



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

## MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2011/2012

Ana Maria de Bastos Ferreira  
Envolvimento ocular na Artrite  
Idiopática Juvenil

março, 2012

# FMUP



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

Ana Maria de Bastos Ferreira  
Envolvimento ocular na Artrite  
Idiopática Juvenil

**Mestrado Integrado em Medicina**

**Área: Reumatologia**

**Trabalho efetuado sob a Orientação de:  
Dr. Iva Humberta Oliveira de Brito**

**Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:  
Arquivos de Medicina**

março, 2012

**FMUP**

Eu, Ana Maria de Bastos Ferreira, abaixo assinado, nº mecanográfico 060801176, estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 20/03/2012

Assinatura: Ana Maria de Bastos Ferreira

**Nome:** Ana Maria de Bastos Ferreira

**Endereço electrónico:** med06176@med.up.pt **Telefone ou Telemóvel:** 916231341

**Número do Bilhete de Identidade:** 13463234

**Título da Monografia:**

Envolvimento ocular na Artrite Idiopática Juvenil

**Orientador:**

Doutora Iva Humberto Oliveira de Brito

**Ano de conclusão:** 2012

**Designação da área do projecto:**

Reumatologia

É autorizada a reprodução integral desta Monografia para efeitos de investigação e de divulgação pedagógica, em programas e projectos coordenados pela FMUP.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 20/03/2012

Assinatura: Ana Maria de Bastos Ferreira

# **Envolvimento ocular na Artrite Idiopática Juvenil**

## **Ocular involvement in Juvenile Idiopathic Arthritis**

**\*Ferreira, Ana Maria Bastos**

\*Aluna do 6º ano de Mestrado Integrado de Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

### **Correspondência:**

Avenida Camilo Tavares de Matos, nº 229, 2º andar

3730-240 Vale de Cambra

Telemóvel: 916231341

E-mail: med06176@med.up.pt

### **Agradecimentos:**

À Dr. Iva Brito, pela disponibilidade e cordialidade com que sempre me recebeu. As suas recomendações e análise crítica foram fundamentais para a realização deste trabalho.

### **Contagem de palavras**

**Resumo:215**

**Abstract:203**

**Texto:4.270**

## **Resumo**

A Artrite Idiopática Juvenil é a doença reumática mais comum na criança. Engloba sete subtipos clínicos de acordo com a classificação da International League of Associations for Rheumatology/Edmonton/2001, tendo em conta as manifestações clínicas, número de articulações atingidas e presença ou ausência de determinados marcadores serológicos e imunológicos, nos primeiros seis meses de doença.

A uveíte é a complicação extra-articular mais frequente, presente em cerca de 12,7% dos pacientes com Artrite Idiopática Juvenil. Esta manifestação clínica surge tipicamente de forma insidiosa, bilateral e assintomática, precedendo por vezes as queixas articulares, o que conduz ao atraso no diagnóstico. Os fatores de risco preditivos para o seu desenvolvimento são a positividade do anticorpo antinuclear, subtipo Oligoarticular, idade de início e duração da Artrite Idiopática Juvenil.

Os fatores preditivos de mau prognóstico evolutivo da uveíte são a presença de complicações oculares, sexo masculino, envolvimento ocular precoce, uveíte a preceder a artrite e grau de inflamação ocular.

O objetivo primordial do tratamento será o de impedir o desenvolvimento de complicações e sequelas, garantindo uma melhor integridade visual. A conduta terapêutica, liderada pela corticoterapia como primeira opção, é seguida da terapia imunossupressora e biológica nos casos de maior agressividade clínica.

Esta revisão pretende rever a prevalência e incidência da uveíte na Artrite Idiopática Juvenil, características do diagnóstico, fatores preditivos de prognóstico e abordagem terapêutica.

**Palavras-chave:** Artrite idiopática juvenil; uveíte; prognóstico; diagnóstico; tratamento

## **Abstract**

Juvenile Idiopathic Arthritis is the most common rheumatic disease in children. It is grouped into seven subtypes according to the classification of International League of Associations for Rheumatology/Edmonton/2001 that takes into account the clinical manifestations, the number of affected joints and presence or absence of specific serologic and immunological markers, in the first six months of the disease.

Uveitis is the most frequent extra-articular complication, present in about 12,7% of patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. This clinical manifestation typically emerges insidiously, bilaterally and asymptotically, sometimes preceding joint complaints, leading to the delayed diagnosis. The predictive risk factors for development of uveitis are antinuclear antibody's positivity, Oligoarthritis, age of onset and duration of Juvenile Idiopathic Arthritis.

The predictors of poor prognosis of uveitis are the presence of ocular complications, male gender, early ocular involvement, uveitis preceding arthritis and degree of ocular inflammation.

The primary goal of treatment is to prevent the development of complications, ensuring better visual integrity. The therapeutics' conduct, led by corticosteroids as the first therapeutic option for short term, is followed by immunosuppressive and biological therapy in more aggressive cases.

This review aims to review the prevalence and incidence of uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis, diagnostic features, predictors of prognosis and treatment approach.

**Keywords:** Juvenile idiopathic arthritis; uveitis; prognosis; diagnosis; treatment.

## Índice

Lista de Siglas.....	5
Lista de Quadros.....	5
Introdução.....	6
Material e Métodos.....	7
Artrite Idiopática Juvenil.....	8
Aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos .....	8
Uveíte.....	10
Uveíte associada a Artrite Idiopática Juvenil.....	10
Epidemiologia.....	11
Etiopatogenia.....	12
Classificação.....	12
Diagnóstico e Monitorização.....	13
Fatores de risco preditivos de uveíte na Artrite Idiopática Juvenil.....	14
Complicações.....	14
Prognóstico.....	15
Tratamento.....	15
Conclusão.....	20
Bibliografia.....	21
Anexos.....	28

## **Lista de Siglas**

**AIJ** – Artrite Idiopática Juvenil

**ILAR** – International League of Associations for Rheumatology

**FR** – Fator Reumatóide

**ANA** – Anticorpo anti-nuclear

**CCP** – Peptídeo citrulinado cíclico

**TNF- $\alpha$**  – Fator de necrose tumoral alfa

**IL-1** – Interleucina-1

**IL-10** – Interleucina-10

**IL-6** – Interleucina-6

**AINES** – Anti-inflamatórios não esteroides

**DMARD** – Drogas Antirreumáticas Modificadoras de Doença

**MTX** – Metotrexato

**MCH** – Complexo Major de Histocompatibilidade

**SUN** - Standardization of Uveitis Nomenclature

**CA** – Câmara anterior

**AAP** – American Academy of Pediatrics

**MMF** – Micofenolato de Mofetil

## **Lista de Quadros**

**Quadro I** – Principais patologias associadas à uveíte

**Quadro II** - Linhas de orientação para monitorização ocular em doentes com AIJ de acordo com a American Academy of Pediatrics.

**Quadro III** – Fatores de mau prognóstico evolutivo da uveíte associada à AIJ.

## **Introdução**

A Artrite Idiopática Juvenil (AIJ) é a doença reumática inflamatória mais comum na criança, com uma incidência anual de cerca de 1.3-22.6 por 100.000 habitantes e prevalência de 7-148 por 100.000 habitantes nos países desenvolvidos (1-3).

É caracterizada por início de artrite antes dos 16 anos de idade com mais de seis semanas de duração e de causa desconhecida (1, 4).

Devido à sua heterogeneidade, a International League of Associations for Rheumatology (ILAR) propôs a sua divisão em sete subtipos, de acordo com as manifestações clínicas, número de articulações atingidas e presença ou ausência de marcadores biológicos e serológicos: Artrite Sistêmica, Oligoarticular (persistente e extendida), Poliarticular (com Fator Reumatoide (FR) – e com FR+, Artrite Psoriática, Artrite Relacionada com Entesite e Artrites Indiferenciadas (4).

A uveíte é a manifestação extra-articular mais comum, cuja prevalência, embora variável nos vários estudos, é cerca de 12,7% nas crianças com AIJ. A frequência no seu aparecimento varia igualmente com o subtipo clínico de AIJ, sendo mais comum nas formas Oligoarticulares, podendo atingir cerca de 20% dos doentes (5, 6).

São tidos como fatores mais relevantes implicados no aparecimento da uveíte a presença de anticorpo antinuclear (ANA), formas Oligoarticulares, início precoce e curta duração da AIJ. (7, 8).

O prognóstico na evolução da uveíte, que tem melhorado nas últimas décadas, está dependente sobretudo da presença de complicações, diagnóstico precoce e instituição de terapêutica adequada e atempada. (41,42) Contudo, a morbidade ainda é substancial, com uma prevalência de complicações de cerca de 20% e presença de uveíte ativa em cerca de 49% dos pacientes em idade adulta (9, 10).

