

Síndrome metabólica e artrite idiopática juvenil

Clarisse de Almeida Zanette¹, Sandra Helena Machado², João Carlos Tavares Brenol³, Ricardo Machado Xavier⁴

RESUMO

A Artrite Idiopática Juvenil (AIJ) é a artropatia crônica mais prevalente na infância e na adolescência. A prevalência da síndrome metabólica, assim como da obesidade, vem apresentando rápido aumento, atingindo todas as faixas etárias, inclusive a infância. A síndrome metabólica é caracterizada por um conjunto de riscos para doença cardiovascular e diabetes melito tipo 2, abrangendo adiposidade abdominal, resistência à insulina, dislipidemias e hipertensão arterial sistêmica. Além desses componentes, a inflamação tem sido reconhecida cada vez mais como um fator importante na síndrome metabólica e na obesidade, e pacientes com doenças caracterizadas por processos inflamatórios crônicos, como a AIJ, poderiam representar grupos de risco especiais. Os glicocorticoides são utilizados rotineiramente no controle da inflamação da AIJ, em doses elevadas e com uso prolongado. O uso crônico do glicocorticoide pode induzir resistência à insulina, hipertensão arterial sistêmica e obesidade, aumentando o risco de desenvolver síndrome metabólica. O objetivo deste artigo é revisar a literatura sobre a prevalência dos diversos componentes da síndrome metabólica em pacientes com AIJ. Observamos que, nesses pacientes, os dados sobre síndrome metabólica e seus componentes são muito escassos e mais estudos se fazem necessários, tendo em vista o potencial impacto no aumento do risco de doença cardiovascular.

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

INTRODUÇÃO

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

A Síndrome Metabólica (SM) é caracterizada pela presença de um conjunto de anormalidades metabólicas, principalmente sobrepeso, obesidade abdominal, resistência à insulina (RI), dislipidemia e hipertensão arterial sistêmica (HAS),²⁻⁴ e tem adquirido importância devido à sua associação com o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCV) e diabetes melito tipo 2 (DM2) em adultos.³

Existem diferentes definições para a SM em adultos, sendo a *National Cholesterol Education Program's Adult Treatment*

Panel III (NCEP/ATP III) a mais utilizada,⁴ incluindo, entre seus critérios diagnósticos, a obesidade determinada pela circunferência abdominal, HAS, baixos níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL-c), triglicerídeos (TG) elevados e hiperglicemia de jejum.⁵

A prevalência de SM e obesidade vem aumentando rapidamente em todas as faixas etárias, inclusive na infância.^{2,6} A obesidade infantil pode ser classificada de acordo com os critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS, 2006). O sobrepeso é definido segundo a OMS com Índice de Massa Corporal (IMC) (peso em quilogramas dividido pela altura ao quadrado) entre o percentil 85° a 97°. A obesidade, por sua vez, é definida com percentil igual ou superior a 97 para idade e sexo.⁷ Já para a SM, não há um consenso diagnóstico na população pediátrica³ e os critérios adotados nos estudos têm sido adaptados dos padrões de adultos com o uso de valores dependentes de sexo e idade.⁶

Recentemente, a Federação Internacional do Diabetes (IDF) publicou sua definição para SM em crianças e adolescentes. A recomendação envolve os seguintes critérios: para crianças

Recebido em 24/08/2009. Aprovado, após revisão, em 03/03/2010. Declaramos a inexistência de conflitos de interesse.

Trabalho realizado no Serviço de Reumatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Faculdade de Medicina (FAMED), Departamento de Medicina Interna e Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

1. Nutricionista, Mestre em Ciências Médicas, UFRGS

2. Médica-pediátrica, Doutoranda em Pediatria, UFRGS

3. Professor da Faculdade de Medicina da UFRGS, Chefe do Departamento de Medicina Interna.

4. Professor da Faculdade de Medicina da UFRGS, Chefe do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

Endereço para correspondência: Ricardo Machado Xavier. Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Serviço de Reumatologia. Rua Ramiro Barcellos, 2.350, sala 645 – Bairro Rio Branco. CEP 90035-003. Porto Alegre (RS), Brasil. E-mail: rmxavier@hcpa.ufrgs.br

entre 6 e < 10 anos, a obesidade é definida como percentil ≥ 90 e outras avaliações podem ser feitas se há histórico familiar para SM, DM2, dislipidemia, DCV e HAS. Para crianças entre 10 e < 16 anos, a obesidade é definida como percentil ≥ 90 , seguindo os critérios de adulto para níveis de TG e HDL-c, pressão arterial e glicose. Para os adolescentes maiores de 16 anos, a IDF recomenda utilizar os critérios já estabelecidos para definição da SM em adultos.⁸

