



## ARTIGO ORIGINAL

# Height and sexual maturation in girls with juvenile idiopathic arthritis<sup>☆</sup>



Sandra Helena Machado <sup>a,b,\*</sup>, Ricardo M. Xavier <sup>b,c</sup>, Priscila S. Lora <sup>d</sup>,  
Luciana M. Kurtz Gonçalves <sup>e</sup>, Luciane R. Trindade <sup>d</sup> e Paulo José C. Marostica <sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>b</sup> Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>c</sup> Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>d</sup> Universidade do Vale do Rio dos Sinos (UNISINOS), São Leopoldo, RS, Brasil

<sup>e</sup> Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUC-RS), Porto Alegre, RS, Brasil

Recebido em 10 de abril de 2018; aceito em 23 de julho de 2018

### KEYWORDS

Juvenile idiopathic arthritis;  
Puberty;  
Height;  
Menarche

### Abstract

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

**Methods:** This cross-sectional study involved 44 girls with juvenile idiopathic arthritis, diagnosed according to the International League of Associations for Rheumatology criteria, and 59 healthy controls aged between 8 and 18 (incomplete) years with no comorbid chronic diseases. Demographic data were collected from all participants, and disease and treatment variables were compiled for the patient group. Anthropometric measurements were converted into Z-scores based on World Health Organization standards. Sexual maturation was classified according to Tanner stages.

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

DOI se refere ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2018.07.015>

<sup>☆</sup> Como citar este artigo: Machado SH, Xavier RM, Lora PS, Gonçalves LM, Trindade LR, Marostica PJ. Height and sexual maturation in girls with juvenile idiopathic arthritis. J Pediatr (Rio J). 2020;96:100–7.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [shmpoa@terra.com.br](mailto:shmpoa@terra.com.br) (S.H. Machado).

**PALAVRAS-CHAVE**

Artrite idiopática  
juvenil;  
Puberdade;  
Estatura;  
Menarca

**Conclusion:** These findings suggest that even six months after the suspension of glucocorticoid treatment, children with polyarticular/systemic juvenile idiopathic arthritis subtypes are still susceptible to low height and delayed puberty.

© 2019 Published by Elsevier Editora Ltda. on behalf of Sociedade Brasileira de Pediatria. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Estatura e maturação sexual em meninas com artrite idiopática juvenil****Resumo**

**Objetivo:** Avaliar a estatura, maturação sexual e a diferença entre a estatura final e a esperada em meninas com artrite idiopática juvenil (AIJ) sem tratamento com glicocorticoides por pelo menos seis meses, em comparação com um grupo de meninas saudáveis.

**Métodos:** Este estudo transversal avaliou 44 meninas com artrite idiopática juvenil, diagnosticadas de acordo com os critérios da *International League of Associations for Rheumatology* e 59 controles saudáveis, entre oito e 18 anos (incompletos) sem comorbidades por doenças crônicas. Os dados demográficos foram coletados de todos os participantes e as variáveis de doença e tratamento foram compiladas para o grupo de pacientes. As medidas antropométricas foram convertidas em escores-z com base nos padrões da Organização Mundial da Saúde. A maturação sexual foi classificada de acordo com os estágios de Tanner.

**Resultados:** Índice de massa corporal e escores-z de estatura foram menores em meninas com artrite idiopática juvenil em comparação com os participantes-controle. Esses valores diferiram significativamente no estágio II de Tanner. Três (6,8%) meninas com artrite idiopática juvenil tinham escores-z de estatura para idade < -2 (baixa estatura). Meninas com artrite idiopática juvenil poliarticular e doses cumulativas de glicocorticoides foram significativamente mais propensas a apresentar baixa estatura. A porcentagem de meninas pré-púberes no grupo artrite idiopática juvenil foi significativamente maior do que a observada no grupo controle ( $p = 0,012$ ). A idade da menarca, a estatura adulta e a diferença entre a estatura real e a esperada não diferiram entre os grupos.

**Conclusão:** Esses achados sugerem que, mesmo após seis meses da suspensão do tratamento com glicocorticoides, as crianças com os subtipos poliarticular/sistêmico de AIJ ainda são suscetíveis a baixa estatura e atraso na puberdade.