Este trabalho tem por objetivo, a partir de uma revisão recente da literatura, descrever os aspetos clínicos, diagnósticos e terapêuticos das uveítes associadas à AIJ.

## **Material e Métodos**

Para a realização deste trabalho foi feita uma revisão da literatura através da base de dados da PubMed. Foram incluídos estudos científicos, meta-análises e trabalhos de revisão publicados entre 2000 e 2011, de revistas internacionais com elevado índice de impacto. As palavras-chave utilizadas foram “Juvenile idiopathic arthritis”, “uveítis”, “diagnosis”, “prognosis” e “treatment”.

## **Artrite Idiopática Juvenil**

### Aspetos clínicos, diagnósticos e terapêuticos

A AIJ é a doença reumática inflamatória mais comum na criança. Implica o diagnóstico de artrite antes dos 16 anos de idade, que persiste por mais de seis semanas e de causa desconhecida, sendo por isso um diagnóstico de exclusão (1, 2, 4).

Os critérios de classificação pela ILAR, revistos inicialmente em 1997 (Durbin) e posteriormente em 2001 (Edmonton) e atualmente aceites, constam de sete subtipos clínicos de acordo com as manifestações clínicas, número de articulações afetadas e presença ou ausência de marcadores serológicos e imunológicos (4, 11-13).

A AIJ tem uma incidência anual de cerca de 1.3-22.6 por 100.000 habitantes e uma prevalência de 7-148 por 100.000 habitantes nos países desenvolvidos (3).

A idade de início e a proporção entre os sexos é variável com o subtipo de AIJ (4, 14).

Apesar de pouco conhecida, a etiopatogenia é considerada multifatorial, implicando, provavelmente, a presença de um componente genético e individual que, quando em contato com determinados fatores ambientais, predispõe ao desenvolvimento da doença (1, 10).

A presença de alterações serológicas relacionadas com auto anticorpos como ANA, FR e anticorpo anti peptídeo citrulinado cíclico (CCP), confere à etiologia autoimune o mecanismo subjacente mais provável. (15).

No entanto, a imunidade inata e a adquirida parecem ter um papel fundamental no desenvolvimento da inflamação articular (1). De fato, a AIJ parece estar associada a determinadas citocinas como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucina-1 (IL-1), interleucina-10 (IL-10) e interleucina-6 (IL-6) (1, 15, 16). É uma inflamação fundamentalmente mediada por células T, com variabilidade na razão de CD4/CD8 no sangue periférico e líquido sinovial nos diferentes subtipos de AIJ (1, 10, 15).

O diagnóstico é essencialmente clínico e de exclusão. Apesar de pouco importantes para estabelecer o diagnóstico, os exames laboratoriais (hemograma, pesquisa de marcadores serológicos,

imunológico e inflamatórios) e os exames de imagem como a radiografia convencional e a ecografia, podem ser úteis na caracterização da AIJ e identificação de complicações (12-14).

O prognóstico tem melhorado progressivamente nos últimos anos. (11, 17, 18) Cerca de 60% dos pacientes atingem remissão na vida adulta, sendo mais provável que aconteça nos primeiros cinco anos de doença (18). Contudo, alguns estudos reportam que 50 a 70% das crianças com Artrite Sistêmica e Poliarticular e 40 a 50% com Oligoarticular mantêm doença ativa na idade adulta (11, 19, 20).

As complicações ao longo da doença causam elevada morbidade pelo impacto funcional e psicossocial associado (11, 14, 17, 19).

A taxa de mortalidade é inferior a 1,5% e ocorre maioritariamente em pacientes com Artrite Sistêmica, sobretudo associada a amiloidose e ao Síndrome da Ativação Macrofágica (17, 19).

O objetivo do tratamento é atingir a remissão e evitar o desenvolvimento de complicações (20).

É fundamental uma abordagem multidisciplinar com recurso a terapia farmacológica, terapia física e ocupacional e suporte psicossocial (1, 14, 20, 21).

Relativamente à terapia farmacológica, os anti-inflamatórios não esteroides (AINES) são fármacos de primeira linha, principalmente na forma Oligoarticular (2, 14, 19).

Os corticosteroides sistêmicos são pouco utilizados na criança devido aos seus efeitos adversos, contudo, são utilizados em situações de maior gravidade, sobretudo na Artrite Sistêmica. (1, 14, 19).

Vários fármacos do grupo das Drogas Antirreumáticas Modificadoras de Doença (DMARD) como o Metotrexato (MTX), Leflunomide, Talidomina e Ciclosporina, são utilizados no tratamento da AIJ, embora careçam de estudos que, comprovadamente, avaliem a sua eficácia e segurança. (2, 14, 19).

Atualmente, as terapêuticas biotecnológicas (anti-TNF- $\alpha$ , anti-IL1 e anti-IL6) têm sido utilizadas, revelando-se eficazes na AIJ refratária e com raros mas severos efeitos laterais (2, 14, 19-23).

## **Uveíte**

A uveíte é uma patologia inflamatória resultante da inflamação da úvea, que é constituída pela íris, corpo ciliar e coroide (24). É a inflamação intraocular mais frequente e, apesar de ocorrer em todas as idades, é mais comum entre os 20 e os 59 anos, com proporção idêntica entre o sexo feminino e o masculino (25, 26). De todos os pacientes com uveíte, 2,2 a 30% são crianças (27, 28).

Os mecanismos etiopatogénicos da uveíte são pouco conhecidos mas é consensualmente aceite que resulte de alterações na barreira hematoaquosa com consequente extravasamento intraocular de proteínas e células inflamatórias (25).

Pouco se sabe sobre a suscetibilidade genética no desenvolvimento da uveíte em virtude da diversidade de patologias a ela associadas (quadro I) (24, 29-32). Contudo, a sua relação com os genes do Complexo Major de Histocompatibilidade (MCH) é conhecida. Outros genes que interferem na resposta imune, como os envolvidos na regulação de citocinas pró-inflamatórias, parecem modular a suscetibilidade e curso evolutivo da uveíte (33).

As uveítes podem ser classificadas consoante a localização da inflamação intraocular (anterior, intermédia, posterior e panuveíte), a etiologia (infeciosa, não infecciosa e idiopática), o tempo de duração (aguda, subaguda e crónica) e/ou as características inflamatórias (granulomatosa e não-granulomatosa) (2, 27, 29, 34).

A variabilidade na prevalência dos diferentes tipos de uveíte está relacionada com fatores genéticos, ambientais, geográficos, sexuais e individuais (26).

Esta inflamação ocular pode provocar diminuição da acuidade visual, cegueira total, estrabismo e ambliopia, com potencial morbilidade ocular durante toda a vida da criança (35).

De acordo com o Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group, diminuição da acuidade visual é definida como acuidade visual igual ou inferior a 20/50 e cegueira total como acuidade visual igual ou inferior a 20/200 (36).

## **Uveíte associada a AIJ**

A inflamação intraocular é uma manifestação comum associada às doenças reumáticas na criança (12). A AIJ está associada ao envolvimento ocular que se manifesta principalmente como uveíte anterior (12, 24).

### Epidemiologia

A AIJ é a causa mais comum de uveíte anterior de evolução crónica. Cerca de 50 a 80% dos pacientes com esta manifestação ocular são portadores de AIJ (29, 35, 37).

A prevalência de uveíte nos doentes com esta doença reumática, apesar de variável nos diversos estudos, é cerca de 12,7% (6, 10, 15, 36, 38, 39).

A incidência cumulativa da uveíte associada a AIJ varia geograficamente, sendo maior em regiões como a Escandinávia, Estados Unidos da América, Asia Oriental e Índia, sem evidência de diminuição nos últimos anos (37, 40).

A uveíte ocorre maioritariamente após o diagnóstico de artrite, podendo, no entanto, precederla em 10% dos casos. Alguns estudos verificaram que a uveíte a preceder as queixas articulares ocorre sobretudo em crianças do sexo masculino e sem evidência de correlação com a presença do antigénio HLA-B27 (8, 41, 42).

Apesar de variável entre os estudos, o intervalo que medeia o aparecimento da uveíte e o diagnóstico de artrite é cerca de quatro anos em 90% dos doentes com AIJ (41, 43, 44). A idade de início varia entre os 17 e 170 meses e é mais comum no sexo feminino com uma proporção de 3:2 (7, 15).

A forma Oligoarticular parece ser o subtipo de AIJ com maior percentagem de ocorrência de uveíte, seguido da forma Poliarticular com FR -, Artrite Indiferenciada, Artrite Relacionada com Entesite e Artrite Psoriática. O subtipo Poliarticular com FR + e Artrite Sistémica raramente apresentam envolvimento ocular. De fato, num estudo retrospectivo com 3271 crianças diagnosticadas com AIJ, nenhuma criança com estas duas últimas formas de AIJ desenvolveu uveíte (41, 45, 46).

