ERICA GOMES DO NASCIMENTO CAVALCANTE

Avaliação de parâmetros do metabolismo ósseo e da saúde oral em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil

São Paulo

2016

ERICA GOMES DO NASCIMENTO CAVALCANTE

Avaliação de parâmetros do metabolismo ósseo e da saúde oral em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil

(Versão corrigida- versão original disponível na biblioteca da FMUSP)

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

Programa: Pediatria

Orientadora: Profa. Dra. Lúcia Maria M. de Arruda Campos

Coorientadora: Profa. Dra. Rosa Maria Rodrigues Pereira

São Paulo

2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Cavalcante, Erica Gomes do Nascimento
Avaliação de parâmetros do metabolismo ósseo e da saúde oral em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil / Erica Gomes do Nascimento Cavalcante. -- São Paulo, 2016.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Pediatria.
Orientadora: Lúcia Maria Mattei de Arruda Campos.
Coorientadora: Rosa Maria Rodrigues Pereira.

Descritores: 1.Densidade óssea 2.Doenças periodontais 3. Remodelação óssea 4.Saúde bucal 5.Glicocorticoides 6.Lúpus eritematoso sistêmico

USP/FM/DBD-179/16

DEDICATÓRIA

À minha amada mãe, Guiomar, que não mediu esforços para a minha educação, abdicando muitas vezes de seus próprios sonhos para a realização dos meus.

Ao meu esposo, Mourão, e minha filha, Bruna, que me apoiaram nessa trajetória, apesar da minha ausência em muitos momentos.

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Lucia Maria M. de Arruda Campos, exemplo de médica, pesquisadora e mãe, por me guiar nesta jornada, e por me dar atenção em meio a tantos afazeres. Agradeço pela paciência e todos os ensinamentos desde o início da minha escolha pela Reumatologia Pediátrica.

À Profa. Dra. Rosa Maria Pereira, co-orientadora, por compartilhar seus vastos conhecimentos, contribuindo sempre para a melhor apresentação desse trabalho e para meu crescimento profissional.

Ao Prof. Dr. Clovis Artur Almeida da Silva, nosso pai na Reumatologia, que sempre me instigou a pensar e sempre confiou em meu potencial, o que foi fundamental para que eu tivesse coragem e perseverança desde meus primeiros passos sozinha após o término da minha complementação.

Aos assistentes do serviço de Reumatologia Pediátrica do Instituto da Criança da Faculdade de Medicina da USP pelos ensinamentos que foram muito além da medicina especializada, mas também me ensinaram a lidar com a dor com muito mais amor. Ensinaram também que somos uma família e que sempre poderemos contar uns com os outros.

Às queridas Liliam Takayama, Cláudia Maria Benetti e Valeria Falco Caparbo, pelas inúmeras vezes que me ajudaram na realização dos exames de densitometria óssea e de metabolismo ósseo, essenciais para o meu trabalho.

Às odontólogas Cynthia Savioli, Gisele Fabri e Priscila Ribas, por terem realizado com tanta competência e paciência as avaliações orofaciais e por terem tirado todas as minhas inúmeras dúvidas.

As minhas companheiras, Fernanda Fiorot e Katia Kozu, pelo apoio e contribuição essenciais desde o início da tese, dividindo as dúvidas, angústias e conquistas. Vocês tornaram essa jornada muito mais fácil e prazerosa.

Aos amigos Marco Felipe Castro da Silva, Vanessa Guissa, Cintia Michelini, Guilherme Trudes, Priscila Freire, companheiros de pós-graduação, que tornaram mais fácil meu caminho.

A minha amiga Camila França e seu esposo, Patrick Telles por me acolherem nas idas a São Paulo de forma tão gentil.

Aos meus residentes de Pediatria da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará, por me incentivarem a sempre buscar o meu melhor.

Aos meus colegas de trabalho da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará, em especial a amiga Bernadete Ataíde, pelas trocas de plantões nas minhas inúmeras viagens a São Paulo.

Ao meu primeiro mestre na Reumatologia, ainda no internato, que fez com que me apaixonasse pela especialidade e me incentivou a segui-la dentro da Pediatria, Gilberto Yoshikawa. Até hoje um exemplo de profissional e ser humano a ser seguido por mim.

À Profa. Dra. Ana Júlia Pantoja de Moraes, que me mostrou a Reumatologia Pediátrica de perto, e me incentivou vivenciá-la mais intimamente ao lado de pessoas maravilhosas e tão importantes na minha vida, meus mestres da Reumatologia Pediátrica do Instituto da Criança da Faculdade de Medicina da USP.

Ao Dr. Ulysses Dória Filho, pela paciência e disponibilidade em realizar as análises estatísticas.

À amiga Mariza Kazue Umetsu Yoshikawa, pelas inúmeras contribuições bibliográficas.

Ao amigo Nivaldo Rocha, pela disponibilidade, pelas conversas e contribuições na minha formação, desde a Complementação até as etapas finais dessa tese.

Não poderia deixar de agradecer as minhas pacientes e controles que participaram do estudo. Sem elas não seria possível realizá-lo.

A minha família por todas as vezes que torceram por mim e que vibraram com cada conquista minha.

Este estudo faz parte do projeto temático intitulado “Avaliação da qualidade de vida de portadores de doenças autoimunes: periodontite, densidade mineral óssea e dislipidemia” (protocolo de pesquisa nº 0580/09) e conta com apoio da Fapesp (08/58238-4).

Esta dissertação 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. Serviço 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. 2ª ed.
São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

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

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas e Siglas

Lista de Tabelas

Lista de Figuras

Resumo

Abstract

1 INTRODUÇÃO..... 1

2 OBJETIVOS..... 5

3 PACIENTES E MÉTODOS..... 7

3.1. Pacientes e Controles..... 8

3.2. Métodos..... 10

3.3. Análise Estatística..... 18

4 RESULTADOS..... 19

4.1. Pacientes com LESJ *versus* controles..... 20

4.2. Pacientes com LESJ..... 24

5 DISCUSSÃO..... 29

6 CONCLUSÕES..... 34

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS..... 36

8 REFERÊNCIAS..... 38

9 ANEXOS

LISTAS DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CPO-D	Índice de dentes cariados, perdidos e obturados
CTX	Beta telopeptídeo C terminal do colágeno tipo 1
DMO	Densidade mineral óssea
DP	Doença periodontal
DXA	Dupla emissão de fontes de raios- X
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
GC	Glicocorticoides
HC	Hospital das Clínicas
IG	Índice gingival
IL	Interleucina
IMC	Índice de massa corpórea
IP	Índice de placa
IS	Índice de sangramento
LEC-MG	Limite esmalte-cemento-margem gengival
LESJ	Lúpus eritematoso sistêmico juvenil
LIM-17	Laboratório de Investigação Médica 17 do HC - FMUSP
OPG	Osteoprotegerina
PCI	Profundidade clínica de inserção
PCS	Profundidade clínica de sondagem
PTH	Paratormônio
P1NP	Propeptídeo N terminal do pró-colágeno tipo 1
RANK	Receptor ativador de fator nuclear kappa B
RANKL	Ligante do receptor ativador de fator nuclear kappa B
sRANKL	Ligante do receptor ativador de fator nuclear kappa B solúvel
SLEDAI-2K	*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* 2000
SLICC-ACR-DI	*SLE International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index*
TNFα	Fator de necrose tumoral alfa
25OHD	25-hidroxivitamina D

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Dados demográficos, antropométricos, horas semanais de atividade física e ingestão diária de leite em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ) e controles saudáveis..... 21

Tabela 2- Marcadores de metabolismo ósseo em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LEJS) e controles saudáveis..... 22

Tabela 3- Densidade mineral óssea e composição corporal em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ) e controles saudáveis..... 23

Tabela 4- Avaliação oral em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ) e controles saudáveis..... 24

Tabela 5- Dados demográficos, dados clínicos, terapêutica com glicocorticoide (GC), metabolismo ósseo e avaliação oral em relação ao Z-score do fêmur total (FT) em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ)..... 26

Tabela 6- Qualidade de vida relacionada à saúde, atividade e dano cumulativo da doença, terapêutica com glicocorticoide (GC), Z-score e metabolismo ósseo em relação ao índice de dentes cariados, perdidos e obturados (CPO-D) em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ)..... 28

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Esquema da avaliação do índice de profundidade clínica de inserção (PCI)..... 16

Figura 2 - Sítios de sondagem em cada elemento dentário na avaliação periodontal..... 17

RESUMO

Cavalcante EG. Avaliação de parâmetros do metabolismo ósseo e da saúde oral em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.

Introdução: A sobrevida dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ) tem melhorado progressivamente nas últimas décadas. Sendo assim, novos aspectos devem ser considerados no acompanhamento destes pacientes, tais como comprometimento da massa óssea e doenças periodontais. **Objetivos:** 1- Avaliar parâmetros do metabolismo ósseo e saúde oral em pacientes com LESJ comparando com grupo controle saudável; 2 - Avaliar possíveis associações entre parâmetros do remodelamento ósseo e densidade mineral óssea com alterações orais, assim como com: dados demográficos, manifestações clínicas, índices de atividade e dano cumulativo da doença, terapias utilizadas e qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com diagnóstico de LESJ. **Métodos:** Foram avaliadas 24 adolescentes púberes do sexo feminino com diagnóstico de LESJ e 29 adolescentes púberes saudáveis do sexo feminino quanto aos dados demográficos, antropométricos, clínicos e hábitos de vida.. Nos pacientes também foram determinados os índices de atividade da doença, de dano cumulativo e de qualidade de vida e a terapêutica utilizada. A avaliação do metabolismo ósseo incluiu a medida dos níveis de osteoprotegerina sérica (OPG), soluble receptor activator of nuclear factor kappa B ligand (sRANKL), propeptídeo N-terminal do prócolágeno tipo I (P1NP), telopeptídeo carboxiterminal do colágeno tipo I (CTX), 25-hidroxivitamina D, paratormônio (PTH) e densidade mineral óssea (DMO). Pacientes e controles foram submetidas à avaliação clínica oral, incluindo características clínicas, avaliação dentária e periodontal. **Resultados:** Pacientes com LESJ apresentaram *Z-Score* da coluna lombar ($p<0,001$), fêmur total ($p=0,027$), colo do fêmur ($p=0,015$) e corpo total ($p<0,001$) significantemente menores quando comparados aos controles saudáveis. Apresentaram também níveis significantemente mais baixos de P1NP ($p=0,007$), CTX ($p<0,001$) e de PTH ($p=0,009$) quando comparados ao grupo controle. Foi encontrada correlação negativa estatisticamente significante entre dose cumulativa de glicocorticoides (GC) e o *Z-Score* do colo do fêmur ($r= -0,491$ $p=0,024$). Pacientes com *Z-Score* ≤ -2 no fêmur total tinham idade ao diagnóstico significantemente maior quando comparados àquelas com *Z-Score* > -2 [14,5 anos vs 11 anos ($p=0,038$)]. A mediana do número de dentes cariados, perdidos e obturados (CPO-D) foi significativamente maior em pacientes com LESJ ($p=0,010$) comparados aos controles e maiores doses cumulativas de GC estiveram correlacionadas com maiores índices de CPO-D ($r= +0,435$ $p=0,048$). **Conclusão:** Pacientes com LESJ tem redução da massa mineral óssea e do remodelamento ósseo quando comparados a controles saudáveis. Maiores doses cumulativas de GC foram correlacionadas a maior número de CPO-D e a baixa densidade mineral óssea. A DMO do fêmur total é menor em pacientes com idade maior ao diagnóstico, sugerindo que o processo inflamatório e o uso de GC durante as fases de maior formação óssea acarretam maior impacto na massa óssea. Não foi encontrada associação entre densidade ou parâmetros de metabolismo ósseo e alterações orais.

