

Wellington Douglas Rocha Rodrigues

**METABOLISMO LIPÍDICO EM PACIENTES COM ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL
DOS SUBTIPOS POLIARTICULAR E SISTÊMICO**

Dissertação apresentada à Universidade Federal
de São Paulo para obtenção do título de Mestre
em Ciências.

São Paulo
2018

Wellington Douglas Rocha Rodrigues

**METABOLISMO LIPÍDICO EM PACIENTES COM ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL
DOS SUBTIPOS POLIARTICULAR E SISTÊMICO**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências, pelo programa de Pós-graduação em Pediatria e Ciências Aplicadas à Pediatria.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Maria Teresa S. L. R. A. Terreri

Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. Roseli Oselka S. Sarni

São Paulo

2018

RODRIGUES, WELLINGTON DOUGLAS ROCHA

Metabolismo lipídico de pacientes com artrite idiopática juvenil dos subtipos poliarticular e sistêmico / WELLINGTON DOUGLAS ROCHA

RODRIGUES. - São Paulo, 2018.

xvi, 78f.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Pediatria..

Título em inglês: Lipid metabolism of patients with juvenile idiopathic arthritis polyarticular and systemic subtypes

1. Artrite idiopática juvenil. 2. Dislipidemias. 3. Apolipoproteína A-I. 4. Apolipoproteína B. 5. Reagentes de fase aguda .

Wellington Douglas Rocha Rodrigues

**METABOLISMO LIPÍDICO EM PACIENTES COM ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL
DOS SUBTIPOS POLIARTICULAR E SISTÊMICO**

Presidente da banca:

Prof^a. Dr^a. Maria Teresa S. L. R. A. Terreri

Banca examinadora:

Prof^a. Dr^a Nádia Emi Aikawa

Prof^a. Dr^a Maria Arlete Meil Schmith Escrivão

Prof^a. Dr^a Sônia Hix

Suplente:

Prof^a. Dr^a Patrícia da Graça Leite Speridião

São Paulo

2018

“De tudo ficaram três coisas...

A certeza de que estamos começando...

A certeza de que é preciso continuar...

A certeza de que podemos ser interrompidos antes de terminar...

Portanto devemos:

Fazer da interrupção um caminho novo...

Da queda, um passo de dança...

Do medo, uma escada...

Do sonho, uma ponte...

Da procura, um encontro!”

(Fernando Sabino)

Dedicatória

*À minha mãe Creusa,
Pelo apoio, amor e compreensão durante este processo...*

Agradecimentos

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela concessão da bolsa de estudo.

Agradecimentos

À minha mãe, Creusa, pelo amor incondicional, exemplo de garra, fé e determinação. Obrigado por tudo que fez e ainda faz por mim; sem você, nada seria possível!

Aos meus irmãos, por compartilharmos momentos únicos e inesquecíveis.

À minha orientadora Dra. Maria Teresa S.L.R.A Terreri, por ser tão querida! Obrigada pela atenção, sabedoria, dedicação e amor. Um exemplo de profissional e ser humano inigualável. Ao seu lado pude testemunhar o amor e dedicação aos pacientes e seus familiares.

À Dra. Roseli O. S. Sarni, pela sua co-orientação, pelos grandiosos ensinamentos transmitidos, dedicação, carinho e parceria.

À minha querida ex-professora Raquel Bicudo Mendonça, pelos ensinamentos, apoio, carinho e por toda dedicação.

À Roseani Andrade por compartilhar e tornar esta jornada mais simples e com mais leveza. Obrigado por todo apoio, carinho, amizade e parceria dentro e fora da UNIFESP/EPM.

Às minhas queridas companheiras de UNIFESP/EPM: Renata Boaventura, Thais Tobaruela, Simone Guerra, Elaine Kotchetkoff, Juliana Meneses, Júlia Rosental, Lucila Pereira, Itana Andrade, Talita Paulino, obrigado pela troca de experiência, amizade e apoio.

À equipe da reumatologia pediátrica e da ONG Acredite, pelos ensinamentos, companhia diária e pelos bons momentos vividos durante este processo.

Aos queridos Fernando Fonseca, Ariel Ferreira e toda a equipe do laboratório da Faculdade de Medicina do ABC pela paciência e pela realização das análises laboratoriais envolvidas neste trabalho.

À Profa. Dra. Vânia D'Almeida e a equipe do laboratório de Erros Inatos do Metabolismo por toda paciência durante a coleta deste projeto.

Às enfermeiras Luzinete, Rita e Cíntia, pela valiosa colaboração na coleta de sangue dos pacientes.

Aos pacientes que fizeram parte deste trabalho; sem eles este estudo não existiria.

SUMÁRIO

1.FUNDAMENTAÇÃO CIENTÍFICA	17
1.1 Artrite idiopática juvenil	17
1.1.1 Definição.....	17
1.1.2 Epidemiologia	17
1.1.3 Classificação e quadro clínico	17
1.1.3.1 Subtipo sistêmico.....	18
1.1.3.2 Subtipo poliarticular fator reumatoide negativo.....	19
1.1.3.3 Subtipo poliarticular fator reumatoide positivo	19
1.1.3.4 Subtipo oligoarticular	20
1.1.3.5 Subtipo artrite relacionada à entesite (ERA).....	20
1.1.3.6 Artrite psoriásica	20
1.1.3.7 Artrite indiferenciada.....	21
1.1.4 Etiopatogenia da AIJ.....	21
1.1.5 Tratamento da AIJ	22
1.1.5.1 Agentes biológicos.....	23
1.2 Metabolismo lipídico	24
1.3 Risco cardiovascular na AIJ.....	27
1.4 Dislipidemia na AIJ	29
2. JUSTIFICATIVA.....	31
3. OBJETIVOS.....	32
3.1 Objetivo principal.....	32
4. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	33
4.1 Pacientes	33
4.2 Dados coletados:	34
4.2.1 Demográficos e clínicos.....	34
4.2.2 Avaliação antropométrica e estadiamento puberal	34
4.2.3 Consumo alimentar.....	35
4.2.4 Nível socioeconômico	35

4.2.5 Exames laboratoriais	35
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	38
6. ARTIGO CIENTÍFICO.....	45
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	66
8. ANEXOS.....	67

LISTA DE TABELA

Tabela 1 - Estudos avaliando o perfil lipídico e os fatores de risco para dislipidemia de crianças e adolescentes com AIJ.

LISTA DE FIGURA

Figura 1 - Organograma do recrutamento dos pacientes para o estudo.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Frequência dos subtipos evolutivos da Artrite Idiopática Juvenil, segundo a *International League of Associations for Rheumatology*.

Lista de Abreviações

ABEP - Associação Brasileira de Empresas de Pesquisas

ACR - Colégio Americano de Reumatologia

Apo A-I - Apolipoproteína A-I

Apo B - Apolipoproteína B

CHAQ - *Childhood Health Assessment Questionnaire*

CT - Colesterol total

DCV - Doença cardiovascular

E/I - Estatura para Idade

EULAR - *European League Against Rheumatism*

HDL-c - *High-density lipoprotein cholesterol*

IDL-c - *Intermediate-density lipoprotein cholesterol*

ILAR - *International League of Associations for Rheumatology*

IMC - Índice de Massa Corporal

LDL-c - *Low-density lipoprotein cholesterol*

NHDL-c - *Não High-density lipoprotein cholesterol*

PCR - Proteína C Reativa

PCR us - Proteína C Reativa ultrassensível

PON - Paraoxonase

PONq - Paraoxonase quantidade

QM - Quilomicrons

RCV - Risco cardiovascular

TG – Triglicerídeos

TNF- α - Fator de necrose tumoral α

VCT - Valor calórico total

VLDL-c - *Very-low density lipoprotein cholesterol*

WHO - *World Health Organization*

Resumo

Introdução: A artrite idiopática juvenil (AIJ), é a doença reumática crônica mais comum na população pediátrica. A mortalidade pela atividade da doença e por complicações infecciosas secundárias diminuiu, entretanto, esse grupo de pacientes convive cronicamente com a doença e apresenta, em maior proporção, desfechos negativos precoces como a osteoporose e tardios como as doenças cardiovasculares.

Objetivo: Descrever os biomarcadores do metabolismo lipídico relacionados ao risco cardiovascular de crianças e adolescentes com AIJ e relacioná-los com variáveis da doença, perfil lipídico e glicídico, estado nutricional e consumo alimentar.

Métodos: Estudo transversal com 62 pacientes com AIJ. Foram avaliados: atividade da doença e medicamentos utilizados, índice de massa corpórea, estatura para idade (escore z), dobras cutâneas (bicipital, tricipital, subescapular e suprailíaca), consumo alimentar (recordatório de 24 horas), perfil lipídico (colesterol total - CT, low density lipoprotein - LDL, high density lipoprotein - HDL e triglicérides - TG e não-HDL), proteína C reativa (PCR us), velocidade de hemossedimentação (VHS), apolipoproteínas A-I e B (Apo A-I e Apo B), Paraoxonase (PON). Análise estatística: Testes exato de Fischer, Qui-quadrado, Mann-Whitney e a Correlação de Spearman, $p < 0,05$.

Resultados: A média de tempo de evolução da doença foi de 5 anos ($\pm 3,4$) e a doença ativa foi observada em 33,9% dos pacientes. A prevalência de dislipidemia de modo geral foi de 62,9% quando avaliado o perfil lipídico (CT, LDL-c, HDL-c, não HDL-c e TG) e de 82,3% incluindo as apolipoproteínas (Apo A-I e Apo B) alteradas. HDL-c e Apo A-I baixos foram as alterações de perfil lipídico mais frequentes. As baixas concentrações de Apo A-I foram estatisticamente mais frequentes na AIJ sistêmica comparativamente à poliarticular. Pacientes em uso de agentes biológicos, mostraram melhor adequação das concentrações de Apo A-I. Não houve correlação significativa entre a PCR-us e variáveis relacionadas ao metabolismo lipídico. No entanto, a VHS mostrou uma correlação negativa com os níveis de Apo A-I ($r = -0,25$, $p = 0,047$).

Conclusão: Concluimos que a dislipidemia e a alteração dos biomarcadores lipídicos são frequentes em pacientes com AIJ. A forma sistêmica e a VHS elevada associaram-se com menores concentrações de Apo A-I sugerindo a participação do processo inflamatório. Além disso, o uso de agentes biológicos pode ser um fator protetor para a dislipidemia.

Palavras chave: Artrite idiopática juvenil; Dislipidemias; Apolipoproteína A-I; Apolipoproteína B; Reagentes de fase aguda.

1.1 Artrite idiopática juvenil

1.1.1 Definição

A Artrite Idiopática Juvenil (AIJ) é a doença reumática crônica mais comum da infância, sendo responsável por graus variados de incapacidade física (Petty & Cassidy, 2011). Trata-se de uma condição inflamatória heterogênea, de etiologia desconhecida, que se inicia antes dos 16 anos de idade e que apresenta artrite por no mínimo seis semanas em pelo menos uma articulação (Ravelli & Martini, 2007; Hahn & Kim, 2010; Petty & Cassidy, 2011; Kahn, 2013).

Devido à ausência de um determinante patogênico que represente a AIJ, seu diagnóstico é feito pela exclusão de outras possíveis causas de artrite crônica na infância (Hahn & Kim, 2010; Kahn, 2013; Giancane et al, 2016).

1.1.2 Epidemiologia

Embora de distribuição mundial, suas incidência e prevalência são variadas, podendo refletir a heterogeneidade de condições étnicas, suscetibilidade imunogênica, determinantes genéticos e influências ambientais de cada população (Hahn & Kim, 2010; Petty & Cassidy, 2011; Consolaro et al, 2012; Consolaro et al, 2016). A prevalência de AIJ em países desenvolvidos é de 16 a 150 casos por 100.000 habitantes (Manners et al, 1996), e no Brasil é de 196 casos por 100.000 habitantes (dados não publicados).

1.1.3 Classificação e quadro clínico

A primeira publicação documentando um caso de AIJ é datada de 1864. Desde então, vários outros casos de artrite crônica em crianças e adolescentes, com diferentes manifestações clínicas e laboratoriais, foram registrados (Petty & Cassidy, 2011).

Na década de 70, surgiram duas classificações para esta condição: Artrite Reumatoide Juvenil, desenvolvida e validada pelo *American College of Rheumatology* (ACR), e Artrite Crônica Juvenil, publicada pela *European League*

Against Rheumatism (EULAR). Na tentativa de homogeneizar a terminologia das diferentes categorias da doença, em 1993, a *International League of Associations for Rheumatology* (ILAR) propôs a classificação que hoje, após revisões, utilizamos (Hahn & Kim, 2010; Petty & Cassidy, 2011).

Assim, de acordo com sua apresentação clínica e laboratorial nos seis primeiros meses de doença, a AIJ pode ser classificada em sete subtipos, todos cursando com envolvimento articular (Petty et al, 1998).

Quadro 1. Frequência dos subtipos evolutivos da Artrite Idiopática Juvenil, segundo a *International League of Associations for Rheumatology*.

	Frequência (%)[*]	Idade de início	Sexo
Sistêmica	4 - 17	Toda infância	F = M
Oligoartrite	27 - 56	Primeira infância: pico entre 2 a 4 anos	F > M
Poliartrite FR+	2 - 7	Infância tardia e adolescência	F > M
Poliartrite FR-	11 - 28	Distribuição bifásica, sendo o pico inicial de 2 a 4 anos e o tardio de 6 a 12 anos	F > M
Artrite relacionada à entesite	3 - 11	Infância tardia e adolescência	M > F
Psoriásica	2 - 11	Infância tardia e adolescência	F > M
Indiferenciada	11 - 21		

* % em relação a todas as formas

Adaptado de Ravelli e Martini, 2007

FR – fator reumatoide / F – feminino, M – masculino

1.1.3.1 Subtipo sistêmico

A apresentação sistêmica representa 5% a 15% dos casos de AIJ na América do Norte e Europa. É caracterizada pela presença de artrite acompanhada ou precedida por febre diária por no mínimo duas semanas além de, pelo menos, um dos seguintes sinais: exantema característico, linfadenopatia generalizada, hepatoesplenomegalia e/ou serosite (pericardite ou pleurite, raramente peritonite). A artrite costuma ter uma evolução simétrica e poliarticular. A febre, normalmente vespertina ou noturna, ocorre em um ou dois picos diários, com temperatura maior ou igual a 39°C e retorno rápido à temperatura basal ou até hipotermia. Acompanhando a febre, surge um exantema macular cor de salmão, principalmente

em regiões de tronco e raízes de membros (Hahn & Kim, 2010; Petty & Cassidy, 2011; Kahn, 2013; Giancane et al, 2016).

Na artrite sistêmica, não se observam autoanticorpos, nem ação de células T autorreativas. Por outro lado, há evidências do envolvimento de células e citocinas da resposta imune inata, o que faz com que este subtipo possa ser considerado uma doença autoinflamatória (Petty & Cassidy, 2011).

1.1.3.2 Subtipo poliarticular fator reumatoide negativo

O subtipo poliarticular em AIJ refere-se ao acometimento de cinco ou mais articulações nos primeiros seis meses de doença. Este subtipo representa 25% a 40% das AIJ, sendo subdividido em Fator Reumatoide negativo (FR-) e Fator Reumatoide positivo (FR+) (Petty & Cassidy, 2011; Kahn, 2013).

A poliartrite com FR-, mais comum no início da infância, pode apresentar-se de três formas diferentes: a primeira, semelhante à oligoartrite; a segunda, com poliartrite simétrica de pequenas e grandes articulações; e a terceira, com artrite mais agressiva, destruição articular importante e má resposta terapêutica. Sinais e sintomas constitucionais (fadiga, perda de peso, febre baixa, anorexia e anemia) podem ocorrer no início do quadro, sendo mais frequentes e mais intensos no subtipo com FR+ (Hahn & Kim, 2010; Petty & Cassidy, 2011; Kahn, 2013; Giancane et al, 2016).

1.1.3.3 Subtipo poliarticular fator reumatoide positivo

A poliartrite com FR+ corresponde a menos de 10% das AIJ e assemelha-se à artrite reumatoide do adulto (AR), com artrite erosiva, deformidades clássicas, nódulos reumatoides, podendo acometer coluna cervical e articulação temporomandibular. É frequente em crianças acima de oito anos e com 90% de predominância no sexo feminino (Hahn & Kim, 2010; Petty & Cassidy, 2011; Kahn, 2013).