Outros estudos definem SM na infância empregando os critérios propostos pela NCEP/ATP III, sendo a presença de três ou mais características:⁵ IMC \geq percentil 97, TG \geq 110 mg/dL, HDL-c \leq 40 mg/dL, circunferência da cintura acima do percentil 90 (idade e sexo), glicemia $>$ 100 mg/dL e \geq percentil 95 (idade, sexo e altura)^{9,10} (Tabela 1). A medida da RI e a proteína C reativa (PCR) também vêm sendo descritas em estudos sobre SM e DCV, pois evidências sugerem que a RI e a inflamação podem estar relacionadas com o risco cardiovascular.^{11,12} Em particular, a importância do papel da inflamação tem sido cada vez mais reconhecida na SM.¹³ Diferentes citocinas pró- e anti-inflamatórias induzem seus efeitos individualmente ou em interação e são as principais reguladoras do processo inflamatório. Na AIJ, estudos têm mostrado que há desequilíbrio em favor da produção de citocinas pró-inflamatórias, entre elas interleucina-1 β (IL-1 β), interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral- α (TNF- α), que são consideradas importantes contribuintes para a perpetuação da resposta inflamatória.¹⁴ Pacientes com doenças inflamatórias crônicas apresentam aumento de risco para desenvolver DCV prematuras.¹⁵

Um dos tratamentos utilizados rotineiramente para o controle da inflamação é a corticoterapia crônica, muitas vezes com doses elevadas. Nos últimos anos, tem-se observado que o uso prolongado de glicocorticoide pode levar a RI,¹⁶ HAS e obesidade, componentes da SM.¹⁷ Além disso, a própria pre-

sença de inflamação crônica na AIJ poderia somar-se, como um fator de risco cardiovascular.

Nosso grupo estudou o estado nutricional em 116 pacientes com AIJ e o uso de glicocorticoide, e constatou que 23,3% dos pacientes apresentavam sobrepeso.¹⁸ Entretanto, a prevalência de SM e obesidade não foram avaliadas neste estudo.

Nesse sentido, realizamos uma revisão atualizada da literatura sobre estudos investigando a ocorrência de SM, de que forma essa doença ocorre na infância e adolescência, sua relação com o uso prolongado de glicocorticoide e com a inflamação crônica e potenciais consequências nos pacientes com AIJ. Realizou-se pesquisa de literatura utilizando os seguintes temas: artrite idiopática juvenil, síndrome metabólica, obesidade, glicocorticoide e inflamação, nas bases de dados MEDLINE e LILACS, bem como em anais dos congressos EULAR e ACR de 2009.

SÍNDROME METABÓLICA

Estima-se que a prevalência da SM venha aumentando na população pediátrica. No entanto, não há um critério consistente para avaliação de diagnóstico da SM. Estudos de epidemiólogos sobre SM com diferentes critérios têm sido recentemente publicados, mas a interpretação dos resultados fica prejudicada pela ausência de consenso em sua definição e nos pontos de corte de seus componentes.^{3,4,9}

Conforme os critérios de definição em crianças e adolescentes, estima-se que mais de um milhão de adolescentes americanos apresentem SM.² Entre os estudos publicados, as prevalências de SM variam de 3% a 42%, apresentando alta prevalência em crianças obesas^{4,9,19-24} (Tabela 2). Segundo o Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III (1988-1994), a prevalência de SM em adolescentes com sobrepeso

