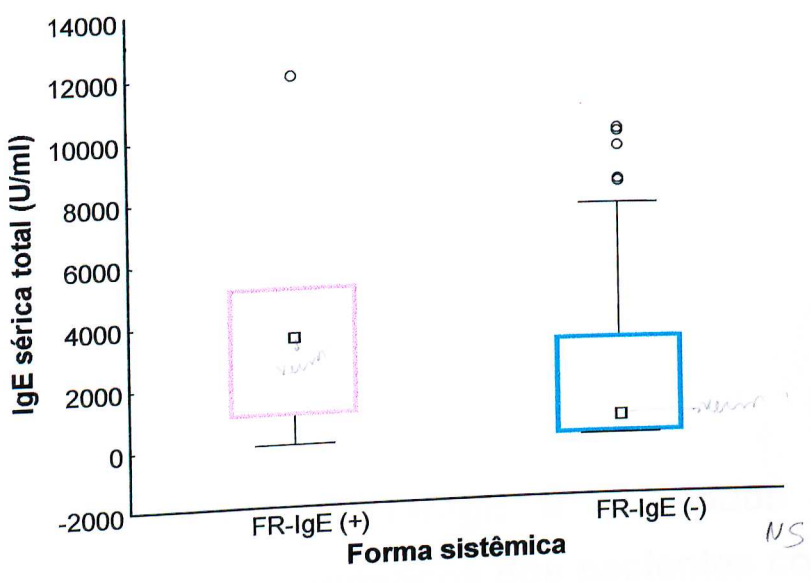


Figura 13. Associação entre FR-IgE e níveis de IgE sérica total em pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil, na forma de início sistêmica (n= 38).

Legenda: □ faixa dos quartis internos da amostra (25% e 75%); ▭ (25% restantes inferior e superior); ◻ (mediana); ◯ (outliers = amostras com títulos $\geq 1,5$ vezes das extremidades do box); * (amostras três vezes acima da extremidade do box).

4. Associação entre o FR-IgE e os dados clínicos, laboratoriais e prognósticos dos pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil, segundo a forma de início pauciarticular (n= 28) (figuras 14 a 16 e tabelas 16 a 21).

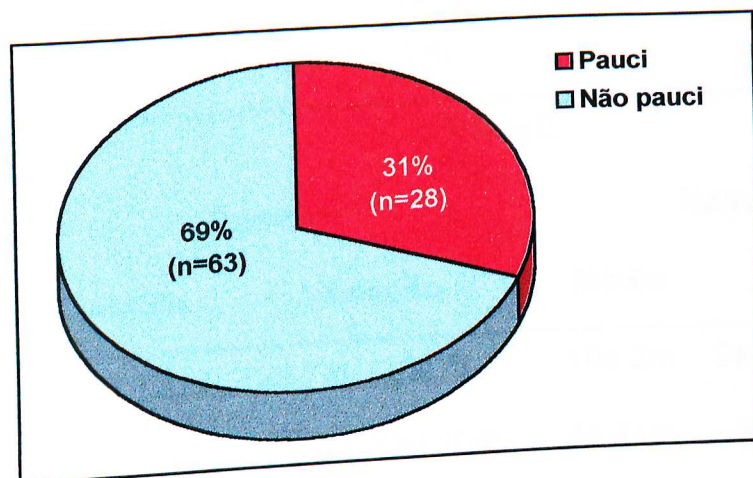


Figura 14. Frequência da forma pauciarticular em pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil (n= 91).

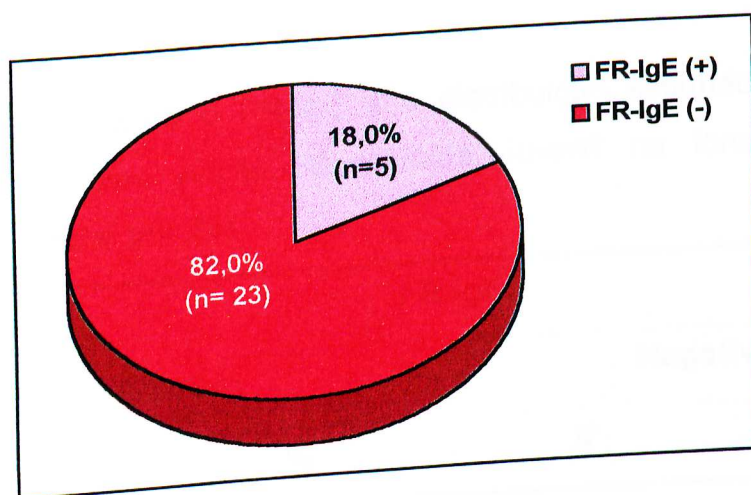


Figura 15. Frequência do FR-IgE em 28 pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil na forma de início pauciarticular.

Tabela 16. Associação entre o FR-IgE e as idades cronológica, início e tempo de evolução da doença em pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil de forma de início pauciarticular (n= 28).

	FR-IgE			
	Positivo		Negativo	
	Média	Variação	Média	Variação
Idade cronológica	9a 10m	2a 7m - 18a 1m	10a 2m	2a 3m - 16a 4m
Idade de início	6a 2m	1a 5m - 13a 10m	4a 11m	9m - 12a 9m
Tempo de evolução	3a 7m	1a 2m - 6a 3m	5a2m	3m - 14a 2m

NS.

Tabela 17. Associação entre o FR-IgE e a distribuição segundo o sexo em pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil na forma de início pauciarticular (n= 28).

Sexo	FR-IgE			
	Positivo		Negativo	
	N	%	N	%
Masculino	2	40,0	9	39,1
Feminino	3	60,0	14	60,9
Total	5	100,0	23	100,0

NS.

Tabela 18. Associação entre o FR-IgE e a atividade da doença e a VHS em pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil, na forma de início pauciarticular (n= 28).

		FR-IgE			
		Positivo		Negativo	
		N	%	N	%
Atividade	(+)	0	0,0	12	52,2
	(-)	5	100,0	11	47,8
VHS	> 20	0	0,0	12	52,2
	< 20	5	100,0	11	47,8
Total		5	100,0	23	100,0

(+) = positivo; (-) = negativo. NS.

Tabela 19. Associação entre o FR-IgE e o FAN e o látex em pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil, na forma de início pauciarticular (n = 28).

		FR-IgE			
		Positivo		Negativo	
		N	%	N	%
FAN	(+)	2	40,0	6	26,0
	(-)	3	60,0	17	74,0
Látex	(+)	0	0,0	0	0,0
	(-)	5	100,0	23	100,0
Total		5	100,0	23	100,0

(+) = positivo; (-) = negativo. NS.

Tabela 20. Associação entre o FR-IgE e as classes funcional e radiológica em pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil, na forma de início pauciarticular (n= 28).

Classe		FR-IgE			
		Positivo		Negativo	
		N	%	N	%
Funcional	I / II	5	100,0	23	100,0
	III / IV	0	0,0	0	0,0
Radiológica	I / II	5	100,0	13	56,5
	III / IV	0	0,0	10	43,5
Total		5	100,0	23	100,0

NS

Tabela 21. Associação entre o FR-IgE e a média e o log da média geométrica da IgE sérica total em pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil, na forma de início pauciarticular (n= 28).

IgE sérica total	FR-IgE	
	Positivo	Negativo
Média geométrica	781,1	505,1
Log da média geométrica	2,9	2,7

NS.

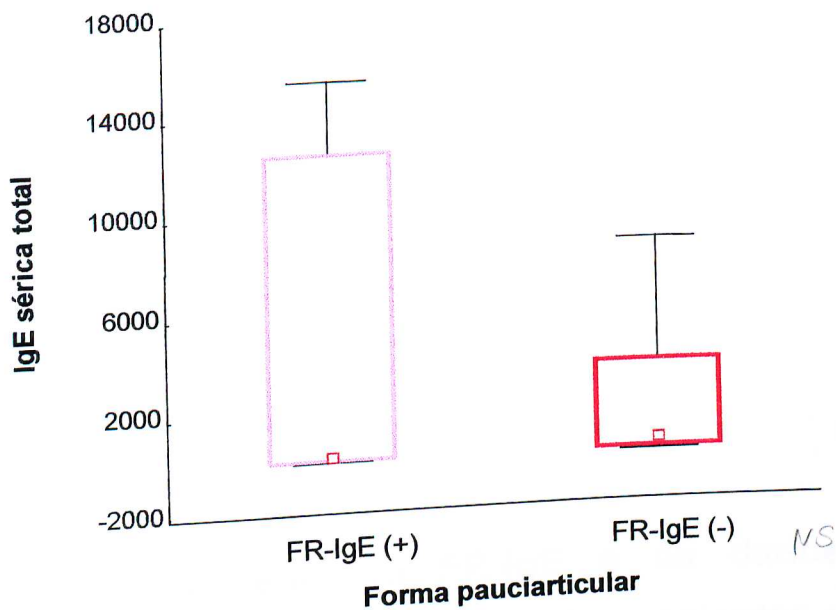


Figura 16. Associação entre o FR-IgE e o nível de IgE sérica total em pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil, na forma de início pauciarticular (n=28).

Legenda: \square faixa dos quartis internos da amostra (25% e 75%); \square (mediana); \circ (outliers = amostras com títulos $\geq 1,5$ vezes das extremidades do box); * (amostras três vezes acima da extremidade do box).

5. Associação entre o FR-IgE e os dados clínicos, laboratoriais e prognósticos dos pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil, segundo a forma de início poliarticular (n= 25) (figuras 17 a 19 e tabelas 22 a 27).

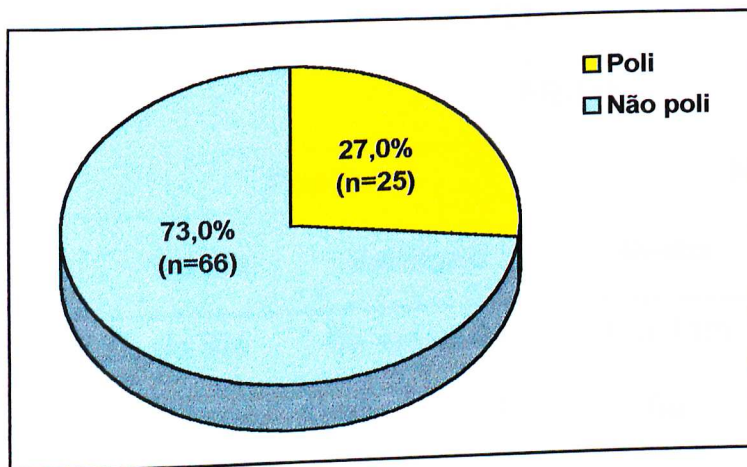


Figura 17. Frequência da forma poliarticular em pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil (n=91).

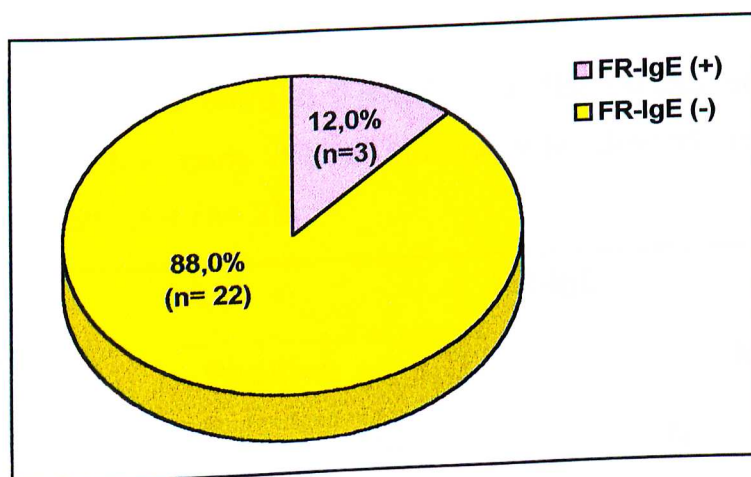


Figura 18. Frequência do FR-IgE em 25 pacientes com forma de início poliarticular da Artrite Reumatóide Juvenil.

Tabela 22. Associação entre o FR-IgE e as idades cronológica, de início e tempo de evolução da doença em pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil na forma de início poliarticular (n= 25).

	FR-IgE			
	Positivo		Negativo	
	Média	Variação	Média	Variação
Idade cronológica	9a 9m	6a 4m - 16a	10a 11m	2a 1m - 21a 4m
Idade de início	7a 5m	5a 4m - 10a 1m	6a	6m - 14a 3m
Tempo de evolução	2a 8m	3m - 5a 11m	4a 11m	3m - 17a 4m

NS.

Tabela 23. Associação entre o FR-IgE e a distribuição segundo o sexo em pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil na forma de início poliarticular (n= 25).

Sexo	FR-IgE			
	Positivo		Negativo	
	N	%	N	%
Masculino	0	0,0	4	18,2
Feminino	3	100,0	18	81,8
Total	3	100,0	22	100,0

NS.

Tabela 24. Associação entre o FR-IgE e a atividade e a VHS em pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil, na forma de início poliarticular (n= 25).

		FR-IgE			
		Positivo		Negativo	
		N	%	N	%
Atividade	(+)	3	100,0	14	63,6
	(-)	0	0,0	8	36,4
VHS	> 20	2	66,6	14	63,6
	< 20	1	33,4	8	36,4
Total		3	100,0	22	100,0

(+)= positivo; (-) = negativo. NS.

Tabela 25. Associação entre o FR-IgE e o FAN e o látex em pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil, na forma de início poliarticular (n= 25).

		FR-IgE			
		Positivo		Negativo	
		N	%	N	%
FAN	(+)	2	66,6	8	36,4
	(-)	1	33,4	14	63,6
Látex	(+)	2*	66,6	3	13,6
	(-)	1	33,4	19	86,4
Total		3	100,0	22	100,0

(+)= positivo, (-)= negativo. *p = 0,0312

Tabela 26. Associação entre o FR-IgE e as classes funcional e radiológica em pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil, na forma de início poliarticular (n= 25).

Classe		FR-IgE			
		Positivo		Negativo	
		N	%	N	%
Funcional	I / II	3	100,0	20	90,9
	III / IV	0	0,0	2	9,1
Radiológica	I / II	1	33,4	11	50,0
	III / IV	2	66,6	11	50,0
Total		3	100,0	22	100,0

NS.

Tabela 27. Associação entre o FR-IgE e a média e o log da média geométrica da IgE sérica total em pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil, na forma de início poliarticular (n=25).

IgE sérica total	FR-IgE	
	Positivo	Negativo
Média geométrica	1717,6	157,4
Log da média geométrica	3,2	2,2

NS.

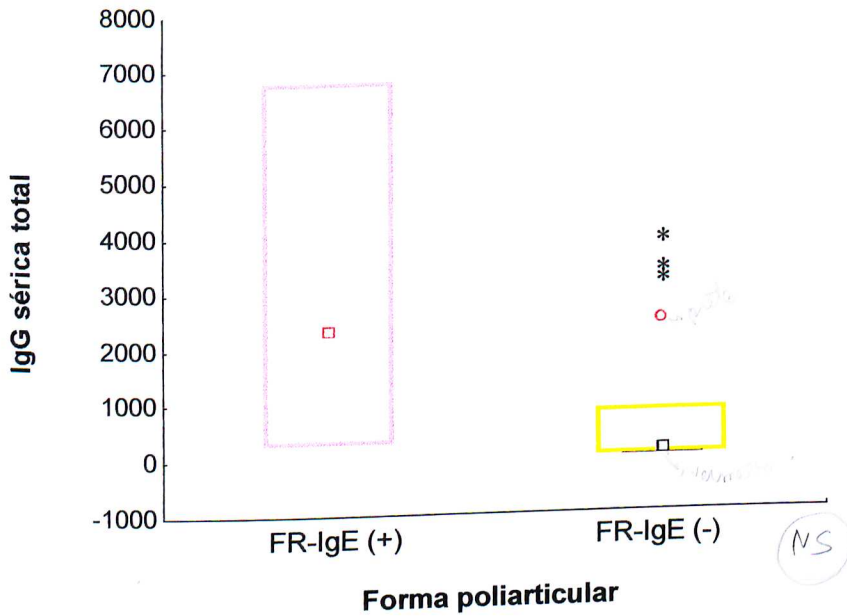


Figura 19. Associação entre o FR-IgE e o nível sérico da IgE sérica total, em pacientes com Artrite Reumatóide Juvenil, na forma de início poliarticular (n= 25).