A forma Oligoarticular extendida apresenta uma percentagem maior de casos de uveíte. Contudo, o seu desenvolvimento é, frequentemente, anterior à transição da forma persistente para a extendida (40).

## Etiopatogenia

A etiopatogenia da uveíte relacionada com AIJ continua pouco esclarecida (12).

Existem casos familiares de AIJ associada a uveíte, o que sugere uma eventual influência genética. Nestes, o início da patologia articular e ocular é mais precoce em relação à esporádica, mas não há diferenças entre o curso e resposta à terapêutica (16).

Demonstrou-se a associação entre HLA-DRB1\*13 e a presença de uveíte na forma Oligoarticular, mas não há estudos suficientemente consistentes que o reportem como potencial fator de risco preditivo para desenvolver esta inflamação ocular (16, 47). A uveíte anterior aguda está também associada à presença de HLA-B27. A associação com o HLA-DR5 parece estar presente no desenvolvimento de uveíte crónica no subtipo Oligoarticular (33, 48). Outros genes do MHC, já associados à AIJ, não parecem ter qualquer relação com o seu aparecimento (47).

De igual forma, fatores imunológicos, como ANA +, parecem ser, em parte, responsáveis pelo aparecimento da inflamação ocular (5, 47).

*Nguyen et al* demonstraram a presença de um aumento da concentração de Imunoglobulina G e M e albumina intraocular num paciente com uveíte associada a AIJ, que propõem de produção local como resposta a determinados antígenos ainda não conhecidos (49).

Especula-se assim uma possível predisposição genética e individual para o envolvimento ocular na AIJ, despoletada por fatores ambientais como infeção e traumatismos (16).

## Classificação

A uveíte na AIJ é habitualmente anterior, crónica, bilateral, assintomática, não-granulomatosa e surge de modo insidioso (15, 29). Quando unilateral, é típico a sua progressão para bilateral em poucos meses (15).

Em pacientes com Artrite Relacionada com Entesite, principalmente do sexo masculino, com dez ou mais anos de idade e com HLA-B27 +, a uveíte é frequentemente sintomática e unilateral (5, 12, 29, 30).

Apesar de maioritariamente classificada como não-granulomatosa, há evidência do desenvolvimento de uveíte granulomatosa associada a AIJ, sobretudo em crianças de raça negra e com ANA + (15, 50).

Os sintomas, como olho vermelho, diminuição da acuidade visual, dor ocular e cefaleias, são, frequentemente, devidos ao aparecimento de complicações (8).

### Diagnóstico e Monitorização

Uma história clínica pessoal e familiar, alto grau de suspeição e um exame físico direcionado são impreteríveis para o diagnóstico de uveíte associada a AIJ (30).

O exame oftalmológico com a lâmpada de fenda permite a visualização da câmara anterior (CA) do olho que é preenchida pelo humor aquoso. O aumento da opacidade deste líquido, designado pelos especialistas por “flare”, indica a presença de proteínas. Estas proteínas podem ser quantificadas através da laser flare fotometria, sendo o seu valor um bom indicador da atividade inflamatória. (51) A presença de células na CA permite o diagnóstico de uveíte anterior. A quantidade de células também é usada como indicador da severidade da inflamação e é útil na monitorização da resposta ao tratamento. Os precipitados queráticos (aglomerados de glóbulos brancos) são tipicamente pequenos e estão frequentemente localizados na parte inferior da córnea. (8, 34, 48, 52-54).

Outros exames como a fundoscopia, angiografia fluoresceínica e tomografia ótica coerente podem ser necessários para avaliar o possível comprometimento de outras estruturas/câmaras intraoculares. (95) É importante avaliar a acuidade visual e a pressão intraocular uma vez que podem estar diminuídas. Tipicamente, os movimentos oculares estão preservados (52, 53, 55).

Não há nenhum modelo específico capaz de prever o desenvolvimento de uveíte em pacientes com AIJ, por isso, a monitorização é aconselhada com recurso ao exame com lâmpada de fenda imediatamente após diagnóstico de AIJ. A frequência do exame depende da resposta ao tratamento e da presença de complicações (37, 38).

Existem linhas de orientação estipuladas pela American Academy of Pediatrics (AAP) para monitorização ocular na criança com AIJ que surgem em função da gravidade do risco de desenvolver uveíte (quadro II) (8, 56).

### Fatores de risco preditivos de uveíte na AIJ

Alguns fatores de risco parecem predispor a uma maior suscetibilidade de aparecimento de uveíte nos pacientes com AIJ (57).

Na forma Oligoarticular, principalmente na forma Oligoarticular extendida, o risco de aparecimento de uveíte é superior aos das outras formas de AIJ (5, 7, 37, 38, 58).

A idade precoce de diagnóstico de artrite (inferior a 6 anos) também parece estar associada a um risco aumentado de desenvolver uveíte. De fato, o diagnóstico de AIJ é estabelecido mais precocemente (em média dois anos antes) na presença de uveíte. (5, 6, 15, 40, 41).

A positividade para ANA é um fator de risco independente para o desenvolvimento de uveíte, principalmente na forma Oligoarticular, Poliarticular com FR - e Artrite Relacionada com Entesite (5, 7, 37, 40, 59, 60).

Apesar de enunciado como fator de risco preditivo de uveíte na AIJ, o sexo feminino não parece estar associado a um risco aumento de envolvimento ocular nesta patologia (15). A prevalência elevada de uveíte poder-se-á dever à sua associação com ANA + e com a forma Oligoarticular da AIJ (15, 37, 40).

Fatores genéticos como a presença de HLA-DR5, HLA-DRB1\*1104, HLA-DQA1\*0501, HLA-DQB1\*0301 e HLA-DRB1\*13, parecem aumentar o risco de uveíte anterior na AIJ enquanto a presença de HLA-DR1 parece diminuí-lo (11, 47, 48).

### Complicações

As complicações oculares surgem em cerca de 20% dos doentes. Destes, 45 a 64% apresentam pelo menos uma complicação na altura do diagnóstico (9, 41, 44).

As complicações mais comuns, variáveis consoante os estudos, são catarata, queratopatia, sinequias posteriores, glaucoma e edema macular cistóide. Podem surgir também opacidades do vítreo, edema papilar, hipotonia e neovascularização da íris. Estas complicações podem levar à diminuição da acuidade visual e cegueira total (36, 41, 45, 61).

## Prognóstico

Alguns fatores são indicados, nos vários estudos, como possíveis indicadores de mau prognóstico evolutivo de uveíte (quadro III) (6, 9, 10, 24, 36, 42, 43, 45, 62). A AIJ associado a uveíte, por si só, parece induzir risco de desenvolver glaucoma, queratopatia em banda, cataratas e sinequias posteriores (15, 61).

Fatores como raça, história prévia de cirurgia, ANA +, atraso no diagnóstico, duração da uveíte e manifestação bilateral ou unilateral parecem estar associados a um pior prognóstico evolutivo de uveíte mas não há estudos suficientes e estatisticamente significativos que o apoiem (36, 41, 43, 44, 51).

A artrite e a uveíte têm um curso de doença independente e a gravidade do atingimento articular não se correlaciona com a severidade da uveíte (43).

Por serem mais suscetíveis aos efeitos adversos das terapêuticas e pela dificuldade de adesão ao tratamento, as crianças têm um prognóstico mais reservado quando comparado com os adultos com uveíte associada a AIJ. Além disso, há risco de desenvolver ambliopia e estrabismo devido ao diagnóstico tardio de uveíte (28, 35, 38). A percentagem de cegueira total é, ainda, cerca de 10% e, em cerca de 49% dos casos, a uveíte continua ativa na idade adulta (9, 10, 61).

O prognóstico, dependendo dos vários fatores já citados, na maioria dos casos é favorável (10, 61).

A rapidez na detecção, monitorização regular, terapia precoce e agressiva dirigida à inflamação intraocular, são, atualmente, de prática clínica corrente e têm diminuído a percentagem de complicações e morbidade oftalmológica com progressiva melhoria do prognóstico visual (8, 38, 45, 61).

## Tratamento

O objetivo do tratamento é, fundamentalmente, o de reduzir a inflamação ocular tornando-a quiescente. Por isso, é fundamental uma terapêutica precoce e favorável em termos de risco/benefício (5, 15, 31, 35).

O tratamento adequado depende do local intraocular da inflamação e da etiologia da uveíte. Na uveíte associada a AIJ, a corticoterapia tópica é o tratamento de primeira linha, promovendo, geralmente, uma diminuição rápida da inflamação ocular (31, 35, 63, 64). No entanto, ocorrem alguns efeitos adversos como aparecimento de cataratas, aumento da pressão intraocular e maior suscetibilidade à infecção (63). O Rimexolone, um corticosteroide menos potente, tem menos efeitos laterais e pode ser administrado na uveíte leve a moderada (63).

