

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

**AVALIAÇÃO DA PREVALÊNCIA DA OBESIDADE E
SÍNDROME METABÓLICA EM PACIENTES COM
ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL**

Clarisse de Almeida Zanette

Orientador: Prof. Dr. João Carlos Tavares Brenol

Dissertação de Mestrado

2009

AGRADECIMENTOS

À Deus, por me conceber a capacidade física e intelectual para desenvolvimento deste estudo.

Sou imensamente grata aos meus orientadores, professor Ricardo Machado Xavier e professor João Carlos Tavares Brenol, pela oportunidade de acompanhar o serviço de Reumatologia no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pelo incentivo, paciência e acima de tudo pelos belos ensinamentos, os quais carregarei por toda vida. Por ter me iniciado na carreira acadêmica, a vocês devo grande parte da minha formação, crescimento profissional e pessoal.

À minha grande amiga, muito mais que professora, desde o início acreditou no meu projeto, Dra. Sandra Helena Machado, uma grande mulher, sua imensa dedicação, por estar sempre disposta a ajudar e pela amizade que se construiu para além dos espaços da universidade.

À Dra. Ilóite Scheibel, Dr. Charles Kohen e aos ex residentes Rafael Chakr, Rodrigo Bortoli e Penélope Palominos que contribuíram no encaminhamento dos pacientes para realização deste estudo.

À Priscila Schimidt Lora, Lidiane Filippin, Patrícia Oliveira e Viviane Cunha pela atenção e disponibilidade no auxílio durante minha passagem acadêmica. Em especial à Priscila meu muito obrigado, faltam palavras para te agradecer.

À Juliana Rios pela atenção nas horas em que precisei.

À Noemia Goldraich por ter me iniciado a pesquisa e pela amizade.

As minhas queridas amigas, as amigas do colégio e da faculdade muito obrigado pela torcida constante.

Enfim,

A todos que de alguma forma, contribuíram para realização deste trabalho.

Dedico esta dissertação a todos que acreditam que a nutrição é uma peça fundamental para a saúde e bem estar dos indivíduos. Aos meus pais, pelo investimento e credibilidade no meu potencial, proporcionarem-me o estudo e ensinarem que sem sacrifício, esforço e perseverança nada conseguimos e por todo o apoio prestado no decorrer de toda a minha formação acadêmica. Ao meu marido, André Cavalcante de Albuquerque, o fazer parte da minha vida, pelo carinho, paciência e estímulo dedicados para a conclusão deste estudo. Aos meus irmãos, Denize, Eliane, Adriana e Mauricio que acreditaram, torceram e me apoiaram.

“Há homens que lutam um dia e são bons.
Há outros que lutam um ano e são melhores.
Há os que lutam muitos anos e são muito bons.
Porém há os que lutam toda a vida.
E são os imprescindíveis”

Bertolt Brecht

1 SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	7
QUADROS E TABELAS	9
RESUMO	10
ABSTRACT	12
2 INTRODUÇÃO	14
3 REVISÃO DA LITERATURA	17
3.1 ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL – AIJ	17
3.1.1 <i>Definição</i>	17
3.1.2 <i>Nomenclatura e Classificação</i>	17
3.1.3 <i>Epidemiologia</i>	18
3.1.4 <i>Etiologia</i>	19
3.1.5 <i>Manifestações clínicas</i>	20
3.1.6 <i>Tratamento</i>	22
3.2 SÍNDROME METABÓLICA	22
3.2.1 <i>Componentes da Síndrome Metabólica</i>	27
3.2.1.1 <i>Obesidade Infantil</i>	27
3.2.1.2 <i>Obesidade abdominal</i>	29
3.2.1.3 <i>Resistência à Insulina</i>	30
3.2.1.4 <i>Dislipidemia</i>	32
3.2.1.5 <i>Hipertensão Arterial Sistêmica</i>	34
3.2.2 <i>Fatores de risco para Síndrome Metabólica</i>	36
3.2.2.1 <i>Glicocorticoide</i>	36
3.2.2.2 <i>Inflamação</i>	37
4 JUSTIFICATIVA.....	39
5 OBJETIVOS DO ESTUDO.....	40
5.1 OBJETIVO GERAL	40
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	40
6 REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA	41
7 ARTIGO CIENTÍFICO	56
8 CONCLUSÕES	80
9 APÊNDICES	81
9.1 APÊNDICE I – CARACTERÍSTICA DO ADOLESCENTE DE ACORDO COM O SEXO E O ESTÁGIO DE MATURAÇÃO SEXUAL DE TANNER.....	82
9.2 APÊNDICE II – AVALIAÇÃO PUBERAL PARA DETERMINAÇÃO DOS ESTÁGIOS DE TANNER	83

9.3	APÊNDICE III – VALORES E PERCENTIS DA CIRCUNFERÊNCIA DA CINTURA POR SEXO E IDADE	84
9.4	APÊNDICE IV – TABELA PARA DIAGNÓSTICO DA PRESSÃO ARTERIAL	85
9.5	APÊNDICE V – TABELA COM AS PRINCIPAIS VARIÁVEIS DO ESTUDO.....	87
9.6	APÊNDICE VI – LEGENDA DAS PRINCIPAIS VARIÁVEIS DO ESTUDO	89
9.7	APÊNDICE VII – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	90

Lista de Abreviaturas

AIJ – Artrite Idiopática Juvenil

AR – Artrite Reumatóide

ATPIII – Adult Treatment Panel III

CC – Circunferência da Cintura

CT – Colesterol Total

DCV - Doença Cardiovascular

DM2 – Diabetes Mellito tipo 2

HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica

HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

HDL-c – High Density Lipoprotein Cholesterol (lipoproteína de alta densidade)

HOMA-ir – Homeostasis Model Assessment – insulin resistance

IDF – International Diabetes Federation (Federação Internacional do Diabetes)

ILAR – International League of Associations for Rheumatology

IL-6 – Interleucina-6

IL-1 β – Interleucina 1 β

IMC – Índice de Massa Corporal

LDL-c – Low Density Lipoprotein Cholesterol (lipoproteína de baixa densidade)

LES – Lupus Eritematoso Sistêmico

NCEP-ATPIII – The Third Report of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel

NHANES III – National Health and Nutrition Examination Survey III

OMS – Organização Mundial de Saúde

PA – Pressão Arterial

PCR – Proteína C Reativa

PCR-us – Proteína C Reativa ultra sensível

RCQ – Relação cintura-quadril

RI – Resistência à Insulina

SM – Síndrome Metabólica

TG – Triglicerídeos

TNF α – Fator necrose tumoral - α

VLDL-c – Very Low Density Lipoprotein Cholesterol (lipoproteína de muito baixa densidade)

WHO – World Health Organization

QUADROS E TABELAS

Quadro I. Proposta de classificação das Artrites Idiopáticas Juvenis.....17

Tabela I. Frequência, início da idade, distribuição por sexo, segunda à classificação da AIJ (ILAR).....19

Tabela II. Parâmetros da Síndrome Metabólica em crianças e adolescentes.....25

Tabela III. Prevalência da Síndrome Metabólica em crianças e adolescentes.....26

RESUMO

A Artrite idiopática juvenil (AIJ) é a artropatia crônica mais prevalente na infância e adolescência. A prevalência da síndrome metabólica, assim como da obesidade, vem apresentando um rápido aumento, atingindo todas as faixas etárias, incluindo a infância. A síndrome metabólica é caracterizada por um conjunto de riscos para doença cardiovascular e diabetes melito tipo 2, incluindo adiposidade abdominal, resistência à insulina, dislipidemias e hipertensão arterial sistêmica. Além destes componentes, a inflamação tem sido reconhecida cada vez mais como um fator importante na síndrome metabólica e obesidade, e pacientes com doenças caracterizadas por processos inflamatórios crônicos, como a AIJ, poderiam representar grupos de risco especiais. Os glicocorticoides são utilizados rotineiramente no controle da inflamação da artrite idiopática juvenil, em doses elevadas e com uso prolongado. O uso crônico do glicocorticoide pode induzir resistência à insulina, hipertensão arterial sistêmica e obesidade, aumentando o risco de desenvolver síndrome metabólica. O presente trabalho tem como objetivo avaliar a prevalência de obesidade e síndrome metabólica em pacientes com AIJ.

Em pacientes acompanhados no Serviço de Reumatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e Hospital da Criança Santo Antônio (complexo Santa Casa) foram observados uma prevalência de 19,7% de síndrome metabólica e 22,7% de obesidade, sem diferença entre os subtipos da doença. A obesidade foi associada com tempo de duração da doença, obesidade abdominal, pressão arterial elevada, resistência à insulina e presença de síndrome metabólica. O IMC, circunferência da cintura, triglicérides, baixos níveis de HDL-c, pressão arterial sistólica e diastólica, níveis séricos de insulina e resistência a insulina (HOMA-ir) mostraram associação com a SM ($p < 0,05$). Não houve associação entre a presença de SM e dose cumulativa de glicocorticoide,

atividade da doença e tempo de duração da doença. Os resultados mostram uma alta frequência de obesidade e síndrome metabólica em pacientes com AIJ, sugerindo um aumento do risco de futuras complicações cardiovasculares. e parecem ser independentes do uso de glicocorticoide. Ações de intervenção são necessárias entre os pacientes com AIJ para reduzir o excesso de peso, evitar as complicações metabólicas e fatores de risco cardiovasculares na vida adulta.

Palavras-chave: artrite idiopática juvenil, síndrome metabólica, obesidade, glicocorticoide

ABSTRACT

Juvenile idiopathic arthritis is the most prevalent chronic arthropathy in childhood and adolescence. The prevalence of metabolic syndrome, as well as obesity, is increasing fast, in all age groups, including the childhood. Metabolic syndrome is defined as a cluster of risk factors for cardiovascular and type 2 diabetes, including abdominal obesity, insulin resistance, dyslipidaemia and hypertension. Besides these components, inflammation has been increasingly considered as a significant component in metabolic syndrome and obesity, and patients with diseases characterized by the presence of chronic inflammation, such as JIA, could represent special groups of risk. Glucocorticoids are used routinely in the management of the inflammation of JIA, in high doses and long-term. Long-term use of the glucocorticoids can cause insulin resistance, hypertension and obesity, increasing the risk for the metabolic syndrome. The aim of the present study was to evaluate prevalence of the obesity and metabolic syndrome in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA).

In patients followed in the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) and Hospital da Criança Santo Antônio (Santa Casa Complex) service of reumatology were observed a prevalence of 19.7% of metabolic syndrome and 22.7% of obese, without difference between the subtypes of the disease. Obesity was associated with disease duration, abdominal obesity, arterial hypertension, insulin resistance and presence of metabolic syndrome. BMI, waist circumference, triglycerides, low HDL-c level, systolic and diastolic BP, fasting insulin serum levels and insulin resistance (HOMA-ir) showed significant association with MetS ($p < 0,05$). There was no correlation between the presence of metabolic syndrome and cumulative glucocorticoid dose, disease activity and duration of disease. The results showed that there were high frequencies of obesity and metabolic syndrome in JIA patients and use appears to be independent of the use glucocorticoid.

Intervention actions are needed among JIA patients, to decrease excess weight, metabolic complications and cardiovascular risk factors in adulthood.

Key words: juvenile idiopathic arthritis, metabolic syndrome, obesity, glucocorticoid

2 INTRODUÇÃO

A artrite idiopática juvenil (AIJ) é a artropatia crônica mais prevalente na infância e adolescência. O termo descreve um grupo heterogêneo de doenças da infância que têm em comum a inflamação crônica em uma ou mais articulações. A AIJ inicia antes dos 16 anos de idade. As prevalências entre 16 e 150/100.000 têm sido relatadas na população em geral (1). A inexistência de estudos com a população brasileira portadora de AIJ nos faz desconhecer a prevalência e a incidência da doença em nosso meio.

Um dos tratamentos utilizados rotineiramente para o controle da inflamação é a corticoterapia crônica, muitas vezes em doses elevadas. Nos últimos anos tem se observado que o uso prolongado de glicocorticoide pode levar à resistência à insulina (RI) (2), hipertensão arterial sistêmica (HAS) e obesidade, componentes da síndrome metabólica (SM) (3). Além disso, a própria presença de inflamação crônica na AIJ poderia somar-se como um fator de risco cardiovascular. Em estudo realizado na Alemanha com pacientes com AIJ, autores observaram uma prevalência de 15% de sobrepeso e 5% de obesidade em 2778 pacientes com AIJ. Os pacientes que receberam altas doses de glicocorticoide apresentaram maior prevalência de sobrepeso ($p < 0,04$), mas essa associação não foi mantida após a análise de regressão logística (4).

A obesidade está sendo considerada uma doença crônica e epidêmica e é conhecida por ter impacto significativo na saúde física e psicológica do indivíduo (4). A obesidade infantil está associada com o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCV) e síndrome metabólica, a qual também apresenta um significativo aumento dos riscos de morbidade em adultos (5-7).

Em recente estudo realizado em São Paulo, autores avaliaram o estado nutricional e ingestão alimentar em 48 pacientes com AIJ e verificaram que 16,7% da amostra

apresentavam obesidade (8). Em estudo realizado com 116 pacientes com AIJ, no nosso serviço de Reumatologia do HCPA, observou-se uma prevalência de sobrepeso de 23,3%. Entretanto a prevalência da SM e obesidade não foram avaliadas neste estudo (9).

A síndrome metabólica é caracterizada pela presença de um conjunto de anormalidades metabólicas, principalmente sobrepeso, adiposidade abdominal, RI, dislipidemia e HAS (10-13), e tem ganhado importância devido a sua associação com DVC e diabetes melito tipo II (DM2) em adultos (11).

Neste sentido, um aspecto que deve ser levado em consideração é a presença de lesões precoces de aterosclerose já nas primeiras décadas de vida. A presença de alterações metabólicas (RI, dislipidemia, HAS, alterações trombogênicas, hiperuricemia) na infância e adolescência pode contribuir para o desenvolvimento deste processo, já que estudos longitudinais clássicos mostram uma forte associação entre o excesso de peso nas primeiras décadas de vida e a alta taxa de morbimortalidade por DCV na vida adulta (14).

A inflamação é reconhecida como um componente da aterosclerose (15) e da SM, (16) e está associada à adiposidade através da liberação de citocinas, como interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α), pelo tecido adiposo, levando ao aumento da RI (17). A proteína C reativa (PCR), IL-6, fibrinogênio e TNF- α estão associados com a adiposidade em crianças (18, 19). Na AIJ, estudos têm mostrado que há desequilíbrio em favor da produção de citocinas pró-inflamatórias, entre elas a interleucina- 1β (IL- 1β), IL-6 e TNF- α , que são consideradas como importantes contribuintes para a perpetuação da resposta inflamatória. Pacientes com doenças inflamatórias crônicas apresentam aumento de risco para desenvolver DCV prematuras (20). A artrite reumatóide (AR) e o lúpus eritematoso sistêmico (LES) em adultos, por exemplo, têm risco de DCV aumentado

que não é explicado completamente pela presença de fatores de risco tradicionais, sugerindo que processos inerentes a essas doenças, como inflamação crônica e produção persistente de citocinas pró-inflamatórias, também contribuem para esse risco (21).

Considerando a escassez de dados da literatura em estudos sobre artrite idiopática juvenil e síndrome metabólica, nosso objetivo geral foi estudar a prevalência da obesidade e dos diversos componentes da síndrome metabólica em uma amostra de pacientes com AIJ acompanhados no Serviço de Reumatologia do HCPA e Hospital da Criança Santo Antônio (Complexo Santa Casa).

Este projeto contou com o apoio financeiro do FIPE (Fundo de Investimento a Pesquisa e Eventos do HCPA) e do CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do HCPA, sob o número 06-488.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 *Artrite Idiopática Juvenil – AIJ*

3.1.1 Definição

A artrite idiopática juvenil (AIJ) é a artropatia crônica mais prevalente na infância e adolescência (22). O termo descreve um grupo heterogêneo de doenças da infância que têm em comum a inflamação crônica em uma ou mais articulações e persiste por mais de 6 semanas. Pela definição a AIJ inicia antes dos 16 anos de idade e apresenta uma causa desconhecida (1).

3.1.2 Nomenclatura e Classificação

Diferentes critérios para classificação da AIJ tem sido utilizados para identificar os subgrupos da doença (1). Recentemente a International League Associations for Rheumatology (ILAR) revisou os critérios de classificação e padronizou a nomenclatura e a classificação da doença, a ILAR adotou o termo artrite idiopática juvenil, o qual inclui também a artrite psoriásica, conforme descrito no Quadro I (23).

Quadro I. Proposta de classificação das Artrites Idiopáticas Juvenis

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

Fonte: (23)

3.1.3 Epidemiologia

A AIJ é a doença reumática crônica mais comum na infância. Estudo em países desenvolvidos têm relatado uma prevalência que varia entre 16 e 150/100.000 (1) e em geral a doença afeta mais o sexo feminino do que o masculino (22) (**Tabela I**).

Muitas vezes estudos epidemiológicos mostram resultados diferentes, o que acontece por causa da heterogeneidade da doença (24) e a prevalência da doença acabando sendo superestimada (1). Na Austrália há relato de uma prevalência de 400/100.000, com base em exame clínico de crianças em idade escolar por um reumatologista pediátrico (25). Embora em países da Europa Ocidental o subtipo mais comum é representado pela oligoartrite, esse mesmo subtipo é raro em países como a Costa Rica, Índia, Nova Zelândia e África do Sul, onde predomina a poliartrite (26, 27).

A inexistência de estudos com a população brasileira portadora de AIJ nos faz desconhecer a prevalência e a incidência da doença em nosso meio.

Tabela I. Frequência, início da idade, distribuição por sexo, segunda à classificação da AIJ (ILAR)

	FREQUÊNCIA*	INÍCIO DA IDADE	DISTRIBUIÇÃO POR SEXO
Artrite Sistêmica	4-17 %	Ao longo da infância	F=M
Oligoartrite	27-56%	Primeira infância, pico 2-4 anos	F>>>M
Poliartrite Fator reumatóide positivo	2-7%	Infância tardia ou adolescência	F>>M
Poliartrite Fator reumatóide negativo	11-28%	Distribuição bifásica, pico 2-4 anos e outro pico tardio 6-12 anos	F>>M
Artrite associada à entesite	3-11%	Infância tardia ou adolescência	M>>F
Artrite psoriática	2-11%	Distribuição bifásica, pico 2-4 anos e outro pico tardio 9-11 anos	F>M
Artrite Indiferenciada	11-21%	-	-

* As Frequência indicadas referem-se à porcentagem de todas AIJ
ILAR: International League of Associations for Rheumatology
Fonte: (1)

3.1.4 Etiologia

Embora os quadros clínico e patológico estejam bem documentados, ainda são vagos os conhecimentos sobre a etiologia precisa que desencadeia o processo autoimune e os mecanismos patogênicos iniciais (24). Inúmeros fatores causais têm sido citados, porém não existe consenso entre os pesquisadores. As hipóteses atuais incluem infecções, trauma e estresse, além de predisposição genética, como possíveis fatores que poderiam desencadear a cascata de eventos observada na AIJ (28).