Tabela 1
Parâmetros da Síndrome Metabólica em crianças e adolescentes

Parâmetros	ATP III	IDF (10 a 16 anos)*	NHANES III
Nº de fatores de risco	≥ 3	≥ 2	Todas
Circunferência da cintura		\geq percentil 90	\geq percentil 90
Triglicerídeos	\geq percentil 95	≥ 150 mg/dL	≥ 110 mg/dL
HDL	$>$ percentil 5	< 40 mg/dL	≤ 40 mg/dL
Glicose	TGC	≥ 110 mg/dL	≥ 110 mg/dL
Pressão Arterial			
Sistólica	$>$ percentil 95	> 130 mmHg	
Diastólica	$>$ percentil 95	≥ 85 mmHg	

ATP III: Adult Treatment Panel; IDF: International Diabetes Federation; NHANES III: National Health and Nutrition Examination Survey. TGC: tolerância à glicose comprometida;

*A partir de 16 anos, usar os critérios da IDF para adultos.

Tabela 2
Prevalência da Síndrome Metabólica (SM) em crianças e adolescentes

Autor e ano	Estudo	Amostra	Idade (anos)	Crítérios de Definição para SM	Prevalência de SM
Cook et al., 2003 ⁹	Transversal Dados NHANES 1988-1994	2.430	12 a 19	NHANES III	4,2%
Ford et al., 2005 ¹⁹	Transversal Dados NHANES 1999-2000	1.366	12 a 17	NHANES III (TGC)	5,2%
Ford et al., 2008 ²⁰	Transversal Dados NHANES 1999-2004	2.014	12 a 17	IDF	4,5%
Johnson et al., 2009 ²¹	Transversal Dados NHANES 2001-2006	2.456	12 a 19	NHANES III (glicose \geq 100 mg/dL)	8,6%
Weiss et al., 2004 ²²	Coorte	490	4 a 20	ATPIII (TGC > 140 mg/dL * ou HOMA-ir > 15)	38,7% moderadamente obesos e 49,7% gravemente obesos
Ferreira et al., 2007 ²³	Transversal	52	7 a 10	NHANES III /ATPIII (IMC \geq percentil 95 *, HDL \leq 38 mg/dL, glicemia \geq 126 mg/dL e RI)	17,3% em pacientes obesos
Buff et al., 2007 ²⁴	Transversal	50	2 a 10	NHANESIII (glicemia \geq 100 mg/dL)	42,3% em pacientes obesos
Strufaldi et al., 2008 ⁴	Transversal	929	6 a 10	(IMC \geq percentil 95 *, TG \geq 130 mg/dL e HDL \leq 40 mg/dL, glicemia \geq 100 mg/dL ou RI > 3,1 e PA \geq percentil 95**)	SM/ATPIII 9,3% SM/WHO 1,9%

NHANES: *Natinal Health and Nutrition Examination Survey*; IDF: *International Diabetes Federation*; ATPIII: *Adult Treatment Panel*; WHO: *World Health Organization*; TGC: Tolerância à glicose comprometida; HOMA-ir: *homeostasis model assessment insulin resistance*; RI: resistência à insulina; IMC: índice de massa corporal; HDL: lipoproteína de alta densidade; TG: triglicérides; PA: pressão arterial. *Idade e sexo; **Idade, sexo e altura.

é de 28,7% (IMC \geq percentil 95), em comparação com 6,1% em adolescentes com risco de sobrepeso (IMC \geq percentil 85 a IMC < percentil 95) e 0,1% em crianças eutróficas (IMC < 85) (P < 0,001).⁹

Lee et al. avaliaram a prevalência da SM em estudo transversal realizado com 251 crianças afro-americanas e caucasianas, empregando diferentes definições, e verificaram que a prevalência de SM foi de 18,7%, de acordo com o critério de Weiss et al. (2004), 21% usando o critério de Cook et al. (2003), 13,4% usando o critério de Cruz et al. (2004) e 25,1% segundo Ford et al. (2005).²⁵

Ferreira et al. estudaram a prevalência da SM em crianças brasileiras obesas e os fatores de risco para DCV. Os autores mostraram que as crianças obesas apresentaram prevalência de SM de 17,3% e diversos fatores de risco para o desenvolvimento de DCV, os quais estavam fortemente associados com a RI mensurada pelo HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance*).²³ Em outro estudo brasileiro realizado em São Paulo com escolares de 6 a 10 anos, os autores observaram que sobrepeso e obesidade estavam associados à SM, apresentando uma prevalência de 25,8% (critérios ATP III – *Adult Treatment Panel*) e 5,2% (critérios da WHO – *World Health Organization*) de SM em crianças com excesso de peso, e 9,3% e 1,9% em crianças com peso dentro da normalidade, respectivamente.⁴

Em pacientes com AIJ, não se encontraram publicações avaliando a prevalência da síndrome metabólica.