A corticoterapia local (injeções perioculares) permite maior penetração ocular e pode ser benéfica quando a uveíte é predominantemente unilateral e refratária à corticoterapia tópica (46, 64).

Os midriáticos e ciclopégicos, frequentemente administrados em associação com os corticosteroides, promovem a mobilidade pupilar e evitam o aparecimento de sinequias posteriores. Contudo, parecem estar associados ao desenvolvimento de ambliopia, taquicardia, tremor e delírium (15).

Nos casos refratários a esta primeira abordagem ou na uveíte associada à presença de fatores de mau prognóstico, é frequente a associação de corticoterapia sistémica ou recorrer ao implante intraocular de corticosteroides (15, 31, 32, 46, 59, 64).

O uso de corticoterapia sistémica a longo prazo deve ser evitado na criança devido aos efeitos adversos, como aumento da suscetibilidade à infecção, osteoporose, hiperglicemia, hipertensão e atraso no crescimento (31, 35).

Apesar de relativamente eficazes no tratamento da AIJ, a eficácia dos AINES na uveíte não está, ainda, suficientemente estudada. Contudo, a administração intraocular de ceterolaco parece ser benéfica (15, 31, 35).

Tendo por base a instituição precoce de terapêutica agressiva e o uso limitado de corticoterapia sistémica, os DMARDs são cada vez mais utilizados, principalmente em associação à corticoterapia tópica (27). Apesar de pouco úteis no tratamento agudo da inflamação ocular, estes imunossuppressores são eficazes na obtenção e prolongamento da remissão e permitem a diminuição progressiva da dose de corticoterapia necessária para o controlo da inflamação (31, 64).

O MTX, antimetabólico, é o DMARD mais usado devido à sua eficácia e segurança a longo prazo na criança (29, 31). Apesar de haver poucos estudos com dados estatisticamente significativos,

apresenta uma eficácia de cerca de 60% no tratamento da uveíte crónica na criança, permitindo também a redução dos corticosteroides (31, 35, 65).

Apesar de ser bem tolerado, o aparecimento de fadiga, aumento das enzimas hepáticas, supressão da medula óssea, pneumonia intersticial e hepatotoxicidade são efeitos adversos possíveis, o que implica a monitorização das enzimas hepáticas e hemograma quatro a seis semanas após início da terapêutica (15, 29, 64, 65).

Um estudo retrospectivo com 384 pacientes com uveíte não infecciosa revelou que o recurso ao MTX como único imunossupressor promove a supressão da inflamação ocular por mais que um mês em 55,6% dos pacientes e a redução da dose de corticosteroides em 46,1% dos pacientes após seis meses de início de tratamento (65). Há carência de estudos que indiquem qual a duração ideal do tratamento (66). O uso de MTX intravítreo está em fase de experimentação, sendo os resultados preliminares promissores (64).

O Micofenolato de Mofetil (MMF) parece ter eficácia semelhante ao MTX, quer em monoterapia quer em associação com corticosteroides ou outro imunossupressor (31, 35, 64, 67).

A Azatioprina, outro antimetabólico imunossupressor, parece exercer efeitos terapêuticos no tratamento da uveíte. Um estudo retrospectivo demonstrou a capacidade de supressão da inflamação ocular em 61,5% dos pacientes quando em monoterapia e em 66,7% quando associado a outro imunossupressor em crianças com AIJ associada a uveíte anterior, num período observacional de 2,2 anos. Contudo, o impacto no prognóstico não conseguiu ser avaliado (68). Os efeitos laterais como alterações do trato gastrointestinal, supressão da medula óssea, hepatotoxicidade e maior suscetibilidade a infeção, obrigam a uma monitorização periódica (64, 69). Polimorfismos da enzima tiopurina metiltransferase, que metaboliza este fármaco, parecem estar associados à acumulação de metabolitos tóxicos com consequente mielossupressão (64).

A Ciclosporina, inibidor das células T, quando em associação com o MTX, parece promover a redução da inflamação ocular em 50% das crianças, a diminuição na dose de corticosteroides e a melhoria do prognóstico visual (31, 63). Nefrotoxicidade, hipertensão arterial, vômito, hiperplasia gengival, hirsutismo e parestesias são alguns dos efeitos adversos que obrigam à monitorização regular da creatinina sérica e pressão arterial (15, 64, 70).

A Ciclofosfamida é uma agente alquilante. Num estudo retrospectivo com 215 participantes, este fármaco promoveu o controlo da inflamação ocular em 81.3% e o controlo da inflamação associado à redução dos corticosteroides em 64,8% dos 44 pacientes com uveíte (71). A monitorização com hemograma e análise de urina é necessária devido aos efeitos laterais como mielossupressão, infeções oportunistas, cistite hemorrágica, atrofia gonadal e teratogenicidade (64, 71). A Ciclofosfamida oral parece ser mais eficaz apesar de provocar mais efeitos laterais (71).

Estes imunossuppressores podem ser administrados em monoterapia ou em associação (32).

A terapêutica com fármacos biotecnológicos veio revolucionar o tratamento da uveíte associada a AIJ. Contudo, há atualmente poucos estudos que forneçam evidência adequada sobre o fármaco a escolher, a janela de oportunidade terapêutica e a sua duração (63).

Os anti-TNF- $\alpha$  variam na farmacocinética e modo de administração mas todos parecem ser seguros e bem tolerados pela criança (15, 63, 72). Nas AIJs, promovem uma melhoria da uveíte em cerca de 38% e uma melhoria articular na maioria dos doentes (73, 74). Apesar de haver evidências de desenvolvimento de uveíte aquando da terapêutica com os anti-TNF- $\alpha$ , não foi ainda demonstrado qualquer relação causal (57, 74).

Os efeitos adversos potenciais são dor no local de inoculação, suscetibilidade aumentada a infeções oportunistas, discrasias sanguíneas e doenças autoimunes como vasculites (15, 75). Quando prescritos, é necessário o rastreio para tuberculose, hepatite B e C e vírus da imunodeficiência humana. Estão contraindicados nos pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, neoplasia ou infeção ativa (64, 75).

O Etanercept, uma proteína recombinante que atua como antagonista do recetor TNF- $\alpha$ , parece ter efeito limitado na uveíte associada a AIJ (15, 31). De fato, é menos eficaz que o Infliximab e Adalimumab na uveíte não infecciosa e, apesar de ainda não haver estudos que o comprovem, está associado a possíveis recorrências e a novos casos de uveíte (46, 64, 72, 75).

O Infliximab, anticorpo monoclonal quimérico (humano-murina) contra o TNF- $\alpha$ , parece ser seguro na criança e eficaz no controlo da inflamação na uveíte anterior refratária. Comparativamente ao Etanercept, tem mais efeitos adversos, como aumento da suscetibilidade a infeções oportunistas, aumento das transaminases e possível formação de anticorpo anti-quimérico. A formação deste

anticorpo leva a uma reação de infusão que limita a sua eficácia, pelo que é aconselhável a sua associação com outro imunossupressor como o MTX (15, 63, 64, 72, 76).

O Adalimumab, anticorpo monoclonal humanizado contra o TNF- $\alpha$ , é bem tolerado e parece ser eficaz no tratamento da uveíte refratária, promovendo a redução da inflamação ocular com menor probabilidade de formação de anticorpos que o Infliximab (76). Parece ser mais eficaz que o Etanercept no tratamento de uveíte associada a AIJ (64, 72). Num estudo, em 13 das 14 crianças com uveíte associada a AIJ ou idiopática, houve diminuição da inflamação ocular e possibilidade de diminuir a dose de outra terapêutica imunossupressora concomitante, apontando, assim, o Adalimumab como uma boa hipótese terapêutica nas crianças com uveíte associada a AIJ (77).

O Rituximab, antagonista das células B, parece ser eficaz no tratamento da uveíte refrataria aos anti-TNF- $\alpha$ , o que pode sugerir um papel importante das células B na etiopatogenia desta inflamação ocular (78). Infecções oportunistas e reações de hipersensibilidade são alguns dos efeitos laterais (64).

Outros fármacos como o Anakinra, Daclizumab, Tocilizumab e Abatacept parecem ser eficazes no tratamento da uveíte. Contudo, há poucos estudos sobre a sua eficácia e segurança na criança (63, 64, 72, 79, 80).

Novos fármacos como Apremilast (inibidor TNF- $\alpha$  de administração oral), ESBA-105 (anticorpo contra TNF- $\alpha$  de administração tópica), Voclosporin (análogo da Ciclosporina, mais eficaz e com menos efeitos laterais in vitro) e EGP-437 (corticosteroide) estão atualmente em fase experimental (64).

