

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

**VELOCIDADE DE CRESCIMENTO E NÍVEIS DE INTERLEUCINA-6
NA ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL**

Letícia da Silva Souza

Orientador: Dr. Ricardo Machado Xavier

Tese de Doutorado

2008

AGRADECIMENTOS

Muitos contribuíram direta ou indiretamente para que essa tese pudesse ser escrita, dentre eles, professores, colegas e os pacientes. Essas pessoas fazem ou fizeram parte de minha vivência profissional e, de algum modo, estão presentes em cada página dessa obra.

Sou imensamente grata aos meus orientadores, Dr. Ricardo Xavier e Dr. João Carlos Brenol, pela grande oportunidade e por ter sido a primeira não-médica a fazer parte da equipe de Reumatologia no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, por promoverem a busca pelo conhecimento e por incentivarem o tratamento multidisciplinar.

À dedicação e ao incentivo que me foram prestados pela Dra. Sandra Helena Machado, por quem tive a oportunidade de ser acompanhada desde minha formação acadêmica e por suas idéias brilhantes.

À atenção e à disponibilidade prestadas pelo Dr. Markus Bredemeier no desenvolvimento do estudo basal.

À valiosa ajuda de Claiton Brenol na formatação do trabalho.

À contribuição de encaminhamento de pacientes, aos Drs. Ilóite Scheibel, Mercedes Picarelli, Mauro Keiserman, Tamara Mucenic, Claiton Brenol e Charles Kohen.

À graduanda em Nutrição, Ana Hoefel, pelo interesse científico e auxílio prestado na coleta dos dados.

À Cláudia Cilene Fernandes Laurino e Priscila Schimidt Lora pela atenção e análise bioquímica.

À Ceres Oliveira pelo empenho e paciência na análise estatística dos dados.

Não há palavras que possam revelar o meu profundo agradecimento àqueles que me apoiaram nesses momentos.

PROFESSOR HOMENAGEADO

No início da minha jornada no ano de 2000, recém formada em Nutrição, com imaturidade profissional e apenas com o desejo enorme de fazer pesquisa na Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS, muitas tentativas frustradas de adentrar na pós-graduação da UFRGS me foram postas.

Até que um dia, o professor Waldomiro Carlos Manfroi me concedeu o ingresso na pós-graduação como aluna especial com a seguinte frase: “Não sei dizer NÃO para quem quer estudar!”

E hoje, na conclusão da minha vida acadêmica, sou muito grata por essa ajuda inicial. E tenho certeza que a docência desse país está carente de professores como esse.

Dedico esta tese a meus pais, por todo o apoio prestado no decorrer de toda a minha formação acadêmica e por terem me proporcionado a realização do sonho de obter o título de Doutora. Em especial, ao meu marido, Marcelo Pedone Macedo, pelo carinho, compreensão e estímulo dedicados para a conclusão da obra literária.

“Ainda que eu andasse pelo vale da sombra da morte, não temeria mal algum porque Tu estás comigo. Certamente que a bondade e a misericórdia me seguirão todos os dias da minha vida e habitarei na casa do Senhor por longos dias.”

SALMO 23

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	6
TABELAS.....	8
RESUMO	9
ABSTRACT	10
RESUMO	10
1 INTRODUÇÃO.....	12
2 REVISÃO DA LITERATURA	13
2.1 ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL – AIJ	13
2.1.1 <i>Definição</i>	13
2.1.2 <i>Epidemiologia</i>	14
2.1.3 <i>Etiologia</i>	14
2.1.4 <i>Classificação</i>	15
2.1.5 <i>Manifestações clínicas</i>	16
2.1.6 <i>Tratamento</i>	18
2.1.7 <i>Prognóstico</i>	19
2.2 ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL E O DÉFICIT DE CRESCIMENTO	20
2.2.1 <i>Fisiologia do crescimento ósseo</i>	20
2.2.2 <i>Fatores associados ao déficit de crescimento</i>	22
2.2.2.1 Citocinas pró-inflamatórias (IL-6).....	22
2.2.2.2 Atividade clínica inflamatória da doença.....	25
2.2.2.3 Tratamento medicamentoso com glicocorticoide.....	25
2.3 VELOCIDADE DE CRESCIMENTO NA AIJ.....	27
2.3.1 <i>Velocidade de crescimento (estudos observacionais)</i>	27
2.3.2 <i>Velocidade de crescimento com intervenção medicamentosa</i>	29
2.3.2.1 Estudos sobre velocidade de crescimento com intervenção medicamentosa com hormônio do crescimento para o tratamento de baixa estatura	30
2.3.2.2 Estudos sobre velocidade de crescimento com intervenção medicamentosa para controle inflamatório da doença	31
3 JUSTIFICATIVA	32
4 HIPÓTESES.....	33
5 OBJETIVOS.....	34
5.1 OBJETIVO GERAL	34
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	34
6 REFERENCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA.....	35
7 ARTIGO CIENTÍFICO REDIGIDO EM INGLÊS	41
7 ARTIGO.....	42
8 CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	66
9 APÊNDICES	67
9.1 APÊNDICE I – DISTRIBUIÇÃO EM PERCENTIS DAS MEDIDAS DA PREGA CUTÂNEA DA REGIÃO TRICIPITAL (MM).....	68
9.2 APÊNDICE II - NÍVEIS SÉRICOS DE IGF - 1 PARA NORMALIDADE SEGUNDO DESCRITO PELO FABRICANTE DO KIT IRMA ACTIVE DSL – 5600, FABRICADO NO TEXAS/EUA	69
9.3 APÊNDICE III – TABELA COM AS PRINCIPAIS VARIÁVEIS DO ESTUDO	70

LISTA DE ABREVIATURAS

AIJ	–	Artrite Idiopática Juvenil
BMI	–	Body mass index
CDC	–	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CRP	–	C-reactive protein
DP	–	Desvio padrão
ELISA	–	Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
ESR	–	Erythrocyte sedimentation rate
GH	–	Growth hormone
HCPA	–	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HC	–	Hormônio do Crescimento
HIV	–	Human Immunodeficiency Virus
IGF-1	–	Insuline-like growth factor 1
IGFBP-3	–	Insuline-like growth factor binding 3
IL-6	–	Interleucina-6
ILAR	–	<i>International League of Associations for Rheumatology</i>
IMC	–	Índice de massa corpórea
IRMA	–	Immunoradiometric
JIA	–	Juvenile Idiopathic Arthritis
NCHS	–	<i>National Center of Health Statistics</i>
OMS	–	Organização Mundial da Saúde
PCT	–	Prega cutânea tricipital
PCR	–	Proteína C reativa
PUC	–	Pontifícia Universidade Católica
mRNA	–	Messenger Ribonucleic acid

- TNF – Tumor necrosis factor
- TSF – Triceps Skin Fold
- VSG – Velocidade de sedimentação globular
- UFRGS – Universidade Federal do Rio Grande do Sul
- WHO – *World Health Organization*

TABELAS

Tabela I. Proposta de classificação das Artrites Idiopáticas Juvenis.....	16
Tabela II. Regulação local da placa de crescimento	22
Tabela III. Associação entre estatura e tratamento com glicocorticóide em estudos observacionais na AIJ.....	27
Tabela IV. Estudos sobre velocidade de crescimento na AIJ	29
Tabela V. Estudos sobre velocidade de crescimento na AIJ com intervenção hormonal para tratamento da baixa estatura.....	30

RESUMO

Velocidade de Crescimento e Níveis de Interleucina-6 na Artrite Idiopática Juvenil

Objetivos: Avaliar associações da velocidade de crescimento com marcadores inflamatórios e dose cumulativa de glicocorticoide em uma coorte de pacientes com Artrite Idiopática Juvenil acompanhados por 1 ano. **Material e Métodos:** Foram avaliados 79 pacientes com AIJ segundo critérios da ILAR. A atividade clínica da doença foi classificada por médicos reumatologistas pediátricos. Os dados antropométricos foram mensurados e classificados de acordo com as normas da Organização Mundial da Saúde. Foram utilizadas curvas de velocidade de crescimento segundo Tanner; considerou-se baixa velocidade de crescimento valores de escore $Z \leq -2$. Concentrações séricas de IL-6 foram mensuradas por ELISA no período basal, e valores acima de 1 pg/ml foram considerados elevados. **Resultados:** Baixa velocidade de crescimento teve uma prevalência de 25,3% e esteve associada com atividade da doença no período do seguimento ($p=0,085$), valores elevados de IL-6 (interleucina-6) ($p=0,003$), velocidade de sedimentação globular (VSG) ($p=0,022$) e proteína C reativa (PCR) ($p=0,001$) e maior dosagem cumulativa de glicocorticoide ($p=0,044$). Na regressão linear múltipla tendo como variável dependente a velocidade de crescimento, observou-se que somente os níveis elevados de IL-6 foram independente e negativamente associados com a velocidade de crescimento ($p=0,025$). **Conclusão:** Baixa velocidade de crescimento é altamente prevalente em crianças com AIJ. Níveis elevados de IL-6 têm um importante impacto negativo no crescimento desses pacientes, enquanto a exposição ao glicocorticoide total parece ser um fator secundário.

Palavras-chave: artrite idiopática juvenil, velocidade de crescimento, interleucina-6 (IL-6)

ABSTRACT**Growth Velocity and Interleukin-6 Levels in Juvenile Idiopathic Arthritis**

Objective: To evaluate associations of growth velocity with inflammatory markers and cumulative dose of glucocorticoid in a cohort of patients with Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) followed during 1 year. **Methods:** Seventy-nine patients were evaluated by criteria according to the ILAR. The disease activity was evaluated by a pediatric rheumatologist. The anthropometric data were measured and classified according to the World Health Organization standards. Growth velocity curves were used according to Tanner, values below the Z-score ≤ -2 were considered low growth velocity. Serum concentrations of IL-6 were measured by ELISA in the baseline period, and values over 1pg/ml were considered as elevated. **Results:** The prevalence of low growth velocity was 25.3%, and it was associated with: active disease on follow-up visit ($p=0,085$), elevated interleukin-6 (IL-6) ($p=0,003$), erythrocyte sedimentation rate (ESR) ($p=0,022$) and C-reactive protein (CRP) ($p=0,001$) and higher cumulative glucocorticoid doses ($p=0,044$). In the multiple linear regression with growth velocity as the dependent variable, only elevated IL-6 levels were independently and negatively associated with growth velocity ($p=0,025$). **Conclusion:** Low growth velocity is highly prevalent in children with JIA. Elevated IL-6 levels seem to have an important negative impact on growth in these children, while total glucocorticoid exposure appears to be a secondary factor.

Key words: juvenile idiopathic arthritis, growth velocity, interleukin-6 (IL-6).

1 INTRODUÇÃO

O comprometimento do crescimento é comum nas doenças pediátricas caracterizadas por inflamação crônica como a artrite idiopática juvenil (AIJ), fibrose cística, e doença de Crohn [1-3]. Na AIJ, a prevalência de baixa estatura varia entre 10,4% e 41,0% [4-11].

Evidências científicas apontam que as citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-1 (IL-1), a interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral (TNF- α) são importantes mediadores da inflamação crônica na AIJ [12-15]. A IL-6 é uma citocina pleiotrópica que regula a resposta imune, a hematopoiese, a resposta de fase aguda e a inflamação [16-18]. Em estudos empregando modelos animais de doença inflamatória crônica, bem como em animais transgênicos para IL-6, a principal citocina pró-inflamatória envolvida no retardo do crescimento parece ser a IL-6 [19-22]. Experimentos em camundongos transgênicos sugerem que o retardo do crescimento pode ser devido à interferência da IL-6 sobre as vias de transmissão do sinal intracelular do hormônio do crescimento (HC), incluindo a redução da síntese do RNA mensageiro do receptor do HC [23-25].

O impacto dos altos níveis séricos de IL-6 no crescimento foi observado em crianças infectadas pelo HIV (Human Immunodeficiency Virus) [26]. Nesses pacientes observou-se uma associação inversa entre a produção de IL-6 em cultura de células sangüíneas periféricas mononucleares e velocidade de crescimento, bem como com níveis de *insulin like growth factor-1* (fator de crescimento semelhante à insulina) (IGF-1).

Níveis de IL-6 em sangue periférico e no líquido sinovial estão marcadamente elevados nos pacientes com AIJ e estão associados com as variáveis laboratoriais e clínicas de atividade da doença [15, 24, 25, 27-29]. Na literatura, descreve-se a

associação entre atividade clínica inflamatória da doença e retardo do crescimento [6, 7, 11, 30-32], porém, nenhum estudo avaliou prospectivamente níveis de IL-6 como fator de comprometimento da estatura na AIJ. Considerando os estudos de novas terapias para a AIJ envolvendo inibição específica da ação da IL-6 [33, 34], um melhor entendimento do papel dessa citocina no crescimento desses pacientes seria de grande importância.

O retardo do crescimento na AIJ é multifatorial, e um dos fatores que pode intensificá-lo é o uso de glicocorticóides. Alguns estudos observacionais associaram o uso, duração ou dose cumulativa de glicocorticóide à redução da estatura na AIJ [7, 35-39]. Por outro lado, relatamos recentemente que apenas duração da doença e a atividade inflamatória foram fatores associados independentemente com baixa estatura, enquanto o uso de glicocorticóides não esteve associado [10]. Existem poucos estudos que avaliaram velocidade de crescimento na AIJ; os resultados indicaram que o comprometimento do crescimento estava associado com atividade inflamatória, terapia medicamentosa com glicocorticóide e níveis séricos reduzidos de IGF-1 [7, 11, 40, 42].

Considerando os dados da literatura, nosso objetivo geral foi estudar a velocidade de crescimento no grupo de pacientes com AIJ, bem como os fatores associados ao seu comprometimento.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Artrite Idiopática Juvenil – AIJ

2.1.1 Definição

É uma doença reumática auto-imune distinta da artrite reumatóide do adulto e caracterizada por artrite crônica em uma ou mais articulações e por manifestações extra-

articulares. Tem duração superior a seis semanas e idade de início menor do que 16 anos [43].