Tendo em vista a dificuldade de interpretação dos estudos de prevalência da SM devido à variação dos critérios, seria interessante revisar a literatura sobre prevalência de cada componente específico da síndrome e, dessa forma, ter-se uma ideia da extensão desse problema de saúde na infância e na AIJ.

COMPONENTES DA SÍNDROME METABÓLICA

1) Obesidade infantil

A obesidade infantil é uma preocupação de saúde pública e está diretamente associada ao risco de desenvolver complicações da SM.²

A presença de pelo menos um fator de risco para DCV (HAS, dislipidemia ou hiperinsulinemia) tem sido observada em 60% das crianças e dos adolescentes com excesso de peso, sendo que 20% apresentam dois ou mais fatores de riscos. Além desses riscos, as crianças obesas apresentam maiores chances de permanecer obesas na maturidade. Dessas, 70% acabam tornando-se adultos obesos.²⁶

Srinivasan et al. verificaram, em um estudo longitudinal, que, dos 191 adolescentes obesos, 58% permaneceram nesse estado na fase adulta e apresentaram uma incidência de HAS 8,5 vezes maior, valores de lipoproteína de baixa densidade

(LDL-c) e TG de 3,1 e 8,3 vezes maiores, com relação aos que não apresentaram sobrepeso na adolescência.²⁷

Em crianças e adolescentes americanos, observa-se prevalência de cerca de 20% de obesidade.²⁸ Nos países europeus, a prevalência de obesidade e sobrepeso entre crianças com 7 a 11 anos chega a 30% e em adolescentes entre 13 a 17 anos o índice é de 20%-35%.²⁹

No Brasil, em um estudo realizado em escolas de ensino público e privado na Bahia, foram detectadas prevalências de 9,3% de sobrepeso e 4,4% de obesidade nas crianças. A prevalência nas escolas públicas foi de 6,5% e 2,7%, e nas privadas, de 13,4% e 7,0%, para sobrepeso e obesidade, respectivamente.³⁰ Em outro estudo realizado em São Paulo, a prevalência de obesidade segundo os três critérios antropométricos – Cole, Must e OMS – foi de 8,25%, 16,50% e 11,73%, respectivamente, em oito escolas públicas estaduais.³¹ Estudo populacional realizado recentemente na cidade de Santos, São Paulo, envolvendo 10.882 crianças com idade entre 7 a 10 anos, mostrou uma prevalência de sobrepeso e obesidade de 15,7% e 18%.³² Já no estudo de Strufaldi *et al.*, apresentou uma prevalência de 14,4% e 13,3%.⁴

Sabemos que a obesidade é uma complicação frequente nas doenças inflamatórias crônicas em crianças e adultos, possivelmente refletindo a inatividade imposta pela doença e os efeitos do tratamento com glicocorticoide.³³ Em estudo realizado na Alemanha de pacientes com AIJ, os autores observaram uma prevalência de 15% de sobrepeso e 5% de obesidade em 2.778 pacientes com AIJ. Os pacientes que receberam altas doses de glicocorticoide apresentaram maior prevalência de sobrepeso ($P < 0,04$), mas essa associação não foi mantida após a análise de regressão logística.³⁴

Em estudo realizado com 116 pacientes com AIJ, foi observado uma prevalência de sobrepeso de 23,3%, e 12,1% dos pacientes apresentaram excesso de adiposidade, pela medida de prega cutânea tricóptica. Nessa amostra, não foi identificada associação significativa entre obesidade e uso de glicocorticoide (dados não mostrados).¹⁸