© 2019 Publicado por Elsevier Editora Ltda. em nome de Sociedade Brasileira de Pediatria. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Introdução**

A artrite idiopática juvenil (AIJ) compreende um grupo heterogêneo de doenças com início antes dos 16 anos e inflamação articular como uma característica principal.<sup>1</sup> É uma doença crônica, inflamatória e progressiva mediada por citocinas – interleucina 6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) e interleucina 1 beta (IL-1 $\beta$ ) – produzidas durante o processo inflamatório e que podem afetar vários sistemas do corpo.<sup>1-3</sup>

A etiologia do retardo do crescimento em crianças com AIJ é multifatorial e fortemente associada à atividade inflamatória prolongada, uma vez que as citocinas pró-inflamatórias, principalmente a IL-6, reduzem a secreção hipofisária do hormônio do crescimento e atuam diretamente na placa de crescimento dos ossos longos.<sup>4-6</sup> Outros fatores, como desnutrição e tratamento com glicocorticoides, também podem estar implicados nesse fenômeno.<sup>7,8</sup> Segundo a literatura, a incidência de distúrbio de crescimento, isto é, estatura para idade abaixo do 3º percentil ou < -2 DP, varia de 10 a 40% em pacientes com AIJ e é mais grave naqueles com acometimento poliarticular ou formas

sistêmicas da doença, bem como em crianças com danos articulares mais graves.<sup>9-11</sup>

Alguns estudos recentes descobriram que, dois ou três anos após o controle da atividade da doença e a suspensão do tratamento com glicocorticoides, alguns pacientes podem restaurar seu potencial genético de crescimento e quase atingir sua estatura final esperada.<sup>11-13</sup> Sabe-se que altos níveis de glicocorticoides inibem o crescimento ósseo longitudinal, agem diretamente na placa de crescimento; no entanto, isso também pode atrasar a senescência da placa de crescimento e diminuir a proliferação de condrocitos, o que pode explicar o fenômeno de retomada de crescimento (*catch-up*) após a suspensão do tratamento.<sup>14,15</sup>

As doenças crônicas na infância podem retardar a puberdade, especialmente se elas têm um início pré-puberal ou são tão prolongadas e graves que levam à desnutrição crônica e intensa.<sup>15,16</sup>

Atraso puberal pode ser definido como a falta de desenvolvimento puberal em uma idade de dois desvios-padrão acima da média, o que corresponde a 13 anos para as meninas (o desenvolvimento das mamas é o primeiro sinal).<sup>16-19</sup>

Os objetivos deste estudo foram avaliar a estatura e a maturação sexual em meninas com AIJ, sem tratamento com glicocorticoides por pelo menos seis meses, em comparação com um grupo de meninas saudáveis, bem como analisar a diferença entre a estatura final e a esperada em meninas com AIJ e indivíduos-controle com mais de dois anos pós-menarca.

## Método

Este é um estudo transversal, feito entre agosto de 2013 e julho de 2015, que envolveu pacientes dos Departamentos de Reumatologia Pediátrica do Hospital. Dois grupos de participantes foram recrutados: um composto por meninas com AIJ e um grupo controle de meninas saudáveis. Todos os participantes tinham entre sete e 18 anos (incompletos) e não receberam tratamento com glicocorticoides nos seis meses anteriores ao estudo. Os pacientes com AIJ foram classificados de acordo com as diretrizes<sup>1</sup> do ILAR (2001) e tinham sido diagnosticados havia pelo menos um ano. Participantes com alguma doença crônica além da artrite foram excluídos do estudo.

## Avaliação clínica

Após o consentimento por escrito ter sido obtido dos participantes e/ou responsáveis, os seguintes dados epidemiológicos foram coletados de pacientes e controles: idade, anos de estudo, idade da menarca (se aplicável), idade materna, estatura materna e paterna e idade de menarca materna.

No grupo AIJ, dados adicionais foram coletados em relação ao histórico médico atual e passado dos pacientes (subtipo de AIJ, idade de início da doença, data do diagnóstico, medicamentos usados, medicação atual e dosagem). A atividade da doença e as doses cumulativas de glicocorticoide e metotrexato também foram medidas.

## Atividade da AIJ

A atividade da AIJ foi mensurada pelo *Disease Activity Score* (DAS28) desenvolvido por Prevoo (1995),<sup>20</sup> que avalia os seguintes parâmetros: contagens de 28 articulações que medem as articulações doloridas e edemaciadas, testes laboratoriais de atividade inflamatória (PCR ou taxa de sedimentação de eritrócitos) e estado de saúde geral (escala visual analógica de 10 cm). Estes escores são então usados para classificar a atividade da doença como leve (DAS28  $\leq$  3,2), moderada (3,2-5,1) ou alta ( $>$  5,1). Escores abaixo de 2,6 são indicativos de remissão.