2.1.2 Epidemiologia

É a doença reumática sistêmica de maior prevalência na infância e adolescência. Embora não se disponha de dados epidemiológicos de boa qualidade a respeito da incidência/prevalência da artrite idiopática juvenil, estudos têm demonstrado que sua ocorrência é maior do que a de algumas doenças crônicas na infância, tais como diabetes e fibrose cística [43].

Estudos epidemiológicos realizados em vários países apontam para uma incidência variável entre 2,6 e 12/100.000 casos/ano. A prevalência também tem mostrado uma ampla variação (8 a 220/100.000), sendo que os valores mais altos foram obtidos nas pesquisas iniciais nos Estados Unidos [43]. Os dados mais atuais desse país registram prevalência de aproximadamente 50/100.000, o que está de acordo com os dados obtidos em outros países, como Inglaterra e Suécia [45].

No Brasil, não existe qualquer estudo epidemiológico, mas a ocorrência de AIJ não é rara, acometendo crianças de qualquer sexo, idade, raça ou nível socioeconômico [43].

2.1.3 Etiologia

Várias linhas de investigação tentam elucidar os fatores desencadeantes do processo auto-imune e os mecanismos patogênicos iniciais na AIJ. Inúmeros fatores causais têm sido citados, porém não existe consenso entre os pesquisadores. As hipóteses atuais incluem infecções, trauma e estresse, além de predisposição genética,

como possíveis fatores que poderiam desencadear a cascata de eventos observada na AIJ [15].

Uma base auto-imune para a etiopatogenia é suspeitada, já que várias alterações imunológicas são detectadas, embora não se possa excluir definitivamente a possibilidade de se tratarem de eventos secundários ou epifenômenos e não terem realmente um significado patogênico [46].

2.1.4 Classificação

A denominação artrite idiopática juvenil engloba as artrites crônicas de etiologia desconhecida que iniciam na infância. Diferentes nomenclaturas, tais como artrite reumatóide juvenil [47] e artrite crônica juvenil [48], têm sido empregadas e referem-se aos mesmos processos, mas utilizando critérios de diagnóstico e classificação diferentes. Isso tem sido motivo de confusão. Para tentar padronizar a nomenclatura e classificação da doença, a *International League of Associations for Rheumatology* (ILAR) adotou o termo artrite idiopática juvenil [49], o qual inclui também a artrite psoriásica, conforme descrito na tabela I.

Tabela I. Proposta de classificação das Artrites Idiopáticas Juvenis

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

Fonte: ILAR [49]

2.1.5 Manifestações clínicas

As manifestações clínicas caracterizam-se por acometimento musculoesquelético e extra-articular nos diferentes subtipos da doença. Notadamente, a AIJ é uma importante causa de incapacidade funcional e de cegueira.

A artrite pode envolver qualquer articulação. Frequentemente, acomete as grandes articulações, embora não poupe as pequenas articulações das mãos, dos pés, a articulação temporomandibular e a coluna cervical. A artrite provoca dor de intensidade variável. Outra característica clínica é a rigidez matinal, que surge após um período de imobilidade, exacerbando as dificuldades de movimentação do paciente, e que tem correlação direta com atividade da doença [43].

Entre os subtipos da doença, destacam-se o sistêmico e o poliarticular pelo acometimento freqüentemente mais severo, podendo desenvolver seqüelas importantes, como deformidades articulares e retardo do crescimento [43]. A principal característica da artrite sistêmica é a presença de febre diária intermitente. O subtipo poliarticular acomete número superior a quatro articulações, podendo apresentar-se com fator reumatóide positivo ou negativo. O subtipo oligoarticular é o mais comum e caracteriza-se pela presença de artrite crônica em uma a quatro articulações. A artrite psoriásica juvenil é considerada um tipo específico de artropatia inflamatória crônica associada, mas não necessariamente de forma coincidente, à lesão cutânea característica da psoríase, com apresentação clínica antes dos 16 anos [43].

Entre as manifestações extra-articulares observadas na AIJ, destacam-se:

- Anormalidades do crescimento;
- Adenomegalias;
- Cistos sinoviais;
- Esplenomegalia;
- Exantema reumatóide;
- Febre;
- Hepatomegalia;
- Mialgia;
- Osteoporose;
- Pericardite;
- Pleurite;
- Tenossinovite;
- Uveíte.

2.1.6 Tratamento

Os diferentes subtipos de AIJ apresentam cursos clínicos distintos, de maneira que são variáveis as opções terapêuticas na AIJ. Os grupos de medicamentos mais utilizados no tratamento são os antiinflamatórios não-hormonais, os glicocorticóides, as drogas anti-reumáticas de ação lenta, como os imunossuppressores, principalmente o metotrexato [50-52]. Mais recentemente, o emprego de agentes biológicos com ação específica sobre citocinas pró-inflamatórias tem sido estudado nessa doença [33, 34, 53]. Vários agentes desenvolvidos para bloquear a atividade do fator de necrose tumoral (TNF)- α , incluindo o etanercepte, infliximabe e adalimumabe, foram investigados na AIJ. O etanercepte é o único com aprovação para uso na AIJ e teve sua eficácia comprovada através de ensaios clínicos randomizados controlados [54, 55]. Entretanto, estudos observacionais têm apontado para o fato de que o etanercepte parece ser menos efetivo em pacientes com a forma de início sistêmico da AIJ [56-58], mesmo em doses superiores à recomendada de 0,4 mg/kg duas vezes por semana [59].

O anticorpo anti-receptor da IL-6 (tocilizumabe) é um anticorpo monoclonal humanizado da subclasse de IgG1. Atua na inibição da formação do complexo IL-6/IL-6R e gp130, resultando no bloqueio do sinal intracelular da IL-6 [17]. O tocilizumabe tem sido testado principalmente em ensaios clínicos de fase II e III em pacientes com artrite reumatóide, mas seu uso na AIJ, especialmente na forma de início sistêmico, também tem recebido atenção. O primeiro paciente com AIJ, menino com 5 anos de idade, de início sistêmico tratado com tocilizumabe (abril de 1999) obteve resultados positivos rápidos. Em dose única, a febre baixou em quatro dias, e níveis de proteína C reativa diminuíram de 12,9 mg/dL para 1,3 mg/dL em uma semana. A acumulação sérica de tocilizumabe por cinco semanas diminuiu gradualmente níveis séricos de IL-6 de 28 μ g/mL para menos de 5 μ g/mL. Após 20 meses do início da terapia com tocilizumabe, apresentou-se melhora

significativa com a recuperação do crescimento (catch-up) que foi de 15 a 18 cm/ano e também houve aumento da mineralização óssea. Obteve-se a normalização completa dos reagentes de fase aguda. Não se observou evento adverso durante o tratamento [17].

Após alguns anos, o mesmo autor estudou a segurança e a eficácia do tocilizumabe em 11 pacientes com AIJ. Desses pacientes, 7 apresentavam retardo do crescimento e obesidade. A resposta clínica foi rápida, a febre baixou abruptamente dentro de uma semana, e o número de articulações com artrite ativa diminuiu em 10 dos 11 pacientes. Níveis elevados de PCR e VSG retornaram ao normal após o tratamento. O tocilizumabe foi seguro e bem tolerado nesses pacientes [34].

Em outro estudo, 18 pacientes com AIJ receberam tocilizumabe por infusão intravenosa. Os pacientes foram divididos em 3 grupos para receberem 2, 4 e 8 mg/kg de tocilizumabe e tiveram acompanhamento de 4, 6 e 8 semanas, respectivamente. Quinze pacientes apresentaram efeitos adversos: gastrintestinais com aumento das enzimas hepáticas, infecção respiratória e urticária. O tocilizumabe parece ser efetivo com as respostas clínicas e laboratoriais. A melhora clínica desses pacientes foi observada por mais de 8 semanas, confirmando a hipótese que a IL-6 é a citocina chave na super-expressão de genes envolvidos no processo inflamatório na AIJ [33]. Mais recentemente, em estudo randomizado com 56 pacientes com AIJ que foram tratados com tocilizumabe 8mg/kg durante 6 a 48 semanas, o tratamento foi efetivo em pacientes com início sistêmico da doença, porém apresentaram-se efeitos adversos como hemorragia gastrintestinal, bronquite e gastroenterite [60].

2.1.7 Prognóstico

Uma grande variabilidade de cursos clínicos tem sido observada na AIJ. Pode ser monocíclico, com completa remissão das manifestações articulares e extra-articulares

sem deixar seqüelas após um período variável de tempo. Pode ser policíclico, com exacerbações das manifestações sistêmicas e articulares, ou pode ser persistente, com poliartrite grave, erosiva e deformante [43].

A longo prazo, o envolvimento de muitas articulações implica um pior prognóstico, principalmente se a atividade articular é persistente, levando às maiores chances de desenvolvimento de deformidades e déficit estatural. No subtipo poliarticular, encontram-se casos que podem evoluir para o óbito em torno de 2% a 5% dos pacientes [43].

2.2 Artrite Idiopática Juvenil e o déficit de crescimento

Existem diversos relatos descrevendo comprometimento da estatura em pacientes com AIJ. A prevalência de baixa estatura na AIJ varia entre 10,4% e 41,0% [4-11, 41]. O retardo do crescimento na AIJ é multifatorial. Dentre os fatores associados podemos citar atividade inflamatória crônica, níveis séricos reduzidos de IGF-1 (*insulin-like growth factor 1*), tratamento medicamentoso com glicocorticóides e duração da doença [25, 50].

2.2.1 Fisiologia do crescimento ósseo

O crescimento na criança é multifatorial e requer controle na utilização e mobilização de energia, coordenado por vários mecanismos bioquímicos e fisiológicos.

O processo de proliferação e diferenciação dos condrócitos tem a função de sintetizar e manter a matriz extracelular. A placa de crescimento é uma fina camada de cartilagem encontrada nas epífises dos ossos longos e vértebras [61]. Uma característica do crescimento ósseo é a organização de condrócitos dentro da placa de crescimento, os quais são diferenciados através de uma série de estágios de maturação. A média do crescimento ósseo longitudinal é determinada por uma complexa interação entre a síntese

da matriz e o aumento dos condrócitos hipertróficos [62]. O preciso controle desse processo é ainda questão de debate, e qualquer perturbação da sincronia dessas variáveis pode ser a base para o efeito de agentes externos na modulação do crescimento, como as citocinas pró-inflamatórias [25]. A regulação local e sistêmica da placa de crescimento depende de vários fatores, como organização estrutural, matriz protéica extracelular, desordens do crescimento e regulação hormonal [63, 64] (tabela II).

É interessante que um recente artigo demonstrou que o líquido sinovial e o soro de pacientes com AIJ foram capazes de inibir o crescimento da placa de crescimento “in vitro”. No caso do líquido sinovial, essa inibição foi resistente à exposição de anticorpos IL-6, IL-1 β e TNF- α , indicando a existência de outros potenciais fatores que inibem o crescimento [65].

Tabela II. Regulação local da placa de crescimento

Efeito local na placa de crescimento	
Hormônio do crescimento	Proliferação de condrócitos e estímulo local do IGF-1
IGF-1	Aumento da proliferação de condrócitos e aumento de tamanho das células hipertróficas
Glicocorticóides	Inibição da proliferação de condrócitos, retardo do fechamento da placa de crescimento e indução da apoptose dos condrócitos
Hormônio Tireóideo	Facilita a proliferação e diferenciação
Estrógeno	Inibe a proliferação na zona proliferativa e acelera o fechamento da placa de crescimento
Andrógeno	Estimula a proliferação e produção da matriz. Aumenta a expressão do IGF-1
Vitamina D	Facilita a diferenciação normal e apoptose dos condrócitos hipertróficos
Leptina	Estimula a proliferação e diferenciação
IL-1, TNF α	Diminui proliferação de condrócitos na placa de crescimento e aumenta sua apoptose
IL-6	Diminui proliferação de condrócitos, ação indireta através da inibição do IGF-1

2.2.2 Fatores associados ao déficit de crescimento

2.2.2.1 Citocinas pró-inflamatórias (IL-6)

Em estudo de perfil de expressão gênica em células mononucleares de sangue periférico de pacientes com AIJ, demonstrou-se aumento da expressão da IL-6 em linfócitos B e monócitos [66]. A IL-6 é uma citocina pleiotrópica que regula a resposta imune, a hematopoiese, a resposta de fase aguda e a inflamação [16, 18]. Seus níveis séricos e no líquido sinovial estão marcadamente elevados nos pacientes com AIJ e estão

associados com variáveis laboratoriais e clínicas de atividade da doença [15, 25, 27, 28, 67].

Recentemente, foram dosados 30 tipos de citocinas no plasma de 65 pacientes com AIJ, dos quais 34 foram pareadas com líquido sinovial. Os dados foram comparados com o plasma de 20 pacientes-controles saudáveis e 9 pacientes com diabetes tipo I. Os pacientes com AIJ apresentaram níveis plasmáticos significativamente altos de TNF- α e níveis elevados de IL-6 no líquido sinovial comparado com os controles. Níveis elevados de IL-6 foram observados em todos os subtipos da doença durante a fase de atividade clínica da doença [29].

Em estudo prospectivo, durante um período de 2 anos, realizado em 40 pacientes com AIJ sobre citocinas e sua correlação com parâmetros convencionais de inflamação e subtipos da doença, observou-se que a IL-6 associou-se significativamente com níveis de PCR, VSG e contagem de plaquetas. O subtipo sistêmico foi o que apresentou níveis mais elevados de IL-6, comparados com os subtipos oligoarticular e poliarticular da doença. A IL-6 não se apresentou elevada no subtipo oligoarticular, e seus níveis estiveram baixos durante a remissão clínica da doença [13]. Em outro estudo, observou-se que, durante a fase ativa da doença, os subtipos poliarticular e sistêmico apresentaram níveis de IL-6 mais elevados comparados com os pacientes do subtipo oligoarticular da doença [68].

Corroborando com achados anteriores de estudos sobre atividade clínica da doença e níveis elevados de IL-6, também se observaram que os níveis séricos de IL-6 foram significativamente mais elevados na atividade do que na fase inativa da doença [14, 15].