Uma base autoimune para a etiopatogenia é suspeitada, já que várias alterações imunológicas são detectadas, embora não se possa excluir definitivamente a possibilidade

de se tratarem de eventos secundários ou epifenômenos e não terem realmente um significado patogênico (29).

3.1.5 Manifestações clínicas

As manifestações clínicas caracterizam-se por acometimento musculoesquelético e extra-articular nos diferentes subtipos da doença. A artrite pode envolver qualquer articulação e, na fase inicial, é mais frequente o padrão oligoarticular (até quatro articulações), embora possa evoluir para poliartrite, principalmente nos casos de curso persistente (24).

A artrite envolve principalmente grandes articulações, como joelho e quadril, embora não poupe as pequenas articulações das mãos, dos pés, a articulação temporomandibular e a coluna cervical. A artrite provoca dor de intensidade variável (24). Outra característica clínica é a rigidez matinal prolongada (mais do que 1 hora), que também ocorre após um período de imobilidade, exacerbando as dificuldades de movimentação do paciente, e que tem correlação direta com a atividade da doença (24, 30).

Entre os subtipos da doença, destacam-se o sistêmico e o poliarticular pelo acometimento frequentemente mais severo, podendo desenvolver sequelas importantes, como deformidades articulares e retardo do crescimento (30).

A principal característica da **artrite sistêmica** é a presença de febre diária intermitente, superior a 39,5°C, por mais de 15 dias. Outras manifestações que podem ser encontradas são: exantema reumatoide, pericardite, miocardite, envolvimento pleuropulmonar, linfonodomegalias, hepatoesplenomegalia, mal-estar, fadiga e anorexia (24, 30).

O **subtipo poliarticular** acomete número superior a quatro articulações, podendo apresentar-se com fator reumatoide positivo ou negativo, e afeta simetricamente grandes

e pequenas articulações, incluindo o envolvimento precoce de ombros e quadris. As manifestações extra-articulares do subtipo poliarticular com fator reumatoide não reagente são pouco frequentes e, no grupo com fator reumatoide reagente, os pacientes podem apresentar sintomas gerais como fadiga, anorexia, perda de peso em 50% dos casos (1, 24, 30).

O **subtipo oligoarticular** é o mais comum e caracteriza-se pela presença de artrite crônica em uma a quatro articulações. Comumente não ocorrem manifestações extra-articulares, com exceção da uveíte anterior, que pode ser mais grave do que a própria artrite e levar à cegueira (1, 24, 30).

A **artrite relacionada com entesites** caracteriza-se pelo envolvimento articular periférico e presença de entesites (reação inflamatória no sítio de ligação dos tendões com os ossos) além de possuírem outras características clínicas semelhantes às observadas nas espondiloartropatias e forte associação com o antígeno de histocompatibilidade HLA-B27. A principal manifestação extra-articular é a iridociclite aguda, que difere da uveíte apresentada pelos outros pacientes com AIJ, frequentemente sintomática, com dor, hiperemia e fotofobia (1, 24, 30).

A **artrite psoriásica juvenil** é considerada um tipo específico de artropatia inflamatória crônica associada, mas não necessariamente de forma coincidente, à lesão cutânea característica da psoríase, com apresentação clínica antes dos 16 anos (1, 24, 30). Entre as manifestações extra-articulares observadas na AIJ, destacam-se:

- Mialgia;
- Tenossinovite;
- Cistos sinoviais;
- Osteoporose;
- Anormalidades do crescimento;
- Febre;

- Exantema reumatóide;
- Pericardite;
- Pleurite;
- Adenomegalias;
- Esplenomegalia;
- Hepatomegalia;
- Uveíte.

3.1.6 Tratamento

O manejo da AIJ é baseado na combinação de intervenções farmacológicas, fisioterapia e terapia ocupacional (31-33). Embora ainda não existam drogas curativas, o prognóstico da doença tem melhorado com o passar das décadas, indicando evolução na eficácia terapêutica (1).

Os grupos de medicamentos mais utilizados no tratamento são os anti-inflamatórios não-hormonais, os glicocorticoides, as drogas anti-reumáticas de ação lenta (drogas modificadoras do curso da doença), como alguns imunossupressores, principalmente o metotrexate (34-36). Os agentes biológicos com ação específica sobre citocinas pró-inflamatórias também vêm sendo empregados, com resultados promissores (37-39).

3.2 Síndrome Metabólica

Estima-se que a prevalência da SM vem aumentando na população pediátrica, no entanto não há um critério consistente para avaliação de diagnóstico da SM. Estudos de epidemiológicos sobre SM com diferentes critérios têm sido recentemente publicados, mas a interpretação dos resultados fica prejudicada pela ausência de consenso na sua definição e nos pontos de corte de seus componentes (11, 13, 40-43).

Diferentes definições existem na SM em adultos, sendo a da National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) a mais utilizada, incluindo entre os critérios diagnósticos a obesidade determinada pela circunferência abdominal, HAS, baixos níveis de HDL-c (lipoproteína de alta densidade), triglicerídeos (TG) elevados e hiperglicemia de jejum (13, 44).

Recentemente, a Federação Internacional do Diabetes (IDF) publicou sua definição para SM em crianças e adolescentes. A recomendação segue os seguintes critérios: para crianças entre 6 e <10 anos, a obesidade é definida como percentil maior ou igual a 90 e outras avaliações podem ser feitas se há histórico familiar para SM, DM2, dislipidemia, DCV e HAS. Para crianças entre 10 e <16 anos, a obesidade é definida como percentil maior ou igual a 90, seguindo os critérios de adulto para níveis de TG e HDL-c, pressão arterial (PA) e glicose. Para os adolescentes maiores de 16 anos de idade, a IDF recomenda utilizar os critérios já estabelecidos para definição da SM em adultos (45).

Outros estudos definem síndrome metabólica na infância empregando os critérios propostos pela NCEP/ATP III, sendo a presença de três ou mais características (44): Índice de massa corporal (IMC) > percentil 97, TG \geq 110mg/dL, HDL-c \leq 40mg/dL, circunferência da cintura (CC) acima do percentil 90 (idade e sexo), glicemia > 100mg/dL e PA \geq percentil 95 (idade, sexo e altura) (**Tabela II**) (40, 46-49). A medida da RI e a PCR também vêm sendo descritas em estudos sobre SM e DCV, pois evidências sugerem que a RI e inflamação possam estar relacionadas com o risco cardiovascular (50-52).

Conforme os critérios de definição em crianças e adolescentes, estima-se que mais de um milhão de adolescentes americanos apresentem SM (10). Entre os estudos publicados, as prevalências de SM variam de 1,3 a 42%, apresentando alta prevalência em crianças obesas (13, 40, 42, 53-59) (**Tabela III**). Segundo o "Third National Health and Nutrition Examination Survey" (NHANES) III (1988-1994), a prevalência de SM em

adolescentes com sobrepeso é de 28,7% (IMC \geq percentil 95) comparado com 6,1% em adolescentes com risco de sobrepeso (IMC \geq percentil 85 a IMC $<$ percentil 95), e 0.1% em crianças eutróficas (IMC $<$ 85) ($P < 0,001$) (40).

Lee e colaboradores (60) avaliaram a prevalência da SM em estudo transversal com 251 crianças afroamericanas e caucasianas, empregando diferentes definições, e verificaram que a prevalência de SM foi de 18,7% de acordo com o critério de Weiss e colaboradores (2004), 21% usando o critério de Cook e (2003), 13,4% usando o critério de Cruz e colaboradores (2004) e 25,1% segundo Ford e colaboradores (2005). Shaibi e colaboradores (61) também avaliaram a prevalência de SM em 218 crianças americanas, comparando as definições de Weiss e colaboradores (2004), Cook colaboradores (2003) e Cruz e colaboradores (2004) e observaram uma prevalência de 25,7%, 39% e 30,7% de SM.

Ferreira e colaboradores (42) estudaram a prevalência da SM em crianças brasileiras obesas e os fatores de risco para DCV. Os autores mostraram que as crianças obesas apresentaram uma prevalência de SM de 17,3% e diversos fatores de risco para o desenvolvimento de DCV, os quais estavam fortemente associados com a resistência à insulina mensurada pelo HOMA-ir (Homeostasis Model Assessment - Insulin Resistance). Em um outro estudo brasileiro realizado em São Paulo com escolares de 6 a 10 anos, os autores observaram que o sobrepeso e obesidade estavam associados com a SM, apresentando uma prevalência de 25,8% (critérios ATP III – Adult Treatment Panel) e 5,2% (critérios da World Health Organization – WHO) de SM em crianças com excesso de peso, e 9,3% e 1,9% em crianças com peso dentro da normalidade (13). Em pacientes com AIJ, não se encontrou nenhuma publicação avaliando a prevalência da síndrome metabólica.

Tendo em vista a dificuldade de interpretação dos estudos de prevalência da SM devido à variação dos critérios, seria interessante revisar a literatura sobre prevalência de

cada componente específico da síndrome e, dessa forma, ter-se uma idéia da extensão desse problema de saúde na infância e na AIJ.

Tabela II. Parâmetros da Síndrome Metabólica em crianças e adolescentes

Parâmetros	ATPIII	IDF (10 a 16 anos)*	NHANES III
Nº de fatores de risco	≥ 3	≥ 2	Todos
Circunferência da cintura		≥ percentil 90	≥ percentil 90
Triglicerídeos	≥ percentil 95	≥ 150 mg/dL	≥ percentil 91
HDL	≥ percentil 5	≤ 40 mg/dL	≤ 40 mg/dL
Pressão Arterial	> percentil 95		≥ percentil 90
Sistólica		> 130 mmHg	
Diastólica		≥ 85 mmHg	

ATPIII: Adult Treatment Panel; IDF: International Diabetes Federation; NHANES III: National Health and Nutrition Examination Survey

*a partir de 16 anos usar os critérios da IDF para adultos

Tabela III. Prevalência da Síndrome Metabólica (SM) em crianças e adolescentes

Autor, ano (referência)	Estudo	Amostra	Idade	Nº fatores de risco	Crítérios de Definição SM	Prevalência de SM
Cook S., et al, 2003 (40)	Transversal Dados NHANES 1988-1994	2430	12 a 19 anos	≥3	NHANES III	4,20%
Ford ES., et al, 2005 (53)	Transversal Dados NHANES 1999-2000	1366	12 a 17 anos	≥3	NHANES III (TGC)	5,20%
Ford ES., et al, 2008 (54)	Transversal Dados NHANES 1999-2004	2014	12 a 17 anos	≥2	IDF	4,50%
Johnson WD., et al, 2009 (55)	Transversal Dados NHANES 2001-2006	2456	12 a 19 anos	≥3	NHANES III (glicose ≥100 mg/dL)	8,6%
Weiss R., et al, 2004 (56)	Coorte	490	4 a 20 anos	≥3	ATPIII (TGC>140mg/dL * ou RI >15)	38,7% moderadamente obesos e 49,7% gravemente obesos
Ferreira AP., et al, 2007 (42)	Transversal	52	7 a 10 anos	≥3	NHANES III /ATPIII (IMC ≥95th, * HDL≤38 mg/dL, glicemia ≥126 mg/dL e RI)	17,3% em pacientes obesos
Buff CG., et al, 2007 (57)	Transversal	50	2 a 10 anos	≥3	NHANESIII (glicemia≥100mg/dL)	42,3% em pacientes obesos
Souza MS., et al, 2007 (58)	Transversal	84	10 a 19 anos	≥3	(IMC≥z score2, TG >130 mg/dL e HDL ≤ 35mg/dL, Glicemia>100mg/dL ou RI >2.5 e PA≥90th)	40% em pacientes obesos
Strufaldi MW., et al, 2008 (13)	Transversal	929	6 a 10 anos	≥3	(IMC≥95th,* TG ≥130 mg/dL e HDL ≤ 40mg/dL, Glicemia>100mg/dL ou RI>3.1 e PA≥95th**)	ATPIII 9,3% - WHO 1,9%
Rodrigues NA., et al,2009 (59)	Transversal	380	10 a 14 anos	≥3	(IMC≥95th,* TG ≥130 mg/dL e HDL ≤ 35mg/dL)	1,30%

WHO: World Health Organization; ATPIII: Adult Treatment Panel; NHANES: Natinal Health and Nutrition Examination Survey; TG: triglicerídeo; HDL: lipoproteína de alta densidade; RI: resistência à insulina; PA: pressão arterial; TGC: Tolerância à glicose comprometida; IMC: Índice de massa corporal. * Idade e sexo; ** Idade, sexo e altura

3.2.1 Componentes da Síndrome Metabólica

3.2.1.1 Obesidade Infantil

A obesidade é uma preocupação de saúde pública, o excesso de adiposidade é uma das causas das doenças metabólicas e cardiovasculares, e está relacionada com a mortalidade. Estas comorbidades já presentes em adultos obesos estão começando a aumentar suas prevalências em crianças com obesidade, dentre elas, intolerância à glicose, HAS, dislipidemia e doenças cardíacas isquêmicas (7).

A presença de pelo menos um fator de risco para DCV (HAS, dislipidemia ou hiperinsulinemia) tem sido observada em 60% das crianças e adolescentes com excesso de peso, sendo que 20% apresentam dois ou mais fatores de risco (62). Além destes riscos, as crianças obesas apresentam maiores chances de permanecerem obesas na maturidade, sendo que 70% delas tornam-se adultos obesos (62, 63). Srinivasan e colaboradores verificaram em um estudo longitudinal que dos 191 adolescentes obesos, 58% permaneceram neste estado na fase adulta e apresentaram uma incidência de HAS 8,5 vezes maior, valores de lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) e TG de 3,1 e 8,3 vezes maiores, em relação aos que não apresentaram sobrepeso na adolescência (64).

A epidemia da obesidade na infância e seus riscos são fenômenos relativamente recentes e há uma experiência limitada no manejo de suas complicações, com uma escassez de diretrizes (7). A obesidade infantil pode ser classificada de acordo com os critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS, 2006). O sobrepeso é definido segundo a OMS com Índice de Massa Corporal (IMC), (peso em quilogramas dividido pela altura ao quadrado) entre o percentil 85 a 97, e obesidade é definido com percentil igual ou maior que 97 para idade e sexo (65).

Em crianças e adolescentes americanos, observa-se uma prevalência de cerca de 20% de obesidade (66). No Brasil, um estudo realizado em escolas de ensino público e privado na Bahia, foram detectadas prevalências de 9,3% de sobrepeso e 4,4% de obesidade nas crianças. A prevalência nas escolas públicas foi de 6,5% e 2,7%, e nas privadas de 13,4% e 7,0%, respectivamente para sobrepeso e obesidade (67). Estudo populacional na cidade de Santos, São Paulo, envolvendo 10.882 crianças com idade entre sete e dez anos mostrou uma prevalência de sobrepeso e obesidade de 15,7 e 18% (68). Em outro estudo realizado em São Paulo, a prevalência da obesidade comparando os três critérios antropométricos: Cole, Must e OMS foi de 8,25%, 16,50% e 11,73%, respectivamente, em oito escolas públicas estaduais. Os autores consideram importante, estudos populacionais e clínicos para orientar o uso de um único critério para avaliação nutricional (69). Já no estudo de Strufaldi e colaboradores (13) realizado também em São Paulo, os autores observaram uma prevalência de 14,4 e 13,3%, respectivamente para sobrepeso e obesidade.

Sabemos que a obesidade é uma complicação frequente nas doenças inflamatórias crônicas em crianças e adultos, refletindo provavelmente na inatividade imposta pela doença e os efeitos do tratamento do glicocorticoide (70). Em estudo realizado na Alemanha com pacientes com AIJ, autores observaram uma prevalência de 15% de sobrepeso e 5% de obesidade em 2778 pacientes com AIJ. Os pacientes que receberam altas doses de glicocorticoide apresentaram maior prevalência de sobrepeso ($p < 0,04$), mas essa associação não foi mantida após a análise de regressão logística, indicando que outros fatores, como atividade da doença, devem estar implicados (4).

Em estudo realizado com 116 pacientes com AIJ, no nosso serviço de Reumatologia do HCPA, observou-se uma prevalência de sobrepeso de 23,3%, e 12,1% dos pacientes apresentaram excesso de adiposidade, pela medida de prega cutânea tricípital (9). Nessa amostra, não houve associação significativa entre sobrepeso e uso de

glicocorticoide (dados não publicados). Em recente estudo realizado em São Paulo, autores avaliaram o estado nutricional e ingestão alimentar em 48 pacientes com AIJ e verificaram que 16,7% da amostra apresentavam obesidade (8).

3.2.1.2 Obesidade abdominal

A distribuição da gordura corporal, especificamente a gordura visceral, parece ser o elo entre o tecido adiposo e a RI, característica da SM (71). Apesar de estar bem estabelecida que a obesidade abdominal faz parte da SM e está relacionada aos demais componentes da mesma, a melhor maneira de aferir o padrão de distribuição de gordura na prática clínica não está ainda bem definida (72). A distribuição da gordura corporal pode ser verificada por uma variedade de procedimentos antropométricos. A relação cintura-quadril (RCQ) tem sido usada em adultos (73). No entanto estudos mostram que a CC pode ser uma ferramenta mais segura para determinar adiposidade abdominal, inclusive em crianças (74).

Diversos estudos revelam a estreita relação da obesidade abdominal com a tolerância à glicose, RI, hipertrigliceridemia e HAS. Mais que uma simples associação, recentemente, acredita-se que a gordura visceral desempenha um papel central na fisiopatologia da SM (71).

Estudos com crianças mostram uma boa correlação com a CC e resistência à insulina (74), e a CC pode identificar risco para a criança desenvolver complicações metabólicas e cardiovasculares (14, 75, 76).

Hirschler e colaboradores (75) estudaram a associação da CC e SM em crianças e verificaram que as prevalências de circunferência aumentada da cintura (percentil \geq 90th) eram de 0%, 28,6% e 87,5% em crianças com peso normal, sobrepeso e obesidade, respectivamente. Os autores concluíram que a CC é um preditor da SM em crianças e

adolescentes e poderia ser incluída na prática clínica para identificação de risco cardiovascular em crianças.

Em um estudo brasileiro, os autores estudaram a frequência de SM em 59 crianças com sobrepeso e obesidade de um ambulatório universitário de São Paulo e verificaram que 88,1% das crianças apresentaram CC aumentada (percentil ≥ 90) (57).

