CAMILA PUGLIESE

**Doença periodontal e dislipidemia em pacientes com
artrite idiopática juvenil**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Doutor em Ciências

Programa de Pediatria

Orientador: Prof. Dr. Clovis Artur Almeida da Silva

São Paulo

2018

CAMILA PUGLIESE

**Doença periodontal e dislipidemia em pacientes
com artrite idiopática juvenil**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Doutor em Ciências

Programa de Pediatria

Orientador: Prof. Dr. Clovis Artur Almeida da Silva

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 5890, de 20 de dezembro de 2010.

A versão original está disponível na Biblioteca FMUSP)

São Paulo

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Pugliese, Camila
Doença periodontal e dislipidemia em pacientes
com artrite idiopática juvenil / Camila Pugliese. --
São Paulo, 2018.
Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Pediatria.
Orientador: Clovis Artur Almeida da Silva.

Descritores: 1.Artrite juvenil 2.Dislipidemias
3.Gengivite 4.Doenças periodontais 5.Anticorpos
antilipoproteína lipase 6.Adolescente

USP/FM/DBD-260/18

Responsável: Kátia Maria Bruno Ferreira - CRB-8/6008

DEDICATÓRIA

À Deus

À minha família, especialmente minha mãe e meu pai, por me apoiarem e incentivarem nessa trajetória.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Clovis Artur Almeida da Silva, pelo acolhimento e pela oportunidade de realizar esse trabalho. Agradeço pela confiança, paciência e incentivo, serei sempre muito grata a tudo que me ensinou e fez por mim.

Às médicas assistentes do serviço de Reumatologia Pediátrica do Instituto da Criança da Faculdade de Medicina da USP, Profa. Dra. Adriana Maluf Elias Sallum, Profa. Dra. Lúcia Maria Mattei de Arruda Campos, Profa. Dra. Kátia Tomie Kozu e Profa. Dra. Nádia Emi Aikawa, pelos ensinamentos, disponibilidade e carinho.

Às odontólogas Cynthia Savioli, Gisele Fabri e Priscila Ribas, pela competência e dedicação que realizaram as avaliações orofaciais das pacientes e controles.

À Dra Vilma Viana pela colaboração e auxílio com as análises laboratoriais.

Aos meus pais, José Carlos Pugliese e Ebe Camargo Pugliese, aos meus irmãos, Diego Pugliese e Vanessa Pugliese, e à minha cunhada Lívia Louzada de Toledo Pugliese, por serem sempre presentes e me apoiarem em todos os momentos.

Ao Prof. Dr. Ulysses Doria Filho, pela contribuição em realizar as análises estatísticas.

À bibliotecária Mariza Kazue Umetsu Yoshikawa, pelo auxílio na busca dos artigos científicos.

Às pacientes e controles que participaram desse trabalho.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Summary

1 INTRODUÇÃO

1.1 Periodonto e Doença periodontal 4

1.2 Dislipidemia 7

1.3 Doença periodontal e dislipidemia em pacientes com AIJ 8

2 OBJETIVOS 10

3 MÉTODOS 11

3.1 Pacientes com AIJ e controles 11

3.2 Dados demográficos, antropométricos e composição corporal 12

3.3 Avaliação dental e periodontal 13

3.4 Análise laboratorial 15

3.4.1 Perfil lipídico 15

3.4.2 Valores referenciais do perfil lipídico 15

3.4.3 Anticorpos antilipoproteína lipase (anti-LPL) 16

3.4.4 Anticorpos anti-peptídeo citrulinado cíclico terceira geração
(anti-CCPIII) e Fator reumatoide (FR) IgM 17

3.4.5 Marcadores inflamatórios 17

3.5 Avaliações clínica, radiográfica e tratamento da AIJ 17

3.6 Análise estatística 20

4 RESULTADOS 21

4.1 Pacientes com AIJ versus controles saudáveis 21

4.2 Pacientes com AIJ 24

5 DISCUSSÃO 32

6 CONCLUSÕES 36

7 ANEXOS	37
8 REFERÊNCIAS	48

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABS	<i>Adult bovine serum</i>
AIJ	Artrite idiopática juvenil
AINH	Antiinflamatórios não hormonais
Anti-CCPIII	Anticorpo anti peptídeo citrulinado cíclico terceira geração
Anti-LPL	Anticorpo antilipoproteína lipase
ATM	Articulação temporomandibular
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CE	Corticosteroides
CHAQ	<i>Childhood Health Assessment Questionnaire</i>
CPO-D	Dentes cariados, perdidos e obturados
CT	Colesterol total
DMARDs	Drogas modificadoras do curso da doença
DO	Densidade óptica
DP	Desvio-padrão
DXA	Absortometria radiológica de dupla energia
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
EPM-ROM	Escola Paulista de Medicina – <i>Range of Motion</i>
ERO	Espécies reativas de oxigênio
FAPESP	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
FR	Fator reumatoide
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HLA	<i>Human leukocyte antigen</i>
ICr	Instituto da Criança

IL	Interleucina
ILAR	<i>International League of Associations for Rheumatology</i>
Ig	Imunoglobulina
IG	Índice gengival
IMC	Índice de massa corpórea
IP	Índice de placa
IS	Índice de sangramento
JADAS	<i>Juvenile Arthritis Disease Activity Score</i>
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LEC-MG	Limite esmalte-cimento - margem gengival
LPL	Lipoproteína lipase
OMS	Organização Mundial da Saúde
PBS	Solução salina tamponada com tampão fosfato
PCI	Profundidade clínica de inserção
PCR	Proteína C reativa
PCS	Profundidade clínica de sondagem
PedsQL	<i>Pediatric Quality of Life Inventory</i>
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TG	Triglicerídeos
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
VAS	<i>Visual Analogue Scale</i>
VHS	Velocidade de hemossedimentação
VLDL	Lipoproteína de muito baixa densidade

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Representação gráfica da correlação entre índice de dentes cariados, perdidos e obturados (CPO-D) e <i>Juvenile Arthritis Disease Activity Score</i> (JADAS)-27 em pacientes com artrite idiopática juvenil	26
Figura 2 - Representação gráfica da correlação entre índice de dentes cariados, perdidos e obturados (CPO-D) e <i>Visual Analogue Scale</i> (VAS) do médico em pacientes com artrite idiopática juvenil	27
Figura 3 - Representação gráfica da correlação entre índice de dentes cariados, perdidos e obturados (CPO-D) e <i>Visual Analogue Scale</i> (VAS) do paciente em pacientes com artrite idiopática juvenil	27
Figura 4 - Representação gráfica da correlação entre índice gengival (IG) e Escola Paulista de Medicina – <i>Range of Motion</i> (EPM-ROM) em pacientes com artrite idiopática juvenil	28
Figura 5 - Representação gráfica da correlação entre índice gengival (IG) e <i>Childhood Health Assessment Questionnaire</i> (CHAQ) em pacientes com artrite idiopática juvenil	28
Figura 6 - Representação gráfica da correlação entre índice de placa (IP) e <i>Visual Analogue Scale</i> (VAS) do médico em pacientes com artrite idiopática juvenil	29
Figura 7 - Representação gráfica da correlação entre índice de sangramento (IS) e <i>Pediatric Quality of Life Inventory</i> (Peds-QL) dos pais em pacientes com artrite idiopática juvenil	29

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dados demográficos, antropométricos, atividade física, hipertensão arterial, composição corporal, dados laboratoriais, avaliação periodontal e dental em meninas com artrite idiopática juvenil (AIJ) e controles	23
Tabela 2 - Dados demográficos, antropométricos, atividade física, hipertensão arterial, composição corporal, dados laboratoriais, avaliação periodontal, dental e radiográfica, escores de avaliação da artrite idiopática juvenil (AIJ) e terapia medicamentosa em meninas com AIJ com e sem gengivite	25
Tabela 3 - Dados demográficos, antropométricos, atividade física, hipertensão arterial, composição corporal, dados laboratoriais, avaliação periodontal, dental e radiográfica, escores de avaliação da artrite idiopática juvenil (AIJ) e terapia medicamentosa em meninas com AIJ com e sem dislipidemia	31

RESUMO

Pugliese C. *Doença periodontal e dislipidemia em pacientes com artrite idiopática juvenil* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

Objetivo: O impacto da artrite idiopática juvenil (AIJ) nas doenças periodontais é controverso, provavelmente devido à heterogeneidade de sexo e idade. Assim sendo, avaliou-se uma população homogênea com AIJ em relação às doenças periodontais e dislipidemia. **Métodos:** Trinta e cinco pacientes púberes e pós-púberes com AIJ do sexo feminino e 35 controles saudáveis comparáveis em relação ao sexo e idade foram avaliadas de acordo com dados demográficos, avaliação periodontal e dental completa, lipoproteínas em jejum e anticorpos antilipoproteína lipase. Foram avaliados também os escores da AIJ, exames laboratoriais, raio-X panorâmico e tratamento. **Resultados:** A idade atual foi semelhante nas pacientes e controles ($11,90 \pm 2,0$ vs. $12,50 \pm 3,0$ anos; $p=0,289$). As avaliações periodontais mostraram que índice gengival, índice de placa, índice de sangramento e índices clínicos de inserção dentária foram semelhantes em pacientes e controles ($p>0,05$), com exceção do aumento gengival no primeiro grupo ($p<0,0001$). Análise realizada entre os pacientes com e sem gengivite mostrou que o uso de ciclosporina foi mais frequentemente observado nas pacientes com gengivite (37% vs. 0%; $p=0,01$), enquanto não foram evidenciadas diferenças demográficas, escores da AIJ, marcadores inflamatórios e perfil lipídico em ambos os grupos. Destacam-se que parâmetros de avaliação periodontal foram correlacionados com os escores da AIJ [índice gengival (IG) e Escola Paulista de Medicina – *Range of Motion* (EPM-ROM) ($r_s=+0,392$; $p=0,024$); índice gengival (IG) e *Childhood Health Assessment Questionnaire* (CHAQ) ($r_s=+0,402$; $p=0,020$); e índice de placa (IP) e escala visual analógica (EVA) do médico ($r_s=+0,430$; $p=0,013$)]. Além disso, a avaliação odontológica demonstrou que os escores de atividade da AIJ apresentaram correlação positiva com dentes cariados, perdidos e obturados (CPO-D) com: escore de atividade da doença (JADAS-27) ($r_s=+0,364$; $p=0,037$), EVA do médico ($r_s=+0,401$; $p=0,021$) e EVA do paciente ($r_s=+0,364$; $p=0,037$). **Conclusão:** Demonstrou-se que doenças periodontais e dentais são semelhantes em AIJ e controles, e que estas condições são influenciadas por parâmetros da doença.

Descritores: artrite juvenil; dislipidemias; gengivite; doenças periodontais; anticorpos antilipoproteína lipase; adolescente.

SUMMARY

Pugliese C. *Periodontal disease and dyslipidemia in juvenile idiopathic arthritis patients* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2018.

Objective: The impact of juvenile idiopathic arthritis (JIA) in periodontal diseases is controversial probably due to sex and age heterogeneity. We therefore evaluated a homogeneous JIA population about periodontal diseases and dyslipidemia. **Methods:** Thirty-five female pubertal and post-pubertal JIA patients and thirty-five sex/age comparable healthy controls were evaluated according to demographic data, complete periodontal and dental evaluation, fasting lipoproteins, and anti-lipoprotein lipase antibodies. JIA scores, laboratorial tests, panoramic X-ray, and treatment were also assessed. **Results:** Current age was similar in JIA patients and controls (11.90 ± 2.0 vs. 12.50 ± 3.0 years, $p=0.289$). Complete periodontal assessments revealed that gingival index, dental plaque, gingival bleeding, and clinical dental attachment indices were alike in JIA patients and controls ($p>0.05$), except for gingival enlargement in former group ($p<0.0001$). Further analysis of patients with and without gingivitis revealed that cyclosporine use was more often observed in JIA patients with gingivitis (37% vs. 0%, $p=0.01$), whereas no differences were evidenced in demographic, JIA scores, inflammatory markers, and lipid profile in both groups. Of note, parameters of periodontal assessment were correlated with JIA scores [gingival index (GI) and “Escola Paulista de Medicina” – *Range of Motion* (EPM-ROM) ($r_s=+0.392$, $p=0.024$); gingival index (GI) and Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) ($r_s=+0.402$, $p=0.020$); and plaque index (PI) and physician visual analog scale (VAS) ($r_s=+0.430$, $p=0.013$)]. In addition, evaluation of dental assessment demonstrated that JIA activity scores had positive correlation with decayed, missing, and filled teeth (DMF-T) and: juvenile arthritis disease activity score (JADAS-27) ($r_s=+0.364$, $p=0.037$), physician VAS ($r_s=+0.401$, $p=0.021$) and patient VAS ($r_s=+0.364$, $p=0.037$). **Conclusion:** We demonstrated that periodontal and dental diseases were similar in JIA and controls, and we also showed that these conditions are influenced by disease parameters.

Descriptors: arthritis, juvenile; dyslipidemias; gingivitis; periodontal diseases; anti-lipoprotein lipase antibodies; adolescent.