1.1.3.4 Subtipo oligoarticular

Este subtipo de AIJ representa 50% a 80% de todas as crianças com artrite crônica na América do Norte e Europa (Petty & Cassidy, 2011). O termo oligoartrite refere-se ao acometimento de quatro ou menos articulações, predominantemente em membros inferiores e de forma assimétrica, com maior frequência em meninas menores de seis anos de idade. Após os primeiros seis meses de doença, o acometimento articular pode restringir-se a até quatro articulações (persistente) ou acometer mais de quatro articulações (extendido). A uveíte crônica é a principal complicação deste subtipo e está relacionada à positividade do anticorpo antinuclear (ANA) (Hahn & Kim, 2010; Petty & Cassidy, 2011; Kahn, 2013; Giancane et al, 2016).

1.1.3.5 Subtipo artrite relacionada à entesite (ERA)

A associação entre artrite e entesite costuma ocorrer em meninos com idade superior a seis anos. Pode ter início insidioso com dor músculo-esquelética intermitente. A artrite de articulações periféricas (membros inferiores e quadris) é acompanhada por entesite em joelhos ou pés (inserção calcânea do tendão de Aquiles e área tarsal). Sacroiliíte pode estar presente como parte do envolvimento do esqueleto axial. Muitos pacientes apresentam HLA-B27 positivo e não apresentam positividade de FR (Petty & Cassidy, 2011; Giancane et al, 2016).

1.1.3.6 Artrite psoriásica

A artrite psoriásica representa o subtipo de AIJ manifestada por artrite crônica associada à lesão psoriásica típica ou dois dos seguintes: dactilite, onicólise, “*nail pitting*” ou história de psoríase em familiar de primeiro grau. Clinicamente, pode se assemelhar à AIJ de início precoce com ANA positivo ou à AIJ pertencente ao espectro das espondiloartropatias. É mais prevalente no sexo feminino (60%), com pico de incidência em pré-escolares e no final da infância (Petty & Cassidy, 2011; Giancane et al, 2016).

1.1.3.7 Artrite indiferenciada

Este subtipo de AIJ é representado por pacientes cujas manifestações não preenchem critérios dos subtipos anteriormente citados ou preenchem para mais de um deles (Petty & Cassidy, 2011; Giancane et al, 2016).

1.1.4 Etiopatogenia da AIJ

A causa da AIJ é desconhecida e provavelmente multifatorial. Entretanto, fatores ambientais e genéticos parecem desempenhar papel importantes na etiologia da doença. Diversas alterações imunológicas têm sido documentadas como infiltrados de células T, B e macrófagos no líquido sinovial. Também é bem descrito processo inflamatório local resultando na formação de *pannus* e erosões ósseas mediadas por enzimas proteolíticas, como as metaloproteinases (Prieur & Chedeville, 2001; Gattorno et al, 2002; Ravelli & Martini, 2007).

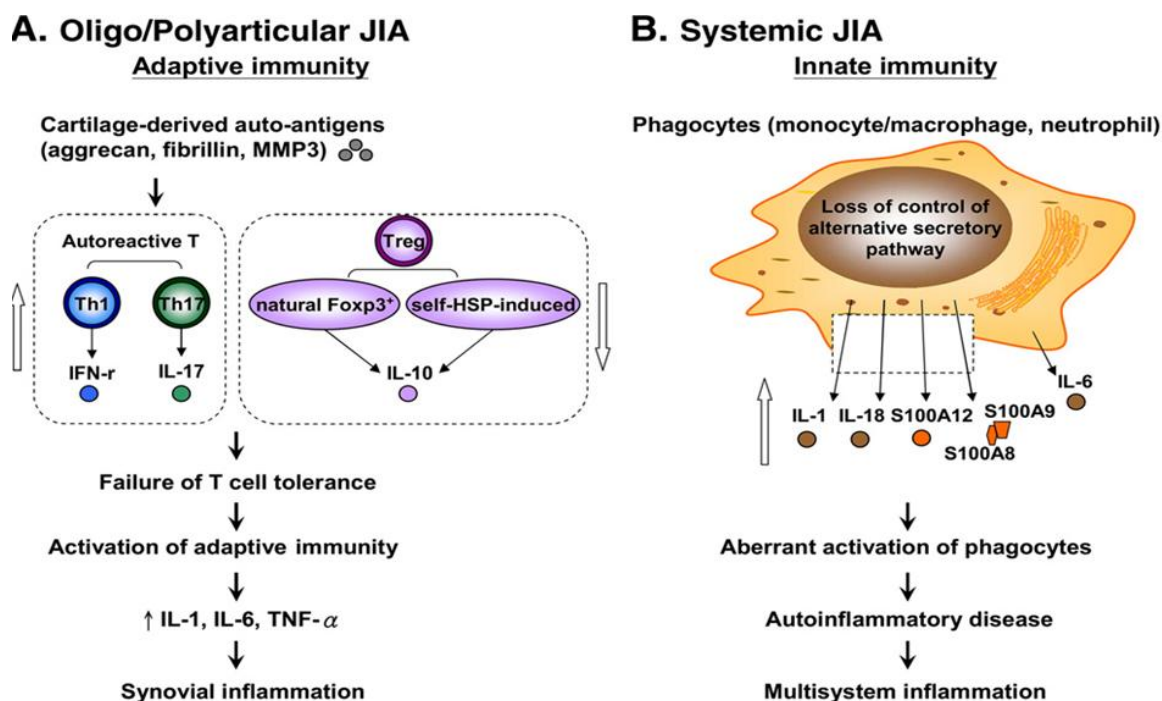
Altas concentrações de TNF- α (fator de necrose tumoral α) encontradas em pacientes com AIJ sugerem a importância desta interleucina (IL) no desenvolvimento e manutenção do estado inflamatório. O TNF- α é produzido por monócitos ativados, macrófagos e fibroblastos da sinóvia, e apresenta papel importante na patogênese da AIJ. Esta citocina é detectada no líquido sinovial e tecidos de pacientes com a doença. Sua ação inclui estímulo de células mesenquimais, tais como, fibroblastos sinoviais, osteoclastos e condrócitos e liberação de metaloproteinases (Shingu et al, 1993).

Na forma sistêmica da doença, ressalta-se ainda o papel das IL 6 e 18, o que poderia explicar as manifestações extra-articulares (Pascual et al, 2005; Petty & Cassidy, 2011).

Na AIJ, ocorre imunorregulação anormal; ou seja, interação desordenada entre células T *helper* tipo 1 (Th1) e tipo 2 (Th2). Ocorre um desequilíbrio na produção de citocinas pro (IL1, IL 2, IL6, IL8, IL18, TNF α) e anti-inflamatórias (IL4, IL10 e TGF- β) (Petty & Cassidy, 2011). Com a descoberta das células Th17 e da sua produção seletiva da interleucina 17, foi descrito o seu papel nas doenças auto-imunes, inclusive AIJ (Singh et al, 2014). A IL17 estimula a produção macrofágica de TNF- α e de IL1 e, em conjunto com estas citocinas, leva ao aumento da produção de IL6 e IL8. Células T regulatórias (Treg) controlam a resposta auto-imune através da

produção de citocinas anti-inflamatórias (Bacchetta et al, 2007). A figura 1 esquematiza a etiopatogenia da AIJ.

Figura 1 - Etiopatogenia da AIJ



Lin et al, 2011.

1.1.5 Tratamento da AIJ

Estudos têm mostrado que cerca de 50% das crianças com AIJ apresentam doença persistente ou recorrente na adolescência e na vida adulta, resultando em destruição articular progressiva, com consequente prejuízo às atividades de vida diária, ao desempenho escolar e laboral e à qualidade de vida (Machado & Ruperto, 2005; Ravelli & Martini, 2006).

O objetivo do tratamento da AIJ é induzir a remissão da doença, controlando a dor, preservando o movimento articular e o tônus muscular, além de manejar complicações sistêmicas, facilitar nutrição normal, crescimento adequado e desenvolvimentos físico e psicológico (Petty & Cassidy, 2011). Para tanto, faz-se necessário o trabalho de uma equipe multidisciplinar formada por médicos, enfermeiros, psicólogos, assistentes sociais, nutricionistas, fisioterapeutas e terapeutas ocupacionais.

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) agem apenas como sintomáticos, não alterando o curso clínico (Petty & Cassidy, 2011; Kahn, 2013; Giancane et al, 2016).

O corticosteroide intra-articular é utilizado particularmente em crianças com oligoartrite, objetivando controle rápido do processo inflamatório local. Já o uso de corticoide sistêmico, via oral ou parenteral, restringe-se ao controle de manifestações extra-articulares da AIJ, como por exemplo, anemia, pericardite, uveíte, síndrome de ativação macrofágica. Nas formas graves de AIJ poliarticular, cursos de corticosteroide em baixas doses podem ser empregados (Petty & Cassidy, 2011; Kahn, 2013; Giancane et al, 2016).

Metotrexato (MTX), oral ou subcutâneo, é a principal droga anti-reumática modificadora de doença (DMARD) usada em AIJ devido à sua efetividade e boa aceitabilidade. Leflunomide tem efetividade e segurança similares ao MTX, podendo substituí-lo em caso de intolerância ou ineficácia. DMARDs têm sido utilizadas cada vez mais precocemente devido às evidências de dano articular irreversível logo no início do quadro (Petty & Cassidy, 2011; Kahn, 2013; Giancane et al, 2016).

1.1.5.1 Agentes biológicos

Os agentes biológicos são substâncias sintetizadas a partir de organismos vivos ou de seus produtos e que são usados para o tratamento de doenças reumáticas entre outras. Dentre os agentes biológicos utilizados atualmente, os anti-TNF são eficazes no controle clínico e laboratorial, principalmente nos casos mais graves da AIJ e nas uveítes. Eles reduzem a morbidade por impedir ou retardar a progressão radiográfica do dano articular. Além destes, também fazem parte da terapêutica atual agentes anti-interleucina 1 (anti-IL1) como anakinra, rilonacepte e canakinumabe, anti-IL6 (tocilizumabe), CTLA4 (abatacepte) e anti-CD20 (rituximabe) (Petty & Cassidy, 2011).

Os avanços no diagnóstico e tratamento da AIJ nas últimas décadas modificaram o perfil de morbimortalidade em crianças e adolescentes. A mortalidade pela atividade da doença e por complicações infecciosas secundárias diminuiu, entretanto, esse grupo de pacientes convive cronicamente com a doença e apresentam, em maior proporção, desfechos negativos precoces como a

osteoporose e tardios como as doenças cardiovasculares e resistência à insulina (Hashkes et al, 2010).

1.2 Metabolismo lipídico

Os lipídeos são insolúveis no plasma e precisam das lipoproteínas para o seu transporte. As lipoproteínas diferem de acordo com a sua composição, tamanho, densidade e função. A técnica de ultracentrifugação permite separar as lipoproteínas de acordo com a densidade: QM (*quilomicrons*), VLDL (*very-low density lipoprotein*), IDL (*intermediate density lipoprotein*), LDL (*low-density lipoprotein*) e HDL (*high-density lipoprotein*). Os componentes proteicos das lipoproteínas, as apolipoproteínas (Apo) servem como receptores específicos na superfície celular para direcionar os lipídeos para os tecidos e órgãos-alvo, auxiliam no transporte das moléculas hidrofóbicas no meio aquoso plasmático e atuam cofatores do metabolismo lipídico, ativando ou inibindo enzimas envolvidas no metabolismo lipídico. Defeitos nas Apos são geralmente responsáveis por dislipidemias primárias (Miller *et al*, 2011).

A aterosclerose é uma doença inflamatória crônica de origem multifatorial, que ocorre em resposta à agressão endotelial, acometendo principalmente a camada íntima de artérias de médio e grande calibre. Em geral, as lesões iniciais, denominadas estrias gordurosas, formam-se ainda na infância e caracterizam-se por acúmulo de colesterol em macrófagos (Flaudi *et al*, 2017). Estudos caso-controle, observacionais e genéticos atestam a importância do colesterol plasmático elevado como um dos principais fatores de risco modificáveis para DCV, principalmente para a aterosclerose, mas também para acidente vascular cerebral isquêmico em adultos. Estudos de intervenção, por sua vez, demonstram inequívoca diminuição da taxa de desfechos cardiovasculares proporcionada pela redução do colesterol plasmático, particularmente dos níveis de LDL-c em adultos (Flaudi *et al*, 2017). A LDL-c representa 60 a 70% do colesterol sérico total, HDL-c de 20 a 30% e VLDL-c de 10 a 15% (Sposito *et al*, 2007).

Nos últimos anos, o padrão alimentar e o estilo de vida saudável ganharam evidência em estudos epidemiológicos observacionais e de intervenção, como o DASH (Dietary Approachs to Stop Hypertension) e o PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea), e reforçaram as diretrizes nutricionais que preconizam dieta

isenta de ácidos graxos trans, o consumo de < 10% do valor calórico total de ácidos graxos saturados para indivíduos saudáveis e < 7% do valor calórico total para aqueles que apresentarem risco cardiovascular aumentado. (Eckel RH et al e Payer RL et al, 2015) Os Guias Alimentares da População Brasileira do Ministério da Saúde enfatizam os riscos do consumo excessivo de alimentos processados e ultraprocessados no risco para o desenvolvimento de doenças crônicas, como as cardiovasculares (Guia alimentar para a população brasileira, 2014). A avaliação clássica do perfil lipídico tem sido questionada quando utilizada de modo isolado na identificação do risco para doença cardiovascular (DCV) (Srinivasan *et al*, 2006). Outros marcadores bioquímicos têm sido propostos para avaliação deste risco, entre eles destacam-se: as apolipoproteínas B e A-I; a Lp(a) que é uma partícula de LDL com uma Apo adicional, a Apo (a), ligada à Apo B; partículas pequenas e densas de LDL; biomarcadores inflamatórios; a atividade de enzimas envolvidas na ação antioxidante das partículas HDL como a paraoxonase (PON) e a genotipagem para investigação das dislipidemias (Lima *et al*, 2007).

O não HDL-c (NHDL-c) representa a fração do colesterol presente em todas as lipoproteínas plasmáticas, exceto a HDL, e é estimado subtraindo-se o valor do HDL-c do CT: não HDL-c = CT-HDL-c. A utilização do não HDL-c tem a finalidade de estimar a quantidade de lipoproteínas aterogênicas circulantes no plasma, especialmente em indivíduos com TG elevados. (REF) As sociedades científicas internacionais enfatizam a importância desse parâmetro para avaliar o risco de DCV. O “*Bogalusa Heart Study*” descreveu associação entre os valores de NHDL-c em crianças e risco cardiovascular (RCV) na idade adulta (Srinivasan *et al*, 2006).

Na literatura, é bem estabelecido que concentrações adequadas de HDL estão relacionados com a diminuição do RCV, devido às suas funções antioxidantes, anti-inflamatórias, anti-aterogênicas e antitrombóticas. Sendo responsável pelo transporte reverso do colesterol, a HDL remove o colesterol dos tecidos periféricos para o fígado, sendo este excretado pela bile. Além disso, a HDL é responsável pela inibição dos monócitos, previne a disfunção endotelial e a apoptose, inibe a oxidação da LDL e estimula o aumento das células endoteliais e do tecido muscular liso (Feng & Li, 2009).

Na presença de inflamação sistêmica a HDL pode se tornar disfuncional, pro-inflamatória e pro-oxidante. A partícula pro-inflamatória é caracterizada pela redução

da apolipoproteína A-I (Apo A-I) e da quantidade e atividade da PON e elevação no conteúdo de proteínas de fase aguda (p.ex. amiloóide sérica A) (Hahn, *et al*, 2008). Dois mecanismos podem explicar esta alteração na HDL-c: a modificação oxidativa espontânea devido à presença de ions metálicos e radicais livres nas placas ateroscleróticas, semelhante à oxidação da LDL-c; ou modificação metabólica induzida pela inflamação que acompanha as doenças crônicas (Feng & Li, 2009; Eckardstein & Kardassis, 2015).

A Apo A-I, considerada anti-aterogênica, é a fração protéica predominante da HDL-c, sintetizada no fígado e intestino atua como cofator para a enzima lecitina colesterol acil transferase (LCAT) e é ligante para o transportador que promove o fluxo de colesterol livre e fosfolípidos das células (ABCA-I), processo importante para o transporte reverso do colesterol (Frank *et al*, 2000).