O tratamento cirúrgico destina-se, maioritariamente, ao tratamento de complicações como catarata e glaucoma (44, 46).

## **Conclusão**

A AIJ é a doença reumática mais comum em idade pediátrica. A uveíte surge com frequência associada a esta patologia e pode ter início em qualquer altura da sua evolução.

O prognóstico da uveíte associada a AIJ tem melhorado nos últimos anos. Contudo, continua a existir uma morbilidade considerável associada a inúmeras complicações e sequelas oculares.

São essenciais mais estudos sobre a etiopatogenia desta inflamação ocular que permitam a aplicação de novos métodos de diagnóstico, prever o curso da doença e direcionar o tratamento.

Sendo a uveíte uma manifestação associada a várias patologias, são escassos os ensaios clínicos randomizados que analisam a uveíte associada especificamente à AIJ. Além disso, a diversidade das variáveis analisadas para estabelecer o prognóstico, a resposta à terapêutica e a remissão da doença, dificulta a comparação entre diferentes estudos.

Uma vez que a maioria do conhecimento sobre a terapêutica da AIJ associada a uveíte resulta de estudos retrospectivos, é fundamental e urgente a realização de ensaios clínicos randomizados e controlados que comparem a eficácia dos vários fármacos disponíveis. Isto permitirá a criação de linhas de orientação que conduzam a melhores opções terapêuticas.

É necessário promover uma referenciação precoce destas crianças a especialistas e equipas multidisciplinares apropriadas, de modo a proceder ao diagnóstico precoce e à intervenção terapêutica atempada.

## Bibliografia

1. Prakken, B., S. Albani, and A. Martini, *Juvenile idiopathic arthritis*. Lancet, 2011. **377**(9783): p. 2138-49.
2. Haines, K.A., *Juvenile idiopathic arthritis: therapies in the 21st century*. Bull NYU Hosp Jt Dis, 2007. **65**(3): p. 205-11.
3. Saurenmann, R.K., et al., *Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in a multiethnic cohort: ethnicity as a risk factor*. Arthritis Rheum, 2007. **56**(6): p. 1974-84.
4. 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.
5. Kotaniemi, K., et al., *Recent advances in uveitis of juvenile idiopathic arthritis*. Surv Ophthalmol, 2003. **48**(5): p. 489-502.
6. Sendagorta, E., et al., *[Uveitis and idiopathic juvenile arthritis in Spain. Epidemiological and therapeutic aspects]*. Arch Soc Esp Oftalmol, 2009. **84**(3): p. 133-8.
7. Kodsí, S.R., et al., *Time of onset of uveitis in children with juvenile rheumatoid arthritis*. J AAPOS, 2002. **6**(6): p. 373-6.
8. Cassidy, J., et al., *Ophthalmologic examinations in children with juvenile rheumatoid arthritis*. Pediatrics, 2006. **117**(5): p. 1843-5.
9. Edelsten, C., et al., *An evaluation of baseline risk factors predicting severity in juvenile idiopathic arthritis associated uveitis and other chronic anterior uveitis in early childhood*. Br J Ophthalmol, 2002. **86**(1): p. 51-6.
10. Qian, Y. and N.R. Acharya, *Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis*. Curr Opin Ophthalmol, 2010. **21**(6): p. 468-72.
11. Prieur, A.M. and G. Chedeville, *Prognostic factors in juvenile idiopathic arthritis*. Curr Rheumatol Rep, 2001. **3**(5): p. 371-8.
12. Petty, R.E., J.R. Smith, and J.T. Rosenbaum, *Arthritis and uveitis in children. A pediatric rheumatology perspective*. Am J Ophthalmol, 2003. **135**(6): p. 879-84.

13. Boros, C. and B. Whitehead, *Juvenile idiopathic arthritis*. Aust Fam Physician, 2010. **39**(9): p. 630-6.
14. Prince, F.H., M.H. Otten, and L.W. van Suijlekom-Smit, *Diagnosis and management of juvenile idiopathic arthritis*. BMJ, 2010. **341**: p. c6434.
15. Kesen, M.R., V. Setlur, and D.A. Goldstein, *Juvenile idiopathic arthritis-related uveitis*. Int Ophthalmol Clin, 2008. **48**(3): p. 21-38.
16. Julian, K., et al., *Uveitis related to juvenile idiopathic arthritis: familial cases and possible genetic implication in the pathogenesis*. Ocul Immunol Inflamm, 2010. **18**(3): p. 172-7.
17. Minden, K., et al., *Long-term outcome in patients with juvenile idiopathic arthritis*. Arthritis Rheum, 2002. **46**(9): p. 2392-401.
18. Oen, K., *Long-term outcomes and predictors of outcomes for patients with juvenile idiopathic arthritis*. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2002. **16**(3): p. 347-60.
19. Hashkes, P.J. and R.M. Laxer, *Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis*. JAMA, 2005. **294**(13): p. 1671-84.
20. Gartlehner, G., et al., *Biologics for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and critical analysis of the evidence*. Clin Rheumatol, 2008. **27**(1): p. 67-76.
21. Ilowite, N.T., *Update on biologics in juvenile idiopathic arthritis*. Curr Opin Rheumatol, 2008. **20**(5): p. 613-8.
22. 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.
23. Hayward, K. and C.A. Wallace, *Recent developments in anti-rheumatic drugs in pediatrics: treatment of juvenile idiopathic arthritis*. Arthritis Res Ther, 2009. **11**(1): p. 216.
24. BenEzra, D., E. Cohen, and G. Maftzir, *Uveitis in children and adolescents*. Br J Ophthalmol, 2005. **89**(4): p. 444-8.
25. Srivastava, A., M. Rajappa, and J. Kaur, *Uveitis: Mechanisms and recent advances in therapy*. Clin Chim Acta, 2010. **411**(17-18): p. 1165-71.

26. Wakefield, D. and J.H. Chang, *Epidemiology of uveitis*. Int Ophthalmol Clin, 2005. **45**(2): p. 1-13.
27. Abdwani, R., *Challenges of childhood uveitis*. Sultan Qaboos Univ Med J, 2009. **9**(3): p. 247-56.
28. Smith, J.A., et al., *Epidemiology and course of disease in childhood uveitis*. Ophthalmology, 2009. **116**(8): p. 1544-51, 1551 e1.
29. Sauberan, D.P., *Pediatric uveitis*. Int Ophthalmol Clin, 2010. **50**(4): p. 73-85.
30. Wegscheider, B.L. and M.D. de Smet, *Diagnostic evaluation of children with uveitis*. Int Ophthalmol Clin, 2008. **48**(3): p. 9-19.
31. Kim, S.J., *Diagnosis and management of noninfectious pediatric uveitis*. Int Ophthalmol Clin, 2011. **51**(1): p. 129-45.
32. Zierhut, M., et al., *Therapy of uveitis in children*. Int Ophthalmol Clin, 2008. **48**(3): p. 131-52.
33. Martin, T.M. and J.T. Rosenbaum, *Genetics in uveitis*. Int Ophthalmol Clin, 2005. **45**(2): p. 15-30.
34. Jabs, D.A., R.B. Nussenblatt, and J.T. Rosenbaum, *Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop*. Am J Ophthalmol, 2005. **140**(3): p. 509-16.
35. Holland, G.N. and E.R. Stiehm, *Special considerations in the evaluation and management of uveitis in children*. Am J Ophthalmol, 2003. **135**(6): p. 867-78.
36. Thorne, J.E., et al., *Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: incidence of ocular complications and visual acuity loss*. Am J Ophthalmol, 2007. **143**(5): p. 840-846.
37. Carvounis, P.E., et al., *Incidence and outcomes of uveitis in juvenile rheumatoid arthritis, a synthesis of the literature*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2006. **244**(3): p. 281-90.
38. Foster, H. and A.V. Ramanan, *'The eyes have it!' The need to improve awareness and access to early ophthalmological screening for juvenile idiopathic arthritis associated uveitis*. Rheumatology (Oxford), 2009. **48**(4): p. 330-1.