1 INTRODUÇÃO

A artrite idiopática juvenil (AIJ) é a doença reumática mais prevalente na população pediátrica e é caracterizada por um grupo heterogêneo de doenças, que inclui artrite crônica de etiologia desconhecida e persistente por no mínimo 6 semanas, com idade de início inferior a 16 anos^{1,2}. O curso da doença alterna períodos de atividade e remissão³ e a morbidade associada ao diagnóstico tardio inclui, além de questões relacionadas à distúrbio do crescimento e deformidade articular, em estresse psicológico⁴ e pode refletir na qualidade de vida dos pacientes⁵.

A incidência e a prevalência da doença variam de acordo com a localidade, gênero, questões metodológicas e classificação utilizada. Na Europa, as taxas de incidência variam de 1,6 a 42,5/100.000 habitantes, e a prevalência de 3,8 a 400/100.000 habitantes⁶.

No Brasil, não há dados fidedignos sobre a epidemiologia da AIJ. Um único estudo de campo transversal determinou a prevalência da doença na cidade de Embu das Artes, localizada no Estado de São Paulo, que foi de 0,34/1.000 crianças com idades entre 6 e 12 anos⁷.

O diagnóstico da AIJ está atrelado à presença de sinais clínicos, além de exames laboratoriais e sem evidências de outro diagnóstico bem definido, sendo considerado após exclusão de outras doenças⁸. A *International League of Associations for Rheumatology* (ILAR) propôs em 1993, uma classificação

para o diagnóstico que subdivide a doença em sete apresentações clinicamente distintas com a ocorrência de artrite crônica em pacientes menores de 16 anos⁹.

Múltiplos fatores contribuem para a patogênese da doença. Sabe-se que a inflamação da sinóvia é uma característica chave no desenvolvimento do processo patológico. Porém, os mecanismos e fatores envolvidos para que a inflamação se torne crônica ainda não estão bem elucidados¹⁰. A interação entre fatores ambientais e genéticos, determinados, sobretudo, pelo *Human leukocyte antigen* (HLA) e, especialmente, pelo *locus* HLA-DRB1, também estão associados com a patogênese da doença^{11,12}. No entanto, a fisiopatologia e a etiologia genética da AIJ permanecem indefinidas, e são distintas para cada subtipo de início¹³.

Em crianças e adolescentes predispostos, fatores ambientais, como exposição à luz solar, fumaça de cigarro, drogas ou infecção podem desencadear o aparecimento da AIJ^{1,14}. Dessa forma, acredita-se que fatores hereditários e ambientais estejam envolvidos e que uma reação auto-imune precipita uma cascata de alterações inflamatórias, dando início aos sintomas da doença^{10,13,14}.

Os objetivos principais do tratamento incluem o alívio da dor, a preservação da função articular e da força muscular, a prevenção de deformidades e controle das manifestações sistêmicas e extra-articulares. A longo prazo, busca minimizar os eventos adversos das medicações, bem como preservar a visão, promover crescimento e desenvolvimento normais e

manter e promover a “qualidade de vida relacionada à saúde” (QVRS) dos pacientes e seus cuidadores^{2,10,15}.

É recomendado que o acompanhamento de crianças e adolescentes com AIJ seja feito com abordagem interdisciplinar para assegurar que suas necessidades físicas, psicossociais, educacionais e vocacionais sejam atendidas durante o tratamento e futuramente na transição de cuidados para a vida adulta¹⁶.

A terapia medicamentosa é individualizada e irá variar de acordo com o estágio da doença, sua atividade, resposta individual e gravidade¹⁷. Inicialmente, as drogas denominadas antiinflamatórios não hormonais (AINH) são a opção terapêutica utilizada, por melhorarem a dor muscular e periarticular, bem como a rigidez matinal, embora não modifiquem o curso da doença. O metotrexato é o agente de segunda linha mais utilizado por ter início de ação relativamente rápido, facilidade de administração, com toxicidade aceitável, além de alterar o curso e a progressão da AIJ, sendo considerada droga remissiva. No entanto, cerca de um terço dos pacientes não respondem adequadamente à essa medicação. Os corticosteroides (CE) devem ser reservados para as fases agudas e manifestações sistêmicas graves como pericardite, vasculite, síndrome de ativação macrofágica, uveíte crônica ou como agentes intra-articulares. O uso de imunossupressores e drogas citotóxicas é reservado para casos com complicações graves que ameacem a vida, toxicidade significativa aos CE ou doença erosiva progressiva^{18,19}.

A compreensão dos mecanismos imunológicos envolvidos na patogênese da doença, permitiu o surgimento de agentes imunobiológicos como opção terapêutica, os quais atuam em etapas específicas da resposta imune, na remissão da doença e na melhora dos desfechos a longo prazo, bem como na qualidade de vida dos pacientes²⁰.

Com o aumento da sobrevida dos pacientes com AIJ após o advento da terapia imunobiológica, grande ênfase tem sido dada para a QVRS, a qual engloba a avaliação dos sintomas físicos, da capacidade funcional e o impacto psicossocial da doença sobre o paciente e a família^{21,22}. Instrumentos validados para essa finalidade^{10,23,24} já são utilizados nos ambulatórios de reumatologia pediátrica.

Além disso, devido à melhora do prognóstico da AIJ, atenção multiprofissional está direcionada ao cuidado do paciente no que diz respeito à avaliação dos fatores de risco de aterosclerose^{25,26}, controle da dislipidemia^{27,28}, prática de atividade física^{29,30,31}, avaliação do consumo alimentar^{32,33}, bem como avaliação da saúde bucal^{34,35}.

1.1 Periodonto e Doença periodontal

O periodonto (peri = em torno de, odonto = dente) compreende os seguintes tecidos: a gengiva, o ligamento periodontal, o cemento radicular e o osso alveolar; e este é constituído por dois componentes: o osso alveolar propriamente dito e o processo alveolar, com a principal função de inserir o dente no tecido ósseo dos maxilares e manter a integridade da superfície da

mucosa mastigatória da cavidade oral. Na extremidade do osso mandibular uma eminência arredondada caracteriza o côndilo ou cabeça da mandíbula, formando a articulação têmporomandibular, ou seja, a articulação do processo condilar da mandíbula com o osso temporal^{34,36}.

As doenças periodontais (gingivite e periodontite) são caracterizadas por infecções localizadas, geralmente associadas ao processo inflamatório em doenças crônicas. Estudos recentes sugerem que a doença periodontal não tratada pode causar baixo grau de inflamação sistêmica e alteração lipídica sérica, levando ao aumento do risco cardiovascular em adultos com doença periodontal não tratada³⁷.

A gingivite é a doença periodontal mais prevalente na faixa etária pediátrica³⁸, e parece estar associada com redução salivar local, imunidade da mucosa, resposta imune local, além do próprio processo da doença em pacientes com AIJ³⁹.

Os sinais clínicos de inflamação oral, sangramento, inchaço e vermelhidão gengival, característicos da gingivite, são decorrentes de uma resposta vascular com aumento de infiltração de líquido linfocítico com deposição de macrófagos e de células inflamatórias na gengiva³⁸.

Em resposta à presença do biofilme dental (placa bacteriana), linfócitos B e T, neutrófilos e monócitos/macrófagos produzem desreguladamente elevados níveis de mediadores inflamatórios e enzimas destrutivas, como citocinas pró inflamatórias, quimiocinas, metabólitos do ácido araquidônico e

enzimas proteolíticas, que contribuem para a degradação tecidual e reabsorção óssea presente na periodontite^{40,41}.

Dessa forma, o quadro inicial da doença periodontal é a gengivite, caracterizada pela presença de biofilme dental e sangramento gengival, a qual é reversível. Porém, se não tratada, poderá evoluir para uma forma mais grave da doença, que é a periodontite^{38,42}.

Estudo realizado com a casuística da Unidade de Reumatologia Pediátrica do Instituto da Criança (ICr), Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) encontrou que pacientes com AIJ tem maior incidência de doença gengival e disfunção mandibular quando comparado com grupo controle saudável³⁴.

Os efeitos deletérios da AIJ na saúde oral são multifatoriais e incluem alterações bioquímicas causadas pelo uso das medicações para controle da doença. A má higiene oral em pacientes com AIJ é um fator de risco para inflamação sistêmica, sobretudo quando o paciente é imunodeprimido, pelo uso de CE e drogas modificadoras do curso da doença (DMARDs)^{43,44}.

Dados sobre gengivite e periodontite em pacientes com AIJ são escassos e não conclusivos³⁸ e, ambas as condições podem estar associadas a fatores como atividade da doença, habilidade funcional, desregulação da resposta imunoinflamatória e terapia medicamentosa^{34,38,45-49}. O sexo e a idade parecem ter relação com as doenças periodontais^{50,51} e a inclusão de ambos os sexos e diferentes estágios puberais em estudos anteriores não proporcionou conclusões elucidativas.

De forma geral, as diferenças entre os sexos feminino e masculino no que concerne às suas respectivas características individuais, como genética, fator hormonal, nutrição, hábitos gerais e de saúde bucal, podem promover diferentes respostas de exposição e suscetibilidade em relação às doenças periodontais⁵⁰. Dessa maneira, meninas no período da menarca parecem ser um grupo suscetível às doenças periodontais, devido às alterações hormonais advindas da puberdade⁵¹, e que ainda não foi estudado.

1.2 Dislipidemia

Na AIJ, a prevalência de dislipidemia é controversa⁵²⁻⁶¹ e sua possível associação com a condição periodontal ainda não foi investigada.

Estudos mostram que pacientes com AIJ apresentam metabolismo lipídico alterado em diferentes estágios inflamatórios da doença ativa ou inativa^{60,61} sendo mais suscetíveis à risco prematuro de aterosclerose^{28,60}.

Independente do subtipo da AIJ, a alteração do perfil lipídico pode estar presente. A diminuição da lipoproteína de alta densidade (HDL) parece ser uma das alterações mais comuns dentre os pacientes com AIJ^{52,55,58,59,63}. Sugere-se que baixos níveis dessa lipoproteína, a qual assume importante papel protetor durante o processo infeccioso e está relacionada com a modulação da resposta inflamatória, predispõe a maior agravo quando em vigência de processos infecciosos. Durante a infância, a diminuição de HDL frente a processo inflamatório/infeccioso, está associada a maior risco aterogênico²⁷.

Evidências sobre os fatores de risco para doença cardiovascular demonstram que o uso do cigarro, a alteração do perfil lipídico e do estado nutricional, a inatividade física e a medicação – especialmente os CE – têm grande impacto no processo aterogênico de pacientes com AIJ^{26,28} por desencadearem um processo inflamatório mediado por citocinas pró inflamatórias como interleucina (IL)-1, IL-6, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e espécies reativas de oxigênio (ERO), que culminam na ativação da disfunção endotelial^{26,66}.

A presença de disfunção endotelial como um marcador de eventos cardiovasculares precoce já foi relatada em crianças e adolescentes com AIJ, sendo alvo de estudos devido sua importância no prognóstico desses pacientes^{26,66}.

1.3 Doença periodontal e dislipidemia em pacientes com AIJ

A patogênese da AIJ e da doença periodontal parece ser semelhante. Sugere-se que a associação entre a AIJ e a periodontite agressiva é desencadeada pela desregulação da resposta imunoinflamatória, dada pelo aumento de várias citocinas, destacando-se a IL-10 e o TNF- α ; mediadores que podem potencialmente participar como biomarcadores no processo inflamatório em ambas as doenças^{67,68}.

Uma vez estabelecida a patogênese da inflamação em pacientes com AIJ, fatores genéticos e ambientais podem contribuir para a instalação de um processo infeccioso lento e gradual, que pode culminar no desenvolvimento

de outros acometimentos como a doença periodontal. O tempo de início da doença parece estar relacionado com o aparecimento de efeitos adversos decorrentes do tratamento e dos efeitos degenerativos da própria patologia⁶⁹.

Dessa forma, o cuidado está direcionado para controlar os fatores de risco de aterosclerose precoce em pacientes com doenças auto-imunes, além de melhorar a qualidade de vida e o desenvolvimento, sobretudo, de crianças e adolescentes.

A recente definição de um novo parâmetro para a avaliação da atividade da doença (*Juvenile Arthritis Disease Activity Score – JADAS*)⁷⁰ permite uma análise mais fidedigna e eficaz dos efeitos da doença na saúde oral dos pacientes, visto que reflete a atividade geral em todos os subtipos da AIJ.

O atual conhecimento sobre os efeitos decorrentes da alteração lipídica bem como da doença periodontal em pacientes com doenças inflamatórias crônicas, suscita a necessidade de estudar acerca da relação destes fatores e seu impacto na qualidade de vida e no prognóstico de crianças e adolescentes com AIJ.

A ausência de estudos que avaliem a associação de doença periodontal e dislipidemia em pacientes com AIJ estimulou a realização do presente trabalho.

2 OBJETIVOS

- 2.1 Avaliar as doenças periodontais e perfil lipídico de adolescentes púberes e pós púberes do sexo feminino com AIJ e controles saudáveis.
- 2.2 Avaliar as possíveis associações entre doença periodontal e dislipidemia em meninas púberes e pós púberes com AIJ com: dados demográficos, antropométricos, laboratoriais, hipertensão arterial, composição corporal, nível de atividade física, escores de avaliação da doença e tratamento.

3 MÉTODOS

3.1 Pacientes com AIJ e controles

Estudo transversal foi realizado de agosto de 2012 a janeiro de 2015. Neste período, 113 pacientes com AIJ do sexo feminino com idade até 18 anos foram atendidas consecutivamente na Unidade de Reumatologia Pediátrica do ICr, HC-FMUSP. Os critérios de inclusão foram: estadiamento puberal de Tanner entre 2 e 5, sexo feminino e diagnóstico de AIJ de acordo com o ILAR⁹.