Pelos dados da literatura da associação entre atividade inflamatória e retardo do crescimento na AIJ [6, 7, 27, 30-32], sugeriu-se, em estudo realizado com camundongos transgênicos para a IL-6, que essa citocina é um dos fatores envolvidos na redução do crescimento na AIJ, tanto em nível sistêmico, como local, considerando-se que os

camundongos transgênicos apresentavam placa de crescimento mais fina quando comparada com os controles [19, 69]. Isto sugere que as citocinas no líquido sinovial dos pacientes com AIJ podem agir diretamente na placa de crescimento pelo espaço adjacente sinovial [70]. Entretanto, nenhum estudo avaliou especificamente níveis de IL-6 como fator de redução da velocidade de crescimento em pacientes com AIJ.

O impacto dos altos níveis séricos de IL-6 no crescimento foi notado em crianças infectadas pelo HIV (Human Immunodeficiency Virus) [26]. Nesses pacientes, observou-se, pela cultura de células sanguíneas periféricas mononucleares, associação inversa entre interleucina-6 e velocidade de crescimento, bem como níveis de IGF-1. A ação principal do IGF-1 é a atuação como agente efetor do hormônio do crescimento, ou seja, é o estímulo primário para o crescimento [71].

Em modelos animais de doença inflamatória crônica, a principal citocina pró-inflamatória envolvida no retardo do crescimento parece ser a IL-6 [19-23]. Experimentos em camundongos transgênicos sugerem que o retardo do crescimento pode ser devido à interferência da IL-6 sobre as vias de transmissão do sinal intracelular do hormônio do crescimento, incluindo a redução da síntese do RNA mensageiro de seu receptor [23, 24]. Em um desses experimentos também se observaram níveis circulantes reduzidos de IGF-1 e níveis hepáticos do IGF-1 RNA mensageiro paralelamente ao retardo do crescimento [23].

De Benedetti et al. realizaram estudo em camundongos transgênicos que produziam elevadas quantidades de IL-6 humana (hIL-6) e observaram uma importante redução do tamanho corporal desse grupo se comparado a camundongos controle. A administração de anticorpos monoclonais anti-hIL-6 reverteu parcialmente o déficit de crescimento. Os camundongos transgênicos apresentavam paralelamente níveis de IGF-1 significativamente reduzidos se comparados aos controles [19]. Noutro estudo do mesmo grupo, observou-se *in vivo* que a neutralização da IL-6 através de vacinação com um

peptídeo modificado da IL-6, induzindo produção de anticorpos policlonais específicos, normaliza o crescimento desses camundongos transgênicos [72].

2.2.2.2 Atividade clínica inflamatória da doença

Na literatura, descreve-se a associação entre atividade clínica inflamatória da doença e retardo do crescimento [6, 7, 10, 27, 31, 32].

Nos subtipos poliarticular e sistêmico, caracterizados por maior atividade inflamatória, a gravidade e a duração da doença foram associados a menores escores estaturais [4-9, 11, 31, 35]. Em estudo transversal, através do uso de análise de regressão linear múltipla, nós observamos associação significativa e independente do escore Z da estatura com subtipo poliarticular, duração e atividade clínica da doença [10].

Garcia-Consuegra Molina et al., em estudo retrospectivo no qual se calculou o período de tempo em que a doença se apresentava ativa, observaram que as crianças com AIJ que apresentavam baixa estatura haviam tido mais tempo de atividade inflamatória da doença (em média 65 meses), em comparação às de estatura normal (média 29 meses) [7].

2.2.2.3 Tratamento medicamentoso com glicocorticóide

O uso de glicocorticóides é outro fator que pode intensificar o retardo de crescimento na AIJ. Indiretamente, os glicocorticóides têm efeitos anti-anabólicos e catabólicos no osso, cartilagem e proteínas musculares. Os glicocorticóides interferem no eixo hipotalâmico inibindo a liberação do HC pela pituitária e reduzem o RNA mensageiro do IGF-1 e do IGF-1R na placa de crescimento, mas também inibem a síntese de DNA do

IGF-1 [73]. Os glicocorticóides atuam negativamente no balanço de cálcio no intestino e no rim, na proliferação de condrócitos e na síntese de proteoglicano da matriz. Os glicocorticóides aumentam a produção de osteoclastos, células responsáveis pela reabsorção óssea, e suprimem os osteoblastos, células responsáveis pela produção de massa óssea [74, 75].

Em estudo experimental com ratos, durante tratamento com altas doses de glicocorticóide foram observados redução da placa de crescimento nos ossos longos e, concomitantemente, retardo do crescimento [76].

Alguns estudos observacionais na AIJ associaram o uso, duração ou dose cumulativa de glicocorticóide à redução da estatura [7, 11, 36, 37], enquanto outros observaram ausência dessa associação [6, 8-10, 32, 42] (Tabela III). Recentemente, nós relatamos que, em análise multivariável, o glicocorticóide não estava associado independentemente com baixa estatura, em contraste com a duração da doença e atividade inflamatória [10]. Corroborando nossos achados prévios, o retardo do crescimento já foi observado em pacientes com AIJ que nunca receberam tratamento medicamentoso com glicocorticóide [77]. Contudo, considerando-se a natureza observacional dos estudos e a dificuldade em se separar dose de glicocorticóide e atividade de doença, as dúvidas ainda persistem.

Tabela III. Associação entre estatura e tratamento com glicocorticóide em estudos observacionais na AIJ

Autor	n	Associação
Allen RC. et al. (1991)	23	*NS
Zak M. et al. (1999)	65	Glicocorticóide uso corrente
Saha MT. et al. (1999)	64	*NS
Simon D. et al. (2001)	24	Glicocorticóide uso corrente
Wang SJ. et al. (2002)	33	*NS
Lofthouse CM. et al. (2002)	22	*NS
Garcia-Consuegra Molina J. et al. (2003)	91	Dose cumulativa de glicocorticóide
Haugen MA. et al. (2002)	220	Dose cumulativa de glicocorticóide
Liem JJ. et al. (2003)	67	*NS
Souza L. et al. (2006)	116	*NS

*NS: não significante

2.3 Velocidade de crescimento na AIJ

2.3.1 Velocidade de crescimento (estudos observacionais)

Velocidade de crescimento é definida como a quantidade em centímetros que um indivíduo cresce durante período de tempo mínimo de um ano [78].

Existem poucos estudos que avaliaram velocidade de crescimento na AIJ sem intervenção terapêutica. Três deles foram retrospectivos [11, 40, 42] e um prospectivo [7]. Seus resultados indicaram que o comprometimento da velocidade de crescimento esteve associado com atividade inflamatória, terapia medicamentosa com glicocorticóide e níveis séricos reduzidos de IGF-1. Porém, nenhum estudo até o presente momento analisou a IL-6 como fator preditivo para redução da velocidade de crescimento na AIJ.

Aitman T. J. et al. estudaram, em período de um ano, a associação entre níveis séricos de IGF-1 e velocidade de crescimento na artrite idiopática juvenil. A amostra estudada foi composta por 32 pacientes e, destes, 16 foram classificados como pré-

púberes, 11 púberes e 2 no estágio de maturidade. Os resultados revelaram que a velocidade de crescimento foi de 0,72 a 8,85 cm/ano (mediana 3,81 cm/ano) e esteve significativamente associada com os níveis de IGF-1 ($r=0,41$; $p=0,027$) [40].

Saha M. T. et al. documentaram retrospectivamente o crescimento anual de 64 pacientes pré-púberes e observaram diminuição da velocidade de crescimento ao longo de 4 anos. O comprometimento da velocidade de crescimento foi mais observado no subtipo poliarticular da doença e em pacientes com atividade moderada ou grave da doença. A dose cumulativa de glicocorticóide não foi significativamente associada à redução na velocidade de crescimento em análise multivariada [42].

Simon D. et al. Estudaram retrospectivamente 24 pacientes pré-púberes no momento do diagnóstico de AIJ e observaram que, ao longo de 4 anos de acompanhamento, houve diminuição dos escores estandardizados de altura dessas crianças, indicando diminuição da velocidade de crescimento. Esses autores observaram associação positiva entre a diminuição da perda da estatura e tratamento medicamentoso com glicocorticóide ($r=0,45$; $p<0,01$) [11].

Finalmente, através de estudo longitudinal, Garcia-Consuegra Molina J. et al. avaliaram a velocidade de crescimento em 91 pacientes pré-púberes, no período de um ano. Vinte e três pacientes (25,3%) apresentaram velocidade de crescimento inferior à -2 desvios padrões, e o subtipo da doença mais acometido foi o sistêmico. Aplicando-se análise de regressão linear múltipla, a velocidade de crescimento associou-se independentemente com dose cumulativa de glicocorticóide ($p<0,001$) e com o número de articulações inflamadas ($p<0,01$) [7].

Tabela IV. Estudos sobre velocidade de crescimento na AIJ

Autor (ano)	n	Período (anos)	Tipo de estudo	Velocidade de crescimento	Associações	Subtipo de AIJ mais relacionado com baixa VC
Aitman T.J. et al (1989)	32	1	Retrospectivo	0,72—8,85 (cm/ano)	IGF-1	*
Saha M.T. et al (1999)	64	4	Retrospectivo	-0,52 DP¥	Atividade clínica inflamatória	Poliarticular
Simon D. et al (2002)	24	4	Retrospectivo	-2,7DP ¥	Dose cumulativa de glicocorticoide	Poliarticular
Garcia-Consuegra Molina J. et al (2003)	91	1	Prospectivo	25,3% #	Dose cumulativa glicocorticoide e atividade clínica inflamatória	Sistêmico

*Subtipo não informado no estudo; ¥ média do escore de desvios padrões; # inferior a -2 desvios padrões.

2.3.2 Velocidade de crescimento com intervenção medicamentosa

Alguns estudos avaliando velocidade de crescimento foram realizados em pacientes com AIJ sob intervenção hormonal e/ou com medicação para controle inflamatório, a maioria deles contando com número reduzido de pacientes e baseando suas conclusões em análises bivariadas, portanto, a maioria sem controle apropriado para potenciais fatores de confusão.

2.3.2.1 Estudos sobre velocidade de crescimento com intervenção medicamentosa com hormônio do crescimento para o tratamento de baixa estatura

Vários estudos em pacientes com AIJ utilizaram intervenção medicamentosa com hormônio do crescimento como tratamento para baixa estatura e observaram incremento da estatura, porém a maioria deles observou resultados mais significativos somente após um ano ou mais de intervenção [38, 79-88] (tabela V).

Tabela V. Estudos sobre velocidade de crescimento na AIJ com intervenção hormonal para tratamento da baixa estatura

Autor (ano)	n	Período da intervenção hormonal (anos)	Velocidade de crescimento	Associações durante a intervenção	Subtipos de AIJ mais relacionados com baixa VC
Butenandt (1979)	O. 20	7 meses	1,9 – 6,2 (cm/ano)	*	Sistêmico
Davies UM et al. (1997)	18	1 ano	2,1 – 6,0 (cm/ano)	IGF-1 e PCR	*
Touati G. et al. (1998)	15	1 ano	1,9 – 5,4 (cm/ano)	Glicocorticóide	Sistêmico e Poliarticular
Al-Mutair A. et al. (2000)	10	3 anos	2,45 – 4,79 (cm /ano)	*	Sistêmico e Poliarticular
Betchold S. et al. (2001)	35	2 anos	3,75 DP ¥	PCR	Sistêmico e Poliarticular
Simon D. et al. (2003)	13	3 anos	2,1 – 6,0 (cm/ano)	Glicocorticóide	*
Betchold S. et al. (2003)	38	4 anos	2,9 – 7,2 (cm/ano)	Glicocorticóide, VSG e PCR	Sistêmico e Poliarticular
Saha MT et al. (2004)	25	6 meses	+2,09 ¥	*	Sistêmico e Poliarticular
Betchold S. et al. (2005)	17	3,8 ± 1,1 anos	0,84 DP#	*	Sistêmico e Poliarticular
Betchold S. et al. (2007)	31	6,71 ± 1,6 anos	1,6 DP#	Glicocorticóide	Sistêmico e Poliarticular
Simon D. et al. (2007)	30	3 anos	+0,37 DP #	Glicocorticóide e PCR	Sistêmico e Poliarticular

*dado não informado no estudo; ¥ mediana do escore de desvios padrões; # média do escore de desvios padrões

2.3.2.2 Estudos sobre velocidade de crescimento com intervenção medicamentosa para controle inflamatório da doença

Chedeville et al. observaram as mudanças no crescimento associada à resposta terapêutica com methotrexato em 27 crianças pré-púberes e que nunca tinham sido tratadas com glicocorticóide. A média de crescimento antes do tratamento era de -2,2 escores estandardizados e, após um ano de tratamento para o controle inflamatório, a média do crescimento foi de 0,7 escore estandardizados. Tanto a média de crescimento quanto o IMC aumentaram significativamente [50].

Tynjälä P. et al. estudaram uma coorte de 71 pacientes com baixa estatura que foram tratados com antagonistas do fator de necrose tumoral (anti -TNF), 43 com etanercepte e 28 com infliximabe, durante dois anos. Cinquenta e três pacientes apresentavam atraso do crescimento documentado antes do tratamento. Durante o período do tratamento, esse grupo de pacientes apresentou um aumento significativo da velocidade de crescimento em média foi de +0,45 escore estandardizado de altura. O controle da atividade inflamatória via anti-TNF foi um importante preditor na velocidade de crescimento [53].

3 JUSTIFICATIVA

A persistência e a intensidade do processo inflamatório são importantes fatores de risco para o comprometimento do crescimento na AIJ. O efeito do uso crônico de glicocorticóide na redução da estatura é ainda não-consensual.

A justificativa do presente estudo advém da escassez de estudos prospectivos para avaliar a influência da inflamação sobre a velocidade de crescimento na AIJ. Faz-se necessário estudar o impacto do processo inflamatório, avaliado por marcadores da inflamação, classificados por marcadores clínicos e laboratoriais com ênfase na dosagem de interleucina-6 (IL-6) e o uso crônico de glicocorticóide sobre a velocidade de crescimento. Essas informações poderão ser de alta relevância para a definição de estratégias terapêuticas da AIJ e de ações preventivas para o déficit estatural.