Legenda: \square faixa dos quartis internos da amostra (25% e 75%); \square (25% restantes inferior e superior); \square (mediana); \circ (outliers = amostras com títulos $\geq 1,5$ vezes das extremidades do box); * (amostras três vezes acima da extremidade do box).

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
Biblioteca

5 Discussão

As primeiras investigações científicas que se ocuparam do estudo da ARJ procuraram definir critérios clínicos e laboratoriais para o seu diagnóstico (ANSELL & BYWATERS, 1962). A partir dos anos 70, houve um direcionamento para a compreensão dos mecanismos etiopatogênicos e para a identificação de marcadores clínicos ou laboratoriais que pudessem auxiliar na definição de fatores prognósticos. Por outro lado, estudos multicêntricos têm, nas últimas décadas, contribuído para elaboração de tratamentos medicamentosos mais eficazes, embora agressivos. É provável que avanços no entendimento dos mecanismos fisiopatológicos destas doenças ofereçam opções terapêuticas mais seletivas e seguras.

O valor do Fator Reumatóide e de seus isotipos na ARJ ainda apresenta vários pontos pouco compreendidos. Está clara a importância do isotipo IgM detectado através de métodos de aglutinação na classificação e no prognóstico desta doença, pois ele define o subtipo poliarticular soropositivo e está relacionado com a evolução para a doença erosiva. Entretanto, poucos trabalhos tratam do estudo dos outros isotipos do FR na ARJ e principalmente do FR-IgE.

O planejamento e a execução do presente estudo apresentaram algumas dificuldades quanto à seleção da casuística e quanto à padronização do ensaio imunoenzimático para a determinação do FR-IgE.

Considerando a baixa prevalência da ARJ (OEN *et al.*, 1995; KIESSLING *et al.*, 1998; OZEN *et al.*, 1998), o número de crianças e adolescentes com ARJ estudados (n=91) foi considerado adequado, pois este foi um estudo multicêntrico que contou com a participação de três centros de reumatologia pediátrica que utilizam, nas suas rotinas, critérios uniformes quanto à avaliação dos pacientes e à classificação desta doença.

Contudo, a casuística estudada difere dos dados referidos na literatura quanto à frequência das formas de início. A maioria dos pacientes estudados apresentavam a forma de início sistêmica, seguida da pauciarticular e poliarticular. Sabe-se que a forma de início pauciarticular é a mais freqüente e que a sistêmica representa, em geral, menos de 10% do total das crianças com ARJ (PELKONEN *et al.*, 1994). Vale lembrar que crianças com a forma sistêmica costumam ser encaminhadas para serviços de pediatria geral, pela presença de febre e hepatoesplenomegalia e as com a forma pauciarticular, com frequência para serviços de ortopedia. Além disto, o presente estudo contou com a participação de centros referenciais de reumatologia pediátrica que acolhem pacientes com doenças complexas e graves mais freqüentes na forma sistêmica.

É importante notar que as amostras de sangue para a determinação do FR-IgE foram colhidas em um determinado momento da doença em cada paciente. O tempo de doença variou de três meses a 17 anos e três meses. É provável que os níveis séricos do FR-IgE, assim como de outros indicadores laboratoriais, possam apresentar flutuações no decorrer do curso da doença e ser influenciados pelo uso de drogas avançadas para o seu tratamento. Portanto, na interpretação dos resultados, tal limitação deveria ser considerada. No entanto, a

superação desta dificuldade é complexa e pouco exequível, uma vez que pressupõe aferições séricas durante diferentes momentos do curso da doença numa população homogênea e que tenha recebido o mesmo tipo de tratamento.

Com respeito às técnicas laboratoriais utilizadas no presente trabalho para a determinação sérica do Fator Reumatóide clássico e FR-IgE, vale salientar alguns aspectos importantes quanto às metodologias empregadas.

A técnica de aglutinação utilizada para a detecção do FR-IgM foi a da aglutinação em látex cujas determinações são realizadas de forma semiquantitativa, pois os resultados são expressos em unidades internacionais correspondentes à sua presença em diluições seriadas dos soros. Ela discrimina com facilidade soros negativos dos positivos apenas quando estes últimos apresentam FR-IgM em títulos altos.

Assim, a maior limitação relacionada aos testes de aglutinação refere-se à diferenciação entre soros negativos e soros com baixas concentrações de FR-IgM, podendo levar a resultados falso-positivos ou falso-negativos. Esta dificuldade agrava-se pela freqüente variabilidade de resultados observados tanto entre diferentes laboratórios quanto em um mesmo. Tal variabilidade deve-se à instabilidade e ausência de padronização dos anticorpos e dos inúmeros reagentes comercialmente disponíveis; não utilização, entre alguns laboratórios, da padronização internacional; decisão necessariamente subjetiva do título positivo — pois a leitura é feita a olho nu — e critérios de positividade estabelecidos de forma arbitrária. A padronização dos resultados e a utilização de mecanismos de controle de qualidade dos testes de aglutinação melhoraram, nos

últimos anos, a comparabilidade intra e interlaboratoriais (ANDERSON *et al.*, 1970; KLEIN & JANSSENS, 1987; FELTKAMP, 1988).

Torna-se necessário, contudo, a utilização de técnicas bem padronizadas e de fácil execução que permitam quantificar objetivamente o FR como, por exemplo, o ensaio-imunoenzimático (ELISA) que apresenta boa reprodutibilidade e sensibilidade, sua leitura é objetiva, pode ser realizado com facilidade na rotina laboratorial, seu custo é baixo e permite a dosagem dos isotipos do FR (GRIPENBERG *et al.*, 1979; FAITH *et al.*, 1982; BAMPTON *et al.*, 1985; GIOUD-PAQUET *et al.*, 1987).

Entretanto, o ELISA apresenta algumas dificuldades quanto à sua padronização, principalmente na escolha do antígeno. É visto na literatura que os antígenos mais usados para a determinação do Fator Reumatóide através do teste ELISA são: IgG humana, de coelho ou de camundongo (GRUNNET & ESPERSEN, 1988). Outras dificuldades são as ligações inespecíficas que podem ocorrer nas placas de poliestireno. Estudo comparando a IgG humana e de coelho, como antígeno no teste ELISA (GRUNNET & ESPERSEN, 1988), mostrou que os valores encontrados na determinação do FR-IgA foram de duas a três vezes maiores quando a IgG de coelho foi utilizada como antígeno. Outros autores também observaram que os FR têm maior afinidade para a IgG de coelho do que a humana e ressaltam a necessidade da padronização dos antígenos a serem utilizados pelos diferentes laboratórios, a fim de possibilitar a comparação dos resultados (ZREIN *et al.*, 1986; COHEN *et al.*, 1987; ESPERSEN *et al.*, 1987).

A técnica utilizada para a determinação do FR-IgE no presente trabalho foi o ELISA padronizado no Laboratório de Imunologia da Universidade Federal

de Uberlândia. Utilizou-se IgG de camundongo na fase de sensibilização das microplacas e soro de coelho anti-IgE humana marcada com peroxidase como conjugado. Alguns recursos foram utilizados com o objetivo de diminuir as variações entre os ensaios realizados. Cada soro foi testado em duplicata, a densidade óptica do "cut-off" final foi obtida pela média dos soros controles negativos acrescida de três desvios padrões e, no final, os resultados foram expressos de acordo com o índice ELISA preconizado.

Poucos estudos tratam do FR-IgE nas doenças do tecido conectivo. Baixas concentrações séricas de FR-IgE são verificadas em aproximadamente metade dos pacientes com AR e altas concentrações naqueles com a presença de vasculite ou de outras manifestações extra-articulares e nos portadores de Síndrome de Felty (MERETÉY *et al.*, 1982; MIZUSHIMA *et al.*, 1984; HERMANN *et al.*, 1991; BURASTERO *et al.*, 1993).

Encontrou-se apenas um trabalho referido na literatura inglesa que trata do comportamento do FR-IgE em crianças com ARJ (PERMIN & EGESKJOLD, 1982). Onze de 26 crianças estudadas (42%) apresentaram reações fracamente positivas (soros não diluídos) para o FR-IgE. A técnica utilizada foi a imunofluorescência indireta.

No presente trabalho, verificou-se a presença do FR-IgE, determinado pelo ELISA, em 15 (16,5%) de 91 crianças com ARJ. Não se observou predomínio da positividade deste autoanticorpo entre as formas de início da doença: sistêmica (18,5%); pauci (18%) e poli (12%).

A identificação do FR-IgE em um grupo de pacientes com ARJ estimula a discussão sobre o papel deste autoanticorpo e, por conseqüência, de mecanismos IgE dependentes envolvidos na patogenia desta doença:

- 1- participação da IgE na resposta imune, na apresentação de antígenos (KEHRY & YAMASHITA, 1989) e na iniciação dos mecanismos de hipersensibilidade tardia (ASKENASE, 1992).
- 2- presença de mastócitos ativados na lesão reumatóide experimental (CAULFIELD *et al.*, 1988) e no líquido sinovial de pacientes com AR e ARJ (GRUBER, 1991).
- 3- expressão aumentada do antígeno CD23 em células mononucleares periféricas de pacientes com AR (KUMAGAI *et al.*, 1989; CHOMARAT *et al.*, 1993; FERNÁNDEZ-GUTIÉRREZ *et al.*, 1994) e ARJ (MASSA *et al.*, 1994).
- 4- reprodução de um modelo experimental de artrite através da inoculação de IgE monomérica ou complexada (DE CLERCK *et al.*, 1985, 1988).
- 5- elevação da IgE sérica total em pacientes com outras doenças difusas do tecido conectivo (REBHUN *et al.*, 1983; HIKETA *et al.*, 1992; REZONZEW & NEWKIRK, 1994).

Utilizando-se o teste ELISA, vários investigadores têm demonstrado que anticorpos IgE podem ser detectados de forma específica para determinados antígenos não relacionados com processos alérgicos ou com parasitoses, como

por exemplo, nas infecções pelo vírus EB (CHAN *et al.*, 1990) e HIV (VIGANÓ *et al.*, 1995). Assim, a produção de IgE não está dirigida necessariamente contra os antígenos classicamente relacionados, podendo ocorrer nas fases iniciais e tardias da resposta imune e não obrigatoriamente ocorre apenas em plasmócitos geneticamente comprometidos (MUDDE *et al.*, 1990).

A eficácia da resposta imune depende de processos de captura, processamento e apresentação de antígenos (ABBAS *et al.*, 1994). Células do sistema fagocítico mononuclear capturam antígenos através de fagocitose de partículas, permitindo a sua internalização e processamento destes antígenos. As células dendríticas e células B são incapazes de fagocitar, mas podem utilizar-se do processo de pinocitose. Um pequeno número de células B específicas, que podem agir como células apresentadoras de antígenos (APC) (MUDDE *et al.*, 1990) podem usar imunoglobulina de superfície antígeno-específica para captura de antígeno.

Ao contrário dos receptores de alta afinidade para IgE, os receptores de baixa afinidade (CD23) têm ampla distribuição celular. Estes receptores podem ser encontrados nas células de Langerhans, nas células B, células dendríticas foliculares, células T, eosinófilos hipodensos e em plaquetas. Células de Langerhans, células B e células foliculares dendríticas podem funcionar como APC (ABBAS *et al.*, 1994).

Pouco se sabe a respeito da interação tripartite entre o antígeno, IgE e receptores CD23 e, mais importante ainda, quanto ao seu significado nos mecanismos biológicos das doenças autoimunes.

A evidência do papel da IgE na captura de antígeno pelas APC decorre de estudos *in vitro* utilizando linhagens de células que expressam CD23 e IgE monoclonal antígeno-específica (KEHRY & YAMASHITA, 1989). Células B podem ligar-se diretamente ao antígeno via imunoglobulina de superfície ou indiretamente através da ligação passiva da IgE a receptores CD23.

GUSTAVSSON *et al.* (1994) verificaram *in vivo* que, nesse modelo de apresentação de antígeno através de células B mediado pelo complexo IgE-CD23, somente células B antígeno-específicas são estimuladas a sintetizar anticorpos. Assim, somente células B específicas, susceptíveis a posterior estímulo pelas células T antígeno-específicas, estariam capacitadas a apresentar o peptídeo.

SQUIRE *et al.* (1994) verificaram que diferentes subpopulações de células T são melhor estimuladas por antígenos apresentados por diferentes células acessórias e que células Th2 são mais eficazmente estimuladas por células B com função de células apresentadoras de antígeno. Sabe-se que células Th2, quando estimuladas, secretam IL-4 que, por sua vez, está envolvida na produção de IgE. Este mecanismo poderia, possivelmente, explicar parcialmente a elevação da IgE sérica nas doenças crônicas do tecido conectivo.

Alguns estudos demonstraram expressão significativamente aumentada de receptores CD23 em células mononucleares periféricas de pacientes com AR (CHOMARAT *et al.*, 1993; IKIZAWA *et al.*, 1993), ARJ (MASSA *et al.*, 1994), Doença de Kawasaki (FURUKAWA *et al.*, 1991), LES (BANSAL *et al.*, 1992; AL-JANADI *et al.*, 1994) e Síndrome de Sjögren (BANSAL *et al.*, 1992). No entanto,

as causas desta reatividade aumentada e os mecanismos que regulam a expressão dos receptores CD23 na AR, ainda são desconhecidos.

MASSA *et al.* (1994) verificaram que crianças com a forma sistêmica da ARJ apresentam níveis séricos de CD23 solúvel (sCD23) significativamente maiores que na forma poliarticular ($p < 0,01$) e na pauciarticular ($p < 0,0001$). Os pacientes tratados com corticóide apresentaram níveis de sCD23 menores que os não tratados, o que corresponde aos estudos realizados *in vitro* (KAUFMAN PATERSON *et al.*, 1994). Os mesmos autores em 1998, demonstraram que, na ARJ pauciarticular o aumento de CD23 pode dever-se a atividade de células B e produção de auto anticorpos, enquanto que na forma sistêmica, pode estar envolvido na atividade de monócitos e na liberação de mediadores inflamatórios. KUTUKCULER & CAGLAYAN, em 1998, não encontraram diferença estatisticamente significativa nas concentrações de CD23 no plasma e fluido sinovial entre os pacientes com ARJ com forma de início pauciarticular e poliarticular, mas estas concentrações foram estatisticamente significativas quando comparadas aos controles. Assim, concluíram que o aumento na produção de CD23 no sangue periférico e fluido sinovial pode ser importante na patogênese da ARJ, apesar disto, estes dados não foram úteis na informação sobre atividade da doença e seu manejo.

A evidência significativa da expressão aumentada de CD23 e da IgE sérica total na forma sistêmica da ARJ quando comparada às outras formas de início da doença, sugere que a produção de IgE talvez seja dependente do estímulo de células B pelos receptores CD23. A caracterização do comportamento das citocinas, IL-4 e interferon γ , envolvidas na regulação da

síntese da IgE no sangue periférico e no líquido sinovial de crianças com ARJ reveste-se, neste momento, de fundamental importância para o entendimento do possível papel da IgE nos mecanismos patogênicos da ARJ.