A apolipoproteína B (Apo B) apresenta-se sob duas formas: B-48 (sintetizada no intestino) e B-100 (sintetizada no fígado), diferenciadas pelo peso molecular. A Apo B-48 e a APO B-100 sofrem processamento pós transcricional diferente no intestino, gerando uma proteína com o mesmo N-terminal. Entretanto, a Apo B-48 apresenta um tamanho 48% menor do que a Apo B-100. Tanto a Apo B-48 quanto a B-100 são detectadas quando determinadas as concentrações de Apo-B. A Apo B está presente em todas as lipoproteínas com potencial aterogênico (Quilomicrom, VLDL, IDL, Lp(a), LDL), sendo que suas concentrações refletem o número de partículas aterogênicas. A Apo B-100 é essencial para ligação das partículas de LDL aos receptores celulares, permitindo a entrada de LDL nas células; logo um excesso de Apo B representa um fator desencadeante para o processo aterosclerótico (Kwiterovich *et al*, 2002).

A relação Apo B/Apo A-I quando elevada indica que há maior quantidade de lipoproteínas aterogênicas circulantes no plasma que podem induzir à disfunção endotelial (Millián *et al*, 2009). As concentrações plasmáticas das Apo A-I e Apo B têm sido descritas como melhores preditores da DCV do que as concentrações das lipoproteínas (Lima *et al.*, 2007).

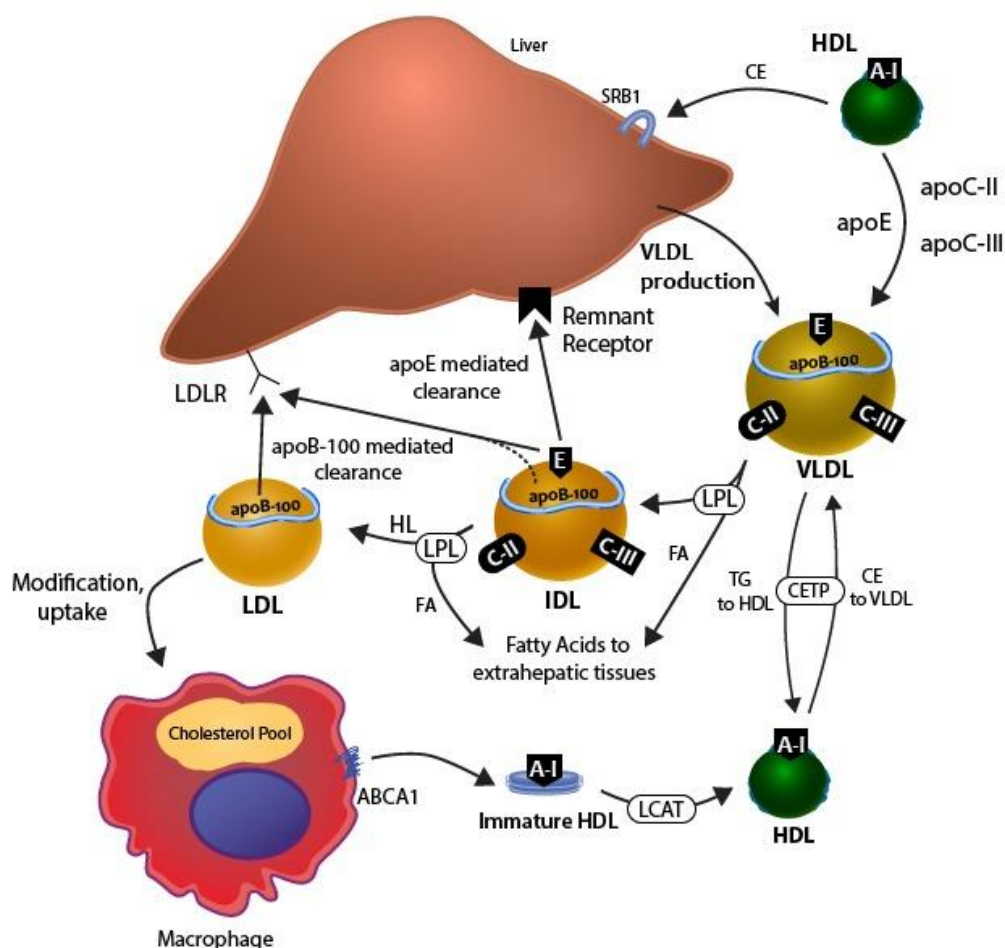
A enzima PON inclui três membros: PON1, PON2 e PON3, todos considerados anti-aterogênicos. A PON1 desempenha um papel chave nas propriedades antiinflamatórias e antioxidantes da HDL, apresenta efeito protetor contra peroxidação da HDL e LDL e contra estresse oxidativo posprandial, inibe a

biossíntese do colesterol, estimula o seu efluxo para os macrófagos e modula o metabolismo lipídico no tecido adiposo (Ferreti & Bacchetti, 2012).

A PON 2 por sua vez parece agir no estresse oxidativo intracelular preservando células e tecidos de possíveis danos oxidativos (Correia & Perry, 2010).

Com estrutura e atividade semelhante à PON1, a PON3 é a enzima da família das paraoxonases menos estudada. Possui associação com o HDL-c, no entanto é menos abundante do que a PON1 (Correia & Perry, 2010). A figura 2 mostra a síntese das lipoproteínas.

Figura 2- Síntese das lipoproteínas



Linton et al, 2015.

1.3 Risco cardiovascular na AIJ

A aterosclerose tem início na infância, e a intensidade deste processo, desde as primeiras manifestações, está diretamente relacionada com os fatores de risco para DCV tais como história familiar, idade, gênero, dieta e nutrição, sedentarismo, tabagismo, dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica, sobrepeso e/ou obesidade, diabetes mellitus, síndrome metabólica, marcadores inflamatórios e fatores perinatais (Berenson et al, 1998; *American Academy of Pediatrics*, 2011).

Estudos têm demonstrado que a aterosclerose assim como a AIJ, têm envolvimento de citocinas pró-inflamatórias principalmente da IL1, IL6, IL8 e o TNF- α nas manifestações clínicas. Além disso, também é descrito elevação das proteínas de fase aguda reagente positiva proteína C reativa (PCR) e a velocidade de hemossedimentação (VHS) (Jednacz & Rutkowska-Sak, 2012; Spinass et al, 2014).

Por ser uma doença inflamatória crônica, a AIJ merece uma preocupação maior com relação ao risco de desenvolvimento de aterosclerose, uma vez que este risco é aumentado em pacientes com artrite reumatoide (AR) (Bohr et al, 2016).

Em uma meta-análise envolvendo 14 estudos observacionais e um total de 41.490 pacientes com AR, mostrou que 48% dos pacientes apresentavam risco para o desenvolvimento de DCV. Além disso, eles demonstraram um risco relativo aumentado de 1,68, 1,41 e 1,87 para a ocorrência de infarto miocárdico, acidente cerebrovascular e insuficiência cardíaca congestiva respectivamente em relação à população geral (Avina-Zubieta et al, 2012).

Com o objetivo de avaliar a presença de disfunção vascular e investigar o papel do processo inflamatório na saúde vascular de pacientes com AIJ, Vlahos et al 2011, avaliaram 30 pacientes com AIJ comparados com 33 controles. Eles encontraram maior espessura médio-intimal (EMI) nos pacientes quando comparados aos controles. Outro ponto importante que os autores relataram, foi que os pacientes com o subtipo sistêmico obtiveram maiores valores da EMI do que os com subtipos oligoarticular e poliarticular. Dentre os fatores de risco envolvidos neste aumento, foram destacados a idade, índice de massa corporal (IMC), a pressão arterial, a atividade da doença e o uso de corticosteroides. Para os autores, a disfunção vascular pode ser atribuída em parte à presença de inflamação, atividade da doença e uso de medicamentos.

Achados bioquímicos e ultrassonográficos de pacientes com AIJ têm demonstrado elevado RCV precoce, descrito elevação da proteína de fase aguda

reagente positiva, PCR, IL6 e TNF- α quando comparados a controles saudáveis, além de alterações da EMI, dilatação mediada pelo fluxo e índice de massa do ventrículo esquerdo (Bowinska-Olszewska et al, 2013).

Avaliações não invasivas como é o caso da EMI da carótida, permitem detectar e intervir precocemente na disfunção vascular subclínica antes que ocorram os eventos cardiovasculares (Lorenz et al, 2007 ; Vlahos et al, 2011).

1.4 Dislipidemia na AIJ

A tabela 1 descreve de maneira resumida os resultados de estudos avaliando o perfil lipídico e os fatores de risco para dislipidemia de crianças e adolescentes com AIJ.

Tabela 1. Estudos avaliando o perfil lipídico e os fatores de risco para dislipidemia de crianças e adolescentes com AIJ.

Referência	Objetivo	Método	Principais achados
Gonçalves et al, 2007.	O objetivo do estudo foi avaliar os níveis de homocisteína e correlacioná-los com o uso de MTX, ácido fólico, níveis de vitamina B12 e perfil lipídico	Estudo transversal controlado, com 51 indivíduos com AIJ com média de idade de 11,3 anos e 52 controles saudáveis.	Os autores encontraram níveis mais elevados de homocisteína e níveis mais baixos HDL-c no grupo com AIJ. Entretanto, não houve diferença significativa nas concentrações de ácido fólico e vitamina B12. O grupo controle apresentou maiores níveis de VLDL e TG.
Marangoni et al, 2011.	O objetivo foi investigar a prevalência de dislipoproteinemia de pacientes com AIJ do subtipo poliarticular	Coorte retrospectiva homogênea, onde foram avaliados 28 pacientes com média de idade de 19,8 anos.	Os autores encontraram alterações no perfil lipídico em 71% dos pacientes, sendo que 57% apresentaram diminuição do HDL-c, e 18%, 14% e 7% apresentaram aumento nos valores de LDL-c, CT e TG respectivamente. Os meninos obtiveram valores estatisticamente menores de LDL-c .
Share et al, 2013.	O objetivo foi de avaliar o perfil lipídico de 54 pacientes adultos com AIJ e 54 controles saudáveis.	Estudo transversal analítico.	Nos pacientes com AIJ foram encontrados valores alterados para CT em 16,6%, HDL-c em 23%, LDL-c em 20,3% e TG em 16,6%, enquanto os controles apresentaram alterações de 3,7%, 1,8%, 1,8% e 18,5% respectivamente. Pacientes com início tardio da doença apresentaram valores estatisticamente maiores de CT e LDL-c.

Shen et al, 2013	O objetivo foi avaliar a associação de atividade da doença e tratamento com DMARD com o perfil sérico de lipídios .	Estudo do tipo coorte prospectiva com 58 pacientes recém diagnosticados com AIJ, com média de idade de 12,8 anos.	Dos 58 pacientes, 31 apresentaram doença inativa após 18 meses de tratamento com MTX ou outro DMARD. Foi verificado aumento do HDL-c e do CT e diminuição do LDL-c, com correlação negativa com os valores da PCR.
Yeh et al, 2014.	Com o objetivo de investigar as alterações nos perfis lipídicos e no índice aterogênico após tratamento com anti-TNF- α .	Estudo prospectivo longitudinal com 23 crianças com AIJ , com idade média de 11,9 anos.	Após a terapia com anti-TNF- α . (etanercepte), os pacientes apresentaram melhora nos níveis de hemoglobina, plaquetas e PCR. Os pacientes que responderam ao tratamento com o etanercepte tiveram um aumento significativo nas concentrações séricas de CT, LDL-c e HDL-c. Houve uma diminuição dos níveis de TG e do índice aterogênico após o tratamento.
Jednacz & Rutkowska-Sak, 2015	O objetivo foi avaliar o parâmetro de risco cardiovascular, índice de massa corpórea e porcentagem de gordura corporal.	Estudo transversal controlado, com 50 indivíduos, sendo 30 pacientes com AIJ e 20 controles saudáveis, com idade entre 11 e 17 anos.	O grupo com AIJ apresentou menor peso corporal e menor porcentagem de IMC em relação ao grupo controle. Os valores de IL6, foram significativamente maiores no grupo AIJ em comparação com os controles. Não houve diferença estatística nos valores do perfil lipídico, homocisteína, PCR e porcentagem de gordura corporal.

AIJ – artrite idiopática juvenil; MTX: Metotrexato; HDL-c: *High-Density Lipoprotein Cholesterol*; VLDL: *Very Low-Density Lipoprotein*; TG: Triglicérides; LDL-c: *Low-Density Lipoprotein Cholesterol*; CT: Cholesterol Total; DMARD: drogas antirreumáticas modificadoras de doença; Anti-TNF- α : anti – fator de necrose tumoral; IMC: Índice de massa corporal; PCR: Proteína C reativa.

2. JUSTIFICATIVA

Tendo em vista a elevada frequência de fatores de risco cardiovascular em pacientes com AIJ e a necessidade de ampliar o conhecimento sobre os marcadores do metabolismo lipídico na faixa etária pediátrica, consideramos importante o desenvolvimento deste estudo.

3.1 Objetivo principal

Avaliar os marcadores bioquímicos relacionados ao metabolismo lipídico e risco cardiovascular em crianças e adolescentes com AIJ com subtipos poliarticular e sistêmico.

3.2 Objetivos específicos

Verificar a associação de marcadores bioquímicos relacionados ao metabolismo lipídico e risco cardiovascular com:

- Estado nutricional e composição corporal
- Consumo alimentar
- Proteína C-reativa ultrasensível (PCR)
- Atividade da doença
- Medicamentos em uso

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 Pacientes

Por meio de estudo transversal, foram selecionados 68 crianças e adolescentes de 5 a 19 anos, com diagnóstico de AIJ dos subtipos poliarticular e sistêmico de ambos os sexos, de acordo com a *International League of Associations for Rheumatology* (ILAR), atendidos no Ambulatório de Reumatologia Pediátrica, da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia, do Departamento de Pediatria, da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp/EPM) e que tivessem tempo mínimo de duração da doença de 6 meses com quaisquer manifestações clínicas e grau de atividade de doença.

Os critérios de exclusão foram: pacientes que não consentiram a participação, portadores de outras doenças crônicas exceto obesidade, patologias autoimunes, em uso de estatinas e gestantes.

Foram excluídos os pacientes que não quiseram participar, aqueles que apresentaram dados insuficientes do início da doença no prontuário e aqueles que mudaram o subtipo da AIJ durante o estudo. (Figura 1).

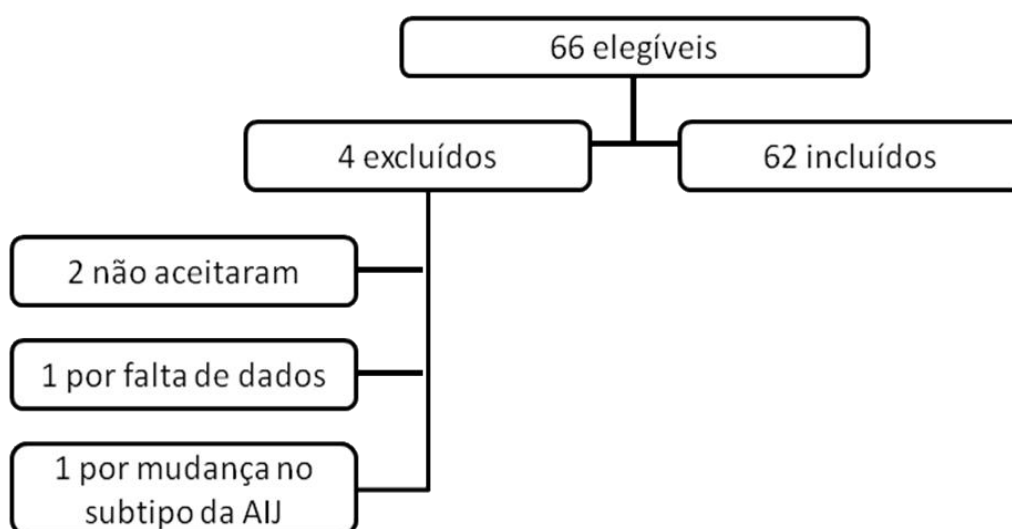


Figura 1. Fluxograma do recrutamento dos pacientes para o estudo.

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Unifesp, sob o protocolo número 1.415.583 de 19/02/2016 (Anexo 1).

Após o consentimento e assentimento informado obtido com os pais e/ou responsáveis e pacientes, os dados foram coletados (Anexo 2).

4.2 Dados coletados

4.2.1 Demográficos e clínicos

Os dados demográficos, clínicos e de tratamento foram obtidos nos prontuários dos pacientes, considerando-se a consulta mais próxima da coleta de exames laboratoriais. Foram registradas todas as alterações no tipo e dose das medicações utilizadas, incluindo corticosteróides e imunossupressores.

Para classificação da atividade da doença foram considerados os critérios de Wallace: número de articulações ativas e limitadas, questionário de capacidade funcional - CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire), escala visual analógica e provas de fase aguda como VHS e PCR (Anexo 3).