2) Obesidade abdominal

A distribuição da gordura corporal, especificamente a gordura visceral, parece ser o elo entre o tecido adiposo e a RI, característica da SM.³⁵

A distribuição da gordura corporal pode ser verificada por uma variedade de procedimentos antropométricos. A relação cintura-quadril (RCQ) tem sido usada em adultos.³⁶ No entanto, estudos revelam que a circunferência da cintura (CC) pode ser uma ferramenta mais segura para determinar adiposidade abdominal, inclusive em crianças.³⁷

Estudos com crianças mostram boa correlação com a CC e a RI,³⁷ e a CC pode identificar risco para a criança desenvolver complicações metabólicas e cardiovasculares.^{38,39}

Hirschler *et al.* estudaram a associação da CC e SM em crianças e verificaram que as prevalências de circunferência aumentada da cintura (percentil $\geq 90^{\circ}$) eram de 0%, 28,6% e 87,5% em crianças com peso normal, sobrepeso e obesidade, respectivamente. Os autores concluíram que a CC é um preditor da SM em crianças e adolescentes, e poderia ser incluída na prática clínica para identificação de risco cardiovascular em crianças.³⁸

Em um estudo brasileiro, os autores estudaram a frequência de SM em 59 crianças com sobrepeso e obesidade de um ambulatório universitário de São Paulo e verificaram que 88,1% apresentavam CC aumentada (percentil ≥ 90).²⁴

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

3) Resistência à insulina

A resistência à ação da insulina no tecido e os níveis elevados de insulina plasmática em jejum – alterações bastante frequentes em indivíduos obesos – parecem ser os primeiros sinais para o desenvolvimento do DM2.^{33,40,41}

Um dos métodos mais empregados para a estimativa de RI é o HOMA-IR, que, embora bem estabelecido para estudos epidemiológicos, ainda carece de resultados consensuais para aplicação mais consistente na prática clínica, com a possibilidade de antecipação de medidas preventivas.⁴²

Muitos estudos sugerem que o sobrepeso e a obesidade em crianças e adolescentes estão associados com a RI e com o desenvolvimento do DM2.⁴³ A prevalência de DM2 em adolescentes americanos, de acordo com NHANES III, é de 4,1 em 1.000 indivíduos, sendo maior que a do diabetes melito tipo 1 (1,7 em 1.000 indivíduos).²

Um estudo de coorte com 55 crianças e 112 adolescentes obesos constatou a existência da diminuição da tolerância à glicose em 25% e 21%, respectivamente, sendo que 4% dos adolescentes obesos apresentavam DM2. O HOMA foi um forte preditor para a redução da tolerância à glicose, confirmando que, na infância, a RI, associada com a hiperinsulinemia, é o fator de risco mais importante para o desenvolvimento da redução da tolerância à glicose em crianças.⁴⁰

Thorsdottir *et al.* estudaram a associação entre medidas antropométricas e concentração de insulina em 262 crianças e adolescentes de 9 a 15 anos. Verificaram que a obesidade está positivamente relacionada com a concentração de insulina, mas 14% a 20% das crianças estudadas apresentaram peso normal e

alta concentração de insulina. Essas crianças apresentam maior risco de ganho de peso, em comparação com as crianças que têm peso e concentração de insulina normais.⁴⁴

Em outro estudo, autores avaliaram a distribuição da insulina e a RI por meio do índice de HOMA-IR em adolescentes entre 12 e 19 anos. As meninas apresentaram HOMA-IR aumentado em comparação com o grupo de meninos. Crianças obesas (IMC $\geq 95^{\circ}$) apresentaram níveis aumentados do HOMA-IR quando comparadas com crianças normais (IMC $\geq 85^{\circ}$). A prevalência da RI foi de 52,1%.⁴¹

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

4) Dislipidemia

Os fatores de risco para DCV, dentre os quais as anormalidades no perfil lipídico, têm sido estudados em crianças e adultos com doenças reumáticas.⁴⁵

As anormalidades dos lipídeos, particularmente hipertrigliceridemia e baixo HDL-c, são fortemente associados à RI.⁴⁶