Descritores: Densidade óssea, marcadores do remodelamento ósseo, doenças periodontais, saúde bucal, lúpus eritematoso sistêmico, glicocorticoides

ABSTRACT

Cavalcante EG.Evaluation of bone metabolism parameters and oral health in juvenile systemic lupus erythematosus patients [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2016.

Introduction: The survival of Juvenile systemic lupus erythematosus (JSLE) patients has improved progressively. Thus, new aspects must be considered in the monitoring of these patients, such as impairment of bone mass and periodontal disease. **Objective:** 1- To assess bone mineral density, bone turnover parameters and oral health in patients with JSLE; 2- To evaluate possible associations between parameters of bone remodeling and bone mineral density with oral amendments, as well as demographic data, clinical manifestations, activity rates and cumulative damage, therapy and quality of life related to health in patients with JSLE. **Methods**: Twenty-four female adolescent JSLE patients were studied and compared to 29 female adolescent healthy controls regarding demographic, anthropometric and clinical data, and habits of life. In patients also were determined indices of quality of life, activity and cumulative damage of disease and therapy used. Evaluation parameters of bone metabolism included serum levels of osteoprotegerin (OPG), soluble receptor activator of nuclear factor KB ligand (sRANKL), propeptídeo N-terminal of type I collagen (P1NP), telopeptide of type I collagen (CTX), 25 hydroxyvitamin D, parathyroid hormone (PTH) and bone mineral density (BMD). Orofacial evaluation included clinical features, dental and periodontal assessment in patients and health controls. **Results:** Patients with JSLE presented lower Z-score in lumbar spine ($p<0.001$), total femur ($p=0.027$), femoral neck ($p=0.015$) and total body ($p<0.001$) when compared to healthy controls. They also presented lower levels of P1NP ($p=0.007$), CTX ($p<0.001$), and PTH ($p=0.009$) when compared to the later group. It was found a negative correlation between the cumulative dose of glucocorticoids (GC) and the femoral neck Z-score ($r= -0,491$ $p=0.024$). Patients with Z- score ≤ -2 in total femur had significantly higher age at diagnosis compared to those with Z- score > -2 [14,5 years vs 11 years ($p= 0,038$)]. Median of decayed, missing and filled teeth (DMFT) was significantly greater in JSLE patients ($p=0.010$) than controls. Higher cumulative doses of GC were correlated with higher indices of DMFT ($r= +0.435$ $p=0.048$). **Conclusion:** JSLE patients have decreased bone mineral density and bone turnover when compared to healthy controls. Furthermore, they have a larger number of DMFT. Cumulative doses of GC were correlated to the number of DMFT and low BMD. Total femur BMD was lower in patients that were older at diagnosis, suggesting that the inflammatory process and the use of GC during the greatest bone formation period constitute the major impact factors on bone mass. No association was found between BMD, bone metabolism and oral abnormalities.

Keywords: Bone density, bone remodeling markers, periodontal diseases, oral health, systemic lupus erythematosus, glucocorticoids

1.INTRODUÇÃO

O Lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ) é uma doença multissistêmica que resulta da produção de auto-anticorpos e depósito de imunocomplexos em diferentes órgãos e tecidos[1-4]. O curso da doença é variado e caracterizado por períodos de atividade e remissão[5,6]. Nas últimas décadas, a sobrevida dos pacientes tem melhorado progressivamente graças ao diagnóstico mais precoce, à introdução de testes laboratoriais de maior especificidade e também à terapêutica mais agressiva da doença e de suas complicações[7].

Sendo assim, novos aspectos devem ser considerados no acompanhamento destes pacientes, tais como o comprometimento da massa óssea e alterações da saúde oral, que podem estar associadas ao processo inflamatório decorrente da atividade da doença e/ou do uso crônico de glicocorticoides (GC) e imunossupressores[8-11].

Pacientes com doenças crônicas autoimunes frequentemente apresentam redução da massa óssea e, consequentemente, maior risco de fraturas[1,12-17]. Vários fatores estão implicados no desenvolvimento da osteoporose nas doenças imuno-inflamatórias, entre eles: tempo, atividade e gravidade da doença; imobilização prolongada; desnutrição; inatividade física e uso de medicamentos, particularmente os GC[14,17]. Sendo assim, a exposição de crianças e, principalmente de adolescentes no estirão do crescimento, aos GC, podem interferir no desenvolvimento ósseo normal e levar a prejuízo na qualidade de vida.

O osso é constantemente remodelado através da atividade de linhagens celulares (osteoblastos, osteoclastos e osteócitos) e sofre influência de hormônios e de citocinas. A tríade de osteoprotegerina (OPG), receptor ativador

do fator nuclear kappa B (RANK) e RANK ligante (RANKL) tem papel fundamental neste remodelamento ósseo[18]. O RANK é um receptor transmembrana expresso em macrófagos, essencial para a diferenciação e ativação osteoclástica. Sua ativação depende da ligação com o RANKL. A OPG, por sua vez, age como um antagonista, ligando-se ao RANKL e impedindo a ativação do RANK[19]. A fração solúvel do RANKL (sRANKL) é a fração mensurável pelos testes laboratoriais disponíveis. Sabemos que em pacientes com de doenças reumatológicas, citocinas inflamatórias são responsáveis por uma maior expressão do RANKL e, consequentemente, por maior ativação da osteoclastogênese[20].

Gengivite e periodontite são doenças periodontais (DPs), associadas a infecções localizadas crônicas, que resultam em reação inflamatória local e sistêmica. A gengivite é a DP mais comum na faixa etária pediátrica, sendo considerada como o estágio inicial da periodontite[11].

Em adultos, a periodontite já foi associada à redução da massa óssea e à presença de osteoporose com fraturas[21,22], visto que ambas as situações estão relacionadas à reação inflamatória sistêmica crônica[8]. A periodontite é resultante de uma infecção bacteriana crônica, caracterizada pela presença de reação inflamatória intensa, com liberação de citocinas inflamatórias, como TNFα e as interleucinas (IL) 1 e IL6. O TNFα estimula a expressão do RANKL e reduzem a OPG, estimulando a osteoclastogênese, que em associação com as interleucinas inflamatórias, tem ação tanto local, com destruição do osso alveolar e das fibras dos ligamentos periodontais[23-25], quanto sistêmica, levando à reabsorção óssea[26]. Apesar do diagnóstico da periodontite ser essencialmente

clínico, a relação sérica de OPG/sRANKL é considerada como um promissor parâmetro indicativo de reabsorção óssea ativa secundária a DP[27].

Estudos realizados na Unidade de Reumatologia Pediátrica do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas (HC) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) evidenciaram gengivite e reduzida higiene oral em pacientes com artrite idiopática juvenil e LESJ[8-10]. Periodontite no LESJ também foi estudada por Figueiredo, et al, em um número limitado de pacientes[28]. No entanto, não existem estudos em adolescentes com LESJ avaliando simultaneamente densidade mineral óssea, parâmetros do remodelamento ósseo e saúde oral. A ausência de publicações relacionadas à associação entre parâmetros do metabolismo ósseo e doença periodontal, estimulou a realização da presente pesquisa.

2. OBJETIVOS

1. Avaliar o metabolismo ósseo e a saúde oral, em adolescentes com diagnóstico de LESJ e um grupo controle saudável.

2. Avaliar possíveis associações entre parâmetros do remodelamento ósseo e densidade mineral óssea com alterações orais, assim como com: dados demográficos, manifestações clínicas, índices de atividade e dano cumulativo da doença, terapias utilizadas e qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com diagnóstico de LESJ.

3.PACIENTES E MÉTODOS

3.1. Pacientes e Controles

Tipo de Estudo e Populações Avaliadas

Estudo transversal realizado entre Janeiro de 2012 e Dezembro de 2013 com uma amostra de conveniência de 24 pacientes adolescentes e púberes do sexo feminino, com diagnóstico de LESJ, em seguimento na Unidade de Reumatologia do Instituto da Criança do HC - FMUSP. Neste período, a população em seguimento era constituída de 127 crianças e adolescentes com LESJ e destes, 32 eram do gênero masculino. Foram selecionadas apenas as pacientes do sexo feminino e púberes para que fossem diminuídas as diferenças hormonais (estrogênio e hormônio do crescimento) que pudessem interferir nos resultados obtidos na avaliação do metabolismo ósseo.

O grupo controle pareado por idade incluiu 29 adolescentes saudáveis, do sexo feminino e púberes. As controles foram recrutadas nas famílias das pacientes com LESJ (irmãs ou primas), com o objetivo de minimizar as diferenças em alguns fatores de risco para baixa massa óssea, como hábitos de vida, nutrição, fatores genéticos e constitucionais.

Todas as pacientes e controles, bem como seus responsáveis legais assinaram o Termo de Assentimento e de Consentimento Livre e Esclarecido ao aceitarem participar da pesquisa (Anexos 1 e 2). O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em 01 de Julho de 2009 (protocolo 0580/09).

Critérios de Inclusão

Adolescentes púberes do sexo feminino (entre 10 e 18 anos de idade) que preenchiam os critérios de classificação para LESJ do *American College of Rheumatology (ACR)*[29] e que concordaram em participar do estudo (Anexo 3). Foram incluídos controles saudáveis que não apresentassem nenhum dos critérios de exclusão.

Critérios de Exclusão

Uso de aparelho ortodôntico, associação com outras doenças auto-imunes, neoplasias, uso de ciclosporina, doença renal terminal (clearance de creatinina <70 ml/min/1,73m^2), internação e infecções sistêmicas nos 3 meses que antecederam o estudo, uso prévio ou atual de cigarro ou álcool, gestação, terapia hormonal, baixa estatura e avaliação incompleta.