4 HIPÓTESES

Fator em estudo: marcadores de atividade inflamatória (níveis basais de IL-6, VSG e de PCR) e dosagem cumulativa de glicocorticóide.

Desfecho: variação da estatura no período da coorte.

H0: Não há associação entre os marcadores inflamatórios e a dosagem cumulativa de glicocorticóide com a velocidade de crescimento.

H1: Há associação entre os marcadores inflamatórios e a dosagem cumulativa de glicocorticóide com a velocidade de crescimento.

5 Objetivos

5.1 Objetivo Geral

Avaliar a associação das variáveis antropométricas, dos marcadores de atividade inflamatória, da dose cumulativa de glicocorticoide e dos subtipos da doença com a velocidade de crescimento em uma coorte de pacientes com Artrite Idiopática Juvenil.

5.2 Objetivos Específicos

– Estudar a associação entre velocidade de crescimento e variáveis antropométricas de peso e adiposidade, como índice de massa corporal (IMC) e prega cutânea tricipital (PCT).

– Estudar a associação entre velocidade de crescimento e atividade clínica da doença e marcadores inflamatórios como VSG, PCR, IGF-1 e IL-6.

– Estudar a associação dos níveis basais de interleucina-6 (IL-6) com a variação do estado nutricional entre uma avaliação basal e avaliação após um mínimo de um ano de acompanhamento, empregando variáveis antropométricas como índice de massa corporal (IMC), prega cutânea tricipital (PCT) e velocidade de crescimento.

– Estudar a associação entre IL-6 e características clínicas da doença: atividade, subtipo, idade de início e duração da doença.

– Testar a associação entre dose cumulativa de glicocorticóides e a velocidade de crescimento.

6 REFERENCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA

1. Motil, K.J., et al., *Growth failure in children with inflammatory bowel disease: a prospective study*. Gastroenterology, 1993. **105**(3): p. 681-91.
2. Sproul, A. and N. Huang, *Growth Patterns in Children with Cystic Fibrosis*. J Pediatr, 1964. **65**: p. 664-76.
3. Ansell, B.M. and E.G. Bywaters, *Growth in Still's disease*. Ann Rheum Dis, 1956. **15**(4): p. 295-319.
4. Miller, M.L., J.A. Chacko, and E.A. Young, *Dietary deficiencies in children with juvenile rheumatoid arthritis*. Arthritis Care Res, 1989. **2**(1): p. 22-4.
5. Chaud, D.M., et al., [*Dietetic and anthropometric assessment in juvenile rheumatoid arthritis patients*]. Rev Assoc Med Bras, 2003. **49**(2): p. 181-4.
6. Liem, J.J. and A.M. Rosenberg, *Growth patterns in juvenile rheumatoid arthritis*. Clin Exp Rheumatol, 2003. **21**(5): p. 663-8.
7. Garcia-Consuegra Molina, J., et al., [*Growth in children with juvenile idiopathic arthritis*]. An Pediatr (Barc), 2003. **58**(6): p. 529-37.
8. Allen, R.C., M. Jimenez, and C.T. Cowell, *Insulin-like growth factor and growth hormone secretion in juvenile chronic arthritis*. Ann Rheum Dis, 1991. **50**(9): p. 602-6.
9. Lofthouse, C.M., et al., *Measuring the nutritional status of children with juvenile idiopathic arthritis using the bioelectrical impedance method*. Rheumatology (Oxford), 2002. **41**(10): p. 1172-7.
10. Souza, L., et al., *Effect of inflammatory activity and glucocorticoid [corrected] use on nutritional variables in patients with juvenile idiopathic arthritis*. J Rheumatol, 2006. **33**(3): p. 601-8.
11. Simon, D., et al., *Linear growth and final height in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with longterm glucocorticoids*. J Rheumatol, 2002. **29**(6): p. 1296-300.
12. De Benedetti, F. and A. Martini, *Is systemic juvenile rheumatoid arthritis an interleukin 6 mediated disease?* J Rheumatol, 1998. **25**(2): p. 203-7.
13. Mangege, H., et al., *Serum cytokines in juvenile rheumatoid arthritis. Correlation with conventional inflammation parameters and clinical subtypes*. Arthritis Rheum, 1995. **38**(2): p. 211-20.
14. Kutukculer, N., S. Caglayan, and F. Aydogdu, *Study of pro-inflammatory (TNF-alpha, IL-1alpha, IL-6) and T-cell-derived (IL-2, IL-4) cytokines in plasma and synovial fluid of patients with juvenile chronic arthritis: correlations with clinical and laboratory parameters*. Clin Rheumatol, 1998. **17**(4): p. 288-92.
15. Ou, L.S., et al., *Association between serum inflammatory cytokines and disease activity in juvenile idiopathic arthritis*. Clin Rheumatol, 2002. **21**(1): p. 52-6.
16. Taga, T. and T. Kishimoto, *Gp130 and the interleukin-6 family of cytokines*. Annu Rev Immunol, 1997. **15**: p. 797-819.
17. Yokota, S., *Interleukin 6 as a therapeutic target in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis*. Curr Opin Rheumatol, 2003. **15**(5): p. 581-6.

18. Woo, P., *Cytokines and juvenile idiopathic arthritis*. *Curr Rheumatol Rep*, 2002. **4**(6): p. 452-7.
19. De Benedetti, F., et al., *Interleukin 6 causes growth impairment in transgenic mice through a decrease in insulin-like growth factor-I. A model for stunted growth in children with chronic inflammation*. *J Clin Invest*, 1997. **99**(4): p. 643-50.
20. Lieskovska, J., D. Guo, and E. Derman, *Growth impairment in IL-6-overexpressing transgenic mice is associated with induction of SOCS3 mRNA*. *Growth Horm IGF Res*, 2003. **13**(1): p. 26-35.
21. De Benedetti, F., C. Meazza, and A. Martini, *Role of interleukin-6 in growth failure: an animal model*. *Horm Res*, 2002. **58 Suppl 1**: p. 24-7.
22. De Benedetti, F., et al., *Effect of IL-6 on IGF binding protein-3: a study in IL-6 transgenic mice and in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis*. *Endocrinology*, 2001. **142**(11): p. 4818-26.
23. Lieskovska, J., D. Guo, and E. Derman, *IL-6-overexpression brings about growth impairment potentially through a GH receptor defect*. *Growth Horm IGF Res*, 2002. **12**(6): p. 388-98.
24. Pignatti, P., et al., *Abnormal regulation of interleukin 6 in systemic juvenile idiopathic arthritis*. *J Rheumatol*, 2001. **28**(7): p. 1670-6.
25. MacRae, V.E., C. Farquharson, and S.F. Ahmed, *The pathophysiology of the growth plate in juvenile idiopathic arthritis*. *Rheumatology (Oxford)*, 2006. **45**(1): p. 11-9.
26. de Martino, M., et al., *Interleukin-6 release by cultured peripheral blood mononuclear cells inversely correlates with height velocity, bone age, insulin-like growth factor-I, and insulin-like growth factor binding protein-3 serum levels in children with perinatal HIV-1 infection*. *Clin Immunol*, 2000. **94**(3): p. 212-8.
27. Oen, K. and G. Danell, *Interleukin 6 and autoantibodies in juvenile rheumatoid arthritis*. *J Rheumatol*, 1993. **20**(11): p. 1949-56.
28. Saxena, N., A. Aggarwal, and R. Misra, *Elevated concentrations of monocyte derived cytokines in synovial fluid of children with enthesitis related arthritis and polyarticular types of juvenile idiopathic arthritis*. *J Rheumatol*, 2005. **32**(7): p. 1349-53.
29. de Jager, W., et al., *Blood and synovial fluid cytokine signatures in patients with juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional study*. *Ann Rheum Dis*, 2007. **66**(5): p. 589-98.
30. Haugen, M.A., et al., *Nutrient intake and nutritional status in children with juvenile chronic arthritis*. *Scand J Rheumatol*, 1992. **21**(4): p. 165-70.
31. Ostrov, B.E., *Nutrition and pediatric rheumatic diseases. Hypothesis: cytokines modulate nutritional abnormalities in rheumatic diseases*. *J Rheumatol Suppl*, 1992. **33**: p. 49-53.
32. Wang, S.J., et al., *Attained adult height in juvenile rheumatoid arthritis with or without corticosteroid treatment*. *Clin Rheumatol*, 2002. **21**(5): p. 363-8.
33. Woo, P., et al., *Open label phase II trial of single, ascending doses of MRA in Caucasian children with severe systemic juvenile idiopathic arthritis: proof of principle of the efficacy of IL-6 receptor blockade in this type of arthritis and demonstration of prolonged clinical improvement*. *Arthritis Res Ther*, 2005. **7**(6): p. R1281-8.

34. Yokota, S., et al., *Therapeutic efficacy of humanized recombinant anti-interleukin-6 receptor antibody in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis*. *Arthritis Rheum*, 2005. **52**(3): p. 818-25.
35. Warady, B.D., et al., *Effects of nutritional supplementation on bone mineral status of children with rheumatic diseases receiving corticosteroid therapy*. *J Rheumatol*, 1994. **21**(3): p. 530-5.
36. Haugen, M.A., et al., *Minor impact of juvenile arthritis on nutritional status in young adult patients*. *Arthritis Rheum*, 2002. **47**(6): p. 623-9.
37. Zak, M., J. Muller, and F. Karup Pedersen, *Final height, armspan, subischial leg length and body proportions in juvenile chronic arthritis. A long-term follow-up study*. *Horm Res*, 1999. **52**(2): p. 80-5.
38. Simon, D., et al., *Effects on growth and body composition of growth hormone treatment in children with juvenile idiopathic arthritis requiring steroid therapy*. *J Rheumatol*, 2003. **30**(11): p. 2492-9.
39. Simon, D., et al., *Linear growth in children suffering from juvenile idiopathic arthritis requiring steroid therapy: natural history and effects of growth hormone treatment on linear growth*. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2001. **14 Suppl 6**: p. 1483-6.
40. Aitman, T.J., et al., *Serum IGF-I levels and growth failure in juvenile chronic arthritis*. *Clin Exp Rheumatol*, 1989. **7**(5): p. 557-61.
41. Okumus O, Erguven M, Deveci M, Yilmaz O, Okumus M. *Growth and bone mineralization in patients with juvenile idiopathic arthritis*. *Indian J Pediatr*. 2008 Mar;**75**(3):239-43.
42. Saha, M.T., et al., *Growth of prepubertal children with juvenile chronic arthritis*. *Acta Paediatr*, 1999. **88**(7): p. 724-8.
43. Oliveira SF, A.E., *Reumatologia Pediátrica*. Capítulo 9, Rio de Janeiro, 2 ed. 2001: Revinter.
44. Gare, B.A. and A. Fasth, *The natural history of juvenile chronic arthritis: a population based cohort study. I. Onset and disease process*. *J Rheumatol*, 1995. **22**(2): p. 295-307.
45. Gewanter, H.L., K.J. Roghmann, and J. Baum, *The prevalence of juvenile arthritis*. *Arthritis Rheum*, 1983. **26**(5): p. 599-603.
46. Lang, B.A. and A. Shore, *A review of current concepts on the pathogenesis of juvenile rheumatoid arthritis*. *J Rheumatol Suppl*, 1990. **21**: p. 1-15.
47. Brewer, E.J., Jr., et al., *Current proposed revision of JRA Criteria. JRA Criteria Subcommittee of the Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Section of The Arthritis Foundation*. *Arthritis Rheum*, 1977. **20**(2 Suppl): p. 195-9.
48. Ansell, B.M., *Heberden Oration, 1977. Chronic arthritis in childhood*. *Ann Rheum Dis*, 1978. **37**(2): p. 107-20.
49. Petty, R.E., et al., *International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001*. *J Rheumatol*, 2004. **31**(2): p. 390-2.
50. Chedeville, G., et al., *Improvements in growth parameters in children with juvenile idiopathic arthritis associated with the effect of methotrexate on disease activity*. *Joint Bone Spine*, 2005. **72**(5): p. 392-6.

51. Aggarwal, A. and R. Misra, *Methotrexate inhibits interleukin-6 production in patients with juvenile rheumatoid arthritis*. *Rheumatol Int*, 2003. **23**(3): p. 134-7.
52. Arkachaisri, T. and T.J. Lehman, *Use of biologics in the treatment of childhood rheumatic diseases*. *Curr Rheumatol Rep*, 2000. **2**(4): p. 330-6.
53. Tynjala, P., et al., *Impact of anti-TNF treatment on growth in severe juvenile idiopathic arthritis*. *Ann Rheum Dis*, 2006. **65**(8): p. 1044-9.
54. Lovell, D.J., et al., *Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis*. *Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group*. *N Engl J Med*, 2000. **342**(11): p. 763-9.
55. Lovell, D.J., et al., *Long-term efficacy and safety of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: interim results from an ongoing multicenter, open-label, extended-treatment trial*. *Arthritis Rheum*, 2003. **48**(1): p. 218-26.
56. Horneff, G., et al., *The German etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis*. *Ann Rheum Dis*, 2004. **63**(12): p. 1638-44.
57. Kimura, Y., et al., *Etanercept treatment in patients with refractory systemic onset juvenile rheumatoid arthritis*. *J Rheumatol*, 2005. **32**(5): p. 935-42.
58. Quartier, P., et al., *Efficacy of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis according to the onset type*. *Arthritis Rheum*, 2003. **48**(4): p. 1093-101.
59. Takei, S., et al., *Safety and efficacy of high dose etanercept in treatment of juvenile rheumatoid arthritis*. *J Rheumatol*, 2001. **28**(7): p. 1677-80.
60. Yokota, S., et al., *Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial*. *Lancet*, 2008. **371**(9617): p. 998-1006.
61. Kronenberg, H.M., *Developmental regulation of the growth plate*. *Nature*, 2003. **423**(6937): p. 332-6.
62. Breur, G.J., et al., *Linear relationship between the volume of hypertrophic chondrocytes and the rate of longitudinal bone growth in growth plates*. *J Orthop Res*, 1991. **9**(3): p. 348-59.
63. Nilsson, O., et al., *Endocrine regulation of the growth plate*. *Horm Res*, 2005. **64**(4): p. 157-65.
64. De Luca, F., *Impaired growth plate chondrogenesis in children with chronic illnesses*. *Pediatr Res*, 2006. **59**(5): p. 625-9.
65. MacRae, V.E., et al., *Cytokine profiling and in vitro studies of murine bone growth using biological fluids from children with juvenile idiopathic arthritis*. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2007. **67**(3): p. 442-8.
66. Ogilvie, E.M., et al., *Specific gene expression profiles in systemic juvenile idiopathic arthritis*. *Arthritis Rheum*, 2007. **56**(6): p. 1954-65.
67. D'Elia, H.F., et al., *Hormone replacement therapy in rheumatoid arthritis is associated with lower serum levels of soluble IL-6 receptor and higher insulin-like growth factor 1*. *Arthritis Res Ther*, 2003. **5**(4): p. R202-9.
68. Yilmaz, M., et al., *Cytokine levels in serum of patients with juvenile rheumatoid arthritis*. *Clin Rheumatol*, 2001. **20**(1): p. 30-5.
69. De Benedetti, F., et al., *Impaired skeletal development in interleukin-6-transgenic mice: a model for the impact of chronic inflammation on the growing skeletal system*. *Arthritis Rheum*, 2006. **54**(11): p. 3551-63.