## Dose cumulativa de glicocorticoide

Essa variável foi calculada como a soma total de doses diárias de glicocorticoides recebidas pelo paciente durante o tratamento, de acordo com os registros médicos eletrônicos. O valor foi ajustado para a área de superfície corporal.

## Dose cumulativa de metotrexato

Isso foi calculado com base na dose semanal de metotrexato recebida por cada paciente (via oral ou parenteral), de acordo com os registros médicos eletrônicos.

Os pacientes com AIJ foram divididos em dois grupos, de acordo com o número de articulações afetadas. Aqueles com quatro ou menos articulações afetadas foram classificados no grupo da doença oligoarticular, enquanto aqueles com cinco ou mais articulações envolvidas foram classificados como portadores de artrite poliarticular. Pacientes com AIJ sistêmica que evoluiu para doença poliarticular foram incluídos neste grupo.

## Avaliação antropométrica

Todas as medidas antropométricas foram coletadas pelo mesmo investigador (SHM) e avaliadas com base nas diretrizes da OMS. Os pacientes foram pesados em balança eletrônica (Filizola®, Porto Alegre, BR) com precisão de 0,1 g, com capacidade máxima de 150 kg, descalços e vestiam um uniforme hospitalar padronizado. A estatura foi medida com um estadiômetro acoplado à balança, com precisão de 0,1 cm e comprimento máximo de 200 cm. Cada indivíduo foi testado descalço, com os pés juntos e os calcanhares contra a parede. As medidas de estatura foram arredondadas para os 0,5 cm mais próximos. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado com a divisão da massa corporal em kg pela estatura em m<sup>2</sup>. Esse valor foi então convertido em escores-z ajustados por idade.

A estatura final foi medida em todas as meninas que tinham pelo menos dois anos pós-menarca e estavam em estágios de Tanner IV ou V. A estatura-alvo foi estimada com a seguinte fórmula: estatura da mãe (medida) + estatura do pai (relatada) - 13/2 cm. Calculamos o  $\Delta$  estatura-alvo (pai/mã), que é a diferença entre a estatura final do sujeito e a estatura-alvo esperada.

## Estadiamento puberal

Os estágios puberais foram determinados por inspeção visual, com os critérios de Tanner,<sup>21</sup> definidos da seguinte forma: estágio I - ausência de broto mamário ou pelos pubianos; estágio II - broto mamário presente, pequena quantidade de pelos longos e finos, com leve pigmentação na genitália; estágio III - a mama fica mais elevada, os pelos pubianos tornam-se mais grossos e crespos; estágio IV - projeção da aréola e papila a partir da mama, qualidade de pelos pubianos semelhante à de adultos; estágio V - a mama atinge o tamanho final do adulto, os pelos pubianos assemelham-se ao adulto em quantidade e tipo. Todas as meninas foram examinadas sozinhas ou na presença de suas mães, de acordo com suas preferências de privacidade. Os estágios puberais foram determinados com base no desenvolvimento das mamas e dos pelos pubianos. No entanto, quando esses dois diferiram, o estadiamento foi baseado apenas no desenvolvimento da mama, uma vez que a telarca tende a estar mais intimamente associada à produção de hormônios sexuais.<sup>19</sup>

Os pacientes foram então classificados de acordo com a maturação puberal como pré-púbere (TI), púbere (TII e TIII)

**Tabela 1** Características da amostra

Variáveis	Pacientes (n = 44) Média ± DP	Participantes-controle (n = 59) Média ± DP	p
<i>Características demográficas</i>			
Idade (anos)	11,6 ± 3,1	12,2 ± 2,9	0,298
Idade materna (anos)	40,6 ± 7,3	42,7 ± 5,2	0,109
Anos de estudo	5,93 ± 2,62	6,91 ± 2,75	0,079
Idade materna na menarca (anos)	12,3 ± 1,5	12,2 ± 1,7	0,829
<i>Dados nutricionais</i>			
Estatura materna (cm)	161,2 ± 5,8	160,9 ± 6,5	0,830
Estatura alvo (pai/mãe)	159,7 ± 5,2	160,6 ± 6,2	0,476
IMC z-escore	0,27 ± 1,30	0,83 ± 1,25	0,032
Peso/estatura z-escore	0,80 ± 1,36	1,31 ± 1,04	0,331
Estatura/idade z-escore	-0,12 ± 1,20	0,36 ± 1,11	0,041
Idade óssea z-escore	-0,91 ± 2,75	-1,11 ± 1,85	0,750
<i>Estágio puberal - n (%)</i>			
Pré-puberal	16 (36,4)	7 (11,9)	0,012
Puberal	13 (29,5)	22 (37,3)	
Pós-puberal	15 (34,1)	30 (50,8)	
<i>Tanner - n (%)</i>			
T1	16 (36,4)	7 (11,9)	0,051
T2	8 (18,2)	11 (18,6)	
T3	6 (13,6)	11 (18,6)	
T4	6 (13,6)	11 (18,6)	
T5	8 (18,2)	19 (32,2)	