Os critérios de exclusão foram: diabetes *mellitus* (glicemia de jejum >126mg/dL), insuficiência renal (clearance de creatinina <70ml/minuto/1,73m²), proteinúria >0,3g/24horas, disfunção hepática e tireoideana, neoplasia, infecção nos últimos 15 dias, internação no último mês, uso anterior ou atual de cigarro e/ou álcool, gravidez, anticoncepcionais orais, drogas hipolipemiantes, anticonvulsivantes, anti-hipertensivos (diuréticos tiazídicos e/ou betabloqueadores), uso de aparelho ortodôntico e apresentarem síndrome de sobreposição com outras doenças autoimunes. Setenta e oito pacientes com AIJ do sexo feminino foram excluídas por: estarem no período pré-púbere (n=44), recusarem-se a participar da pesquisa (n=25), diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 1 (n=1), hipotireoidismo (n=1), infecção aguda (n=2). Uma paciente foi excluída por apresentar hospitalização no último mês e outras quatro por apresentarem síndrome de sobreposição com outras doenças autoimunes.

Portanto, foram selecionadas para o estudo 35 meninas púberes e pós púberes com AIJ. O grupo controle foi constituído de 35 meninas púberes e pós púberes saudáveis, a maioria recrutada entre familiares das pacientes com AIJ (primas ou irmãs), para minimizar os vieses constitucionais, nutricionais, de higiene dental, entre outros.

O presente estudo fez parte do projeto temático “Avaliação da qualidade de vida de portadores de doenças autoimunes: densidade mineral óssea e dislipidemia”, aprovado pelo Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do HC-FMUSP (protocolo nº 0580/09, aprovado em 01/07/2009) com apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) (08/58238-4). Esse trabalho foi aprovado pela CAPPesq (protocolo nº 0580/09, aprovado em 09/04/2014) (Anexo A). O Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) foi assinado pelos responsáveis legais de todas as participantes.

3.2 Dados demográficos, antropométricos e composição corporal

A idade atual, a idade de início e o tempo de duração da doença, a pressão arterial (em mmHg), o peso (em quilogramas) e a estatura (em metros) foram avaliados nas pacientes com AIJ e controles saudáveis. O índice de massa corpórea (IMC) foi definido pela fórmula: peso em quilogramas/estatura em metros quadrados (kg/m^2). Os dados antropométricos foram avaliados utilizando-se o escore-Z de IMC para idade e o escore-Z de estatura para idade. Para o cálculo do escore-Z foi utilizado o programa *World Health*

Organization (WHO) AnthroPlus, versão 1.0.4 (GE, Switzerland) da Organização Mundial de Saúde (OMS). A classificação nutricional foi determinada de acordo com os parâmetros da OMS: sobrepeso foi definido como escore-Z $> +1$ e $\leq +2$ desvios-padrão (DP) para o IMC para idade e obesidade foi definida como escore-Z $> +2$ e $\leq +3$ DP para o IMC para idade⁷¹. A composição corporal (massa gorda em quilogramas, massa magra em quilogramas e percentual de gordura) foi avaliada pelo exame de Absortometria radiológica de dupla energia (DXA) usando o densitômetro Hologic QDR 4500 com um programa de avaliação pediátrica. A atividade física foi avaliada baseada no nível de atividade física no último mês, e foi classificada em: “diária”, “várias vezes por semana”, “uma vez por semana”, “raramente” ou “nunca”⁷². Definiu-se como inatividade física o nível de atividade física menor ou igual a “uma vez por semana”.

3.3 Avaliação dental e periodontal

A avaliação dental e periodontal das pacientes e controles foi realizada por avaliação cega, no Serviço de Dor Orofacial/Articulação temporomandibular (ATM) da Divisão de Odontologia do HC-FMUSP pelos seguintes índices padronizados:

1. Índice gengival (IG)⁷³ que identifica visualmente as alterações da forma e contorno dos tecidos periodontais. Anormalidade gengival foi considerada quando $IG > 0$.

2. Índice de placa (IP)⁷⁴ que é utilizado para avaliar a condição de higiene oral, e é calculado pelo número de superfícies dentárias coradas por pastilhas evidenciadoras de placa bacteriana, multiplicado por 100 e dividido pelo número total de superfícies analisadas.
3. Índice de sangramento (IS) à sondagem⁷⁵ que é determinado pelo número de superfícies sangrantes após sondagem com sonda periodontal, multiplicado por 100 e dividido pelo número total de superfícies. Este índice avalia inflamação gengival (gengivite).
4. Profundidade clínica de sondagem (PCS)⁷⁶ que é realizada introduzindo-se uma sonda periodontal no sulco gengival, obtendo-se uma medida da margem gengival até o fundo do sulco.
5. Limite esmalte-cimento - margem gengival (LEC-MG)⁷⁶ que é mensurado pela distância entre a margem gengival até o limite esmalte-cimento, identificando presença de hiperplasia gengival (valor negativo) ou recessão gengival (valor positivo).
6. Profundidade clínica de inserção (PCI), que avalia a quantidade clínica de inserção de cada dente, caracterizado pela reabsorção óssea. É calculado pela soma dos índices PCS e LEC-MG⁷⁶. As medidas foram realizadas em seis sítios de cada elemento dentário: distovestibular, vestibular/cervical, mesiovestibular, mesiolingual, lingual e distolingual.
7. A avaliação dental foi realizada pelo índice representado pela somatória do número de dentes cariados, perdidos e obturados (CPO-D)^{34,77}. Os valores > 0 foram considerados alterados.

Gengivite foi definida como inflamação da gengiva na ausência de perda de inserção clínica⁷⁸ com IS > 25%⁷⁹. Periodontite foi definida quando PCI > 3 mm⁷⁷.

3.4 Análise laboratorial

A análise imunológica e bioquímica foi realizada nas amostras de soro coletadas de pacientes e controles após jejum de 12 horas.

3.4.1 Perfil lipídico: O colesterol total (CT) e os triglicerídeos (TG) foram mensurados pelo método enzimático colorimétrico, adaptado para analisador bioquímico *RA 1000 System (Technicon)*, utilizando-se conjunto diagnóstico da Boehringer Mannheim (Argentina) e Merck (Alemanha), respectivamente^{80,81}. O HDL colesterol foi obtido após a precipitação das lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) e das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) através dos reativos precipitantes ácido fosfotúngstico e cloreto de magnésio⁸². Os níveis séricos foram determinados pelo método colorimétrico, conjunto diagnóstico Roche (Alemanha). Os níveis de VLDL colesterol foram obtidos a partir da divisão do nível dos triglicerídeos por 5 (TG/5), desde que todas as amostras de triglicerídeos obtidos apresentassem valores menores que 400 mg/dL⁸³. O LDL colesterol foi calculado pela fórmula: $CT - (HDL + VLDL)$ ⁸³.

3.4.2 Valores referenciais do perfil lipídico: Os níveis de risco das lipoproteínas foram determinados de acordo com as recomendações segundo a V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose⁸⁴. Dislipidemia foi definida quando pacientes com AIJ e controles saudáveis apresentavam pelo menos uma das seguintes alterações lipídicas: CT $\geq$ 170mg/dL, HDL $<$ 45mg/dL, LDL $\geq$ 130mg/dL e TG $\geq$ 130mg/dL⁸⁴.

3.4.3 Anticorpos antilipoproteína lipase (anti-LPL): A detecção de anticorpos anti-LPL de isotipo imunoglobulina (Ig) G foi feita pela técnica *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA). Em resumo, placas de microtitulação em poliestireno contendo 96 poços (Corning Inc., NY, EUA) foram sensibilizadas com 100 μ L de uma solução de lipoproteína lipase purificada (LPL) de leite bovino (Sigma, St Louis, MO, EUA) na concentração de 8 μ g/mL. Após incubação sob refrigeração por 16 horas as placas eram lavadas com solução salina tamponada com tampão fosfato pH 7.2 (PBS) e bloqueadas com 200 μ L de soro de boi adulto (*Adult bovine serum* - ABS) a 15% em PBS por uma hora à temperatura ambiente. Em seguida, 100 μ L das amostras de soro dos pacientes e controles saudáveis, diluídas 1:100 em ABS 15%, eram adicionados em duplicata. Após incubação por 1½ hora à temperatura ambiente, as placas eram lavadas três vezes com PBS e 100 μ L de conjugado imunoenzimático, fração IgG de soro de cabra anti-IgG humana conjugada à fosfatase alcalina (Sigma, St Louis, MO, EUA) eram adicionados a cada poço. Após novo ciclo de lavagem. A reação era desenvolvida pela

adição de p-nitrofenilfosfato e a densidade óptica (DO) lida a 405 nm num leitor de ELISA (Labsystems Multiskan MS, Helsínquia, Finlândia). Resultados positivos foram definidos para valores de DO ≥ 3 desvios-padrão acima do valor médio das DO de 35 amostras de soro de controles saudáveis incluídos em cada ensaio (valor de corte estabelecido para o ensaio 0,388) Para assegurar a consistência entre ensaios, diluições em série de amostras de soro referência positivos foram sistematicamente incluídas em cada ensaio⁸⁵.

3.4.4 Anticorpos anti-peptídeo citrulinado cíclico terceira geração (anti-CCPIII) e Fator reumatoide (FR) IgM: foram determinados pela técnica ELISA a partir dos kits comerciais da INOVA, San Diego, USA (valor de referência > 40 U/mL) e ORGENTEC Diagnostika GmbH, Mainz, Alemanha (valor de referência > 20 U/mL), respectivamente.

3.4.5 Marcadores inflamatórios: Avaliações laboratoriais incluíram proteína C-reativa (PCR) determinada por nefelometria e velocidade de hemossedimentação (VHS) avaliada pelo método Westergren.

3.5 Avaliações clínica, radiográfica e tratamento da AIJ

A avaliação clínica dos pacientes com AIJ incluiu: número de articulações ativas (número de articulações com artrite, que foi definida pela presença de edema articular ou pela presença de dois dos seguintes sinais: limitação do movimento, dor a palpação ou dor a movimentação passiva da

articulação, calor local), número de articulações limitadas, e avaliação global dos pais/paciente e do médico da atividade da doença medida em uma escala analógica visual (*Visual Analogue Scale* - VAS) de 0 a 10, no qual 0 não apresenta atividade de doença e 10 representa o máximo de atividade.

O JADAS-27 foi também avaliado. Este é um instrumento utilizado para avaliação da atividade da doença com contagem de 27 articulações, as quais incluem: coluna cervical, cotovelos, punhos, metacarpofalangianas de 1 a 3, interfalangianas proximais, quadris, joelhos e tornozelos. Foi calculado para todas as pacientes com AIJ e definido como a soma dos escores de 4 componentes: avaliação global do médico da atividade da doença (medida em escala de 0 a 10, no qual 0 não apresenta atividade de doença e 10 representa o máximo de atividade); avaliação global dos pais/paciente do bem-estar (medida em escala de 0 a 10, no qual 0 significa muito bom estado geral e 10 muito ruim estado geral); número de articulações ativas e VHS (convertida para uma escala de 0 a 10, a partir da fórmula: $VHS \text{ mm/hora} - 20/10$), podendo a pontuação total variar entre 0 a 57, com maiores escores associados a pior atividade da doença⁷⁰.

Os escores de avaliação da doença incluíram também a versão brasileira validada do questionário *Childhood Health Assessment Questionnaire* (CHAQ)⁸⁶ (Anexo B). Este é um instrumento genérico que mensura a capacidade funcional e independência para as atividades da vida diária em oito categorias: vestir-se e cuidar-se, levantar-se, comer, caminhar, higiene, alcançar, preensão e atividades. O grau de dificuldade ou limitações

atribuídas à doença foi calculado pela média aritmética das oito áreas e quantificado numa escala de 0 a 3, sendo os maiores valores indicativos de menor capacidade.

Para avaliar a amplitude de movimento articular de pacientes com AIJ foi utilizada a escala Escola Paulista de Medicina - *Range of Motion* (EPM-ROM) Pediátrica⁸⁷ (Anexo C), que considera dez movimentos distintos de pequenas e grandes articulações, dos lados direito e esquerdo, mensurado por um goniômetro. A pontuação de cada articulação varia de 0 (movimento completo) a 3 (limitação grave).

Utilizou-se também o questionário genérico de QVRS pediátrica, *Pediatric Quality of Life Inventory* (PedsQL™ 4.0) de 23 itens que abrangem: 1. dimensão física (oito itens), 2. dimensão emocional (cinco itens), 3. dimensão social (cinco itens), e 4. dimensão escolar (cinco itens). Este foi validado para o português brasileiro e desenvolvido para a aferição da QVRS em crianças e adolescentes, usando diferentes versões para dois grupos de idade: 8-12 e 13-18 anos. Dois instrumentos foram utilizados para esta avaliação: PedsQL™ 4.0 relatado pelos pacientes e PedsQL™ 4.0 referido pelos pais (Anexo D). A escala de respostas variava entre cinco níveis (0 = nunca é um problema; 1 = quase nunca é um problema; 2 = algumas vezes é um problema; 3 = frequentemente é um problema; 4 = quase sempre é um problema). As respostas foram pontuadas inversamente e transpostas linearmente para uma escala de 0-100 (0 = 100, 1 = 75, 2 = 50, 3 = 25, 4 = 0); assim, quanto maior o escore, melhor a QVRS⁸⁸.