Estudos confirmam a importância das citocinas como mediadores tanto da iniciação quanto da perpetuação dos processos inflamatórios sistêmicos e locais da AR e ARJ (ALARCON-RIQUELME *et al.*, 1988; DE BENEDETTI *et al.*, 1992, 1994; MADSON *et al.*, 1994). Por exemplo, a IL-6 e os receptores solúveis, sIL-2R e sTNFR, correlacionam-se a parâmetros que indicam atividade inflamatória na ARJ, sobretudo na forma sistêmica da doença (DE BENEDETTI *et al.*, 1991, 1994; EBERHARD *et al.*, 1994).

O modelo Th1 e Th2 representam um dos mais importantes desenvolvimentos na compreensão dos processos imunológicos tanto na doença quanto em pessoas saudáveis. As células T CD4⁺ podem ser classificadas dentro dos subgrupos Th1 e Th2, baseados na produção de duas linhas distintas funcionalmente de citocinas. As células Th1 produzem interferon γ (IFN γ), interleucina 2 (IL-2), e fator de necrose tumoral β (TNF β), e em outros termos, induzem a imunidade mediada por células. As células Th2 secretam interleucinas 4 (IL-4), 5 (IL-5), 6 (IL-6), 10 (IL-10), e 13 (IL-13) e induzem a imunidade humoral e dos parasitas. Os fatores que estimulam a ação de um subgrupo, reciprocamente inibe o outro subgrupo, levando a um antagonismo mútuo. Assim, IFN γ e a IL-12 estimulam as células Th1 e inibem as células Th2, enquanto as IL-4 estimulam as células Th2 e inibem Th1 (KIELY, 1998).

Na forma sistêmica da ARJ um padrão misto (Th1 e Th2) de resposta com relação às citocinas (IL-10 e IL-4) foi observado por alguns autores (RAZIUDDIN *et al.*, 1998).

MOORE em 1999, observou a presença de uma resposta inflamatória na forma de início sistêmica da ARJ, manifestada por aumento na secreção de IL-6, onde uma resposta anti-inflamatória tem sido notada pelo aumento da IL-4 mRNA e IL-10 mRNA na forma de início pauciarticular da ARJ. O uso da fusão da proteína TNF para bloquear a atividade da FNT- α na ARJ tem contribuído com os achados contínuos de níveis elevados dos fatores de necrose tumoral α e seus receptores associados com atividade inflamatória.

FRIERI *et al.* (1994) verificaram um aumento na produção de IL-4 através da proliferação aumentada de linfócitos T, quando estimulados por mediadores de mastócitos (heparina e histamina) e por colágeno tipo I, sendo que o aumento de linfócitos T e IL-4 foi maior nos pacientes com AR não alérgicos em relação aos alérgicos. Estes dados sugerem uma possível participação da ativação de linfócitos T em resposta a mediadores de mastócitos nos mecanismos patogênicos AR.

Por outro lado observa-se uma produção reduzida de IL-4 pelos linfócitos T periféricos, podendo explicar a maior sensibilidade das células B de pacientes com AR estimuladas pela IL-4, resultando numa expressão aumentada de sCD23 (CHOMARAT *et al.*, 1993).

Estudos experimentais com ratos mostram que a IgE pode ser o fator iniciador dos mecanismos de hipersensibilidade tardia (HT) (ASKENASE, 1992),

que a serotonina seria fundamental na mediação desses mecanismos e que, por outro lado, a histamina teria ação supressora (PTAK *et al.*, 1991).

Vale lembrar que diversas doenças autoimunes, em especial a ARJ, caracterizam-se pela inflamação crônica resultante da infiltração local de células T CD4+. Alguns estudos experimentais sinalizam que mecanismos envolvidos na iniciação da hipersensibilidade tardia podem ser importantes nessas doenças (CAULFIELD *et al.*, 1988; DIETSCH & HINRICHS, 1989).

Sinovite proliferativa inflamatória em animais é possível pela inoculação intra-articular, em camundongos, do fator artritogênico, uma linfocina derivada de células T estimuladas pelo colágeno tipo II (HELFGOTT *et al.*, 1988). Observou-se seis a doze horas após a inoculação deste fator, a presença de infiltração de neutrófilos e mastócitos, simulando reação de hipersensibilidade aguda. Parte da população destes mastócitos situados nos tecidos subsinoviais apresentam grânulos metacromáticos o que sugere processo de degranulação (CAULFIELD *et al.*, 1988).

O aumento do número de mastócitos no líquido sinovial de pacientes com AR (BROMLEY & WOOLEY, 1984; GODFREY *et al.*, 1984; MALONE *et al.*, 1986) e ARJ (DAMSGAARD *et al.*, 1994) reforça a hipótese da participação dos mecanismos de hipersensibilidade tardia na patogênese de lesão reumatóide.

DAMSGAARD *et al.* (1994) estudaram a presença de mastócitos no líquido sinovial de 31 crianças com ARJ. A média do número de mastócitos/ml encontrada nos pacientes com ARJ foi maior e estatisticamente significativa em relação a pacientes adultos com artropatias.

Com efeito, uma das principais características da lesão reumatóide é a evidência do aumento do número de mastócitos tanto na sinóvia quanto no líquido sinovial de pacientes com Artrite Reumatóide (GRUBER *et al.*, 1988). Alguns estudos mostram que os mastócitos participam dos mecanismos patogênicos nesta doença; pois, através de seus potentes mediadores químicos e citocinas, contribuem para a destruição e para a inflamação tecidual localizada (BASHKIN *et al.*, 1990). Estes mediadores aumentam a permeabilidade vascular, permitindo que macromoléculas e células efetoras entrem no leito sinovial. Produtos liberados dos mastócitos levam a um aumento da atividade dos fibroblastos e podem estimular a migração de células endoteliais (WASSERMAN, 1984). Além disto, produtos da ativação e degranulação dos mastócitos podem induzir as células sinoviais adjacentes a liberar colagenase e prostaglandina-E e uma protease específica do mastócito — a triptase — que é capaz de ativar a colagenase latente (GRUBER *et al.*, 1987).

Estes mecanismos parecem ser responsáveis pela iniciação de inúmeras interações celulares que poderiam exacerbar e perpetuar a erosão da cartilagem e do processo inflamatório. Estes dados são sustentados por estudos experimentais que mostram o potencial da ativação de mastócitos mediada pela IgE em articulações de camundongos (MALONE & METCALFE, 1988) e pela evidência de produção aumentada de IgE plasmática específica contra colágeno em modelo de artrite em ratos, induzida por colágeno de cartilagem (MARCELLETTI *et al.*, 1991). Vale ressaltar que neste estudo a administração de IL-4 a esses animais teve efeito facilitador para a remissão da artrite. Tais evidências revelam que o aumento da síntese de IgE é indicativo de ativação de

células Th2, produtoras de IL-4 e que estes fatores parecem estar envolvidos no processo de remissão espontânea da artrite induzida por colágeno (MARCELLETTI *et al.*, 1991).

Outros estudos experimentais e clínicos mostraram que a IgE e a ativação de mastócitos e seus mediadores químicos devem ter papel importante na patogênese da lesão reumatóide (DE CLERCK *et al.*, 1985, 1988, 1990, 1991, 1992).

Se os mastócitos e seus produtos contribuem para a patogênese da sinovite reumatóide, faz-se necessário verificar os possíveis estímulos envolvidos na sua ativação e degranulação, assim como documentar estes mecanismos *in situ*. Os mastócitos sinoviais são capazes de levar à degranulação mediada por IgE *in vitro*, e à documentação prévia da ativação dos mastócitos *in situ* pela análise ultraestrutural (GRUBER *et al.*, 1986). Caminhos alternativos para a secreção de mastócitos incluem biologicamente a ativação de citocinas específicas (GRUBER *et al.*, 1985) ou autoanticorpos diretamente contra IgE (GRUBER *et al.*, 1988).

De acordo com o estudo de GRUBER *et al.* (1988), a quantificação pareada de FR-IgE no líquido sinovial e no soro de pacientes com AR sugere produção local deste autoanticorpo em 64% das amostras analisadas. É possível que, segundo estes autores, a secreção de FR-IgE por plasmócitos sinoviais possam apresentar reatividade para receptores Fcε de mastócitos sinoviais. É intrigante o reconhecimento da ligação da IgE monoclonal na superfície destas células (GRUBER *et al.*, 1986). Estes dados tomados em conjunto sugerem que o

FR-IgE pode ser um estímulo para a ativação e degranulação de mastócitos. Tal indução foi comprovada por GRUBER *et al.* (1988).

A presença de células CD4+ na sinóvia de crianças com ARJ tem embasado a hipótese segundo a qual uma ativação ou regulação aberrante da imunidade adquirida é central na patogênese desta doença. Entretanto, o papel específico das células T no processo de inflamação crônica da sinóvia reumatóide não está determinado. Os fenótipos destas células não são indicativos de proliferação ou de ativação e não há evidência de que elas apresentam restrição clonal ou especificidade antigênica. Por outro lado, processos associados à imunidade inata têm sido inquestionavelmente verificados na fisiopatologia da sinovite crônica tanto na AR quanto na ARJ. A presença de neutrófilos no líquido sinovial, de ativação do complemento e de acúmulo de imunocomplexos no líquido sinovial e no soro indicam um processo inflamatório ativo. Parece razoável, portanto, estudar de forma mais cuidadosa os mecanismos de inflamação e de imunidade inata pois eles poderão nos fornecer importantes pistas para o conhecimento dos mecanismos patogênicos responsáveis pelo desencadeamento e pela persistência da sinovite nesta doença.

DE CLERCK *et al.* (1985, 1988) estudando modelos experimentais de artrite em camundongos e coelhos demonstram o papel artritogênico da IgE monomérica e/ou complexada, especialmente na iniciação da sinovite inflamatória através da ativação de mastócitos e outras células inflamatórias, como monócitos e macrófagos, com expressão para o antígeno CD23 e que essa ativação resultaria na sinovite inflamatória e na vasculite reumatóide em humanos.

A elevação da IgE sérica total tem sido observada na maioria das doenças do tecido conectivo com caráter sistêmico, como na AR com vasculite (PERMIN & EGESKJOLD, 1982), na Dermatomiosite (HIKETA *et al.*, 1992; ISHIDA *et al.*, 1993), no LES (EGELAND, 1987; GRUBER *et al.*, 1988), na Púrpura de Henoch-Schönlein (DAVIN *et al.*, 1994), na Doença de Kawasaki e na Doença de Behçet (CENGIZ, 1990). ^{Alguns} Poucos são os pesquisadores ^{de orientação interna} interessados ^{em} no esclarecimento dos mecanismos patogênicos dessas doenças, talvez pela ^{contudo encontra} dificuldade em sustentar um mecanismo IgE dependente, normalmente associado a processos de hipersensibilidade imediata, atualmente aceito como modelo etiopatogênico para as doenças autoimunes.

SILVA (1995) verificou a elevação da IgE sérica total em 33% dos pacientes com ARJ que foi maior no grupo de pacientes com a forma de início sistêmica. Neste estudo, o autor observou correlação entre a IgE sérica total e a presença de doença ativa, maior número de articulações envolvidas e evolução para incapacidade funcional e doença erosiva. Estas correlações indicam que a IgE sérica total pode comportar-se como um marcador prognóstico da ARJ. Não houve correlação com outras imunoglobulinas (IgA, IgG e IgM) e, portanto, a produção aumentada da IgE na ARJ não parece resultar de uma ativação policlonal inespecífica.

No presente estudo, em cinco (11%) crianças do grupo controle, verificou-se a presença do FR-IgE e, em algumas delas, em altas concentrações, o que indica uma baixa especificidade deste autoanticorpo. As crianças deste grupo foram consideradas sadias e, portanto, sem história clínica prévia sugestiva de atopia. Vale lembrar que, nos pacientes estudados com ARJ, a presença do

FR-IgE correlacionou-se com maiores concentrações de IgE sérica total, não ocorrendo o mesmo com as crianças do grupo controle FR-IgE positivo. Estes dados parecem sinalizar que os estímulos responsáveis pela produção de FR-IgE em indivíduos sadios e em pacientes com ARJ são diferentes. PERMIN & EGESKJOLD (1982), estudando os anticorpos anti-IgG em crianças com ARJ, observaram presença de FR-IgE (apenas no soro não diluído) em somente uma criança sadia (grupo controle constituído de 23 crianças). Neste trabalho a metodologia empregada para a determinação do FR-IgE foi a imunofluorescência indireta.

A prevalência de doença atópica em crianças com ARJ é desconhecida. PESKETT *et al.* (1981) verificaram que a incidência de anticorpos IgE específicos para alérgenos do pólen em 40 crianças com ARJ foi semelhante à esperada na população normal. Alguns trabalhos sugerem que a prevalência da atopia em adultos com AR é igual ou menor do que na população normal, embora altas concentrações de IgE sérica total tenham sido detectadas nestes pacientes. Recentemente, MILLAUER *et al.* (1999), comparando pacientes com AR e pacientes com doenças alérgicas, verificaram que os soros reumatóides apresentaram altas concentrações de IgE sérica total e de anti-IgE complexada, além de reatividade aumentada para IgE específica contra apenas um alérgeno (*Alternaria*) e não contra outros nove alérgenos comuns. Os autores concluíram, a partir destes achados, que a presença de grandes quantidades de IgE provavelmente não resulta no aumento da prevalência de doenças alérgicas nos pacientes com AR, como já citado anteriormente. Por outro lado, a presença de anticorpos anti-IgE parece paradoxal. É possível, segundo os autores, que os

anticorpos anti-IgE possam interferir na ligação da IgE e, assim, evitar a sensibilização dos basófilos e dos mastócitos. Contudo, o valor destes achados para a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na sinovite reumatóide permanece incerto.

É possível que alguns fatores possam estimular a produção de FR-IgE nos pacientes soropositivos. Sabe-se, por exemplo, que drogas imunossupressoras, como os corticosteróides, podem influenciar a síntese da IgE. NÜSSLEIN *et al.* (1994) observaram que a hidrocortisona e outros corticosteróides sintéticos potencializam a síntese de IgE IL-4 dependente, mesmo em concentrações fisiológicas. Resta saber se estudos realizados *in vitro* podem ser considerados em situações *in vivo*. Estudo realizado por ZIEG *et al.* (1994) verificou que doses dez vezes maiores que as imunossupressoras utilizadas *in vivo* são necessárias para ocorrer decréscimo na produção de IL-4. Concluíram que o uso de prednisona em pacientes com atopia aumenta significativamente os níveis de IgE, sem levar, contudo, à deterioração clínica da asma. Portanto, os efeitos a curto prazo da prednisona na síntese de IgE não parecem ser tão importantes quanto os efeitos antiinflamatórios no processo inflamatório das vias aéreas. As evidências atuais sugerem que a influência do tratamento com corticóides sintéticos nos níveis séricos de IgE depende do balanceamento de mecanismos estimuladores e inibidores de sua síntese. SILVA (1995) não observou correlação entre as concentrações séricas de IgE total e o uso de corticosteróides em crianças com ARJ. De qualquer forma, a possível interferência destas drogas na síntese do FR-IgE necessita ser investigada.

No presente estudo, não se observou correlação entre a presença do FR-IgE e pior índice prognóstico funcional ou articular definidos através da classe funcional e/ou radiológica (III e/ou IV), respectivamente. A avaliação do prognóstico na ARJ através destes parâmetros deve ser analisada com cautela.