70. MacRae, V.E., et al., *Cytokine actions in growth disorders associated with pediatric chronic inflammatory diseases (review)*. Int J Mol Med, 2006. **18**(6): p. 1011-8.
71. Juul, A., et al., *Serum levels of insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-3 (IGFBP-3) in healthy infants, children, and adolescents: the relation to IGF-I, IGF-II, IGFBP-1, IGFBP-2, age, sex, body mass index, and pubertal maturation*. J Clin Endocrinol Metab, 1995. **80**(8): p. 2534-42.
72. De Benedetti, F., et al., *In vivo neutralization of human IL-6 (hIL-6) achieved by immunization of hIL-6-transgenic mice with a hIL-6 receptor antagonist*. J Immunol, 2001. **166**(7): p. 4334-40.
73. Smink, J.J., et al., *Short-term glucocorticoid treatment of prepubertal mice decreases growth and IGF-I expression in the growth plate*. J Endocrinol, 2003. **177**(3): p. 381-8.
74. Silbermann, M. and G. Maor, *Mechanisms of glucocorticoid-induced growth retardation: impairment of cartilage mineralization*. Acta Anat (Basel), 1978. **101**(2): p. 140-9.
75. Hochberg, Z., *Mechanisms of steroid impairment of growth*. Horm Res, 2002. **58 Suppl 1**: p. 33-8.
76. Silvestrini, G., et al., *Evaluation of apoptosis and the glucocorticoid receptor in the cartilage growth plate and metaphyseal bone cells of rats after high-dose treatment with corticosterone*. Bone, 2000. **26**(1): p. 33-42.
77. Polito, C., et al., *Growth retardation in non-steroid treated juvenile rheumatoid arthritis*. Scand J Rheumatol, 1997. **26**(2): p. 99-103.
78. Tanner, J.M., R.H. Whitehouse, and M. Takaishi, *Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity, and weight velocity: British children, 1965. I*. Arch Dis Child, 1966. **41**(219): p. 454-71.
79. Butenandt, O., *Rheumatoid arthritis and growth retardation in children: treatment with human growth hormone*. Eur J Pediatr, 1979. **130**(1): p. 15-28.
80. Davies, U.M., et al., *Juvenile rheumatoid arthritis. Effects of disease activity and recombinant human growth hormone on insulin-like growth factor 1, insulin-like growth factor binding proteins 1 and 3, and osteocalcin*. Arthritis Rheum, 1997. **40**(2): p. 332-40.
81. Touati, G., et al., *Beneficial effects of one-year growth hormone administration to children with juvenile chronic arthritis on chronic steroid therapy. I. Effects on growth velocity and body composition*. J Clin Endocrinol Metab, 1998. **83**(2): p. 403-9.
82. Al-Mutair, A., et al., *Efficacy of recombinant human growth hormone in children with juvenile rheumatoid arthritis and growth failure*. J Pediatr Endocrinol Metab, 2000. **13**(7): p. 899-905.
83. Bechtold, S., et al., *GH therapy in juvenile chronic arthritis: results of a two-year controlled study on growth and bone*. J Clin Endocrinol Metab, 2001. **86**(12): p. 5737-44.
84. Bechtold, S., et al., *Growth hormone improves height in patients with juvenile idiopathic arthritis: 4-year data of a controlled study*. J Pediatr, 2003. **143**(4): p. 512-9.
85. Saha, M.T., et al., *Growth hormone is effective in the treatment of severe growth retardation in children with juvenile chronic arthritis. Double blind placebo-controlled followup study*. J Rheumatol, 2004. **31**(7): p. 1413-7.

86. Bechtold, S., et al., *Growth hormone changes bone geometry and body composition in patients with juvenile idiopathic arthritis requiring glucocorticoid treatment: a controlled study using peripheral quantitative computed tomography*. J Clin Endocrinol Metab, 2005. **90**(6): p. 3168-73.
87. Bechtold, S., et al., *Growth hormone increases final height in patients with juvenile idiopathic arthritis: data from a randomized controlled study*. J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(8): p. 3013-8.
88. Simon, D., et al., *Early recombinant human growth hormone treatment in glucocorticoid-treated children with juvenile idiopathic arthritis: a 3-year randomized study*. J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(7): p. 2567-73.

7 ARTIGO CIENTÍFICO REDIGIDO EM INGLÊS

Growth Velocity and Interleukin-6 Levels in Juvenile Idiopathic Arthritis

Letícia S. Souza¹; Sandra H. Machado²; Claiton V. Brenol³, João Carlos T. Brenol⁴ and Ricardo M. Xavier⁵.

1. Nutritionist, MSc. in Medical Sciences, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) / Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), PhD student in Medical Sciences, HCPA/UFRGS. CAPES fellow.
2. Pediatrician, PhD student in Pediatrics, HCPA/UFRGS.
3. MD, MSc, Division of Rheumatology, HCPA.
4. Assistant Professor, PhD in Clinical Medicine, Head of the Rheumatology Service, HCPA/UFRGS.
5. Assistant Professor, PhD in Immunology, Rheumatologist, Rheumatology Service, HCPA/UFRGS.

From the Division of Rheumatology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil.

Study partially funded by FIPE/HCPA (Fund of Incentive to Research at Hospital de Clínicas de Porto Alegre).

Address for correspondence:

Ricardo M. Xavier, M.D., PhD

Serviço de Reumatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Ramiro Barcelos 2350/ sala 645

Porto Alegre/RS – 90035-003

E-mail: rmaxavier@hcpa.ufrgs.br

ABSTRACT

Objective. To evaluate associations of growth velocity with inflammatory markers and cumulative dose of glucocorticoid in a cohort of patients with Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) followed during 1 year. **Methods.** Seventy-nine patients were evaluated. The disease activity was evaluated by a pediatric rheumatologist. The anthropometric data were measured and classified according to the World Health Organization standards. Growth velocity curves were used according to Tanner, values below the Z-score ≤ -2 were considered low growth velocity. Serum concentrations of IL-6 were measured by ELISA, and values over 1pg/ml were considered as elevated. **Results.** The prevalence of low growth velocity was 25.3%, and it was associated with: active disease on follow-up visit, elevated IL-6 (interleukin-6), ESR (erythrocyte sedimentation rate) and CRP (C-reactive protein) and higher cumulative glucocorticoid doses. In the multiple linear regression with growth velocity as the dependent variable, only elevated IL-6 levels were independently and negatively associated with growth velocity. **Conclusion.** Low growth velocity is highly prevalent in children with JIA. Elevated IL-6 levels seem to have an important negative impact on growth in these children, while total glucocorticoid exposure appears to be a secondary factor.

Key words: juvenile idiopathic arthritis, growth velocity, interleukin-6 (IL-6)

INTRODUCTION

Growth is often affected in pediatric diseases characterized by chronic inflammation, such as juvenile idiopathic arthritis (JIA), cystic fibrosis and Crohn's disease (1-3). In JIA the prevalence of low stature ranges from 10.4% to 41.0% (4-7).

Scientific evidence has shown that pro-inflammatory cytokines, such as interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor (TNF- α), are important mediators of chronic inflammation in JIA (8-11). IL-6 is a pleiotropic cytokine that regulates the immune response, hematopoiesis, acute phase response and inflammation (12, 13). In animal models of chronic inflammatory disease, as well as in human IL-6 transgenic murine lines, IL-6 appears to be the main pro-inflammatory cytokine involved in growth retardation (14-16). Experiment in the transgenic mice suggested that growth retardation might be due to IL-6 induced perturbations in growth hormone (GH) signal transduction pathways, which include a reduction of GH receptor mRNA synthesis (17).

The impact of high levels of IL-6 on growth has been reported in children with human immunodeficiency virus (HIV) perinatal infection (18). In these patients, increased spontaneous and phytohemagglutinin-stimulated IL-6 release from peripheral blood mononuclear cells was associated with low growth velocity, as well as low insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF binding protein-3 (IGFBP-3) serum levels.

Circulating and synovial fluid IL-6 levels are markedly elevated in patients with JIA, and they are associated with laboratory and clinical variables of disease activity (9, 11). In the literature an association has also been observed between inflammatory clinical activity and growth retardation (4, 5, 7). However, no study has specifically evaluated elevated IL-6 levels as a compromising factor for growth in JIA. Considering the therapeutic approaches under investigation involving inhibition of IL-6 actions by receptor blockade (19, 20), a better comprehension of their potential beneficial impact in the growth of JIA children would be very important.

Another factor which may intensify growth retardation is the use of glucocorticoids. Few observational studies have associated the use, duration or cumulative dose of glucocorticoid with low stature in JIA (7, 21). On the other side, we have recently reported that, on multivariable analysis, glucocorticoids were not found to be independently associated with low stature, in contrast with disease duration and inflammatory activity (6). There are few studies evaluating growth velocity in JIA, and their results have indicated that reduced growth velocity was associated with inflammatory activity, drug therapy with glucocorticoid and reduced serum IGF-1 levels (5, 7, 22, 23).

The objective of the present work was to further study the growth velocity in a group of patients with JIA, including children in the pubertal stages, and the factors associated with its compromise, with special attention to glucocorticoid use, IL-6 serum levels and other inflammatory markers.

MATERIAL AND METHODS

Patients. The study was performed at the Rheumatology Outpatient Clinic, Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA. The patients in this study were recruited consecutively and evaluated prospectively during one year. They came from three reference centers for treatment of children with rheumatic diseases in the city of Porto Alegre, Brazil. Seventy-nine patients (53 female, 21 male aged 2 to under 20 yrs) fulfilled the diagnostic criteria for JIA according to the ILAR – *International League of Associations for Rheumatology* 1997 (24). Exclusion criteria were presence of other diseases associated with JIA and/or the impossibility of performing the anthropometric measures.

Clinical assessment. After recruitment the patients were submitted to a standardized interview assessing disease characteristics, use of medication, anthropometric measures and family income. The clinical assessment was repeated during the follow up period, one year after the baseline assessment.

Cumulative dose of glucocorticoids: The cumulative dose of glucocorticoids was calculated by reviewing patient records and electronic prescriptions.

Disease Activity: Disease activity was determined at baseline assessment and during the follow up by a pediatric rheumatologist, according to Gäre et al. (25). The disease was considered: 1) active - when the number of joints affected increased despite the use of drug therapy; 2) stable - when the number of joints affected is stable using drug therapy; 3) inactive - no evidence of synovitis and/or extraarticular involvement without drug therapy for less than two years; 4) remission - no evidence of synovitis and/or extraarticular involvement without drug therapy for two years or more.

Assessment of puberty: Puberty was assessed according to the criteria of classification of Tanner (26, 27) during the baseline and follow up periods. The groups in the growth spurt phase were stratified, characterized as Tanner 2 (T2) for girls and Tanner 3 (T3) for boys (26-28).

Anthropometric variables: The anthropometric data were measured according to the World Health Organization (WHO) standards and always by the same researcher (LSS). Weight was measured on a Filizola scale, with 10-gram graduation; the patients were barefoot and wearing a standard gown. Stature was measured with stadiometer; the patients were barefoot, standing with their feet together, heels against the wall, and the height reading was rounded to the closest 0.5 cm (29). According to the World Health Organization – WHO (29), the body mass index (BMI) was calculated using the weight/square of height formula and was compared with reference values of the curves of BMI percentiles for children developed by the NCHS – *National Center of Health Statistics* in collaboration with the *US Centers for Disease Control and Prevention – CDC Growth Charts 2000* (30). Percentiles obtained in this manner were classified according to the WHO scale (low weight, values below the 5th percentile, eutrophy between the 5th and 85th percentiles, and overweight above the 85th percentile) (29). The triceps skinfold (TSF) was

measured on the posterior side of the nondominant arm, in the middle of the line that connects the acromion to the olecranon. Measurements were performed three consecutive times, and the result obtained was the mean of measurements. A scientific plicometer (Cescorf, Porto Alegre, Brazil) with a precision of 0.1mm, was used for measurement. Results were compared to tables distributed in percentiles (31). According to the WHO (29), values below the 5th percentile represent low adiposity; values between 5 and 90 represent normality; values above the 90th percentile represent high adiposity.

Growth velocity. Growth velocity, expressed in centimeters per year, were defined by the difference between follow-up and baseline measures, divided by follow-up time. The values were normalized according to chronological age, expressed as standard deviation (Z- score). Values below the Z-score ≤ -2 were considered low growth velocity. According to the WHO (29) the calculation of the Z-score uses the following formula: $Z\text{-score} = \frac{\text{measure (velocity cm/year)} - \text{measure of reference (50}^{\text{th}} \text{ percentile of velocity in cm/year)}}{\text{standard deviation (for age and sex)}}$, where the means of growth values at the 50th percentile and standard deviation were as defined by Tanner et al. (32).