DP, desvio-padrão.

e pós-púbere (TIV e TV). A idade da primeira menstruação também foi coletada de todas as participantes e de suas mães.

### Análise bioquímica

Amostras para análises bioquímicas foram coletadas de todos os pacientes com AIJ após um jejum de oito horas. A atividade inflamatória foi determinada com base nos níveis de proteína C-reativa (PCR), medida por turbidimetria (valores de referência < 3,0 mg/L) e velocidade de hemossedimentação (VHS), avaliada pelo método de Westergren (valor de referência: 0 a 10 mm/h).

### Análise estatística

As variáveis quantitativas foram descritas como média e desvio-padrão, ou mediana e intervalo interquartil. Variáveis categóricas foram descritas como frequências absolutas e relativas. As médias dos grupos foram comparadas com o teste *t* de Student para amostras independentes. As variáveis assimétricas foram analisadas pelo teste U de Mann-Whitney. As porcentagens foram comparadas pelos testes qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher. A associação entre variáveis contínuas e ordinais foi analisada pelos coeficientes de correlação de Pearson ou Spearman. Potenciais confundidores foram selecionados com base na literatura atual ou na presença de correlações significativas em 0,2. Essas variáveis foram controladas com modelos

de regressão linear. A significância foi estabelecida em 5% ( $p \leq 0,05$ ) e todas as análises foram feitas com o *software* SPSS (IBM SPSS Estatística para Windows, Versão 21.0. NY, EUA).

### Questões éticas

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital e registrado no Departamento de Pós-Graduação e Pesquisa do Hospital sob o número 13-0324.

### Resultados

A amostra incluiu 44 meninas com AIJ e 59 controles saudáveis. Os grupos não diferiram em termos de idade, idade materna, estatura média dos pais, idade materna na primeira menstruação e número de anos de estudo (tabela 1).

Meninas com AIJ apresentaram menor z-escore do IMC do que as do grupo controle. Nove (20,4%) meninas no grupo AIJ e quatro (6,7%) controles tiveram um z-escore < -1. Nenhuma das meninas da amostra foi considerada como tendo baixo peso (z-escore do IMC < -2) de acordo com os padrões da OMS (tabela 1).

Quanto à estatura, nove (20,4%) meninas com AIJ e cinco (8,4%) controles tiveram z-escore de estatura para idade < -1, enquanto três (6,8%) meninas com AIJ e uma (1,6%) do grupo controle apresentaram um z-escore < -2. As diferenças entre os grupos nos z-escores de estatura para idade diferiram apenas no estágio II de Tanner

**Tabela 2** Média da idade ( $\pm$  desvio-padrão), em anos, dos participantes em cada estágio de Tanner e puberal, por grupo

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

DP, desvio-padrão.

**Tabela 3** Comparação dos parâmetros de crescimento pré e pós-menarca entre os grupos

Variáveis	Pacientes (n = 44) Média $\pm$ DP	Participantes controle (n = 59) Média $\pm$ DP	p
<i>Menarca - n(%)</i>	17 (38,6)	37 (62,7)	0,026
<i>Idade na menarca (anos)</i>	12,2 $\pm$ 1,51	11,5 $\pm$ 1,24	0,066
<i>Menarca &gt; 2 anos - n (%)</i>	13/17 (76,5)	22/37 (59,5)	0,363
$\Delta$ estatura-alvo (pai/mãe) <sup>a</sup>	-3,15 $\pm$ 7,87 (n = 8)	1,31 $\pm$ 5,44 (n = 16)	0,117
<i>Dados nutricionais</i>			
IMC z-escore	-0,10 $\pm$ 1,29	0,92 $\pm$ 1,19	0,007
Estatura/idade z-escore	-0,14 $\pm$ 1,24	0,27 $\pm$ 1,17	0,253
Idade óssea z-escore	-1,53 $\pm$ 4,29	-1,42 $\pm$ 2,17	0,928

DP, desvio-padrão; IMC, índice de massa corporal.