O raio-x panorâmico de face foi utilizado para visualização dos dentes, periodonto, maxilares e ATM. Alterações no côndilo mandibular foram classificadas em 4 graus: grau 0 (sem alterações radiográficas), grau 1 (discreta irregularidade nas bordas do côndilo), grau 2 (erosões e/ou achatamento do côndilo) e grau 3 (destruição completa do côndilo)^{89,90}.

Com relação ao tratamento, foram avaliados a dose atual de prednisona, DMARDs (metotrexato e leflunomide), droga imunossupressora (ciclosporina) e agentes biológicos (adalimumabe, etanercepte e abatacepte).

3.6 Análise estatística

Para as variáveis categóricas, os dados foram apresentados em número (porcentagem) e as diferenças avaliadas pelo teste exato de Fisher. As variáveis contínuas foram apresentadas em mediana (intervalo) ou média ($\pm$ DP) de acordo com a distribuição anormal ou normal, respectivamente. Os dados foram comparados pelos testes de Mann-Whitney ou teste t para avaliar as diferenças de mediana ou média entre os grupos de pacientes com AIJ e controles saudáveis, entre pacientes com e sem gengivite e entre pacientes com e sem dislipidemia, de acordo com dados demográficos, antropométricos, periodontais e dental, clínicos, laboratoriais, radiográfico e tratamento. Nas pacientes com AIJ, o coeficiente de correlação de Spearman foi utilizado para identificar as variáveis correlacionadas aos índices periodontais e dental e dislipidemia. Valores de p menores que 0,05 foram considerados significantes.

4 RESULTADOS

4.1 Pacientes com AIJ versus controles saudáveis

Dados demográficos, antropométricos, atividade física, hipertensão arterial, composição corporal, dados laboratoriais, e avaliação periodontal e dental em pacientes com AIJ do gênero feminino e controles saudáveis estão apresentados na Tabela 1. A idade atual foi semelhante entre pacientes e controles ($11,90 \pm 2,0$ vs. $12,50 \pm 3,0$ anos, $p=0,289$). A frequência de inatividade física foi significativamente maior nas pacientes com AIJ comparada com controles (51% vs. 17%, $p=0,005$). A média de massa magra foi significativamente menor nas pacientes em relação às controles ($28,66 \pm 8,41$ vs. $32,98 \pm 8,51$ kg, $p=0,044$) (Tabela 1).

A presença de dislipidemia foi semelhante nas pacientes com AIJ e controles (71% vs. 57%, $p=0,318$). A média dos TG foi significativamente maior nas pacientes *versus* controles ($77,83 \pm 38,81$ vs. $60,13 \pm 23,01$ mg/dL, $p=0,023$), assim como a frequência de hipertrigliceridemia (17% vs. 0%, $p=0,025$). Apenas duas das seis pacientes com AIJ (33%) e que apresentaram hipertrigliceridemia usaram CE no momento do estudo. As medianas do PCR [$1,90$ (0-76,90) vs. $0,60$ (0,10-3,40) mg/L, $p=0,035$] e do VHS [16 (8-55) vs. 15 (5-42) mm/1^a hora, $p=0,045$] foram significativamente maiores nas pacientes com AIJ. A mediana do LEC-MG foi significativamente menor no grupo AIJ [$-0,54$ (-1,37 a 0,64) vs. $0,02$ (-0,87 a 1,89), $p<0,0001$). Não foram observadas diferenças estatísticas no estágio puberal de Tanner, dados antropométricos,

pressão arterial, autoanticorpos, e outros índices periodontais e dental ($p>0,05$; Tabela 1).

Tabela 1 – Dados demográficos, antropométricos, atividade física, hipertensão arterial, composição corporal, dados laboratoriais, avaliação periodontal e dental em meninas com artrite idiopática juvenil (AIJ) e controles

Variáveis	AIJ n=35	Controles saudáveis n=35	p
Dados demográficos			
Idade, anos	11,90 ± 2,0	12,50 ± 3,0	0,289
Estágio puberal de Tanner 2 e 3	23 (66)	17 (49)	0,148
Estágio puberal de Tanner 4 e 5	12 (34)	18 (51)	
Dados antropométricos/Estado nutricional			
Peso (kg)	44,76 ± 16,94	49,28 ± 15,48	0,103
Estatura/idade, escore-Z	-0,53 ± 1,69	0,15 ± 1,62	0,090
IMC, escore-Z	0,32 ± 1,57	0,58 ± 1,40	0,440
Sobrepeso	4 (11)	11 (31)	0,078
Obesidade	6 (17)	2 (6)	0,259
Atividade física			
“Uma vez por semana”, “raramente” e “nunca”	18 (51)	6 (17)	0,005
Hipertensão arterial			
Pressão sistólica (>p95)	6 (17)	1 (3)	0,106
Pressão diastólica (>p95)	3 (9)	1 (3)	0,614
Composição corporal			
Gordura corporal, %	27,50 (12,90-49,10)	29,85 (19,40-39,90)	0,491
Massa gorda, kg	11,52 (2,74-57,21)	14,30 (6,0-30,50)	0,181
Massa magra, kg	28,66 ± 8,41	32,98 ± 8,51	0,044
Perfil lipídico e glicêmico			
Dislipidemia	25 (71)	20 (57)	0,318
Colesterol Total, mg/dL	147,49 ± 28,79	140,49 ± 26,44	0,293
≥170mg/dL	9 (26)	4 (11)	0,218
HDL, mg/dL	49 (26-66)	45 (33-69)	0,828
<45 mg/dL	16 (46)	17 (49)	1,000
LDL, mg/dL	85 (36-134)	85 (49-140)	0,995
≥130 mg/dL	1 (3)	3 (9)	0,614
VLDL, mg/dL	15 (6-61)	13 (4-88)	0,169
Triglicerídeos, mg/dL	77,83 ± 38,81	60,13 ± 23,01	0,023
≥130 mg/dL	6 (17)	0 (0)	0,025
Glicemia de jejum, mg/dL	84,51 ± 6,87	85,50 ± 6,31	0,529
Marcadores inflamatórios			
PCR, mg/L	1,90 (0-76,90)	0,60 (0,10-3,40)	0,035
VHS, mm/1ªhora	16 (8-55)	15 (5-42)	0,045
Autoanticorpos			
Anti-CCPIII	1 (3)	0 (0)	1,000
FR	1 (3)	1 (3)	1,000
Anti-LPL	0 (0)	1 (3)	1,000
Avaliação periodontal/dental, n=33			
IG	0 (0-3)	1 (0-3)	0,994
IP, %	66,60 (10,20-100)	58,92 (0-100)	0,576
IS, %	12,79 (1,19-61,60)	15,76 (0-66,60)	0,495
Gengivite, IS > 25%	8/33 (24)	10/33 (30)	0,783
PCS, mm	1,61 (1,08-2,32)	1,44 (0-2,24)	0,380
LEC-MG, mm	-0,54 (-1,37-0,64)	0,02 (-0,87-1,89)	< 0,0001
PCI, mm	1,05 (0,40-2,09)	1,23 (0,63-2,32)	0,216
CPO-D	1 (0-6)	2 (0-8)	0,825

Resultados apresentados em mediana (intervalo), média ± DP e n (%). IMC (Índice de Massa Corpórea), HDL (Lipoproteína de Alta Densidade), LDL (Lipoproteína de Baixa Densidade), VLDL (Lipoproteína de Muito Baixa Densidade), PCR (Proteína C Reativa), VHS (Velocidade de Hemossedimentação), Anti-CCPIII (Anticorpo Anti-peptídeo Citrulinado Cíclico terceira geração), FR (Fator Reumatoide), Anti-LPL (Anticorpo Antilipoproteína Lipase), IG (Índice Gingival), IP (Índice de Placa), IS (Índice de Sangramento), PCS (Profundidade Clínica de Sondagem), LEC-MG (Limite Esmalte-Cimento - Margem Gingival), PCI (Profundidade Clínica de Inserção) e CPO-D (Índice de Dentes Cariados, Perdidos e Obturados)

4.2 Pacientes com AIJ

A média de duração da doença foi 6,0 anos (0,25-13). A forma de início oligoarticular da AIJ foi observada em 14/35 (40%) dos pacientes, forma de início poliarticular em 12/35 (34%), forma de início sistêmica em 7/35 (20%), forma de início artrite relacionada à entesite em 1/35 (3%) e artrite psoriásica 1/35 (3%). Dislipidemia foi observada em 25/35 (71%) das pacientes com AIJ: HDL < 45mg/dL em 16/25 (64%), CT $\geq$ 170mg/dL 9/25 (36%), TG $\geq$ 130mg/dL 6/25 (24%) e LDL $\geq$ 130mg/dL 1/25 (4%).

Comparações entre pacientes com AIJ com e sem gengivite estão apresentadas na Tabela 2. Duas pacientes optaram por não ficar para a avaliação dental e periodontal. Gengivite foi observada em 8/33 (24%) das pacientes. Nenhuma paciente com AIJ teve periodontite. A frequência do uso de ciclosporina foi significativamente maior nas pacientes com gengivite quando comparada com as pacientes sem essa alteração (37% vs. 0%, $p=0,01$). Não houve diferença entre dados demográficos, antropométricos, atividade física, hipertensão arterial, composição corporal, dados laboratoriais, perfil lipídico e outras terapias medicamentosas nos dois grupos ($p>0,05$; Tabela 2).

Tabela 2 – Dados demográficos, antropométricos, atividade física, hipertensão arterial, composição corporal, dados laboratoriais, avaliação periodontal, dental e radiográfica, escores de avaliação da artrite idiopática juvenil (AIJ) e terapia medicamentosa em meninas com AIJ com e sem gengivite

Variáveis	Com gengivite n=8	Sem gengivite n=25	p
Dados demográficos			
Idade, anos	12,00 (11-17)	12,00 (8-16)	0,231
Duração da doença, anos	4,44 ± 3,95	6,81 ± 3,49	0,115
Estágio puberal de Tanner 2 e 3	6 (75)	16 (64)	0,687
Estágio puberal de Tanner 4 e 5	2 (25)	9 (36)	
Dados antropométricos/Estado Nutricional			
Peso (kg)	50,45 (29,70-63,50)	41,50 (21,20-118,30)	0,141
Estatuta/idade, escore-Z	-0,65 ± 1,42	-0,52 ± 1,61	0,835
IMC, escore-Z	0,78 ± 1,41	0,35 ± 1,41	0,462
Sobrepeso	0 (0)	4 (16)	0,550
Obesidade	3 (37)	3 (12)	0,136
Atividade física			
“Uma vez por semana”, “raramente” e “nunca”	5 (62)	13 (52)	0,699
Hipertensão arterial			
Pressão sistólica (>p95)	1 (12)	5 (20)	1,000
Pressão diastólica (>p95)	0 (0)	3 (12)	0,560
Composição corporal			
Gordura corporal, %	31,93 ± 10,77	28,33 ± 8,83	0,374
Massa gorda, kg	20,47 (2,74-27,67)	10,72 (3,17-57,21)	0,228
Massa magra, kg	29,33 ± 7,44	28,74 ± 8,69	0,873
Perfil lipídico e glicêmico			
Dislipidemia	6 (75)	17 (68)	1,000
Colesterol Total, mg/dL	160,25 ± 27,70	144,72 ± 28,96	0,192
≥170mg/dL	4 (50)	5 (20)	0,169
HDL, mg/dL	50,00 ± 10,57	47,64 ± 11,03	0,599
<45 mg/dL	2 (25)	12 (48)	0,416
LDL, mg/dL	91,87 ± 25,93	85,08 ± 24,41	0,504
≥130 mg/dL	1 (12)	0 (0)	0,242
VLDL, mg/dL	17,75 ± 9,39	16,64 ± 11,24	0,803
Triglicerídeos, mg/dL	88,87 ± 46,90	71,64 ± 34,26	0,266
≥130 mg/dL	2 (25)	3 (12)	0,574
Glicemia de jejum, mg/dL	84,12 ± 9,54	85,04 ± 6,08	0,750
Avaliação periodontal/dental, n=33			
IG	1,5 (0-3)	0 (0-3)	0,274
IP, %	64,10 (38,88-100)	68,75 (10,20-100)	0,916
PCS, mm	1,80 (1,30-2,32)	1,55 (1,08-2,30)	0,101
LEC-MG, mm	-0,66 (-1,37-0)	-0,54 (-1,03-0,64)	0,753
PCI, mm	1,53 (0,60-2,01)	1,01 (0,40-2,09)	0,200
CPO-D	2 (0-6)	1 (0-6)	0,817
Marcadores inflamatórios			
PCR, mg/L	5,20 (0,10-26,70)	0,80 (0-76,90)	0,239
VHS, mm/1ªhora	23,5 (11-45)	16 (8-55)	0,529
Escores da AIJ			
Peds QL™ 4.0 pais (0-100)	88 (33-98,9)	68,5 (39,1-97,8)	0,153
Peds QL™ 4.0 pacientes (0-100)	84,5 (41-95,6)	73,9 (18,3-95,6)	0,166
EPM-ROM (0-3)	0,30 (0-1,35)	0,35 (0-0,80)	0,614
CHAQ (0-3)	0,22 (0-0,75)	0,12 (0-2,25)	0,705
VAS paciente (0-10)	0 (0-8)	0 (0-5)	0,613
VAS médico (0-10)	0,5 (0-7)	1 (0-4)	0,933
Número de articulações ativas	0 (0-7)	0 (0-8)	0,584
Número de articulações limitadas	2 (0-9)	1 (0-12)	0,556
JADAS-27 (0-57)	2,15 (0-22)	4 (0-17)	0,769
Alterações no Raio-X panorâmico	4/6 (67)	12/16 (75)	1,000
Terapia medicamentosa atual			
Glicocorticoide	2 (25)	4 (16)	0,616
Metotrexato	6 (75)	17 (68)	1,000
Ciclosporina	3 (37)	0 (0)	0,010
Terapia Anti-TNF	2 (25)	3 (12)	0,241