3.2. Métodos

Dados Demográficos e Parâmetros Gerais

Pacientes e controles foram avaliadas, através de entrevista e exame físico, quanto à idade atual em anos, idade da menarca em anos, peso em quilogramas, estatura em metros, índice de massa corpórea (IMC) definido pela fórmula peso/estatura^2, estadio puberal pelos critérios de Tanner[30] (definido como púberes aquelas com estadio de Tanner maior ou igual a 2), atividade física semanal, avaliada pelas horas de exercício físico e horas de sedentarismo (uso da TV, computador e estudo). A ingestão de cálcio foi determinada por um questionário alimentar, considerando a ingestão de copos diários de leite como parâmetro.

Avaliação Funcional e da Qualidade de Vida Relacionada à Saúde

A avaliação funcional das pacientes foi realizada por meio da aplicação do *Childhood Health Assessment Questionaire* (CHAQ)[31], versão destinada aos pais e pacientes, adaptada e validada para o português brasileiro, que mensura a capacidade funcional e independência em oito domínios das atividades da vida diária, estimando-se o grau de dificuldade ou limitações atribuídas à doença numa escala de 0-3, sendo os maiores valores indicativos de menor capacidade (Anexo 4).

Avaliação Clínica, Laboratorial e Tratamento das Pacientes com LESJ

Os prontuários das pacientes foram rigorosamente revisados para determinar a idade de início, tempo de duração e manifestações clínicas da doença. A avaliação da terapêutica medicamentosa incluiu tempo de utilização, dose atual em miligramas e dose cumulativa em gramas de cada um dos medicamentos empregados para controle da doença: GC, sulfato de hidroxicloroquina, ciclofosfamida, metotrexato, azatioprina, micofenolato mofetil, gamaglobulina endovenosa e rituximabe. As doses de todos os GC utilizados (prednisona, prednisolona e metilprednisolona) foram transformadas em gramas de prednisona, através do cálculo de equivalência entre as drogas.

A atividade da doença no momento do estudo foi determinada pelo *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity index 2000* (SLEDAI-2K) (Anexo 5)[32]. Para isso, foram coletados exames laboratoriais, pela manhã, em jejum de 12 horas, no laboratório do Instituto da Criança do HC - FMUSP e realizada avaliação clínica no mesmo dia da coleta.

O anticorpo anti-DNA de dupla hélice foi detectado através do método de imunofluorescência indireta usando *Crithidia luciliae* como substrato, sendo considerado positivo qualquer título diferente de zero. As frações do complemento C3 e C4 foram dosadas através da técnica de imunoturbidiometria, com valores considerados normais entre 90-180 mg/dL para C3 e 10-40 mg/dL para C4. Foram considerados como leucopenia os valores abaixo de 3.000 leucócitos/mm^3 e plaquetopenia, valores abaixo de 100.000 plaquetas/mm^3. As pacientes coletaram ainda amostra isolada de urina para exame de sedimento urinário, realizado pelo

método de sedimentoscopia, para pesquisa de cilindrúria (presença de cilindros hialinos ou hemáticos), hematúria (mais de cinco hemácias por campo) e leucocitúria (mais de cinco leucócitos por campo), além de amostra para proteinúria de 24 horas, considerada alterada para o SLEDAI-2K quando maior que 0,5 g/24h[31].

O dano cumulativo causado pela atividade da doença, uso de medicamentos ou co-morbidades foi determinado pelo *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ACR Damage Index* (SLICC/ACR-DI)[33], cujos dados foram obtidos através da revisão dos prontuários (Anexo 6).

Avaliação do Metabolismo Ósseo

Os exames laboratoriais para a avaliação do metabolismo ósseo foram coletados no laboratório do Instituto da Criança do HC - FMUSP, por ocasião da coleta dos exames do SLEDAI-2K, em pacientes e controles, pela manhã, em jejum de 12 horas.

As concentrações séricas da 25-hidroxivitamina D (25-OHD) e paratormônio (PTH) foram realizadas no laboratório do Instituto da Criança do HC - FMUSP, utilizando a técnica de radioimunensaio (DiaSorin, Stillwater, MN, USA) e ensaio imunoradiométrico (ELISA-PTH, CIS bio international, France), respectivamente. Valores de 25-OHD abaixo de 20 ng/mL foram considerados como deficiência, entre 21 e 29 ng/mL, insuficiência e acima de 30 ng/mL, suficiência. Para o PTH foram considerados normais valores entre 15-65 pg/mL.

Uma amostra do soro das pacientes e controles foi enviada ao Laboratório de Metabolismo Ósseo da Disciplina de Reumatologia da FMUSP pertencente ao

Laboratório de Investigações Médicas 17 (LIM-17). Neste laboratório foram realizadas as dosagens de OPG, sRANKL, propeptídeo N terminal do pró-colágeno tipo I (P1NP) e telopeptídeos C-terminal do colágeno tipo I (CTX).

A medidas de OPG e sRANKL, foram executadas através do método de enzima imuno-ensaio (ELISA), sendo seus valores expressos em pg/mL. Não existem valores de referência para estes marcadores na faixa etária pediátrica. Sendo assim, foram comparadas as medianas de OPG, sRANKL e da relação OPG/ sRANKL dos grupos de pacientes e controles saudáveis.

A dosagem do P1NP (Roche Elecsys) foi utilizada como marcador de formação óssea e as dosagens de CTX (Roche Elecsys) como marcadores de reabsorção óssea. Para esses ensaios foi utilizado o método de eletro-imuno-quimioluminescência (Roche Diagnostics, Suíça) e seus valores expressos em ng/mL. Também não existem valores de referência para estes marcadores na faixa etária pediátrica e desta forma, as medianas dos grupos de pacientes e controles saudáveis foram comparadas entre si.

Avaliação da Densidade Mineral Óssea

A densidade mineral óssea (DMO) foi analisada no Laboratório de Metabolismo ósseo da Disciplina de Reumatologia da FMUSP, através do método de dupla emissão de fontes de raios-X (DXA), utilizando o densitômetro Hologic Discovery com um *software* pediátrico. A DMO foi avaliada em quatro sítios: coluna lombar (L1-L4), fêmur total (FT), colo do fêmur (CF) e corpo total (CT). A composição corporal (massa magra e massa gorda) também foi analisada pelo mesmo densitômetro.

Por se tratar de indivíduos na faixa etária pediátrica, foi utilizado o Z-score, que representa o número de desvios padrão em relação à média esperada para crianças e adolescentes de mesma idade e gênero. Baixa densidade mineral óssea é definida como Z-score menor ou igual a -2 desvios padrão[34].

Avaliação Orofacial

A avaliação clínica orofacial das pacientes e controles foi realizada no Serviço de Dor Orofacial/Articulação Têmporo-mandibular da Divisão de Odontologia do HC-FMUSP, por avaliadoras capacitadas, cegas para os outros parâmetros do estudo.

A avaliação dentária incluiu o índice de dentes cariados, perdidos e obturados (CPO-D)[35]. A avaliação periodontal foi realizada através das seguintes medidas: índice gengival (IG)[36], índice de placa (IP)[37], índice de sangramento à sondagem (IS), índice de profundidade clínica de sondagem (PCS), distância entre a margem gengival e o limite esmalte-cemento (LEC-MG) e índice de profundidade clínica de inserção (PCI)[38].

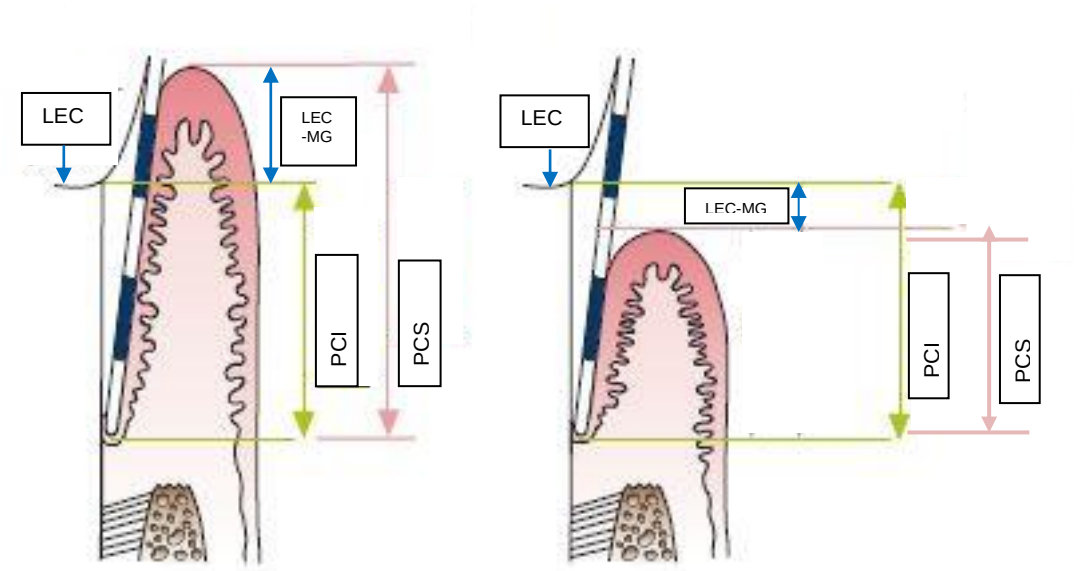
O IG identifica alterações visuais na forma e contorno da gengiva (valor de referência: IG= 0-3)[36]. O IP foi utilizado para avaliar a condição de higiene oral, calculado pelo número de superfícies dentárias coradas por pastilhas evidenciadoras de placa, multiplicado por 100 e dividido pelo número total de superfícies[37]. Para avaliar sangramento, foi utilizado o IS, determinado pelo número de sítios sangrantes após sondagem com sonda periodontal, multiplicado

por 100 e dividido pelo número total de sítios analisados. Gengivite foi considerada presente quando IS≥ 25% na presença de alterações clínicas gengivais[39].

O índice de PCS foi determinado através da introdução de uma sonda periodontal no sulco gengival em seis sítios diferentes em cada dente, obtendo-se a medida da margem da gengiva até o fundo do sulco gengival. Também foi determinada a medida da distância entre o limite esmalte-cemento e a margem gengival (LEC-MG), onde valores negativos indicam hiperplasia gengival e valores positivos, recessão. A PCI (profundidade clínica de inserção) foi obtida através da soma dos valores da PCS e do LEC-MG e foi utilizada para avaliar o grau de inserção de cada dente[39] (Figura 1). Periodontite é definida pela presença de reabsorção do osso alveolar, identificada por PCI≥ 3mm[39].