39. Kotaniemi, K., et al., *Uveitis in young adults with juvenile idiopathic arthritis: a clinical evaluation of 123 patients*. Ann Rheum Dis, 2005. **64**(6): p. 871-4.
40. Saurenmann, R.K., et al., *Prevalence, risk factors, and outcome of uveitis in juvenile idiopathic arthritis: a long-term followup study*. Arthritis Rheum, 2007. **56**(2): p. 647-57.
41. Heiligenhaus, A., et al., *Prevalence and complications of uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a population-based nation-wide study in Germany: suggested modification of the current screening guidelines*. Rheumatology (Oxford), 2007. **46**(6): p. 1015-9.
42. Kalinina Ayuso, V., et al., *Male gender as a risk factor for complications in uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis*. Am J Ophthalmol, 2010. **149**(6): p. 994-999 e5.
43. Zannin, M.E., et al., *Timing of uveitis onset in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the main predictor of severe course uveitis*. Acta Ophthalmol, 2012. **90**(1): p. 91-5.
44. Woreta, F., et al., *Risk factors for ocular complications and poor visual acuity at presentation among patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis*. Am J Ophthalmol, 2007. **143**(4): p. 647-55.
45. Sabri, K., et al., *Course, complications, and outcome of juvenile arthritis-related uveitis*. J AAPOS, 2008. **12**(6): p. 539-45.
46. Levy-Clarke, G.A., R.B. Nussenblatt, and J.A. Smith, *Management of chronic pediatric uveitis*. Curr Opin Ophthalmol, 2005. **16**(5): p. 281-8.
47. Zeggini, E., et al., *Association of HLA-DRB1\*13 with susceptibility to uveitis in juvenile idiopathic arthritis in two independent data sets*. Rheumatology (Oxford), 2006. **45**(8): p. 972-4.
48. Acevedo, S., et al., *Cataract surgery in children with juvenile idiopathic arthritis associated uveitis*. Int Ophthalmol Clin, 2008. **48**(2): p. 1-7.
49. Nguyen, Q.D., et al., *Elevated vitreous concentration of monoclonal immunoglobulin manifesting as schlieren in juvenile rheumatoid arthritis-associated uveitis*. Arch Ophthalmol, 2001. **119**(2): p. 293-6.

50. Keenan, J.D., H.H. Tessler, and D.A. Goldstein, *Granulomatous inflammation in juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis*. J AAPOS, 2008. **12**(6): p. 546-50.
51. Tappeiner, C., et al., *Elevated laser flare values correlate with complicated course of anterior uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis*. Acta Ophthalmol, 2011. **89**(6): p. e521-7.
52. Yeh, S., L.J. Faia, and R.B. Nussenblatt, *Advances in the diagnosis and immunotherapy for ocular inflammatory disease*. Semin Immunopathol, 2008. **30**(2): p. 145-64.
53. Agrawal, R.V., et al., *Current approach in diagnosis and management of anterior uveitis*. Indian J Ophthalmol, 2010. **58**(1): p. 11-9.
54. Tugal-Tutkun, I. and C.P. Herbort, *Laser flare photometry: a noninvasive, objective, and quantitative method to measure intraocular inflammation*. Int Ophthalmol, 2010. **30**(5): p. 453-64.
55. Finamor, L.P., C. Muccioli, and R. Belfort, Jr., *Imaging techniques in the diagnosis and management of uveitis*. Int Ophthalmol Clin, 2005. **45**(2): p. 31-40.
56. Foster, C.S., *Diagnosis and treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis*. Curr Opin Ophthalmol, 2003. **14**(6): p. 395-8.
57. Saurenmann, R.K., et al., *Risk of new-onset uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with anti-TNFalpha agents*. J Pediatr, 2006. **149**(6): p. 833-6.
58. Marvillet, I., et al., *Ocular threat in juvenile idiopathic arthritis*. Joint Bone Spine, 2009. **76**(4): p. 383-8.
59. Saurenmann, R.K., et al., *Risk factors for development of uveitis differ between girls and boys with juvenile idiopathic arthritis*. Arthritis Rheum, 2010. **62**(6): p. 1824-8.
60. Kasapcopur, O., et al., *Uveitis and anti nuclear antibody positivity in children with juvenile idiopathic arthritis*. Indian Pediatr, 2004. **41**(10): p. 1035-9.
61. Kump, L.I., et al., *Visual outcomes in children with juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis*. Ophthalmology, 2006. **113**(10): p. 1874-7.
62. Chia, A., et al., *Factors related to severe uveitis at diagnosis in children with juvenile idiopathic arthritis in a screening program*. Am J Ophthalmol, 2003. **135**(6): p. 757-62.

63. Simonini, G., et al., *Current therapeutic approaches to autoimmune chronic uveitis in children*. *Autoimmun Rev*, 2010. **9**(10): p. 674-83.
64. Larson, T., R.B. Nussenblatt, and H.N. Sen, *Emerging drugs for uveitis*. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2011. **16**(2): p. 309-22.
65. Gangaputra, S., et al., *Methotrexate for ocular inflammatory diseases*. *Ophthalmology*, 2009. **116**(11): p. 2188-98 e1.
66. Kalinina Ayuso, V., et al., *Relapse rate of uveitis post-methotrexate treatment in juvenile idiopathic arthritis*. *Am J Ophthalmol*, 2011. **151**(2): p. 217-22.
67. Chang, P.Y., et al., *Mycophenolate mofetil monotherapy in the management of paediatric uveitis*. *Eye (Lond)*, 2011. **25**(4): p. 427-35.
68. Goebel, J.C., et al., *Azathioprine as a treatment option for uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis*. *Br J Ophthalmol*, 2011. **95**(2): p. 209-13.
69. Pasadhika, S., et al., *Azathioprine for ocular inflammatory diseases*. *Am J Ophthalmol*, 2009. **148**(4): p. 500-509 e2.
70. Mathews, D., J. Mathews, and N.P. Jones, *Low-dose cyclosporine treatment for sight-threatening uveitis: efficacy, toxicity, and tolerance*. *Indian J Ophthalmol*, 2010. **58**(1): p. 55-8.
71. Pujari, S.S., et al., *Cyclophosphamide for ocular inflammatory diseases*. *Ophthalmology*, 2010. **117**(2): p. 356-65.
72. Jap, A. and S.P. Chee, *Immunosuppressive therapy for ocular diseases*. *Curr Opin Ophthalmol*, 2008. **19**(6): p. 535-40.
73. Smith, J.R., et al., *Differential efficacy of tumor necrosis factor inhibition in the management of inflammatory eye disease and associated rheumatic disease*. *Arthritis Rheum*, 2001. **45**(3): p. 252-7.
74. Schmeling, H. and G. Horneff, *Etanercept and uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis*. *Rheumatology (Oxford)*, 2005. **44**(8): p. 1008-11.

75. Cunningham, E.T. and M. Zierhut, *TNF inhibitors for uveitis: balancing efficacy and safety*. Ocul Immunol Inflamm, 2010. **18**(6): p. 421-3.
76. Tynjala, P., et al., *Infliximab and etanercept in the treatment of chronic uveitis associated with refractory juvenile idiopathic arthritis*. Ann Rheum Dis, 2007. **66**(4): p. 548-50.
77. Vazquez-Cobian, L.B., T. Flynn, and T.J. Lehman, *Adalimumab therapy for childhood uveitis*. J Pediatr, 2006. **149**(4): p. 572-5.
78. Heiligenhaus, A., et al., *Treatment of severe uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis with anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab)*. Rheumatology (Oxford), 2011. **50**(8): p. 1390-4.
79. Zulian, F., et al., *Abatacept for severe anti-tumor necrosis factor alpha refractory juvenile idiopathic arthritis-related uveitis*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2010. **62**(6): p. 821-5.
80. Sen, H.N., et al., *High-dose daclizumab for the treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated active anterior uveitis*. Am J Ophthalmol, 2009. **148**(5): p. 696-703 e1.

# **ANEXOS**

**Quadro I – Principais patologias associadas à uveíte**

<b>Tipo de uveíte</b>	<b>Principais patologias associadas</b>
Anterior	AIJ Sarcoidose Queratouveite herpética Doença de Kawasaki Síndrome nefrite tubulointersticial uveíte
Posterior	Toxoplasmose Toxocaríase Sarcoidose Doença de Behçet
Intermédia	Sarcoidose Sífilis Tuberculose Doença de Lyme Esclerose Múltipla Infeção pelo HTLV-1
Panuveíte	Sarcoidose Doença de Behçet Toxoplasmose

\*AIJ – Artrite Idiopática Juvenil; † HTLV-1 – Vírus T linfotrópico humano tipo 1

**Quadro II** - Linhas de orientação para monotorização ocular em doentes com AIJ de acordo com a AAP.

Risco	Frequência de exame ocular (meses)	Idade de início (anos)	Duração da doença (anos)	ANA	Subtipo de AIJ
Baixo	12	$\leq 6$	$> 7$	+	Oligoarticular
		$> 6$	$> 4$		ou
		$\leq 6$	$> 4$	-	Poliarticular
		$> 6$	n.a.		
		n.a.			Artrite Sistémica
Moderado	6	$\leq 6$	$> 4$	+	Oligoarticular
		$> 6$	$\leq 4$		ou
		$\leq 6$	$\leq 4$	-	Poliarticular
Elevado	3	$\leq 6$	$\leq 4$	+	

\*AIJ – Artrite Idiopática Juvenil; † AAP- American Academy of Pediatrics ‡ ANA – anticorpo antinuclear; §n.a. – não aplicável.