Geralmente, o prognóstico a longo prazo da ARJ é satisfatório, embora dependa da forma de início, da presença do FR-IgM (látex) e dos efeitos colaterais do tratamento (corticóides e drogas citotóxicas). Aproximadamente 75% do total dos pacientes, após períodos de doença, apresentam remissões prolongadas, sem seqüelas articulares graves (CASSIDY & PETTY, 1995). Estudos que utilizaram como índice prognóstico a classe funcional mostraram que após dez anos, de 9% a 48% das crianças evoluem para classe III ou IV (WALLACE & LEVINSON, 1991).

KISS (1994) acompanhou doze (36%) de 33 crianças brasileiras com ARJ seguidas por dez anos e observou que elas evoluíram para a classe funcional III ou IV.

A medida da capacidade funcional proposta por STEINBROCKER *et al.* (1949) baseada nas atividades físicas que as crianças conseguem realizar, ainda é utilizada como índice prognóstico funcional, apesar de suas limitações. Entretanto, esta classificação está sujeita a grandes variações, dependendo do momento em que a criança foi avaliada. Assim, pode ser problemático admitir este índice em estudos verticais. Há estudos sobre novos indicadores prognósticos que avaliam a criança como um todo em relação ao seu bem-estar físico, mental e social (MEENAN, 1987; ARA, 1988; BELL *et al.*, 1990; LOVELL,

1992; LEN *et al.*, 1994), embora sejam inadequados para menores de sete anos de idade (LEN *et al.*, 1994).

A classificação das alterações radiológicas, segundo critérios de STEINBROCKER *et al.* (1949) é importante na classificação do prognóstico da ARJ. É capaz de identificar de forma objetiva as alterações (porose, erosão, diminuição dos espaços interarticulares e cistos). É evidente que, se técnicas mais sensíveis, como a ressonância magnética (YULISH *et al.*, 1987; SENAC Jr. *et al.*, 1988), forem utilizadas, poderá ser realizada uma avaliação acurada e precoce das alterações morfológicas verificadas na ARJ.

SCHNEIDER *et al.* (1992) demonstraram que o valor preditivo desses parâmetros na caracterização de doença articular erosiva depende da época da sua observação. Desta forma, hepatomegalia, serosite, menores concentrações médias de albumina e elevação da média do número de leucócitos, verificadas na apresentação da doença, teriam valor preditivo. De maneira análoga, aos três meses após o início da doença, a persistência dos seus sinais e sintomas, a presença de anemia e leucocitose e aos seis meses, a persistência da atividade clínica e a plaquetose estariam associadas com pior prognóstico. Não há referência, neste estudo, do possível valor preditivo das imunoglobulinas séricas na forma de início sistêmica da doença. Para esses autores, a idade de início abaixo de cinco anos se correlacionou com a evolução para doença articular destrutiva.

A partir dos dados disponíveis no momento SCHNEIDER *et al.* (1992) e KISS (1994), sugeriram que, na forma sistêmica da ARJ, a manutenção do

processo inflamatório ativo resultando na persistência das manifestações clínicas e laboratoriais seria o principal fator correlacionado com pior evolução da doença.

Neste trabalho, não se verificou nos pacientes com a forma de início sistêmica da ARJ correlação estatisticamente significativa entre o FR-IgE e a média geométrica da IgE sérica total, atividade da doença, VHS, FAN, látex, classe funcional e classe radiológica III e/ou IV (tabelas 12 a 15).

Quanto a forma pauciarticular também não se verificou correlação estatisticamente significativa entre o FR-IgE e os itens citados acima (tabelas 18 a 21).

Como já referido, outro índice prognóstico associado à ARJ é o FR-IgM detectado por técnicas de aglutinação. No presente estudo, o FR-IgM (látex) (tabela 25) foi observado em cinco (5,5%) crianças com ARJ, todas com a forma de início poliarticular e em nenhuma do grupo controle. Estes dados são semelhantes aos encontrados na literatura. A presença deste autoanticorpo define o subtipo poliarticular FR positivo e além de ser considerado um marcador de pior prognóstico da doença, apresenta as seguintes associações: sexo feminino, idade acima de sete anos, doença ativa persistente, nódulos subcutâneos e vasculite.

Cabe ressaltar que, no presente estudo, houve correlação estatisticamente significativa entre o FR-IgE e o FR-IgM (látex) (tabela 25). Dos três pacientes FR-IgE positivos com forma de início poliarticular, dois eram também FR-IgM (látex) positivos. Este dado pode indicar que crianças com ARJ FR-IgM positivas apresentam expressão aumentada não só deste autoanticorpo, mas também de seus outros isotipos. É possível, portanto, que os isotipos IgM e

IgE tenham, em conjunto, importância nos mecanismos patogênicos dos pacientes soropositivos. Esta hipótese torna-se mais interessante diante da análise do comportamento do FR-IgA na AR e na ARJ. A presença deste isotipo do Fator Reumatóide em adultos com AR tem sido correlacionada com doença erosiva grave (HEIMER & LEVIN, 1966; DUNNE *et al.*, 1979; MARCH *et al.*, 1982; CARSON, 1985).

WALKER *et al.* (1990a) detectaram a presença de FR-IgA em 58% das crianças com a forma poliarticular da ARJ e observaram a sua correlação com FR-IgM (ELISA) e com o grau de incapacidade funcional. Infelizmente, não se dispõe de estudos sobre o comportamento do FR-IgG para melhor fundamentar a hipótese de que na forma poliarticular soropositiva ocorre, na realidade, expressão de todos isotipos do FR.

A identificação de um grupo heterogêneo de crianças com ARJ FR-IgE positivo implica na reflexão sobre o verdadeiro significado deste achado. O FR-IgE representaria uma resposta destes indivíduos às agressões patogênicas ou, ao contrário, seriam fatores ativos que têm participação efetiva nos mecanismos patogênicos desta doença?

Os resultados do presente trabalho contribuem, de certa forma, para o estudo das alterações da resposta imune humoral em crianças com ARJ e estimula futuras linhas de pesquisa que tenham como objeto de estudo os mecanismos biológicos IgE-dependentes envolvidos nessa doença.

Concluindo, a detecção do FR-IgE em crianças com ARJ parece contribuir para a hipótese de que o mecanismo IgE dependente pode ser

importante na fisiopatologia desta doença. Investigações direcionadas neste sentido devem ser estimuladas, pois poderão ter repercussão tanto no esclarecimento da patogênese quanto na seleção de estratégias terapêuticas adequadas para esta doença.

6 Conclusões

- 1- O FR-IgE foi detectado em 16,5% das crianças com Artrite Reumatóide Juvenil.
- 2- Segundo as formas de início da ARJ em pacientes com FR-IgE positivo, foram encontrados 18,5% na forma sistêmica, 18% na pauciarticular e 12% na poliarticular.
- 3- Houve correlação estatisticamente significativa entre a presença do FR-IgE e a média geométrica da IgE sérica total em crianças com ARJ.
- 4- Nos pacientes com a forma poliarticular da ARJ, observou-se correlação estatisticamente significativa entre o FR-IgE e o FR-IgM (látex).
- 5- Não se observou correlação estatisticamente significativa entre o FR-IgE e pior prognóstico (classe funcional e radiológica III ou IV) da ARJ.

7 Summary

Juvenile Rheumatoid Arthritis (JRA) is a chronic inflammatory disease in which pathogenesis is still unclear. Its clinical manifestations are the result of several multifactorial events that involve T and B cells-dependent pathways. IgM-Rheumatoid Factor (IgM-RF) detected by agglutination assay (latex) occurs in 5%-10% of JRA patients and is related to the progression to an erosive and disabling disease. Other RF isotypes (IgA, IgG and IgE) can be detected in JRA, although their clinical and prognostic role in this disease remains unknown. The aims of the present study were to determine IgE-Rheumatoid Factor (IgE-RF) levels in children with JRA and to correlate its presence with prognostic factors. A prospective multicentric study from January 1993 to January 1999 was held in three centers of Pediatric Rheumatology – *Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo*; *Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo* and *Universidade Federal de Uberlândia*. Ninety-one children with JRA diagnosed according to ACR (American College of Rheumatology) criteria were studied: systemic onset in 38 (42%) children, pauciarticular in 28 (31%) and polyarticular in 25 (27%). The mean age was 10 years and 6 months, ranging from 2 years and 1 month to 22 years and 7 months and 59 (65%) were female patients. Forty-five healthy children were grouped as controls. The detection of IgE-RF was performed using an enzyme immunoassay (ELISA). Mice IgG were used during the phase of sensitization of the microplates and human IgE labelled with peroxidase was used as a conjugate. The cut-off for each reaction was established by calculating the mean optic density of negative controls plus 3 SD. In order to avoid variations in and between the assays, a correction factor was established expressing the results in ELISA index (EI). IgE-RF was correlated with: IgM-RF (agglutination assay), total serum IgE, sedimentation rate, functional and radiological classes (III or IV). Fifteen (16.5%) of the 91 children with JRA were IgE-RF positive: 7 (18.5%) in the systemic, 5 (18%) in the pauciarticular and 3 (12%) in the polyarticular onset. Out of 45 controls 5 (11%) were also IgE-RF positive, but not associated with higher levels of total serum IgE. It was noted a significant correlation between IgE-RF and: total serum IgE geometric mean in the JRA patients and IgM-RF (latex) in the polyarticular onset subtype ($p=0.0312$). No correlation between IgE-RF and functional or radiological classes III or IV was observed. IgE-RF can be detected in some patients with JRA with higher total serum IgE levels. IgE-RF seems also to correlate with FR-IgM as detected by agglutination assay (latex) only in the polyarticular disease onset, but it is not related to bad prognosis.

8 Referências Bibliográficas

- ABBAS, A. K., LICHTMAN, A. H., POBER, J. S. **Cellular and molecular immunology**, 2. ed. Philadelphia, WB Saunders Company, 1994. p. 115-135.
- AGARWAL, A., BABADHAOS, S., ARBIK, S. *et al.* Serum IgM rheumatoid factor by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) delineates a subset of patients with deforming joint disease in seronegative juvenile rheumatoid arthritis. **Rheumatol. Int.**, v. 14, n. 4, p. 135-138, 1994.
- ALARCON-RIQUELME, M.E., VAZQUEZ-MELLADO, J., GOMEZ-CORDILLO, M. *et al.* Immunoregulatory defects in juvenile rheumatoid arthritis. Comparison between patients with the systemic or polyarticular forms. **J. Rheumatol.**, v. 15, p. 1547-1550, 1988.
- AL-JANADI, M., AL-WABEL, A., RAZIUDDIN, S. Soluble CD23 and interleukin-4 levels in autoimmune chronic active hepatitis and systemic lupus erythematosus. **Clin. Immunol. Immunopathol.**, v. 71, p. 33-37, 1994.
- ANDERSON, S. G., BENTZON, M. W., HOUBA, V. *et al.* International reference preparations of rheumatoid arthritis serum. **Bull. WHO**, v. 42, p. 311-318, 1970.
- ANSELL, B. M., BYWATERS, E. G. L. Diagnosis of "probable" Still's disease and its outcome. **Ann. Rheum. Dis.**, v. 21, p. 253-262, 1962.
- ANSELL, B. M., BYWATERS, E. G. L. Prognosis in Still's disease. **Bull. Rheum. Dis.**, v. 9, p. 189-192, 1959.
- ANSELL, B. M. Chronic arthritis in childhood. **Ann. Rheum. Dis.**, v. 37, p. 107-120, 1978.

- ANSELL, B. M. **Rheumatic disorders in childhood**. London: Butterworths, 1980. p. 87-151.
- ARA. **ARA Glossary Committee**: dictionary of the rheumatic disease. Sign and symptoms. New York: Contact Associates International, 1985. p. 63-79.
- ARA. **ARA Glossary Committee**: dictionary of the rheumatic disease. Health status measurement instruments. New York: Contact Associates International, 1988. v. 3, p. 7-12.
- ARNETT, F. C., EDWORTHY, S. M., BLOCH, D. A. *et al.* The American Rheumatism Association 1987: revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum.**, v. 31, p. 315-324, 1988.
- ASKENASE, P.W. Delayed-type hypersensitivity recruitment of T cell subsets via antigen-specific non-IgE factors or IgE antibodies: relevance to asthma, autoimmunity and immune responses to tumors and parasites. **Chem. Immunol.**, v. 54, p. 166-211, 1992.
- BAMPTON, J. L. M., CAWSTON, T. E., KYLE, M. V. *et al.* Measurement of rheumatoid factors by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and comparison with other methods. **Ann. Rheum. Dis.**, v. 44, p. 13-19, 1985.
- BANSAL, A., ROBERTS, T., HAY, E.M. *et al.* Soluble CD23 levels are elevated in the serum of patients with primary Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus. **Clin. Exp. Immunol.**, v. 89, p. 452-455, 1992.
- BARRON, K. S., LEWIS, D. E., BREWER, E. J. *et al.* Citotoxic anti-T cell antibodies in children with juvenile rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum.**, v. 27, p. 1272-1280, 1984.

- BASHKIN, P., RAZIN, E., ELDOR, A. *et al.* Degranulating mast cells secrete an endoglycosidase that degrades heparan sulfate in subendothelial extracellular matrix. **Blood**, v. 75, p. 2204-2212, 1990.
- BELL, M. J., BOMBARDIER, C., TUGWELL, P. Measurement of functional status, quality of life and utility in rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum.**, v. 33, p. 591-601, 1990.
- BLUESTONE, R., GOLDBERG, L. S., KATZ, R. M. *et al.* Juvenile rheumatoid arthritis: a serologic survey of 200 consecutive patients. **J. Pediatr.**, v. 77, p. 98-102, 1970.
- BOREL, Y., MORIMOTO, C., CAIRNS, K. *et al.* Anti - T cell antibody in juvenile rheumatoid arthritis. **J. Rheumatol.**, v. 11, p. 56-61, 1984.
- BREWER, E. J., BASS, J., BAUM, J. *et al.* Current proposed revision of JRA criteria. **Arthritis Rheum.**, v. 20 (suppl.), p. 195-199, 1977.
- BREWER, E. J., GIANNINI, E. L. H., PERSON, D. A. **Juvenile rheumatoid arthritis**. 2. ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 1982. p. 54-77.
- BROMLEY, M., WOOLLEY, D.E. Histopathology of the rheumatoid lesion. Identification of cell types at sites of cartilage erosion. **Arthritis Rheum.**, v. 27, p. 857-863, 1984.
- BURASTERO, S. E., CASALI, P., WILDER, A. L. *et al.* Monoreactive high affinity and polyreactive low affinity rheumatoid factors are produced by CD5: B cells from patients with rheumatoid arthritis. **J. Exp. Med.**, v. 168, p. 1979, 1988.

- BURASTERO, S. E., LO PINTO, G., GOLETTI, D. *et al.* Rheumatoid arthritis with monoclonal IgE rheumatoid factor. **J. Rheumatol.**, v. 20, n. 3, p. 489-494, Mar. 1993.
- BYWATERS, E. G. L., CARTER, M. E., SCOTT, F. E. T. Differential agglutination titre (D.A.T.) in juvenile rheumatoid arthritis. **Ann. Rheum. Dis.**, v. 18, p. 225, 1959.
- BYWATERS, E. G. L., GLYNN, L. E., ZELDIS, A. Subcutaneous nodules of Still's disease. **Ann. Rheum. Dis.**, v. 17, p. 278-285, 1958.
- BYWATERS, E. G. L. The history of pediatric rheumatology. **Arthritis Rheum.**, v.20(suppl.), p. 145-152, 1977.
- CALIN, A., ELSWOOD, J., KLOUDA, P. T. Destructive arthritis, rheumatoid factor, and HLA- DR4 susceptibility versus severity, a case- control study. **Arthritis Rheumat.**, v. 32, p. 1221-1225, 1989.
- CARSON, D. Rheumatoid factor. In: KELLEY, W. N., HARRIS Jr., E. D., RUDDY, S. *et al.* (Ed.). **Textbook of rheumatology**. Philadelphia: W.B. Saunders, 1985. 77
- CASSIDY, J. T., BRADY, G. L., MARTEL, W. Monoarticular juvenile rheumatoid arthritis. **J. Pediatr.**, v. 70, p. 867, 1967.
- CASSIDY, J. T., LEVINSON, J. G., BASS, J. C. *et al.* A study of classification criteria for a diagnosis of juvenile rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum.**, v. 29, p. 274-281, 1986.