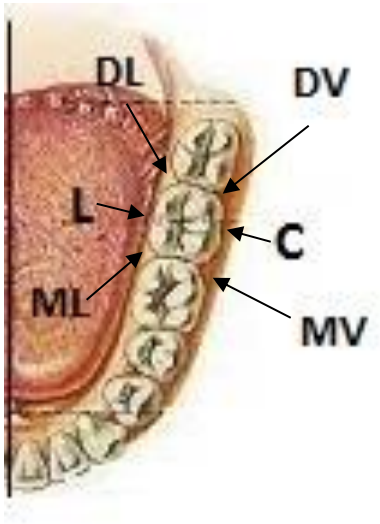
Todas as medidas foram realizadas em seis sítios de cada elemento dentário: mesiovestibular, cervical, distovestibular, mesiolingual, lingual e distolingual (Figura 2).

1a - hiperplasia gengival 1b - recessão gengival



PCS= profundidade clínica de sondagem; LEC= limite esmalte-cemento; LEC-MG= distância entre o limite esmalte-cemento e a margem gengival.

Figura 1- esquema da avaliação do índice de profundidade clínica de inserção (PCI)



Fonte: Figura adaptada do site www.hs-menezes.com.br (anatomia dentária); MV: mesiovestibular, C: cervical, DV: distovestibular, ML: mesiolingual, L: lingual e DL: distolingual

Figura 2- Sítios de sondagem em cada elemento dentário na avaliação periodontal

3.3. Análise Estatística

Os resultados foram apresentados como mediana (variação) para variáveis contínuas e número (%) para variáveis categóricas. Os dados foram comparados utilizando-se o teste de Mann-Whitney para variáveis contínuas, para avaliar diferenças entre os grupos estudados. As diferenças entre variáveis categóricas foram avaliadas através do teste exato de Fisher. Para correlações foi utilizado o coeficiente de correlação de Spearman. Em todos os testes estatísticos, o nível de significância foi estabelecido em 5% ($p<0,05$).

4.RESULTADOS

4.1. Pacientes com LESJ *versus* controles

Dados Demográficos, Antropométricos, Hábitos de Vida e Ingestão Diária de Leite

Os dois grupos (pacientes e controles) foram homogêneos em relação à idade atual, peso, estatura, IMC, atividade física e ingestão diária de leite (Tabela 1). Todas as pacientes com LESJ recebiam suplementação diária de cálcio (1000 mg/dia) e vitamina D (400 UI/dia) no momento do estudo, enquanto que nenhum controle recebia tais suplementações.

Tabela 1 - Dados demográficos, antropométricos, horas semanais de atividade física e ingestão diária de leite em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ) e controles saudáveis

Variáveis	LESJ (n=24)	Controles (n= 29)	p
Idade atual (anos)	14,62 (10-20)	14 (9-17)	0,093
IMC (Kg/m^2)	23,86 (16,81-32,47)	22,72 (15,41-31,48)	0,355
Exercício físico (horas/semana)	1 (0-10)	1,5 (0-9)	0,098
TV (horas/semana)	14 (0-50)	10 (2-56)	0,765
Computador (horas/semana)	7 (0-42)	7 (0-28)	0,771
Estudo (horas/semana)	5 (0-21)	7 (0-28)	0,120
Copos de leite (diário)	1 (0-4)	1 (0-3)	0,241

p<0,05. Valores expressos em mediana (variação); IMC – índice de massa corpórea

Marcadores de Metabolismo Ósseo

Pacientes com LESJ apresentaram níveis significantemente mais baixos de PTH, P1NP e CTX quando comparadas às controles saudáveis [26,43 vs. 33,71 pg/mL (p=0,009), 137,0 vs. 229,2ng/mL (p=0,007) e 0,512 vs. 1,150ng/ml (p<0,001), respectivamente]. Em relação aos níveis séricos de 25OHD, OPG, sRANKL e OPG/sRANKL não houve diferença estatisticamente significante entre os grupos (Tabela 2).

Tabela 2- Marcadores de metabolismo ósseo em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LEJS) e controles saudáveis

Variáveis	LESJ (n=24)	Controles (n= 29)	p
25OHD (ng/ml)	19,51(7,83-29,65)	18,15 (9,2-39,71)	0,387
PTH (pg/ml)	26,43 (4,33-40,81)	33,71 (15,79-69,10)	***0,009***
OPG (pg/ml)	1,86 (0,23-29,68)	1,86 (0,77-28,66)	0,574
sRANKL (pg/ml)	0,39 (0-1,44)	0,31 (0-1,9)	0,824
OPG/sRANKL	6,64 (0,96-28,79)	6,53 (1,17-23)	0,963
P1NP (ng/ml)	137 (54,10-1549,40)	229,2 (92,00-890,80)	***0,007***
CTX (ng/ml)	0,512 (0,11-1,10)	1,15 (0,60-2,51)	***<0,001***

p<0,05. Valores expressos em mediana (variação); 25OHD – 25-hidroxivitamina D; PTH – paratormônio, OPG – osteoprotegerina; sRANKL – ligante do receptor ativador de fator nuclear kappaB solúvel; P1NP – propeptídeo do pró-colágeno tipo 1; CTX – telopeptídeo C terminal do colágeno tipo 1.

Densidade Mineral Óssea e Composição Corporal

Pacientes com LESJ apresentam Z-score da coluna lombar, fêmur total, colo do fêmur e corpo total significantemente menores quando comparados a controles saudáveis [-1,4 vs. -0,3 (p<0,001); -1 vs.-0,2 (p= 0,027); -1,1 vs. -0,3 (p=0,015); -1,3 vs. -0,2 (p<0,001), respectivamente]. Não houve diferença estatisticamente significante entre os dois grupos em relação à composição corporal (Tabela 3).

Tabela 3- Densidade mineral óssea e composição corporal em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ) e controles saudáveis

Variáveis	LESJ (n=24)	Controles (n= 29)	p
Z-score			
Z L1-L4	-1,4 (-3,2-1,2)	-0,3 (-2,5- 1,2)	***<0,001***
Z FT	-1,0 (-3,1-2,9)	-0,2 (-2,0-1,3)	***0,027***
Z CF	-1,1 (-3,0-2,2)	-0,3 (-2,4-1,5)	***0,015***
Z CT	-1,3 (-3,3-1,4)	-0,2 (-2,6-1,3)	***<0,001***
Composição corporal			
Massa magra (Kg)	35,6 (22,38-48,78)	35,97 (7,7-50,33)	0,816
Massa gorda (Kg)	19,65 (9,0-38,8)	18,3 (22,38-48,78)	0,442
Gordura (%)	35,35 (16,8-46,3)	31,8 (21,4-40,20)	0,242

p<0,05. Valores expressos em mediana (variação); L1-L4 – coluna lombar; FT – fêmur total; CF – colo do fêmur; CT – corpo total

Avaliação Orofacial

A mediana do índice CPO-D foi significantemente maior em pacientes com LESJ [3,0 vs. 0,0 (p= 0,01)]. Os grupos apresentaram resultados semelhantes em relação ao índice gengival (IG), higiene oral (medida pelo IP), inflamação (medida pelo IS) e grau de inserção óssea dentária (avaliada através das medidas PSC, LEC-MG e PCI) (Tabela 4).

Tabela 4 – Avaliação oral em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ) e controles saudáveis

Variáveis	Valores de referência	LESJ (n=24)	Controles (n=29)	p
CPO-D		3 (0-12)	0 (0-6)	***0,010***
IG	0-3	1 (1-3)	1 (0-3)	0,208
IP (%)	(0-100%)	53,77 (0-100)	53,44 (0-100)	0,881
IS (%)	(0-100%)	17,9 (0-90)	9,2 (0-56,14)	0,154
PCS (mm)		1,26 (0,56-3,02)	1,50 (0,70-3,12)	0,174
LEC-MG (mm)		-0,31 (-1,85-0)	-0,18 (-1,89-0,01)	0,177
PCI (mm)	<3mm	1,12 (0-1,9)	1,36 (0,7-2)	0,065

p<0,05. Valores expressos em mediana (variação); CPO-D – índice de dentes cariados, perdidos e obturados; IG – índice gengival; IP – índice de placa; IS – índice de sangramento gengival; PCS – profundidade clínica de sondagem; LEC-MG – limite esmalte cemento-margem gengival; PCI – profundidade clínica de inserção

4.2. Pacientes com LESJ

Avaliação do Tempo, Atividade e Dano Cumulativo da Doença e Medicações em Uso

A mediana do tempo de doença foi de 2,7 anos, variando de 0 a 12 anos. O SLEDAI-2K variou de 0 a 12, com mediana de 4, enquanto o SLICC/ACR-DI variou de 0 a 1, com mediana igual a 0.

Quanto à terapêutica atual, 19 pacientes lúpicas (79%) estavam em uso atual de GC, 21 (87,5%) de antimaláricos, 10 (41,66%) de azatioprina, 5 (20,83%) de ciclofosfamida e 3 (12,5%) de metotrexato.

A mediana da dose atual de GC foi de 18 mg/dia (variando de 5-60 mg/dia) e a mediana da dose acumulada, de19,46 g (variando de 3,6-1375,9g).

Pacientes Lúpicas em Relação à Diminuição de Massa Óssea para a Idade

Em relação ao Z-score, observou-se uma correlação negativa, estatisticamente significante, entre dose cumulativa de prednisona e Z-score do colo do fêmur (r= -0,491; p=0,024).

Os pacientes foram então divididos em dois grupos de acordo com o Z-score da densitometria óssea: pacientes com Z-score menor ou igual a -2 e maior que -2, para os quatro sítios avaliados. Em seguida, os grupos foram comparados de acordo com as seguintes características: dados demográficos, qualidade de vida relacionada à saúde, atividade e dano cumulativo da doença, terapêutica com GC, marcadores de metabolismo ósseo e avaliação oral.

Pacientes com Z-score ≤ -2 no fêmur total tinham idade ao diagnóstico significantemente maior quando comparados àquelas com Z-score > -2 [14,5 anos vs 11 anos (p=0,038)] (Tabela 5). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes nas demais comparações realizadas.

Em relação aos demais sítios analisados (coluna lombar, colo do fêmur, e corpo total), nenhuma diferença estatisticamente significante foi observada.