4.2.2 Avaliação antropométrica e estadiamento puberal

Peso, estatura e circunferência abdominal (CAbd), circunferência do braço (CB) e dobras cutâneas do bíceps (DCB), do tríceps (DCT), do subescapular (DCSE) e da suprailíaca (DCSI) foram aferidas de acordo com a “*World Health Organization*” e Frisancho (WHO, 1995).

A partir dos dados de peso e estatura, foram calculados sob a forma de escore Z, o índice de massa corporal (IMC) e estatura para idade (E/I), utilizando-se para o cálculo o programa *WHO Anthro Plus* (WHO, 2009) e classificados segundo a “*World Health Organization*” (de Onis, 2007).

A CAbd foi aferida e classificada como aumentada acima do percentil 90, segundo Freedman *et al*, 1999.

A partir dos valores da DCT e da CB, foi calculada a circunferência muscular do braço (CMB) com a fórmula proposta por Frisancho, 1974. O referencial utilizado para a análise foi o preconizado por Frisancho, 1991.

A porcentagem de gordura foi determinada por meio da equação proposta por Slaughter, 1988, utilizando-se a somatória das dobras cutâneas tricipital e

subescapular, sendo posteriormente classificada de acordo com o proposto por Deurenberg, 1990.

A avaliação do estadiamento puberal foi realizada pelo médico, considerando-se apenas o desenvolvimento mamário (meninas) e genital (meninos), de acordo com o proposto por Marshall & Tanner (1969).

4.2.3 Consumo alimentar

A avaliação do consumo alimentar foi realizada por meio do recordatório alimentar de 24 horas aplicado em 3 momentos com intervalo de 15 dias.

Para o cálculo da ingestão de macronutrientes, gorduras totais, colesterol, gorduras mono, poli-insaturadas, saturadas e trans, fibras e sódio, foi utilizado o Programa de Nutrição, versão online (Icalcdiet/Unifesp/EPM), que utiliza como base de dados a tabela da “*United States Department of Agriculture*” e Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008/2009 e foi alimentado com dados da Tabela Brasileira de Composição de Alimentos. (TACO, 2011).

4.2.4 Nível socioeconômico

Na determinação do nível socioeconômico, foram empregados os “Critérios de Classificação Econômica do Brasil” estabelecidos pela Associação Brasileira de Empresas de Pesquisas (ABEP), de acordo com o banco de dados do Levantamento Socioeconômico (LSE) de 2011, do Instituto Brasileiro de Opinião Pública e Estatística (IBOPE). A avaliação considera o grau de instrução do chefe da família e a presença de determinados bens (ABEP, 2015) (Anexo 4).

4.2.5 Exames laboratoriais

Foi coletada uma alíquota de 15 mL de sangue por punção venosa realizada por profissional de enfermagem, no período da manhã, respeitado o jejum de 12 horas. Após a coleta, os materiais foram refrigerados entre 2° e 8°C e encaminhados aos laboratórios onde foram realizadas as dosagens de acordo com o descrito abaixo.

As análises laboratoriais do perfil lipídico (CT, TG, LDL-c, HDL-c e NHDL-c), proteína C reativa ultrasensível (PCR us), glicemia e insulina foram realizadas no Laboratório da Faculdade de Medicina do ABC. O hemograma e a velocidade hemossedimentação (VHS) foram realizados no laboratório central do Hospital São Paulo.

As análises séricas de CT foram realizadas pelo kit Roche/Hitachi Modular P através do método colorimétrico enzimático; HDL-c pelo kit Cobas Integra 400 plus através do método colorimétrico enzimático homogêneo; TG pelo kit Roche/cobas c 111 através do método colorimétrico enzimático, LDL e VLDL foram calculados pela fórmula de Friedewald *et al*, 1972. Para classificação do perfil lipídico foram adotados os pontos de corte propostos pela *American Academy of Pediatrics*, 2011.

A partir da subtração entre os valores do CT e do HDL-c, foram calculados valores do NHDL-c, classificados de acordo com o estudo de Bogalusa (Srinivasan *et al*, 2006). Foram também calculadas as relações CT/HDL-c, LDL-c/HDL-c (Elcarte *et al*, 1993), Apo B/Apo A-I e TG/HDL (Dasgupta *et al*, 2011).

A PCRus foi dosada pelo kit Roche/Hitachi 902, através de ensaio imunoturbimétrico com intensificação da reação por partículas.

A glicemia foi dosada por kit Roche/Hitachi Modular P por ensaio colorimétrico enzimático e a insulina por kit Roche/Elecsys 2010 por quimioluminescência. Através dos valores de glicemia e insulina de jejum, foi calculado o valor do HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*) pela seguinte fórmula: $\text{HOMA-IR} = \text{glicemia de jejum (mmol/l)} \times \text{insulinemia de jejum (\mu U/ml)} / 22,5$. O HOMA-IR foi considerado alterado $> 3,16$ (Keskin *et al.*, 2005).

Os tubos secos direcionados ao Laboratório de Erros Inatos do Metabolismo da UNIFESP foram centrifugados a 3000 rpm por 10 minutos. Os soros obtidos após a centrifugação ficaram armazenados a -80°C e foram destinados à determinação dos marcadores não clássicos do metabolismo lipídico: quantidade e qualidade da PON, Apo A-I, Apo B.

A quantidade da paraoxonase (PONq) 1 e 3, foi determinada utilizando o kit “PON1 ELISA kit - Human PON1 Elisa kit”, marca MyBioSource, San Diego USA, pelo método ELISA - imunoensaio sanduíche, com o aparelho espectrofotômetro Biotek Power Wave XS.

A determinação da Apo A-I foi realizada utilizando o kit “*ELISA^{PRO} Kit for Human apo A-I*”, marca Mabtech, Cincinnati, EUA, pelo método ELISA, com o aparelho Labotech.

A determinação da Apo B foi realizada utilizando o kit “*ELISA^{PRO} Kit for Human apo B*”, marca Mabtech, Cincinnati, EUA, pelo método ELISA, com o aparelho Labotech.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABEP. Associação nacional de empresas de pesquisa. Critério de classificação econômica Brasil. São Paulo: Associação Nacional de Empresas de Pesquisa, 2015.

American Academy of Pediatrics,... Expert Panel on Integrated Guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: Summary Report. *Pediatrics*. 2011. v. 128, n. Supplement, p. 213-256.

Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, Lehman AJ, Lacaille D. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1524-1529.

Bacchetta R, Gambineri E, Roncarolo MG. Role of regulatory T cells and FOXP3 in human diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 ;120(2):227-235.

Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman III WP, Tracy RE, Wattigney WA, et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *The New England Journal of Medicine*. 1998;338(23):1650–1656.

Bohr AH, Fuhlbrigge RC, Pedersen FK, Ferranti SD, Müller K. Premature subclinical atherosclerosis in children and young adults with juvenile idiopathic arthritis. A review considering preventive measures. *Pediatric Rheumatology*. 2016;14:3. 1-12.

Bowińska-Olszewska GB, Bossowski A, Dobrenko E, Hryniewicz A, Konstantynowicz J, Milewski R, et al. Subclinical Cardiovascular System Changes in Obese Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Mediators of Inflammation*. 2013: 01-11.

Consolaro A, Ruperto N, Filocamo G, Lanni S, Bracciolini G, Garrone M, et al. Seeking insights into the Epidemiology, treatment and Outcome of Childhood Arthritis through a multinational collaborative effort: introduction of the EPOCA study. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2012; 10:39.

Consolaro A, Ravelli A. Unraveling the phenotypic variability of juvenile idiopathic arthritis across races or geographic areas - key to understanding etiology and genetic factors? *J Rheumatol*. 2016; 43:683–685.

Correia JD, Perry IDS. Modulação dietética da atividade da paraoxonase: revisão de estudos em humanos. *Rev HCPA*. 2010;30(3):271-278.

de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ*. 2007;85:660-667.

Deurenberg P, Pieters JJ, Hautuast JG. The assessment of the body fat percentage by skinfold thickness measurement in childhood e young adolescent. *Br J Nutr*. 1990;63(2):293-303.

Eckardstein VA, Kardassis D. High density lipoproteins. From Biological Understanding to Clinical Exploitation. Springer Open. 2015;224:467.

Elcarte R, Villa I, Sada J, Gasco M, Oyarzabal M, Sola A. Estudio de Navarra (PECNA). Hiperlipidemias V. Cuál es la mejor definición de hiperlipidemia en la edad infanto-juvenil? *An Esp Pediatr*. 1993;38:317-322.

Feng H, Li XA. Dysfunctional high-density lipoprotein. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2009;16(2):156-162.

Ferretti G, Bacchetti T. Effect of dietary lipids on paraoxonase-1 activity and gene expression. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012;22(2):88-94.

Flaudi AA, Isar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afiune Neto A, et al, Atualização da diretriz brasileira de dislipidemia e prevenção da aterosclerose: departamento de aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq. Bras. Cardiol*. 2017;109:1-92.

Frank PG, Marcel YL. Apolipoprotein A-I: structure-function relationships. *J Lipid Res*. 2000;41(6):853-872.

Freedman DS, Serdula MK, Srinivasan SR, Berenson GS. Relation of circumferences and skinfold thicknesses to lipid and insulin concentrations in

children and adolescents: The Bogalusa Heart Study. *Am J Clin Nutr.* 1999;69(2):308-317.

Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972;18(6):499-502.

Frisancho AR. Triceps skin fold and upper arm muscle size norms for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr.* 1974; 27:1052-8.

Frisancho AR. Anthropometric standards for the assessments of growth and nutritional status. Ann Arbor: University of Michigan Press. 1991.

Gattorno M, Gerloni V, Morando A, Comanducci F, Buoncompagni A, Picco P, et al. Synovial membrane expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitor 1 in juvenile idiopathic arthritides. *J Rheumatol.* 2002; 29(8):1774-1779.

Giancane G, Consolaro A, Lanni S. Juvenile Idiopathic Arthritis: diagnosis and treatment. *Rheumatol Ther.* 2016; 3:187-207.

Gonçalves M, D'Almeida V, Shinohara EMG, Galdieri CL, Len CA, Hilário MOE. Homocysteine and lipid profile in children with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric Rheumatology.* 2007; 5:(2): 1-7.

Guia Alimentar para a População Brasileira Guia Alimentar para a População Brasileira. Ministério da Saúde, Brasil. 2014.

Hahn BH, Grossman J, Ansell BJ, Skaggs BJ, McMahonM. Altered lipoprotein metabolism in chronic inflammatory states: proinflammatory high-density lipoprotein and accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(4):213.

Hahn YS, Kim JG. Pathogenesis and clinical manifestations of juvenile rheumatoid arthritis. *Korean J Pediatr.* 2010; 53 (11): 921-930.

Hashkes PJ, Wright BM, Lauer MS, Worley SE, Tang AS, Roettcher PA, et al. Mortality outcomes in pediatric rheumatology in the US. *Arthritis Rheum*. 2010; 62(2):599-608

Jednacz E, Rutkowska-Sak L. Atherosclerosis in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Mediators of Inflammation*. 2012;1-5.

Jednacz E, Rutkowska-Sak L. Assessment of the body composition and parameters of the cardiovascular risk in juvenile idiopathic arthritis. *BioMed Research International*. 2015;(15):1-8.

Kahn PJ. Juvenile Idiopathic Arthritis. What the clinician needs to know. *Bull Hosp Jt Dis*. 2013; 71(3):194-199.

Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics*. 2005;115:e500-503.

Kwiterovich PO Jr. Clinical relevance of the biochemical, metabolic, and genetic factors that influence low-density lipoprotein heterogeneity. *Am J Cardiol*. 2002;90(80A):30i-47i.

Lima LM, Carvalho MG, Sousa MO. Índice ApoB/Apo A-1 e predição de risco cardiovascular. *Arq Bras Cardiol* 2007; 88(6):e187-190.

Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2007;115:459-467.

Machado CSM, Ruperto N, Silva CHM, et al. for the Pediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) The Brazilian version of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ). *Clin Exp Rheumatol*. 2001; 19 (Suppl 23): 25-29.

Marangoni RG, Hayata AL, Borba EF, Azevedo PM, Bonfa E, Schainberg GC. Decreased high-density lipoprotein cholesterol levels in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Clinics*. 2011;66(9):1549-1552.

Manners PJ, Diepeveen DA. Prevalence of juvenile chronic arthritis in a population of 12-year-old children in urban Australia. *Pediatrics*. 1996;98(1):84-90.

Millán J, Pintó X, Muñoz A, Zúñiga M, Rubiés-Prat J, Pallardo LF, et al. Lipoprotein ratios: Physiological significance and clinical usefulness in cardiovascular prevention. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5:757-765.

Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, Bittner V, Criqui MH, Ginsberg HN, et al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;124(20):2292-2333.

Pager R L. et al. 2015 ACC/AHA/HRS guideline for the management of adult patients with supraventricular tachycardia: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice. Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2015; v. 133. 1-290.

Pascual V, Allantaz F, Arce E, Punaro M, Banchereau J. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *J Exp Med*. 2005; 25: 1479-1486.

Petty RE, Cassidy JT. Textbook of pediatric rheumatology. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011.

Petty RE, Southwood TR, Baum J, Bhattay E, Glass DN, Manners P, et al. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban 1997. *J Rheumatol*. 1998; 25: 1991-1994.

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(2):390-392.

Prieur AM, Chedeville G. Prognostic factors in juvenile idiopathic arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2001; 3(5):371-378

Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2007; 369:767–778.

Ravelli A, Martini A. Remission in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2006; 24 (6 Suppl 43): S105-110.

Shen CC, YaoTC, Yeh KW, Huang JL. Association of disease activity and anti-rheumatic treatment in juvenile idiopathic arthritis with serum lipid profiles: A prospective study. *Semin Arthritis Rheum*. 2013; 42: 590–596.

Shingu M, Nagai Y, Isayama T, Naono T, Nobunaga M, Nagai Y. The effects of cytokines on metalloproteinase inhibitors (TIMP) and collagenase production by human chondrocytes and TIMP production by synovial cells and endothelial cells. *Clin Exp Immunol*. 1993; 94:145-149.

Singh RP, Hasan S, Sharma S, Nagra S, Yamaguchi DT, Wong D, et al. Th17 cells in inflammation and autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2014;13(12):1174-1181.

Skare TL, Silva MB, Negreiros P. Perfil lipídico em pacientes adultos com artrite idiopática juvenil. *Rev Bras Reumatol*. 2013; 53(4):371–374.

Slaughter MH, Lohman TG, Boileau RA, Horswill CA, Stillman RJ, Van Loan MD et al. Skinfold equations for estimation of body fatness in children and youth. *Hum Biol*. 1988;60(5):709-723.

Spinass E, Kritas SK, Sagginp A, Mobili A, Caraffa A, Antinolfi P, et al. role of mast cells in atherosclerosis: a classical inflammatory disease. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. 2014; 27(4):517-521.

Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FAH, Bertolami MC, Afiune NA, Souza AD, et al. IV Diretriz Brasileira sobre dislipidemias e prevenção da aterosclerose: departamento de aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq. Bras. Cardiol*. 2007;88(S1):2-19.

Srinivasan SR, Frontini MG, Xu J, Berenson GS. Utility of childhood non-high-density lipoprotein cholesterol levels in predicting adult dyslipidemia and other cardiovascular risks: The Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*. 2006;118(1):201-206.

TACO; Tabela Brasileira de Composição de Alimentos, 4ª ed., Ed. Nepa-Unicamp: Campinas, 2011.

Vlahos AP, Theocharis P, Bechlioulis A, Naka KK, Vakalis K, Papamichael ND, et al. Changes in vascular function and structure in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care*. 2011;63:1736–1744.

WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry: report of a WHO Expert Committee Geneva 1995. Report No. 854.

Yeh KW, Lee CM, Chang CJ, LinYJ, Huang JL. Lipid profiles alter from pro-atherogenic into less atherogenic and proinflammatory in juvenile idiopathic arthritis patients responding to anti TNF- α treatment. *PLOS ONE*. 2014; 9(3): 1-8.