- CASSIDY, J. T., PETTY, R. E., SULLIVAN, D. B. Abnormalities in the distribution of serum immunoglobulin concentrations in juvenile rheumatoid arthritis. *J. Clin. Invest.*, v. 52, p. 1931-1936, 1973.
- CASSIDY, J. T., PETTY, R. E. **Juvenile rheumatoid arthritis**. 3. ed. Philadelphia: Saunders, 1995. p. 133-223.
- CASSIDY, J. T., VALKENBURG, H. A. A five year prospective study of rheumatoid factor tests in juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, v. 10, p. 83-90, 1967.
- CAULFIELD, J. P., HEIN, A., HELFGOTT, S. M. *et al.* Intraarticular injection of arthritogenic factor causes mast cell degranulation, inflammation, fat necrosis, and synovial hyperplasia. *Lab. Invest.*, v. 59, p. 82-95, 1988.
- CECERE, F., LESSARD, J., McDUFFY, S. *et al.* Evidence for the local production and utilization of immune reactants in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, v. 25, p. 1307-1315, 1982.
- CENGIZ, K. Serum IgE concentrations in complete Behçet's disease. *J. Clin. Pathol.*, v. 43, p. 262, 1990.
- CHALMERS, I. M., PUDIFIN, D. F., SHEPHARD, E. G. Rheumatoid factor in non-rheumatoid black patients. *S. Af. Med. J.*, v. 51, p. 617-620, 1977.
- CHAN, M.A., BENEDICT, S.H., DOSCH, H-M. *et al.* Expression of IgE from a nonrearranged ϵ locus in cloned B-lymphoblastoid cells that also express IgM. *J. Immunol.*, v. 144, p. 3563-3568, 1990.

00015/00

- CHANTLER, J. K., TINGLE, A. J., PETTY, R. E. Persistent rubella virus infection associated with chronic arthritis in children. **N. Engl. J. Med.**, v. 313, p. 1117-1123. 1985.
- CHOMARAT, P., BRIOLAY, J., BANCHEREAU, J. *et al.* Increased production of soluble CD23 in rheumatoid arthritis, and its regulation by interleukin-4. **Arthritis Rheum.**, v. 36, p. 234-242, 1993.
- CLEMENS, L. E., ALBERT, E., ANSELL, B. M. HLA studies in IgM rheumatoid factor positive arthritis of childhood. **Ann. Rheum. Dis.**, v. 42, p. 431-434, 1983.
- COHEN, P. L., CHEEK, R. L., HADLER, J. A. *et al.* The subclass distribution of human IgG rheumatoid factor. **J. Immunol.**, v. 139, p. 1466-1471, 1987.
- COULIE, P. G., VAN SNICK, J. L. Rheumatoid factors and secondary immune response in the mouse. II: incidence, kinetics and inductions mechanisms. **Eur. J. Immunol.**, v. 13, p. 895-899, 1983.
- DAMSGAARD, T. E., TARP, U., NIELSEN, B.W. *et al.* Mast cell numbers in juvenile chronic arthritis synovial fluid compared with mast cell numbers in synovial fluids from adult arthropathies. **Clin. Exp. Rheumatol.**, v. 12 (suppl. 10), p. S119, 1994.
- DAVIN, J-C., PIERARD, G., DECHENNE, C. *et al.* Possible pathogenic role of IgE in Henoch-Schönlein purpura. **Pediatr. Nephrol.**, v. 8, p. 169-171, 1994.
- DE BENEDETTI, F., MASSA, M., PIGNATTI, P. *et al.* Serum soluble interleukin 6 (IL-6) receptor and IL-6 / soluble IL-6 receptor complex in systemic juvenile rheumatoid arthritis. **J. Clin. Invest.**, v. 93, p. 2114-2119, 1994.

- DE BENEDETTI, F., MASSA, M., ROBBIONI, P. *et al.* Correlation of serum interleukin-6 levels with joint involvement and thrombocytosis in systemic juvenile rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum.**, v. 34, p. 1158-1163, 1991.
- DE BENEDETTI, F., ROBBIONI, P., MASSA, M. *et al.* Serum interleukin-6 levels and joint involvement in polyarticular and pauciarticular juvenile chronic arthritis. **Clin. Exp. Rheumatol.**, v. 10, p. 493-498, 1992.
- DE CLERCK, L. S., GIGASE, P. L., BRIDTS, C. H. *et al.* Neutrophil activation by IgE-containing circulating immune complexes of patients with connective tissue diseases. **J. Allergy Clin. Immunol.**, v. 81, p. 95-99, 1988.
- DE CLERCK, L. S., STRUYF, N. J., BRIDTS, C. H. *et al.* Experimental arthritis in rats induced by intra-articular injection of IgE aggregates: evidence of arthritogenic role of complexed IgE. **Ann. Rheum. Dis.**, v. 51, p. 210-213, 1992.
- DE CLERCK, L. S., STRUYF, N. J., BRIDTS, C. H. *et al.* IgE-containing immune complexes in synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. **Clin. Rheumatol.**, v. 9, p. 176-181, 1990.
- DE CLERCK, L. S., STRUYF, N. J., STEVENS, W. J. Activation of inflammatory cells by immune complexes containing IgE in serum and synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis: a study using flow cytometric analysis. **Ann. Rheum. Dis.**, v. 50, p. 379-382, 1991.
- DE CLERCK, L. S., WESTEDT, M. L., CATS, A. IgE deposition in normal skin of patients with rheumatoid arthritis in relation to clinical and laboratory findings. **Ann. Rheum. Dis.**, v. 44, p. 772-777, 1985.

- DENNAN, A. M. A viral etiology for juvenile chronic arthritis? **B. J. Rheumatol.**, v. 27, p. 169-175, 1988.
- DIETSCH, G.N., HINRICHS, D.J. The role of mast cells in the elicitation of experimental allergic encephalomyelitis. **J. Immunol.**, v. 142, p. 1476-1481, 1989.
- DOBLOUGH, J. H., FORRE, O., KVIEN, T. K. *et al.* Natural killer cell activity of peripheral blood, synovial fluid and synovial tissue lymphocytes from patients with rheumatoid arthritis and juvenile rheumatoid arthritis. **Ann. Rheum. Dis.**, v. 41, p. 490-494, 1982.
- DORNER, R. W., ALEXANDER Jr., R. L., MOORE, T. L. Rheumatoid factors. **Clin. Chem. Acta**, v. 167, p. 1-21, 1987.
- DUNNE, J., CARSON, D., SPIEGELBERG, H. L. *et al.* IgA rheumatoid factor in the sera and saliva of patients with rheumatoid arthritis and Sjögren's syndrome. **Ann. Rheum. Dis.**, v. 38, p. 161-165, 1979.
- EBERHARD, B.A., LAXER, R.M., ANDERSSON, U. *et al.* Local synthesis of macrophage and T cell cytokines by synovial fluid cells from children with juvenile rheumatoid arthritis. **Clin. Exp. Immunol.**, v. 96, p. 260-266, 1994.
- EGELAND, T. Immunological aspects of the rheumatoid synovium. **Scand. J. Rheumatol.**, v. 66 (suppl.), p. 27-33, 1987.
- EGESKJOLD, E. M., HOYERAAL, H. M., PERMIN, H. *et al.* Immunoglobulins, anti-IgG antibodies and antinuclear antibodies in paired serum and synovial fluid samples: a comparison between juvenile and adult rheumatoid arthritis. **Scand. J. Rheumatol.**, v. 14, p. 51-57, 1985.

- EICHENFIELD, A. H., ATHREYA, B. H., DOUGHTY, R. A. *et al.* Cefitility of rheumatoid factor in the diagnosis of juvenile rheumatoid arthritis. **Pediatrics**, v. 78, p. 480, 1986.
- ESPERSEN, G. T., ERNST, E., VESTERGAAR, M. *et al.* ELISA estimations of rheumatoid factor IgM, IgA, and IgG in sera from RA patients with high disease activity: DTT treatment studies. **Scand. J. Rheumatol.**, v. 75 (suppl.), p. 40-45, 1987.
- EZAKI, I., SHINGU, M., NOBUNAGA, M. *et al.* Detection of low molecular weight IgM by immunoblot analysis in rheumatoid arthritis. **J. Rheumatol.**, v. 14, p. 674-679, 1987.
- FAITH, A., PONTESILLI, O., UNGER, A. *et al.* ELISA assays for IgM and IgG rheumatoid factors. **J. Immunol. Meth.**, v. 55, p. 169-177, 1982.
- FATHMAN, C. G. What a rheumatologist needs to know about T cell receptor structure and function. **J. Rheumatol.**, v. 19 (suppl. 32), p. 12-15, 1992.
- FELTKAMP, T. E. W. Expression of rheumatoid factors in titres or units? **Scand. J. Rheumatol.**, v. 75 (suppl.), p. 54-57, 1988.
- FERNÁNDEZ-GUTIÉRREZ, B., HERNÁNDEZ-GARCÍA, C., BAÑARES, A. A. *et al.* CD23 hyperexpression in rheumatoid arthritis: evidence for a B cell hyperresponsiveness to cognate and noncognate T-cell signals. **Clin. Immunol. Immunopathol.**, v. 72, p. 321-327, 1994.
- FERRI, S., FAVARO, L., AMORESANO, C. Environmental and social factors in rheumatoid factor epidemiology. **Scand. J. Rheumatol.**, v. 75 (suppl.), p. 219-222, 1988.

- FINK, C. W. The task force for classification criteria: proposal for the development of classification criteria for idiopathic arthritides of childhood. **J. Rheumatol.**, v. 22, p. 1566-1569, 1995.
- FORRE, O., EGELAND, T., DOBLOUGH, J. H. *et al.* Auto logous mixed lymphocyte reations in patientes with rheumatoid arthritis and juvenile rheumatoid arthritis: both non – T cells and in vivo activated. T cells can as stimulator cells. **Scand J. Immunol.**, v. 16, p. 173-179, 1982.
- FRIERI, M., AGARWAL, K., DATAR, A. *et al.* Increased interleukin-4 production in response to mast cell mediators and human type I collagen in patients with rheumatoid arthritis. **Ann. Allergy**, v. 72, p. 360-367, 1994.
- FURUKAWA, S., MATSUBARA, T., MOTOHASHI, T. *et al.* Increased expression of Fc ### R2/CD23 on peripheral blood B lymphocytes and serum IgE levels in Kawasaki disease. **Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.**, v. 95, p. 7-12, 1991.
- GIOUD-PAQUET, M., AUVINET, M., RAFFIN, T. *et al.* IgM rheumatoid factor (RF), IgA RF, IgE RF, and IgG RF detected by ELISA in rheumatoid arthritis. **Ann. Rheum. Dis.**, v. 46, p. 65-71, 1987.
- GLASS, D., LITVIN, K., WALLACE, L. *et al.* Early onset pauciarticular juvenile rheumatoid arthrtis associated with human leukocyte antigen DRw5 and antinuclear antibody. **J. Clin. Invest.**, v. 66, p. 426-429, 1980.
- GODFREY, H. P., ILARDI, C., ENGBER, W. *et al.* Quantitation of human synovial mast cells in rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases. **Arthritis Rheum.**, v. 27, p. 852-856, 1984.

GRAHAM, T. B., GLASS, D. N. Juvenile rheumatoid arthritis: ethnic differences in diagnostic types. **J. Rheumatol.**, v. 24, p. 1677-1679, Sept. 1997.

GRIPENBERG, M., WAFIN, F., ISOMÄKI, H. *et al.* A simple enzyme immunoassay for the demonstration of rheumatoid factor. **J. Immunol. Meth.**, v. 31, p. 109-118, 1979.

GROM, A. A., GUANNINI, E. H., GLASS, D. N. Juvenile rheumatoid arthritis and the tumolecular complex (HLA, T cel receptor and antigen): differences from rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum.**, v. 37, p. 601-607, 1994.

GRUBER, B., BALLAN, D., GOREVIC, P. D. IgE rheumatoid factors: quantification in synovial fluid and ability to induce synovial mast cell histamine release. **Clin. Exp. Immunol.**, v. 71, p. 289-294, 1988.

GRUBER, B. L., HAAK-FRENDSCHO, M., KAPLAN, A. P. Mononuclear cell factor induces secretion of synovial mast cells. **Arthritis Rheum.**, v. 28, p. 570, 1985. Abstracts.

GRUBER, B. L. Immunoglobulin E, mast cells, endogenous antigens, and arthritis. **Rheum. Dis. Clin. North Am.**, v. 17, p. 333-342, 1991.

GRUBER, B. L., KAUFMAN, L. D., MARCHESE, M. J. *et al.* Anti-IgE autoantibodies in systemic lupus erythematosus. Prevalence and biologic activity. **Arthritis Rheum.**, v. 31, p. 1000-1006, 1988.

GRUBER, B. L., MARCHESE, M. J., SCHWARTZ, L. B. *et al.* Regulation of synovial collagenase activation by mast cell proteases. **Arthritis Rheum.**, v. 30, p. 533, 1987. Abstracts.

- GRUBER, B. L., POZNANSKY, M., BOSS, E. *et al.* Characterization and functional studies of rheumatoid synovial mast cells: activation by secretagogues, anti-IgE, and histamine-releasing lymphokine. **Arthritis Rheum.**, v. 29, p. 944-955, 1986.
- GRUNNET, N., ESPERSEN, G. T. Comparative studies on RF-IgA and RF-IgM ELISA – human or rabbit IgG as antigen? **Scand. J. Rheumatol.**, v. 75 (suppl.), p.36-39, Dec. 1988.
- GUTOWSKA-GRZEGORCZYK, G., BAUM, J. Serum immunoglobulin and complement interrelationships in juvenile rheumatoid arthritis. **J. Rheumatol.**, v. 4, p. 179-185, 1977.
- GUSTAVSSON, S., HJULSTRÖM, S., TIANMIN, L. *et al.* CD23/IgE-mediated regulation of the specific antibody response in vivo. **J. Immunol.**, v. 152, p. 4793-4800, 1994.
- HALL, P. J., BURMAN, S. J., LAURENT, M. R. *et al.* Genetic susceptibility to early on set pauciarticular JCA: a study of HLA and complement markers in 158 British subjects. **Ann. Rheum. Dis.**, v. 45, p. 464, 1986.
- HALL, P. J., BURMAN, S. J., BARASH, J. *et al.* HLA and complement C4 antigens in polyarticular onset seronegative juvenile chronic arthritis: association of early onset with HLA – DRw8. **J. Rheumatol.**, v. 116, p. 55-59, 1989.
- HAYNES, C. C., GERSHWIN, M. E., ROBBINS, D. L. *et al.* Autoantibody profiles in juvenile arthritis. **J. Rheumatol.**, v. 13, p. 358-363, 1986.