Tabela 5- Dados demográficos, dados clínicos, terapêutica com glicocorticoide (GC), metabolismo ósseo e avaliação oral em relação ao Z-score do fêmur total (FT) em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ)

Variáveis	Z-score FT≤ -2 (n=7)	Z-score FT> -2 (n=17)	p
Idade ao diagnóstico (anos)	14,5 (12-16)	11 (7-15)	***0,038***
Duração da doença (anos)	1,5 (0-3)	2 (0-12)	0,431
CHAQ (0-3)	0,13 (0-2,1)	0 (0-1,3)	0,416
SLEDAI-2K	3 (0-9)	4 (2-12)	0,581
SLICC/ACR-DI	0 (0-1)	0 (0-1)	0,212
GC (mg/dia)	26,25 (3-60)	15 (0-50)	0,583
Dose cumulativa de GC (g)	20,10 (7,2-36)	19,46 (3,6-1375,9)	0,938
PTH (pg/ml)	27,13 (4,33-40,81)	26,34 (13,74-38)	1,000
OPG	1,993 (0,74-19,05)	1,867 (0,23-29,68)	0,744
sRANKL	0,769 (0-1,00)	0,345 (0-1,44)	0,566
OPG/sRANKL	5,19 (7,63-24,96)	7,63 (1,25-29,79)	0,804
P1NP (ng/ml)	87,66 (60,1-235,8)	141,3 (54,1-1549,4)	0,308
CTX (ng/ml)	0,43 (0,11-0,97)	0,59 (0,36-1,10)	0,165
CPO-D	1 (0-20)	4 (0-9)	0,440
IG (>0)	2 (0-2)	1 (0-3)	0,504
IP (%)	67,8 (0-100)	50 (0-100)	0,634
IS (%)	15,38 (0-72,3)	19 (0-90)	0,799
PCS (mm)	1,26 (1,14-1,6)	1,27 (0,56-3,02)	0,975
LEC-MG (mm)	0,81 (0,06-1,81)	0,64 (0-1,85)	0,546
PCI (mm)	1,08 (0,30-1,72)	1,14 (0-1,92)	0,703

p<0,05. Valores expressos em mediana (variação). CHAQ – *Childhood Health Assessment Questionaire*; SLEDAI-2K – *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity index 2000*; SLICC/ACR-DI – *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ACR Damage Index*; PTH – paratormônio; OPG – osteoprotegerina; sRANKL – ligante do receptor ativador de fator nuclear kappaB solúvel; P1NP – propeptídeo do pró-colágeno tipo 1; CTX – telopeptídeo C terminal do colágeno tipo 1; CPO-D – índice de dentes cariados, perdidos e obturados; IG – índice gengival; IP – índice de placa; IS – índice de sangramento; PCS – profundidade clínica de sondagem; LEC-MG – limite esmalte-cemento-margem gengival; PCI – profundidade clínica de inserção.

Pacientes Lúpicas em Relação à Avaliação Dentária

Na presente casuística houve correlação positiva entre dose cumulativa de GC e maiores índices de CPO-D (r= +0,435; p=0,048).

Foi calculada a mediana dos índices de CPO-D das pacientes com lúpus. Em seguida, as pacientes foram divididas em dois grupos de acordo com o valor da mediana encontrada: pacientes com CPO-D maior que 3 e menor ou igual a 3. Os grupos foram comparados de acordo com as seguintes características: qualidade de vida relacionada à saúde, atividade e dano cumulativo da doença, terapêutica com GC, Z-score nos quatro sítios avaliados e marcadores de metabolismo ósseo (Tabela 6).

As pacientes que apresentavam maiores índices de CPO-D haviam recebido maiores doses cumulativas de GC, quando comparadas àquelas com menores índices de CPO-D [36 vs 13,08g (p=0,016)]. Em relação às outras variáveis, nenhuma diferença estatisticamente significante foi encontrada (Tabela 6).

Tabela 6- Qualidade de vida relacionada à saúde, atividade e dano cumulativo da doença, terapêutica com glicocorticoide (GC), Z-score e metabolismo ósseo em relação ao índice de dentes cariados, perdidos e obturados (CPO-D) em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ)

Variáveis	CPO-D> 3 (n=11)	CPO-D≤3 (n=13)	p
CHAQ (0-3)	0,19 (0-0,9)	0 (0-2,1)	0,339
SLEDAI-2K	4 (2-12)	4 (0-8)	0,210
SLICC-ACR-DI	0 (0-1)	0 (0-1)	0,613
GC (mg/dia)	20 (0-50)	10 (0-60)	0,108
Dose cumulativa de GC (g)	36 (6,6-1375,9)	13,08 (3,6-31,47)	***0,016***
Z L1-L4	-1,6 (-2,9-0)	-1,5 (-3,2-1,2	0,706
Z FT	-1,4 (-3,1-2,9)	-0,9 (-2,2-1,7)	0,931
Z CF	-1,4 (-3-1,2)	-0,6 (-2,5-2,2)	0,400
Z CT	-1,4 (-2,1-0,1)	-1,7 (-3,3-1,4)	0,523
PTH (pg/mL)	27,13 (17,65-36,44)	23,73 (4,33-40,81)	0,288
OPG (pg/mL)	15,18 (5,65-24,97)	1,89 (0,96-28,79)	0,074
sRANKL (pg/mL)	0,38 (0-1,01)	0,49 (0-1,44)	0,532
OPG/sRANKL	7,63 (1,25-29,79)	5,19 (7,63-24,96)	0,804
P1NP (ng/mL)	130,8 (54,1-1549,4)	137,4 (61,1-319,5)	0,514
CTX (ng/mL)	0,48 (0,27-1,1)	0,55 (0,11-0,97)	0,870

p<0,05. Valores expressos em mediana (variação). CHAQ – *Childhood Health Assessment Questionaire*; SLEDAI-2K – *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity index 2000*; SLICC/ACR-DI – *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ACR Damage Index*; Z – z-escore; L1-L4 – coluna lombar; FT – fêmur total; CF – colo do fêmur; CT – corpo total; PTH – paratormônio; OPG – osteoprotegerina; sRANKL – ligante do receptor ativador de fator nuclear kappaB solúvel; P1NP – propeptídeo do pró-colágeno tipo 1; CTX – telopeptídeo C terminal do colágeno tipo 1.

5.DISCUSSÃO

Este foi o primeiro estudo que avaliou concomitantemente parâmetros do metabolismo ósseo e saúde oral em pacientes com LESJ. As vantagens deste trabalho foram: a realização de uma avaliação completa da saúde oral, feita por odontólogos experientes, simultaneamente com a realização de densitometria óssea em quatro sítios e marcadores séricos do metabolismo ósseo. Com o intuito de diminuir possíveis vieses do estudo, foram adotados rigorosos critérios de seleção de pacientes e controles, incluindo apenas adolescentes púberes do gênero feminino, para tornar a amostra mais homogênea em termos de níveis de estrogênio e hormônio do crescimento e excluindo aqueles em uso de aparelhos ortodônticos ou medicações que causam alterações orais. Também a seleção dos controles nas próprias famílias dos pacientes, visou diminuir diferenças em termos de hábitos de vida e alimentação. Foram excluídas ainda pacientes ou controles com baixa estatura, que poderiam acarretar alterações nos resultados da densitometria óssea. Contudo, os restritos critérios de inclusão e exclusão levaram a um número limitado de pacientes e controles.

A redução da massa mineral óssea é mais frequente em pacientes com doenças reumáticas, tanto pela atividade inflamatória crônica com ativação de citocinas que aumentam a osteoclastogênese, quanto pelo uso de algumas medicações, principalmente os GC[20]. No presente estudo, foi observada redução da massa óssea em pacientes com LESJ quando comparadas a controles saudáveis, assim como correlação negativa entre dose cumulativa de GC e massa óssea, o que está de acordo com a literatura[40,41]. Além disso, observamos que a diminuição da DMO do fêmur total esteve associada a maior idade ao diagnóstico. O desenvolvimento puberal e a menarca de pacientes lúpicas são mais tardios que na população saudável e, consequentemente, o estirão do crescimento (período

em que ocorre a maior formação óssea) também sofre atraso[41]. A coincidência entre a apresentação da doença, fase de maior processo inflamatório e do uso de maiores doses de GC, em adolescentes lúpicas com maior idade, fase de maior aceleração da formação óssea, justifica o maior impacto na DMO.

Em relação aos marcadores de metabolismo ósseo, as pacientes com LESJ apresentaram menores níveis de marcadores de formação e de reabsorção óssea (P1NP e CTX, respectivamente), quando comparadas aos controles, demostrando que há uma diminuição global do remodelamento ósseo, possivelmente secundário ao uso do GC e a própria doença[19,42]. Em relação aos valores séricos de OPG/sRANKL, não foi observada diferença significante entre os dois grupos, sugerindo que o mecanismo da diminuição da massa óssea nesses pacientes seja, predominantemente, uma redução da formação óssea, mais do que um aumento da osteoclastogênese.

A suplementação de cálcio e vitamina D é recomendada em todos os indivíduos que fazem uso crônico de GC, pelo comprometimento da massa óssea estar relacionado ao uso desta medicação, especialmente em relação ao osso trabecular. Assim, o uso preventivo dessas suplementações, visa diminuir o impacto do uso dos GC sobre a densidade mineral óssea e o risco de fraturas[43]. Todas as pacientes lúpicas estudadas nesta casuística faziam suplementação de cálcio e vitamina D. Desta maneira, os baixos níveis de PTH encontrados nessas pacientes lúpicas podem ser explicados pelo uso suplementar de cálcio e vitamina D, que aumenta a absorção do cálcio, acarretando em um *feedback negativo* sobre a paratireoide, com consequente inibição da secreção desse hormônio[44].

As DPs podem causar inflamação sistêmica e tem sido relacionadas a maior atividade e gravidade de doenças reumáticas, tanto em crianças como em

adultos[11,45]. As DPs também já foram relacionadas, em adultos, à diminuição da densidade mineral óssea, com maior risco de fraturas[21,22,46,47]. Isso ocorre devido à inflamação metastática, onde o organismo apresenta uma resposta inflamatória sistêmica em resposta à presença de microorganismos e inflamação na gengiva e ligamentos periodontais. Na vigência de gengivite ou periodontite, citocinas inflamatórias, como IL1 e IL6, são produzidas e exercem ação local e sistêmica, levando ao aumento de complexos imunes circulantes, auto-imunidade[11] e reabsorção óssea[26]. Embora o pequeno grupo de pacientes impeça uma conclusão definitiva, não foi encontrada relação entre alterações orais e diminuição da massa óssea na população de adolescentes com LESJ avaliada no presente estudo. Esse achado pode estar relacionado ao fato de nenhuma paciente dessa casuística apresentar periodontite, que representa o estágio mais avançado de DP, com maior repercussão sistêmica.