Resultados apresentados em mediana (intervalo), média ± DP e n (%). IMC (Índice de Massa Corpórea), HDL (Lipoproteína de Alta Densidade), LDL (Lipoproteína de Baixa Densidade), VLDL (Lipoproteína de Muito Baixa Densidade), IG (Índice Gengival), IP (Índice de Placa), PCS (Profundidade Clínica de Sondagem), LEC-MG (Limite Esmalte-Cimento - Margem Gengival), PCI (Profundidade Clínica de Inserção), CPO-D (Índice de Dentes Cariados, Perdidos e Obturados), PCR (Proteína C Reativa), VHS (Velocidade de Hemossedimentação), Peds QL 4.0 (Pediatric Quality of Life Inventory™), EPM-ROM (Escola Paulista de Medicina - Range of Motion Scale), CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire), VAS (Visual Analogue Scale), JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score)

Nas pacientes com AIJ foram observadas correlações positivas entre CPO-D e JADAS-27 ($r_s = +0,364$; $p=0,037$) (Figura 1), entre CPO-D e VAS do médico ($r_s = +0,401$; $p=0,021$) (Figura 2) e entre CPO-D e VAS do paciente ($r_s = +0,364$; $p=0,037$) (Figura 3); entre IG e EPM-ROM ($r_s = +0,392$; $p=0,024$) (Figura 4) e entre IG e CHAQ ($r_s = +0,402$; $p=0,020$) (Figura 5); entre IP e VAS do médico ($r_s = +0,430$; $p=0,013$) (Figura 6), e entre IS e Peds QL dos pais ($r_s = +0,431$; $p=0,012$) (Figura 7).

Figura 1 – Representação gráfica da correlação entre índice de dentes cariados, perdidos e obturados (CPO-D) e *Juvenile Arthritis Disease Activity Score* (JADAS)-27 em pacientes com artrite idiopática juvenil

Figura 2 – Representação gráfica da correlação entre índice de dentes cariados, perdidos e obturados (CPO-D) e *Visual Analogue Scale* (VAS) do médico em pacientes com artrite idiopática juvenil

Figura 3 – Representação gráfica da correlação entre índice de dentes cariados, perdidos e obturados (CPO-D) e *Visual Analogue Scale* (VAS) do paciente em pacientes com artrite idiopática juvenil

Figura 4 – Representação gráfica da correlação entre índice gengival (IG) e Escola Paulista de Medicina – Range of Motion (EPM-ROM) em pacientes com artrite idiopática juvenil

Figura 5 – Representação gráfica da correlação entre índice gengival (IG) e *Childhood Health Assessment Questionnaire* (CHAQ) em pacientes com artrite idiopática juvenil

Figura 6 – Representação gráfica da correlação entre índice de placa (IP) e *Visual Analogue Scale* (VAS) do médico em pacientes com artrite idiopática juvenil

Figura 7 – Representação gráfica da correlação entre índice de sangramento (IS) e *Pediatric Quality of Life Inventory* (Peds-QL) dos pais em pacientes com artrite idiopática juvenil

Avaliações entre pacientes com AIJ com e sem dislipidemia estão apresentadas na Tabela 3. Não foram evidenciadas diferenças em relação à avaliação periodontal e dental, assim como os outros parâmetros em ambos os grupos ($p>0,05$; Tabela 3). Na avaliação do Raio-X panorâmico, 17/23 (74%) das pacientes com AIJ apresentaram alterações condilares (grau ≥ 1), sem diferença em relação à presença de gengivite ou dislipidemia (Tabela 2 e Tabela 3).

Tabela 3 - Dados demográficos, antropométricos, atividade física, pressão arterial, composição corporal, dados laboratoriais, avaliação periodontal, dental e radiográfica, escores de avaliação da artrite idiopática juvenil (AIJ) e terapia medicamentosa em meninas com AIJ com e sem dislipidemia

Variáveis	Com dislipidemia n=25	Sem dislipidemia n=10	p
Dados demográficos			
Idade, anos	12,00 (10-17)	11,50 (8-15)	0,795
Duração da doença, anos	6,73 ± 3,47	4,54 ± 3,72	0,108
Estágio puberal de Tanner 2 e 3	18 (72)	5 (50)	0,258
Estágio puberal de Tanner 4 e 5	7 (28)	5 (50)	
Dados antropométricos/Estado Nutricional			
Peso (kg)	41,80 (21,20-118,30)	42,20 (31,00-61,30)	0,827
Estatutura/idade, escore-Z	-0,79 ± 1,60	0,10 ± 1,81	0,161
IMC, escore-Z	0,28 ± 1,76	0,43 ± 1,02	0,801
Sobrepeso	4 (16)	0 (0)	0,303
Obesidade	5 (20)	1 (10)	0,649
Atividade física			
“Uma vez por semana”, “raramente” e “nunca”	11 (44)	7 (70)	0,264
Hipertensão arterial			
Pressão sistólica (>p95)	4 (16)	2 (20)	1,000
Pressão diastólica (>p95)	3 (12)	0	0,542
Composição corporal			
Gordural corporal, %	29,74 ± 9,71	26,65 ± 6,18	0,406
Massa gorda, kg	11,52 (2,74-57,21)	11,59 (6,66-18,40)	0,737
Massa magra, kg	29,71 (13,77-56,87)	29,01 (21,24-38,00)	0,867
Perfil glicêmico			
Glicemia de jejum, mg/dL	84 ± 7,1	85,8 ± 6,3	0,492
Marcadores inflamatórios			
PCR, mg/L	2,10 (0-76,90)	1,25 (0,10-17,30)	0,621
VHS, mm/1ªhora	17 (10-55)	15 (8-51)	0,306
Avaliação periodontal/dental, n=33			
IG	1 (0-3)	0 (0-3)	0,734
IP, %	61,60 (30-100)	68,99 (10,2-100)	0,432
IS, %	13,09 (1,75-61,60)	9,02 (1,19-37,20)	0,438
Gengivite, IS > 25%	6/23 (26)	2/10 (20)	1,000
PCS, mm	1,61 (1,08-2,32)	1,59 (1,25-2,17)	0,784
LEC-MG, mm	-0,54 (-1,32-0,64)	-0,51 (-1,03-0)	0,875
PCI, mm	1,05 (0,44-2,01)	1,24 (0,40-2,09)	0,433
CPO-D	2 (0-6)	1 (0-4)	0,289
Escores da AIJ			
Peds QL™ 4.0 pais (0-100)	76 (33-98)	74,6 (46-98,9)	0,547
Peds QL™ 4.0 pacientes (0-100)	76 (18,3-95,6)	77,5 (61,9-95,6)	0,381
EPM-ROM (0-3)	0,3 (0-1,6)	0,3 (0,1-0,8)	0,782
CHAQ (0-3)	0,20 (0-2,25)	0,10 (0-0,70)	0,403
VAS paciente (0-10)	0 (0-5)	0 (0-8)	0,935
VAS médico (0-10)	1 (0-5)	1,5 (0-7)	0,633
Número de articulações ativas	0 (0-8)	0 (0-7)	0,756
Número de articulações limitadas	1 (0-12)	2 (0-7)	0,512
JADAS-27 (0-57)	4 (0-17)	3,35 (0-22)	0,812
Alterações no Raio-X panorâmico	12/17 (70)	5/6 (83)	1,000
Terapia medicamentosa atual			
Glicocorticoide	5 (20)	1 (10)	0,649
Metotrexato	17 (68)	8 (80)	0,686
Ciclosporina	2 (8)	1 (10)	1,000
Terapia Anti-TNF	5 (20)	0 (0)	0,291

Resultados apresentados em mediana (intervalo), média ± DP e n (%). IMC (Índice de Massa Corpórea), PCR (Proteína C Reativa), VHS (Velocidade de Hemossedimentação), IG (Índice Gengival), IP (Índice de Placa), IS (Índice de Sangramento), PCS (Profundidade Clínica de Sondagem), LEC-MG (Limite Esmalte-Cimento - Margem Gengival), PCI (Profundidade Clínica de Inserção), CPO-D (Índice de Dentes Cariados, Perdidos e Obturados), Peds QL 4.0 (*Pediatric Quality of Life Inventory™*), EPM-ROM (Escola Paulista de Medicina - *Range of Motion Scale*), CHAQ (*Childhood Health Assessment Questionnaire*), VAS (*Visual Analogue Scale*), JADAS (*Juvenile Arthritis Disease Activity Score*)

5 DISCUSSÃO

As doenças periodontais foram semelhantes nas pacientes com AIJ e controles e foram relacionadas a parâmetros da doença.

A vantagem do presente estudo foi realizar uma avaliação concomitante de parâmetros periodontais e dental com capacidade funcional e escores da doença e QVRS das pacientes com AIJ. A inclusão somente de pacientes púberes e pós-púberes do sexo feminino foi relevante, visto que o sexo⁵⁰ e o estágio puberal⁵¹ podem afetar as condições periodontais. Diabetes *mellitus*, fumo, ingestão de bebidas alcóolicas e drogas podem estar relacionadas às doenças periodontais, e essas condições foram critérios de exclusão do estudo³⁷. Além disso, pacientes com disfunção da tireoide também foram excluídas do estudo, pois esta alteração hormonal pode interferir no perfil lipídico⁵⁹.

Além disso, um ponto positivo do estudo foi o recrutamento do grupo controle. Este grupo foi composto principalmente de irmãs ou parentes das pacientes a fim de minimizar as diferenças em alguns fatores de risco como nutrição, escovação dental/higiene oral, e fatores genéticos e constitucionais. Entretanto, o estudo apresenta algumas limitações como o desenho transversal e um pequeno tamanho amostral, por inclusão apenas de pacientes púberes e pós-púberes do sexo feminino.

O presente estudo evidenciou que periodontite não foi encontrada nas pacientes com AIJ e 24% delas apresentaram gengivite. Este fato diverge de outros estudos que mostraram altas frequências destas complicações

comparadas a controles saudáveis^{46,50}, provavelmente devido às variáveis de confusão, como inclusão de ambos os sexos e diferentes estágios puberais. Além disso, identificou-se que o uso de ciclosporina foi um fator preditor para gengivite nas pacientes com AIJ, porém sem associação com periodontite, como também já demonstrado em pacientes com dermatomiosite juvenil do mesmo serviço de Reumatologia Pediátrica⁷⁷.

O uso de ciclosporina está associado a eventos adversos como hiperplasia gengival^{91,92}. A ciclosporina é um potente agente imunossupressor usado sistemicamente para tratamento de doenças autoimunes, como a AIJ, e o mecanismo exato envolvido na patogênese desse processo não está claro. Acredita-se que o aumento gengival induzido pela ciclosporina é devido a redução da fagocitose de colágeno em fibroblastos gengivais e consequente diminuição da degradação do colágeno tipo I no tecido conjuntivo gengival, na qual essa medicação atua como antagonista dos canais de cálcio, podendo aumentar a suscetibilidade à periodontite^{92,93}.

Os CE podem induzir dislipidemia nos pacientes com doenças reumatológicas, como observado em outros estudos^{94,95,96}. De fato, um terço das pacientes com AIJ e que tiveram hipertrigliceridemia usaram CE no momento do estudo. A influência dos CE no perfil lipídico de pacientes reumáticos é controversa, pois podem tanto atuar no metabolismo lipídico como pró aterogênicos, como exercerem efeitos anti-inflamatórios e, desta maneira, melhorando os níveis de colesterol dos pacientes^{62,97}.

Um outro relevante achado foi que a higiene oral e a condição dental correlacionaram-se com atividade da doença e capacidade funcional nas

pacientes do presente estudo, parâmetros avaliados por escores bem estabelecidos, que incluiu também o instrumento JADAS, desenvolvido recentemente para a AIJ. Esses resultados corroboram que fatores relacionados à doença (como inflamação articular e limitação física) têm um impacto negativo na condição oral das pacientes com AIJ, resultando em má higiene oral, com formação de placa bacteriana e consequências como o aparecimento de cárie e gengivite. Além disso, maus hábitos alimentares e pior escovação dentária, já relatadas em pacientes com AIJ comparado com controles, podem ter também influenciado os achados observados neste estudo^{98,99}.