- HEIMER, R., LEVIN, E. M. On the distribution of rheumatoid factors among the immunoglobulins. **Immunochemistry**, v. 3, p. 1-10, 1966.
- HELFGOTT, S. M., KIEVAL, R. I., BREEDVELD, F. C. *et al.* Detection of arthritogenic factor in adjuvant arthritis. **J. Immunol.**, v. 140, p. 1838-1843, 1988.
- HELLER, G., JACOBSON, A. S., KOLODNY, M. H. *et al.* The hemagglutination test for rheumatoid arthritis. II: the influence of plasma fraction II (gammaglobulin) on the reactions. **J. Immunol.**, v. 72, p. 66-78, 1954.
- HERMANN, D., JAGER, L., HEIN, G. *et al.* IgE rheumatoid factor: occurrence and diagnostic importance in comparison with IgM rheumatoid factor and circulating immune complexes. **J. Investig. Allergol Clin. Immunol.**, v. 1, n. 5, p. 302-307, Oct. 1991.
- HIKETA, T., OHASHI, M., MATSUMOTO, Y. *et al.* Elevated serum immunoglobulin E levels in patients with juvenile dermatomyositis. **J. Allergy Clin. Immunol.**, v. 90. p. 405-407, 1992.
- HUSBY, G., GRAN, J. T., JOHANNESSEN, A. Epidemiological and genetic aspects of IgM rheumatoid factors. **Scand. J. Rheumatol.**, v. 75 (suppl.), p. 213-218, 1988.
- IKIZAWA, K., YANAGIHARA, Y., KAJIWARA, K. *et al.* Possible role of CD5+ B cells expressing CD23 in mediating the elevation of serum-soluble CD23 in patients with rheumatoid arthritis. **Int. Arch. Allergy Immunol.**, v. 101, p. 416-424, 1993.

- ILOWITE, N. T., O'REILLY, M. E., HATAM, L. *et al.* Expression of the rheumatoid factor cross-reactive idiotype in JRA: association with disease onset subtype, disease activity and disease severity. **Scand. J. Rheumatol.**, v. 21, p. 51-54, 1992.
- ILOWITE, N. T., WEDGWOOD, J. F., BONAGURA, V. R. Expression of the major rheumatoid factor cross-reactive idiotype in juvenile rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum.**, v. 32, p. 265-270, 1989.
- ILOWITE, N. T., WEDGWOOD, J. F., RAMAKRISHNAN, T. *et al.* The rheumatoid factor cross reactive idiotype in juvenile rheumatoid arthritis: role of the CD5-positive B cell. **Clin. Immunol. Immunopathol.**, v. 67, p. 574-582, 1993.
- ISHIDA, T., OHASHI, M., MATSUMOTO, Y. *et al.* Connection of atopic disease in Japanese patients with juvenile dermatomyositis based on serum IgE levels. **Clin. Rheumatol.**, v. 12, p. 41-48, 1993.
- JARVIS, J. N., KAPLAN, J., FINE, N. Increase in CD5+ B cells in juvenile rheumatoid arthritis: relationship to IgM rheumatoid factor expression and disease activity. **Arthritis Rheum.**, v. 35, n. 2, p. 204-207, 1992a.
- JARVIS, J. N. Pathogenesis and mechanisms of inflammation in the childhood rheumatic diseases. **Curr. Opin. Rheumatol.**, v. 10, n. 5, p. 459-567, 1998.
- JARVIS, J. N., POUSAK, T., KRENZ, M. Detection of IgM rheumatoid factors by enzyme-linked immunosorbent assay in children with juvenile rheumatoid arthritis: correlation with articular disease and laboratory abnormalities. **Pediatrics**, v. 90, p. 945-949, 1992b.

- KAUFMAN PATERSON, R. L., OR, R., DOMENICO, J. M. *et al.* Regulation of CD23 expression by IL-4 and corticosteroid in human B lymphocytes. Altered response after EBV infection. **J Immunol.**, v. 152, p. 2139-2147, 1994.
- KEHRY, M. R., YAMASHITA, L. C. Low-affinity IgE receptor (CD23) function on mouse B cells: role in IgE-dependent antigen focusing. **Proc. Natl. Acad. Sci.**, v. 86, p. 7556-7560, 1989.
- KIELY, P. D. W. The Th1-Th2 model – what relevance to inflammatory arthritis? **Ann. Rheum. Dis.**, v. 57, p. 328-330, 1998.
- KISSLING, U., DÖRING, E., LISTING, J. *et al.* Incidence and prevalence of juvenile chronic arthritis in east Berlin 1980-88. **J. Rheumatol.**, v. 25, p. 1837-1843, 1998.
- KISS, M. H. B. **Estudo sobre a determinação de um índice prognóstico em crianças portadoras de artrite reumatóide juvenil (ARJ).** São Paulo, 1994. 183p. Tese (Livre Docência) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo. 1994.
- KLEIN, F., JANSSENS, M. B. J. A. Standardization of serological tests for rheumatoid factor measurement. **Ann. Rheum. Dis.**, v. 46, p. 674-680, 1987.
- KUMAGAI, S., ISHIDA, H., IWAI, K. *et al.* Possible different mechanisms of B cell activation in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: opposite expression of low-affinity receptors for IgE (CD23) on their peripheral B cells.. **Clin. Exp Immunol.**, v. 78, p. 348-353, 1989.

- KUNKEL, H. G., FRANKLIN, E. C., MULLER-EBERARD, H. J. Studies on the isolation and characterization of the "rheumatoid factor". **J. Clin. Invest.**, v. 38, p. 424-434, 1958.
- KUTUKCULER, N., CAGLAYAN, S. Plasma and synovial fluid soluble CD23 concentrations in children with juvenile chronic arthritis. **Autoimmunity**, v. 27, n. 3, p. 155-158, 1998.
- LANG, B. A., SHORE, A. A review of current concepts on the pathogenesis of juvenile rheumatoid arthritis. **J. Rheumatol.**, v. 17 (suppl. 21), p. 1-15, 1990.
- LAWRENCE, J. M., MOORE, T. L., OSBORN, T. G. *et al.* Autoantibody studies in juvenile rheumatoid arthritis. **Semin. Arthritis Rheum.**, v. 22, p. 265-274, 1993.
- LEN, C., GOLDENBERG, J., FERRAZ, M. B. *et al.* Cross-cultural reliability of the childhood health assessment questionnaire. **J. Rheumatol.**, v. 21, p. 2349-2352, 1994.
- LEVINE, J. J., SHERRY, D. D., STRICKLAND, D. K. *et al.* Intraarticular α_2 -macroglobulin complexes and proteolytic activity in children with juvenile rheumatoid arthritis. **Pediatr. Res.**, v. 34, p. 204-207, 1993.
- LIPNICK, R. N., TSOKOS, G. C., MAGILAVY, D. B. Immune abnormalities in the pathogenesis of juvenile rheumatoid arthritis. **Rheum. Dis. Clin. North Am.**, v. 17, p. 843-857, 1991.
- LOVELL, D. J. Newer functional outcome measurements in juvenile rheumatoid arthritis: a progress report. **J. Rheumatol.**, v. 19 (suppl. 33), p. 28-31, 1992.

- MADSON, K. L., MOORE, T. L., LAWRENCE III, J. M. *et al.* Cytokine levels in serum and synovial fluid of patients with juvenile rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, v. 21, p. 2359-2363, 1994.
- MALAGON, C., VAN KERCKHONE, C., GIANNINI, E. H. *et al.* the iridocyclitis of early onset pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis: out come in immunogenetically characterized patients. *J. Rheumatol.*, v. 19, p. 160, 1992.
- MALLESON, P. Proposal for classification criteria for idiopathic arthritides of childhood (letter). *J. Rheumatol.*, v. 23, p. 942. [Miller, J.J. comment]. 1996.
- MALONE, D. G., IRANI, A-M., SCHWARTZ, L. B. *et al.* Mast cell numbers and histamine levels in synovial fluids from patients with diverse arthritides. *Arthritis Rheum.*, v. 29, p. 956-963, 1986.
- MALONE, D. G., METCALFE, D. D. Demonstration and characterization of a transient arthritis in rats following sensitization of synovial mast cells with antigen-specific IgE and parenteral challenge with specific antigen. *Arthritis Rheum.*, v. 31, p. 1063-1067, 1988.
- MANTOVANI, L., WILDER, R. L., CASALI, P. Human rheumatoid B-1a (CD5⁺ B) cells make somatikally hypermutated high affinity IgM rheumatoid factors. *J. Immunol.*, v. 151, p. 473, 1993.
- MARCELLETTI, J. F., OHARA, J-I., KATZ, D. H. Collagen-induced arthritis in mice. Relationship of collagen-specific and total IgE synthesis to disease. *J. Immunol.*, v. 147, p. 4185-4191, 1991.

- MARCH, R., REEBACK, J., HOLBOROW, E. The complement fixing properties and class distribution of rheumatoid factors (antiglobulins) in rheumatoid arthritis and other diseases. **Clin. Exp. Immunol.**, v. 48, p. 555-560, 1982.
- MARTINI, A., AVANZINI, M. A., RAVELLI, A. *et al.* Variation of serum IgG subclass concentrations with disease activity in juvenile chronic arthritis. **Ann. Rheum. Dis.**, v. 48, p. 582-585, 1989.
- MARTINI, A. Immunological abnormalities in juvenile chronic arthritis. **Scand. J. Rheumat.**, v. 66 (suppl.), p. 107-118, 1987.
- MASSA, M., DE BENEDETTI, F., DE AMICI, M. *et al.* Serum levels of soluble CD23 in juvenile chronic arthritis. **Clin. Exp. Rheumatol.**, v. 12 (suppl. 10), p. S119, 1994.
- MEENAN, R. F. Health status assessment in pediatric rheumatology. **Rheum. Dis. Clin. North Am.**, v. 13, p. 133-140, 1987.
- MERETHEY, K., FALUS, A., ERHARDT, C. C. *et al.* IgE and IgE-rheumatoid factors in circulating immune complexes in rheumatoid arthritis. **Ann. Rheum. Dis.**, v. 41, n. 4, p. 405-408, Aug. 1982.
- MILGROM. Development of rheumatoid factor research through 50 years. **Scand. J. Rheumatol.**, v. 75 (suppl.), p. 2-12, 1988.
- MILLAUER, N., ZUERCHER, A. W., MIESCHER, S. M. *et al.* High IgE in rheumatoid arthritis (RA) patients is complexed with anti-IgE autoantibodies. **Clin. Exp. Immunol.**, v. 115, p. 183-188, 1999.
- MIZUSHIMA, Y., SHOJI, Y., HOSHI, K. *et al.* Detection and clinical significance of IgE rheumatoid factor. **J. Rheumatol.**, v. 11, n. 1, p. 22-26, Feb. 1984.

- MOE, N., RYGG, M. Epidemiology of juvenile chronic arthritis in northern Norway: A ten – year retrospective study. **Clin. Exp. Rheumatol.**, v. 16, n. 1, p. 99-101, 1998.
- MOORE, T. L., DORNER, R. W., WEISS, T. D. *et al.* Hidden 19S IgM rheumatoid factor in juvenile rheumatoid arthritis. **Pediatr. Res.**, v. 14, p. 1135-1138, 1980.
- MOORE, T. L. Immunopathogenesis of juvenile rheumatoid arthritis. **Curr. Opin. Rheumatol.**, v. 11, n. 5, p. 377-383, Sept. 1999.
- MOORE, T. L., OLDFATHER, J. W., OSBORN, T. G. *et al.* HLA antigens in black and white patients with juvenile arthritis: associations with rheumatoid factor, hidden rheumatoid factor, antinuclear antibodies, and immune complex levels. **J. Rheumatol.**, v. 11, p. 1188-1196, 1984b.
- MOORE, T. L., OSBORN, T. G., DORNER, R. W. Cross-reactive antiidiotypic antibodies against human rheumatoid factors from patients with juvenile rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum.**, v. 13, p. 329-336, 1984a.
- MOORE, T. L., OSBORN, T. G., DORNER, R. W. 19S IgM rheumatoid factor 7S IgG rheumatoid factor immune complexes isolated in sera of patients with juvenile rheumatoid arthritis. **Pediatr. Res.**, v. 20, p. 977-981, 1986.
- MORLING, N., FRIIS, J., FUGGER, L. *et al.* DNA polymorphism of HLA class II genes in pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis. **Tissue Antigens**, v. 38, p. 16, 1991.
- MUDDE, G. C., HANSEL, T. T., V. REIJSSEN, F. C. *et al.* IgE: an immunoglobulin specialized in antigen capture? **Immunol. Today**, v. 11, p. 440-443, 1990.

- NÜSSLEIN, H. G., WEBER, G., KALDEN, J. R. Synthetic glucocorticoids potentiate IgE synthesis. Influence of steroid and nonsteroid hormones on human *in vitro* IgE secretion. **Allergy**, v. 49, p. 365-370, 1994.
- OEN, K., CHEANG, M. Epidemiology of chronic arthritis in childhood. **Sem. Arthritis Rheum.**, v. 26, n. 3, p. 575-591, Dec. 1996.
- OEN, K., FAST, M., POSTL, B. Epidemiology of juvenile rheumatoid arthritis in Manitoba, Canada, 1975-92: cycles in incidence. **J. Rheumatol.**, v. 22, p. 745-750, Apr. 1995.
- OEN, K., SCHROEDER, M., JACOBSON, K. *et al.* Juvenile rheumatoid arthritis in a Canadian First Nations (aboriginal) population: onset subtypes and HLA associations. **J. Rheumatol.**, v. 25, p. 783-790, Apr. 1998.
- OLIVEIRA, S. K. F., AZEVEDO, E. C. L. **Reumatologia pediátrica**. Rio de Janeiro: MEDSi, 1991. 570p.
- OLSEN, N. J., CALLAHAN, L. F., BROOKS, R. H. *et al.* Associations of HLA-DR4 with rheumatoid factor and radiographic severity in rheumatoid arthritis. **Am. J. Med.**, v. 84, p. 257-264, 1988.
- OZEN, S., KARAASLAN, Y., OZDEMIR, O. *et al.* Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial mediterranean fever in Turkey: a field study. **J. Rheumatol.**, v. 25, p. 2445-2449, Dec. 1998.
- PELKONEN, P. M., JALANKO, H. J., LANTTO, R. K. *et al.* Incidence of systemic connective tissue diseases in children: a nationwide prospective study in Finland. **J. Rheumatol.**, v. 21, p. 2143-2146, 1994.

- PERMIN, G., EGESKJOLD, E. M. IgE anti-IgG antibodies in patients with juvenile and adult rheumatoid arthritis including Felty's syndrome. **Allergy**, v. 37, n. 6, p. 421-427, Aug. 1982.
- PESKETT, S. A., PLATTS-MILLS, T. A., ANSELL, B. M. *et al.* Incidence of atopy in rheumatic disease. **J. Rheumatol.**, v. 8, n. 2, p. 321-324, Mar./Apr. 1981.
- PETTY, R. E., CASSIDY, J. T., SULLIVAN, D.B. Serologic studies in juvenile rheumatoid arthritis: a review. **Arthritis Rheum.**, v. 20 (suppl.), p. 260, 1977.
- PETTY, R. E. Current knowlegde of the etiology and pathogenesis of chronic uveites accompanying juvenile rheumatoid arthritis. **Rheum. Dis. Clin. North Am.**, v. 13, n. 1, p. 19-36, 1987.
- PETTY, R. E., HUNT, D. W., ROLLINS, D. F. *et al.* Immunity to soluble retinal antigen in patients with uveitis accompanying juvenile rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum.**, v. 30, p. 287-293, 1987.
- PETTY, R. E., SOUTHWOOD, T. R., BAUM, J. *et al.* Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. **J. Rheumatol.**, v. 25, p. 1991-1194, Oct. 1998.
- POLLART, S. M., CHAPMAN, M. D., FIOCCO, G. P. *et al.* Epidemiology of acute asthma: IgE antibodies to common inhalant allergens as a risk factor for emergency room visits. **J. Allergy Clin. Immunol.**, v. 83, p. 875-882, 1989.
- PTAK, W., GEBA, G. P., ASKENASE, P. W. Initiation of delayed-type hypersensitivity by low doses of monoclonal IgE antibody. Mediation by serotonin and inhibition by histamine. **J. Immunol.**, v. 146, p. 3929-3936, 1991.