Interessantemente, ao contrário do que foi observado no estudo de Fernandes e colaboradores[10], os maiores índices de CPO-D encontrados nas pacientes com LESJ não estiveram associados à higiene oral, visto que o IP foi semelhante entre pacientes e controles saudáveis. Na presente amostra, essas alterações estiveram relacionadas a maiores doses de GC. De fato, foi demonstrado previamente que o uso de GC predispõe a infecções como resultado de seu efeito imunossupressor local e sistêmico[5,6,48], o que acarreta em maior risco de cáries e, consequentemente, de perdas dentárias precoces e obturações. O efeito anti-inflamatório do GC, utilizado pela grande maioria desta casuística, reduz a inflamação gengival, o que pode explicar não ter sido observado um maior índice de gengivite na população com LESJ estudada.

Assim sendo, o presente estudo identificou que as pacientes com LESJ tem menores valores de densidade mineral óssea, menor remodelamento ósseo e maior frequência de cáries/perdas/obturações dentárias comparadas a controles saudáveis. Essas alterações estiveram relacionadas principalmente ao uso crônico de GC, reforçando a importância da recomendação do uso de menores doses possíveis dessa medicação e, principalmente, a orientação do acompanhamento regular da saúde oral e da massa óssea nos pacientes com LESJ.

6.CONCLUSÕES

1. Pacientes com LESJ tem comprometimento da densidade mineral óssea e redução do remodelamento ósseo, além de maior número de dentes cariados, perdidos e obturados quando comparados a controles saudáveis.

2. Maiores doses cumulativas de glicocorticoides estão associadas a maior número de dentes cariados, perdidos e obturados e à baixa densidade mineral óssea. O acometimento da massa óssea foi maior em pacientes com maior idade ao diagnóstico. Não foi encontrada relação entre alterações orais e de densidade ou metabolismo ósseo.

7.CONSIDERAÇÕES FINAIS

1. Os glicocorticóides devem ser usados nas menores doses possíveis para minimizar os efeitos negativos na saúde oral e na massa óssea.
2. Pacientes lúpicos em uso crônico de GC devem ter a saúde oral e a massa mineral óssea regularmente avaliados.

8.REFERÊNCIAS

1. Campos LM, Liphaus BL, Silva CA, Pereira RM. Osteoporosis in childhood and adolescence. J Pediatr (Rio J) 2003; 79: 481-8.
2. Campos LM, Kiss MH, Scheinberg MA, Mangueira CL, Silva CA. Antinucleosome antibodies in patients with juvenile systemic lupus erythematosus. Lupus 2006; 15: 496-500.
3. Jesus AA, Liphaus BL, Silva CA, Bando SY, Andrade LE, Coutinho A, et al. Complement and antibody primary immunodeficiency in juvenile systemic lupus erythematosus patients. Lupus 2011; 20: 1275-84.
4. Malattia C, Martini A. Paediatric-onset systemic lupus erythematosus. Best Pract Res Clin Rheumatol 2013; 27: 351-62.
5. Cavalcante EG, Aikawa NE, Lozano RG, Lotito AP, Jesus AA, Silva CA. Chronic polyarthritis as the first manifestation of juvenile systemic lupus erythematosus patients. Lupus 2011; 20: 960-4.
6. Cavalcante EG, Guissa VR, Jesus AA, Campos LM, Sallum AM, Aikawa NE, et al. Stevens-Johnson syndrome in a juvenile systemic lupus erythematosus patient. Lupus 2011; 20: 1439-41.
7. Trager J, Ward MM. Mortality and causes of death in systemic lupus erythematosus. Curr Opin Rheumatol 2001; 13: 345-51.
8. Savioli C, Silva CA, Siqueira JT. Características morfológicas e funcionais do sistema estomatognático em pacientes portadores de artrite reumatóide juvenil. J Bras Ortodon Ortop Facial 2000; 25: 70-8.
9. Savioli C, Silva CA, Ching LH, Campos LM, Prado EF, Siqueira JT. Dental aspects in patients with juvenile idiopathic arthritis. Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo 2004; 59: 93-8.

10. Fernandes EG, Savioli C, Siqueira JT, Silva CA. Oral health and the masticatory system in juvenile systemic lupus erythematosus. Lupus 2007; 16: 713-9.
11. Fabri MG, Savioli C, Siqueira JT, Campos LM, Bonfá E, Silva CA. Periodontal disease in pediatric rheumatic diseases. Rev bras reumatol 2014; 54: 311-17.
12. Campos LM, Liphaus BL, Silva CA, Pereira RM. Osteoporosis in childhood and adolescence. J Pediatr (Rio J) 2003; 79: 481-8.
13. Kavak US, Yuce A, Kocak N, Demir H, Saltik IN, Gurakan F, et al. Bone mineral density in children with untreated and treated celiac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003; 37: 434-6.
14. Fernandes EG, Moraes AJ, Pereira RM, Silva CA. Artrite idiopática juvenil com fratura vertebral: relato de dois casos. Pediatria (São Paulo) 2004; 26: 198-202.
15. Alsufyani KA, Ortiz-Alvarez O, Cabral DA, Tucker LB, Petty RE, Nadel H, et al. Bone mineral density in children and adolescents with systemic lupus erythematosus, juvenile dermatomyositis, and systemic vasculitis: relationship to disease duration, cumulative corticosteroid dose, calcium intake, and exercise. J Rheumatol 2005; 32: 729-33.
16. Castro TCM, Terreri MTRA, Szejnfeld VL, Len C, Fonseca ASM, Hilário MOE. Bone mineral density of Brazilian girls with juvenile dermatomyositis. Braz J Med Biol Res 2005; 38: 309-13.

17. Walther F, Fusch C, Radke M, Beckert S, Findeisen A. Osteoporosis in pediatric patients suffering from chronic inflammatory bowel disease with and without steroid treatment. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2006; 43: 42-51.

18. Bonfá AC, Seguro LP, Cparbo V, Bonfá E, Pereira RM. RANL and OPG gene polymorphisms: associations with vertebral fractures and boné mineral density in premenopausal systemic lúpus erythematosus. Osteoporos Int 2015; 26: 1563-71.

19. Spelling P, Bonfá E, Caparbo VF, Pereira RM. Osteoprotegerin/RANKL system in active polyarticular-onset juvenile idiopatic arthritis: a bone damage biomarker?. Sacand J Rheumatol 2008; 37: 439-44.

20. Maruotti N, Corrado A, Cantatore FP. Osteoporosis and rheumatic diseases. Reumatismo 2014; 66: 125-35.

21. Papelassi E, Nicopoilou-Karayianni K, Archontopoulou AD, Mitsea A, Kavadella A, Tsiklakis K, et al. The relationship between osteoporosis and periodontitis in women aged 45-70 years. Oral dis 2012; 18: 353-9.

22. Persson GR, Berglund J, Persson RE, Renvert S. Prediction of hip and hand fractures in older persons with or without a diagnosis of periodontitis. Bone 2011; 48: 552-6.

23. Jagelaviciene E, Kubilius R. The realtionship between general osteoporosis of the organismo and periodontal diseases. Medicina (Kaunas) 2006; 42: 613-8.

24. Fabri GM, Pereira RM, Savioli C, Saad CG, de Moraes JC, Siqueira JT, et al. Periodontitis response to anti-TNF therapy in ankylosing spondylitis. J Clin Rheumatol 2015; 21: 341-5.

25. Savioli C, Ribeiro ACM, Fabri GMC, Calich AL, Carvalho J, Silva CA, at al. Persistent periodontal disease hampers anti-tumor necrosis factor treatment in rheumatoid arthritis. J Clin Rheumatol 2012; 18: 180-4.
26. Duvina M, Barbato L, Brancato L, Rose GD, Amunni F, Tonelli T. Biochemical markers as predictors of boné remodeling in dental disorders: a narrative description of literature. Clin cases Miner Bone Metab 2012; 9: 100-6.
27. Ozçaka O, Nalbantsay A, Kose T, Budneli N. Plasma osteoprotegerin levels are decreased in smoker chronic periodontitis patients. Aust Dent J 2010; 55: 405-10.
28. Figueredo CM, Areas A, Sztajnbok FR, Miceli V, Miranda LA, Fischer RG, et al. Higher elastase activity associated with lower IL-18 in GCF from juvenile systemic lupus patients. Oral Health Prev Dent 2008; 6: 75-81.
29. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1997; 40: 1725.
30. Tanner JM. Growth at adolescence. 2nd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1962.
31. Machado CS, Ruperto N, Silva CH, Ferriani VP, Roscoe I, Campos LM, et al. 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: 25-9.
32. Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. J Rheumatol 2002; 29: 288-91.

33. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index for systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1996; 39: 363-9.
34. Gordon CM, Bachrach LK, Carpenter TO, Crabtree N, Fuleihan GE-H, Kutilek S, et al. Dual energy x-ray absorptiometry interpretation and reporting in children and adolescentes: the 2007 ISCD pedriatric oficial positions. J Clin Densitom 2014; 17: 225-42.
35. World Health Organization – Oral health surveys: basic methods. 4th ed; 1997; Geneva.
36. Silness P, Löe H. Periodontal disease in pregnancy II. Correlations between oral higiene and peridontal condition. Acta Odontol Scand 1964; 22: 121-35.
37. Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. International Dental Journal 1975; 25: 229-35.
38. O'Leary TJ. The periodontal screening examination. J Periodontol 1967; 38: 617-24.
39. Savioli C, Silva CA, Fabri GM, Kozu K, Campos LM, Bonfá E, et al. Gingival capillary changes and oral motor weakness in juvenile dermatomyositis. Rheumatology (Oxford) 2010; 49: 1962-70.
40. Santiago RA, Silva CA, Caparbo VF, Sallum AM, Pereira RM. Bone mineral apparent density in juvenile dermatomyositis: the role of lean body mass and glucocorticoid use. Scand J Rheumatol 2008; 37: 40-7.

41. Rygg M, Pistorio A, Ravelli A, Maghnie M, Di lorgi N, Bader-Meunier B, et al. A longitudinal PRINTO study on grow and puberty in juvenile systemic lúpus erythematosus. Ann Rheum Dis 2012; 71: 511-17.
42. Seguro LP, Casella CB, Caparbo VF, Oliveira RM, Bonfa A, Pereira RM, et al. Lower P1NP sérum levels: a predictive marker of bone loss after 1 year follow-up in premenopausal systemic lúpus erythematosus patients. Osteoporos Int 2015; 26: 459-67.
43. Pereira RM, Carvalho JF, Paula AP, Zerbini C, Domiciano DS, Gonçalves H, et al. Diretrizes para prevenção e tratamento da osteoporose induzida por glicocorticoide. Rev Brasi Reumatol 2012; 52; 569-93.
44. Cimaz R, Falcini F. Skeletal maturation and bone mineralization in the pediatric rheumatic diseases. In: Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley AB. Textbook of pediatric rheumatology. 6th ed., Canada, Ed Elsevier, 2010, p 730-41.
45. Venkataraman A, Almas K. Rheumatoid arthritis and periodontal disease. N Y State Dent J 2015; 81: 30-6.
46. Penoni DC, Leão AT, Fernandes TM, Torres SR. Possible links betwen osteoporosis and periodontal disease. Rev Bras Rheumatol 2016 Feb 24.pii:S0482-5004(16)00028-0.