É importante destacar que durante a fase da puberdade existe uma diferença entre os sexos quanto à distribuição da gordura corporal. Nos meninos, ocorre uma redistribuição do acúmulo de gordura das extremidades para o tronco e nas meninas há uma tendência a ocorrer o inverso. Esta diferença ocorre pelas modificações nos níveis de estrogênio e testosterona durante a puberdade (14). A puberdade está associada com mudanças no metabolismo sistêmico, incluindo regulação hormonal, mudanças na distribuição da gordura corporal, bem como mudanças na resistência à insulina (12).

Em pacientes com AIJ, não há estudos sobre adiposidade abdominal.

3.2.1.3 Resistência à Insulina

Uma das consequências importantes da obesidade é o desenvolvimento da RI (77). Esta condição tem uma patogênese multifatorial e está associada com o risco DCV, DM2, HAS, síndrome do ovário policístico e diminuição da expectativa de vida (78). Esta associação em crianças não está bem estabelecida, mas sabemos que a persistência da obesidade na infância para fase adulta pode aumentar o risco para desenvolvimento do DM2, como sugerido por Forsén e colaboradores (79).

A RI é definida como a ineficiência da insulina plasmática, sob concentrações usuais, em promover adequada captação periférica de glicose, suprimir a gliconeogênese hepática e inibir a produção de lipoproteína de muito baixa densidade (80).

Um dos métodos mais empregados para a estimativa de RI é o índice HOMA-ir que, embora bem estabelecido para estudos epidemiológicos, ainda carece de resultados

consensuais para aplicação mais consistente na prática clínica, com a possibilidade de antecipação de medidas preventivas (81).

Muitos estudos sugerem que o sobrepeso e obesidade em crianças e adolescentes estão associados com a RI e com o desenvolvimento do DM2 (82). A obesidade apresenta-se de forma constante no DM2 do jovem: aproximadamente 70% a 90% crianças com DM2 são obesas, sendo que 38% apresentam obesidade mórbida (83).

A prevalência de DM2 em adolescentes americanos, de acordo com NHANES III, é de 4.1 em 1000 indivíduos, sendo maior que a do diabetes melito tipo 1 (1.7 em 1000 indivíduos) (10).

Um estudo de coorte com 55 crianças e 112 adolescentes obesos constatou a existência da diminuição da tolerância à glicose em 25% e 21%, respectivamente, sendo que 4% dos adolescentes obesos apresentavam DM2. O HOMA-ir foi um forte preditor para a diminuição da tolerância à glicose, confirmando que na infância a RI, associada com a hiperinsulinemia, é o fator de risco mais importante para o desenvolvimento da diminuição da tolerância à glicose em crianças (77).

Thorsdottir e colaboradores (84) estudaram a associação entre medidas antropométricas e concentração de insulina em 262 crianças e adolescentes de 9 a 15 anos. Verificaram que a obesidade está positivamente relacionada com a concentração de insulina, mas 14 a 20% das crianças estudadas apresentaram peso normal e alta concentração de insulina. Essas crianças apresentam maior risco de ganho de peso, comparado com as crianças com peso e concentração de insulina normais.

Em outro estudo, autores avaliaram a distribuição da insulina e a RI através do índice de HOMA-ir em adolescentes entre 12 e 19 anos. As meninas apresentaram HOMA-ir aumentado comparado com o grupo de meninos. Crianças obesas (IMC \geq percentil 95) apresentaram níveis aumentados do HOMA-IR quando comparadas com crianças normais (IMC \geq percentil 85). A prevalência da RI foi de 52.1 (85). Já em um

estudo realizado no Brasil, os autores encontraram uma prevalência de RI de 66% para os adolescentes obesos e 38% para adolescentes com sobrepeso (58).

Em pacientes com AIJ também não encontramos estudos avaliando a prevalência de resistência à insulina.

3.2.1.4 Dislipidemia

A importância da dislipidemia em adultos está bem estabelecida pela associação causal com a aterogênese, sendo a aterosclerose reconhecida como doença vascular inflamatória crônica que determina a ocorrência das doenças cardiovasculares. Na última década, a importância da dislipidemia estendeu-se à faixa pediátrica, quando o início da sequência fisiopatogênica passou a ser verificado desde tenra idade. Adicionalmente, também na criança, a intensidade, a extensão e a prevalência da aterosclerose parecem estar relacionadas à ocorrência e à gravidade dos fatores de risco cardiovasculares descritos tradicionalmente em adultos. O fator de maior influência na aceleração da progressão da aterosclerose é a dislipidemia, especialmente quando os níveis de colesterol total (CT), LDL-c e TG estão elevados e a concentração de HDL-c está reduzida (86, 87).

As lesões ateroscleróticas em crianças, adolescentes e adultos jovens que morreram por mortes acidentais são significativamente relacionadas aos altos níveis antecedentes de CT, LDL-c, HDL-c e outros fatores de risco para DCV como obesidade, HAS e tabagismo (87, 88). Na investigação realizada em Bogalusa, verificou-se que, em crianças e adolescentes (idade variando entre 7 e 24 anos), falecidas durante o estudo, o comprometimento da aorta por estrias gordurosas mostrou-se significativamente maior quando os níveis plasmáticos de CT e LDL-c (determinados durante o estudo) e/ou o peso corpóreo estavam aumentados. Nas artérias coronárias, as estrias gordurosas também foram mais frequentes na presença de níveis aumentados de CT e LDL-c

(embora não significante); nos brancos e do sexo masculino, apresentavam-se significativamente associados aos valores de TG, lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL-c), PA sistólica e diastólica e IMC (89).

Dados de estudos prospectivos são indicativos de que alterações do metabolismo lipídico, presentes na infância e adolescência, persistem na idade adulta, constituindo-se em importante fator de risco para o desenvolvimento das lesões ateroscleróticas. Resultados das investigações de Bogalusa (90) e Muscatine (91), demonstram que aproximadamente 50% das crianças com CT acima do percentil 75 (da curva de distribuição do *Lipid Research Clinic*) apresentarão valores de LDL-c elevados 10 a 15 anos mais tarde. No estudo de Bogalusa também se verificou que 42% dos meninos brancos (9 a 14 anos) que apresentavam valores de HDL-c no quintil mais baixo continuavam a apresentá-los nesses valores 12 anos mais tarde. (90)

As anormalidades lipídicas, particularmente o hipertrigliceridemia e o baixo HDL-c, também estão fortemente associados com a RI (92) e são critérios para SM (5).

A prevalência de dislipidemia em crianças e adolescentes varia no mundo todo entre 2,9 e 33%, adotado o nível de CT superior a 200 mg/dl (93). Em 2003-2004 a NHANES observou que 10% das crianças e adolescentes de 2 a 19 anos tiveram níveis séricos de CT acima de 200 mg/dL (94).

Maffei e seus colaboradores (76) encontraram uma prevalência de TG aumentados de 4% em meninas e meninos com peso normal e de obesidade de 26,2% e 17,6%, respectivamente. Já Zambon e colaboradores (95) encontraram uma prevalência de hipertrigliceridemia de 15%, hipercolesterolemia de 33% e HDL-c abaixo da normalidade de 52% em crianças e adolescentes obesos.

Moura e colaboradores (96) estudaram em Campinas, SP, 1600 escolares com idades de 7 a 14 anos, identificando níveis médios de CT, TG, LDL-c e HDL-c de 160, 79, 96 e 49 mg/dL, respectivamente. Considerando os valores acima de 170 mg/dl, os autores

encontraram a prevalência de hipercolesterolemia de 35%. Em amostra populacional do município de Florianópolis, em 2001, Giuliano e colaboradores (97) identificaram, em 1053 escolares de 7 a 18 anos, valores médios de CT, TG, LDL-c e HDL-c, respectivamente, de 162, 93, 92 e 53 mg/dL. Nesse estudo, 10% dos indivíduos apresentaram hipercolesterolemia, 22% hipertrigliceridemia, 6% LDL-c elevado e 5% HDL-c baixo.

Urban e colaboradores (98) investigaram os níveis séricos de lipídeos (colesterol total, LDL-c, HDL-c e TG), homocisteína e PCR em 25 crianças com AIJ e 15 crianças saudáveis. Os autores observaram diferença significativa no aumento do CT, LDL-c e TG, e diminuição do HDL-c nos pacientes com AIJ. A homocisteína apresentou significativa correlação com o colesterol total e LDL-c. Em outro estudo com pacientes com AIJ, os autores avaliaram as lipoproteínas plasmáticas e observaram que os TG e VLDL-c estavam significativamente aumentados e o HDL-c estava significativamente diminuído. A dislipoproteinemia estava presente nos pacientes com maior atividade da doença e o longo tempo de atividade da doença parece aumentar os riscos de aterosclerose (99).

3.2.1.5 Hipertensão Arterial Sistêmica

A HAS na infância está associada com a obesidade (100) e a história familiar é um importante preditor para a HAS (101). Em crianças consideradas hipertensas torna-se cada vez mais comum a associação entre os fatores de risco cardiovascular, incluindo sobrepeso, RI e dislipidemia. (102). A HAS também é um dos mais importantes fatores de risco para o desenvolvimento das DCV em crianças (100) e é um contribuidor para as morbidades e mortalidades cardiovasculares (103).

A relação entre RI, HAS e DCV é mais complicada do que a de qualquer um dos componentes que compõem a definição da SM. Há evidências da ligação entre RI e hiperinsulinemia com a HAS. Os pacientes hipertensos são mais resistentes à insulina e hiperinsulinêmicos (104-106) e os parentes normotensos de primeiro grau de pacientes

hipertensos apresentam maior RI e hiperinsulinemia do que indivíduos sem história familiar de HAS (107-109). Contudo, indivíduos resistentes à insulina ou hiperinsulinêmicos são mais suscetíveis a desenvolver HAS, e a HAS é bem reconhecida como um fator de risco para DCV. Se a pressão arterial elevada é um dos critérios para a SM, há pouca dúvida que a associação com outros componentes só pode ser atribuída a concomitante presença da RI ou hiperinsulinemia (110).

Apenas nos últimos 25 anos o problema da HAS recebeu a devida atenção do pediatra. A incorporação dessa medida como parte do exame físico da criança, bem como a publicação de normas para a sua avaliação na infância, possibilitaram a detecção não somente da HAS secundária assintomática previamente não detectada, mas também das elevações discretas da pressão arterial (111).

A hipertensão na infância é definida pela PA sistólica ou diastólica acima ou igual ao percentil 95, quando ajustada para sexo, idade e altura (112, 113). A prevalência da HAS em crianças e adolescentes não é desprezível. Ela varia amplamente nos relatos de diversos autores nacionais e estrangeiros, de 1% a 13%, dependendo, sobretudo, da metodologia aplicada (111).

A presença de HAS na população jovem dos Estados Unidos aumentou nos últimos anos. Jago e colaboradores (114) observaram em 1740 estudantes americanos uma prevalência de 24% de algum tipo de alteração pressórica: aumento da PA sistólica ou diastólica ou pré-hipertensão, o que é elevado se comparado ao achado de 8% do estudo de NHANES (115).

Moura e colaboradores (116) estudaram a prevalência de HAS em crianças brasileiras. Verificaram que 28,6% das crianças com sobrepeso apresentavam PA elevada, valor significativamente mais elevado em relação ao grupo com peso adequado (8,1%, $p < 0,0001$) e ao grupo com risco de sobrepeso (12,1%, $p = 0,016$). A avaliação do estado nutricional pelo IMC detectou sobrepeso e obesidade em 9,3% e 4,5% das

crianças estudadas, respectivamente. Em um outro estudo com crianças italianas, os autores encontraram uma prevalência de HAS de 1% em meninas e 1,9% em meninos com peso normal e de 52,5% e 62,7% em crianças com sobrepeso e obesidade, respectivamente (76).

A inexistência de estudos sobre a HAS em pacientes com AIJ nos faz desconhecer a prevalência na população em geral e em nosso meio.

3.2.2 Fatores de risco para Síndrome Metabólica

3.2.2.1 Glicocorticoide

O glicocorticoide é rotineiramente utilizado como anti-inflamatório e terapia imunossupressora (3). Pode ser usado sistemicamente com diferentes tipos de administração, diferentes doses e períodos de tempo. O glicocorticoide tem efeitos em diversos tipos de células envolvidas no processo inflamatório, inibe muitas repostas pró-inflamatórias das células endoteliais (117). São bem conhecidos os efeitos adversos que a corticoterapia pode causar, tais como retardo no crescimento, HAS, DM2, obesidade, sendo muitos desses efeitos fatores de risco independentes para DCV (3, 118). O principal glicocorticoide fisiológico é o cortisol. A secreção e ação aumentadas do cortisol, mesmo dentro da escala fisiológica, é associada com diversos fatores de risco para a DCV (119, 120). Mas há estudos que relatam que a corticoterapia pode ser um fator cardio-protetor, devido as suas ações anti-inflamatórias e antiproliferativas (121).

Wei e colaboradores (3) estudaram a associação de corticoterapia e fatores de risco cardiovascular em 68.781 pacientes que usavam glicocorticoide e 82.202 pacientes sem uso de glicocorticoide, que estavam hospitalizados por doença cardiovascular entre 1993 a 1996. Os autores observaram que os pacientes que fizeram uso de mais de 7,5

mg de prednisolona por dia durante 1 a 5 anos tiveram um maior risco de DCV, incluindo infarto de miocárdio e acidente vascular cerebral.

No nosso serviço de Reumatologia do HCPA foi estudado o impacto da atividade inflamatória e uso de glicocorticoide nas variáveis nutricionais em pacientes com AIJ. Verificou-se que a dose cumulativa de glicocorticoide não esteve associada de maneira independente com a baixa estatura ou a outras variáveis nutricionais (9). Quando acompanhadas longitudinalmente por 1 ano, a velocidade de crescimento foi associada significativamente com as concentrações séricas de IL-6, mas não com a dose cumulativa de glicocorticoide (122). Essas observações apontam para um papel predominante dos mediadores inflamatórios sobre o crescimento do que a exposição crônica ao glicocorticoide. Fica a interrogação altamente relevante se o mesmo aplica-se à SM e risco cardiovascular.

3.2.2.2 Inflamação

A SM e obesidade são consideradas doenças relacionadas com a inflamação crônica (123, 124). A inflamação é reconhecida como um componente da aterosclerose (123, 125), e recentemente alguns componentes da SM têm sido relatados como marcadores inflamatórios (123).

Esse processo inflamatório pode ser identificado por níveis elevados IL-6, fator de TNF- α e a PCR (46, 113). O TNF- α e a IL-6 agem presumivelmente como mediadores inflamatórios em distúrbios metabólicos e, em crianças estão associados com adiposidade (46). Estas citocinas, em sua grande maioria, estão relacionadas, direta ou indiretamente, a processos que contribuem na aterosclerose, HAS, RI e DM2 e dislipidemias, ou seja, podem representar o elo entre adiposidade, SM e DCV (12, 126).

A PCR é um marcador do processo inflamatório nos indivíduos (127) e tem sido localizada em placas aterogênicas e no infarto do miocárdio (128, 129). Os níveis séricos

de PCR de alta sensibilidade apresentam uma relação direta com a intensidade da obesidade na infância, podendo ser um marcador da aceleração da progressão da aterosclerose (113) e DM2 (130).

A associação da PCR com os adipócitos, insulina, dislipidemia e HAS tem sido mostrada em uma coorte de crianças pré-puberes hípidas (16). Em adolescentes saudáveis a PCR foi associada com resistência à insulina e componentes da SM (5). Ford e colaboradores estudaram a associação entre SM e PCR e observaram que a SM estava associada com elevadas concentrações de PCR. Entre os pacientes com SM 38.4% apresentaram PCR > 3mg/l e 10.3% entre os pacientes sem SM ($p < 0,007$) (53). Em um estudo brasileiro, Oliveira e colaboradores estudaram a proteína C reativa-ultra sensível (PCR-us) e relação com a SM e DCV em jovens obesos e sobrepesos. Eles observaram que a PCR-us estava fortemente associada com a SM e seus componentes ($p < 0,001$) (52).

Lambert e colaboradores (130) observaram uma forte associação entre as concentrações de PCR e IMC e a insulina ($p < 0,001$). A gordura corporal foi o maior determinante da PCR, enquanto a insulina de jejum poderia ter tido um pequeno efeito independente. Eles observaram uma forte associação entre o aumento da PCR e hipertrigliceridemia e baixo HDL-c, que foi independente do IMC e da insulina de jejum, sugerindo que o aumento da PCR contribui para o agravamento do perfil lipídico.

Até o momento, não há estudos associando claramente a presença de atividade inflamatória com desenvolvimento da síndrome metabólica, nem com aterosclerose em crianças com AIJ.

4 JUSTIFICATIVA

A obesidade infanto-juvenil tem aumentado de forma alarmante nas últimas décadas. Este fato é preocupante, já que o excesso de gordura corporal, principalmente a abdominal, está diretamente relacionado com alterações do perfil lipídico, com o aumento da pressão arterial e hiperinsulinemia, considerados fatores de risco para o desenvolvimento de doenças crônicas.

Em adultos, a artrite reumatóide e o lúpus eritematoso sistêmico estão fortemente associados com desenvolvimento de doença aterosclerótica, podendo estar relacionando a medicações utilizadas e à própria doença. Níveis elevados de triglicédeos, colesterol e LDL-c, semelhante ao encontrado nos adultos, estão cada vez mais reconhecidas na infância.

Existem poucas informações sobre a prevalência da obesidade e síndrome metabólica em crianças com artrite idiopática juvenil. Assim, é de fundamental importância identificar a prevalência e os fatores que contribuem para alterações metabólicas em crianças com artrite idiopática juvenil.

5 OBJETIVOS DO ESTUDO

5.1 *Objetivo Geral*

- Avaliar a prevalência da obesidade e da síndrome metabólica em crianças com artrite idiopática juvenil

5.2 *Objetivos Específicos*

- Estudar potenciais fatores de risco para síndrome metabólica em crianças com artrite idiopática juvenil
- Estudar a associação da SM e obesidade com as características clínicas da doença: atividade, subtipo, idade de início e duração da doença
- Estudar a relação da SM e obesidade com a dose cumulativa de glicocorticoide nos pacientes com AIJ

6 REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA

1. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2007 Mar 3;369(9563):767-78.
2. Nicod N, Giusti V, Besse C, Tappy L. Metabolic adaptations to dexamethasone-induced insulin resistance in healthy volunteers. *Obes Res* 2003 May;11(5):625-31.
3. Wei L, MacDonald TM, Walker BR. Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2004 Nov 16;141(10):764-70.
4. Niewerth M, Minden K, Foeldvari I, Ganser G, Zink A. Prevalence of being overweight among children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65(suppl II):449.
5. Steinberger J, Daniels SR, Eckel RH, Hayman L, Lustig RH, McCrindle B, et al. Progress and challenges in metabolic syndrome in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2009 Feb 3;119(4):628-47.
6. Burke V. Obesity in childhood and cardiovascular risk. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2006 Sep;33(9):831-7.
7. Lee YS. Consequences of childhood obesity. *Ann Acad Med Singapore* 2009 Jan;38(1):75-7.
8. Caetano MC, Ortiz TT, Terreri MT, Sarni RO, Silva SG, Souza FI, et al. Inadequate dietary intake of children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis and systemic lupus erythematosus. *J Pediatr (Rio J)* 2009 Oct 28;85(6).