**Metabolismo lipídico de pacientes com Artrite Idiopática Juvenil dos
subtipos poliarticular e sistêmico**

Wellington Douglas Rocha Rodrigues¹

Roseli Oselka Saccardo Sarni²

Fernando Luiz Affonso Fonseca³

Claudio Arnaldo Len⁴

Maria Teresa R. A. Terreri⁴

1. Nutricionista, pós-graduando, Departamento de Pediatria, Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), São Paulo, SP
2. Médica, professora associada do Departamento de Pediatria, Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), São Paulo, SP
3. Farmacêutico-Bioquímico, professor Adjunto IV Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), Diadema, SP
4. Médico (a), professor (a) Adjunto do Departamento de Pediatria, Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), São Paulo, SP

Correspondência:

Profa. Dra. Maria Teresa Terreri
Rua Borges Lagoa, 802 – Vila Clementino
CEP: 04038-001 - São Paulo/SP
Tel: (11) 5574-7627
Email: teterreri@terra.com.br

Declaração de conflito de interesse: Nada a declarar

Instituição: Universidade Federal de São Paulo

Contagem total das palavras do resumo: 352

Número de tabelas: 4

Resumo

Introdução: A artrite idiopática juvenil (AIJ), é a doença reumática mais comum na população pediátrica. A mortalidade pela atividade da doença e por complicações infecciosas secundárias diminuiu, entretanto, esse grupo de pacientes convive cronicamente com a doença e apresenta, em maior proporção, desfechos negativos precoces como a osteoporose e tardios como as doenças cardiovasculares.

Objetivo: Descrever os biomarcadores do metabolismo lipídico relacionados ao risco cardiovascular de crianças e adolescentes com AIJ e relacioná-los com variáveis da doença, perfil lipídico e glicídico, estado nutricional e consumo alimentar.

Métodos: Estudo transversal com 62 pacientes com AIJ. Foram avaliados: atividade da doença e medicamentos utilizados, índice de massa corpórea, estatura para idade (escore z), dobras cutâneas (bicipital, tricipital, subescapular e suprailíaca), consumo alimentar (recordatório de 24 horas), perfil lipídico (colesterol total - CT, low density lipoprotein - LDL, high density lipoprotein - HDL e triglicérides - TG e não-HDL), proteína C reativa (PCR us), velocidade de hemossedimentação (VHS), apolipoproteínas A-I e B (Apo A-I e Apo B), Paraoxonase (PON). Análise estatística: Testes exato de Fischer, Qui-quadrado, Mann-Whitney e a Correlação de Spearman, $p < 0,05$.

Resultados: A média de tempo de evolução da doença foi de 5 anos ($\pm 3,4$) e a doença ativa foi observada em 33,9% dos pacientes. A prevalência de dislipidemia de modo geral foi de 62,9% quando avaliado o perfil lipídico (CT, LDL-c, HDL-c, não HDL-c e TG) e de 82,3% incluindo as apolipoproteínas (Apo A-I e Apo B) alteradas. HDL-c e Apo A-I baixos foram as alterações de perfil lipídico mais frequentes. As baixas concentrações de Apo A-I foram estatisticamente mais frequentes na AIJ sistêmica comparativamente à poliarticular. Pacientes em uso de agentes biológicos, mostraram melhor adequação das concentrações de Apo A-I. Não houve correlação significativa entre a PCR-us e variáveis relacionadas ao metabolismo lipídico. No entanto, a VHS mostrou uma correlação negativa com os níveis de Apo A-I ($r = -0,25$, $p = 0,047$).

Conclusão: Concluimos que a dislipidemia e a alteração dos biomarcadores lipídicos são frequentes em pacientes com AIJ. A forma sistêmica e a VHS elevada associaram-se com menores concentrações de Apo A-I sugerindo a participação do processo inflamatório. Além disso, o uso de agentes biológicos pode ser um fator protetor para a dislipidemia.

Palavras chave: Artrite idiopática juvenil; Dislipidemias; Apolipoproteína A-I; Apolipoproteína B; Reagentes de fase aguda.

Abstract

Introduction: Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the most common rheumatic disease in the pediatric population. Mortality due to disease activity and secondary infectious complications has decreased, however, this group of patients coexists chronically with the disease and presents, to a greater extent, early negative outcomes such as osteoporosis and late as cardiovascular diseases.

Objective: To describe the biomarkers of lipid metabolism related to the cardiovascular risk of children and adolescents with JIA and to relate them to variables of the disease, lipid and glucose profile, nutritional status and food consumption.

Methods: Cross-sectional study with 62 patients with JIA. The following were evaluated: disease activity and medications used, body mass index, height for age (z score), skin folds (bicipital, tricipital, subscapular and suprailiac), food consumption (24 hour recall), lipid profile (Total Cholesterol, low density lipoprotein - LDL, high density lipoprotein - HDL and triglycerides - TG and non-HDL), C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate (ESR), apolipoproteins AI and B Paraoxonase (PON). Statistical analysis: Exact Fischer, Chi-square, Mann-Whitney and Spearman correlation tests, $p < 0.05$.

Results: The mean duration of the disease was 5 years (± 3.4) and the active disease was observed in 33.9% of the patients. The prevalence of dyslipidemia in general was 62.9% when the lipid profile (CT, LDL-c, HDL-c, non-HDL-c and TG) and 82.3% were evaluated, including apolipoproteins (Apo AI and Apo B) altered. HDL-c and Apo A-I were the most frequent lipid profile changes. The low concentrations of Apo A-I were statistically more frequent in systemic JIA compared to polyarticular. Patients using biological agents showed better adequacy of Apo A-I concentrations. There was no significant correlation between us-CRP and variables related to lipid metabolism. However, HSV showed a negative correlation with Apo A-I levels ($r = -0.25$, $p = 0.047$).

Conclusion: We conclude that dyslipidemia and alteration of lipid biomarkers are common in patients with JIA. The systemic form and the elevated HSV were associated with lower concentrations of Apo A-I suggesting the participation of the inflammatory process. In addition, the use of biological agents may be a protective factor for dyslipidemia.

Keywords: Juvenile idiopathic arthritis; Dyslipidemias; Apolipoprotein A-I; Apolipoprotein B; Acute phase reactants.

Introdução

A artrite idiopática juvenil (AIJ), é a doença reumática crônica mais comum na população pediátrica^(1,2). Define-se por AIJ a inflamação crônica em 1 ou mais articulações por período mínimo de seis semanas em crianças com idade menor ou igual a 16 anos⁽³⁾.

Os avanços no diagnóstico e tratamento da AIJ, nas últimas décadas, modificou o perfil de morbimortalidade em crianças e adolescentes resultando em queda da mortalidade pela atividade da doença e por complicações infecciosas secundárias. Entretanto, esse grupo de pacientes convive cronicamente com a doença e apresentam, em maior proporção, desfechos negativos precoces como a osteoporose e tardios como as doenças cardiovasculares⁽⁴⁾.

Estudos conduzidos com pacientes adultos com artrite reumatoide (AR) indicam risco aumentado de doença aterosclerótica (5,6). Nesse grupo o risco para o desenvolvimento de doença cardiovascular é 30 a 60% maior que o da população em geral⁽⁷⁾.

A identificação do risco cardiovascular na faixa etária pediátrica é um grande desafio, especialmente em pacientes com AIJ(8). A aferição da espessura médio-intimal (EMI) e de biomarcadores do metabolismo lipídico tem sido proposta⁽⁹⁻¹²⁾. Em pacientes adultos com AR as alterações nas concentrações de apolipoproteínas B (Apo B) e relação Apo B / apolipoproteínas A-I (Apo A-I) têm sido associadas de forma independente com risco cardiovascular quando comparadas com o perfil lipídico clássico⁽¹³⁾.

Para nosso conhecimento, não há na literatura, estudos com crianças e adolescentes com AIJ envolvendo marcadores lipídicos não clássicos como Apo A-I, Apo B e a paraoxonase (PON).

Desta forma, o presente estudo teve como objetivo descrever os biomarcadores do metabolismo lipídico relacionados ao risco cardiovascular de crianças e adolescentes com AIJ e relacioná-los com variáveis da doença, perfil lipídico e glicídico, estado nutricional, dados antropométricos e consumo alimentar.

Casuística e Métodos

Por meio de estudo transversal, foram selecionadas 68 crianças e adolescentes de 5 a 19 anos, com diagnóstico de AIJ dos subtipos poliarticular e sistêmico de ambos os sexos, de acordo com a *International League of Associations for Rheumatology* (ILAR)⁽¹⁴⁾, atendidos no Ambulatório de Reumatologia Pediátrica.

Foram excluídos os pacientes que não quiseram participar, com dados insuficientes do início da doença no prontuário e aqueles com alteração do subtipo da AIJ durante o estudo.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Unifesp e após o consentimento e o assentimento informados obtidos com os pais e/ou responsáveis e pacientes, os dados foram coletados.

Foram obtidos dos prontuários dados sobre antecedentes pessoais, demográficos, clínicos e laboratoriais no mesmo dia da coleta de sangue e foi realizada avaliação nutricional e de risco cardiovascular familiar⁽¹⁵⁾.

A avaliação antropométrica foi realizada com base no índice de massa corporal (IMC) e estatura para idade (E/I)⁽¹⁶⁾ e os pacientes foram classificados segundo a Organização Mundial da Saúde⁽¹⁷⁾. A circunferência abdominal (CAbd) foi classificada como aumentada acima do percentil 90 segundo Freedman *et al*⁽¹⁸⁾. A avaliação do estadiamento puberal foi realizada segundo Marshall & Tanner^(19,20), considerando-se apenas o desenvolvimento mamário para as meninas (M) e pelos (P) e genitália (G) nos meninos. Foi avaliado o nível socioeconômico⁽²¹⁾.

A avaliação do consumo alimentar foi realizada por meio de três recordatórios alimentares de 24 horas⁽²²⁾. Para o cálculo da ingestão de macronutrientes, gorduras totais, colesterol, gorduras mono, poli-insaturadas, saturadas e trans, fibras e sódio, foi utilizado o Programa de Apoio à Nutrição, (Icalcdiet/Unifesp), que utiliza como base de dados a Tabela do “*United States Department Agriculture*” (USDA), Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF 2008/2009)⁽²³⁾ e foi alimentado com dados da Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TACO)⁽²⁴⁾.

Após jejum de 12 horas, foi coletado sangue para análises laboratoriais dos biomarcadores relacionados ao metabolismo lipídico: colesterol total e frações (HDL-c e LDL-c), TG; quantidade da paraoxonase (PONq) 1, com o kit “*PON1 ELISA kit - Human PON1 Elisa kit*”, (MyBioSource, San Diego USA), método ELISA - imunoensaio sanduíche; paraoxonase (PONq) 3, com o kit “*PON3 ELISA kit - Human PON3 Elisa kit*”, (MyBioSource, San Diego USA), método ELISA - imunoensaio sanduíche; Apo A-I com o kit “*ELISA^{PRO} Kit for Human apo A-I*”, (Mabitech, Cincinnati, EUA), método ELISA; e Apo B 100 com o kit “*ELISA^{PRO} Kit for Human apo A-I*”, (Mabitech, Cincinnati, EUA).

Também foi avaliada a proteína C reativa ultrasensível (PCR-us), com o kit “Roche/Hitachi 902”, ensaio imunoturbimétrico com intensificação da reação por partículas; glicemia com o kit “Roche/Hitachi Modular P”, ensaio colorimétrico enzimático) e insulina com o kit “Roche/Elecsys 2010”, por quimioluminescência.

Através dos valores de glicemia e insulina de jejum, foi calculado o valor do HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*), classificado como aumentado $>3,16^{(25)}$.

Para classificação do perfil lipídico foram adotados os pontos de corte propostos pela *American Academy of Pediatrics*⁽²⁶⁾. Foram calculados valores do não HDL-c (NHDL-c), classificados de acordo com *Bogalusa Heart Study*⁽²⁷⁾ e as relações colesterol total/HDL-c, LDL-c/HDL-c, Apo B/Apo A-I e TG/HDL, LDL-c/Apo B, PON/HDL-c.

Para a análise estatística utilizou-se o software STATA 13,0. As variáveis categóricas foram apresentadas em frequências e porcentagens; e as contínuas como medianas e intervalos interquartis. Para este estudo, optou-se por analisar como indicador de risco cardiovascular, a HDL-c e Apo A-I, cuja alteração foi a mais frequente entre as lipoproteínas investigadas no grupo de pacientes. Dessa forma, as análises de associação foram estratificadas em HDL-c adequado e HDL-c limítrofe/baixo. Para as variáveis qualitativas foram utilizados os testes de associação Qui quadrado de Pearson ou Exato de Fisher e o teste de Mann-Whitney para as variáveis quantitativas.

Com o objetivo de avaliar as correlações entre os fatores de riscos cardiovasculares e o HDL-c e a Apolipoproteína A-I realizou-se o teste de correlação de Spearman. O nível de significância estabelecido foi $p < 0,05$.

Resultados

A Tabela 1 mostra as características demográficas e clínicas de crianças e adolescentes com AIJ dos subtipos poliarticular e sistêmico.

Tabela 1. Características demográficas e clínicas de crianças e adolescentes com artrite idiopática juvenil.

Variáveis	N=62	Variação
Sexo feminino N (%)	46 (74,2)	
Idade (anos), média ± DP	7,7±4,3	
Classificação sócio econômica N(%)		
A	5 (8,1)	
B	15 (24,2)	
C	39 (62,9)	
D/E	3 (4,8)	
Classificação de Tanner N(%)		
Pré-púbere	20 (32,3)	
Púbere	26 (41,9)	
Pós-púbere	16 (25,8)	
Diagnóstico da doença N(%)		
AIJ FR+	10 (16,1)	
AIJ FR-	39 (62,9)	
Sistêmico	13 (21,0)	
Tempo de evolução da doença (anos), média ± DP	5,0±3,4	
Atividade da doença N(%)		
Ativa	21 (33,9)	
Inativa	5 (8,0)	
Remissão com medicação	29 (46,8)	
Remissão sem medicação	7 (11,3)	
Uso de biológico N(%)	16 (25,8)	
Uso de não biológico N(%)	40 (64,5)	
Uso de corticoide N(%)	6 (9,8)	
Dose cumulativa de corticoide(mg), mediana (IQ25-75)	2620	1762,5-7483,7
CHAQ alterado N(%)	17(27,4)	
CHAQ, média ± DP	1,2 (0,8)	
Risco de doença cardiovascular na família N(%)	42 (67,7)	

CHAQ - Childhood Health Assessment Questionnaire.

A tabela 2 mostra o estado nutricional, dados antropométricos e consumo alimentar de crianças e adolescentes com artrite idiopática juvenil.

Tabela 2 - Características do estado nutricional, dados antropométricos e consumo alimentar de crianças e adolescentes com artrite idiopática juvenil.

Variáveis	N = 62	Variação
Estado nutricional N(%)		
Magreza	3 (4,8)	
Sobrepeso	13 (21,0)	
Dados antropométricos		
Escore Z estatura para idade, mediana (IQ25-75)	-0,29	-1,1; 0,5
Circunferência abdominal (cm), mediana (IQ25-75)	65,0	58,0-71,0
Inadequada (>p90)	0	
Relação cintura/estatura, mediana (IQ25-75)	0,43	0,40-0,46
Inadequada (> 0,5)	6 (9,7)	
Circunferência do braço (cm), mediana (IQ25-75)	22,0	19,0-24,7
Inadequada (<p5 - >95)	47 (75,8)	
Circunferência muscular do braço (cm), mediana (IQ25-75)	17,9	16,1-19,5
Inadequada (<p5 - >95)	10 (16,1)	
Dobra cutânea do tríceps (mm), mediana (IQ25-75)	13,0	9,0-18,0
Inadequada (<p5 - >95)	12 (19,4)	
Dobra cutânea do biceps (mm), mediana (IQ25-75)	7,0	5,0-10,0
Inadequada (<p5 - >95)	15 (24,2)	
Dobra cutânea subescapular (mm), mediana (IQ25-75)	9,0	6,0-13,0
Inadequada (<p5 - >95)	5 (8,1)	
Dobra cutânea supra ilíaca (mm), mediana (IQ25-75)	10,0	6,0-18,0
Somatório de 2 dobras, mediana (IQ25-75)	22,5	16,0-30,0
Inadequado (<p5 - >95)	4 (7,3)	
Percentual de gordura, mediana (IQ25-75)	20,8	15,4-26,7
Consumo alimentar		
Valor calórico total (kcal), mediana (IQ25-75)	1933,6	1795,0-2177,0
Carboidratos (g), mediana (IQ25-75)	257,9	227,0-281,2
Acima da recomendação	0	
Proteínas (g), mediana (IQ25-75)	83,6	68,0-94,5
Acima da recomendação	3(4,9)	
Lipídeos (g), mediana (IQ25-75)	67,2	56,4-78,4
Acima da recomendação	18(29)	
Gorduras saturadas (g), mediana (IQ25-75)	24,4	20,9-30,9
Acima da recomendação	47(75,8)	
Gorduras monoinsaturadas (g), mediana (IQ25-75)	23,8	19,3-27,8
Acima da recomendação	1(1,6)	
Gorduras poli-insaturadas (g), mediana (IQ25-75)	10,8	8,7-15,1
Acima da recomendação	0	
Gorduras trans (g), mediana (IQ25-75)	4,2	2,2-6,4
Acima da recomendação	49(79)	
Colesterol total (mg), mediana (IQ25-75)	224,1	168,4-336,8
Acima da recomendação	18(29)	

Testes: Exato de Fisher ou Qui Quadrado de Pearson ou Mann-Whitney

Com relação ao estado nutricional 21% dos pacientes apresentaram sobrepeso e 7,3% apresentaram somatória de duas dobras cutâneas (subescapular e tricipital) inadequada.