Gengivite e periodontite podem contribuir para a hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e disfunção endotelial em pacientes sem doenças crônicas³⁷ e em adultos com diabetes¹⁰⁰, entretanto esse estudo não confirmou essa associação. Apesar disso, observou-se que aproximadamente três quartos das pacientes com AIJ tinham dislipidemia, sendo que baixos níveis de HDL foram a alteração mais frequente observada, como já relatado em estudos anteriores^{52,55,56,58,63}. A reduzida frequência de atividade física nas pacientes pode contribuir para essa anormalidade lipídica¹⁰¹. Hipertrigliceridemia foi observada em quase 20% das pacientes e nenhuma apresentava anticorpo antilipoproteína lipase, um autoanticorpo associado ao metabolismo alterado de triglicerídeos e atividade da doença em adultos com lúpus eritematoso sistêmico⁸⁵.

O excesso de peso parece estar diretamente relacionado ao aumento de dislipidemia em crianças e adolescentes¹⁰². Mais de um terço das meninas que compuseram o grupo controle apresentavam sobrepeso (31%) e obesidade

(6%), os quais podem contribuir com a elevada frequência de dislipidemia (57%) encontrada nesse grupo, sobretudo com baixos níveis de HDL. Corroborando estes achados, um estudo realizado com adolescentes na cidade de São Paulo indicou associação entre sobrepeso e dislipidemia com maior prevalência de alteração de HDL¹⁰³.

Após a avaliação odontológica pelo profissional avaliador da área, quando constatada a necessidade de acompanhamento/tratamento, as pacientes com AIJ eram encaminhadas ao ambulatório de odontologia do HC-FMUSP, e as controles saudáveis para a Unidade Básica de Saúde mais próxima de sua residência para seguimento com profissional odontólogo.

Os achados desse estudo, como a presença de gengivite e de dislipidemia em pacientes com AIJ reforçam a importância do monitoramento da saúde bucal, do perfil lipídico e do controle da atividade da doença, com o intuito de reduzir o risco de eventos cardiovasculares precoce e melhorar a QVRS dessa população.

6 CONCLUSÕES

1. Hiperplasia gengival e hipertrigliceridemia foram evidenciadas em pacientes com AIJ púberes e pós púberes do sexo feminino.
2. Índices periodontais e dental foram associados com parâmetros de atividade da doença, incapacidade funcional e aspectos da QVRS em pacientes com AIJ púberes e pós púberes do sexo feminino.
3. Gengivite não foi associada com dislipidemia.

7 ANEXOS

ANEXO A

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CAPPesq

Nº Protocolo: 0580/09

Título: Avaliação da qualidade de vida de portadores de doenças autoimunes: densidade mineral óssea e dislipidemia

Pesquisador Responsável: Clovis Artur Almeida da Silva

Pesquisador Executante: Lucia Maria Mattei Campos

Disciplina: Pediatria Clínica

Departamento: PEDIATRIA

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, **APROVOU / TOMOU CIÊNCIA** na sessão datada de 09/04/2014, do(s) documento(s) abaixo mencionado(s):

- Carta datada de 06/03/2014 - Comunicar a Tese de Doutorado da aluna Camila Pugliese que será "Alteração orofaciais e dislipidemia em pacientes portadores de artrite juvenil"

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: **a)** desenvolver o projeto conforme delineado; **b)** elaborar e apresentar relatórios parciais e final; **c)** apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; **d)** manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; **e)** encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; **f)** justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

CAPPesq, 09 de Abril de 2014.

PROF. DR. ALFREDO JOSÉ MANSUR

Coordenador

**Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq**

ANEXO B

Nome: _____ Data: ____/____/____

Escore: _____

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

VAS bem estar geral: _____

VAS da dor: _____

ANEXO C

Universidade Federal de São Paulo
Escola Paulista de Medicina

**Disciplina de Alergia,
Imunologia Clínica e Reumatologia**

Departamento de Pediatria

Escala EPM-ROM Pediátrica

Nome: _____

RG: _____

Lado esquerdo					Lado direito			
3	2	1	0	Nota	0	1	2	3
≤ 40		70 - 41	90 - 71	Coluna cervical / Rotação lateral	90 - 71	70 - 41		≤ 40
≤ 70	120 - 71	160 - 121	180 - 161	Ombro / Abdução	180 - 161	160 - 121	120 - 71	≤ 70
≤ 30	55 - 31	70 - 56	90 - 71	Punho / Flexão	90 - 71	70 - 56	55 - 31	≤ 30
≤ 30	55 - 31	70 - 56	90 - 71	Punho / Extensão	90 - 71	70 - 56	55 - 31	≤ 30
≤ 30		50 - 31	70 - 51	Polegar / Flexão MCP	70 - 51	50 - 31		≤ 30
≤ 10	25 - 11	35 - 26	45 - 36	Coxo-femural / Rotação externa	45 - 36	35 - 26	25 - 11	≤ 10
≤ 10	25 - 11	35 - 26	45 - 36	Coxo-femural / Rotação interna	45 - 36	35 - 26	25 - 11	≤ 10
≥ 26	11 - 25	5 - 10	4 - 0	Joelho / Extensão	4 - 0	5 - 10	11 - 25	≥ 26
0	10 - 1	15 - 11	20 - 16	Tornozelo / Flexão dorsal	20 - 16	15 - 11	10 - 1	0
≤ 10	25 - 11	35 - 26	45 - 36	Tornozelo / Flexão plantar	45 - 36	35 - 26	25 - 11	≤ 10

Data	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__
Nota (0-3)							

Cálculo da Nota:

- 1) Soma dos lados Esquerdo e Direito de cada movimento dividida por 2;
- 2) Soma das 10 médias dividida por 10;
- 3) Variação da nota: 0 (sem limitação) a 3 (limitação máxima)

ANEXO D

ID# _____
Data: _____

PedsQL™

Questionário Pediátrico de Qualidade de Vida

Versão 4.0

Relato da Criança (8 a 12 anos)

Instruções

A próxima página contém uma lista de coisas que podem ser um problema para você. Por favor, conte-nos **quanto cada uma destas coisas têm sido um problema** para você no **último mês**, assinalando:

- 0** se **nunca** é um problema
- 1** se **quase nunca** é um problema
- 2** se **algumas vezes** é um problema
- 3** se **freqüentemente** é um problema
- 4** se **quase sempre** é um problema

Não existem respostas certas ou erradas.
Caso você não entenda alguma pergunta, por favor, peça ajuda.

*No último mês, o quanto você tem tido **problemas** com...*

Sobre a Minha Saúde e Atividades (problemas com...)	Nunca	Quase Nunca	Algumas Vezes	Freqüentemente	Quase Sempre
1. Para mim é difícil andar mais de um quarteirão	0	1	2	3	4
2. Para mim é difícil correr	0	1	2	3	4
3. Para mim é difícil praticar atividades esportivas ou exercícios	0	1	2	3	4
4. Para mim é difícil levantar alguma coisa pesada	0	1	2	3	4
5. Para mim é difícil tomar banho de banheira ou chuveiro sozinho	0	1	2	3	4
6. Para mim é difícil fazer as tarefas do dia-a-dia da casa	0	1	2	3	4
7. Eu tenho dor ou machucado	0	1	2	3	4
8. Eu tenho pouca energia	0	1	2	3	4

Sobre os Meus Sentimentos (problemas com...)	Nunca	Quase Nunca	Algumas Vezes	Freqüentemente	Quase Sempre
1. Eu sinto medo ou fico assustado	0	1	2	3	4
2. Eu fico triste ou deprimido	0	1	2	3	4
3. Eu fico com raiva	0	1	2	3	4
4. Eu tenho dificuldade para dormir	0	1	2	3	4
5. Eu me preocupo com o que vai acontecer comigo	0	1	2	3	4

Como eu Convivo com Outras Pessoas (problemas com...)	Nunca	Quase Nunca	Algumas Vezes	Freqüentemente	Quase Sempre
1. Eu tenho problemas em conviver com outras crianças	0	1	2	3	4
2. Outras crianças não querem ser meus amigos	0	1	2	3	4
3. Outras crianças me provocam	0	1	2	3	4
4. Não consigo fazer coisas que outras crianças da minha idade fazem	0	1	2	3	4
5. Para mim é difícil acompanhar a brincadeira com outras crianças	0	1	2	3	4

Sobre a Escola (problemas com...)	Nunca	Quase Nunca	Algumas Vezes	Freqüentemente	Quase Sempre
1. É difícil prestar atenção na aula	0	1	2	3	4
2. Eu esqueço as coisas	0	1	2	3	4
3. Eu tenho problemas em acompanhar os trabalhos da classe	0	1	2	3	4
4. Eu falto na escola por não estar me sentindo bem	0	1	2	3	4
5. Eu falto na escola para ir ao médico ou hospital	0	1	2	3	4

ID# _____
Data: _____

PedsQL™

Questionário Pediátrico de Qualidade de Vida

Versão 4.0

Relato dos Pais sobre as Crianças (8 a 12 anos)

Instruções

A próxima página contém uma lista de coisas que podem ser um problema para **seu (sua) filho (a)**. Por favor, conte-nos **quanto cada uma destas coisas têm sido um problema** para seu (sua) filho (a) durante o **último mês**, assinalando:

- 0** se **nunca** é um problema
- 1** se **quase nunca** é um problema
- 2** se **algumas vezes** é um problema
- 3** se **freqüentemente** é um problema
- 4** se **quase sempre** é um problema

Não existem respostas certas ou erradas.
Caso você não entenda alguma pergunta, por favor, peça ajuda.

*No último mês, quanto seu filho (a) tem tido **problemas** com...*

Capacidade Física (<i>problemas com...</i>)	Nunca	Quase Nunca	Algumas Vezes	Freqüentemente	Quase Sempre
1. Andar mais de um quarteirão	0	1	2	3	4
2. Correr	0	1	2	3	4
3. Participar de atividades esportivas ou exercícios	0	1	2	3	4
4. Levantar alguma coisa pesada	0	1	2	3	4
5. Tomar banho de banheira ou chuveiro sozinho	0	1	2	3	4
6. Fazer as tarefas do dia-a-dia da casa	0	1	2	3	4
7. Ter dor ou machucado	0	1	2	3	4
8. Pouca energia	0	1	2	3	4

Aspecto Emocional (<i>problemas com...</i>)	Nunca	Quase Nunca	Algumas Vezes	Freqüentemente	Quase Sempre
1. Sentir medo ou ficar assustado	0	1	2	3	4
2. Ficar triste ou deprimido	0	1	2	3	4
3. Ficar com raiva	0	1	2	3	4
4. Dificuldade para dormir	0	1	2	3	4
5. Ficar preocupado	0	1	2	3	4

Aspecto Social (<i>problemas com...</i>)	Nunca	Quase Nunca	Algumas Vezes	Freqüentemente	Quase Sempre
1. Conviver com outras crianças	0	1	2	3	4
2. Outras crianças não querem ser amigos dele (a)	0	1	2	3	4
3. Outras crianças provocam seu filho (a)	0	1	2	3	4
4. Não consegue fazer coisas que outras crianças da mesma idade fazem	0	1	2	3	4
5. Acompanhar a brincadeira com outras crianças	0	1	2	3	4

Atividade Escolar (<i>problemas com...</i>)	Nunca	Quase Nunca	Algumas Vezes	Freqüentemente	Quase Sempre
1. Prestar atenção na aula	0	1	2	3	4
2. Esquecer as coisas	0	1	2	3	4
3. Acompanhar os trabalhos da classe	0	1	2	3	4
4. Faltar na escola por não estar se sentindo bem	0	1	2	3	4
5. Faltar na escola para ir ao médico ou hospital	0	1	2	3	4

ID# _____
Data: _____

PedsQL™

Questionário Pediátrico de Qualidade de Vida

Versão 4.0

Relato do Adolescente (13 a 18 anos)

Instruções

A próxima página contém uma lista de coisas que podem ser um problema para você. Por favor, conte-nos **quanto cada uma destas coisas têm sido um problema** para você no **último mês**, assinalando:

- 0** se **nunca** é um problema
- 1** se **quase nunca** é um problema
- 2** se **algumas vezes** é um problema
- 3** se **freqüentemente** é um problema
- 4** se **quase sempre** é um problema

Não existem respostas certas ou erradas.