9. Souza L, Xavier R, Machado S, Bredemeier M, Brenol J. Impacto da Atividade Inflamatória e Uso de Glicocorticoide nas Variáveis Nutricionais da Artrite Idiopática Juvenil *Rev Bras Reumatol*2005;45(5):291-300.
10. Daniels SR, Arnett DK, Eckel RH, Gidding SS, Hayman LL, Kumanyika S, et al. Overweight in children and adolescents: pathophysiology, consequences, prevention, and treatment. *Circulation*2005 Apr 19;111(15):1999-2012.
11. Chen W, Berenson GS. Metabolic syndrome: definition and prevalence in children. *J Pediatr (Rio J)*2007 Jan-Feb;83(1):1-2.
12. Cruz ML, Shaibi GQ, Weigensberg MJ, Spruijt-Metz D, Ball GD, Goran MI. Pediatric obesity and insulin resistance: chronic disease risk and implications for treatment and prevention beyond body weight modification. *Annu Rev Nutr*2005;25:435-68.
13. Strufaldi MW, Silva EM, Puccini RF. Metabolic syndrome among prepubertal Brazilian schoolchildren. *Diab Vasc Dis Res*2008 Nov;5(4):291-7.
14. Oliveira CL, Mello MT, Cintra IP, Fisberg M. Obesidade e síndrome metabólica na infância e adolescência. *Rev Nutr Campinas*2004;17(2):237-45.
15. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, 3rd, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*2003 Jan 28;107(3):499-511.
16. Cook DG, Mendall MA, Whincup PH, Carey IM, Ballam L, Morris JE, et al. C-reactive protein concentration in children: relationship to adiposity and other cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis*2000 Mar;149(1):139-50.
17. Weiss R, Caprio S. The metabolic consequences of childhood obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*2005 Sep;19(3):405-19.

18. Sinaiko AR, Steinberger J, Moran A, Prineas RJ, Vessby B, Basu S, et al. Relation of body mass index and insulin resistance to cardiovascular risk factors, inflammatory factors, and oxidative stress during adolescence. *Circulation* 2005 Apr 19;111(15):1985-91.
19. Halle M, Korsten-Reck U, Wolfarth B, Berg A. Low-grade systemic inflammation in overweight children: impact of physical fitness. *Exerc Immunol Rev* 2004;10:66-74.
20. Woo P. Cytokines in juvenile chronic arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1998 May;12(2):219-28.
21. Brenol CV, Monticielo OA, Xavier RM, Brenol JCT. Artrite reumatóide e Aterosclerose. *Rev Assoc Med Bras* 2007; 53(5):465-70.
22. Jordan A, McDonagh JE. Juvenile idiopathic arthritis: the paediatric perspective. *Pediatr Radiol* 2006 Aug;36(8):734-42.
23. 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 Feb;31(2):390-2.
24. Oliveira SKF. *Reumatologia Pediátrica*. 2° ed: Revinter; 2001.
25. Manners PJ, Diepeveen DA. Prevalence of juvenile chronic arthritis in a population of 12-year-old children in urban Australia. *Pediatrics* 1996 Jul;98(1):84-90.
26. Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB. *Textbook of pediatric rheumatology*. 5 ed: Philadelphia: Elsevier; 2005.
27. Szer IS, Kimura Y, Malleson P, Southwood TR. *Arthritis in children and adolescents*: New York: Oxford University Press; 2006.
28. Ou LS, See LC, Wu CJ, Kao CC, Lin YL, Huang JL. Association between serum inflammatory cytokines and disease activity in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol* 2002 Feb;21(1):52-6.
29. Lang BA, Shore A. A review of current concepts on the pathogenesis of juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl* 1990 Mar;21:1-15.

30. Aitman TJ, Palmer RG, Loftus J, Ansell BM, Royston JP, Teale JD, et al. Serum IGF-I levels and growth failure in juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1989 Sep-Oct;7(5):557-61.
31. Ilowite NT. Current treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics* 2002 Jan;109(1):109-15.
32. Hashkes PJ, Laxer RM. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis. *JAMA* 2005 Oct 5;294(13):1671-84.
33. Wallace CA. Current management of juvenile idiopathic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006 Apr;20(2):279-300.
34. Chedeville G, Quartier P, Miranda M, Brauner R, Prieur AM. Improvements in growth parameters in children with juvenile idiopathic arthritis associated with the effect of methotrexate on disease activity. *Joint Bone Spine* 2005 Oct;72(5):392-6.
35. Aggarwal A, Misra R. Methotrexate inhibits interleukin-6 production in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2003 May;23(3):134-7.
36. Arkachaisri T, Lehman TJ. Use of biologics in the treatment of childhood rheumatic diseases. *Curr Rheumatol Rep* 2000 Aug;2(4):330-6.
37. Woo P, Wilkinson N, Prieur AM, Southwood T, Leone V, Livermore P, et al. Open label phase II trial of single, ascending doses of MRA in Caucasian children with severe systemic juvenile idiopathic arthritis: proof of principle of the efficacy of IL-6 receptor blockade in this type of arthritis and demonstration of prolonged clinical improvement. *Arthritis Res Ther* 2005;7(6):R1281-8.
38. Yokota S, Miyamae T, Imagawa T, Iwata N, Katakura S, Mori M, et al. Therapeutic efficacy of humanized recombinant anti-interleukin-6 receptor antibody in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2005 Mar;52(3):818-25.

39. Tynjala P, Lahdenne P, Vahasalo P, Kautiainen H, Honkanen V. Impact of anti-TNF treatment on growth in severe juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006 Aug;65(8):1044-9.
40. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003 Aug;157(8):821-7.
41. de Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Neufeld EJ, Newburger JW, Rifai N. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2004 Oct 19;110(16):2494-7.
42. Ferreira AP, Oliveira CE, Franca NM. Metabolic syndrome and risk factors for cardiovascular disease in obese children: the relationship with insulin resistance (HOMA-IR). *J Pediatr (Rio J)* 2007 Jan-Feb;83(1):21-6.
43. Seo SJ, Lee HY, Lee SW. The prevalence of the metabolic syndrome in Korean children and adolescents: comparisons of the criteria of Cook et al., Cruz and Goran, and ferranti et al. *Yonsei Med J* 2008 Aug 30;49(4):563-72.
44. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001 May 16;285(19):2486-97.
45. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes* 2007 Oct;8(5):299-306.
46. Goodman E, Daniels SR, Morrison JA, Huang B, Dolan LM. Contrasting prevalence of and demographic disparities in the World Health Organization and National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III definitions of metabolic syndrome among adolescents. *J Pediatr* 2004 Oct;145(4):445-51.

47. Braunschweig CL, Gomez S, Liang H, Tomey K, Doerfler B, Wang Y, et al. Obesity and risk factors for the metabolic syndrome among low-income, urban, African American schoolchildren: the rule rather than the exception? *Am J Clin Nutr* 2005 May;81(5):970-5.
48. Cruz ML, Goran MI. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Curr Diab Rep* 2004 Feb;4(1):53-62.
49. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004 Jan;27 Suppl 1:S5-S10.
50. Raitakari OT, Porkka KV, Ronnema T, Knip M, Uhari M, Akerblom HK, et al. The role of insulin in clustering of serum lipids and blood pressure in children and adolescents. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Diabetologia* 1995 Sep;38(9):1042-50.
51. Ridker PM, Wilson PW, Grundy SM. Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk? *Circulation* 2004 Jun 15;109(23):2818-25.
52. Oliveira AC, Oliveira AM, Adan LF, Oliveira NF, Silva AM, Ladeia AM. C-reactive protein and metabolic syndrome in youth: a strong relationship? *Obesity (Silver Spring)* 2008 May;16(5):1094-8.
53. Ford ES, Ajani UA, Mokdad AH. The metabolic syndrome and concentrations of C-reactive protein among U.S. youth. *Diabetes Care* 2005 Apr;28(4):878-81.
54. Ford ES, Li C, Zhao G, Pearson WS, Mokdad AH. Prevalence of the metabolic syndrome among U.S. adolescents using the definition from the International Diabetes Federation. *Diabetes Care* 2008 Mar;31(3):587-9.
55. Johnson WD, Kroon JJ, Greenway FL, Bouchard C, Ryan D, Katzmarzyk PT. Prevalence of risk factors for metabolic syndrome in adolescents: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 2001-2006. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009 Apr;163(4):371-7.

56. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004 Jun 3;350(23):2362-74.
57. Buff CG, Ramos E, Souza FIS, Sarni ROS. Freqüência de síndrome metabólica em crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade. *Rev Paul Pediatr* 2007;25(3):221-6.
58. Souza MS, Leme RB, Franco RR, Romaldini CC, Tumas R, Cardoso AL, et al. Síndrome metabólica em adolescentes com sobrepeso e obesidade. *Rev Paul Pediatr* 2007;25(3):214-20.
59. Rodrigues AN, Perez AJ, Pires JGP, Carletti L, Araújo MTM, Moyses MR, et al. Fatores de risco cardiovasculares, suas associações e presença de síndrome metabólica em adolescentes. *J Pediatr* 2009;85(1):55-60.
60. Lee S, Bacha F, Gungor N, Arslanian S. Comparison of different definitions of pediatric metabolic syndrome: relation to abdominal adiposity, insulin resistance, adiponectin, and inflammatory biomarkers. *J Pediatr* 2008 Feb;152(2):177-84.
61. Shaibi GQ, Goran MI. Examining metabolic syndrome definitions in overweight Hispanic youth: a focus on insulin resistance. *J Pediatr* 2008 Feb;152(2):171-6.
62. Styne DM. Childhood and adolescent obesity. Prevalence and significance. *Pediatr Clin North Am* 2001 Aug;48(4):823-54, vii.
63. Valerio G, D'Amico O, Adinolfi M, Munciguerra A, D'Amico R, Franzese A. Determinants of weight gain in children from 7 to 10 years. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006 May;16(4):272-8.
64. Srinivasan SR, Bao W, Wattigney WA, Berenson GS. Adolescent overweight is associated with adult overweight and related multiple cardiovascular risk factors: the Bogalusa Heart Study. *Metabolism* 1996 Feb;45(2):235-40.

65. World Health Organization. WHO Child Growth Standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age. Methods and development. WHO (nonserial publication): Geneva: WHO; 2006.
66. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA* 2006 Apr 5;295(13):1549-55.
67. Oliveira AM, Cerqueira E, Oliveira AC. Prevalência de sobrepeso e obesidade infantil na cidade de Feira de Santana-BA: detecção na família x diagnóstico clínico. *J Pediatr (Rio J)* 2003;79(4):325-8.
68. Costa RF, Cintra IP, Fisberg M. Prevalência de sobrepeso e obesidade em escolares da cidade de Santos, SP. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006;50(1):60-7.
69. Sotelo YOM, Colugnati FAB, Taddei JAAC. Prevalência de sobrepeso e obesidade entre escolares da rede pública segundo três critérios de diagnóstico antropométrico. *Cad Saúde Pública* 2004;20:233-40.
70. Kavey RE, Allada V, Daniels SR, Hayman LL, McCrindle BW, Newburger JW, et al. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 2006 Dec 12;114(24):2710-38.
71. Ribeiro FFF, Mariosa LS, Ferreira SRG, Zanella MT. Gordura visceral e síndrome metabólica: mais que uma simples associação. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006;50(2):230-38.

72. Picon PX, Leitão CB, Azevedo MJ, Silveiro SP, Gross JL, Canani LH. Medida da cintura e razão cintura/quadril e identificação de situações de risco cardiovascular: estudo multicêntrico em pacientes com diabetes melito tipo 2. *Arq Bras Endocrinol Metab*2007;51(3):443-9.
73. Lerario DDG, Gimeno SG, Franco LJ, M. I, S.R.G. F. Excesso de peso e gordura abdominal para a síndrome metabólica em nipo-brasileiros. *Rev Saúde Pública*2002;36(1):4-11.
74. Molarius A, Seidell JC, Sans S, Tuomilehto J, Kuulasmaa K. Waist and hip circumferences, and waist-hip ratio in 19 populations of the WHO MONICA Project. *Int J Obes Relat Metab Disord*1999 Feb;23(2):116-25.
75. Hirschler V, Aranda C, Calcagno Mde L, Maccalini G, Jadzinsky M. Can waist circumference identify children with the metabolic syndrome? *Arch Pediatr Adolesc Med*2005 Aug;159(8):740-4.
76. Maffeis C, Banzato C, Talamini G. Waist-to-height ratio, a useful index to identify high metabolic risk in overweight children. *J Pediatr*2008 Feb;152(2):207-13.
77. Lee JM, Okumura MJ, Davis MM, Herman WH, Gurney JG. Prevalence and determinants of insulin resistance among U.S. adolescents: a population-based study. *Diabetes Care*2006 Nov;29(11):2427-32.
78. Eyzaguirre F, Mericq V. Insulin resistance markers in children. *Horm Res*2009;71(2):65-74.
79. Forsen T, Eriksson J, Tuomilehto J, Reunanen A, Osmond C, Barker D. The fetal and childhood growth of persons who develop type 2 diabetes. *Ann Intern Med*2000 Aug 1;133(3):176-82.
80. Ten S, Maclaren N. Insulin resistance syndrome in children. *J Clin Endocrinol Metab*2004 Jun;89(6):2526-39.

81. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004 Jun;27(6):1487-95.
82. Invitti C, Gilardini L, Pontiggia B, Morabito F, Mazzilli G, Viberti G. Period prevalence of abnormal glucose tolerance and cardiovascular risk factors among obese children attending an obesity centre in Italy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006 May;16(4):256-62.
83. Gabbay M, Cesarini PR, Dib SA. Diabetes melito do tipo 2 na infância e adolescência: revisão da literatura. *J Pediatr (Rio J)* 2003;79(3):201-8.
84. Thorsdottir I, Gunnarsdottir I, Palsson GI, Johannsson E. Anthropometric predictors of serum fasting insulin in 9- and 15-year-old children and adolescents. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006 May;16(4):263-71.
85. Sinha R, Fisch G, Teague B, Tamborlane WV, Banyas B, Allen K, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med* 2002 Mar 14;346(11):802-10.
86. Malcon C, Achaval M, Komlos F, Partata W, Sauressig M, Ramirez G, et al. GMP protects against quinolinic acid-induced loss of NADPH-diaphorase-positive cells in the rat striatum. *Neurosci Lett* 1997 Apr 11;225(3):145-8.
87. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, 3rd, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1998 Jun 4;338(23):1650-6.
88. McGill HC, Jr., McMahan CA, Zieske AW, Sloop GD, Walcott JV, Troxclair DA, et al. Associations of coronary heart disease risk factors with the intermediate lesion of atherosclerosis in youth. The Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000 Aug;20(8):1998-2004.
89. Berenson GS, Wattigney WA, Tracy RE, Newman WP, 3rd, Srinivasan SR, Webber LS, et al. Atherosclerosis of the aorta and coronary arteries and cardiovascular

risk factors in persons aged 6 to 30 years and studied at necropsy (The Bogalusa Heart Study). *Am J Cardiol*1992 Oct 1;70(9):851-8.

90. Webber LS, Srinivasan SR, Wattigney WA, Berenson GS. Tracking of serum lipids and lipoproteins from childhood to adulthood. The Bogalusa Heart Study. *Am J Epidemiol*1991 May 1;133(9):884-99.

91. Lauer RM, Clarke WR. Use of cholesterol measurements in childhood for the prediction of adult hypercholesterolemia. The Muscatine Study. *JAMA*1990 Dec 19;264(23):3034-8.

92. Lewis GF, Carpentier A, Adeli K, Giacca A. Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Endocr Rev*2002 Apr;23(2):201-29.

93. Al-Shehri SN, Saleh ZA, Salama MM, Hassan YM. Prevalence of hyperlipidemia among Saudi school children in Riyadh. *Ann Saudi Med*2004 Jan-Feb;24(1):6-8.

94. Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD, Johnson CL. Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999-2000. *JAMA*2002 Oct 9;288(14):1728-32.

95. Zambon MP, Antônio MARGM, Mendes RT, Barro AAF. Características clínicas e laboratoriais de crianças e adolescentes obesos. *Rev Paul Pediatr*2007;25(1):27-32.

96. Moura EC, Castro CM, Mellin AS, Figueiredo DB. Perfil lipídico entre escolares de Campinas, Brasil. *Rev Saúde Pública*2000;34(5):499-505.

97. Giuliano ICB, Coutinho MSSA, Freitas SFT, Pires MMS, Zunino JN, Ribeiro RQC. Lípidos séricos em crianças e adolescentes da rede escolar de Florianópolis - Estudo Floripa Saudável 2040. *Arq Bras Cardiol*2005;85(2):85-91.

98. Urban M, Pietrewicz E, Gorska A, Glowinska B. [Lipids and homocysteine level in juvenile idiopathic arthritis]. *Pol Merkur Lekarski*2004 Sep;17(99):235-8.

99. Ilowite NT, Samuel P, Beseler L, Jacobson MS. Dyslipoproteinemia in juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr*1989 May;114(5):823-6.
100. Ostchega Y, Carroll M, Prineas RJ, McDowell MA, Louis T, Tilert T. Trends of elevated blood pressure among children and adolescents: data from the National Health and Nutrition Examination Survey1988-2006. *Am J Hypertens*2009 Jan;22(1):59-67.
101. Havlik RJ, Garrison RJ, Feinleib M, Kannel WB, Castelli WP, McNamara PM. Blood pressure aggregation in families. *Am J Epidemiol*1979 Sep;110(3):304-12.
102. Sorof JM, Lai D, Turner J, Poffenbarger T, Portman RJ. Overweight, ethnicity, and the prevalence of hypertension in school-aged children. *Pediatrics*2004 Mar;113(3 Pt 1):475-82.
103. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet*2008 May 3;371(9623):1513-8.
104. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, Giorico MA, Oleggini M, Graziadei L, et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med*1987 Aug 6;317(6):350-7.
105. Shen DC, Shieh SM, Fuh MM, Wu DA, Chen YD, Reaven GM. Resistance to insulin-stimulated-glucose uptake in patients with hypertension. *J Clin Endocrinol Metab*1988 Mar;66(3):580-3.
106. Swislocki AL, Hoffman BB, Reaven GM. Insulin resistance, glucose intolerance and hyperinsulinemia in patients with hypertension. *Am J Hypertens*1989 Jun;2(6 Pt 1):419-23.
107. Ferrari P, Weidmann P, Shaw S, Giachino D, Riesen W, Allemann Y, et al. Altered insulin sensitivity, hyperinsulinemia, and dyslipidemia in individuals with a hypertensive parent. *Am J Med*1991 Dec;91(6):589-96.
108. Facchini F, Chen YD, Clinkingbeard C, Jeppesen J, Reaven GM. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and dyslipidemia in nonobese individuals with a family history of hypertension. *Am J Hypertens*1992 Oct;5(10):694-9.