<sup>a</sup>  $\Delta$  estatura-alvo (pai/mãe) = estatura final do indivíduo - estatura-alvo.

(-0,51  $\pm$  1,39 nos pacientes vs. 0,80  $\pm$  1,10 nos controles; p = 0,034), embora em todos os estágios as meninas do grupo controle tendessem a ser mais altas do que aquelas com JIA.

Embora a porcentagem de meninas em cada estágio de Tanner não tenha diferido entre os grupos (tabela 1), a proporção de meninas pré-púberes no grupo AIJ foi significativamente maior do que a observada nos participantes do grupo controle (tabela 1). No entanto, a média da idade em cada estágio de Tanner não diferiu entre os grupos (tabela 2).

Diferenças significativas foram observadas no número de meninas que tiveram a menarca nos grupos de AIJ e controle. Embora as meninas com AIJ tendessem a atingir a menarca em uma idade maior do que a das participantes do grupo controle, essa diferença não foi estatisticamente significativa. A comparação das características antropométricas entre as meninas pós-menarca em cada grupo é mostrada na tabela 3.

A distribuição dos participantes de acordo com os subtipos de AIJ revelou que 21 (47,7%) meninas apresentavam doença oligoarticular, enquanto 23 (52,3%) apresentavam poliartrite. As características de cada subgrupo de pacientes estão descritas na tabela 4. Vinte e três (52,3%) meninas com AIJ estavam em remissão (DAS-28 < 2,6), enquanto 10 (22,7%) tinham atividade de doença leve (DAS 2,6-3,6).

Apenas uma das nove (20,4%) pacientes tratadas com terapia imunobiológica apresentou AIJ oligoarticular (tabela 4).

A dose cumulativa de glicocorticoides e metotrexato foi inversamente associada aos z-escores de estatura para idade em meninas com poliartrite e AIJ sistêmica. A associação entre os z-escores de estatura para idade, AIJ poliarticular e a dose cumulativa de glicocorticoide permaneceu significativa após ajustes em um modelo multivariado. No entanto, os z-escores de estatura para idade não foram associados à duração do tratamento com glicocorticoide (r = 0,108; p = 0,538) ou aos z-escores de idade óssea (r = -0,176; p = 0,195).

## Discussão

Neste estudo transversal, um grupo de meninas com AIJ foi comparado com participantes saudáveis com características semelhantes. Selecionamos uma amostra exclusivamente feminina para facilitar uma avaliação uniforme da estatura e da puberdade, eliminar a variabilidade gerada pelas diferenças de sexo nas taxas de estatura e desenvolvimento puberal. O estudo de pacientes que não haviam recebido glicocorticoides por pelo menos seis meses nos permitiu avaliar quaisquer efeitos persistentes do tratamento na altura e

Tabela 4 Comparação entre subtipos de artrite idiopática juvenil

Variáveis	Oligoarticular (n = 21; 47,7%) Md (P25-P75)	Poliarticular + sistêmica (n = 23; 52,3%) Md (P25-P75)	p
Idade de início da doença (meses)	42 (24 – 64)	48 (24 – 84)	0,541
Duração da doença (meses)	96 (54 – 120)	95 (72 – 123)	0,573
DAS-28 – média ± DP	2,14 ± 1,03	2,50 ± 1,05	0,253
VHS	8 (2-18,5)	10 (4 – 25)	0,508
PCR	4 (4-5)	4 (4-10)	0,263
IGF1	429 (229 – 542)	288 (190 – 447)	0,311
Dose cumulativa de glicocorticoide (g)	0,75 (0,41 – 1,21)	3,45 (0,94 – 4,89)	0,002
Dose cumulativa ajustada de glicocorticoide para ASC (g/m <sup>2</sup> )	0,54 (0,30-0,94)	2,41 (0,97-3,64)	0,001
Dose cumulativa de metotrexato (g)	2,74 (0,58 – 3,89)	4,59 (2,75 – 6,70)	0,010
IMC z-escore – média ± DP	0,37 ± 1,07	0,19 ± 1,50	0,664
Estatura/idade z-escore – média ± DP	0,48 ± 1,01	-0,64 ± 1,12	0,001
Idade óssea z-escore – média ± DP	-1,13 ± 0,76	-0,84 ± 3,19	0,831

ASC, área de superfície corporal; DAS-28, escore de atividade da doença; DP, desvio-padrão; IMC, índice de massa corporal; PCR, proteína C-reativa; VHS, velocidade de hemossedimentação.

maturação sexual. A maioria dos estudos de AIJ avalia pacientes que ainda recebem tratamento ou cujo tratamento foi suspenso por um período não especificado. Ao permitir um período de *washout*, impedimos que as crianças com potencial de retomada de crescimento (*catch-up*) fossem classificadas como tendo baixa estatura. Isso garantiu que essa categoria incluísse apenas pacientes com deficiências mais graves de crescimento.