Caso você não entenda alguma pergunta, por favor, peça ajuda

*No último mês, quanto você tem tido **problemas** com...*

Sobre a Minha Saúde e Atividades (problemas com...)	Nunca	Quase Nunca	Algumas Vezes	Freqüentemente	Quase Sempre
1. Para mim é difícil andar mais de um quarteirão	0	1	2	3	4
2. Para mim é difícil correr	0	1	2	3	4
3. Para mim é difícil praticar atividades esportivas ou exercícios	0	1	2	3	4
4. Para mim é difícil levantar alguma coisa pesada	0	1	2	3	4
5. Para mim é difícil tomar banho de banheira ou chuveiro sozinho	0	1	2	3	4
6. Para mim é difícil fazer as tarefas do dia-a-dia da casa	0	1	2	3	4
7. Eu tenho dor ou machucado	0	1	2	3	4
8. Eu tenho pouca energia	0	1	2	3	4

Sobre os Meus Sentimentos (problemas com...)	Nunca	Quase Nunca	Algumas Vezes	Freqüentemente	Quase Sempre
1. Eu sinto medo ou fico assustado	0	1	2	3	4
2. Eu fico triste ou deprimido	0	1	2	3	4
3. Eu fico com raiva	0	1	2	3	4
4. Eu tenho dificuldade para dormir	0	1	2	3	4
5. Eu me preocupo com o que vai acontecer comigo	0	1	2	3	4

Como eu Convivo com Outras Pessoas (problemas com...)	Nunca	Quase Nunca	Algumas Vezes	Freqüentemente	Quase Sempre
1. Eu tenho problemas em conviver com outros adolescentes	0	1	2	3	4
2. Outros adolescentes não querem ser meus amigos	0	1	2	3	4
3. Outros adolescentes me provocam.	0	1	2	3	4
4. Não consigo fazer coisas que outros adolescentes da minha idade fazem	0	1	2	3	4
5. Para mim é difícil acompanhar os adolescentes da minha idade	0	1	2	3	4

Sobre a Escola (problemas com...)	Nunca	Quase Nunca	Algumas Vezes	Freqüentemente	Quase Sempre
1. É difícil prestar atenção na aula	0	1	2	3	4
2. Eu esqueço as coisas	0	1	2	3	4
3. Eu tenho problemas em acompanhar os trabalhos da classe	0	1	2	3	4
4. Eu falto na escola por não estar me sentindo bem	0	1	2	3	4
5. Eu falto na escola para ir ao médico ou hospital	0	1	2	3	4

ID# _____
Data: _____

PedsQL™

Questionário Pediátrico de Qualidade de Vida

Versão 4.0

Relato dos Pais sobre Adolescentes (13 a 18 anos)

Instruções

A próxima página contém uma lista de coisas que podem ser um problema para **seu (sua) filho (a)**. Por favor, conte-nos **quanto cada uma destas coisas têm sido um problema** para seu (sua) filho (a) durante o **último mês**, assinalando:

- 0** se **nunca** é um problema
- 1** se **quase nunca** é um problema
- 2** se **algumas vezes** é um problema
- 3** se **freqüentemente** é um problema
- 4** se **quase sempre** é um problema

Não existem respostas certas ou erradas.
Caso você não entenda alguma pergunta, por favor, peça ajuda.

*No último mês, quanto seu filho (a) tem tido **problemas** com...*

Capacidade Física (<i>problemas com...</i>)	Nunca	Quase Nunca	Algumas Vezes	Freqüentemente	Quase Sempre
1. Andar mais de um quarteirão	0	1	2	3	4
2. Correr	0	1	2	3	4
3. Participar de atividades esportivas ou exercícios	0	1	2	3	4
4. Levantar alguma coisa pesada	0	1	2	3	4
5. Tomar banho de banheira ou chuveiro sozinho	0	1	2	3	4
6. Fazer as tarefas do dia-a-dia da casa	0	1	2	3	4
7. Ter dor ou machucado	0	1	2	3	4
8. Pouca energia	0	1	2	3	4

Aspecto Emocional (<i>problemas com...</i>)	Nunca	Quase Nunca	Algumas Vezes	Freqüentemente	Quase Sempre
1. Sentir medo ou ficar assustado	0	1	2	3	4
2. Ficar triste ou deprimido	0	1	2	3	4
3. Ficar com raiva	0	1	2	3	4
4. Dificuldade para dormir	0	1	2	3	4
5. Ficar preocupado	0	1	2	3	4

Aspecto Social (<i>problemas com...</i>)	Nunca	Quase Nunca	Algumas Vezes	Freqüentemente	Quase Sempre
1. Conviver com outros adolescentes	0	1	2	3	4
2. Outros adolescentes não querem ser amigos dele (a)	0	1	2	3	4
3. Outros adolescentes provocam seu filho (a)	0	1	2	3	4
4. Não consegue fazer coisas que outros adolescentes da mesma idade fazem	0	1	2	3	4
5. Acompanhar outros adolescentes	0	1	2	3	4

Atividade Escolar (<i>problemas com...</i>)	Nunca	Quase Nunca	Algumas Vezes	Freqüentemente	Quase Sempre
1. Prestar atenção na aula	0	1	2	3	4
2. Esquecer as coisas	0	1	2	3	4
3. Acompanhar os trabalhos da classe	0	1	2	3	4
4. Faltar na escola por não estar se sentindo bem	0	1	2	3	4
5. Faltar na escola para ir ao médico ou hospital	0	1	2	3	4

8 REFERÊNCIAS

1. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2007;369:767-78.
2. Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2011;377:2138-49.
3. Shoop-Worrall SJW, Kearsley-Fleet L, Thomson W, Verstappen SMM, Hyrich KL. How common is remission in juvenile idiopathic arthritis: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;47:331-7.
4. Faresjö M. The Link between Psychological Stress and Autoimmune Response in Children. *Crit Rev Immunol*. 2015;35:117-34.
5. Weitzman ER, Wisk LE, Salimian PK, Magane KM, Dedeoglu F, Hersh AO, Kimura Y, Mandl KD, Ringold S, Natter M. Adding patient-reported outcomes to a multisite registry to quantify quality of life and experiences of disease and treatment for youth with juvenile idiopathic arthritis. *J Patient Rep Outcomes*. 2018;2:1-11.
6. Thierry S, Fautrel B, Lemelle I, Guillemain F. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Joint Bone Spine*. 2014;81:112-7.
7. Yamashita E, Terreri MTRA, Hilário MOE, Len CA. Prevalência da artrite idiopática juvenil em crianças com idades entre 6 e 12 anos na cidade de Embu das Artes, SP. *Rev Bras Reumatol*. 2013;53:542-5.
8. Colebatch-Bourn AN, Edwards CJ, Collado P, D'Agostino MA, Hemke R, Jousse-Joulin S, Maas M, Martini A, Naredo E, Østergaard M, Rooney M, Tzaribachev N, van Rossum MA, Vojinovic J, Conaghan PG, Malattia C. EULAR-PReS points to consider for the use of imaging in the diagnosis and management of juvenile idiopathic arthritis in clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1946-57.
9. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, He X, Maldonado-Cocco J, Orozco-Alcala J, Prieur AM, Suarez-Almazor ME, Woo P. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. 2004;31:390-2.

10. Barut K, Adrovic A, Şahin S, Kasapçopur Ö. Juvenile Idiopathic Arthritis. *Balkan Med J.* 2017;34:90-101.
11. De Silvestri A, Capittini C, Poddighe D, Marseglia GL, Mascaretti L, Bevilacqua E, Scotti V, Rebuffi C, Pasi A, Martinetti M, Tinelli C. HLA-DRB1 alleles and juvenile idiopathic arthritis: Diagnostic clues emerging from a meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2017;16:1230-6.
12. Zervou MI, Dimopoulou DG, Eliopoulos E, Trachana M, Pratsidou-Gkertsis P, Andreou A, Sidiropoulos P, Spandidos DA, Garyfallos A, Goulielmos GN. The genetics of juvenile idiopathic arthritis: Searching for new susceptibility loci. *Mol Med Rep.* 2017;16:8793-8.
13. Rigante D, Bosco A, Esposito S. The Etiology of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Clinic Rev Allerg Immunol.* 2015;49:253-61.
14. Ellis JA, Munro JE, Ponsonby AL. Possible environmental determinants of juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology.* 2010;49:411-25.
15. Gualano B, Bonfa E, Pereira RMR, Silva CA. Physical activity for paediatric rheumatic diseases: standing up against old paradigms. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13:368-79.
16. Foster HE, Minden K, Clemente D, Leon L, McDonagh JE, Kamphuis S, Berggren K, van Pelt P, Wouters C, Waite-Jones J, Tattersall R, Wyllie R, Stones SR, Martini A, Constantin T, Schalm S, Fidanci B, Erer B, Demirkaya E, Ozen S, Carmona L. EULAR/PReS standards and recommendations for the transitional care of young people with juvenile-onset rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:639-46.
17. Stoll ML, Cron RQ. Treatment of juvenile idiopathic arthritis: a revolution in care. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2014;apr:12-13.
18. Blazina Š, Markelj G, Avramovič MZ, Toplak N, Avčin T. Management of Juvenile Idiopathic Arthritis: A Clinical Guide. *Paediatr Drugs.* 2016;18:397-412.
19. Cimaz R, Marino A, Martini A. How I treat juvenile idiopathic arthritis: A state of the art review. *Autoimmun Rev.* 2017;16:1008-15.
20. Vanoni F, Minoia F, Malattia C. Biologics in juvenile idiopathic arthritis: a narrative review. *Eur J Pediatr.* 2017;176:1147-53.

21. Seid M, Huang B, Niehaus S, Brunner HI, Lovell DJ. Determinants of health-related quality of life in children newly diagnosed with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res.* 2014;66:263-9.
22. Haverman L, van Oers HA, Maurice-Stam H, Kuijpers TW, Grootenhuis MA, van Rossum MA. Health related quality of life and parental perceptions of child vulnerability among parents of a child with juvenile idiopathic arthritis: results from a web-based survey. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2014;aug:12-34.
23. Consolaro A, Giancane G, Schiappapietra B, Davi S, Calandra S, Lanni S, Ravelli A. Clinical outcome measures in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2016;apr:14-23.
24. Gueddari S, Amine B, Rostom S, Badri D, Mawani N, Ezzahri M, Moussa F, Shyen S, Abouqal R, Chkirat B, Hajjaj-Hassouni N. Physical activity, functional ability, and disease activity in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol.* 2014;33:1289-94.
25. Jednacz E, Rutkowska-Sak L. Assessment of the body composition and parameters of the cardiovascular risk in juvenile idiopathic arthritis. *Biomed Res Int.* 2015;2015:619023.
26. Bohr AH, Fuhlbrigge RC, Pedersen FK, de Ferranti SD, Müller K. Premature subclinical atherosclerosis in children and young adults with juvenile idiopathic arthritis. A review considering preventive measures. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2016;jan:14-3.
27. Mani P, Uno K, Duong M, Wolski K, Spalding S, Husni ME, Nicholls SJ. HDL function and subclinical atherosclerosis in juvenile idiopathic arthritis. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2016;6:34-43.
28. Bohr AH, Pedersen FK, Nielsen CH, Müller KG. Lipoprotein cholesterol fractions are related to markers of inflammation in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis: a cross sectional study. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2016;nov:14-61.
29. Gualano B, Sá Pinto AL, Perondi B, Leite Prado DM, Omori C, Almeida RT, Sallum AM, Silva CA. Evidence for prescribing exercise as

- treatment in pediatric rheumatic diseases. *Autoimmun Rev.* 2010;9:569-73.
30. Rochette E, Duché P, Merlin E. Juvenile idiopathic arthritis and physical activity: possible inflammatory and immune modulation and tracks for interventions in young populations. *Autoimmun Rev.* 2015;14:726-34.
 31. Bos GJ, Lelieveld OT, Armbrust W, Sauer PJ, Geertzen JH, Dijkstra PU. Physical activity in children with Juvenile Idiopathic Arthritis compared to controls. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2016;jul:14-42.
 32. Hari A, Rostom S, Hassani A, El Badri D, Bouaadi I, Barakat A, Chkirat B, Elkari K, Amine B, Hajjaj-Hassouni N. Body composition in children with juvenile idiopathic arthritis: effect of dietary intake of macronutrient: results from a cross sectional study. *Pan Afr Med J.* 2015;mar:20-244.
 33. Gorczyca D, Postępski J, Czajkowska A, Paściak M, Prescha A, Olesińska E, Gruenpeter A, Lachór-Motyka I, Szponar B. The profile of polyunsaturated fatty acids in juvenile idiopathic arthritis and association with disease activity. *Clin Rheumatol.* 2017;36:1269-79.
 34. Savioli C, Silva CA, Ching LH, Campos LM, Prado EF, Siqueira JT. Dental and facial characteristics of patients with juvenile idiopathic arthritis. *Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo.* 2004;59:93-8.
 35. Maspero C, Giannini L, Galbiati G, Prevedello C, Farronato G. Periodontal conditions in juvenile idiopathic arthritis. *Minerva Stomatol.* 2017;66:43-50.
 36. Bartold PM, McCulloch CA. Information generation and processing systems that regulate periodontal structure and function. *Periodontol 2000.* 2013;63:7-13.
 37. Jaramillo A, Lafaurie GI, Millán LV, Ardila CM, Duque A, Novoa C, López D, Contreras A. Association between periodontal disease and plasma levels of cholesterol and triglycerides. *Colomb Med.* 2013;44:80-6.