109. Allemann Y, Horber FF, Colombo M, Ferrari P, Shaw S, Jaeger P, et al. Insulin sensitivity and body fat distribution in normotensive offspring of hypertensive parents. *Lancet*1993 Feb 6;341(8841):327-31.
110. Reaven GM. The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? *Am J Clin Nutr*2006 Jun;83(6):1237-47.
111. Lima EN. Avaliação de fatores de risco associados com elevação da pressão arterial em crianças e adolescentes *J Pediatr*2004;80(1):1-3.
112. Spiotta RT, Luma GB. Evaluating obesity and cardiovascular risk factors in children and adolescents. *Am Fam Physician*2008 Nov 1;78(9):1052-8.
113. Giuliano ICB, Carmelli B, Pellanda L, Ducan B, Mattos S, Fonseca FH. I Diretriz de prevenção da aterosclerose na infância e na adolescência. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*2005;85(Supl VI).
114. Jago R, Harrell JS, McMurray RG, Edelstein S, El Ghormli L, Bassin S. Prevalence of abnormal lipid and blood pressure values among an ethnically diverse population of eighth-grade adolescents and screening implications. *Pediatrics*2006 Jun;117(6):2065-73.
115. Monzavi R, Dreimane D, Geffner ME, Braun S, Conrad B, Klier M, et al. Improvement in risk factors for metabolic syndrome and insulin resistance in overweight youth who are treated with lifestyle intervention. *Pediatrics*2006 Jun;117(6):e11111-8.
116. Moura AA, Silva MAM, Ferraz MRT, Rivera IR. Prevalência da pressão arterial elevada em escolares e adolescentes de Maceió. *J Pediatr*2004;80(1):35-40.
117. Boumpas DT, Chrousos GP, Wilder RL, Cupps TR, Balow JE. Glucocorticoid therapy for immune-mediated diseases: basic and clinical correlates. *Ann Intern Med*1993 Dec 15;119(12):1198-208.
118. Whitworth JA, Mangos GJ, Kelly JJ. Cushing, cortisol, and cardiovascular disease. *Hypertension*2000 Nov;36(5):912-6.

119. Walker BR, Phillips DI, Noon JP, Panarelli M, Andrew R, Edwards HV, et al. Increased glucocorticoid activity in men with cardiovascular risk factors. *Hypertension*1998 Apr;31(4):891-5.
120. Fraser R, Ingram MC, Anderson NH, Morrison C, Davies E, Connell JM. Cortisol effects on body mass, blood pressure, and cholesterol in the general population. *Hypertension*1999 Jun;33(6):1364-8.
121. Versaci F, Gaspardone A, Tomai F, Ribichini F, Russo P, Proietti I, et al. Immunosuppressive Therapy for the Prevention of Restenosis after Coronary Artery Stent Implantation (IMPRESS Study). *J Am Coll Cardiol*2002 Dec 4;40(11):1935-42.
122. Souza LS, Machado SH, Brenol CV, Brenol JC, Xavier RM. Growth velocity and interleukin 6 concentrations in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*2008 Nov;35(11):2265-71.
123. Festa A, D'Agostino R, Jr., Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation*2000 Jul 4;102(1):42-7.
124. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest*2005 May;115(5):1111-9.
125. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*2002 Mar 5;105(9):1135-43.
126. Lyon CJ, Law RE, Hsueh WA. Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis. *Endocrinology*2003 Jun;144(6):2195-200.
127. III Diretrizes Brasileiras Sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*2001;77(Supl III).

128. Hatanaka K, Li XA, Masuda K, Yutani C, Yamamoto A. Immunohistochemical localization of C-reactive protein-binding sites in human atherosclerotic aortic lesions by a modified streptavidin-biotin-staining method. *Pathol Int*1995 Sep;45(9):635-41.
129. Lagrand WK, Niessen HW, Wolbink GJ, Jaspars LH, Visser CA, Verheugt FW, et al. C-reactive protein colocalizes with complement in human hearts during acute myocardial infarction. *Circulation*1997 Jan 7;95(1):97-103.
130. Lambert M, Delvin EE, Paradis G, O'Loughlin J, Hanley JA, Levy E. C-reactive protein and features of the metabolic syndrome in a population-based sample of children and adolescents. *Clin Chem*2004 Oct;50(10):1762-8.
131. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child*1969 Jun;44(235):291-303.
132. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child*1970 Feb;45(239):13-23.
133. McCarthy HD, Jarrett KV, Crawley HF. The development of waist circumference percentiles in British children aged 5.0-16.9 y. *Eur J Clin Nutr*2001 Oct;55(10):902-7.
134. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*2004 Aug;114(2 Suppl 4th Report):555-76.

7 ARTIGO CIENTÍFICO

Obesity and Metabolic Syndrome in Juvenile Idiopathic Arthritis

Clarisse A Zanette¹; Sandra H. Machado²; João Carlos T. Brenol³ and Ricardo M. Xavier⁴.

1. Nutritionist, student in Medical Sciences Postgraduation Program, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) / Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).
2. Pediatrician, MSc in Pediatrics, HCPA/UFRGS.
3. Associate Professor, MD/PhD, Serviço de Reumatologia, HCPA/UFRGS.
4. Adjunct Professor, MD/PhD, Serviço de Reumatologia, HCPA/UFRGS.

From the Serviço de Reumatologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil.

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

Address for correspondence:

Ricardo M. Xavier, M.D., PhD

Serviço de Reumatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Ramiro Barcelos 2350/ sala 645

Porto Alegre/RS – 90035-003

E-mail: rmaxavier@hcpa.ufrgs.br

ABSTRACT

BACKGROUND: Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the most common chronic rheumatic disease of childhood. Chronic inflammatory conditions, including rheumatoid arthritis and juvenile myositis, have been associated with obesity and the presence of metabolic syndrome. **OBJECTIVE:** To examine the prevalence of obesity and metabolic syndrome in patients with JIA. **METHODS:** This cross-sectional study enrolled 66 patients with JIA. Subtype and disease activity status were evaluated by a pediatric rheumatologist. Obesity was defined by a BMI above the 97th percentile according to the WHO standards. MetS was defined according to NCEP criteria, which considers the presence of three or more of the following: obesity (abdominal obesity), arterial hypertension, high triglycerides level, low HDL level, high fasting glucose level, and insulin resistance. **RESULTS:** Mean age was 10.65 ± 2.79 years, and 43 (65.2%) were female. Prevalences of obesity and MetS were 22.7% and 19.7%, respectively, without difference between disease subtypes. Obesity was associated with duration of disease, abdominal obesity, high blood pressure, insulin resistance and presence of MetS. BMI, waist circumference, fasting insulin serum levels, insulin resistance, triglycerides, low HDL-c level and systolic and diastolic BP showed significant association with MetS ($p < 0.05$). There was no correlation between the presence of MetS and disease activity ($p = 0.433$), subtype of disease ($p = 0.2$), high-sensitivity CRP ($p = 0.329$) and cumulative glucocorticoid dose ($p = 0.97$). **CONCLUSION:** Obesity and MetS were frequent among children and adolescents with JIA, suggesting an increased risk of future cardiovascular complications. Careful evaluation and more studies on appropriate interventions for cardiovascular risk factors are needed.

Key words: juvenile idiopathic arthritis, metabolic syndrome, obesity, glucocorticoid

INTRODUCTION

Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) is the most common childhood chronic rheumatic disease. It represents a heterogeneous group of disorders characterized by chronic inflammatory arthritis. By definition, one or more joints are affected with swelling or limited joint range and pain on movement for at least 6 weeks, with the age at onset being less than 16. Studies in developed countries have reported a prevalence that varies between 16 and 150 per 100 000⁽¹⁾.

Childhood obesity is increasing worldwide and is known to have a significant impact on both physical and psychological health⁽²⁾. Overweight prevalence tripled in U.S. children and adolescents in the past two decades. According to recent estimates, 17.1% of the persons 2 to 19 years of age are overweight⁽³⁾. It is associated with the metabolic syndrome and increased cardiovascular risk, as well as increased morbidity in adulthood⁽⁴⁻⁶⁾.

Metabolic syndrome (MetS) is defined as a clustering of metabolic abnormalities including insulin resistance, abdominal obesity, hyperinsulinemia, hyperglycemia, dyslipidemia and arterial hypertension. It has been suggested to play a significant role in the development of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and cardiovascular disease (CVD)^(7, 8).

Different definitions exist for MetS: the National Cholesterol Education Program (NCEP, or Adult Treatment Panel III [ATPIII]) is the one most commonly used, but it does not include insulin resistance among its definition criteria⁽⁹⁾. At least 3 of the following 5 criteria must be present for the definition of MetS: abdominal obesity, high blood pressure, a low high-density lipoprotein cholesterol (HDL-c) level, high triglycerides level and a high fasting glucose level⁽¹⁰⁾. Recently, the International Diabetes Federation (IDF) published its definition for MetS in children and adolescents. This panel recommends the following criteria: (1) for children 6 years to <10 years old, obesity (defined as \geq 90th percentile of

waist circumference), MetS cannot be diagnosed, but further evaluations should be made if there is a family history of metabolic syndrome, T2DM, dyslipidaemia, CVD, hypertension and/or obesity; (2) for age 10 to <16 years old, obesity (defined as waist circumference \geq 90th percentile), followed by the adult criteria for triglycerides, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), blood pressure, and glucose. For \geq 16 years of age, the panel recommends using the existing IDF criteria for adults⁽¹¹⁾.

For children and adolescents there is no standardisation of the diagnostic criteria for MetS, making it difficult to determine its prevalence^(12, 13). Many studies have shown that the prevalence of the MetS in children and adolescents has increased^(14, 15). It is estimated that 1 million adolescents from the United States meet the ATP III criteria⁽¹⁶⁾. In a sample of adolescents in the United States who were included in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III, conducted between 1988 and 1994, showed that the prevalence rates of the MetS was 4% among adolescents and almost 30% in overweight adolescents⁽¹⁴⁾. These rates increased to 6% and 50%, respectively, in NHANES 1999-2000^(17, 18).

In Brazilian studies, Strufaldi et al. evaluated the prevalence of MetS according to World Health Organization (WHO) and NCEP/ATPIII definitions among 929 prepubertal schoolchildren from São Paulo (6-10 years). The frequencies of MetS-NCEP/ATPIII and MetS-WHO were 9.3% and 1.9% in general, and 25.8% and 5.2% in obese children⁽⁹⁾. Ferreira et al. reported a prevalence of 17.1% in 52 obese children age 7-10 years old. They also recognized that MetS is strongly associated with insulin resistance measured by the homeostasis model assessment insulin resistance (HOMA-ir)⁽¹⁹⁾.

Little has been done to determine the prevalence of obesity in children and adolescents with JIA. The complex medical, physical, and psychosocial difficulties these children encounter may increase their risk of being overweight. Lack of physical activity due to functional limitation and medication with glucocorticoids may accelerate weight

gain⁽²⁾. Our group studied the impact of inflammatory and glucocorticoid use in the nutritional variables in 116 patients with JIA, and we verified that 23.3% of them were overweight, but there was no independent association with the cumulative dose of glucocorticoids⁽²⁰⁾. Nierwerth M et al. studied children and adolescents with JIA and verified that 15% of these patients were classified as overweight and 7% as obese, not showed association with cumulative dose glucocorticoids⁽²⁾. We have found no prevalence studies for MetS in JIA patients. Considering the recent data linking diverse chronic inflammatory states with increased cardiovascular risk, as well as the increasing prevalence of MetS in children, it is relevant to have more information in these patients.

The aim of the present study was to study the presence of obesity and metabolic syndrome in patients with juvenile idiopathic arthritis.

METHODS

STUDY POPULATION

This was a cross-sectional study and was performed at the Pediatric Rheumatology Clinic of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA. Patients with JIA were recruited consecutively between December 2006 and December 2008. They came from two reference centers for treatment of children with rheumatic diseases in the city of Porto Alegre, Brazil. Inclusion criteria were that all children had to be from 6 to 16 years-old and to fulfill the diagnostic criteria for JIA according to the ILAR – *International League of Associations for Rheumatology* 1997⁽²¹⁾. Exclusion criteria were presence of other concomitant diseases and impossibility of performing the anthropometric measures.

The Hospital de Clínicas de Porto Alegre research ethics committee approved the protocol. The parents and/or other adults responsible for these children signed an informed consent statement for participation.

PROCEDURES

After recruitment the patients were submitted to a standardized interview assessing disease characteristics, use of medication, anthropometric measures (weight, height and waist circumference), blood pressure, Tanner stage and biochemistry blood tests.

Disease activity was determined at the baseline assessment and during the follow up by a pediatric rheumatologist, according to Gäre et al⁽²²⁾. The disease was considered: 1) active - when the number of joints affected increased despite the use of drug therapy; 2) stable - when the number of joints affected is stable using drug therapy; 3) remission - no evidence of synovitis and/or extraarticular involvement without drug therapy.

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

Patients were weighted on a Filizola scale, with 10-gram graduation. The weight measurement was made with the patients wearing a standard gown and without shoes, standing upright at the centre of the balance with their arms extended down the sides of the body. Stature was measured with stadiometer; the patients were barefoot, standing with their feet together, heels against the wall, without shoes and the height reading was rounded to the closest 0.5 cm. The waist circumference (WC) measurement was taken midway between the tenth rib and the iliac crest, at the end of a normal expiration, with the patient breathing out gently⁽²³⁾. A non-elastic flexible tape measure was employed with the subject in a standing position⁽²⁴⁾.

Systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) were measured twice with the patient seated and averaged for analysis.

The physical examination included determination of the stage of puberty according to the Tanner criteria^(25, 26).

Baseline blood samples were obtained from subjects while they were fasting (12 hours) for measurement of glucose, insulin, lipids and high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) serum levels.

VARIABLES AND DEFINITION OF THE METABOLIC SYNDROME

Nutritional status was classified by body mass index (BMI) - expressed in Kg/m^2 - against the National Center for Health and Statistics reference curves and according to WHO criteria, which considers adolescents with BMI < 3th percentile as malnourished, \geq 3th and < 85th percentile as normal weight for height; \geq 85th and < 97th percentile as overweight; and \geq 97th percentile as obese⁽²⁷⁾. Central obesity was defined as WC higher than or equal to the 90th percentile^(14, 23).

Hypertension was defined as any blood pressure (systolic and/or diastolic) that was greater than or equal to the 95th percentile for age, height and sex^(28, 29).

Values of fasting plasma glucose \geq 100 mg/dL⁽³⁰⁾, HDL \leq 40 mg/dL, triglycerides \geq 130 mg/dL^(14, 31) and hsCRP $>$ 3.0 mg/L were considered to be abnormal.

MetS was diagnosed according to a modified version of the National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel (NCEP ATP III)⁽¹⁰⁾. The definition of the NCEP ATP III were based on the presence of at least three of the following criteria: obesity (abdominal obesity), arterial hypertension, high triglycerides level, low HDL and high fasting glucose level. Insulin resistance (IR) was determined using the HOMA-IR and calculated according to the following formula: $[\text{glucose (mg/dL)} \times 22.5] / [\text{insulin (mg/dL)}]$. IR was defined as present when HOMA $>$ 3.16⁽³²⁾.

STATISTICAL ANALYSIS

Considering a prevalence as high as 40% of the MetS in obese children⁽³³⁾, a 95% CI (confidence Interval) and an acceptable difference of 11 percentage points for individual features of metabolic syndrome, a minimum of 64 patients with JIA was estimated.

Data analysis employed descriptive statistical (mean, median, standart deviation and interquartil interval) were assessed for continuous variables. To compare the categorical variables the Fisher's Exact Test and chi-square Test, and quantitative variables the t test and Mann-Whitney Test were used.

A significance level of 5% ($p < 0.05$) was adopted for all statistical tests. All the tests were performed using SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) version 16.0.

RESULTS

The demographic, nutritional and clinical characteristics of the patients by subtype of JIA are described in **Table I**. The mean age of participants was 10.65 ± 2.79 years old, and female sex predominated (65.2%). Thirty seven (56%) patients were on Tanner stage I.

The prevalence of obesity ($BMI \geq 97$ th percentile/age and sex) was 22.7% (15 patients), without difference between disease subtypes. Physical and biochemical measures were compared between the obese and non-obese groups, and it was found that obesity was associated with disease duration (median 4.92 (2.1–6.25) in obese vs 2.0 (1.66-5.08) in non-obese, $p < 0.037$), abdominal obesity (100% in obese vs 35.3% in non-obese, $p < 0.001$), arterial hypertension (53.3% vs 21.6%, $p < 0.05$), insulin resistance (60% vs 15.7%, $p < 0.001$) and presence of metabolic syndrome (60% vs 7.8%, $p < 0.001$) (**Table II**).

The most common lipid abnormalities were elevated cholesterol levels, present in 25.7%, decreased HDL levels (19.7%) and increased trygliceride levels (12.1%). Elevated systolic and diastolic blood pressure, decreased insulin sensitivity (HOMA) and increased insulin levels were also common abnormalities in this population (**Table III**).

Metabolic syndrome was present in 19.7% of the JIA patients. The anthropometric and clinical characteristics of our study population with and without the MetS are compared in **Table IV**. BMI, waist circumference, fasting insulin serum levels, triglycerides, low HDL-c level, systolic and diastolic BP and insulin resistance (HOMA-ir) showed significant association with MetS ($p < 0.05$), as expected since these are criteria for the syndrome. There was no association of disease activity, high-sensitivity CRP and cumulative glucocorticoid dose with MetS, although the median of the CRP levels tended to be higher and of the glucocorticoid dose tended to be lower in patients with MetS.

DISCUSSION

The present study assessed obesity and metabolic syndrome in patients with JIA, and attempted to identify the risk factors that could be involved, with special attention to disease activity and the cumulative dose of glucocorticoids. To our knowledge this is the first study evaluating these important aspects in JIA.

The increasing prevalence of obesity among children and adolescents in recent decades might have affected trends in risk for CVD⁽³⁴⁾. Obesity, especially abdominal, and insulin resistance, is directly related both clinically and epidemiologically to the development of the MetS and CVD⁽⁵⁾.