Houve inadequação de proteínas, lipídeos, gorduras monoinsaturadas, saturadas, trans e colesterol total em uma frequência de 1,6 a 79% dos pacientes.

A tabela 3 mostra as características laboratoriais, perfil lipídico e glicídico de acordo com o subtipo da AIJ. A prevalência de dislipidemia de modo geral foi de 62,9% quando avaliado por perfil lipídico (CT, LDL-c, HDL-c, TG e NHDL-c) e 82,3% incluindo outros biomarcadores do perfil lipídico (Apo A-I e Apo B). A frequência de valores limítrofes/altos de LDL-c foi estatisticamente maior na AIJ sistêmica do que na AIJ poliarticular ($p=0,017$). Além disso, observamos também valores estatisticamente maiores de Apo B, relação Apo B/Apo A-1, não-HDL-c, relação CT/HDL-c e LDL-c/HDL-c na AIJ sistêmica.

Tabela 3. Características laboratoriais, perfil lipídico e glicídico de crianças e adolescentes com artrite idiopática juvenil

	AIJ Poli. N= 49	AIJ Sist. N= 13		Total N=62
Variáveis				
Glicemia (mg/dL), mediana (IQ25-75)	84,0 (79,0-87,0)	84,0 (81,0-86,0)	0,848	--
Insulina, mediana (IQ25-75)	8,5 (4,6-11,6)	10,0 (7,3-11,2)	0,239	--
Homa-IR, mediana (IQ25-75)	1,7 (1,0-2,3)	2,2 (1,5-2,5)	0,243	--
Inadequado (>3,16)	1 (2,0)	2 (15,4)	0,109	3 (4,8)
Proteína C reativa, mediana (IQ25-75)	1,5 (0,5-5,0)	1,4 (0,9-9,1)	0,883	--
≥ 3 N(%)	19 (38,8)	5 (38,5)	1	24 (38,7)
VHS, mediana (IQ25-75)	8,0 (5,0-32,0)	9,0 (4,0-30,0)	0,543	--
≥ 20 N(%)	21 (42,9)	4 (30,8)	0,534	25 (40,3)
Paraoxonase1 (ng/mL), mediana (IQ25-75)	9,0 (4,5-11,6)	5,8 (4,3-11,5)	0,527	--
Paraoxonase3 (ng/mL), mediana (IQ25-75)	0,2 (0,2-0,3)	0,2 (0,1-0,3)	0,359	--
Colesterol total(mg/dL), mediana (IQ25-75)	144,0 (130,-17,3)	166,0 (149,0-181,0)	0,115	--
Limítrofe/Alto N(%)	14 (28,6)	6 (46,2)	0,159	20 (32,3)
LDL-c (mg/dL), mediana (IQ25-75)	84,0 (71,2-98,8)	102,0 (78,0-122,0)	0,085	--
Limítrofe/Alto N(%)	6 (12,2)	6 (46,2)	0,017	12 (19,4)
HDL-c (mg/dL), mediana (IQ25-75)	50,0 (45,0-59,0)	46,0 (42,0-49,0)	0,271	--
Limítrofe/Baixo N(%)	14 (28,6)	6 (46,2)	0,351	20 (32,2)
Triglicérides (mg/dL), mediana (IQ25-75)	66,0 (50,0-85,0)	64,0 (58,0-99,0)	0,659	--
Limítrofe/Alto N(%)	12 (24,5)	4 (30,8)	0,87	16 (25,8)
Não HDL-c, mediana (IQ25-75)	96,0 (83,0-116,0)	122,0 (90,0-136,0)	0,078	--
Limítrofe/Alto N(%)	10 (20,4)	7 (53,8)	0,042	17 (27,4)
Apolipoproteína A-I, mediana (IQ25-75)	117,0 (102,0-131,0)	105,0 (98,0-111,0)	0,136	--
Limítrofe/Baixo N(%)	31 (63,3)	11 (84,6)	0,093	42 (67,8)
Apolipoproteína B, mediana (IQ25-75)	72,0 (57,0-82,0)	82,0 (65,0-97,0)	0,072	--
Limítrofe/Alto N(%)	3 (6,1)	6 (46,2)	0,001	9 (14,5)
Relação Apo B/Apo A, mediana (IQ25-75)	0,6 (0,5-0,7)	0,8 (0,6-1,0)	0,03	--
Relação LDL-c/Apo B, mediana (IQ25-75)	1,2 (1,1-1,3)	1,2 (1,1-1,3)	0,808	--
Relação PON-1/HDL-c	0,13 (0,07-0,21)	0,08 (0,07-0,26)	0,775	--
Relação PON-3/HDL-c	0,004 (0,003-0,005)	0,004 (0,003-0,005)	0,499	--
Relação CT/HDL, mediana (IQ25-75)	2,9 (2,5-3,4)	3,5 (2,9-4,1)	0,043	--
Relação LDL/HDL, mediana (IQ25-75)	1,6 (1,2-2,0)	2,2 (1,7-2,7)	0,037	--
Relação TG/HDL, mediana (IQ25-75)	1,3 (0,9-1,6)	1,5 (1,0-2,0)	0,337	--
Dislipidemia (CT, LDL-c, HDL-c, TG e NHDL-c)				

Sim N(%)	29 (59,2)	10 (76,9)	0,333	39 (62,9)
Dislipidemia (CT, LDL-c, HDL-c, TG, NHDL-c APOA, APOB)				
Sim N(%)	40 (81,6)	11 (84,6)	1	51 (82,3)

* Testes: Exato de Fisher ou Qui Quadrado de Pearson ou Mann-Whitney, p <0,05 / VHS - Velocidade de Hemossedimentação / LDL-c- *Low-Density Lipoprotein Cholesterol* / HDL-c - *High-Density Lipoprotein Cholesterol* / Apo A-I - Apolipoproteína A-1/ Apolipoproteína B / PON 1- Paraoxonase-1/ PON 3- Paraoxonase / CT - Cholesterol Total / TG – Triglicérides; AIJ poli – artrite idiopática juvenil poliarticular; AIJ sist. – artrite idiopática juvenil sistêmica

Não encontramos associação de HDL-c inadequado com características demográficas, socioeconômicas, estadiamento puberal, subtipo, atividade e tempo de evolução da doença, uso de medicação (corticosteroide e agente biológico), estado nutricional, dados antropométricos e consumo alimentar.

A tabela 4 mostra as características laboratoriais, perfil lipídico e glicídico de acordo com os níveis de HDL-c. Com relação à variável HDL-c podemos observar que pacientes cuja lipoproteína estava limítrofe/baixa, apresentaram maior valor de PON 1 e PON 3 e isso também pode ser notado nas relações PON 1 /HDL-c e PON 3/HDL-c. Além disso, estes pacientes apresentaram níveis mais baixos e maior frequência de Apo A-I inadequada.

Tabela 4. Características laboratoriais, perfil lipídico e glicídico de acordo com os níveis de HDL-c de crianças e adolescentes com artrite idiopática juvenil.

Variáveis	HDL-c		
	Adequada n = 42	Limítrofe-baixa n = 20	P
Bioquímicos			
Proteína C reativa, mediana (IQ25-75)	1,2 (0,5-4,9)	2,8 (0,9-15)	0,312
≥ 3	14 (33,3)	10 (50,0)	0,208
VHS, mediana (IQ25-75)	6,5 (5,0-30,0)	19,5 (6,0-32,0)	0,191
≥ 20	15 (35,7)	10 (50,0)	0,407
Paraoxonase1 (ng/mL), mediana (IQ25-75)	0,09 (0,07-0,20)	0,21 (0,08-0,27)	0,031
Paraoxonase3 (ng/mL), mediana (IQ25-75)	0,004 (0,003-0,005)	0,005 (0,004-0,007)	0,011
LDL-c (mg/dL), mediana (IQ25-75)	86,4 (72,2-103,0)	84,4 (71,2-99,4)	0,646
Limítrofe / Alto	8 (19,1)	4 (20,0)	1,000
Triglicérides (mg/dL), mediana (IQ25-75)	66,5 (51,0-85,0)	62,0 (51,5-88,5)	0,821
Limítrofe / Alto	12 (28,6)	5 (25,0)	1,000
Apolipoproteína A, mediana (IQ25-75)	118,0 (108,0-137,0)	100,0 (92,0-106,5)	<0,001
Limítrofe / baixo	23 (54,8)	19 (95,0)	0,001
Apolipoproteína B, mediana (IQ25-75)	72,5 (58,0-84,0)	68,0 (58,5-83,5)	0,821
Limítrofe / alto	5 (11,9)	4 (20,0)	0,453
Não HDL-c, mediana (IQ25-75)	99,0 (87,0-124,0)	96,5 (82,5-119,5)	0,474
Limítrofe / baixo	12 (28,6)	5 (25,0)	1,000
Relação PON1/HDL-c	0,09 (0,07-0,20)	0,21 (0,08-0,27)	0,031
Relação PON3/HDL-c	0,004 (0,003-0,005)	0,005 (0,004-0,007)	0,011

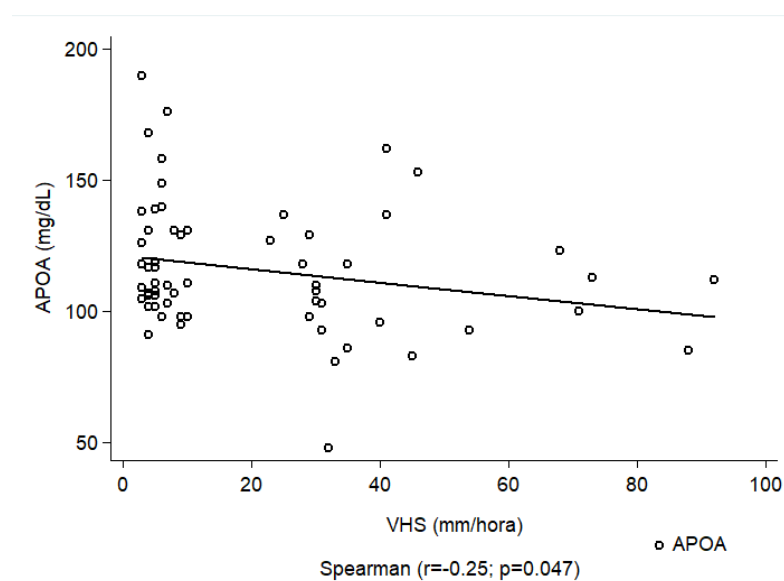
* Testes: Exato de Fisher ou Qui Quadrado de Pearson ou Mann-Whitney, p <0,05; VHS - Velocidade de Hemossedimentação / LDL-c- *Low-Density Lipoprotein Cholesterol* / HDL-c - *High-Density Lipoprotein Cholesterol* / PON 1- Paraoxonase-1/ PON 3- Paraoxonase.

Com relação à apolipoproteína A-I inadequada, não encontramos associação com características demográficas, socioeconômicas, estadiamento puberal, tempo de evolução da doença, uso de medicação (corticosteróides) estado nutricional, dados antropométricos e consumo alimentar. A associação de Apo A-I com atividade de doença mostrou um valor de $p=0,055$. Níveis de Apo A-I inadequados foram estatisticamente mais frequentes na AIJ sistêmica (84,6%) do que na AIJ poliarticular FR+ e FR- (30 e 71,8% respectivamente), ($p=0,017$). Observamos também que pacientes sem uso de agentes biológicos, tiveram maior frequência de inadequação de Apo A-I do que pacientes em uso de agentes biológicos (76 e 43,8% respectivamente), ($p=0,017$). Os níveis de Apo A-I também não se associaram com características laboratoriais, perfil lipídico clássico, Apo B e perfil glicídico.

Em análise de correlação de Spearman não observamos correlação entre a PCR-us e as variáveis relacionadas ao perfil lipídico.

No entanto, o VHS mostrou uma correlação negativa com os níveis de Apo A-I ($r= -0,25$, $p=0,047$). A figura 1 mostra a correlação entre os níveis de VHS e Apo A-I.

Figura 1 - Correlação entre os níveis de VHS e Apo A-I em crianças e adolescentes com artrite idiopática juvenil



Discussão

O presente estudo mostrou que as alterações relacionadas ao metabolismo lipídico são muito frequentes em crianças e adolescentes com AIJ. A forma sistêmica e o VHS elevado associaram-se com menores concentrações de Apo A-I sugerindo a participação do processo inflamatório.

Estudos de avaliação de marcadores bioquímicos relacionados ao metabolismo lipídico em crianças e adolescentes com doenças reumáticas autoimunes são muito importantes e embora escassos já existem alguns na literatura^(11,28–30).

Os mecanismos envolvidos na gênese da dislipidemia e risco cardiovascular em pacientes com AIJ ainda não foram plenamente elucidados. A inflamação que cursa com elevação das citocinas pro-inflamatórias tem sido descrita⁽³¹⁾. Adicionalmente o consumo inadequado de nutrientes, a inatividade física, sobrepeso e o uso de determinados medicamentos como corticosteroides também agravam a dislipidemia^(32,33).

Em pacientes com AR a prevalência de dislipidemia clássica varia entre 55 e 65%⁽³⁴⁾. Na nossa amostra a prevalência de dislipidemia foi de 62,9% e de 82,3% quando consideramos a presença de dislipidemia e outros marcadores bioquímicos (Apos A-I e B).

Surpreendentemente observamos em nosso estudo que dois terços dos pacientes apresentaram estado nutricional satisfatório. Outro ponto importante observado, foi que os marcadores clínicos de síndrome metabólica como circunferência abdominal e outros dados antropométricos se mostraram normais na grande maioria dos casos, além da observação de uma ingestão adequada de macronutrientes (carboidratos, lipídeos e proteínas), isso pode decorrer de um controle nutricional rigoroso desses pacientes que são acompanhados por equipe multiprofissional em ambulatório especializado.

Entretanto, o grupo estudado apresentou um consumo exacerbado de gorduras saturadas e trans, conhecidas como tipos de gordura associadas a maior risco cardiovascular. Caetano et al, observaram um consumo elevado de lipídeos, no entanto, eles não diferenciaram os tipos de gorduras. Mas acredita-se, que o consumo de gorduras saturadas e trans estivessem elevados, uma vez que os alimentos mais consumidos pela população estudada, eram produtos

ultraprocessados como embutidos e biscoitos recheados⁽³²⁾. O consumo inadequado de gorduras associado à história familiar de doença cardiovascular observada em mais da metade dos nossos pacientes leva a pior desfecho de pacientes com inflamação crônica como a AIJ.

Por outro lado, o corticosteroide foi usado em apenas 10% dos pacientes, o que minimiza futuros desfechos indesejados. Embora o uso dessas medicações seja associado a maior espessura médio-intimal da carótida principalmente em pacientes com LES, na AIJ pelo uso menos frequente e pelas doses mais baixas, este risco é menor⁽²⁾.

Observamos que cerca de um quinto dos pacientes apresentou sobrepeso, porém marcadores de síndrome metabólica como inadequação de circunferência abdominal, índice Homa-IR e hiperglicemia ocorreram numa pequena porcentagem dos pacientes.

Sabemos que a AIJ sistêmica é associada a maiores alterações laboratoriais e inflamatórias como anemia, plaquetose e aumento de provas de fase aguda. Isto explica as maiores alterações de LDL-c, Apo B e não HDL-C encontradas nos nossos pacientes com esse subtipo de AIJ. Yeh et al⁽³³⁾, por meio de estudo longitudinal, avaliaram o perfil lipídico e o índice aterogênico dos pacientes com AIJ após o tratamento com etanercepte e encontraram maiores concentrações de CT, LDL-c e HDL-c e menores de TG e CT/HDL-c no grupo chamado de respondedores (com doença inativa) comparativamente aos não respondedores. O grupo não respondedor que era constituído basicamente por pacientes do subtipo sistêmico não mostrou melhora no perfil lipídico.