38. Fabri GM, Savioli C, Siqueira JT, Campos LM, Bonfá E, Silva CA. Periodontal disease in pediatric rheumatic diseases. *Rev Bras Reumatol*. 2014;54:311-7.
39. Feres de Melo AR, Ferreira de Souza A, de Oliveira Perestrelo B, Leite MF. Clinical oral and salivary parameters of children with juvenile idiopathic arthritis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2014;117:75-80.
40. Silva TA, Garlet GP, Fukada SY, Silva JS, Cunha FQ. Chemokines in oral inflammatory diseases: apical periodontitis and periodontal disease. *J Dent Res*. 2007;86:306-19.
41. Sete MRC, Figueiredo CMS, Sztajn bok F. Periodontitis and systemic lupus erythematosus. *Rev Bras Reumatol*. 2016;56:165-70.
42. Chapple IL, Van der Weijden F, Doerfer C, Herrera D, Shapira L, Polak D, Madianos P, Louropoulou A, Machtei E, Donos N, Greenwell H, Van Winkelhoff AJ, Eren Kuru B, Arweiler N, Teughels W, Aimetti M, Molina A, Montero E, Graziani F. Primary prevention of periodontitis: managing gingivitis. *J Clin Periodontol*. 2015;42(Suppl 16):S71-6.
43. Welbury RR, Thomason JM, Fitzgerald JL, Steen IN, Marshall NJ, Foster HE. Increased prevalence of dental caries and poor oral hygiene in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology*. 2003;42:1445-51.
44. Kobus A, Kierklo A, Zalewska A, Kuźmiuk A, Szajda SD, Ławicki S, Bagińska J. Unstimulated salivary flow, pH, proteins and oral health in patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. *BMC Oral Health*. 2017;jun:17-94.
45. Miranda LA, Fischer RG, Sztajn bok FR, Figueredo CM, Gustafsson A. Periodontal conditions in patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Clin Periodontol*. 2003;30:969-74.
46. Ahmed N, Bloch-Zupan A, Murray KJ, Calvert M, Roberts GJ, Lucas VS. Oral health of children with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2004;31:1639-43.
47. Miranda LA, Fischer RG, Sztajn bok FR, Johansson A, Figueredo CM, Gustafsson A. Increased interleukin-18 in patients with juvenile

- idiopathic arthritis and early attachment loss. *J Periodontol.* 2005;76:75-82.
48. Miranda LA, Braga F, Fischer RG, Sztajnbok FR, Figueredo CM, Gustafsson A. Changes in periodontal and rheumatological conditions after 2 years in patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Periodontol.* 2006;77:1695-700.
 49. Reichert S, Stein J, Fuchs C, John V, Schaller HG, Machulla HK. Are there common human leucocyte antigen associations in juvenile idiopathic arthritis and periodontitis? *J Clin Periodontol.* 2007;34:492-8.
 50. Nascimento GG, Seerig LM, Vargas-Ferreira F, Correa FO, Leite FR, Demarco FF. Are obesity and overweight associated with gingivitis occurrence in Brazilian schoolchildren? *J Clin Periodontol.* 2013;40:1072-8.
 51. Chaitra TR, Manuja N, Sinha AA, Kulkarni AU. Hormonal effect on gingiva: pubertal gingivitis. *BMJ Case Rep.* 2012;aug:2012.
 52. Ilowite NT, Samuel P, Beseler L, Jacobson MS. Dyslipoproteinemia in juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr.* 1989;114:823-6.
 53. Musiej-Nowakowska E, Zawadzka F, Wesołowska H, Mikołajew M. Serum lipid concentrations in juvenile rheumatoid arthritis. *Acta Univ Carol Med.* 1991;37:46-9.
 54. Bakkaloglu A, Kirel B, Ozen S, Saatçi U, Topaloğlu, Beşbaş N. Plasma lipids and lipoproteins in juvenile chronic arthritis. *Clin Rheumatol.* 1996;15:341-5.
 55. Tselepis AD, Elisaf M, Basis S, Karabina SA, Chapman MJ, Siamopoulou A. Association of the inflammatory state in active juvenile rheumatoid arthritis with hypo-high-density lipoproteinemia and reduced lipoprotein-associated platelet-activating factor acetylhydrolase activity. *Arthritis Rheum.* 1999;42:373-83.
 56. Urban M, Pietrewicz E, Górska A, Głowińska B. Lipids and homocysteine level in juvenile idiopathic arthritis. *Pol Merkur Lekarski* 2004;17:235-8.
 57. Pietrewicz E, Urban M. Early atherosclerosis changes in children with juvenile idiopathic arthritis. *Pol Merkur Lekarski.* 2007;22:211-4.

58. Gonçalves M, D'Almeida V, Guerra-Shinohara EM, Galdieri LC, Len CA, Hilário MO. Homocysteine and lipid profile in children with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2007;apr:5-2.
59. Marangoni RG, Hayata AL, Borba EF, Azevedo PM, Bonfá E, Schainberg CG. Decreased high-density lipoprotein cholesterol levels in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Clinics*. 2011;66:1549-52.
60. Breda L, Di Marzio D, Giannini C, Gaspari S, Nozzi M, Scarinci A, Chiarelli F, Mohn A. Relationship between inflammatory markers, oxidant-antioxidant status and intima-media thickness in prepubertal children with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Res Cardiol*. 2013;102:63-71.
61. Głowińska-Olszewska B, Bossowski A, Dobreńko E, Hryniewicz A, Konstantynowicz J, Milewski R, Łuczyński W, Piotrowska-Jastrzębska J, Kowal-Bielecka O. Subclinical cardiovascular system changes in obese patients with juvenile idiopathic arthritis. *Mediators Inflamm*. 2013;mar:2013-436702.
62. Skare TL, Silva MB, Negreiros P. Lipid profile in adult patients with idiopathic juvenile arthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2013;53:371-4.
63. Shen CC, Yao TC, Yeh KW, Huang JL. Association of disease activity and anti-rheumatic treatment in juvenile idiopathic arthritis with serum lipid profiles: a prospective study. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;42:590-6.
64. Yeh KW, Lee CM, Chang CJ, Lin YJ, Huang JL. Lipid profiles alter from pro-atherogenic into less atherogenic and proinflammatory in juvenile idiopathic arthritis patients responding to anti TNF- α treatment. *PLoS One*. 2014;mar:9-e90757.
65. Jednacz E, Rutkowska-Sak L. Assessment of the body composition and parameters of the cardiovascular risk in juvenile idiopathic arthritis. *Biomed Res Int*. 2015;mar:2015-619023.
66. Del Giudice E, Dilillo A, Tromba L, La Torre G, Blasi S, Conti F, Viola F, Cucchiara S, Duse M. Aortic, carotid intima-media thickness and flow-mediated dilation as markers of early atherosclerosis in a cohort of

- pediatric patients with rheumatic diseases. *Clin Rheumatol*. 2018;37:1675-82.
67. Havemose-Poulsen A, Sørensen LK, Stoltze K, Bendtzen K, Holmstrup P. Cytokine profiles in peripheral blood and whole blood cell cultures associated with aggressive periodontitis, juvenile idiopathic arthritis, and rheumatoid arthritis. *J Periodontol*. 2005;76:2276-85.
 68. Vahabi S, Rostamian A, Baniebrahimi G. Characteristics and relationship of periodontal disease with juvenile idiopathic and rheumatoid arthritis. *Dent Res J*. 2015;12:541-7.
 69. Carvalho RT, Braga FS, Brito F, Capelli Junior J, Figueredo CM, Sztajnbok FR. Temporomandibular joint alterations and their orofacial complications in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2012;52:907-11.
 70. Consolaro A, Ruperto N, Bazso A, Pistorio A, Magni-Manzoni S, Filocamo G, Malattia C, Viola S, Martini A, Ravelli A. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;61:658-66.
 71. de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ*. 2007;85:660-7.
 72. Schenck S, Niewerth M, Sengler C, Trauzeddel R, Thon A, Minden K, Klotsche J. Prevalence of overweight in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2015;44:288-95.
 73. Silness P, Loe H. Periodontal disease in pregnancy. II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol Scand*. 1964;22:121-35.
 74. Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J*. 1975;25:229-35.
 75. O'Leary T. The periodontal screening examination. *J Periodontol*. 1967;38:617-24.
 76. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol*. 1999;4:1-6.

77. Savioli C, Silva CA, Fabri GM, Kozu K, Campos LM, Bonfá E, Sallum AM, de Siqueira JT. Gingival capillary changes and oral motor weakness in juvenile dermatomyositis. *Rheumatology*. 2010;49:1962-70.
78. Parameter on plaque-induced gingivitis. American Academy of Periodontology. *J Periodontol*. 2000;71(5 Suppl):851-2.
79. Modéer T, Blomberg CC, Wondimu B, Julihn A, Marcus C. Association between obesity, flow rate of whole saliva, and dental caries in adolescents. *Obesity*. 2010;18:2367-73.
80. Siedel J, Hägele EO, Ziegenhorn J, Wahlefeld AW. Reagent for the enzymatic determination of serum total cholesterol with improved lipolytic efficiency. *Clin Chem*. 1983;29:1075-80.
81. Fossati P, Prencipe L. Serum triglycerides determined colorimetrically with an enzyme that produces hydrogen peroxide. *Clin Chem*. 1982;28:2077-80.
82. Warnick GR, Cheung MC, Albers JJ. Comparison of current methods for high-density lipoprotein cholesterol quantification. *Clin Chem*. 1979;25:596-604.
83. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18:499-502.
84. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, Fonseca FA, dos Santos JE, Santos RD, Bertolami MC, Faludi AA, Martinez TL, Diament J, Guimarães A, Forti NA, Moriguchi E, Chagas AC, Coelho OR, Ramires JA. V Brazilian Guidelines on Dyslipidemias and Prevention of Atherosclerosis. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(4 Suppl 1):1-20.
85. de Carvalho JF, Borba EF, Viana VS, Bueno C, Leon EP, Bonfá E. Anti-lipoprotein lipase antibodies: a new player in the complex atherosclerotic process in systematic lupus erythematosus? *Arthritis Rheum*. 2004;50:3610-5.
86. Machado CS, Ruperto N, Silva CH, Ferriani VP, Roscoe I, Campos LM, Oliveira SK, Kiss MH, Bica BE, Sztajnbnok F, Len CA, Melo-Gomes JA.

- Paediatric Rheumatology International Trials Organization. The Brazilian version of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ). *Clin Exp Rheumatol*. 2001;19(4 Suppl 23):S25-9.
87. Len C, Ferraz MB, Goldenberg J, Oliveira LM, Araujo PP, Quaresma MR, Terreri MT, Hilário MO. Pediatric Escola Paulista de Medicina Range of Motion Scale: a reduced joint count scale for general use in juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1999;26:909-13.
 88. Klatchoian DA, Len CA, Terreri MT, Silva M, Itamoto C, Ciconelli RM, Varni JW, Hilário MO. Quality of life of children and adolescents from São Paulo: reliability and validity of the Brazilian version of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 Generic Core Scales. *J Pediatr*. 2008;84:308-15.
 89. Pedersen TK, Jensen JJ, Melsen B, Herlin T. Resorption of the temporomandibular condylar bone according to subtypes of juvenile chronic arthritis. *J Rheumatol*. 2001;28:2109-15.
 90. Fernandes EG, Guissa VR, Saviolli C, Siqueira JT, Valente M, da Silva CA. Osteonecrosis of the jaw on imaging exams of patients with juvenile systemic lupus erythematosus. *Rev Bras Reumatol*. 2010;50:3-15.
 91. Shiboski CH, Krishnan S, Besten PD, Golinveaux M, Kawada P, Tornabene A, Rosenthal P, Mathias R. Gingival enlargement in pediatric organ transplant recipients in relation to tacrolimus-based immunosuppressive regimens. *Pediatr Dent*. 2009;31:38-46.
 92. Aral CA, Dilber E, Aral K, Sarica Y, Sivrikoz ON. Management of cyclosporine and nifedipine-induced gingival hyperplasia. *J Clin Diagn Res*. 2015;dec:9-ZD12-5.
 93. Ponnaiyan D, Jegadeesan V. Cyclosporine A: Novel concepts in its role in drug-induced gingival overgrowth. *Dent Res J*. 2015;12:499-506.
 94. Nussinovitch U, de Carvalho JF, Pereira RM, Shoenfeld Y. Glucocorticoids and the cardiovascular system: state of the art. *Curr Pharm Des*. 2010;16:3574-85.

95. Rostom S, Mengat M, Lahlou R, Hari A, Bahiri R, Hajjaj-Hassouni N. Metabolic syndrome in rheumatoid arthritis: case control study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013;14:147.
96. Durcan L, Winegar DA, Connelly MA, Otvos JD, Magder LS, Petri M. Longitudinal Evaluation of Lipoprotein Variables in Systemic Lupus Erythematosus Reveals Adverse Changes with Disease Activity and Prednisone and More Favorable Profiles with Hydroxychloroquine Therapy. *J Rheumatol*. 2016;43:745-50.
97. Georgiadis AN, Papavasiliou EC, Lourida ES, Alamanos Y, Kostara C, Tselepis AD, Drosos AA. Atherogenic lipid profile is a feature characteristic of patients with early rheumatoid arthritis: effect of early treatment--a prospective, controlled study. *Arthritis Res Ther*. 2006;apr:8-R82.
98. Helgeland M, Svendsen E, Førre O, Haugen M. Dietary intake and serum concentrations of antioxidants in children with juvenile arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2000;18:637-41.
99. Leksell E, Ernberg M, Magnusson B, Hedenberg-Magnusson B. Intraoral condition in children with juvenile idiopathic arthritis compared to controls. *Int J Paediatr Dent*. 2008;18:423-33.
100. Kalsi DS, Chopra J, Sood A. Association of lipid profile test values, type-2 diabetes mellitus, and periodontitis. *Indian J Dent*. 2015;6:81-4.
101. Cavallo S, Majnemer A, Duffy CM, Feldman DE. Participation in leisure activities by children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2015;42:1708-15.
102. Reuter CP, da Silva PT, Renner JD, de Mello ED, Valim AR, Pasa L, da Silva R, Burgos MS. Dyslipidemia is associated with unfit and overweight-obese children and adolescents. *Arq Bras Cardiol*. 2016;106:188-93.
103. Garcez MR, Pereira JL, Fontanelli M de M, Marchioni DM, Fisberg RM. Prevalence of dyslipidemia according to the nutritional status in a representative sample of São Paulo. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103:476-84.