We found a prevalence of about 18% of overweight and 23% of obesity in JIA patients. In another recent study conducted in Brazil (São Paulo) with 48 JIA patients, the authors observed a prevalence of obesity of 16.7%⁽³⁵⁾. Niewerth M et al., analyzing data

from a large sample (n=2778) of German JIA patients, found a similar overweight (15%), but much lower obesity (7%) prevalences, both of which were found to be similar to their national references⁽²⁾.

This study did not include a control group for comparison of the obesity prevalences. However, Pesquisa de Orçamentos Familiares - POF, conducted by the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE), which is the national institute responsible for official demographic surveys, obesity prevalences of 3.1% among boys and 2.9% among girls were described in a random sample of 565 households from the Southern region of Brazil, using the WHO criteria⁽³⁶⁾. Therefore, compared with a large population of children from the same geographic area and using the same criteria of classification, obesity was found to be almost 8-fold higher in our JIA population.

Obesity is a frequent complication of chronic inflammatory disease in adults and children, and has been traditionally attributed to the inactivity imposed by the disease process and to the effects of chronic glucocorticoid use⁽³⁷⁾. In our study, Obesity was associated with disease duration, but there was no correlation with cumulative glucocorticoid dose or disease activity. Physical activity was not specifically evaluated in this study, but lack of association with disease activity suggests that it might not be the main underlying cause of obesity in these children. Moreover, obesity was not associated with cumulative glucocorticoid exposure. In the large German study, patients with JIA on glucocorticoid, particularly children on high-dose glucocorticoid, were significantly more often classified as overweight ($p < 0.04$), but this association was not maintained after logistic regression analysis⁽²⁾. Thus, other potential causes, such as altered food preferences and metabolic rate changes, will need to be investigated in the future to better explain the excess prevalence of obesity in these children.

There are few studies that have evaluated metabolic syndrome in healthy children and adolescents, and none in JIA. Different methodologies were used and the prevalence

of the metabolic syndrome among children and adolescents varies according to definitions, criteria, age groups and type of population evaluated⁽⁹⁾. Data from several epidemiological Brazilian studies have found prevalences of metabolic syndrome varying widely from 1.3% to 9.3% in non-obese and between 17.3 to 42.3% in obese children and adolescents^(9, 19, 38, 39).

In the present study, the frequency of MetS in JIA using NCEP/ATPIII definition was 19.7%, being more frequent in obese patients (60%). Importantly, almost 25% of the overweight patients already fulfilled metabolic syndrome criteria. Patients with the polyarticular subtype had the highest prevalence of MetS (30%), but it did not achieve statistical significance, perhaps due to the small sample size for this analysis. Concerning other potential risk factors evaluated, we did not find any trend for disease activity status and duration of disease. Fifty-one (51%) of the JIA patients were in use of systemic glucocorticoid, and there was no correlation between the cumulative dose of glucocorticoid and MetS.

Coyle K et al. have recently evaluated metabolic abnormalities and cardiovascular risk factors in a small sample of children with myositis⁽⁴⁰⁾. Using slightly different criteria for MetS, they observed a prevalence of 24% (4/17 patients), similar to our observation, and 53% fulfilled at least 2 criteria. They concluded that metabolic abnormalities were common in this cohort of children with severe juvenile myositis. They also did not observe correlations between prednisone dose and any metabolic variables, but duration of prednisone use was inversely correlated with BMI and HDL level. In a recent cross-sectional study with rheumatoid arthritis (RA) in adults, the authors also found no association between long-term glucocorticoid use and presence of the MetS. They hypothesize that the components of the MetS may already be extensively modified by other processes in RA (including chronic inflammation and treatments other than glucocorticoids), leaving a small margin for additive effects of glucocorticoids⁽⁴¹⁾.

Insulin resistance is a common feature of childhood obesity and is considered to be an important link between adiposity and the associated risk of T2DM and CVD. Insulin resistance is also a key component of the metabolic syndrome, and its prevalence in the paediatric population is increasing, particularly among obese children and adolescents^(42, 43). Increased prevalence of insulin resistance has been previously reported in juvenile dermatomyositis⁽⁴⁴⁾, rheumatoid arthritis⁽⁴⁵⁾, adult⁽⁴⁵⁾ and pediatric SLE⁽⁴⁶⁾, indicating that chronic inflammatory conditions are associated with insulin resistance and obesity⁽⁴⁵⁾.

In our study, insulin resistance (HOMA-ir) was observed in almost 26% of the patients, and the observed risk factors included age and presence of obesity. It was not associated with glucocorticoid, sex and CRP levels, but there was an association with Tanner II stage ($p=0.004$). This last observation is in agreement with several studies that have demonstrated that insulin sensitivity decreases at the onset of puberty and recovers by the end of the maturation process^(47, 48). These physiologic changes may confound results of studies in this age group and must be considered when interpreting their results.

Possible limitations to this study include the fact that this was a referral population to a tertiary care center, probably representing a more severe spectrum of the disease, and therefore the prevalence of metabolic abnormalities reported might have been overestimated. Lack of a control group of age and sex-matched healthy children from the same geographic and socioeconomic status also might limit the interpretation concerning the relative prevalence of obesity and metabolic syndrome in JIA. However, well conducted demographic surveys with several populations of Brazilian children provide reliable epidemiologic data for comparison, demonstrating the excessive frequencies of the metabolic abnormalities evaluated in the present study. Medications other than glucocorticoid were not analyzed and could be potential confounders of our results. For instance, antimalarials are commonly used in JIA and a protective effect against dyslipidemia and abnormal glucose metabolism has been described^(49, 50). In this case, the

observed frequencies would in fact be underestimates of the true values. Finally, the method used to evaluate disease activity was developed by EULAR in 1983⁽²²⁾ and present very few categories, which could not have reflected the full range of disease states, possibly dampening smaller associations with the metabolic changes observed. Recently efforts to validate better methods for evaluation of disease activity have been made, but there is still no consensus.

In conclusion, the results showed high frequencies of obesity and metabolic syndrome in JIA patients. The use of glucocorticoid was not independently associated with these metabolic abnormalities, including insulin resistance. These observations point to an increased risk of future cardiovascular disease, since the atherosclerotic process begins in childhood. These findings raise two important issues that need to be addressed in future studies: first, the physiopathologic mechanisms involved in the development of these abnormalities in JIA, and secondly, how to best approach the CV risk factors in these children in order to prevent future atherosclerotic complications.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank Ilóite Scheibel, Charles Kohen, Rafael Chakr, Rodrigo Bortoli e Penélope Palominos for their invaluable help.

REFERENCES

1. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2007 Mar 3;369(9563):767-78.
2. Niewerth M, Minden K, Foeldvari I, Ganser G, Zink A. Prevalence of being overweight among children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis [abstract]. *Ann Rheum Dis* 2006;65(suppl 2):449.
3. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA* 2006 Apr 5;295(13):1549-55.
4. Burke V. Obesity in childhood and cardiovascular risk. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2006 Sep;33(9):831-7.
5. Steinberger J, Daniels SR, Eckel RH, Hayman L, Lustig RH, McCrindle B, et al. Progress and challenges in metabolic syndrome in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2009 Feb 3;119(4):628-47.
6. Lee YS. Consequences of childhood obesity. *Ann Acad Med Singapore* 2009 Jan;38(1):75-7.
7. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988 Dec;37(12):1595-607.
8. Seo SJ, Lee HY, Lee SW. The prevalence of the metabolic syndrome in Korean children and adolescents: comparisons of the criteria of Cook et al., Cruz and Goran, and ferranti et al. *Yonsei Med J* 2008 Aug 30;49(4):563-72.

9. Strufaldi MW, Silva EM, Puccini RF. Metabolic syndrome among prepubertal Brazilian schoolchildren. *Diab Vasc Dis Res*2008 Nov;5(4):291-7.
10. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*2001 May 16;285(19):2486-97.
11. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes*2007 Oct;8(5):299-306.
12. Jones KL. The dilemma of the metabolic syndrome in children and adolescents: disease or distraction? *Pediatr Diabetes*2006 Dec;7(6):311-21.
13. Jolliffe CJ, Janssen I. Development of age-specific adolescent metabolic syndrome criteria that are linked to the Adult Treatment Panel III and International Diabetes Federation criteria. *J Am Coll Cardiol*2007 Feb 27;49(8):891-8.
14. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med*2003 Aug;157(8):821-7.
15. Cruz ML, Goran MI. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Curr Diab Rep*2004 Feb;4(1):53-62.
16. Daniels SR, Arnett DK, Eckel RH, Gidding SS, Hayman LL, Kumanyika S, et al. Overweight in children and adolescents: pathophysiology, consequences, prevention, and treatment. *Circulation*2005 Apr 19;111(15):1999-2012.
17. Duncan GE, Li SM, Zhou XH. Prevalence and trends of a metabolic syndrome phenotype among u.s. Adolescents, 1999-2000. *Diabetes Care*2004 Oct;27(10):2438-43.
18. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med*2004 Jun 3;350(23):2362-74.

19. Ferreira AP, Oliveira CE, Franca NM. Metabolic syndrome and risk factors for cardiovascular disease in obese children: the relationship with insulin resistance (HOMA-IR). *J Pediatr (Rio J)*2007 Jan-Feb;83(1):21-6.
20. Souza L, Xavier R, Machado S, Bredemeier M, Brenol J. Impacto da Atividade Inflamatória e Uso de Glicocorticóide nas Variáveis Nutricionais da Artrite Idiopática Juvenil *Rev Bras Reumatol*2005;45(5):291-300.
21. 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 Feb;31(2):390-2.
22. Gare BA, Fasth A. The natural history of juvenile chronic arthritis: a population based cohort study. I. Onset and disease process. *J Rheumatol*1995 Feb;22(2):295-307.
23. McCarthy HD, Jarrett KV, Crawley HF. The development of waist circumference percentiles in British children aged 5.0-16.9 y. *Eur J Clin Nutr*2001 Oct;55(10):902-7.
24. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser*1995;854:1-452.
25. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child*1969 Jun;44(235):291-303.
26. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child*1970 Feb;45(239):13-23.
27. World Health Organization. WHO Child Growth Standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age. Methods and development. WHO (nonserial publication): Geneva: WHO; 2006.
28. Update on the 1987 Task Force Report on High Blood Pressure in Children and Adolescents: a working group report from the National High Blood Pressure Education Program. National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents. *Pediatrics*1996 Oct;98(4 Pt 1):649-58.

29. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004 Aug;114(2 Suppl 4th Report):555-76.
30. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004 Jan;27 Suppl 1:S5-S10.
31. Giuliano ICB, Carmelli B, Pellanda L, Ducan B, Mattos S, Fonseca FH. I Diretriz de prevenção da aterosclerose na infância e na adolescência. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2005;85(Supl VI).
32. 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 Apr;115(4):e500-3.
33. Souza MS, Leme RB, Franco RR, Romaldini CC, Tumas R, Cardoso AL, et al. Síndrome metabólica em adolescentes com sobrepeso e obesidade. *Rev Paul Pediatr* 2007;25(3):214-20.
34. Ford ES, Mokdad AH, Ajani UA. Trends in risk factors for cardiovascular disease among children and adolescents in the United States. *Pediatrics* 2004 Dec;114(6):1534-44.
35. Caetano MC, Ortiz TT, Terreri MT, Sarni RO, Silva SG, Souza FI, et al. Inadequate dietary intake of children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis and systemic lupus erythematosus. *J Pediatr (Rio J)* 2009 Oct 28;85(6).
36. IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística). Pesquisa de Orçamentos Familiares. www.ibge.gov.br; 2002-2003 [cited 2009 26/oct].
37. Kavey RE, Allada V, Daniels SR, Hayman LL, McCrindle BW, Newburger JW, et al. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing,

and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 2006 Dec 12;114(24):2710-38.

38. Rodrigues AN, Perez AJ, Pires JGP, Carletti L, Araújo MTM, Moyses MR, et al. Fatores de risco cardiovasculares, suas associações e presença de síndrome metabólica em adolescentes. *J Pediatr* 2009;85(1):55-60.

39. Buff CG, Ramos E, Souza FIS, Sarni ROS. Frequência de síndrome metabólica em crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade. *Rev Paul Pediatr* 2007;25(3):221-6.

40. Coyle K, Rother KI, Weise M, Ahmed A, Miller FW, Rider LG. Metabolic abnormalities and cardiovascular risk factors in children with myositis. *J Pediatr* 2009 Dec;155(6):882-7.

41. Toms TE, Panoulas VF, Douglas KM, Griffiths HR, Kitas GD. Lack of association between glucocorticoid use and presence of the metabolic syndrome in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther* 2008;10(6):R145.

42. Chiarelli F, Marcovecchio ML. Insulin resistance and obesity in childhood. *Eur J Endocrinol* 2008 Dec;159 Suppl 1:S67-74.

43. Cruz ML, Weigensberg MJ, Huang TT, Ball G, Shaibi GQ, Goran MI. The metabolic syndrome in overweight Hispanic youth and the role of insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 Jan;89(1):108-13.

44. Huemer C, Kitson H, Malleson PN, Sanderson S, Huemer M, Cabral DA, et al. Lipodystrophy in patients with juvenile dermatomyositis--evaluation of clinical and metabolic abnormalities. *J Rheumatol* 2001 Mar;28(3):610-5.

45. Escarcega RO, Garcia-Carrasco M, Fuentes-Alexandro S, Jara LJ, Rojas-Rodriguez J, Escobar-Linares LE, et al. Insulin resistance, chronic inflammatory state and

the link with systemic lupus erythematosus-related coronary disease. *Autoimmun Rev* 2006 Nov;6(1):48-53.

46. Sandborg C, Ardoin SP, Schanberg L. Therapy Insight: cardiovascular disease in pediatric systemic lupus erythematosus. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008 May;4(5):258-65.

47. Goran MI, Gower BA. Longitudinal study on pubertal insulin resistance. *Diabetes* 2001 Nov;50(11):2444-50.

48. Moran A, Jacobs DR, Jr., Steinberger J, Hong CP, Prineas R, Luepker R, et al. Insulin resistance during puberty: results from clamp studies in 357 children. *Diabetes* 1999 Oct;48(10):2039-44.

49. Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB, Yuen K, Hallett D, Bruce IN. The cholesterol lowering effect of antimalarial drugs is enhanced in patients with lupus taking corticosteroid drugs. *J Rheumatol* 1999 Feb;26(2):325-30.

50. Wasko MC, Hubert HB, Lingala VB, Elliott JR, Luggen ME, Fries JF, et al. Hydroxychloroquine and risk of diabetes in patients with rheumatoid arthritis. *JAMA* 2007 Jul 11;298(2):187-93.

Table I. Demographic, nutritional and clinical characteristics of patients by disease subtype of JIA

Characteristics	Oligoarthritis n = 29	Polyarticular n = 30	Systemic n = 5	Enthesitis- related arthritis n = 2	Total n = 66
Female — n (%)	22 (75.9)	19 (63.3)	2 (40)	0	43 (65.2)
Age, yrs, mean (SD)*	9.75 (2.85)	11.5 (2.65)	11.28 (2.1)	9.67 (2.71)	10.65 (2.79)
Race - White — n (%)	20 (68.9)	25 (83.3)	4 (80)	2 (100)	51 (77.3)
Duration of disease, yrs, median (25 th – 75 th)**	2.58 (1.79 – 6.25)	3.13 (2.23 – 4.54)	6.92 (3.63 – 8.88)	4.1 (1.17 – 7)	3.17 (2.1 – 5.87)
Active disease — n (%)	14 (48.3)	16 (53.3)	2 (40)	1 (50)	33 (50)
Cumulative dose of glucocorticoids, mg, median (25 th – 75 th)**	0 (0 – 579.3)	1050 (0 – 2077.5)	0 (0 – 4206.4)	50 (0 – 100)	60 (0 – 1649.4)
BMI Percentile					
BMI ≥3 – <85 (normal) — n (%)	12 (41.4)	13 (43.3)	2 (40)	1 (50)	28 (42.4)
BMI ≥ 85 – 97 (overweight) — n (%)	4 (13.8)	6 (20)	2 (40)	0	12 (18.2)
BMI ≥97 (obesity) — n (%)	8 (27.6)	5 (16.7)	1 (20)	1 (50)	15 (22.7)
Tanner Stage — n (%)					
I	19 (65.5)	13 (43.3)	4 (80)	1 (50)	37 (56.1)
II	4 (13.8)	11 (36.6)	1 (20)	0	16 (24.2)
III	3 (10.3)	4 (13.3)	0	0	7 (10.6)
IV	2 (6.9)	2 (6.7)	0	0	4 (6.1)
V	1 (3.4)	0	0	0	1 (1.5)

BMI= Body Mass Index; *SD= standard deviation scores; ** interquartile interval 25% – 75%

Table II. Physical and biochemical characteristics and prevalence of MetS in non obese and obese patients with JIA

	Non obese (n= 51)		p value
	Obese (n= 15)		
	BMI < 97h	BMI ≥ 97th	
	n (%)	n (%)	
Age, yrs, mean (SD) *	10.59 (3.01)	10.87 (1.91)	0.74 °
Sex			0.274 ¹
Female	35 (68.62)	8 (53.3)	
Male	16 (31.37)	7 (46.7)	
Active disease			0.102 ¹
Active disease	22(43.1)	11 (73.3)	
Stable	16 (31.4)	3 (20)	
Remission	13 (25.5)	1 (6.7)	
Duration of disease, yrs, median (25 th – 75 th)**	3 (1.66 – 5.08)	4.92 (2.1 – 6.25)	0.037 ³ †
Abdominal Obesity	18 (35.3)	15 (100)	p<0.001 ² †
High Glucose Level	1 (2)	0	1 ²
High Triglycerides Levels	4 (7.8)	11 (73.3)	0.071 ²
Low HDL-c Level	7 (13.7)	6 (40)	0.058 ²
High Blood Pressure	11 (21.6)	8 (53.3)	0.025 ² †
High HOMA	8 (15.7)	9 (60)	p<0.001 ² †
hsCRP, median (25 th – 75 th) **	2.1 (0.42 – 11)	6.4 (1.37 – 27.6)	0.084 ³
Cumulative dose of glucocorticoids, mg, median (25 th – 75 th)**	75 (0 – 1410)	0 (0 – 2075)	0.864 ³
Metabolic Syndrome	4 (7.8)	9 (60)	p<0.001 ² †

BMI= Body Mass Index; HDL-c= high-density lipoprotein cholesterol; HOMA= Homeostasis Model Assessment; hsCRP= high-sensitivity C-reactive protein

* SD= Standard deviation scores; ** Interquartile interval 25% – 75%;