47. Huang YF, Chang CT, Liu SP, Muo CH, Tsai CH, et al. The impact of oral hygiene maintenance on the association between periodontitis and osteoporosis: a nationwide population-based cross sectional study. Medicine (Baltimore) 2016; 95: 2348.

48. Silva CA, Aikawa NE, Pereira RM, Campos LM. Management considerations for childhood-onset systemic lúpus erythematosus patients and implications on therapy. Expert Rev Clin Immunol 2016; 12: 301-13.

9.ANEXOS

ANEXO 1

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

Termo de assentimento para criança e adolescente (maiores de 6 anos e menores de 18 anos)

O termo de assentimento não elimina a necessidade de fazer o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) que deve ser assinado pelo responsável ou representante legal do menor de 18 anos ou legalmente incapaz.

Você está sendo convidado para participar da pesquisa Avaliação da qualidade de vida de portadores de doenças autoimunes: periodontite, densidade mineral óssea e dislipidemia. Seus pais permitiram que você participe. Estamos realizando uma pesquisa que visa avaliar as alterações dos níveis de lípides (colesterol e triglicérides), bem como avaliação odontológica e óssea em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil (LESJ). O objetivo deste estudo é pesquisar quanto a inflamação da doença, a presença de auto anticorpos e o uso das medicações para seu tratamento podem causar alterações nos níveis de lípides, na gengiva e no osso dos pacientes com LESJ.

As adolescentes que irão participar desta pesquisa têm de 9 a 20 anos de idade.

Você não precisa participar da pesquisa se não quiser, é um direito seu e não terá nenhum problema se desistir.

A pesquisa será feita no/a Hospital das Clinicas da Faculdade de Medicina da USP , onde as adolescentes responderão a um questionário sobre os hábitos de vida (alimentação, atividade física). Por ocasião da coleta de exames de rotina para o acompanhamento da doença, será realizada também a coleta de sangue para dosar os níveis de colesterol e triglicérides, assim como a pesquisa de um anticorpo específico (anti-lipoproteino lípase) que pode estar presente em alguns pacientes com LESJ e que pode contribuir para a alteração dos lípides presentes nestes pacientes. Além disso, serão medidos marcadores do metabolismo ósseo, para avaliar a formação e a reabsorção óssea (CTX, P1NP, OPG e RANKL). O sangue é coletado com a criança/adolescente em jejum de 12 horas, com seringas e agulhas que só serão utilizadas uma vez (descartáveis), de uma veia sob a pele e em pequena quantidade. No local da picada da agulha, ele(a) poderá sentir um pouco de dor (pequena) e às vezes pode aparecer uma mancha roxa (pequeno hematoma) que sumirá sozinha após alguns dias.

A seguir, você realizará um exame de densitometria óssea, que fazemos rotineiramente nos pacientes com LESJ para pesquisa de osteoporose, mas que neste caso será realizada também para investigar o teor de gordura do corpo. Para a realização da densitometria óssea será necessário permanecer deitado sobre uma maca, sem se mover durante alguns instantes, até que o aparelho densitômetro (aparelho de realização do exame) se desloque por cima da maca, sem tocar o paciente. Trata-se de um exame rápido, indolor, que não emite som e que emite uma mínima quantidade de radiação que não traz prejuízo para o paciente.

Você seguirá para uma avaliação odontológica, na qual serão realizados os exames e tratamentos comuns em Odontologia, como o exame da boca, dos músculos da face e das articulações da mandíbula. Serão feitas também radiografias dos dentes e dos maxilares; exames que já fazem parte da rotina para avaliação odontológica dos

pacientes aqui no hospital. Nos pacientes nos quais for realizado tratamento da gengiva (raspagem), o material retirado será enviado para análise anátomo patológica. Todos esses procedimentos não são testes novos ou desnecessários, são procedimentos de rotina, bem conhecidos e indispensáveis para conhecer os problemas odontológicos. Os riscos dos exames odontológicos ou das radiografias são mínimos e são os habituais desses procedimentos, ou seja: radiação pelos exames radiológicos ou pequenos sangramentos gengivais decorrentes da manipulação dentária.

Finalmente, você realizará dois exames para medir se suas artérias (vasos sanguíneos) estão com aterosclerose (espessamento da parede das artérias) ou com rigidez das artérias (endurecimento de suas paredes). Um dos exames consiste em uma ultrassonografia da artéria carótida (artéria do pescoço). É colocado um gel sobre a pele do pescoço e um pequeno aparelho é passado sobre o local, transmitindo as imagens para uma tela. O exame é rápido, não invasivo e indolor. No segundo exame, captores externos são colocados sobre a pele em dois pontos específicos, um sobre o pescoço e outro na região da virilha. Esses captores são pequenos aparelhos que não furam a pele, nem causam qualquer dor ou desconforto e medem a velocidade do sangue. Trata-se também de um exame rápido, não invasivo e indolor.

Caso aconteça algo errado, você pode nos procurar pelos telefones 30698563 e 30698510 da pesquisadora Erica Gomes do Nascimento Cavalcante.

Mas há coisas boas que podem acontecer como o melhor conhecimento dos fatores relacionados às alterações lipídicas, de metabolismo ósseo, bem como osteoporose e alterações gengivais nos pacientes com LESJ, podem ajudar a detectá-las e tratá-las mais precocemente, de modo a prevenir suas consequências futuras (aterosclerose e fraturas ósseas). Da mesma forma, um maior conhecimento dos fatores associados às doenças dos dentes e gengivas serão úteis para prevenção de cáries e demais doenças da boca.

Se você morar longe do Hospital das Clinicas da Faculdade de Medicina da USP, nós daremos a seus pais dinheiro suficiente para transporte, para também acompanhar a pesquisa.

Ninguém saberá que você está participando da pesquisa; não falaremos a outras pessoas, nem daremos a estranhos as informações que você nos der. Os resultados da pesquisa vão ser publicados, mas sem identificar as adolescentes que participaram.

CONSENTIMENTO PÓS INFORMADO

Eu _____ aceito participar da pesquisa.

Entendi as coisas ruins e as coisas boas que podem acontecer.

Entendi que posso dizer “sim” e participar, mas que, a qualquer momento, posso dizer “não” e desistir e que ninguém vai ficar furioso.

Os pesquisadores tiraram minhas dúvidas e conversaram com os meus responsáveis.

Recebi uma cópia deste termo de assentimento e li e concordo em participar da pesquisa Avaliação da qualidade de vida de portadores de doenças autoimunes: periodontite, densidade mineral óssea e dislipidemia.

São Paulo, ____de _____de _____.

_____ _____

Assinatura do menor Assinatura do(a) pesquisador(a)

ANEXO 2

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE:
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M □ F □
DATA NASCIMENTO: ...../...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE
CEP: TELEFONE: DDD ( )

2.RESPONSÁVE LEGAL:
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.) :
DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M □ F □
DATA NASCIMENTO.: ...../...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD ( )

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA : Avaliação da qualidade de vida de portadores de doenças autoimunes: periodontite, densidade mineral óssea e dislipidemia.

PESQUISADOR : Dra Lúcia Maria de Arruda Campos

CARGO/FUNÇÃO: .médica. assistente. INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº72427

UNIDADE DO HCFMUSP: Reumatologia Pediátrica

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO	x	RISCO MÉDIO	□
RISCO BAIXO	□	RISCO MAIOR	□

4.DURAÇÃO DA PESQUISA : ..2009 a 2013

REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA:

Estamos realizando uma pesquisa que visa avaliar as alterações dos níveis de lípides (colesterol e triglicérides), bem como avaliação odontológica e óssea em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil (LESJ). O objetivo deste estudo é pesquisar quanto a inflamação da doença, a presença de auto anticorpos e o uso das medicações para seu tratamento podem causar alterações nos níveis de lípides, na gengiva e no osso dos pacientes com LESJ. Os pacientes realizarão uma série de exames para investigação, que serão descritos a seguir. Os resultados destes exames devem ser comparados com os resultados dos mesmos exames realizados em crianças e adolescentes saudáveis. Portanto, essas informações estão sendo fornecidas para a participação voluntária de seu filho(a), que possui o diagnóstico de LESJ, neste estudo.

Para isso, será aplicado um questionário sobre os hábitos do paciente (alimentação, atividade física). Por ocasião da coleta de exames de rotina para o acompanhamento da doença, será realizada também a coleta de sangue para dosar os níveis de colesterol e triglicérides, assim como a pesquisa de um anticorpo específico (anti-lipoproteino lípase) que pode estar presente em alguns pacientes com LESJ e que pode contribuir para a alteração dos lípides presentes nestes pacientes, bem como marcadores de metabolismo ósseo (formação e reabsorção óssea), CTX, P1NP, OPG, RANKL. O sangue é coletado com a criança/adolescente em jejum de 12 horas, com seringas e agulhas que só serão utilizadas uma vez (descartáveis), de uma veia sob a pele e em pequena quantidade. No local da picada da agulha, ele(a) poderá sentir um pouco de dor (pequena) e às vezes pode aparecer uma mancha roxa (pequeno hematoma) que sumirá sozinha após alguns dias.

A seguir, seu filho(a) realizará um exame de densitometria óssea, que fazemos rotineiramente nos pacientes com LESJ para pesquisa de osteoporose, mas que neste caso será realizada também para investigar o teor de gordura do corpo. Para a realização da densitometria óssea será necessário permanecer deitado sobre uma maca, sem se mover durante alguns instantes, até que o aparelho densitômetro (aparelho de realização do exame) se desloque por cima da maca, sem tocar o paciente. Trata-se de um exame rápido, indolor, que não emite som e que emite uma mínima quantidade de radiação que não traz prejuízo para o paciente.

Seu filho(a) seguirá para uma avaliação odontológica, na qual serão realizados os exames e tratamentos comuns em Odontologia, como o exame da boca, dos músculos da face e das articulações da mandíbula. Serão feitas também radiografias dos dentes e dos maxilares; exames que já fazem parte da rotina para avaliação odontológica dos pacientes aqui no hospital. Nos pacientes nos quais for realizado tratamento da gengiva (raspagem), o material retirado será enviado para análise anátomo patológica. Todos esses procedimentos não são testes novos ou desnecessários, são procedimentos de rotina, bem conhecidos e indispensáveis para conhecer os problemas odontológicos. Os riscos dos exames odontológicos ou das radiografias são mínimos e são os habituais desses procedimentos, ou seja: radiação pelos exames radiológicos ou pequenos sangramentos gengivais decorrentes da manipulação dentária.