Biochemical variables. Blood was collected on the same day as the baseline clinical evaluation to measure erythrocyte sedimentation rate (ESR) (reference value 0 to 10 mm) and C Reactive Protein – CRP (reference value: < 3.0 mg/L). Serum aliquots obtained after centrifugation (3,000 rpm for 10 minutes) were frozen at -80°C until testing for IGF-1 and IL-6, which were performed at the same time. IGF-1 levels were measured in 73 patients. IGF-1 was analyzed by 2-site immunoradiometric assay (IRMA Active IGF-1 DSL-5600, Texas/EUA) (33). IGF-1 levels are expressed in ng/ml, and their reference values vary according to age and sex, as suggested by the manufacturer. IL-6 levels are measured in 78 patients. The method used to measure the human IL-6 concentration was ELISA (Cell Science, Diaclone, Canton, MA). The plates, previously sensitized with human anti-IL-6 monoclonal antibody, were incubated simultaneously with the serum samples and

with anti-IL-6 monoclonal antibody conjugated with biotin for 1 hour at room temperature. After washing, the plates were incubated with streptavidin-peroxidase for 30 minutes at room temperature. The plates were washed and incubated again with tetramethylbenzidine for 10 minutes. The enzymatic reaction was interrupted by sulfuric acid, and optical density was read with a 450 nm filter. IL-6 levels were considered to be elevated when higher than 1 pg/ml and low when below or equal to 1 pg/ml.

Statistical analysis. Sample size was calculated based on the correlation between growth velocity and the values of interleukin-6 in JIA. Considering a 5% level of significance, a power of 95% and a moderate correlation coefficient ($r \geq 0.4$) between variables, a minimum of 75 individuals was estimated.

Variables with a symmetrical distribution were described by mean and standard deviation, whereas those with an asymmetrical distribution were described by median and 25th and 75th percentiles. The Kolmogorov-Smirnov test was applied to assess the distribution of variables.

The absolute and relative frequencies were used to describe the qualitative variables. Due to the asymmetry of the growth velocity variable, nonparametric tests were applied to evaluate its association with the variables studied. The Spearman Correlation was applied for the quantitative ones. The Mann-Whitney Test was used for dichotomic qualitative ones, and the Kruskal-Wallis test for the polytomic ones. A ranked transformation in growth velocity was applied to use Tukey's test as post-hoc of the Kruskal-Wallis test.

The association between categorical variables was assessed using the chi-square test.

In order to compare the variables with symmetrical and asymmetrical distribution in relation to disease subtype, the One-Way Analysis of Variance (ANOVA) and the Kruskal-Wallis test were used, respectively. The Student t and Mann-Whitney tests were used,

respectively, in order to compare the quantitative variables with symmetrical and asymmetrical distribution in relation to the dichotomized IL-6 ($\leq 1\text{pg/ml}$ or $>1\text{pg/ml}$).

The multiple linear regression model was applied to control confounding factors and to evaluate predictors of growth velocity. The logarithmic transformation was used for this analysis. The variables that were included in the regression model were those that presented $p \leq 0.20$ in the bivariate analysis.

The level of significance adopted was 5% and the tests were performed using SPSS SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) version 11.0 program (34).

Ethical aspects. Informed consent was obtained from each patient, parents, or legal guardian. The study was approved by the Ethics in Research Committee at Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

RESULTS

The demographic and clinical characteristics of the patients are described in Table 1. Females (67.1%) and the polyarticular subtype of the disease (75.6%) predominated in the sample.

The mean growth velocity of all patients in centimeters per year was 4.23 ± 2.89 in the total sample, 5.24 ± 2.69 in males and 3.73 ± 2.88 in females ($p=0.029$). In the overall sample the mean of the Z-score of growth velocity was -0.59 ± 2.56 . During the growth spurt phase, characterized as Tanner stage T2 and T3 for female and male, respectively, the mean growth velocity in Z-score for females was 1.56 ± 1.34 , with a mean age of 11.49 ± 1.86 ($n=6$), and for males was -1.07 ± 6.70 , with a mean age of 12.97 ± 1.27 ($n=3$) (data not shown). The prevalence of low growth velocity (Z-score ≤ -2) was 25.3% ($n=20$). Twelve (60.0%) of these 20 patients presented levels of IL-6 $>1\text{pg/ml}$, while of the 58 patients with normal growth velocity, only 16 (27.6%) presented levels of IL-6 $>1\text{pg/ml}$ ($p=0.020$). No statistically significant association was found between the Z-score of the growth velocity and sociodemographic and anthropometric measures (data not shown).

No significant association was found between growth velocity and disease subtypes or disease activity during the baseline period. All of the children who were at their growth spurt during the baseline period had stable disease activity. There was a tendency for patients with active disease during the follow up period to present lower growth velocities. No significant associations were found between growth velocity and IGF-1 (Table 2).

There was a significant inverse association between growth velocity (Z-score) and cumulative glucocorticoid dose in the bivariate analysis, i.e., lower growth velocities were found in patients with higher cumulative doses of the medication, ($r = -0.263$; $p = 0.044$) (data not shown). An inverse statistically significant association was observed between growth velocity and laboratory measures of ESR, ($r = -0.269$; $p = 0.022$); CRP ($r = -0.386$, $p = 0.001$) and IL-6, ($r = -0.337$, $p = 0.003$) (Figure 1). Patients with IL-6 levels greater than 1 pg/ml ($n = 28$, 35.9%) presented a mean growth velocity significantly lower than those with IL-6 levels lower or equal to 1 pg/ml (mean Z-scores of -1.66 ± 2.44 versus -0.07 ± 2.48 , respectively, $p = 0.006$).

Elevated IL-6 levels (> 1 pg/ml) were significantly associated with the polyarticular and systemic subtypes, lower age at onset of the disease, longer duration of the disease, active and stable forms of the disease and low weight (Table 3).

When applying a multiple linear regression model using growth velocity (Z score) as the dependent variable, it was observed that growth velocity was negatively associated with elevated IL-6 levels (> 1 pg/ml) and positively associated with the growth spurt (T2 for girls and T3 for boys), independently of the other variables included in the model. Despite a significant association in the bivariate analysis, there was no independent association of the cumulative dose of glucocorticoids with growth velocity (Table 4).

DISCUSSION

The present study assessed growth velocity in a cohort of patients with JIA, and attempted to identify the factors that affect the growth of this population, with special attention to the disease activity, acute phase proteins, IL-6 levels and cumulative dose of glucocorticoids.

There are only four studies that have previously evaluated growth velocity in JIA patients not exposed to growth hormone therapy; three of them were retrospective (7, 22, 23) and one prospective (5). Different methodologies were used to assess and classify growth velocity in these studies, rendering it difficult to compare them. None of the studies evaluated growth velocity during the growth spurt as it was done in the present study.

We found a prevalence of low growth velocity (Z score ≤ -2) of 25.3%, the same percentage observed in the study of Consuegra-Garcia et al (5). Patients with low growth velocity tended to present the active form of the disease on the follow-up visit. This is also in agreement with the study of Consuegra-Garcia et al (5), where low growth velocity was associated with disease activity due to the increased number of inflamed joints, as well as with the study of Saha et al (23), where diminished growth velocity was more prevalent in the polyarticular subtype and in patients with more severe clinical disease activity. We also observed that the acute phase reactants ESR and CRP are correlated with lower growth velocity. Therefore, there is strong evidence correlating disease activity and low growth velocity.

In order to better understand the role of inflammation in stunted growth, we investigated whether serum levels of the pro-inflammatory cytokine IL-6 is associated with low growth velocity. The choice of IL-6 was due to its well recognized central role in JIA (9, 11), specially in the systemic onset subtype, and because a number of studies with experimental animal models have demonstrated its negative impact on growth (14, 16).

We observed an inverse association between growth velocity and IL-6 serum levels. None of the previous studies on growth velocity have assessed IL-6 serum levels.

Although patients with the polyarticular and systemic subtypes presented lower growth Z scores as compared with the oligoarticular subtype, this difference did not reach statistical significance, probably due to the low number of patients in each group. However, significantly more patients with the polyarticular and systemic subtypes presented high IL-6 levels (>1 pg/ml), and we and others have previously reported that children with the polyarticular and systemic subtypes have shorter stature (4-7, 35, 36). Moreover, there was an association between high levels of IL-6 and disease activity, in agreement with prior studies in JIA (9, 11, 37). Since the polyarticular and systemic subtypes usually progress with higher inflammatory activity levels, and considering that elevated IL-6 levels were associated with lower Z score values for growth velocity, we believe that IL-6 could be an essential link between inflammation and growth deficit.

We observed that in our JIA patients the longer the duration of the disease, the higher the proportion of elevated IL-6 levels. In our previous study (6), we observed that the activity and longer duration of the disease were independently associated with lower stature. Garcia-Consuegra Molina et al. (5), in a retrospective study calculating the total duration of active disease, observed that children with short stature had had a longer time of disease activity (mean of 65 months), compared to those with a normal stature (mean of 29 months). Polito C. et al. (36) have observed that the longer duration of disease and the higher degree of functional involvement appeared to be risk factors for height growth impairment. These observations further stress the importance of immediate action in controlling the inflammatory activity to prevent stunt growth.

We also observed an association between high IL-6 levels and low weight. The association between high levels of IL-6 and the reduction of stature and weight measures

has been shown in experimental studies (14-17). In studies on JIA (38-40) it has been observed that the inflammatory clinical activity of the disease was associated with the reduction of BMI and percentage of body fat. Weight loss and reduced appetite have been associated with elevated circulating levels of IL-6 in other disorders (41-43). Therefore, one could argue that the mechanism that IL-6 could be involved in retarded growth is by decreased caloric intake. However, the humanIL-6 transgenic mice that present markedly reduced growth without detectable tissue inflammatory activity had normal food intake and hematic glucose, indicating that their growth defect was not caused by a nutritional disorder (14).

Multivariable analysis confirmed the negative correlation of high IL-6 levels (>1 pg/ml) and growth velocity. However, even if an inverse association was observed between growth velocity and cumulative dose of glucocorticoids in bivariate analysis, when the multiple linear regression model was applied, it was seen that the it was not independently associated with growth velocity. This confirms our previous findings (6) that glucocorticoids by themselves do not seem to be the predominant negative factor on growth in these patients. In the literature there is controversy in the association between treatment with glucocorticoids and shorter stature. Some studies have observed this association (44-46) while others did not (4, 6, 35, 47). Polito C. et al. (36) reported growth impairment in JIA patients who had never received steroids. Saha M.T. et al. (23) reported that the cumulative total dose of glucocorticoids did not have statistically significant influence on the velocity growth. These observations support the notion that to preserve growth in JIA children, aggressive control of inflammation might be a more relevant concern than to spare glucocorticoid, at least in the short term perspective.

More recently new therapeutic strategies utilizing cytokine inhibition, such as anti-TNF (Tumor Necrosis Factor) monoclonal antibodies and TNF soluble receptor construct, have demonstrated high efficacy in the control of joint inflammation (48). The positive

impact on growth velocity of treatment with an anti-TNF in patients with severe JIA was recently shown in a prospective study performed during a two-year follow-up period (48). This study also demonstrated that the inflammatory disease control was a significant predictor of increased growth velocity. Because of the correlation between high IL-6 levels and growth impairment observed in the present study, we anticipate the therapies targeting this cytokine, such as the humanized anti-IL-6 receptor monoclonal antibody tocilizumab, will also be of value to preserve growth in these children (19, 20).

In conclusion, low growth velocity was highly prevalent in our children with JIA. Elevated IL-6 levels seem to have an important negative impact on growth in these children, while total glucocorticoid exposure were not independently associated with low growth. Aggressive control of inflammation, including resorting to inhibition of proinflammatory cytokines, rather than limiting glucocorticoid exposure, should be a priority to preserve growth in JIA patients.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank Markus Bredemeier, Maria Mercedes Picarelli, Mauro Keiserman, Ilóite Scheibel, Ceres Oliveira and Cláudia Cilene Fernandes Laurino for their invaluable help.

Bibliography

1. Motil KJ, Grand RJ, Davis-Kraft L, Ferlic LL, Smith EO. Growth failure in children with inflammatory bowel disease: a prospective study. *Gastroenterology* 1993;105:681-91.
2. Sproul A, Huang N. Growth Patterns in Children with Cystic Fibrosis. *J Pediatr* 1964;65:664-76.
3. Ansell BM, Bywaters EG. Growth in Still's disease. *Ann Rheum Dis* 1956;15:295-319.

4. Liem JJ, Rosenberg AM. Growth patterns in juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:663-8.
5. Garcia-Consuegra Molina J, Merino Munoz R, Lama More R, Coya Vina J, Gracia Bouthelier R. [Growth in children with juvenile idiopathic arthritis]. *An Pediatr (Barc)* 2003;58:529-37.
6. 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.
7. 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.
8. De Benedetti F, Martini A. Is systemic juvenile rheumatoid arthritis an interleukin 6 mediated disease? *J Rheumatol* 1998;25:203-7.
9. Mangge H, Kenzian H, Gallistl S, Neuwirth G, Liebmann P, Kaulfersch W, et al. Serum cytokines in juvenile rheumatoid arthritis. Correlation with conventional inflammation parameters and clinical subtypes. *Arthritis Rheum* 1995;38:211-20.
10. Kutukculer N, Caglayan S, Aydogdu F. Study of pro-inflammatory (TNF-alpha, IL-1alpha, IL-6) and T-cell-derived (IL-2, IL-4) cytokines in plasma and synovial fluid of patients with juvenile chronic arthritis: correlations with clinical and laboratory parameters. *Clin Rheumatol* 1998;17:288-92.
11. Ou LS, See LC, Wu CJ, Kao CC, Lin YL, Huang JL. Association between serum inflammatory cytokines and disease activity in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol* 2002;21:52-6.
12. Taga T, Kishimoto T. Gp130 and the interleukin-6 family of cytokines. *Annu Rev Immunol* 1997;15:797-819.