Neste estudo, embora a atividade da doença tenha sido adequadamente controlada na amostra de AIJ e as pacientes não tivessem recebido tratamento com glicocorticoides por pelo menos seis meses, seu IMC e sua estatura ainda eram inferiores aos dos participantes-controle. Baixa estatura e IMC foram associados com AIJ poliarticular e maior dose cumulativa de glicocorticoides.

Embora todas as pacientes tivessem peso normal, as meninas com AIJ eram mais magras e 20% delas tinham z-escores do IMC < -1. Vários estudos demonstraram a presença de comprometimento do estado nutricional em pacientes com AIJ, principalmente naqueles com maior atividade da doença,<sup>11,22</sup> doença poliarticular ou oligoarticular estendida e com idade menor.<sup>23</sup>

Em 2006, um estudo feito em uma amostra de 116 crianças de ambos os sexos com AIJ encontrou que 16% dos participantes tinham valores de IMC abaixo do 5º percentil e que esse fenômeno era especialmente pronunciado em pacientes com doença poliarticular.<sup>24</sup> No estudo em questão, 56,9% da amostra apresentavam doença ativa e aqueles com poliartrite tinham duração da doença de 4,5 anos (3,0-6,6). No presente estudo, os pacientes com AIJ eram mais baixos do que os participantes do grupo controle. Dos pacientes com AIJ, 18% tinham z-escores de altura < -1 e 6% tinham z-escore < -2. Esses valores são inferiores aos observados na investigação supracitada. Embora essa discrepância possa estar associada aos nossos critérios de inclusão, acreditamos que seja mais provavelmente atribuível ao aumento da atenção às questões nutricionais na amostra e à presença de doença controlada, já que 74,9%

dos participantes estavam em remissão ou apresentavam apenas atividade leve da doença.

Embora as meninas com AIJ apresentassem tendência a serem mais baixas em estatura do que as participantes-controle em todas as fases da puberdade, essa diferença foi significativa apenas nas meninas TII, isto é, por volta do início do estirão de crescimento puberal. Com relação ao subtipo de AIJ, as meninas com doença poliarticular eram de menor estatura do que aquelas com oligoartrite. Curiosamente, a estatura foi significativamente associada à dose cumulativa de glicocorticoides, mas não à duração do tratamento. A menor estatura não foi associada à idade de início da doença ou atividade da doença.

A incidência de baixa estatura em crianças com AIJ tem sido uma preocupação crescente nos últimos anos, pois pode levar a problemas psicológicos na adolescência e na idade adulta. Estudos longitudinais de crescimento em crianças com AIJ encontraram baixa estatura em 10 a 20% dos pacientes, depende da população estudada e do método de avaliação. Os fatores associados à baixa estatura nessas crianças são doença poliarticular ou sistêmica, atividade persistente da doença e administração de altas doses ou tratamento prolongado com glicocorticoides.<sup>7,11,12,25</sup>

Liem et al.<sup>12</sup> verificaram que uma diminuição de mais de 2 DP em z-escores de estatura para idade já era aparente dois anos após o início da doença em pacientes com AIJ e Souza et al.,<sup>7</sup> que avaliaram as taxas de crescimento e sua associação com a IL-6, encontraram que 25,3% da amostra apresentavam diminuição das taxas de crescimento e 60% apresentavam níveis elevados de IL-6.

No presente estudo, a prevalência de baixa estatura foi de 6%, inferior à relatada na literatura, provavelmente pela exclusão de pacientes com exposição recente a glicocorticoides. Em um estudo longitudinal de crianças pré-púberes tratadas com glicocorticoides, Saha et al.<sup>26</sup> encontraram crescimento reduzido durante o primeiro ano de tratamento, mas identificaram retomada de crescimento (*catch-up*) após a estabilização da doença. O autor

concluiu que a melhoria do curso da doença, menores doses de glicocorticoides e monitoramento do crescimento podem contribuir para a recuperação dos déficits de crescimento.