° T-Test; ¹ Chi Square Test; ² Fisher's Exact Test; ³ Mann Whitney U Test; † p<0,05

Table III. Prevalence of abnormal evaluations in 66 patients with JIA

Variable	Median (25% – 75%)	% abnormal *
Waist circumference (WC)	65.1 (57.2 – 76.75)	50
Systolic blood pressure (SBP)	110 (100 – 117)	22.7
Diastolic blood pressure (DBP)	67.5 (60 – 70)	16.7
High-density lipoprotein cholesterol (HDL-c)	48 (41.75 – 60)	19.7
Triglycerides (TG)	64.5 (51 – 95.5)	12.1
Glucose	85 (80.75 – 88)	1.5
Homeostasis model assessment (HOMA)	1.88 (1.17 – 3.38)	25.7
Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-c)	84 (68.2 – 103.5)	7.6
Cholesterol	148 (130.75 – 172.5)	25.7
High-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP)	2.4 (0.71 – 11.82)	46.9
Insulin	7.23 (4.34 – 11.9)	15.2

* abnormal: WC \geq 90th; SBP and DBP \geq 95th, HDL-c \leq 40mg/dL; TG \geq 130 mg/dL; Glucose \geq 100 mg/dL; HOMA \geq 3,16; LDL-c \geq 130 mg/dL; cholesterol \geq 170 mg/dL; hs-CRP \geq 3 mg/L, insulin \geq 15 uU/mL

Table IV Baseline anthropometric, clinical, and metabolic characteristics in patients with and without metabolic syndrome

	MetS-YES	MetS-NO	
	(n=13)	(n=53)	p value
Age, yrs, mean (SD)*	11.04 (1.85)	10.56 (2.98)	0.577 ¹
Sex – n (%)			
female	9 (69.2)	34 (64.2)	1 ²
male	4 (30.76)	19 (35.85)	0.433 ²
BMI (Kg/m²), mean (SD)*	24.64 (4.04)	17.94 (3.83)	<0.001 ² †
Disease Activity – n (%)			0.433 ²
Active disease	7 (53.85)	26 (49,1)	
Stable	2 (15.4)	17 (32.1)	
Remission	4 (30.8)	10 (18.9)	
Duration of disease, yrs, median (25 th – 75 th)**	3.58 (2.92 – 5.8)	3 (1.83 – 5.86)	0.233 ³
hs-CRP (mg/L), median (25 th – 75 th) **	4.1 (1.13 – 8.1)	2.1 (0.44 – 15.3)	0.329 ³
Cumulative dose of glucocorticoids, mg, median (25 th – 75 th)**	0 (0 – 2902.5)	75 (0 – 1386.3)	0.97 ³
Waist circumference (m), mean (SD)	0.84 (0.11)	0.65 (0.12)	<0.001 ¹ †
Glucose (mg/dL), mean (SD)	83.8 (4.74)	84.91 (6.92)	0.578 ¹
Triglycerides (md/dL), median (25 th – 75 th) **	132 (69 – 208.5)	60 (47 – 83.5)	<0.001 ³ †
HDL-c (mg/dL), mean (SD)	44.1 (15.7)	52.99 (12.62)	0.033 ¹ †
Systolic blood pressure (mmHg), mean (SD) *	119.23 (14.41)	104.21 (11.76)	<0.001 ¹ †
Diastolic blood pressure (mmHg), mean (SD) *	70.7 (9.3)	64.28 (10.48)	0.048 ¹ †
HOMA, median (25 th – 75 th) **	3.55 (1.8 – 21.5)	1.7 (1.1 – 2.5)	0.003 ³ †
Insulin (uU/mL), median (25 th – 75 th) **	13.91 (6.6 – 21.5)	6.35 (3.9 – 9.9)	0.004 ³ †
Cholesterol (mg/dL), mean (SD) *	162.4 (29.9)	153.1 (34.98)	0.382 ¹
LDL-c (mg/dL), mean (SD) *	90.42 (24.25)	86.73 (27.74)	0.662 ¹

BMI= Body Mass Index; hsCRP= high-sensitivity C-reactive protein; HDL-c= high-density lipoprotein cholesterol; HOMA= Homeostasis Model Assessment; LDL= Low-density lipoprotein cholesterol

* SD= Standard deviation scores; ** Interquartile interval 25% – 75%; ¹ T-Test; ² Fisher's Exact Test; ³ Mann Whitney U Test; † p<0,05

CONCLUSÕES

Neste estudo, com uma população de pacientes com AIJ, os resultados obtidos permitiram as seguintes conclusões:

1. A prevalência de obesidade e síndrome metabólica em paciente com AIJ foi de 22,7% e 19,7%, respectivamente.
2. A prevalência de síndrome metabólica em crianças obesas foi de 60%.
3. A prevalência de síndrome metabólica em crianças não obesas foi de 7,8%.
4. Pacientes sem obesidade apresentaram 7,8% de síndrome metabólica.
5. Obesidade mostrou associação com as seguintes variáveis: tempo de duração da doença, obesidade abdominal, pressão arterial elevada, resistência à insulina, HDL-c baixo e com a síndrome metabólica.
6. Não houve diferença estatisticamente significativa entre atividade da doença e grupos com e sem obesidade.
7. A Síndrome metabólica mostrou associação com as seguintes variáveis: IMC, obesidade abdominal, triglicérides, HDL-c, pressão arterial sistólica e diastólica, resistência à insulina e insulina.
8. Não houve diferença estatisticamente significativa entre dosagem cumulativa de glicocorticoide e grupos com e sem síndrome metabólica.
9. Não houve diferença estatisticamente significativa entre atividade da doença e tempo de duração da doença com a síndrome metabólica.
10. Não houve diferença estatisticamente significativa entre dosagem cumulativa de glicocorticoide e grupos com e sem obesidade.

8 APÊNDICES

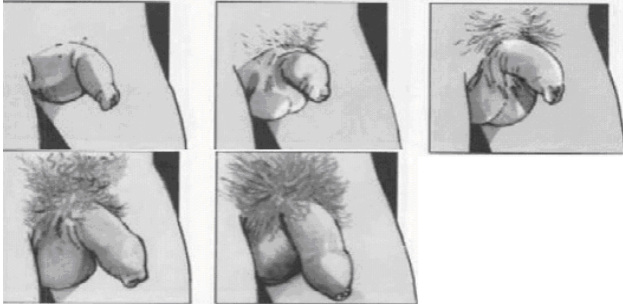
8.1 APÊNDICE I – Característica do adolescente de acordo com o sexo e o estágio de maturação sexual de Tanner

Sexo masculino		Pêlos pubianos (P)	Genitália (G)
Estágio I	Nenhum		Característica infantil sem alteração
Estágio II	Presença de pêlos finos e claros		Aumento de pênis, pequeno ou ausente, aumento inicial do volume testicular
Estágio III	Púbis coberto		Crescimento peniano em comprimento; maior crescimento dos testículos e do escroto
Estágio IV	Tipo adulto: sem extensão para as coxas		Crescimento peniano principalmente no diâmetro
Estágio V	Tipo adulto: com extensão para as coxas		Desenvolvimento completo da genitália
Sexo feminino		Pêlos pubianos (P)	Mamas (M)
Estágio I	Ausentes		Sem modificação da fase infantil
Estágio II	Pequenas quantidades: longos, finos e lisos		Brotos mamários; elevação da aréola e distribuídos ao longo dos grandes lábios papilas formando uma pequena saliência
Estágio III	Aumento de quantidade e espessura, mais escuros e encaracolados		Maior aumento da mama e da aréola, mas sem separação dos contornos
Estágio IV	Pêlos de tipo adulto: cobrindo mais densamente a região púbica, sem atingir as coxas		Maior crescimento da mama e da aréola, havendo separação dos contornos
Estágio V	Pilosidade pubiana igual à do adulto, invadindo a parte interna das coxas		Mamas com aspecto adulto, o contorno areolar é incorporado novamente ao contorno da mama

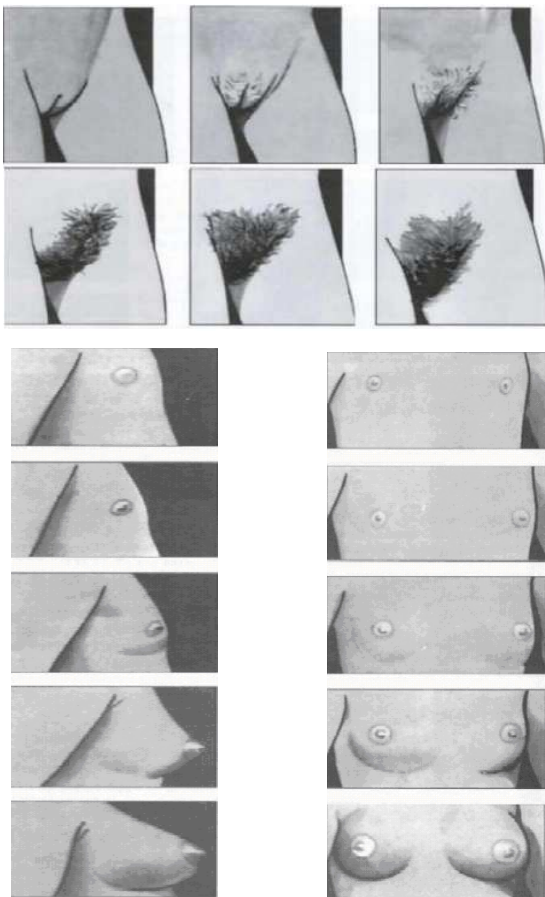
Fonte: (131,132)

8.2 APÊNDICE II – Avaliação Puberal para determinação dos estágios de Tanner

MENINOS



MENINAS



8.3 APÊNDICE III – Valores e Percentis da circunferência da cintura por sexo e idade

		PERCENTIL							
SEXO	IDADE	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	
meninos	5+	46.8	47.7	49.3	51.3	53.5	55.6	57.0	
	6+	47.2	48.2	50.7	52.2	54.6	57.1	58.7	
	7+	47.9	48.9	50.9	53.2	56.1	58.8	60.7	
	8+	48.7	49.9	52.1	54.7	57.8	60.9	62.9	
	9+	49.7	51.0	53.4	56.4	59.7	63.2	65.4	
	10+	50.8	52.3	55.0	58.2	61.9	65.6	67.9	
	11+	51.9	53.6	56.6	60.2	64.1	67.9	70.4	
	12+	53.1	55.0	58.4	62.3	66.4	70.4	72.0	
	13+	54.8	56.9	60.4	64.6	69.0	73.1	75.7	
	14+	56.9	59.2	62.6	67.0	71.6	76.1	78.9	
	15+	59.0	61.1	64.8	69.3	74.2	70.0	82.0	
	16+	61.2	63.3	67.0	71.6	76.7	81.9	85.2	
	meninas	5+	54.4	46.3	48.1	50.3	52.8	55.4	57.2
		6+	46.3	47.3	49.2	51.5	54.2	57.0	58.9
		7+	47.4	48.4	50.3	53.8	55.6	58.7	60.8
		8+	48.5	49.6	51.5	54.1	57.1	60.4	62.7
9+		49.5	50.6	52.7	55.3	58.5	62.0	64.5	
10+		50.7	51.8	53.9	56.7	60.0	63.6	66.2	
11+		52.0	53.2	55.4	58.2	61.6	65.4	68.1	
12+		53.6	54.8	57.1	60.0	63.5	67.3	70.5	
13+		55.2	56.4	58.7	61.7	65.3	69.1	71.8	
14+		56.5	57.8	60.2	63.2	66.8	70.6	73.2	
15+	57.6	58.9	61.3	64.4	67.9	71.7	74.3		
16+	58.4	59.8	62.2	65.3	68.8	72.6	75.1		

Fonte: (133)

8.4 APÊNDICE IV – Tabela para diagnóstico da pressão arterial

Meninos

Age, y	BP Percentile	SBP, mm Hg							DBP, mm Hg						
		Percentile of Height							Percentile of Height						
		5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th
1	50th	80	81	83	85	87	88	89	34	35	36	37	38	39	39
	90th	94	95	97	99	100	102	103	49	50	51	52	53	53	54
	95th	98	99	101	103	104	106	106	54	54	55	56	57	58	58
	99th	105	106	108	110	112	113	114	61	62	63	64	65	66	66
2	50th	84	85	87	88	90	92	92	39	40	41	42	43	44	44
	90th	97	99	100	102	104	105	106	54	55	56	57	58	58	59
	95th	101	102	104	106	108	109	110	59	59	60	61	62	63	63
	99th	109	110	111	113	115	117	117	66	67	68	69	70	71	71
3	50th	86	87	89	91	93	94	95	44	44	45	46	47	48	48
	90th	100	101	103	105	107	108	109	59	59	60	61	62	63	63
	95th	104	105	107	109	110	112	113	63	63	64	65	66	67	67
	99th	111	112	114	116	118	119	120	71	71	72	73	74	75	75
4	50th	88	89	91	93	95	96	97	47	48	49	50	51	51	52
	90th	102	103	105	107	109	110	111	62	63	64	65	66	66	67
	95th	106	107	109	111	112	114	115	66	67	68	69	70	71	71
	99th	113	114	116	118	120	121	122	74	75	76	77	78	78	79
5	50th	90	91	93	95	96	98	98	50	51	52	53	54	55	55
	90th	104	105	106	108	110	111	112	65	66	67	68	69	69	70
	95th	108	109	110	112	114	115	116	69	70	71	72	73	74	74
	99th	115	116	118	120	121	123	123	77	78	79	80	81	81	82
6	50th	91	92	94	96	98	99	100	53	53	54	55	56	57	57
	90th	105	106	108	110	111	113	113	68	68	69	70	71	72	72
	95th	109	110	112	114	115	117	117	72	72	73	74	75	76	76
	99th	116	117	119	121	123	124	125	80	80	81	82	83	84	84
7	50th	92	94	95	97	99	100	101	55	55	56	57	58	59	59
	90th	106	107	109	111	113	114	115	70	70	71	72	73	74	74
	95th	110	111	113	115	117	118	119	74	74	75	76	77	78	78
	99th	117	118	120	122	124	125	126	82	82	83	84	85	86	86
8	50th	94	95	97	99	100	102	102	56	57	58	59	60	60	61
	90th	107	109	110	112	114	115	116	71	72	72	73	74	75	76
	95th	111	112	114	116	118	119	120	75	76	77	78	79	79	80
	99th	119	120	122	123	125	127	127	83	84	85	86	87	87	88
9	50th	95	96	98	100	102	103	104	57	58	59	60	61	61	62
	90th	109	110	112	114	115	117	118	72	73	74	75	76	76	77
	95th	113	114	116	118	119	121	121	76	77	78	79	80	81	81
	99th	120	121	123	125	127	128	129	84	85	86	87	88	88	89
10	50th	97	98	100	102	103	105	106	58	59	60	61	61	62	63
	90th	111	112	114	115	117	119	119	73	73	74	75	76	77	78
	95th	115	116	117	119	121	122	123	77	78	79	80	81	81	82
	99th	122	123	125	127	128	130	130	85	86	86	88	88	89	90
11	50th	99	100	102	104	105	107	107	59	59	60	61	62	63	63
	90th	113	114	115	117	119	120	121	74	74	75	76	77	78	78
	95th	117	118	119	121	123	124	125	78	78	79	80	81	82	82
	99th	124	125	127	129	130	132	132	86	86	87	88	89	90	90
12	50th	101	102	104	106	108	109	110	59	60	61	62	63	63	64
	90th	115	116	118	120	121	123	123	74	75	75	76	77	78	79
	95th	119	120	122	123	125	127	127	78	79	80	81	82	82	83
	99th	126	127	129	131	133	134	135	86	87	88	89	90	90	91
13	50th	104	105	106	108	110	111	112	60	60	61	62	63	64	64
	90th	117	118	120	122	124	125	126	75	75	76	77	78	79	79
	95th	121	122	124	126	128	129	130	79	79	80	81	82	83	83
	99th	128	130	131	133	135	136	137	87	87	88	89	90	91	91
14	50th	106	107	109	111	113	114	115	60	61	62	63	64	65	65
	90th	120	121	123	125	126	128	128	75	76	77	78	79	79	80
	95th	124	125	127	128	130	132	132	80	80	81	82	83	84	84
	99th	131	132	134	136	138	139	140	87	88	89	90	91	92	92
15	50th	109	110	112	113	115	117	117	61	62	63	64	65	66	66
	90th	122	124	125	127	129	130	131	76	77	78	79	80	80	81
	95th	126	127	129	131	133	134	135	81	81	82	83	84	85	85
	99th	134	135	136	138	140	142	142	88	89	90	91	92	93	93
16	50th	111	112	114	116	118	119	120	63	63	64	65	66	67	67
	90th	125	126	128	130	131	133	134	78	78	79	80	81	82	82
	95th	129	130	132	134	135	137	137	82	83	83	84	85	86	87
	99th	136	137	139	141	143	144	145	90	90	91	92	93	94	94
17	50th	114	115	116	118	120	121	122	65	66	66	67	68	69	70
	90th	127	128	130	132	134	135	136	80	80	81	82	83	84	84
	95th	131	132	134	136	138	139	140	84	85	86	87	87	88	89
	99th	139	140	141	143	145	146	147	92	93	93	94	95	96	97

The 90th percentile is 1.28 SD, the 95th percentile is 1.645 SD, and the 99th percentile is 2.326 SD over the mean.

For research purposes, the SDs in Table B1 allow one to compute BP Z scores and percentiles for boys with height percentiles given in Table 3 (ie, the 5th, 10th, 25th, 50th, 75th, 90th, and 95th percentiles). These height percentiles must be converted to height Z scores given by: 5% = -1.645; 10% = -1.28; 25% = -0.68; 50% = 0; 75% = 0.68; 90% = 1.28; and 95% = 1.645, and then computed according to the methodology in steps 2 through 4 described in Appendix B. For children with height percentiles other than these, follow steps 1 through 4 as described in Appendix B.