Finalmente, seu filho(a) realizará dois exames para medir se suas artérias (vasos sanguíneos) estão com aterosclerose (espessamento da parede das artérias) ou com rigidez das artérias (endurecimento de suas paredes). Um dos exames consiste em uma ultrassonografia da artéria carótida (artéria do pescoço). É colocado um gel sobre a pele do pescoço e um pequeno aparelho é passado sobre o local, transmitindo as imagens para uma tela. O exame é rápido, não invasivo e indolor. No segundo exame, captores externos são colocados sobre a pele em dois pontos específicos, um sobre o pescoço e outro na região da virilha. Esses captores são pequenos aparelhos que não furam a

pele, nem causam qualquer dor ou desconforto e medem a velocidade do sangue. Trata-se também de um exame rápido, não invasivo e indolor.

O estudo não traz benefícios diretos para o participante. No entanto, o melhor conhecimento dos fatores relacionados às alterações lipídicas, bem como osteoporose e alterações gengivais nos pacientes com LESJ, podem ajudar a detectá-las e tratá-las mais precocemente, de modo a prevenir suas consequências futuras (aterosclerose e fraturas ósseas). Da mesma forma, um maior conhecimento dos fatores associados às doenças dos dentes e gengivas serão úteis para prevenção de cáries e demais doenças da boca.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é a Dra Erica Gomes do Nascimento Cavalcante, que pode ser encontrado no endereço do Instituto da Criança (Avenida Dr Enéas de Carvalho Aguiar, 647). Telefone(s) 30698563 e 30698510. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br

O senhor(a) tem a liberdade de não deixar que seu filho(a) participe da pesquisa ou de retirar seu consentimento a qualquer momento. Ele(a) assim mesmo receberá o tratamento mais adequado para sua doença, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência na Instituição.

Apenas a equipe médica envolvida neste estudo terá acesso aos dados relativos à pesquisa, mantendo-os em sigilo. Os pais ou responsáveis legais tem o direito de serem informados dos resultados relativos ao seu filho(a) sempre que desejarem.

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

O pesquisador se compromete a utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo " Avaliação da qualidade de vida de portadores de doenças autoimunes: periodontite, densidade mineral óssea e dislipidemia". Eu discuti com o Dra. Erica Gomes do Nascimento Cavalcante sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal

Data ___/___/___

Data ___/___/___

Assinatura da testemunha

Para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

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

_____ Data: ___/___/___

Assinatura do responsável pelo estudo

ANEXO 3

Critérios de classificação de LES do *American College of Rheumatology* revisados em 1997

1. Eritema malar: lesão eritematosa fixa em região malar, plana ou sem relevo,
2. Lesão discoide: lesão eritematosa infiltrada, com escamas queratóticas aderidas e tampões foliculares, que evolui com cicatriz atrófica e discromia.
3. Fotossensibilidade: exantema cutâneo como reação não usual à exposição à luz solar, de acordo com a história do paciente ou observado pelo médico.
4. Úlceras orais/nasais: úlcerais orais ou nasofaríngeas, usualmente indolores, vistas pelo médico.
5. Artrite: não erosiva, evolvendo duas ou mais articulações periféricas, caracterizadas por dor e edema ou derrame articular.
6. Serosite: pleurite ou pericardite.
7. Comprometimento renal: proteinúria persistente (>0,5 g/dia) ou cilindrúria anormal.
8. Alterações neurológicas: convulsão (na ausência de outras causas) ou psicose (na ausência de outras causas).
9. Alterações hematológicas: anemia hemolítica ou leucopenia (menor que 4.000/mm^3 em duas ou mais ocasiões) ou linfopenia (menor que 1.500/mm^3 em duas ou mais ocasiões) ou plaquetopenia (menr que 100.000/mm^3 na ausência de outra causa).
10. Alterações imunológicas: anti-DNA nativo ou anti-Sm ou presença de anticorpo antifosfolípede (anticardiolipina IgG ou IgM em níveis anormais, anticoagulante lúpico positivo ou teste falso positivo Pra sífilis, por no mínimo 6 meses).

11. Anticorpos antinucleares: título anormal de anticorpo antinuclear, na ausência de drogas conhecida por estarem associadas à síndrome do lúpus induzido por drogas.

ANEXO 4

CHILDHOOD HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE (CHAQ)

IDENTIFICAÇÃO

Nome:_____ Registro:_____

Data atual_____

Nesta seção estamos interessados em avaliar como a doença do seu filho(a) afeta as suas atividades diárias. Esteja à vontade para escrever quaisquer comentários no verso desta página. Nas questões seguintes, por favor marque a resposta que melhor descreve as atividades habituais do seu filho(a) (em média durante um dia inteiro) **DURANTE A SEMANA PASSADA. ASSINALE SÓ AQUELAS DIFICULDADES OU LIMITAÇÕES QUE SÃO DEVIDAS À DOENÇA.** Se a maioria das crianças da idade do seu filho não fazem uma certa atividade, por favor marque-a como "Não Aplicável". **Por exemplo, se o seu filho tem dificuldade ou é incapaz de desempenhar uma certa atividade porque é muito novo e não porque esteja LIMITADO PELA DOENÇA, por favor marque-a como "Não Aplicável".**

	Sem NENHUMA dificuldade	**Com ALGUMA dificuldade**	**Com MUITA dificuldade**	**INCAPAZ de fazer**	**Não Aplicável**
VESTIR-SE E ARRUMAR-SE (APRONTAR)					
O seu filho é capaz de:					
- Vestir-se, incluindo amarrar os sapatos e abotoar os botões?	☐	☐	☐	☐	☐
- Lavar o cabelo?	☐	☐	☐	☐	☐
- Tirar as meias?	☐	☐	☐	☐	☐
- Cortar as unhas das mãos?	☐	☐	☐	☐	☐
LEVANTAR-SE					
O seu filho é capaz de:					
- Levantar-se de uma cadeira baixa ou do chão?	☐	☐	☐	☐	☐
- Deitar ou levantar-se da cama ou berço?	☐	☐	☐	☐	☐
ALIMENTAR-SE					
O seu filho é capaz de:					
- Cortar a carne	☐	☐	☐	☐	☐
- Levar uma xícara ou um copo à boca?	☐	☐	☐	☐	☐
- Abrir uma caixa nova de Maizena?	☐	☐	☐	☐	☐
ANDAR					
O seu filho é capaz de:					
- Andar na rua, em terreno plano?	☐	☐	☐	☐	☐
- Subir cinco degraus?	☐	☐	☐	☐	☐

*** Por favor marque qualquer APOIO ou APARELHOS (Instrumentos) que o seu filho use habitualmente para alguma da atividades acima indicadas:**

- Bengala ☐
- Andador ☐
- Muleta ☐
- Cadeira de rodas ☐
- Instrumentos ou aparelhos usados para se vestir (gancho de botões, puxador de fechos, calçadeira comprida, etc.) ☐
- Adaptador de lápis ou utensílios especiais ☐
- Cadeira mais alta ☐
- Outros (Indique:……) ☐

*** Por favor indique em que tipo de atividades o seu filho habitualmente necessita da ajuda de outra pessoa, DEVIDO A DOENÇA:**

- Vestir-se e arrumar-se ☐
- Alimentar-se ☐
- Levantar-se ☐
- Andar ☐

HIGIENE

O seu filho é capaz de:

- Lavar e enxugar o corpo inteiro?	☐	☐	☐	☐	☐
- Tomar um banho de banheira (entrar e sair da banheira)?	☐	☐	☐	☐	☐
- Sentar-se e levantar-se do vaso sanitário?	☐	☐	☐	☐	☐
- Escovar os dentes?	☐	☐	☐	☐	☐
- Pentear/escovar o cabelo?	☐	☐	☐	☐	☐

ALCANÇAR

O seu filho é capaz de:

- Alcançar e pegar um objeto pesado, como um jogo grande ou livro, situado em local um pouco acima da sua cabeça?	☐	☐	☐	☐	☐
- Dobrar-se para apanhar roupa ou um papel do chão?	☐	☐	☐	☐	☐
- Vestir uma camiseta pela cabeça ?	☐	☐	☐	☐	☐
- Virar o pescoço para olhar para trás por cima do ombro?	☐	☐	☐	☐	☐

APANHAR

O seu filho é capaz de:

- Escrever ou rabiscar com uma caneta ou um lápis?	☐	☐	☐	☐	☐
- Abrir portas de carros?	☐	☐	☐	☐	☐
- Abrir garrafas ou potes que já tenham sido abertos antes ?	☐	☐	☐	☐	☐
- Abrir e fechar torneiras?	☐	☐	☐	☐	☐
- Abrir uma porta quando tem que rodar a maçaneta?	☐	☐	☐	☐	☐

ATIVIDADES

O seu filho é capaz de:

- Fazer compras e levar recados?	☐	☐	☐	☐	☐
- Entrar e sair de um carro, de um carro de brincar ou do ônibus escolar?	☐	☐	☐	☐	☐
- Andar de bicicleta ou triciclo?	☐	☐	☐	☐	☐
- Fazer tarefas domésticas (lavar pratos, fazer a cama, limpar o quarto, aspirar, despejar o lixo, etc)	☐	☐	☐	☐	☐
- Correr e brincar?	☐	☐	☐	☐	☐

*** Por favor marque qualquer APOIO ou INSTRUMENTO que o seu filho use nas atividades acima indicadas**:

- Assento de sanitário elevado ☐
- Barra de apoio na banheira e sanitário ☐
- Assento de banheira ☐
- Utensílios de cabo longo para apanhar objetos ☐
- Dispositivo para abrir garrafas e potes (que tenham sido anteriormente abertos) ☐
- Escova de cabo longo para tomar banho ☐

*** Por favor indique em que tipo de atividades o seu filho habitualmente necessita de ajuda de outra pessoa, DEVIDO A DOENÇA:**

- Higiene ☐
- Apanhar e abrir coisas ☐
- Alcançar ☐
- Recados e pequenas tarefas domésticas ☐

DOR: Estamos também interessados em saber se o seu filho tem ou não sido afetado pela dor devida à sua doença.

Que intensidade de dor pensa que o seu filho teve devido à sua doença, NA SEMANA PASSADA?

Coloque uma marca na linha abaixo, para indicar a intensidade da dor

SEM Dor 0 ---------- 100 DOR muito forte