13. Yokota S. Interleukin 6 as a therapeutic target in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:581-6.
14. De Benedetti F, Alonzi T, Moretta A, Lazzaro D, Costa P, Poli V, et al. Interleukin 6 causes growth impairment in transgenic mice through a decrease in insulin-like growth factor-I. A model for stunted growth in children with chronic inflammation. *J Clin Invest* 1997;99:643-50.
15. Lieskovska J, Guo D, Derman E. Growth impairment in IL-6-overexpressing transgenic mice is associated with induction of SOCS3 mRNA. *Growth Horm IGF Res* 2003;13:26-35.
16. De Benedetti F, Meazza C, Martini A. Role of interleukin-6 in growth failure: an animal model. *Horm Res* 2002;58 Suppl 1:24-7.
17. Lieskovska J, Guo D, Derman E. IL-6-overexpression brings about growth impairment potentially through a GH receptor defect. *Growth Horm IGF Res* 2002;12:388-98.
18. de Martino M, Galli L, Chiarelli F, Verrotti A, Rossi ME, Bindi G, et al. Interleukin-6 release by cultured peripheral blood mononuclear cells inversely correlates with height velocity, bone age, insulin-like growth factor-I, and insulin-like growth factor binding protein-3 serum levels in children with perinatal HIV-1 infection. *Clin Immunol* 2000;94:212-8.
19. Woo P, Wilkinson N, Prieur AM, Southwood T, Leone V, Livermore P, et al. Open label phase II trial of single, ascending doses of MRA in Caucasian children with severe systemic juvenile idiopathic arthritis: proof of principle of the efficacy of IL-6 receptor blockade in this type of arthritis and demonstration of prolonged clinical improvement. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R1281-8.

20. Yokota S, Miyamae T, Imagawa T, Iwata N, Katakura S, Mori M, et al. Therapeutic efficacy of humanized recombinant anti-interleukin-6 receptor antibody in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52:818-25.
21. Simon D, Lucidarme N, Prieur AM, Ruiz JC, Czernichow P. Linear growth in children suffering from juvenile idiopathic arthritis requiring steroid therapy: natural history and effects of growth hormone treatment on linear growth. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14 Suppl 6:1483-6.
22. Aitman TJ, Palmer RG, Loftus J, Ansell BM, Royston JP, Teale JD, et al. Serum IGF-I levels and growth failure in juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1989;7:557-61.
23. Saha MT, Verronen P, Laippala P, Lenko HL. Growth of prepubertal children with juvenile chronic arthritis. *Acta Paediatr* 1999;88:724-8.
24. 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.
25. Gäre BA, Fath A. The natural history of juvenile chronic arthritis: a population based cohort study. I. Onset and disease process. *J Rheumatol* 1995;22:295-307.
26. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969;44:291-303.
27. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1970;45:13-23.
28. Tanner JM, Whitehouse RH, Takaishi M. Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity, and weight velocity: British children, 1965. I. *Arch Dis Child* 1966;41:454-71.
29. Organization WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1995;854.

30. Statistics NCHS. NCHS growth curves for children. Birth – 18 years. United States. Hyattsville: National Center for Health Statistics. 1977; DHEW publication no. (PHS); 78-1650. (Vital and health statistics; series 11, no.165).
31. Statistics NCHS. Anthropometric reference data and prevalence of overweight. United States, 1976-80. Hyattsville: National Center for Health Statistics. 1987; DHEW publication no. (PHS) 87-1688. (Vital and health statistics; series 11, no.238).
32. Tanner JM, Whitehouse RH, Takaishi M. Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity, and weight velocity: British children, 1965. II. Arch Dis Child 1966;41:613-35.
33. Miles LE, Lipschitz DA, Bieber CP, Cook JD. Measurement of serum ferritin by a 2-site immunoradiometric assay. Anal Biochem 1974;61:209-24.
34. Norusis M. SPSS 11.0 Guide to Data Analysis. Upper Saddle River: Prentice Hall. 2002.
35. 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.
36. Polito C, Strano CG, Olivieri AN, Alessio M, Iammarrone CS, Todisco N, et al. Growth retardation in non-steroid treated juvenile rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol 1997;26:99-103.
37. Saxena N, Aggarwal A, Misra R. Elevated concentrations of monocyte derived cytokines in synovial fluid of children with enthesitis related arthritis and polyarticular types of juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol 2005;32:1349-53.
38. Haugen MA, Lien G, Flato B, Kvammen JA, Vinje O, Sorskaar D, et al. Minor impact of juvenile arthritis on nutritional status in young adult patients. Arthritis Rheum 2002;47:623-9.

39. Cleary AG, Lancaster GA, Annan F, Sills JA, Davidson JE. Nutritional impairment in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:1569-73.
40. Chedeville G, Quartier P, Miranda M, Brauner R, Prieur AM. Improvements in growth parameters in children with juvenile idiopathic arthritis associated with the effect of methotrexate on disease activity. *Joint Bone Spine* 2005;72:392-6.
41. Pomeroy C, Eckert E, Hu S, Eiken B, Mentink M, Crosby RD, et al. Role of interleukin-6 and transforming growth factor-beta in anorexia nervosa. *Biol Psychiatry* 1994;36:836-9.
42. Bruun JM, Verdich C, Toubro S, Astrup A, Richelsen B. Association between measures of insulin sensitivity and circulating levels of interleukin-8, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha. Effect of weight loss in obese men. *Eur J Endocrinol* 2003;148:535-42.
43. Carrero JJ, Qureshi AR, Axelsson J, Avesani CM, Suliman ME, Kato S, et al. Comparison of nutritional and inflammatory markers in dialysis patients with reduced appetite. *Am J Clin Nutr* 2007;85:695-701.
44. Haugen MA, Hoyeraal HM, Larsen S, Gilboe IM, Trygg K. Nutrient intake and nutritional status in children with juvenile chronic arthritis. *Scand J Rheumatol* 1992;21:165-70.
45. 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.
46. Touati G, Prieur AM, Ruiz JC, Noel M, Czernichow P. Beneficial effects of one-year growth hormone administration to children with juvenile chronic arthritis on chronic steroid therapy. I. Effects on growth velocity and body composition. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:403-9.

47. Wang SJ, Yang YH, Lin YT, Yang CM, Chiang BL. Attained adult height in juvenile rheumatoid arthritis with or without corticosteroid treatment. *Clin Rheumatol* 2002;21:363-8.
48. Tynjala P, Lahdenne P, Vahasalo P, Kautiainen H, Honkanen V. Impact of anti-TNF treatment on growth in severe juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1044-9.

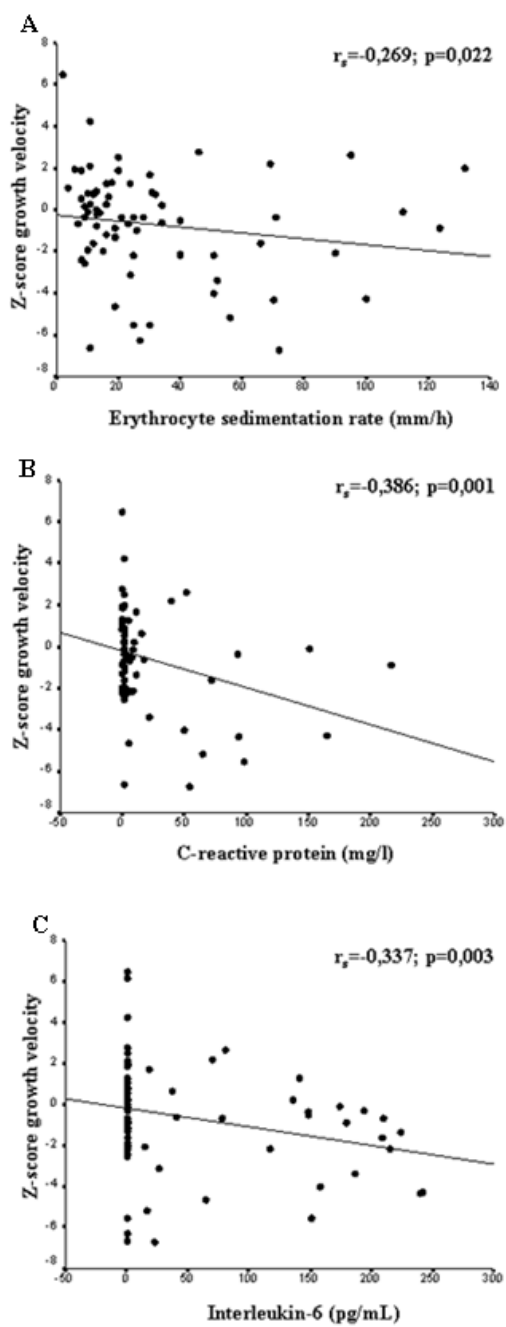


Figure 1 – Association between z-score of the growth velocity and (A) ESR (mm/h), (B) CRP (mg/l) and (C) interleukin-6 (pg/ml) by spearman test.

Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients by disease subtype.

Characteristics	Oligoarticular (n = 31)	Polyarticular (n = 41)	Systemic (n = 6)	Psoriatic (n = 1)	Total (n = 79)
Female – n (%)	19 (61.3)	31 (75.6)	2 (33.3)	1 (100.0)	53 (67.1)
Age, yrs, mean [89]*	10.3 (4.0)	11.4 (4.0)	11.2 (3.6)	18.1 (0.0)	11.0 (4.0)
Age at disease onset, yrs, median (25th – 75th)**	3.8 (1.2 – 7.0)	4.1 (3.0 – 8.0)	4.3 (2.0 – 6.5)	9.0 (9.0 – 9.0)	4.0 (2.0 – 7.6)
Active disease base – n (%)	25 (80.6)	36 (87.8)	5 (83.3)	1 (100.0)	67 (84.8)
Active disease follow up – n (%)	22 (71.0)	33 (80.5)	5 (83.3)	1 (100.0)	61 (77.2)
Duration of disease, yrs, median (25th – 75th)**	5.7 (3.0 – 7.5)	5.2 (3.0 – 9.5)	6.8 (4.8 – 8.9)	9.1 (9.1 – 9.1)	5.6 (3.4 – 8.7)
Cumulative dose of glucocorticoids, mg, median (25th – 75th)**	2355 (1012.5 – 731.3)	2603.8 (1350 – 5343.8)	3000 (708 – 716.1)	-	2572.5 (1200 – 5162)

*SD= standard deviation scores; ** interquartile interval 25% – 75%

Table 2. Association between growth velocity and clinical data of patients with JIA.

Clinical and laboratorial characteristics of disease	Growth velocity (Z- score) – (n=79)	
	Mean ± SD	P
Disease subtypes		
Oligoarticular – (n=31)	0,00 ± 2,53	0,420*
Polyarticular – (n=41)	-1,02 ± 2,21	
Systemic – (n=6)	-0,81 ± 4,60	
Psoriatic – (n=1)	-0,34 ± 0,00	
Disease activity - baseline		
Active – (n=3)	-1,80 ± 2,22	0,735*
Stable – (n=64)	-0.45 ± 2.69	
Inactive – (n=11)	-1.11 ± 1.89	
Remission – (n=1)	-0.34 ± 0.00	
Disease activity - follow up		
Active – (n=7)	-2.65 ± 2.43	0.085*
Stable – (n=54)	-0.47 ± 2.33	
Inactive – (n=14)	-0.53 ± 2.88	
Remission – (n=4)	1.17 ± 3.56	
IGF-1 (ng/dl) – mean ± SD		
Below normal – (n=20)	0.23 ± 2.67	0.194*
Normal – (n=43)	-0.97 ± 2.47	
Above normal – (n=10)	-1.02 ± 2.25	

* Value obtained by one-way Analysis of Variance (ANOVA)

Table 3. Association between IL-6 and clinical and anthropometric characteristics.

Clinical and anthropometric characteristics	IL-6 (n=78)		P
	≤ 1pg/ml (n=50)	> 1pg/ml (n=28)	
Baseline BMI – n(%)			
Low weight	3 (6.0)	8 (28.6)	0.015*
Eutrophy	35 (70.0)	17 (60.7)	
Overweight	12 (24.0)	3 (10.7)	
Disease Activity at baseline – n(%)			
Active	0 (0.0)	3 (10.7)	0.002*
Stable	38 (76.0)	25 (89.3)	
Inactive or remission	12 (24.0)	0 (0.0)	
Disease activity at follow up – n(%)			
Active	2 (4.0)	5 (17.9)	0.071*
Stable	34 (68.0)	19 (67.9)	
Inactive or remission	14 (28.0)	4 (14.3)	
Subtype of the disease – n (%)			
Oligoarticular	25 (50.0)	5 (17.9)	0.020*
Polyarticular	22 (44.0)	19 (67.9)	
Systemic	2 (4.0)	4 (14.3)	
Psoriatic	1 (2.0)	0 (0.0)	
Age at disease onset – median (25th – 75th)	4.8 (2.8 – 8.1)	3.0 (1.0 – 6.8)	0.037**
Duration of disease – median (25th – 75th)	4.5 (2.7– 6.6)	8.1 (5.2 – 10.4)	0.001**
Total cumulative dose of glucocorticoids mg – median (25th – 75th)	2150 (1162 – 4293)	3190 (1233 - 5400)	0.147**

* Pearson' s chi-square test ; ** Mann-Whitney test.

Table 4. Multiple Linear Regression Analysis* to evaluate the growth velocity predictors

Variables	Beta	P
Cumulative dose of glucocorticoids	0.020	0.905
Growth spurt phase (T2 female and T3 male)	0.428	0.003
ESR	0.212	0.273
CRP	-0.169	0.377
IL-6 > 1 pg/ml	-0.375	0.025
IGF-1 (above normal)	-0.048	0.722

*ANOVA for the regression model: $F(6,39) = 3.591$ with $p=0.006$; determination coefficient (R^2)=35.6%.