Uma importante limitação do presente estudo é o seu desenho transversal, que não permite analisar o cálculo da velocidade de crescimento entre as consultas e o comprometimento do crescimento ao longo do tempo.

Não foram identificadas diferenças na atividade da doença ou marcadores inflamatórios nos diferentes subtipos de AIJ. Nossos critérios de inclusão podem ser responsáveis por esses achados, uma vez que excluímos pacientes com uso atual ou recente de glicocorticoides. Nossos achados sugerem que a AIJ poliarticular pode representar uma forma mais grave da doença, uma vez que seu tratamento requer maiores doses cumulativas de glicocorticoides e metotrexato. Essa conclusão sobre a gravidade da poliartrite está de acordo com a literatura atual.<sup>11,12,22,26</sup>

Unlawska et al.<sup>13</sup> encontraram uma prevalência de baixa estatura de 4,6% em uma amostra de crianças com AIJ. Baixa estatura foi associada com AIJ poliarticular, gravidade da doença e necessidade de doses mais altas e tratamento mais prolongado com glicocorticoides.

A estatura adulta é determinada pelo potencial genético e pode ser estimada com base na altura dos pais. Aproximadamente 95% das meninas atingem a altura adulta dentro de dois anos após a menarca.<sup>27</sup> Neste estudo, a altura adulta real e a esperada não diferiram entre os grupos. A estatura da participante e a materna não diferiram entre os grupos, embora as meninas com AIJ tenham apresentado um tendência a z-escores de estatura adulta mais baixos do que as participantes-controle. A ausência de diferenças entre os grupos pode ser parcialmente explicada pelo pequeno tamanho de nossa amostra.

Com base na estatura média obtida nos grupos AIJ e controle neste estudo ( $-0,14 \pm 1,24$  versus  $0,27 \pm 1,17$ , respectivamente) e com o uso de  $\alpha = 0,05$  e  $\beta = 0,10$ , estimou-se que para confirmar a significância da tendência apresentada entre os grupos (valor de  $p < 0,05$ ), 80 pacientes seriam necessários em cada grupo.

O controle da atividade da doença antes do fechamento epifisário, especialmente em pacientes com doença poliarticular, pode estar associado à recuperação do crescimento, embora em ritmo mais lento. Em um estudo com 24 pacientes com AIJ sistêmica, Simon et al.<sup>11</sup> relataram um decréscimo de  $-2,7 \pm 1,5$  em z-escores de estatura para idade durante o tratamento com glicocorticoide, mas identificaram retomada de crescimento (*catch-up*) em 70% dos indivíduos após suspensão do tratamento com prednisona.

Atividade inflamatória persistente, baixo peso e tratamento com glicocorticoides podem resultar em baixos níveis de IgF-1, que causam alterações na secreção de hormônios de crescimento e gonadotrofinas e resultam em atraso puberal em crianças com AIJ.<sup>4,17,18</sup> Nossos achados em relação aos marcadores puberais foram semelhantes aos de El Badri et al.<sup>28</sup> Eles verificaram que a porcentagem de crianças pré-púberes em uma amostra de pacientes com AIJ foi maior do que a observada em um grupo controle de crianças saudáveis. Esses autores verificaram que o atraso puberal estava presente em 16% da amostra, enquanto nenhuma paciente apresentou esse atraso no presente estudo.

Na presente investigação, os grupos participantes não diferiram quanto à idade média da menarca, provavelmente porque nossas pacientes tinham pouca ou nenhuma atividade da doença e nenhuma exposição a glicocorticoides no momento da avaliação. Nossos resultados estão de acordo com estudos anteriores que identificaram não haver diferenças significativas na idade da menarca entre meninas saudáveis e pacientes com AIJ.<sup>12,28,29</sup> Alguns autores descobriram que a menarca pode ser retardada por até dois anos em meninas com AIJ ativa que recebem tratamento com glicocorticoides.<sup>13,29,30</sup>

Os achados do presente estudo sugerem que, mesmo após seis meses de suspensão do tratamento com glicocorticoides, crianças com formas mais graves de AIJ com exposição a altas doses de glicocorticoides ainda são suscetíveis a baixa estatura e atraso puberal. Embora a menarca não tenha sido retardada, a maturação sexual ocorreu de forma mais lenta e gradual nesses indivíduos. O diagnóstico precoce e o controle da atividade da doença são essenciais em pacientes com AIJ e podem prevenir a influência deletéria da doença sobre o crescimento.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Referências

- Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision Edmonton, 2001. *J Rheumatol.* 2004;31:390-2.
- Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet.* 2007;369:767-78.
- Bechtold S, Simon D. Growth abnormalities in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int.* 2014;34:1483-8.
- Giannini C, Mohn A, Chiarelli F. Growth abnormalities in children with type 1 diabetes, juvenile chronic arthritis, and asthma. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:265954.
- Perfetto F, Tarquini R, Simonini G, Bindi G, Mancuso F, Guiducci S, et al. Circulating leptin levels in juvenile idiopathic arthritis: a marker of nutritional status? *Ann Rheum Dis.* 2005;64:149-52.
- Umlawska W, Prusek-Dudkiewicz A. Growth retardation and delayed puberty in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Arch Med Sci.* 2010;6:19-23.
- Souza LS, Machado SH, Brenol CV, Brenol JC, Xavier RM. Growth velocity and interleukin 6 concentrations in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2008;35:2265-71.
- Bechtold S, Roth J. Natural history of growth and body composition in juvenile idiopathic arthritis. *Horm Res.* 2009;72 Suppl. 1:13-9.
- Chaud DM, Hilário MO, Yanaguibashi G, Amancio OM. Avaliações dietética e antropométrica em pacientes com artrite reumatóide juvenil. *Rev Assoc Med Bras.* 2003;49:181-4.
- Padeh S, Pinhas-Hamiel O, Zimmermann-Sloutskis D, Berkun Y. Children with oligoarticular juvenile idiopathic arthritis are at considerable risk for growth retardation. *J Pediatr.* 2011;159:832-7, e1-2.
- Simon D, Fernando C, Czernichow P, Prieur AM. Linear growth and final height in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with longterm glucocorticoids. *J Rheumatol.* 2002;29:1296-300.

12. Liem JJ, Rosenberg AM. Growth patterns in juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21:663–8.
13. Umlawska W, Krzyzanowska M. Growth and menarche during remission in children with juvenile idiopathic arthritis. *Med Wieku Rozwoj*. 2009;13:194–200.
14. Nilsson O, Marino R, De Luca F, Phillip M, Baron J. Endocrine regulation of the growth plate. *Horm Res*. 2005;64:157–65.
15. Lui JC, Nilsson O, Baron J. Growth plate senescence and catch-up growth. *Endocr Dev*. 2011;21:23–9.
16. Argente J. Diagnosis of late puberty. *Horm Res*. 1999;51:S95–100.
17. Pozo J, Argente J. Delayed puberty in chronic illness. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2002;16:73–90.
18. Simon D. Puberty in chronically diseased patients. *Horm Res*. 2002;57:S53–6.
19. DiVall SA, Radovick S. Endocrinology of female puberty. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2009;16:1–4.
20. Prevo ML, van't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995;38:44–8.
21. Tanner JM. Normal growth and techniques of growth assessment. *Clin Endocrinol Metab*. 1986;15:411–51.
22. Lofthouse CM, Azad F, Baildam EM, Akobeng AK. Measuring the nutritional status of children with juvenile idiopathic arthritis using the bioelectrical impedance method. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41:1172–7.
23. Cleary AG, Lancaster GA, Annan F, Sills JA, Davidson JE. Nutritional impairment in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43:1569–73.
24. Souza L, Machado SH, Bredemeier M, Brenol JC, Xavier RM. Effect of inflammatory activity and glucocorticoid [corrected] use on nutritional variables in patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2006;33:601–8.
25. Zak M, Muller J, Karup Pedersen F. Final height, armspan, subischial leg length and body proportions in juvenile chronic arthritis. A long-term follow-up study. *Horm Res*. 1999;52:80–5.
26. Saha MT, Verronen P, Laippala P, Lenko HL. Growth of prepubertal children with juvenile chronic arthritis. *Acta Paediatr*. 1999;88:724–8.
27. Castilho SD, Barras Filho AA. Crescimento pós-menarca. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2000;44:195–204.
28. El Badri D, Rostom S, Bouaddi I, Hassani A, Chkirate B, Amine B, et al. Sexual maturation in Moroccan patients with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int*. 2014;34:665–8.
29. Rusconi R, Corona F, Grassi A, Carnelli V. Age at menarche in juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2003;16:S285–8.
30. Fraser PA, Hoch S, Erlandson D, Partridge R, Jackson JM. The timing of menarche in juvenile rheumatoid arthritis. *J Adolesc Health Care*. 1988;9:483–7.