- RAMAKRISHNAN, T. P., ILOWITE, N. T., WEDGWOOD, J. F. *et al.* The major rheumatoid factor crossreactive idiotype and IgA rheumatoid factor in juvenile rheumatoid arthritis. **J. Rheumatol.**, v. 18, p. 1068-1072, 1991.
- RAZIUDDIN, S., BAHABRI, S., AL-DALAN, A. *et al.* A mixed Th1/Th2 cell cytokine response predominates in systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: immunoregulatory IL-10 function. **Clin. Immunol. Immunopathol.**, v. 86, n. 2, p. 192-198, Feb. 1998.
- REBHUN, J., QUISMORIO Jr., F., DUBOIS, E. *et al.* Systemic lupus erythematosus activity and IgE. **Ann. Allergy**, v. 50, p. 34-36, 1983.
- REZONZEW, R., NEWKIRK, M. M. Impaired release of sCD23 by activated B-cells from RA patients. **Clin. Immunol. Immunopathol.**, v. 71, p. 156-163, 1994.
- ROBERTS-THOMSON, P. J., SHEPHERD, K., SOUTHWOOD, T. R. *et al.* Low molecular weight IgM in juvenile chronic arthritis. **Arch. Dis. Child.**, v. 63, p. 1453-1456, 1988.
- ROSE, H. M., RAGAN, C., PEARCE, E. *et al.* Differential agglutination of normal and sensitized sheep erythrocytes by sera of patients with rheumatoid arthritis. **Proc. Soc. Exp. Biol. Med.**, v. 68, p. 1-6, 1948.
- SAVOLAINEN, H. A., LEHTIMAKI, M., KAUTIAINEN, H. *et al.* HLA B27: a prognostic factor in juvenile chronic arthritis. **Clin. Rheumatol.**, v. 17, n. 2, p. 121-124, 1998.

- SCHALLER, J. G. Chronic childhood arthritis and spondyloarthropaties. In:
COLIN, A. (Ed.). **Spondyloarthropaties**. Orlando: Grune & Atratton, 1984. p.
187-208.
- SCHALLER, J. G. Juvenile rheumatoid arthritis. **Pediatric Review**, v. 18, p. 337-
349, Oct. 1997.
- SCHALLER, J., WEDGWOOD, B. J. Pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis.
Arthritis Rheum., v. 12, p. 330, 1969.
- SCHNEIDER, R., LANG, B. A., REILLY, B. J. *et al.* Prognostic indicators of joint
destruction in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis. **J. Pediatr.**, v. 120,
p. 200-205, 1992.
- SCHWARTZ, M. M., SIMPSON, P., KERR, K. L. *et al.* Juvenile rheumatoid
arthritis in African Americans. **J. Rheumatol.**, v. 24, p. 1826-1829, Sept.
1997.
- SENAC Jr., M. O., DEUTSCH, D., BERNSTEIN, B. H. *et al.* MR imaging in
juvenile rheumatoid arthritis. **AJR**, v. 150, p. 873-878, 1988.
- SILVA, C. H. M. **Contribuição para o estudo da imunoglobulina E (IgE) sérica
total em crianças com artrite reumatóide juvenil**. São Paulo, 1995. 223p.
Tese (Doutorado em Pediatria) - Faculdade de Medicina da Universidade de
São Paulo, 1995.
- SILVA, C. H. M. **Fator reumatóide IgM detectado pelo teste de fixação do
látex, reação de Waaler-Rose e ELISA em crianças com artrite
reumatóide juvenil**. São Paulo, 1990. 129p. Dissertação (Mestrado) -
Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo. 1990.

- SILVERMAN, E. D., SMITH, R. L., SCHURMAN, D. S. *et al.* Spontaneous secretion of a proteoglycan releasing factor by mononuclear cells in juvenile arthritis. **J. Rheumatol.**, v. 14, p. 540-547, 1987.
- SINCLAIR, N. R., PANOSKALTSIS, A. Rheumatoid factor and Fc signaling: a tale of two cinderellas. **Clin. Immunol. Immunopathol.**, v. 52, p. 133-146, 1989.
- SINGER, J. M., PLOTZ, C. M. The latex fixation test 1: application to the serologic diagnosis of rheumatoid arthritis. **Am. J. Med.**, v. 21, p. 888-92, 1956.
- SOUTWOOD, T. R. ABC of rheumatology: arthritis in children. **BMJ**, v. 18, n. 310, (6981), p.728-732, Mar. 1995.
- SQUIRE, C. M., STUDER, E. J., LEES, A. *et al.* Antigen presentation is enhanced by targeting antigen to the Fc γ RII by antigen-anti-Fc γ RII conjugates. **J. Immunol.**, v. 152, p. 4388-4396, 1994.
- STASTNY, P., FINK, C. W. Different HLA-D associations in adult and juvenile rheumatoid arthritis. **J. Clin. Invest.**, v.63, p.124, 1979.
- STEINBROCKER, O., TRAEGER, C. H., BATTERMAN, R. E. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. **JAMA**, v. 140, p. 659-662, 1949.
- STILMAN, J. S., BARRY, P. E. Juvenile rheumatoid arthritis. Series 2. **Arthritis Rheumat.**, v. 20, p. 171, 1977.
- TEITSSON, I. IgA rheumatoid factor as predictor of disease activity. **Scand. J. Rheumatol.**, v. 75 (suppl.), p. 233-237, 1988.
- TRIOLA, M. F. **Introdução à estatística**. 7. ed. Rio de Janeiro: LTC (Livro Técnico e Científico E.S.A.), 1999. 410p.

- VEJTORP, M., HOJER-MADSEN, M., HALBERG, P. Enzyme-linked immunosorbent assay for determination of IgM rheumatoid factor. **Scand. J. Rheumatol.**, v. 8, p. 65-70, 1979.
- VIGANÓ, A., PRINCIPI, N., CRUPI, L. *et al.* Elevation of IgE in HIV-infected children and its correlation with the progression of disease. **J. Allergy Clin. Immunol.**, v. 95, p. 627-632, 1995.
- WAALER, E. On the occurrence of a factor in human serum activating the specific agglutination of sheep blood corpuscles. **Acta Pathol. Microbiol. Scand.**, v. 17, p. 172-188, 1940.
- WALKER, S. M., McCURDY, D. K., SHAHAM, B. *et al.* High prevalence of IgA rheumatoid factor in severe polyarticular-onset juvenile rheumatoid arthritis, but not in systemic-onset or pauciarticular-onset disease. **Arthritis Rheum.**, v. 33, n. 2, p. 199-204, 1990a.
- WALKER, S. M., SHAHAM, B., McCURDY, D. K. *et al.* Prevalence and concentration of IgM rheumatoid factor in polyarticular onset disease as compared to systemic or pauciarticular onset disease in active juvenile rheumatoid arthritis as measured by ELISA. **J. Rheumatol.**, v. 17, p. 936-940, 1990b.
- WALLACE, C. A., LEVINSON, J. E. Juvenile rheumatoid arthritis: outcome and treatment for the 1990's. **Rheum. Dis. Clin. North Am.**, v. 17, p. 891-905, 1991.
- WASSERMAN, S. I. Current comment: the mast cell and synovial inflammation: or what's a nice cell like you doing in a joint like this? **Arthritis Rheum.**, v. 27, p. 841, 1984.

- WILLEMS, F. T. C., KLAASSEN DE KORT, C. C. M. ELISA for rheumatoid factor. **Lancet**, v. 1, p. 994-995, 1978.
- WILSON, M. B., NAKANE, P. K. Antibody conjugated to horse - radish peroxidase. In: KANPP, K., NOLUBAR, G. W. (Eds.). **Immunofluorescence and related staining technique**. Amsterdam: Elsevier Norths Holland Beomedical, 1978. p. 215-224.
- WINSKA-WILOCH, H., THOMPSON, K., YOUNG, A. *et al.* IgA and IgM rheumatoid factors as markers of later erosive changes in rheumatoid arthritis. **Scand. J. Rheumatol.**, v. 75 (suppl.), p. 238-243, 1988.
- WOOD, P. N. Nomenclature and classification of arthritis in children. In: MUNTHE, E. (Ed.) **The care of rheumatic children**. Basel: EULAR, 1978. p. 47-50.
- WOO, P., WEDDERBURN, L. R. Juvenile chronic arthritis. **Lancet**, v. 28, n. 351 (9107), p. 969-973, Mar. 1998.
- YULISH, B. S., LIEBERMAN, J. M., NEWMAN, A. J. *et al.* Juvenile rheumatoid arthritis: assessment with MR imaging. **Radiology**, v. 165, p. 149-152, 1987.
- ZIEG, G., LACK, G., HARBECK, R. J. *et al.* In vivo effects of glucocorticoids on IgE production. **J. Allergy Clin. Immunol.**, v. 94, p. 222-230, 1994.
- ZREIN, M., MARCILLAC, G. de, VAN REPENMORTEL, M. H. V. Quantitation of rheumatoid factors by enzyme immunoassay using biotinregulated human IgG. **J. Immunol. Meth.**, v. 87, p. 229-237, 1986.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. Comissão de estudos de documentação. **Normas Brasileiras em Documentação**. Ed. Atual: Rio de Janeiro, 1989.

Anexos

Anexo 1

Resultados clínicos e laboratoriais dos pacientes com ARJ.

Iniciais	Forma inicial	Idade (m)	Sexo	Atividade	VHS	FAN	Latex
E. F.	poli	45	Fem	Não	12	-	-
E. S. G.	poli	139	Fem	Sim	54	-	640
A. M. S.	poli	170	Fem	Sim	36	+	<20 (-)
A. D. C.	poli	197	Fem	Sim	45	+	-
D. A. S.	pauci	217	Masc	Não	2	-	-
M. D. O.	pauci	182	Fem	Não	9	-	-
S.	poli	76	Fem	Sim	56	+	>20000
M. M. O.	sistêmica	81	Fem	Sim	53	-	-
S. N. S.	poli	107	Fem	Sim	43	-	-
T. B. A.	poli	133	Masc	Sim	45	1/200	2560
J. T. B. G.	poli	81	Fem	Sim	43	-	-
S. B.	sistêmico	143	Fem	Não	4	-	-
J. R. S.	poli	83	Fem	Sim	6	+	-
A. T. L.	sistêmico	180	Masc	Sim	42	-	-
G. P. S.	pauci	96	Masc	Não	4	-	-
D. B. S.	pauci	134	Fem	Não	7	+	-
F. F. T.	sistêmica	49	Masc	Não	59	-	-
R. C. S.	sistêmica	256	Fem	Sim	60	-	-
M. R. S.	sistêmica	109	Masc	Não	19	-	-
R. A. R.	sistêmica	135	Masc	Sim	57	-	-
L. H. B.	sistêmica	129	Masc	Não	6	-	-
P. A. R.	sistêmica	172	Fem	Não	28	-	-
A. P. Z.	poli	156	Fem	Não	16	+	-
M. F.	poli	192	Fem	Não	25	-	-
R. K. P.	sistêmico	108	Fem	Não	8	-	-
P. L. M.	poli	172	Masc	Sim	46	-	-
A. C. O.	poli	256	Fem	Não	10	-	-
L. P. T.	pauci	76	Masc	Sim	44	+	-
P. C. M.	pauci	122	Fem	Não	30	+	-
S. A. M.	pauci	196	Masc	Sim	10	-	-
D.	sistêmico	70	Fem	Não	12	-	-
L. C. S.	sistêmica	160	Fem	Não	57	-	-
T. D. B. S.	poli	167	Fem	Sim	7	-	-
M. F. B.	pauci	145	Fem	Não	12	-	-
G. C.	poli	25	Fem	Sim	50	-	-
F. E. R.	sistêmico	81	Masc	Não	10	-	-
D. A. P.	pauci	27	Fem	Sim	55	1/200	-
D. B.	sistêmico	123	Masc	Sim	4	-	-
L. B. B.	sistêmica	64	Fem	Não	10	-	-
M. S. G.	pauci	167	Fem	Sim	8	-	-
M. R. P. S.	sistêmica	273	Masc	Sim	44	-	-
G. M. G.	sistêmico	70	Masc	Não	25	-	-
W. F.	sistêmica	84	Masc	Sim	54	-	-

Em destaque colorido, os pacientes que apresentaram FR-IgE positivos. (continua ...)

(m) 100000

Resultados clínicos e laboratoriais dos pacientes com ARJ. (Continuação)

Iniciais	Forma inicial	Idade (m)	Sexo	Atividade	VHS	FAN	Latex
R. F. N.	sistêmica	63	Masc	Não	53	-	-
R. T.	pauci	152	Fem	Não	3	+	-
R. M.	sistêmica	152	Fem	Sim	36	-	-
M. B. S.	pauci	122	Fem	Sim	46	-	-
T.	pauci	56	Fem	Sim	30	-	-
A. P. P.	sistêmico	55	Fem	Não	13	-	-
L.	pauci	141	Fem	Não	39	-	-
A.	sistêmico	74	Fem	Não	49	-	-
K. S. C.	sistêmico	30	Masc	Sim	42	-	-
A. F. N.	pauci	45	Masc	Não	15	-	-
T. A. O. T.	sistêmica	163	Fem	Sim	15	-	-
A. L. N.	sistêmica	65	Fem	Sim	60	-	-
N. C. L. F.	sistêmica	182	Masc	Sim	45	-	-
S. R. C.	sistêmica	136	Masc	Sim	53	-	-
J. A. N. R.	pauci II	111	Masc	Não	25	-	-
R. R. S.	poli	49	Fem	Não	4	+	-
V. R. C.	sistêmico	177	Fem	Sim	30	-	-
Y. F. F.	pauci	27	Masc	Sim	23	1/300	-
C. S. S.	pauci	114	Fem	Não	13	-	-
S. M. D.	poli	91	Fem	Sim	7	1/800	-
P. C. G.	poli	168	Fem	Sim	12	-	-
R. J. A.	pauci	96	Fem	Não	10	-	-
M. R. T.	poli	58	Fem	Não	32	-	-
T. S.	pauci	147	Fem	Sim	9	-	-
R. A. O. S.	pauci	114	Fem	Não	13	-	-
E. H.	sistêmica	167	Masc	Não	25	-	-
I. G. S.	pauci	111	Fem	Sim	25	-	-
C. H. A. A.	pauci	192	Fem	Sim	14	1/200	-
Al. H. B.	poli	162	Masc	Não	26	-	-
R. A. S. C.	pauci	130	Masc	Não	43	-	-
M. F. S.	sistêmico	118	Masc	Sim	48	-	-
J. R. B.	poli	85	Fem	Sim	18	-	-
J. M.	poli	146	Fem	Sim	22	-	-
J. B. S.	mono	31	Masc	Não	12	+	-
K. K. F. C.	sistêmica	192	Fem	Não	38	-	-
M. M. M.	mono	112	Fem	Sim	70	-	-
V. C. R.	sistêmica	62	Masc	Sim			
J. A.	sistêmica	80	Fem	Sim	14	-	-
C. V.	pauci	193	Masc	Não	19	-	-
W. S. C.	pauci II	153	Masc	Sim	90	-	-
J. M.	poli	185	Fem	Sim	36	+	80
Y. M. O.	sistêmica	154	Fem	Não	6	-	-
P. F. P.	poli	100	Masc	Não	37	-	-
J. C.	sistêmica	197	Fem	Sim	25	+	-
M. L. O.	sistêmica	226	Fem	Sim	59	-	-
J. M. S.	poli	192	Fem	Sim	51	+	>20000
K. C.	sistêmica	87	Fem	Sim	45	-	-
F. R. C.	sistêmica	197	Fem	Sim	88	-	-

Em destaque colorido, os pacientes que apresentaram FR-IgE positivos.