Embora o nível de HDL-c adequado não tenha se associado a características demográficas, clínicas, estado nutricional e consumo alimentar, pacientes com HDL-c adequado apresentaram maior valor e maior frequência de níveis normais de Apo A-I. Na literatura, é bem estabelecido que níveis adequados de HDL-c estão relacionados com a diminuição do risco cardiovascular, devido às suas funções antioxidantes (principalmente pela presença da Apo A-I), anti-inflamatórias, anti-aterogênicas, anti-trombóticas e pela sua ação no transporte reverso do colesterol. Entretanto, vale destacar que na presença de inflamação sistêmica pode haver a conversão do HDL-c protetor para

pró-inflamatório, sendo um dos mecanismos propostos dessa transformação a redução na produção de Apo A-I^(35,36).

Vários estudos mostram a associação entre atividade de doença e dislipidemia^(33,37,38). No nosso estudo encontramos uma tendência a associação entre atividade da AIJ e níveis alterados de Apo A-I, isto é, pacientes com doença ativa tiveram maior frequência de Apo A-I reduzida do que pacientes com doença inativa (em remissão ou não) com valor estatístico marginal.

A diminuição dos níveis de Apo A-I foi mais frequente em pacientes que não utilizavam agentes biológicos (83% versus 16%). Isto pode ser explicado pela ação destes agentes na inibição de citocinas e consequentemente na inflamação, melhorando assim o perfil lipídico. Artigos na literatura mostram que o fator de necrose tumoral- α (TNF- α) está associado a maior risco cardiovascular, maior síntese hepática de PCR e diminuição dos níveis de HDL-c^(39,40). Estudo em pacientes com AIJ mostrou que a terapia anti- TNF- α altera o perfil lipídico pro-aterogênico destes pacientes⁽⁴¹⁾.

Interessantemente foi observada uma correlação negativa dos níveis de VHS e concentrações de Apo A-I. Um estudo mostra que após 12 meses de tratamento anti-inflamatório ocorre um declínio importante de marcadores inflamatórios⁽⁴¹⁾. Não encontramos na literatura nenhum estudo em adultos ou crianças com artrite crônica que correlacionasse marcadores inflamatórios e perfil lipídico não clássico.

Este estudo tem algumas limitações como ausência de um grupo controle e a falta de avaliação de atividade física dos pacientes. Além disso, o tamanho da amostra pode ter sido insuficiente para mostrar diferenças estatísticas entre as diversas variáveis. Entretanto este estudo é relevante e original, pois se trata do primeiro estudo de dislipidemia não clássica em pacientes com AIJ.

Referências Bibliográficas

1. Silva VBM, Nicacio AGF, Lerdeman HRR, Hilário MOE, Terreri MTSRLA. Association between the ultrasonographic and clinical findings in the hips of patients with juvenile idiopathic arthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2013;53(4):322–327.
2. Breda L, Di Marzio D, Giannini C, Gaspari S, Nozzi M, Scarinci A, et al. Relationship between inflammatory markers, oxidant-antioxidant status and intima-media thickness in prepubertal children with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Res Cardiol*. 2013;102(1):63–71.
3. Yamashita E, Terreri MTRA, Hilário MOE, Len CA. Prevalence of juvenile idiopathic arthritis in children aged 6 to 12 years in Embu das Artes, state of São Paulo, Brazil. *Rev Bras Reumatol*. 2013;53(6):542–545.
4. Hashkes PJ, Wright BM, Lauer MS, Worley SE, Tang AS, Roettcher PA, et al. Mortality outcomes in pediatric rheumatology in the US. *Arthritis Rheum*. 2010;62(2):599–608.
5. El-Banna H, Jiman-Fatani A. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and paraoxonase-1 polymorphism in rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014;15(1):1–7.
6. Charles-Schoeman C, Lee YY, Shahbazian A, Gorn AH, Ranganath VK, Taylor M, et al. Association of Paraoxonase 1 Gene Polymorphism and Enzyme Activity With Carotid Plaque in Rheumatoid Arthritis. *HHS Public Access*. 2015;65(11):2765–2772.
7. Naranjo A, Sokka T, Descalzo MA, Calvo-Alen J, Horslev-Petersen K, Luukkainen RK, et al. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(2):R30.
8. Barsalou J, Bradley TJ, Silverman ED. Cardiovascular risk in pediatric-onset rheumatological diseases. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(3).

9. Głowińska-Olszewska B, Bossowski A, Dobreńko E, Hryniewicz A, Konstantynowicz J, Milewski R, et al. Subclinical Cardiovascular System Changes in Obese Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Mediators Inflamm* . 2013;2013(Cvd):1–11.
10. Vlahos AP, Theocharis P, Bechlioulis A, Naka KK, Vakalis K, Papamichael ND, et al. Changes in vascular function and structure in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res*. 2011;63(12):1736–1744.
11. Larocca Skare T, Barreto Silva M, Negreiros P. Perfil lipídico em pacientes adultos com artrite idiopática juvenil. *Rev Bras Reumatol*. 2013;53(4):371–374.
12. Jednacz E, Rutkowska-Sak L. Atherosclerosis in juvenile idiopathic arthritis. *Mediators of Inflammation*. 2012.
13. Mackey RH, Kuller LH, Moreland LW. Cardiovascular Disease Risk in Patients with Rheumatic Diseases. *Clin Geriatr Med*. 2017;33(1):105–117.
14. Petty R, Southwood T, Manners P. International League of Associations for Rheumatology. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* [Internet]. 2004;390–392.
15. Infância A. I Diretriz de prevenção da aterosclerose na infância e na adolescência. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2005;85(Supl VI):1–36.
16. WHO. World Health Organization. AnthroPlus for Personal Computers. Manual: Software for assessing growth of the world children. Geneva . 2007;1–45.
17. De Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Heal Organ*. 2007;85(10):812–819.
18. Freedman DS, Serdula MK, Srinivasan SR, Berenson GS. Relation of circumferences and skinfold thicknesses to lipid and insulin concentrations in children and adolescents: The Bogalusa Heart Study. *Am J Clin Nutr*.

1999;69(2):308–317.

19. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child*. 1970;45(239):13–23.
20. W. A Marshall JMT. Variations in Pattern of Pubertal Changes in Girls. *Inst Child Heal Univ London*. 1969;(44):291.
21. Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa. Critério Brasil 2015 e atualização da distribuição de classes para 2016. Critério Classif econômica Bras. 2016;1–6.
22. Fisberg RM, Marchioni DML, Colucci ACA. Avaliação do consumo alimentar e da ingestão de nutrientes na prática clínica. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009;53:617–624.
23. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, Coordenação de Trabalho e Rendimento. Pesquisa de Orçamentos Familiares: 2008-2009. Análise do Consumo Alimentar Pessoal no Brasil [Internet]. Biblioteca do Ministerio do Planejamento, Orçamento e Gestão. 2011;1-150.
24. NEPA - Núcleo de Estudos e Pesquisas em Alimentação. Tabela brasileira de composição de alimentos. NEPA - Unicamp . 2011;161.
25. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis Model Assessment Is More Reliable Than the Fasting Glucose/Insulin Ratio and Quantitative Insulin Sensitivity Check Index for Assessing Insulin Resistance Among Obese Children and Adolescents. *Pediatrics* . 2005;115.
26. Articles S. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: Summary Report. *Pediatrics*. 2011;128:S213–256.
27. Srinivasan SR, Frontini MG, Xu J, Berenson GS. Utility of childhood non-high-density lipoprotein cholesterol levels in predicting adult dyslipidemia and other cardiovascular risks: The Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*. 2006;118(1):201-206.

28. Pugliese C, van der Vinne RTA, Campos LMA, Guardieiro PR, Saviolli C, Bonf E, et al. Juvenile idiopathic arthritis activity and function ability: deleterious effects in periodontal disease? *Clin Rheumatol*. 2016;35(1):81–91.
29. Ortiz TT, Terreri MT, Caetano M, Souza FS, D’Almeida V, Sarni ROS, et al. Dyslipidemia in pediatric systemic lupus erythematosus: The relationship with disease activity and plasma homocysteine and cysteine concentrations. *Ann Nutr Metab*. 2013;63(1–2):77–82.
30. Machado D, Sarni ROS, Abad TTO, Silva SGL, Khazaal EJB, Hix S, et al. Lipid profile among girls with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2017;37(1):43–8.
31. Coulson EJ, Ng W-F, Goff I, Foster HE. Cardiovascular risk in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology*. 2013;52(7):1163–71.
32. Caetano MC, Ortiz TT, Terreri MTSLRA, Sarni ROS, Silva SGL, Souza FIS, et al. Inadequate dietary intake of children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis and systemic lupus erythematosus. *J Pediatr (Rio J)*. 2009;509–15.
33. Huang JL. Lipid profiles alter from pro-atherogenic into less atherogenic and proinflammatory in juvenile idiopathic arthritis patients responding to anti TNF- α treatment. *PLoS One*. 2014;9(6):907-957.
34. Toms TE, Panoulas VF, Kitas GD. Dyslipidaemia in rheumatological autoimmune diseases. *Open Cardiovasc Med J*. 2011;5:64–75.
35. Hong F, Xa L. Dysfunctional high-density lipoprotein. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2009;v(2):156–162.
36. Benatti FB, Miossi R, Passareli M, Nakandakare ER, Perandini L, Lima FR, et al. The effects of exercise on lipid profile in systemic lupus erythematosus and healthy individuals: A randomized trial. *Rheumatol Int*. 2015;35(1):61–69.

37. Vermont CL, Den Brinker M, Kâkeci N, De Kleijn ED, De Rijke YB, Joosten KFM, et al. Serum lipids and disease severity in children with severe meningococcal sepsis. *Crit Care Med*. 2005;33(7):1610–1615.
38. Tselepis AD, Elisaf M, Basis S, Karabina SAP, John Chapman M, Siamopoulou A. Association of the inflammatory state in active juvenile rheumatoid arthritis with hypo-high-density lipoproteinemia and reduced lipoprotein- associated platelet-activating factor acetylhydrolase activity. *Arthritis Rheum*. 1999;42(2):373–383.
39. Kotler DP. Cachexia. *Ann Intern Med*. 2000;133:622–634.
40. Rodriguez-Jimenez NA, Garcia-Gonzalez CE, Ayala-Lopez KP, Trujillo-Hernandez B, Aguilar-Chavez EA, Rocha-Muñoz AD, et al. Modifications in Lipid Levels Are Independent of Serum TNF- α in Rheumatoid Arthritis: Results of an Observational 24-Week Cohort Study Comparing Patients Receiving Etanercept Plus Methotrexate or Methotrexate as Monotherapy. *Biomed Res Int*. 2014..
41. De Sanctis S, Marcovecchio ML, Gaspari S, Del Torto M, Mohn A, Chiarelli F, et al. Etanercept improves lipid profile and oxidative stress measures in patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2013;40(6):943–948.

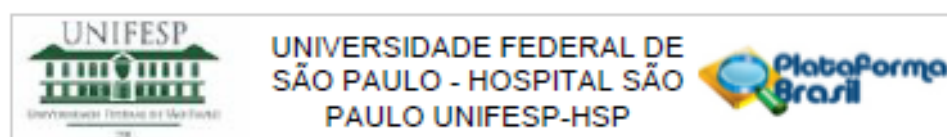
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com os avanços no diagnóstico e tratamento da Artrite Idiopática Juvenil verifica-se uma redução na mortalidade relacionada à doença, entretanto, observa-se aumento na frequência de outras complicações como dislipidemia, osteoporose, e doenças cardiovasculares.

Concluimos que a dislipidemia clássica e não clássica é frequente em pacientes com AIJ, embora a maioria dos pacientes apresentasse um estado nutricional satisfatório e com ausência de síndrome metabólica. Todavia, o consumo inadequado de lipídios aterogênicos foi frequente.

Outro ponto importante foi a associação encontrada entre a presença de AIJ sistêmica e de VHS elevada com uma maior frequência de perfil lipídico alterado. Observamos também que o uso de agentes biológicos pode ser um fator protetor para a dislipidemia.

Estudos futuros devem envolver além de marcadores do metabolismo lipídico, avaliação de marcadores de inflamação (citocinas), de marcadores diretos de lesão vascular e a realização de métodos de imagem para medida de risco aterosclerótico no sentido de entender o risco cardiovascular nestes pacientes e assim poder traçar estratégias e intervenções visando a redução desse risco.

Anexo 1 - Parecer consubstanciado do Comitê de Ética e Pesquisa**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Metabolismo lipídico em pacientes com Artrite Idiopática Juvenil do subtipo poliarticular e sistêmico.

Pesquisador: WELLINGTON RODRIGUES

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 51731315.2.0000.5505

Instituição Proponente: Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.415.583

Apresentação do Projeto:

Trata-se de respostas de pendências ao parecer original consubstanciado CEO nº 1.373.739 de 17 de dezembro de 2015,

CEP UNIFESP:1479-15

A artrite idiopática juvenil (AIJ), é a doença reumática mais comum na população pediátrica. Ela é subdividida em 7 subtipos, segundo as manifestações clínicas, de acordo com a International League of Associations for Rheumatology (ILAR). Define-se por AIJ a inflamação crônica em 1 ou mais articulações por um período mínimo de seis semanas em crianças com idade menor ou igual a 16 anos⁴. A prevalência de AIJ em países desenvolvidos é de 16 a 150 casos por 100.000 habitantes. O tratamento consiste em medicamentos, fisioterapia, terapia ocupacional, suporte nutricional e psicológico. Mesmo com a melhoria no tratamento, ainda não há cura para a doença. O principal objetivo do tratamento é o controle completo da doença e a prevenção de danos em longo prazo relacionados à doença ou ao tratamento. Em relação aos marcadores de risco cardiovascular destacam-se altos níveis de colesterol total (CT), LDL (low density lipoprotein) e triglicérides (TG) e baixos níveis de HDL (high

Endereço: Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14
Bairro: VILA CLEMENTINO CEP: 04.023-061
UF: SP Município: SÃO PAULO
Telefone: (11)5571-1082 Fax: (11)5530-7182 E-mail: secretaria.cepunifesp@gmail.com

Edição 01 de 05



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SÃO PAULO - HOSPITAL SÃO
PAULO UNIFESP-HSP



Continuação do Parecer: 1.415.583

density lipoprotein). Alguns trabalhos têm evidenciado que a doença cardiovascular diminui a expectativa de vida dos pacientes com AR. Há uma predisposição para risco cardiovascular de 30% a 60% maior do que a população em geral. Marangoni et al(20) avaliaram 28 pacientes com AIJ do tipo poliarticular e encontraram alterações significativas no perfil lipídico dos mesmos. Nesta avaliação 57% dos pacientes apresentaram diminuição do HDL e 18%, 14% e 7% do grupo estudado tiveram aumento nos níveis de LDL, TG e CT respectivamente. Tendo em vista que existem poucos estudos analisando as alterações do perfil lipídico em AIJ e a necessidade de ampliar o conhecimento acerca de marcadores do metabolismo lipídico na faixa etária pediátrica, consideramos importante o desenvolvimento deste estudo.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivos principais: Avaliar os marcadores bioquímicos relacionados ao metabolismo lipídico e risco cardiovascular em crianças e adolescentes com AIJ poliarticular e sistêmico, comparativamente a controles saudáveis.

Objetivos específicos: Verificar a associação de marcadores bioquímicos relacionados ao metabolismo lipídico e risco cardiovascular com: Estado nutricional e composição corporal; Consumo alimentar; Prática de atividade física; Proteína C-reativa ultrasensível (PCR) Atividade da doença Medicamentos em uso.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: O risco associado aos procedimentos que serão realizados é pequeno, sendo que apenas a coleta de sangue é caracterizada como um procedimento de risco leve.