8 CONSIDERAÇÕES GERAIS

Trabalhos científicos futuros poderiam estudar outras citocinas inflamatórias que possam influenciar a velocidade de crescimento e o desenvolvimento puberal. A realização de ensaio clínico randomizado com o anticorpo anti-receptor da IL-6 (tocilizumabe) em pacientes com Artrite Idiopática Juvenil e com atraso do crescimento seria de grande importância.

A continuidade da pesquisa na AIJ no serviço de reumatologia do HCPA se estende na avaliação hormonal nas diferentes fases do desenvolvimento puberal e sua relação com o crescimento.

9 APÊNDICES

9.1 APÊNDICE I – Distribuição em percentis das medidas da prega cutânea da região tricípital (mm)

Grupo etário e sexo	5	10	25	50	75	90	95
Meninos							
1,0-1,9	6	7	8	10	12	14	16
2,0-2,9	6	7	8	10	12	14	15
3,0-3,9	6	7	8	10	11	14	15
4,0-4,9	6	6	8	9	11	12	14
5,0-5,9	6	6	8	9	11	14	15
6,0-6,9	5	6	7	8	10	13	16
7,0-7,9	5	6	7	9	12	15	17
8,0-8,9	5	6	7	8	10	13	16
9,0-9,9	6	6	7	10	13	17	18
10,0-10,9	6	6	8	10	14	18	21
11,0-11,9	6	6	8	11	16	20	24
12,0-12,9	6	6	8	11	14	22	28
13,0-13,9	5	5	7	10	14	22	26
14,0-14,9	4	5	7	9	14	21	24
15,0-15,9	4	5	6	8	11	18	24
16,0-16,9	4	5	6	8	12	16	22
17,0-17,9	5	5	6	8	12	16	19
18,0-18,9	4	5	6	9	13	20	24
Meninas							
1,0-1,9	6	7	8	10	12	14	16
2,0-2,9	6	8	9	10	12	15	16
3,0-3,9	7	8	9	11	12	14	15
4,0-4,9	7	8	8	10	12	14	16
5,0-5,9	6	7	8	10	12	15	18
6,0-6,9	6	6	8	10	12	14	16
7,0-7,9	6	7	9	11	13	16	18
8,0-8,9	6	8	9	12	15	18	24
9,0-9,9	8	8	10	13	16	20	22
10,0-10,9	7	8	10	12	17	23	27
11,0-11,9	7	8	10	13	18	24	28
12,0-12,9	8	9	11	14	18	23	27
13,0-13,9	8	8	12	15	21	26	30
14,0-14,9	9	10	13	16	21	26	28
15,0-15,9	8	10	12	17	21	25	32
16,0-16,9	10	12	15	18	22	26	31
17,0-17,9	10	12	13	19	24	30	37
18,0-18,9	10	12	13	18	22	26	30

Fonte: National Center for Health Statistics. Anthropometric reference data and prevalence of overweight. United States, 1976-80. Hyattsville: National Center for Health Statistics; 1987; DHEW publication no. (PHS) 87-1688. (Vital and health statistics; series 11, no.238).

9.2 APÊNDICE II - Níveis séricos de IGF - 1 para normalidade segundo descrito pelo fabricante do kit IRMA Active DSL – 5600, fabricado no Texas/EUA

Idade (anos)	Masculino	Feminino
< 6	20 - 200	20 - 200
7 – 8	23,9 - 392	20 - 484
8 – 9	81,4 - 290	22 - 383
9 – 10	72 - 526	30 - 428
10 – 11	30 - 289	108 - 648
11 – 12	29 - 466	97 - 699
12 – 13	55 - 570	163 - 991
13 – 14	71 - 972	203 - 831
14 – 15	153 - 995	288 - 756
15 – 16	358 - 870	261 - 752
16 – 18	239 - 630	236 - 624
18 – 20	197 - 956	193 - 575

Fonte: Miles LE, Lipschitz DA, Bieber CP and Cook JD. Measurement of serum ferritin by a 2-site immunoradiometric assay. Anal Biochem 1974;61:209-24.

9.3 APÊNDICE III – Tabela com as principais variáveis do estudo

PAC	IDADE	SEXO	VCZ	SUBTIPO	TB	TS	CORTOTAL	VSG	PCR	IGF1	ATIVb	ATIVs	IL6
1	158	0	2,19	2	2	3	775	02	02	01	02	02	01
3	62	0	0,63	1	1	1	00	02	02	02	02	02	01
4	61	0	0,24	2	1	1	420	02	01	03	02	02	00
6	198	0	0,22	2	4	5	9.085	02	02	02	02	02	01
8	170	0	-1,64	2	5	5	3.906	02	02	02	02	02	01
9	182	0	-0,70	2	5	5	1.350	02	02	02	02	03	01
11	150	1	-4,66	2	2	4	3.873	02	02	02	02	02	01
12	225	0	1,68	1	5	5	900	02	02	02	02	03	01
13	167	0	-1,64	2	5	5	1.800	02	01	03	02	02	00
16	99	0	-2,19	2	1	2	2.573	02	02	02	02	01	01
19	99	0	-1,37	1	1	2	00	02	02	02	02	03	01
22	104	0	-4,35	2	1	1	4.240	02	02	02	01	01	01
28	101	1	-4,01	3	1	1	1.116	02	02	02	02	02	01
29	78	1	-4,30	3	1	1	7.732	02	02	02	02	01	01
30	167	1	-2,16	2	4	5	2.635	02	02	02	02	02	01
31	34	0	-0,37	2	1	1	738	02		02	02	02	01
32	174	0	-0,10	2	1	2	3.190	02	02	01	02	02	01
34	169	1	-3,39	2	3	5	5.400	02	02	02	02	03	01
37	159	1	1,26	1	2	3	3.443	02	02	03	02	02	01
38	230	0	-0,34	2	5	5	43.258	02	02	02	01	01	01
40	193	0	-0,53	1	5	5	100	02	02	02	02	02	01
42	196	0	-0,14	1	5	5	00	02	02	02	02	02	
46	152	0	-5,54	3	1	2	3.000	02	02	02	02	02	01
48	152	0	-5,20	2	5	5	900	02	02	02	02	02	01
49	105	0	-0,64	2	1	1	2.400	02	02	03	02	02	01
51	97	1	0,79	2	1	3	8.160	01		03	02	02	00
54	106	0	2,51	1	2	4	00	02	01	02	02	02	00
55	176	0	2,64	3	3	4	5.700	02	02	01	02	02	01
56	129	1	0,79	2	1	5	420	02	01	02	02	02	00
57	123	0	-1,12	2	3	5	2.175			03	02	03	00
59	174	0	-2,42	2	5	5	7.300	01	01	02	03	02	00
60	201	0	-0,34	2	5	5	1.200	02	01	01	03	03	00
61	101	1	-0,10	1	1	1	2.310	01	01	03	02	02	00
62	217	0	-0,34	4	5	5	00	02	02	02	02	02	00
64	86	0	-2,07	2	1	1	19.940	02	02	01	02	02	01
66	152	0	-2,22	1	5	5	3.600	02		01	02	02	00
67	148	1	1,86	1	2	3	5.162	02	01	01	02	02	00
68	159	1	-6,30	1	3	4	2.613	02		01	02	02	00
69	85	1	1,29	1	1	1	00	02	01	01	02	01	00
71	123	0	2,75	2	2	5	4.050	02	01	01	02	02	00
72	139	0	1,06	2	3	5	00	01	01	01	02	02	00
74	84	1	0,82	2	1	1	2.325	02	01	01	03	02	00
75	97	0	-1,99	2	1	1	11.775	02	01	01	02	02	00
77	157	0	-2,19	1	5	5	8.775	02	01	01	02	02	00
80	139	1	6,49	1	3	5	4.125	01	01	01	02	03	00
82	146	0	1,91	1	2	5	1.650	01	01	01	02	02	00
85	81	0	-0,89	1	1	1	00	02	01	01	03	03	00

PAC	IDADE	SEXO	VCZ	SUBTIPO	TB	TS	CORTOTAL	VSG	PCR	IGF1	ATIVb	ATIVs	IL6
86	74	0	1,90	2	1	1	2.125	01	01	01	02	02	00
87	89	1	-1,32	2	1	1	1.350	02	01	01	02	03	00
89	217	1	-0,97	1	5	5	13.835	02	01	01	02	02	00
90	85	0	-5,55	1	1	1	1.050	02		02	03	01	00
91	43	1	-1,92	1	1	1	2.875	01	01	03	02	03	00
93	109	1	-2,05	1	1	1	00		01	02	03	03	00
94	125	1	-6,74	2	1	1	5.400	02	02	03	02	02	01
97	89	0	1,98	1	1	1	1.448		01	02	02	02	00
98	102	0	0,89	2	1	2	540	02	01	02	02	03	00
99	89	0	1,28	1	1	1	00	02	01	02	02	03	00
100	54	0	-0,91	2	1	1	5.175	02	02	02	02	02	01
101	126	0	0,72	1	1	3	2.400	02		02	02	03	00
103	164	0	-0,78	2	2	5	625	02		02	02	02	00
104	197	0	-0,01	2	5	5	4.800	02		02	02	02	00
105	112	1	0,24	3	1	1	00	02	01	02	03	02	00
106	114	1	0,17	2	1	1	5.400	01	01	02	02	02	00
107	160	1	4,22	1	2	2	389	02	01	02	02	02	00
111	130	0	0,75	1	2	5	350	02	01	02	02	02	00
112	86	1	0,52	2	1	1	00	01	01	02	03	02	00
113	107	1	0,16	1	1	1	00	01	01	02	03	03	00
114	114	0	-2,54	1	1	1	00	01	01	02	03	02	00
116	136	0	-6,65	2	5	5	2.100	02	01	02	02	03	00
117	126	0	1,99	2	1	2	1.500	02	01	02	02	02	00
118	54	0	2,11	1	1	1	1.350	02		02	02	02	00
119	224	0	-0,22	2	5	5	00	02	01	02	02	02	00
120	162	0	-0,67	1	5	5	00	01	01		02	02	00
122	92	0	-1,22	1	1	1	00	02	01		02	02	00
124	204	0	-0,34	2	5	5	00	01	01	03	03	03	00
125	159	0	-3,12	2	3	5	00	02			02	01	01
126	50	1	-0,13	1	1	1	00				03	02	00
127	179	0	-0,70	2	5	5	3.128				01	02	01
128	185	1	6,13	3	2	3	300				02	03	00

LEGENDA

PAC: número do paciente

IDADE: idade em meses

SEXO: 1= masculino; 2= feminino

VCZ: velocidade de crescimento em escore Z

SUBTIPO: 1= oligoarticular; 2= poliarticular; 3= sistêmico; 4= psoriásica

TB= Tanner Basal: 1= pré-puberal; 2,3,4= estágios puberais; 5= maturidade

TS= Tanner Seguimento: 1= pré-puberal; 2,3,4= estágios puberais; 5= maturidade

CORTOTAL= dosagem cumulativa de glicocorticoide em miligramas

VSG: 1= valores de VSG \leq 10 mm/h; 2= valores de VSG $>$ 10 mm/h

PCR: 1= valores de PCR \leq 3 mg/L; 2= valores de PCR $>$ 3mg/L

IGF1: 1= valores de IGF-1 abaixo do normal; 2= valores de IGF-1 normais; 3= valores de IGF-1 acima do normal

ATIVb= atividade da doença no período basal: 1= ativa; 2= estável; 3= inativa/remissão

ATIVs: atividade da doença no período seguimento: 1= ativa; 2= estável; 3= inativa/remissão

IL6: 0= valores da IL-6 \leq 1; 1= valores da IL-6 $>$ 1

9.4 APÊNDICE IV – Percentil 50 para velocidade de crescimento para meninos e meninas do nascimento à maturidade

Idade (anos)	Velocidade de crescimento no percentil 50	
	Meninos	Meninas
0,16	40,00	36,00
0,37	30,00	26,00
0,62	18,00	19,00
0,87	14,50	15,90
1,12	12,30	13,50
1,37	11,10	11,80
1,62	9,90	10,60
1,87	9,20	9,60
2,25	8,60	8,70
2,75	8,02	8,12
3,25	7,60	7,64
3,75	7,16	7,22
4,25	6,84	6,88
4,75	6,60	6,60
5,25	6,36	6,36
5,75	6,18	6,18
6,25	6,00	6,00
6,75	5,84	5,84
7,25	5,74	5,74
7,75	5,60	5,60
8,25	5,50	5,50
8,75	5,40	5,49
9,25	5,30	5,46
9,75	5,20	5,44

Fonte: Tanner JM, Whitehouse RH, Takaishi M. Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity, and weight velocity: British children, 1965. II. Arch Dis Child 1966;41:613-35.

9.4 APÊNDICE IV – Percentil 50 para velocidade de crescimento para meninos e meninas do nascimento à maturidade (Continuação)

Idade (anos)	Velocidade de crescimento no percentil 50 Meninos	Idade (anos)	Velocidade de crescimento no percentil 50 Meninas
10,25	5,12	10,10	5,44
10,75	5,04	10,30	5,52
11,25	4,98	11,50	5,64
11,75	4,94	10,70	5,84
12,10	4,97	10,90	6,14
12,30	5,04	11,10	6,64
12,50	5,20	11,30	7,20
12,70	5,45	11,50	7,80
12,90	5,88	11,70	8,40
13,10	8,86	11,85	6,53
13,30	7,40	11,95	8,96
13,50	8,50	12,05	8,94
13,70	9,46	12,15	8,76
13,85	10,10	12,30	8,22
13,95	10,30	12,50	7,34
14,05	10,26	12,70	6,52
14,15	9,90	12,90	5,68
14,25	9,06	13,25	4,40
14,50	8,00	13,75	2,82
14,70	7,00	14,25	1,86
14,90	6,10	14,75	1,08
15,25	4,70	15,25	0,52
15,75	3,20		
16,25	2,08		
16,75	1,22		
17,25	0,62		

Fonte: Tanner JM, Whitehouse RH, Takaishi M. Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity, and weight velocity: British children, 1965. II. Arch Dis Child 1966;41:613-35.