Resultados clínicos e laboratoriais dos pacientes com ARJ.

Iniciais	Classe funcional	Classe radiológica	IgE total	DO IgE	DO cut-off	Índice Elisa
E. F.	I/II	I/II	14,3	137,0	303,0	0,45
E. S. G.	I/II	III/IV	470,8	253,0	304,0	0,83
A. M. S.	I/II	I/II	3873,8	156,5	303,0	0,52
A. D. C.	III/IV	III/IV	3399	122,0	303,0	0,40
D. A. S.	I/II	I/II	12448,6	345,0	304,0	1,13
M. D.O.	I/II	I/II	6190,5	83,5	303,0	0,27
S.	I/II	III/IV	6765,7	388,5	304,0	1,27
M. M. O.	III/IV	III/IV	9955,5	96,5	303,0	0,32
S. N. S.	I/II	III/IV	3200,0	297,0	303,0	0,98
T. B. A.	I/II	III/IV	328,8	107,0	303,0	0,35
J. T. B. G.	I/II	I/II	60,9	98,0	304,0	0,32
S. B.	III/IV	III/IV	677,5	96,5	304,0	0,31
J. R. S.	I/II	III/IV	125,8	106,0	304,0	0,34
A. T. L.	III/IV	III/IV	3564,9	503,5	304,0	1,65
G. P. S.	I/II	I/II	82,5	277,5	304,0	0,91
D. B. S.	I/II	I/II	110,5	329,5	304,0	1,08
F. F. T.	I/II	III/IV	2673,4	106,0	304,0	0,35
R. C. S.	III/IV	III/IV	26,1	117,0	304,0	0,38
M. R. S.	I/II	I/II	3170,3	95,0	304,0	0,31
R. A. R.	I/II	III/IV	12006,5	418,5	304,0	1,37
L. H. B.	I/II	III/IV	5095,6	472,0	304,0	1,55
P. A. R.	I/II	III/IV	167,7	218,0	304,0	0,71
A. P. Z.	I/II	I/II	72,9	76,0	304,0	0,25
M. F.	I/II	III/IV	792,7	250,5	304,0	0,82
R. K. P.	I/II	I/II	288,0	127,0	304,0	0,41
P. L. M.	I/II	III/IV	34,8	164,5	304,0	0,54
A. C. O.	I/II	III/IV	2,3	248,0	304,0	0,81
L. P. T.	I/II	III/IV	213,8	113,5	304,0	0,37
P. C. M.	I/II	I/II	471,5	191,5	304,0	0,63
S. A. M.	I/II	III/IV	867,2	143,5	304,0	0,47
D.	I/II	I/II	81,8	601,5	304,0	1,98
L. C. S.	I/II	III/IV	120,9	66,5	303,0	0,22
T. D. B. S.	I/II	I/II	30,3	66,0	303,0	0,22
M. F. B.	I/II	III/IV	579,6	60,5	303,0	0,20
G. C.	I/II	I/II	531,2	208,0	303,0	0,69
F. E. R.	I/II	I/II	4276,6	65,0	303,0	0,21
D. A. P.	I/II	I/II	900,8	97,0	303,0	0,32
D. B.	I/II	III/IV	2741,1	121,0	303,0	0,40
L. B. B.	I/II	I/II	615,0	97,5	303,0	0,32
M. S. G.	I/II	III/IV	105,7	106,5	303,0	0,35
M. R. P. S.	III/IV	III/IV	9861,2	81,5	303,0	0,27
G. M. G.	I/II	III/IV	8316,1	105,5	303,0	0,35
W. F.	I/II	I/II	1092,4	280,5	223,4	1,25

Em destaque colorido, os pacientes que apresentaram FR-IgE positivos. (continua ...)

Resultados clínicos e laboratoriais dos pacientes com ARJ. (Continuação)

Iniciais	Classe funcional	Classe radiológica	IgE total	DO IgE	DO cut-off	Índice Elisa
R. F. N.	I/II	III/IV	48,3	84,0	303,0	0,28
R. T.	I/II	I/II	112,6	173,0	303,0	0,57
R. M.	I/II	III/IV	56,6	99,0	297,5	0,33
M. B. S.	I/II	III/IV	339,3	150,0	297,5	0,50
T.	I/II	I/II	199,7	93,0	297,5	0,31
A. P. P.	I/II	I/II	8255,4	182,5	297,5	0,61
L.	I/II	I/II	166,4	105,0	297,5	0,35
A.	I/II	I/II	226,6	104,0	297,5	0,35
K. S. C.	I/II	I/II	58,6	168,5	297,5	0,56
A. F. N.	I/II	III/IV	114,4	73,5	297,5	0,25
T. A. O. T.	III/IV	III/IV	378,5	197,0	297,5	0,66
A. L. N.	I/II	III/IV	347,4	83,5	297,5	0,28
N. C. L. F.	III/IV	III/IV	2379,3	90,0	297,5	0,30
S. R. C.	I/II	III/IV	5129,7	424,5	297,5	1,42
J. A. N. R.	I/II	I/II	3665,6	64,5	297,5	0,22
R. R. S.	I/II	III/IV	782,9	65,5	223,4	0,29
V. R. C.	III/IV	III/IV	85,1	72,0	223,4	0,32
Y. F. F.	I/II	I/II	998,6	207,5	223,4	0,93
C. S. S.	I/II	I/II	15435,4	281,5	223,4	1,26
S. M. D.	I/II	I/II	50,7	85,0	223,4	0,38
P. C. G.	I/II	I/II	10,7	83,0	223,4	0,37
R. J. A.	I/II	I/II	244,9	233,0	223,4	1,04
M. R. T.	I/II	I/II	57,6	70,5	223,4	0,31
T. S.	I/II	III/IV	5,9	59,0	231,5	0,25
R. A. O. S.	I/II	III/IV	4755,9	144,5	231,5	0,62
E. H.	III/IV	III/IV	7516,0	83,0	231,5	0,36
I. G. S.	I/II	I/II	11604,3	75,8	231,5	0,33
C. H. A. A.	I/II	III/IV	32,2	79,5	231,5	0,34
A. H. B.	I/II	III/IV	3337,3	93,5	231,5	0,40
R. A. S. C.	I/II	I/II	1650,2	55,5	231,5	0,24
M. F. S.	I/II	I/II	970,3	99,0	231,5	0,43
J. R. B.	I/II	I/II	2342,6	438,0	231,5	1,89
J. M.	III/IV	III/IV	13,9	211,5	231,5	0,91
J. B. S.	I/II	I/II	55,9	493,5	387,0	1,27
K. K. F. C.	I/II	III/IV	333,3	106,0	387,0	0,27
M. M. M.	I/II	III/IV	171,3	94,0	387,0	0,24
V. C. R.	I/II	III/IV	32,4	78,0	336,4	0,23
J. A.	I/II	III/IV	2448,9	70,5	231,5	0,30
C. V.	I/II	I/II	4517,6	98,5	387,0	0,25
W. S. C.	I/II	I/II	8581,1	171,0	387,0	0,44
J. M.	I/II	I/II	2443,2	171,0	336,4	0,51
Y. M. O.	I/II	I/II	112,7	68,0	223,4	0,30
P. F. P.	I/II	I/II	14,6	75,0	223,4	0,33
J. C.	III/IV	III/IV	490,9	167,0	223,4	0,75
M. L. O.	III/IV	III/IV	1304,2	292,5	223,4	1,31
J. M. S.	I/II	III/IV	319,7	478,5	223,4	2,14
K. C.	I/II	III/IV	627,3	187,0	336,4	0,55
F. R. C.	I/II	I/II	9394,9	212,5	336,4	0,63

Em destaque colorido, os pacientes que apresentaram FR-IgE positivos.

Anexo 2

Resultados clínicos e laboratoriais dos controles.

Iniciais	Sexo	Idade (m)	Látex	IgE Total (U/ml)	DO	DO cut-off	DO/DO cut-off
J. V. M.	Fem	135	-	132,9	79,0	304,0	0,26
A. Jr. M. S.	Masc	69	-	59,1	100,0	304,0	0,33
A. S. Jr.	Masc	36	-	1482,8	117,0	304,0	0,38
A. P. R.	Fem	93	-	1625,4	119,0	304,0	0,39
R. S. L. Jr.	Masc	27	-	15,6	131,5	304,0	0,43
R. C. L.	Fem	88	-	3830,8	215,0	304,0	0,71
P. B. A.	Fem	60	-	1165,4	231,0	304,0	0,76
A. A. P. T.	Fem	125	-	1798,2	189,5	304,0	0,62
A. C. P. T.	Fem	29	-	287,6	242,5	304,0	0,79
W. P. V.	Masc	75	-	1355,9	77,5	304,0	0,25
W. V. F.	Masc	8	-	8,0	95,5	304,0	0,31
M. M. G.	Masc	89	-	476,5	67,0	304,0	0,22
G. R. R.	Fem	100	-	86,1	139,5	223,4	0,62
J. P. M.	Masc	25	-	566,3	161,0	223,4	0,72
J. R. A. J.	Fem	72	-	249,9	224,0	231,5	0,96
R. N. D.	Fem	38	-	93,0	95,5	231,5	0,41
S. A. F.	Fem	58	-	109,0	73,0	231,5	0,31
M. A. S.	Fem	35	-	26,5	92,0	231,5	0,39
M. V. S.	Masc	84	-	110,8	104,0	231,5	0,45
G. A. S.	Masc	51	-	89,2	157,5	387,0	0,41
L. M. M.	Fem	136	-	134,5	117,0	387,0	0,30
A. P. A.	Fem	120	-	53,4	171,5	387,0	0,44
A. L. B.	Fem	31	-	39,6	129,5	387,0	0,33
R. R. L. C.	Masc	132	-	20,7	351,0	387,	0,91
M. R. D. A.	Fem	14	-	42,2	130,0	3870	0,33
L. D. L.	Masc	12	-	76,3	266,0	387,0	0,69
L. A. M. G.	Masc	25	-	533,1	926,0	387,0	2,40
J. R. S.	Masc	118	-	337,9	82,0	387,0	0,21
W. E. C. S.	Masc	20	-	421,8	330,0	387,0	0,85
R. K. M.	Fem	49	-	62,3	390,0	387,0	1,00
J. C. S.	Fem	35	-	18,4	183,5	387,0	0,47
M. R. S.	Masc	44	-	10,8	118,0	387,0	0,30
R. F. O.	Masc	29	-	131,6	506,0	387,0	1,30
H. Y. G. S.	Masc	47	-	17,9	161,5	387,0	0,42
K. K. S. P.	Fem	86	-	273,8	194,0	387,0	0,50
E. S. L.	Masc	74	-	178,2	222,5	387,0	0,57
E. F. A.	Fem	146	-	214,8	101,5	387,0	0,26
M. A. P.	Masc	33	-	16,8	123,0	387,0	0,32
T. C. O.	Fem	74	-	155,4	902,0	387,0	2,33
A. K. B. D.	Fem	25	-	13,8	69,0	387,0	0,18
T. C. C.	Fem	126	-	49,2	323,0	387,0	0,83
J. C. S.	Fem	70	-	45,9	183,5	387,0	0,48
P. P.	Fem	139	-	21,1	239,5	387,0	0,62
A. C. O.	Fem	29	-	142,2	670,0	387,0	1,73
B. A. O.	Masc	116	-	490,0	65,0	387,0	0,17

Em destaque colorido, os controles que apresentaram FR-IgE positivos.

Anexo 3

Comissão de Ética Médica



FAEPU - Fundação de Assistência, Estudo e Pesquisa de Uberlândia

Hospital de Clínicas - Comissão de Ética Médica - Fax: 232-1592

Av. Pará, 1.720, Campus Umuarama - Uberlândia/MG - 38.405-382

MI 00 /97 COMISSÃO DE ÉTICA MÉDICA

Uberlândia, 17 de abril de 1997

Exmo Sr.
 Prof. Carlos Henrique Martins da Silva
 Departamento de Pediatria

Prezado Professor,

A Comissão de Ética Médica, analisando o trabalho intitulado "FATOR REUMATÓIDE IgE NA ARTRITE REUMATÓIDE JUVENIL", é de parecer favorável a realização do mesmo, desde que sejam seguidas as normas da Declaração de Helsinque (Termo de aceitação de participação de pesquisa pelos pacientes).

Sem mais no presente momento, somos,

Atenciosamente,

Prof. Melicégenes Ribeiro Ambrósio
 Presidente da Comissão

Prof. Luiz Roberto S. Almeida
 Membro da Comissão

Prof. Ibrahim El'Debs
 Membro da Comissão

Prof. Olair Alves de Queiróz
 Membro da Comissão



FAEPU - Fundação de Assistência, Estudo e Pesquisa de Uberlândia

Hospital de Clínicas - Comissão de Ética Médica - Fax: 232-1592

Av. Pará, 1.720, Campus Umuarama - Uberlândia/MG - 38.405-382

Uberlândia, 28 de abril de 1997

Exmo Sr.
Prof. Carlos Henrique Martins da Silva
Departamento de Pediatria

Prezado Professor,

Informamos que, após analisar seu trabalho intitulado "FATOR REUMATÓIDE IgE NA ARTRITE REUMATÓIDE JUVENIL", a Comissão de Ética Médica considerou-o aprovado.

Sem mais no presente momento, somos,

Atenciosamente,

Prof. Melicégenes Ribeiro Ambrósio
Presidente da Comissão

Anexo 4

Protocolo

ISOTIPOS DO FATOR REUMATÓIDE NA ARTRITE REUMATÓIDE JUVENIL
PROTOCOLO No.: _____

Nome: _____ Rg: _____

Data nasc.: _____ Cor: _____ Data 1ª. cons.: _____ Serviço: _____

Endereço: _____ Cidade: _____

Data do início da doença: _____ Forma início: _____ Evol.: _____

HISTÓRICO DE ALERGIA:

	Paciente	Irmãos	Pais
ASMA			
RINITE			
DERMATITE			
URTICÁRIA			
ALIMENTAR			

Febre		Hb	
rash reumatóide		leucócitos	
adenomegalia		plaquetas	
hepatomegalia		VHS	
esplenomegalia		proteína-C-reativa	
pericardite		alfa-1-glico	
miocardite		albumina	
pleurite		alfa-2	
uveíte		gamaglobulina	
vasculite		fator reumatóide	
classe funcional		fator antinúcleo	
classe radiológica		IgA - IgG IgM	
atividade		IgE	
rigidez matinal		PPF	
entesite		Oftalmo	
		ECO	
articulações com atividade		articulações envolvidas	
no. total de articulações com atividade		no. total de articulações envolvidas	
medicações nos últimos 3 meses			
raio-x articulações			
Fator reumatóide			

Anexo 5

Declaração de consentimento



Universidade Federal de Uberlândia
Centro de Ciências Biomédicas
Departamento de Pediatria

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO

Declaro que consinto a coleta de 5ml de amostra de sangue periférico de meu (minha) filho (a)....., RG-HC..... para fins de pesquisa científica autorizada pela Comissão de Ética Médica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia - *“Isotipos de fatores reumatóides em crianças com artrite reumatóide juvenil”*.

Assinatura

Nome: _____

Uberlândia-MG. / /

FU-00010285-0