(Adaptado da referencia (8))

**Quadro III** – Fatores de mau prognóstico evolutivo da uveíte associada à AIJ

Complicações oculares à apresentação	- Diminuição da acuidade visual e cegueira total. - Necessidade de terapêutica mais agressiva.
Sexo masculino	- Alguns autores não encontraram associação entre sexo masculino e pior prognóstico evolutivo da uveíte. Contudo, parece ser um fator de risco independente para o aparecimento de complicações e prejuízo da integridade visual.
Envolvimento ocular precoce	- Aparecimento de complicações com maior necessidade de cirurgia ocular
Uveíte a preceder artrite	- Maior taxa de complicações, principalmente sinequias posteriores. - Diminuição da acuidade visual.
Grau de inflamação ocular	- Desenvolvimento de complicações - Diminuição da acuidade visual e cegueira total

\*AIJ – Artrite Idiopática Juvenil.

## **Normas da revista Arquivos de Medicina**

### **Artigos de revisão**

Artigos de revisão sobre temas das diferentes áreas da medicina e dirigidos aos profissionais de saúde, particularmente com impacto na sua prática.

Os ARQUIVOS DE MEDICINA publicam essencialmente artigos de revisão solicitados pelos editores. Contudo, também serão avaliados artigos de revisão submetidos sem solicitação prévia, preferencialmente revisões quantitativas (Meta-análise).

O texto deve ser limitado a 5000 palavras, excluindo referências e tabelas, e apresentar um máximo de 5 tabelas e/ou figuras (total). As revisões quantitativas devem ser organizadas em introdução, métodos, resultados e discussão.

As revisões devem apresentar resumos não estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada, devendo ser estruturados no caso das revisões quantitativas.

### **Formatação dos manuscritos**

A formatação dos artigos submetidos para publicação nos ARQUIVOS DE MEDICINA deve seguir os “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals”.

Todo o manuscrito, incluindo referências, tabelas e legendas de figuras, deve ser redigido a dois espaços, com letra a 11 pontos, e justificado à esquerda.

Aconselha-se a utilização das letras Times, Times New Roman, Courier, Helvetica, Arial, e Symbol para caracteres especiais.

Devem ser numeradas todas as páginas, incluindo a página do título.

Devem ser apresentadas margens com 2,5 cm em todo o manuscrito.

Devem ser inseridas quebras de página entre cada secção.

Não devem ser inseridos cabeçalhos nem rodapés.

Deve ser evitada a utilização não técnica de termos estatísticos como aleatório, normal, significativo, correlação e amostra.

Apenas será efetuada a reprodução de citações, tabelas ou ilustrações de fontes sujeitas a direitos de autor com citação completa da fonte e com autorizações do detentor dos direitos de autor.

### **Unidades de medida**

Devem ser utilizadas as unidades de medida do Sistema Internacional (SI), mas os editores podem solicitar a apresentação de outras unidades não pertencentes ao SI.

### **Abreviaturas**

Devem ser evitados acrónimos e abreviaturas, especialmente no título e nos resumos. Quando for necessária a sua utilização devem ser definidos na primeira vez que são mencionados no texto e também nos resumos e em cada tabela e figura, exceto no caso das unidades de medida.

### **Nomes de medicamentos**

Deve ser utilizada a Designação Comum Internacional (DCI) de fármacos em vez de nomes comerciais de medicamentos. Quando forem utilizadas marcas registadas na investigação, pode ser mencionado o nome do medicamento e o nome do laboratório entre parêntesis.

### **Página do título**

Na primeira página do manuscrito deve constar:

- 1) o título (conciso e descritivo);
- 2) um título abreviado (com um máximo de 40 caracteres, incluindo espaços);
- 3) os nomes dos autores, incluindo o primeiro nome (não incluir graus académicos ou títulos honoríficos);
- 4) a filiação institucional de cada autor no momento em que o trabalho foi realizado;
- 5) o nome e contactos do autor que deverá receber a correspondência, incluindo endereço, telefone, fax e e-mail;
- 6) os agradecimentos, incluindo fontes de financiamento, bolsas de estudo e colaboradores que não cumpram critérios para autoria;
- 7) contagens de palavras separadamente para cada um dos resumos e para o texto principal (não incluindo referências, tabelas ou figuras)

### **Autoria**

Como referido nos “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals.”, a autoria requer uma contribuição substancial para:

- 1) conceção e desenho do estudo, ou obtenção dos dados, ou análise e interpretação dos dados;
- 2) redação do manuscrito ou revisão crítica do seu conteúdo intelectual.

3) aprovação final da versão submetida para publicação.

A obtenção de financiamento, a recolha de dados ou a supervisão geral do grupo de trabalho, por si só, não justificam autoria.

É necessário especificar na carta de apresentação o contributo de cada autor para o trabalho. Esta informação será publicada.

Exemplo: José Silva concebeu os estudo e supervisionou todos os aspetos da sua implementação.

António Silva colaborou na conceção do estudo e efetuou a análise dos dados. Manuel Silva efetuou a recolha de dados e colaborou na sua análise. Todos os autores contribuíram para a interpretação dos resultados e revisão dos rascunhos do manuscrito.

Nos manuscritos assinados por mais de 6 autores (3 autores no caso das cartas ao editor), tem que ser explicitada a razão de uma autoria tão alargada.

É necessária a aprovação de todos os autores, por escrito, de quaisquer modificações da autoria do artigo após a sua submissão.

### **Agradecimentos**

Devem ser mencionados na secção de agradecimentos os colaboradores que contribuíram substancialmente para o trabalho mas que não cumpram os critérios para autoria, especificando o seu contributo, bem como as fontes de financiamento, incluído bolsas de estudo.

### **Resumos**

Os resumos de artigos de investigação original, publicações breves, revisões quantitativas e séries de casos devem ser estruturados (introdução, métodos, resultados e conclusões) e apresentar conteúdo semelhante ao do manuscrito.

Os resumos de manuscritos não estruturados (revisões não quantitativas e casos clínicos) também não devem ser estruturados.

Nos resumos não devem ser utilizadas referências e as abreviaturas devem ser limitadas ao mínimo.

### **Palavras-chave**

Devem ser indicadas até seis palavras chave, em português e em inglês, nas páginas dos resumos, preferencialmente em concordância com o Medical Subject Headings (MeSH) utilizado no Index

Medicus. Nos manuscritos que não apresentam resumos as palavras chave devem ser apresentadas no final do manuscrito.

### **Introdução**

Deve mencionar os objetivos do trabalho e a justificação para a sua realização.

Nesta secção apenas devem ser efetuadas as referências indispensáveis para justificar os objetivos do estudo.

### **Métodos**

Nesta secção devem descrever-se:

- 1) a amostra em estudo;
- 2) a localização do estudo no tempo e no espaço;
- 3) os métodos de recolha de dados;
- 4) análise dos dados.

As considerações éticas devem ser efetuadas no final desta secção.

### **Análise dos dados**

Os métodos estatísticos devem ser descritos com o detalhe suficiente para que possa ser possível reproduzir os resultados apresentados.

Sempre que possível deve ser quantificada a imprecisão das estimativas apresentadas, designadamente através da apresentação de intervalos de confiança. Deve evitar-se uma utilização excessiva de testes de hipóteses, com o uso de valores de P, que não fornecem informação quantitativa importante.

Deve ser mencionado o software utilizado na análise dos dados.

### **Considerações éticas e consentimento informado**

Os autores devem assegurar que todas as investigações envolvendo seres humanos foram aprovadas por comissões de ética das instituições em que a investigação tenha sido desenvolvida, de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial ([www.wma.net](http://www.wma.net)).

Na secção de métodos do manuscrito deve ser mencionada esta aprovação e a obtenção de consentimento informado, quando aplicável.

### **Resultados**

Os resultados devem ser apresentados, no texto, tabelas e figuras, seguindo uma sequência lógica.

Não deve ser fornecida informação em duplicado no texto e nas tabelas ou figuras, bastando descrever a principais observações referidas nas tabelas ou figuras.

Independentemente da limitação do número de figuras propostos para cada tipo de artigo, só devem ser apresentados gráficos quando da sua utilização resultarem claros benefícios para a compreensão dos resultados.

### **Apresentação de dados numéricos**

A precisão numérica utilizada na apresentação dos resultados não deve ser superior à permitida pelos instrumentos de avaliação.

Para variáveis quantitativas as medidas apresentadas não deverão ter mais do que uma casa decimal do que os dados brutos.

As proporções devem ser apresentadas com apenas uma casa decimal e no caso de amostras pequenas não devem ser apresentadas casas decimais.