Meninas

Age, y	BP Percentile	SBP, mm Hg							DBP, mm Hg						
		Percentile of Height							Percentile of Height						
		5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th
1	50th	83	84	85	86	88	89	90	38	39	39	40	41	41	42
	90th	97	97	98	100	101	102	103	52	53	53	54	55	55	56
	95th	100	101	102	104	105	106	107	56	57	57	58	59	59	60
	99th	108	108	109	111	112	113	114	64	64	65	65	66	67	67
2	50th	85	85	87	88	89	91	91	43	44	44	45	46	46	47
	90th	98	99	100	101	103	104	105	57	58	58	59	60	61	61
	95th	102	103	104	105	107	108	109	61	62	62	63	64	65	65
	99th	109	110	111	112	114	115	116	69	69	70	70	71	72	72
3	50th	86	87	88	89	91	92	93	47	48	48	49	50	50	51
	90th	100	100	102	103	104	106	106	61	62	62	63	64	64	65
	95th	104	104	105	107	108	109	110	65	66	66	67	68	68	69
	99th	111	111	113	114	115	116	117	73	73	74	74	75	76	76
4	50th	88	88	90	91	92	94	94	50	50	51	52	52	53	54
	90th	101	102	103	104	106	107	108	64	64	65	66	67	67	68
	95th	105	106	107	108	110	111	112	68	68	69	70	71	71	72
	99th	112	113	114	115	117	118	119	76	76	76	77	78	79	79
5	50th	89	90	91	93	94	95	96	52	53	53	54	55	55	56
	90th	103	103	105	106	107	109	109	66	67	67	68	69	69	70
	95th	107	107	108	110	111	112	113	70	71	71	72	73	73	74
	99th	114	114	116	117	118	120	120	78	78	79	79	80	81	81
6	50th	91	92	93	94	96	97	98	54	54	55	56	56	57	58
	90th	104	105	106	108	109	110	111	68	68	69	70	70	71	72
	95th	108	109	110	111	113	114	115	72	72	73	74	74	75	76
	99th	115	116	117	119	120	121	122	80	80	80	81	82	83	83
7	50th	93	93	95	96	97	99	99	55	56	56	57	58	58	59
	90th	106	107	108	109	111	112	113	69	70	70	71	72	72	73
	95th	110	111	112	113	115	116	116	73	74	74	75	76	76	77
	99th	117	118	119	120	122	123	124	81	81	82	82	83	84	84
8	50th	95	95	96	98	99	100	101	57	57	57	58	59	60	60
	90th	108	109	110	111	113	114	114	71	71	71	72	73	74	74
	95th	112	112	114	115	116	118	118	75	75	75	76	77	78	78
	99th	119	120	121	122	123	125	125	82	82	83	83	84	85	86
9	50th	96	97	98	100	101	102	103	58	58	58	59	60	61	61
	90th	110	110	112	113	114	116	116	72	72	72	73	74	75	75
	95th	114	114	115	117	118	119	120	76	76	76	77	78	79	79
	99th	121	121	123	124	125	127	127	83	83	84	84	85	86	87
10	50th	98	99	100	102	103	104	105	59	59	59	60	61	62	62
	90th	112	112	114	115	116	118	118	73	73	73	74	75	76	76
	95th	116	116	117	119	120	121	122	77	77	77	78	79	80	80
	99th	123	123	125	126	127	129	129	84	84	85	86	86	87	88
11	50th	100	101	102	103	105	106	107	60	60	60	61	62	63	63
	90th	114	114	116	117	118	119	120	74	74	74	75	76	77	77
	95th	118	118	119	121	122	123	124	78	78	78	79	80	81	81
	99th	125	125	126	128	129	130	131	85	85	86	87	87	88	89
12	50th	102	103	104	105	107	108	109	61	61	61	62	63	64	64
	90th	116	116	117	119	120	121	122	75	75	75	76	77	78	78
	95th	119	120	121	123	124	125	126	79	79	79	80	81	82	82
	99th	127	127	128	130	131	132	133	86	86	87	88	88	89	90
13	50th	104	105	106	107	109	110	110	62	62	62	63	64	65	65
	90th	117	118	119	121	122	123	124	76	76	76	77	78	79	79
	95th	121	122	123	124	126	127	128	80	80	80	81	82	83	83
	99th	128	129	130	132	133	134	135	87	87	88	89	89	90	91
14	50th	106	106	107	109	110	111	112	63	63	63	64	65	66	66
	90th	119	120	121	122	124	125	125	77	77	77	78	79	80	80
	95th	123	123	125	126	127	129	129	81	81	81	82	83	84	84
	99th	130	131	132	133	135	136	136	88	88	89	90	90	91	92
15	50th	107	108	109	110	111	113	113	64	64	64	65	66	67	67
	90th	120	121	122	123	125	126	127	78	78	78	79	80	81	81
	95th	124	125	126	127	129	130	131	82	82	82	83	84	85	85
	99th	131	132	133	134	136	137	138	89	89	90	91	91	92	93
16	50th	108	108	110	111	112	114	114	64	64	65	66	66	67	68
	90th	121	122	123	124	126	127	128	78	78	79	80	81	81	82
	95th	125	126	127	128	130	131	132	82	82	83	84	85	85	86
	99th	132	133	134	135	137	138	139	90	90	90	91	92	93	93
17	50th	108	109	110	111	113	114	115	64	65	65	66	67	67	68
	90th	122	122	123	125	126	127	128	78	79	79	80	81	81	82
	95th	125	126	127	129	130	131	132	82	83	83	84	85	85	86
	99th	133	133	134	136	137	138	139	90	90	91	91	92	93	93

* The 90th percentile is 1.28 SD, the 95th percentile is 1.645 SD, and the 99th percentile is 2.326 SD over the mean.

For research purposes, the SDs in Table B1 allow one to compute BP Z scores and percentiles for girls with height percentiles given in Table 4 (ie, the 5th, 10th, 25th, 50th, 75th, 90th, and 95th percentiles). These height percentiles must be converted to height Z scores given by: 5% = -1.645; 10% = -1.28; 25% = -0.68; 50% = 0; 75% = 0.68; 90% = 1.28; and 95% = 1.645 and then computed according to the methodology in steps 2 through 4 described in Appendix B. For children with height percentiles other than these, follow steps 1 through 4 as described in Appendix B.

Fonte: (134)

8.5 APÊNDICE V – Tabela com as principais variáveis do estudo

Pac	TD	Idade	Sexo	Subtipo	ATIV	Tanner	Peso	Altura	IMC	PASm	PADm	CCm
1	61	104	1	1	3	1	28,58	127,5	17,58	100	60	65,33
2	43	116	1	2	3	2	41,48	141,5	20,71	120	70	72,50
3	52	118	1	2	3	2	47,30	148,4	21,48	110	60	77,00
4	69	117	1	2	2	1	27,38	145,5	12,93	80	50	57,17
5	53	191	2	2	3	4	53,18	178,5	16,69	120	70	74,33
6	98	143	2	3	3	1	42,38	144,8	20,21	110	80	73,17
7	59	124	1	2	1	1	38,88	127,5	23,91	90	50	73,83
8	53	147	1	2	3	2	32,78	138,4	17,11	90	50	64,83
9	121	165	2	1	1	2	65,58	152	28,38	130	70	94,50
10	63	147	1	1	2	2	68,28	152,5	29,36	130	80	100,17
11	83	115	1	3	3	1	34,48	137,6	18,21	90	40	70,33
12	76	152	1	2	1	2	41,48	121	28,33	130	80	82,50
13	57	161	2	3	3	1	44,58	156	18,32	100	50	71,33
14	38	161	2	2	3	2	69,68	160,2	27,15	130	80	101,00
15	37	141	2	2	2	1	48,48	147,5	22,28	110	70	79,00
16	27	79	1	1	1	1	23,88	127,8	14,62	90	60	55,33
17	27	188	1	1	3	4	60,28	161,6	23,08	100	50	81,83
18	52	137	1	2	1	1	26,38	127	16,35	90	50	59,67
19	30	123	1	1	2	1	32,88	143	16,08	100	70	64,67
20	28	73	1	1	3	1	17,48	105,2	15,79	80	60	50,83
21	30	104	2	3	1	1	25,78	112	20,55	116	76	63,17
22	20	154	1	2	3	3	45,28	160,7	17,53	110	60	69,33
23	16	164	1	2	1	3	55,88	147,6	25,65	100	70	85,67
24	20	186	1	2	3	3	41,18	170	14,25	120	70	59,67
25	24	149	1	1	2	3	65,58	149,5	29,34	120	70	91,17
26	12	122	1	2	1	1	38,58	137	20,55	120	80	72,67
27	26	175	2	2	1	1	45,88	152,1	19,83	100	60	72,00
28	74	122	1	1	1	1	49,88	146	23,40	110	60	79,07
29	115	154	1	3	1	2	38,38	134	21,37	110	65	71,00
30	24	73	1	1	1	1	24,10	117	17,61	100	55	55,00
31	64	153	2	2	1	2	34,20	140	17,45	120	70	63,00
32	84	112	1	1	1	1	23,18	133	13,10	100	60	52,00
33	28	97	1	2	1	1	22,48	124,6	14,48	110	80	52,17
34	32	73	1	2	2	1	18,10	116,6	13,31	100	60	30,50
35	27	116	1	2	2	1	30,20	141,5	15,08	98	50	57,00
36	14	93	2	4	2	1	26,50	128	16,17	110	60	59,00
37	43	185	2	2	1	4	47,40	158,2	18,94	110	70	65,50
38	28	97	1	2	1	2	43,80	134	24,39	100	60	81,80
39	17	190	2	2	1	2	37,25	150,6	16,42	115	60	62,83
40	19	105	2	1	2	1	31,80	133,8	17,76	110	70	62,33
41	103	151	1	1	1	4	76,70	156,5	31,32	130	75	95,50
42	84	139	2	4	1	3	60,20	142,3	29,73	110	70	97,00
43	96	131	2	2	2	1	23,00	117,5	16,66	120	70	57,17
44	19	167	1	1	2	5	56,90	156,9	23,11	110	70	89,00
45	38	110	2	1	1	1	37,00	132,2	21,17	110	74	73,67
46	31	76	1	1	1	1	25,10	116,1	18,62	100	60	61,50
47	34	112	2	2	2	1	51,30	142,3	25,33	140	70	89,00
48	40	88	1	1	1	1	19,50	117	14,25	90	60	55,00
49	15	179	1	1	2	3	47,90	163,5	17,92	100	65	64,67
50	72	130	1	2	1	1	34,60	145	16,46	111	60	63,00
51	13	76	1	2	1	1	17,70	115,2	13,34	85	60	55,00
52	16	76	2	1	2	1	20,00	111	16,23	100	75	54,80
53	95	110	2	1	2	1	25,30	127,6	15,54	90	60	56,83
54	25	127	1	1	1	2	24,80	130,8	14,50	100	50	55,33
55	88	169	2	2	1	3	52,90	171,2	18,05	130	75	75,50
56	39	123	2	1	1	2	42,50	139	22,00	111	60	76,67
57	39	139	2	2	1	2	28,30	131	16,49	90	60	60,33
58	83	158	1	1	2	3	39,80	148,3	18,10	111	70	63,67
59	78	100	1	1	1	1	44,10	136	23,84	111	80	78,33
60	36	148	1	2	3	2	45,05	157	18,28	110	70	75,00
61	36	118	1	2	1	2	34,10	129	20,49	121	100	73,00
62	12	74	1	1	1	1	23,70	117	17,31	120	75	63,50
63	39	81	2	1	2	1	20,00	119	14,12	100	65	50,00
64	16	131	1	1	2	1	30,10	142,6	14,80	80	50	57,00
65	76	101	1	1	1	1	21,20	121,3	14,41	100	70	51,23
66	14	98	1	1	2	1	24,20	132	13,89	114	76	59,00

Pac	GlicocorticóideT	Glicose	CT	HDL	LDL	TG	PCR-US	Insulina	HOMA-ir
1	0	88	157	57	93	36	0,83	4,97	1,27
2	0	82	206	80	94	158	0,73	5,63	1,54
3	0	80	145	41	78	132	6,95	18,93	5,32
4	0	81	120	57	55	42	4,8	3,76	1,04
5	0	89	114	42	58	72	0,53	8,44	2,13
6	0	88	117	53	57	34	16,8	4,59	1,17
7	490	85	153	31	94	140	6,4	5,57	1,47
8	4060	88	206	58	133	73	4,92	6,73	1,72
9	3730	84	210	34	155	104	27,6	18,97	5,08
10	0	86	133	29	87,6	82	2,28	13,19	3,45
11	0	81	135	46	72	84	0,47	6,14	1,71
12	3852,5	84	144	58	83	56	114	24,04	6,44
13	0	89	187	44	123	120	11	11,84	2,99
14	0	94	185	32	99	270	7,12	26,32	6,30
15	0	85	147	54	85	41	2,62	9,18	2,43
16	2107,5	83	127	45	70	60	0,25	9,24	2,50
17	0	81	139	65	57	84	1,43	7,3	2,03
18	1835	99	172	65	98	46	135	9,16	2,08
19	75	85	149	67	77	26	0,16	4,36	1,15
20	0	85	106	41	53	58	1,7	4,68	1,24
21	7908,75	75	164	44	103	85	118	1,02	0,31
22	307,5	95	156	47	97	62	0,21	23,17	5,49
23	4490	81	127	34	83	52	44,2	8,59	2,39
24	0	79	160	72	68,6	97	0,02	18,6	5,30
25	0	81	172	44	109	95	0,64	12,08	3,36
26	0	78	113	37	57	94	0,88	3,7	1,07
27	1295	79	304	67	195	210	16,3	14,1	4,02
28	0	74	144	50	83	56	8,91	11,61	3,53
29	504	89	198	60	115	115	2,52	10,73	2,71
30	388,5	79	168	61	89,2	89	0,42	3,91	1,11
31	1050	85	236	74	145	83	0,89	13,83	3,66
32	0	91	175	61	104	52	0,77	6,35	1,57
33	0	86	153	35	106	62	16,4	0,91	0,24
34	151	82	163	44	105	68	20,1	3,02	0,83
35	0	78	150	67	72,4	53	0,16	2,32	0,67
36	0	79	136	75	50,4	53	0,16	2,49	0,71
37	0	99	106	48	51,6	32	0,88	6,32	1,44
38	2075	88	146	37	66,6	212	0,89	13,91	3,56
39	1940	90	136	56	70,6	47	2,1	3,81	0,95
40	0	86	124	48	70,2	29	0,16	2,26	0,59
41	0	83	182	67	104	53	1,37	16,89	4,58
42	100	99	137	42	88,4	33	1,78	11,03	2,51
43	1410	83	174	47	105	111	35,5	3,37	0,91
44	0	94	130	43	67	100	0,16	24,16	5,78
45	0	83	194	35	100	294	1,95	7,57	2,05
46	10702,5	78	197	51	133	65	2	4,3	1,24
47	1587,5	87	154	53	90,6	52	9,07	26,46	6,84
48	2798	85	162	43	103	79	14,3	5,59	1,48
49	45	87	161	48	102	54	1,3	11,11	2,87
50	1362,5	76	150	60	70	100	0,17	14,23	4,21
51	1050	83	161	34	112	75	9,39	3,43	0,93
52	5502	68	147	49	86	60	17,2	2,53	0,84
53	0	91	137	53	75,4	43	0,17	5,19	1,28
54	300	83	196	88	100	38	0,41	6,33	1,72
55	2085	92	144	77	55,8	56	3,14	8,41	2,06
56	0	90	126	41	75,6	47	1,07	8,41	2,10
57	6150	87	180	80	85	75	21,9	42,38	10,96
58	0	102	119	43	66,6	47	21,7	8,75	1,93
59	0	86	140	54,4	75	53	34	6,54	1,71
60	3745	75	146	39	66	205	4,1	10,51	3,15
61	4923	77	128	47	71,4	48	4	3,8	1,11
62	1128	74	108	46	55,4	33	25,1	5,46	1,66
63	770	80	121	35	63,2	114	0,2	1,15	0,32
64	210	88	131	53	62,8	76	3,36	7,16	1,83
65	0	86	128	34	77,4	83	6,02	5,18	1,36
66	0	81	189	59	117	64	3,36	7,84	2,18

8.6 APÊNDICE VI – Legenda das principais variáveis do estudo

PAC: número do paciente

TD: Tempo de doença em meses

IDADE: idade em meses

SEXO: 1= feminino; 2= masculino

SUBTIPO: 1= oligoarticular; 2= poliarticular; 3= sistêmico; 4= artrite relacionada à entesite

ATIV: Atividade da doença: 1= ativo; 2= estável; 3= remissão

Tanner: 1= pré púbere; 2,3,4= estágios puberais; 5= maturidade

IMC: índice de massa corporal

PASm: Pressão arterial sistólica média

PADm: Pressão arterial diastólica média

CCm: Circunferência da cintura média

GlicocorticoideT= dosagem cumulativa de glicocorticoide total em miligramas

CT: Colesterol Total

HDL: Lipoproteína de alta densidade

LDL: Lipoproteína de baixa densidade

TG: Triglicerídeo

PCR-US: Proteína C reativa – ultra-sensível

HOMA-ir: Homeostasis Model Assessment – insulin resistance

8.7 APÊNDICE VII – Termo de consentimento livre e esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Estamos convidando seu (a) filho (a) para participar do estudo clínico sobre Avaliação da freqüência da obesidade e síndrome metabólica em crianças com artrite idiopática juvenil (AIJ), por seu filho (a) apresentar diagnóstico de AIJ.

A síndrome metabólica é uma doença que está associado com as doenças cardíacas, obesidade, pressão alta e colesterol alto.

A importância deste estudo é observar se os pacientes com Artrite Idiopática Juvenil podem desenvolver a síndrome metabólica e quais os fatores que podem levar ao desenvolvimento desta síndrome.

O estudo constará de:

- Exame físico que constará de medidas de altura, peso, medidas da circunferência da cintura e avaliação puberal que constará de comparação entre desenhos padronizados com os órgãos genitais de seu (a) filho (a).
- Coleta de uma amostra de sangue para avaliação do estado nutricional.

O benefício da participação na pesquisa encontra-se na identificação bem cedo da obesidade e fatores de risco para síndrome metabólica, para os quais tratamentos permitiriam diminuição destes riscos.

Os riscos que estarão expostos ao participar deste estudo são mínimos e relaciona-se ao possível desconforto na coleta de sangue que pode causar alguma dor pela punção da veia com agulha e raramente hematoma (mancha arroxeadada da pele) ou inflamação superficial da veia.

Sua participação neste estudo é de muita importância, sendo que o paciente é livre para decidir em participar. Esta decisão não interferirá no acompanhamento dos pacientes do HCPA, não haverá exposição de identidade, preservando a sua privacidade.

Autorizo o uso dos dados da entrevista, do exame físico e dos exames complementares para a análise do estudo sobre obesidade e síndrome metabólica em crianças com AIJ.

Em caso de dúvidas relativas ao procedimento o (a) senhor (a) poderá contatar com a nutricionista Clarisse Zanette (tel. 81557525) ou com o Dr. Ricardo Machado Xavier (tel. 21018340).

CONSENTIMENTO PARA A PESQUISA:

Eu, _____ pai () mãe () de _____, autorizo a utilização dos dados coletados na avaliação de meu (a) filho (a), estando ciente que os mesmos serão utilizados com finalidade científica e clínica, sem revelar a identidade de meu (a) filho (a) e respeitando todos os princípios éticos.

Assinatura do responsável _____

Assinatura do paciente _____

Data _____