Benefícios: Esta investigação vai permitir conhecer o estado nutricional, o risco para doença cardiovascular e o perfil lipídico dos pacientes com AIJ.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de estudo com o objetivo acadêmico de Mestrado, vinculado ao Departamento/Disciplina de Alergia, Imunologia e Reumatologia Pediátrica da Unifesp, Campus Vila Clementino, com orientação da profa. Maria Teresa de Sande e Lemos Ramos Ascensão Terrell

Endereço: Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14
Bairro: VILA CLEMENTINO CEP: 04.023-061
UF: SP Município: SÃO PAULO
Telefone: (11)5571-1062 Fax: (11)5539-7162 E-mail: secretaria.cepunifesp@gmail.com



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SÃO PAULO - HOSPITAL SÃO
PAULO UNIFESP-HSP



Continuação do Parecer: 1.415.583

Serão avaliados todos os pacientes com AJ poliarticular (n=66) e sistêmico (n=16) (n total=82), com idade entre 3 e 19 anos, regularmente atendidos no Ambulatório de Reumatologia Pediátrica, da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia, do Departamento de Pediatria, da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp/EPM) com diagnóstico segundo o ILAR3, que tenham tempo mínimo de duração da doença de meses, com quaisquer manifestações clínicas e grau de atividade de doença. Para o grupo controle serão recrutados (n=82) meninas e meninos voluntários, saudáveis, eutróficos, pareados com os pacientes por idade, sexo e estadiamento puberal. Após o consentimento e assentimento informado obtido com os pais e/ou responsáveis e pacientes, os dados serão coletados. Dados que serão coletados: A. Demográficos e clínicos (anexo 2); B. Avaliação do

estado nutricional, composição corporal e estadiamento puberal; C. Consumo alimentar; D. Nível Socioeconômico e atividade física; E. Exames laboratoriais; Análise Estatística Serão construídas tabelas de frequência relativa e absoluta para caracterização da população estudada e definidas medidas de tendência central, segundo as características de normalidade ou não das variáveis estudadas.

Será utilizado o teste do Qui-Quadrado ou Exato de Fisher para comparação entre as variáveis dicotômicas ou qualitativas. Para avaliação da normalidade será utilizado o teste de Shapiro-Wilks. Para análise das variáveis contínuas não paramétricas será utilizado o teste de Mann-Whitney e, para as paramétricas, o teste t-Student. Os dados serão analisados com a utilização do programa SPSS 19.0. Será considerado nível de significância de 5%.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Documentos obrigatórios apresentados: Folha de Rosto (FolhaDeRosto.docx);

TCLE; TERMODEASSENTIMENTO.docx

Outros documentos: CartaResposta.docx; Carta.pdf (COEP/HUI/HSP)

Orçamento (Orçamento.docx); Cronograma (Cronograma.docx);

Projeto Detalhado (Projeto.doc)

Recomendações:

Nada consta

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Trata-se de respostas de pendências ao parecer original substanciado CEO nº 1.373.739 de 17

Endereço: Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14
Bairro: VILA CLEMENTINO CEP: 04.023-061
UF: SP Município: SÃO PAULO
Telefone: (11)5571-1062 Fax: (11)5539-7162 E-mail: secretaria.cepunifesp@gmail.com



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SÃO PAULO - HOSPITAL SÃO
PAULO UNIFESP-HSP



Continuação do Parecer: 1.415.503

de dezembro de 2015, conforme os seguintes questionamentos:

1) Adequar o TCLE (verificar na pag do CEP-Unifesp em "evite pendências" como elaborar o TCLE a) O TCLE deverá ser redigido em forma de convite, com linguagem simples e clara para os leigos, contemplando os itens da resolução 466/12: título, objetivo, procedimentos. Não necessita conter dados pessoais, assim como não pode constar siglas. - O termo "sujeito de pesquisa ou paciente" deve substituído pelo termo "participante da pesquisa", conforme definição disposta no Item II.10 da Resolução CNS nº 466 de 2012. b)-é necessário informar que o termo está sendo disponibilizado em 2 vias originais (não usar a palavra "cópias", uma para ficar com o participante e outra para ficar com o pesquisador.; c)- todas as folhas devem ser numeradas (ex: 1/4, 2/4, etc.). No momento da aplicação do TCLE, todas as páginas deverão ser rubricadas pelo pesquisador e pelo participante da pesquisa.; d)-no campo de assinaturas, além da assinatura, inserir local para o nome do participante e do pesquisador.

Resposta: Novo TCLE apresentado adequadamente contemplando os itens da Resol do CNS 466/12 (dirigido aos pais/responsável legal dos menores de idade)

CEP-UNIFESP: PENDÊNCIA ATENDIDA

Considerações Finais a critério do CEP:

O CEP informa que a partir desta data de aprovação, é necessário o envio de relatórios semestrais (no caso de estudos pertencentes à área temática especial) e anuais (em todas as outras situações). É também obrigatória, a apresentação do relatório final, quando do término do estudo.

- O parecer do relator foi acatado "AD REF"

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_623437.pdf	01/02/2016 10:22:05		Aceito
Outros	CartaResposta.docx	01/02/2016 10:20:58	WELLINGTON RODRIGUES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.doc	01/02/2016 10:20:25	WELLINGTON RODRIGUES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de	TCLE.docx	01/02/2016 10:19:56	WELLINGTON RODRIGUES	Aceito

Endereço: Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.023-061

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)5571-1082

Fax: (11)5530-7162

E-mail: secretaria.cepunifesp@gmail.com

Continuação da Ata: 006



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SÃO PAULO - HOSPITAL SÃO
PAULO UNIFESP-HSP



Continuação do Parecer: 1.415.503

Ausência	TCLE.docx	01/02/2016 10:19:56	WELLINGTON RODRIGUES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMODEASSENTIMENTO.docx	11/01/2016 21:12:43	WELLINGTON RODRIGUES	Aceito
Outros	Carta.pdf	09/12/2015 09:49:10	WELLINGTON RODRIGUES	Aceito
Orçamento	Orcamento.docx	24/11/2015 15:48:54	WELLINGTON RODRIGUES	Aceito
Cronograma	Cronograma.docx	24/11/2015 15:40:07	WELLINGTON RODRIGUES	Aceito
Folha de Rosto	FolhadeRosto.docx	24/11/2015 15:28:41	WELLINGTON RODRIGUES	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SÃO PAULO, 19 de Fevereiro de 2016

Assinado por:
Miguel Roberto Jorge
(Coordenador)

Endereço: Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14
Bairro: VILA CLEMENTINO CEP: 04.023-061
UF: SP Município: SÃO PAULO
Telefone: (11)5571-1062 Fax: (11)5530-7162 E-mail: secretaria.opunifesp@gmail.com

Página 05 de 05

Anexo 2 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e Assentimento para adolescentes - TCLE (Responsáveis e Adolescentes) e Termo de Assentimento (Crianças)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE

I. Dados de identificação do sujeito da pesquisa:

Nome: _____

DN: ____/____/____ Idade: _____

Telefone: _____

Endereço: _____

II. Dados do responsável legal:

Nome: _____ RG: _____

Grau de parentesco: _____ Telefone: _____

Endereço: _____

III. Dados sobre o estudo: Metabolismo lipídico em pacientes com Artrite Idiopática Juvenil dos subtipos poliarticular e sistêmico

Pesquisador Responsável: Wellington Douglas Rocha Rodrigues

IV. Voluntariedade de Participação: Você ou seu filho(a) não precisa participar desta pesquisa se não quiser. E caso decida não participar nada mudará no seu tratamento de saúde. E mesmo se aceitar participar da pesquisa, poderá mudar de opinião a qualquer momento, sem nenhum problema.

V. Registro das explicações do pesquisador ao paciente e ao seu responsável legal, sobre o estudo:

Justificativa e objetivos do estudo: O presente estudo tem o objetivo de avaliar o estado nutricional, consumo alimentar e o perfil lipídico (gordura) e exames para avaliar inflamação e risco cardiovascular (doença do coração) em portadores de Artrite Idiopática Juvenil do subtipo poliarticular e sistêmico, que fazem acompanhamento no Ambulatório de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia Pediátrica.

Procedimentos que serão realizados: Você ou seu filho (a) está sendo convidado a participar desta pesquisa, onde serão realizados os seguintes procedimentos: Avaliação nutricional - você ou seu filho (a) será pesado, medido e avaliado pela circunferência do braço, circunferência abdominal e dobras cutâneas (pele) (região do braço, das costas e do abdome). Exames de sangue – será colhido 15 ml sangue, de uma só vez, para que se analise a presença de inflamação, gorduras, açúcar e enzimas que indicam se seu (sua) filho (a) tem

risco para doenças do coração. Essa coleta é bastante semelhante aos exames de rotina. Todos os procedimentos realizados não acarretarão nenhum custo ao participante da pesquisa. Além disso, será realizada uma entrevista em três momentos a respeito da alimentação. E a verificação de seu prontuário médico.

Desconforto e riscos esperados: O risco associado aos procedimentos que serão realizados é pequeno, sendo que apenas a coleta de sangue é caracterizada como um procedimento de risco leve. Para diminuirmos o risco de infecção e de hematomas, a coleta será precedida de assepsia local e de todos os cuidados de higiene, sendo realizada por profissionais de saúde experientes e treinados.

Benefícios que poderão ser obtidos: Esta investigação vai permitir conhecer o estado nutricional, se seu (sua) filho (a) tem risco para doenças do coração e como estão as gorduras e açúcar no sangue de seu (sua) filho (a).

VI. Esclarecimentos dos dados pelo pesquisador responsável sobre garantias do

sujeito de pesquisa:

- a. Será garantido a você ou a seu filho(a): Acesso a qualquer informação sobre os procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa;
- b. Garantia de sigilo e privacidade quanto às informações coletadas e resultados obtidos;
- c. Disponibilidade de assistência médica pela Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP/EPM;
- d. Viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde, decorrentes do estudo.
- e. O termo está sendo disponibilizado em 2 vias originais, uma via para ficar com o participante e a outra via para o pesquisador.

VII. Dados do Pesquisador Responsável: Wellington Douglas Rocha Rodrigues, que poderá ser encontrado no endereço Rua Borges Lagoa, 802, telefone: 5574 - 7627/5083-4380 ou 98627-7146.

Em caso de alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Botucatu, 572 – 1º andar, cj 14, tel: 5571-1062, FAX: 5539-7162 – e-mail: cepunifesp@epm.br.

VIII. Consentimento pós esclarecido:

Declaro que após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto a minha participação ou a participação de meu filho(a) no presente protocolo científico.

_____, ____ de _____ de _____.

Responsável legal

Participante

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste representante legal para a participação neste estudo.

_____, ____ de _____ de _____.

Pesquisador Responsável

TERMO DE ASSENTIMENTO

Olá! _____. Nós somos pediatras (médicos de crianças) e queremos estudar melhor como está a sua saúde.

Para isso estamos convidando você e seu pai, mãe ou responsável para vir aqui no ambulatório conversar conosco. Vamos explicar para você tudo o que vai acontecer, não se preocupe! O que faremos será muito parecido com uma consulta no médico. Nós vamos:

- Conversar com você
- Fazer um monte de perguntas sobre sua família, saúde e alimentação
- Vamos examinar você
- Vamos pesar e medir você
- Vamos coletar um pouco de sangue de uma veia do seu braço para fazermos alguns exames

Todos esses resultados serão mostrados para sua família e para você. Vamos explicar se você precisa tomar algum remédio, comer alguma coisa a mais ou a menos.

Eu, (nome da criança) _____ entendi e concordo em participar desse projeto de pesquisa coordenado pelo Dr. (Metabolismo lipídico em pacientes com Artrite Idiopática Juvenil do subtipo poliarticular e sistêmico)

Assinatura do pesquisador: _____ Data: ____/____/____

Anexo 3 - Childhood Health Assessment Questionnaire – CHAQ

Data: ____/____/____ Entrevistador: _____		Escore: _____			
"CHILDHOOD HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE" Seu filho é capaz de:		Sem qualquer dificuldade	Com alguma dificuldade	Com muita dificuldade	Incapaz de fazer
A - VESTIR-SE E CUIDAR-SE		0	1	2	3
1- Vestir-se, inclusive amarrar os cordões dos sapatos e abotoar suas roupas?		0	1	2	3
2 - Lavar sua cabeça e seus cabelos?		0	1	2	3
3 - Retirar as meias?		0	1	2	3
4 - Cortar as unhas?		0	1	2	3
B - LEVANTAR-SE		0	1	2	3
5 - Levantar-se de uma cadeira baixa ou do chão?		0	1	2	3
6 - Deitar-se e levantar-se da cama ou ficar em pé em um berço?		0	1	2	3
C - COMER		0	1	2	3
7 - Cortar um pedaço de carne?		0	1	2	3
8 - Levar à boca um copo ou uma xícara?		0	1	2	3
9 - Abrir uma caixa nova de cereais?		0	1	2	3
D - CAMINHAR		0	1	2	3
10 - Caminhar em lugares planos?		0	1	2	3
11 - Subir 3 degraus?		0	1	2	3
- Por favor, indique se o seu filho (a) necessita de apoio ou aparelhos para alguma das atividades acima: Bengala () Andador () Muleta () Cadeira de rodas () Instrumentos para se vestir () Adaptadores para escrever () Cadeira mais alta () Outros () _____ - Por favor, indique em que tipo de atividades o seu filho (a) habitualmente necessita da ajuda de outra pessoa, devido à doença: Vestir-se e arrumar-se () Levantar-se () Levantar-se () Andar ()					
E - HIGIENE		0	1	2	3
12 - Lavar e secar seu corpo após o banho?		0	1	2	3
13 - Tomar banho de banheira?		0	1	2	3
14 - Sentar-se e levantar-se de um vaso sanitário ou de um pinico?		0	1	2	3
15 - Escovar os dentes?		0	1	2	3
16 - Pentear / escovar o cabelo?		0	1	2	3
F - ALCANÇAR		0	1	2	3
17 - Levantar os braços e pegar um objeto pesado como um jogo ou livros posicionados pouco acima da cabeça?		0	1	2	3
18 - Curvar-se para pegar suas roupas ou um pedaço de papel no chão?		0	1	2	3
19 - Vestir uma malha por cima da cabeça?		0	1	2	3
20 - Virar a cabeça e olhar sobre o ombro?		0	1	2	3
G - PREENSAO		0	1	2	3
21 - Escrever ou desenhar com uma caneta ou com um lápis?		0	1	2	3
22 - Abrir as portas de um carro?		0	1	2	3
23 - Abrir potes ou vidros de conservas já abertos anteriormente?		0	1	2	3
24 - Abrir e fechar torneiras?		0	1	2	3
25 - Abrir portas quando tem que virar a maçaneta?		0	1	2	3
H - ATIVIDADES		0	1	2	3
26 - Levar recados e fazer compras na redondeza onde mora?		0	1	2	3
27 - Entrar e sair do carro, carro de brinquedo ou ônibus escolar?		0	1	2	3
28 - Andar de bicicleta ou triciclo?		0	1	2	3
29 - Realizar tarefas caseiras (lavar pratos, retirar o lixo, aspirar, limpar o quintal, fazer a cama, limpar o quarto)?		0	1	2	3
30 - Correr e brincar?		0	1	2	3
- Por favor, indique se o seu filho (a) necessita de apoio ou instrumento para alguma das atividades acima: Assento de sanitário elevado () Assento de banheira () Dispositivo para abrir garrafas e potes () Barra de apoio na banheira e sanitário () Utensílios de cabo longo para pegar objetos () Escova de cabo longo para tomar banho () - Por favor, indique em que tipo de atividades o seu filho (a) habitualmente necessita da ajuda de outra pessoa, devido à doença: Higiene () Alcançar () Pegar e abrir coisas () Recados e pequenas tarefas domésticas ()					
OBS: A questão com maior nota determina o escore de cada área funcional. Caso sejam necessários auxílios ou aparelhos, ou ainda a ajuda de outra pessoa, o escore mínimo recomendado deverá ser 2 para a área correspondente. O escore final consiste na média aritmética das 8 áreas (variação = 0 a 3).					

Anexo 4 - Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP)

ABEP - Critério Brasil 2015: Sistema de Pontos

	Quantidade				
	0	1	2	3	4 ou +
Banheiros	0	3	7	10	14
Empregados domésticos	0	3	7	10	13
Automóveis	0	3	5	8	11
Microcomputador	0	3	6	8	11
Lava louca	0	3	6	6	6
Geladeira	0	2	3	5	5
Freezer	0	2	4	6	6
Lava roupa	0	2	4	6	6
DVD	0	1	3	4	6
Micro-ondas	0	2	4	4	4
Motocicleta	0	1	3	3	3
Secadora roupa	0	2	2	2	2

Grau de instrução do chefe de família e acesso a serviços públicos

Escolaridade da pessoa de referência		
Analfabeto / Fundamental I incompleto		0
Fundamental I completo / Fundamental II incompleto		1
Fundamental II completo / Médio incompleto		2
Médio completo / Superior incompleto		4
Superior completo		7
Serviços públicos		
	Não	Sim
Água encanada	0	4
Rua pavimentada	0	2

Pontos: _____

Classificação: _____

Classe	Pontos
A	45 - 100
B1	38 - 44
B2	29 - 37
C1	23 - 28
C2	17 - 22
D-E	0 - 16