Os valores de estatísticas teste, como t ou  $\chi^2$ , e os coeficientes de correlação devem ser apresentados com um máximo de duas casas decimais.

Os valores de P devem ser apresentados com um ou dois algarismos significativos e nunca na forma de P=NS,  $P<0,05$  ou  $P>0,05$ , na medida em a informação contida no valor de P pode ser importante.

Nos casos em que o valor de P é muito pequeno (inferior a 0,0001), pode apresentar-se como  $P<0,0001$ .

### **Tabelas e Figuras**

As tabelas devem surgir após as referências. As figuras devem surgir após as tabelas.

Devem ser mencionadas no texto todas as tabelas e figuras, numeradas (numeração árabe separadamente para tabelas e figuras) de acordo com a ordem em que são discutidas no texto.

Cada tabela ou figura deve ser acompanhada de um título e notas explicativas (ex. definições de abreviaturas) de modo a serem compreendidas e interpretadas sem recurso ao texto do manuscrito.

Para as notas explicativas das tabelas ou figuras devem ser utilizados os seguintes símbolos, nesta mesma sequência:

\*, †, ‡, §, ||, ¶, \*\*, ††, ‡‡

Cada tabela ou figura deve ser apresentada em páginas separadas, juntamente com o título e as notas explicativas.

Nas tabelas devem ser utilizadas apenas linhas horizontais.

As figuras, incluindo gráficos, mapas, ilustrações, fotografias ou outros materiais devem ser criadas em computador ou produzidas profissionalmente.

As figuras devem incluir legendas.

Os símbolos, setas ou letras devem contrastar com o fundo de fotografias ou ilustrações.

A dimensão das figuras é habitualmente reduzida à largura de uma coluna, pelo que as figuras e o texto que as acompanha devem ser facilmente legíveis após redução.

Na primeira submissão do manuscrito não devem ser enviados originais de fotografias, ilustrações ou outros materiais como películas de raios-X. As figuras, criadas em computador ou convertidas em formato eletrónico após digitalização devem ser inseridas no ficheiro do manuscrito.

Uma vez que a impressão final será a preto e branco ou em tons de cinzento, os gráficos não deverão ter cores. Gráficos a três dimensões apenas serão aceites em situações excepcionais.

A resolução de imagens a preto e branco deve ser de pelo menos 1200 dpi e a de imagens com tons de cinzento ou a cores deve ser de pelo menos 300 dpi.

As legendas, símbolos, setas ou letras devem ser inseridas no ficheiro da imagem das fotografias ou ilustrações.

Os custos da publicação das figuras a cores serão suportados pelos autores.

Em caso de aceitação do manuscrito, serão solicitadas as figuras nos formatos mais adequados para a produção da revista.

## **Discussão**

Na discussão não deve ser repetida detalhadamente a informação fornecida na secção dos resultados, mas devem ser discutidas as limitações do estudo, a relação dos resultados obtidos com o observado noutras investigações e devem ser evidenciados os aspetos inovadores do estudo e as conclusões que deles resultam.

É importante que as conclusões estejam de acordo com os objetivos do estudo, mas devem ser evitadas afirmações e conclusões que não sejam completamente apoiadas pelos resultados da investigação em causa.

## Referências

As referências devem ser listadas após o texto principal, numeradas consecutivamente de acordo com a ordem da sua citação. Os números das referências devem ser apresentados entre parentesis. Não deve ser utilizado software para numeração automática das referências.

Pode ser encontrada nos “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals” uma descrição pormenorizada do formato dos diferentes tipos de referências, de que se acrescentam alguns exemplos:

### 1. Artigo

- Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increase risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996;124:980-3.

### 2. Artigo com Organização como Autor

- The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing, safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996; 64:282-4.

### 3. Artigo publicado em Volume com Suplemento

- Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994; 102 Suppl 1:275-82.

### 4. Artigo publicado em Número com Suplemento

- Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996;23 (1 Suppl 2):89-97.

### 5. Livro

- Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers;1996.

### 6. Livro (Editor(s) como Autor(es))

- Norman IJ, Redfern SJ, editores. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone;1996.

## 7. Livro (Organização como Autor e Editor)

- Institute of medicine (US). Looking at the future of the Medicaid program. Washington: The Institute; 1992.

## 8. Capítulo de Livro

- Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-78.

## 9. Artigo em Formato Eletrônico

- Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5]; 1 (1): [24 screens]. Disponível em: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

Devem ser utilizados os nomes abreviados das publicações, de acordo com o adotado pelo Index Medicus. Uma lista de publicações pode ser obtida em <http://www.nlm.nih.gov>.

Deve ser evitada a citação de resumos e comunicações pessoais.

Os autores devem verificar se todas as referências estão de acordo com os documentos originais.

### **Anexos**

Material muito extenso para a publicação com o manuscrito, designadamente tabelas muito extensas ou instrumentos de recolha de dados, poderá ser solicitado aos autores para que seja fornecido a pedido dos interessados.

### **Conflitos de interesse**

Os autores de qualquer manuscrito submetido devem revelar no momento da submissão a existência de conflitos de interesse ou declarar a sua inexistência.

Essa informação será mantida confidencial durante a revisão do manuscrito pelos avaliadores externos e não influenciará a decisão editorial mas será publicada se o artigo for aceite.

### **Autorizações**

Antes de submeter um manuscrito aos ARQUIVOS DE MEDICINA os autores devem ter em sua posse os seguintes documentos que poderão ser solicitados pelo corpo editorial:

- consentimento informado de cada participante;

- consentimento informado de cada indivíduo presente em fotografias, mesmo quando forem efetuadas tentativas de ocultar a respetiva identidade;
- transferência de direitos de autor de imagens ou ilustrações;
- autorizações para utilização de material previamente publicado;
- autorizações dos colaboradores mencionados na secção de agradecimentos.

### **Submissão dos manuscritos**

Os manuscritos submetidos aos ARQUIVOS DE MEDICINA devem ser preparados de acordo com as recomendações acima indicadas e devem ser acompanhados de uma carta de apresentação.

Carta de apresentação

Deve incluir a seguinte informação:

- 1) Título completo do manuscrito;
- 2) Nomes dos autores com especificação do contributo de cada um para o manuscrito;
- 3) Justificação de um número elevado de autores, quando aplicável
- 4) Tipo de artigo, de acordo com a classificação dos ARQUIVOS DE MEDICINA;
- 5) Fontes de financiamento, incluindo bolsas;
- 6) Revelação de conflitos de interesse ou declaração da sua ausência;
- 7) Declaração de que o manuscrito não foi ainda publicado, na íntegra ou em parte, e que nenhuma versão do manuscrito está a ser avaliada por outra revista;
- 8) Declaração de que todos os autores aprovaram a versão do manuscrito que está a ser submetida;
- 9) Assinatura de todos os autores.

É dada preferência à submissão dos manuscritos por e-mail ([secretaria@arquimed.org](mailto:secretaria@arquimed.org)).

O manuscrito e a carta de apresentação devem, neste caso, ser enviados em ficheiros separados em formato word. Deve ser enviada por fax (225074379) uma cópia da carta de apresentação assinada por todos os autores.

Se não for possível efetuar a submissão por e-mail esta pode ser efetuada por correio para o seguinte endereço:

ARQUIVOS DE MEDICINA

Faculdade de Medicina do Porto  
Alameda Prof. Hernâni Monteiro  
4200 – 319 Porto, Portugal

Os manuscritos devem, então, ser submetidos em triplicado (1 original impresso apenas numa das páginas e 2 cópias com impressão frente e verso), acompanhados da carta de apresentação.

Os manuscritos rejeitados ou o material que os acompanha não serão devolvidos, exceto quando expressamente solicitado no momento da submissão.

### **Correção dos manuscritos**

A aceitação dos manuscritos relativamente aos quais forem solicitadas alterações fica condicionada à sua realização.

A versão corrigida do manuscrito deve ser enviada com as alterações sublinhadas para facilitar a sua verificação e deve ser acompanhada dum carta respondendo a cada um dos comentários efectuados.

Os manuscritos só poderão ser considerados aceites após confirmação das alterações solicitadas.

### **Manuscritos aceites**

Uma vez comunicada a aceitação dos manuscritos, deve ser enviada a sua versão final em ficheiro de Word ©, formatada de acordo com as instruções acima indicadas.

No momento da aceitação os autores serão informados acerca do formato em que devem ser enviadas as figuras.

A revisão das provas deve ser efetuada e aprovada por todos os autores dentro de três dias úteis. Nesta fase apenas se aceitam modificações que decorram da correção de gralhas

Deve ser enviada uma declaração de transferência de direitos de autor para os ARQUIVOS DE MEDICINA, assinada por todos os autores, juntamente com as provas corrigidas.