Em todo o mundo, a prevalência de dislipidemia em crianças e adolescentes varia entre 2,9% e 33%, adotado o nível de colesterol total (CT) superior a 200 mg/dL.⁴⁷

Maffei *et al.* encontraram prevalência de TG aumentado de 4% em meninas e meninos com peso normal e de obesidade de 26,2% e 17,6%, respectivamente.³⁹ Já Zambon *et al.* encontraram uma prevalência de hipertrigliceridemia de 15%, hipercolesterolemia de 33% e HDL-c abaixo da normalidade de 52% em crianças e adolescentes obesos.⁴⁸

Urban *et al.* (2004) investigaram os níveis séricos de lipídeos (colesterol total, LDL-c, HDL-c e TG), homocisteína e PCR em 25 crianças com AIJ e 15 crianças saudáveis. Os autores observaram diferença significativa no aumento do CT, LDL-c e TG, e diminuição do HDL-c nos pacientes com AIJ. A homocisteína apresentou correlação significativa com o colesterol total e LDL-c.⁴⁹ Em outro estudo com pacientes com AIJ, os autores avaliaram as lipoproteínas plasmáticas e observaram que TGs e lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL-c) estavam significativamente aumentados e o HDL-c estava diminuído. A dislipoproteinemia estava presente nos pacientes com maior atividade da doença, e o longo tempo de atividade da doença parece aumentar os riscos de aterosclerose.⁵⁰

5) Hipertensão arterial sistêmica

A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) na infância está associada à obesidade e é um dos mais importantes fatores de risco para o desenvolvimento das DCV em crianças.⁵¹

Em crianças consideradas hipertensas, torna-se cada vez mais comum a associação entre os fatores de risco cardiovascular, incluindo sobrepeso, RI e dislipidemia.⁵²

A HAS na infância é definida pela pressão sistólica ou diastólica \geq percentil 95, quando ajustada para sexo, idade e altura.^{53,54} A prevalência da HAS em crianças e adolescentes não é desprezível. Ela varia amplamente nos relatos de diversos autores nacionais e estrangeiros, de 1% a 13%, dependendo, sobretudo, da metodologia aplicada.⁵⁵

A presença de HAS na população jovem dos Estados Unidos aumentou nos últimos anos. Jago *et al.* observaram em 1.740 estudantes americanos prevalência de 24% de algum tipo de alteração pressórica: aumento da pressão arterial sistólica ou diastólica ou pré-hipertensão,⁵⁶ o que é elevado, se comparado ao achado de 8% do estudo de NHANES.⁵⁷

Moura *et al.* estudaram a prevalência de HAS em crianças brasileiras. Verificaram que 28,6% das crianças com sobrepeso apresentavam pressão arterial elevada, valor significativamente mais elevado com relação ao grupo com peso adequado (8,1%, $P < 0,0001$) e ao grupo com risco de sobrepeso (12,1%, $P = 0,016$). A avaliação do estado nutricional pelo IMC detectou sobrepeso e obesidade em 9,3% e 4,5% das crianças estudadas, respectivamente.⁵⁸ Em outro estudo com crianças italianas, os autores encontraram prevalência de HAS de 1% em meninas e 1,9% em meninos com peso normal e de 52,5% e 62,7% em crianças com sobrepeso e obesidade, respectivamente.³⁹

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

FATORES DE RISCO PARA SÍNDROME METABÓLICA

1) Glicocorticoide

O glicocorticoide é rotineiramente utilizado como anti-inflamatório e terapia imunossupressora.¹⁷

Pode ser usado sistemicamente com diferentes tipos de administração, diferentes doses e períodos de tempo. O glicocorticoide tem efeito em diversos tipos de células envolvidas no processo inflamatório e inibe muitas repostas pró-inflamatórias das células endoteliais.⁵⁹

Conhecemos bem os efeitos adversos que a corticoterapia pode causar, como, por exemplo, retardo no crescimento, HAS, DM2 e obesidade. Muitos desses efeitos, inclusive, são fatores de risco independentes para DCV.¹⁷ O principal glicocorticoide fisiológico é o cortisol. A secreção e a ação aumentadas do

cortisol, mesmo dentro da escala fisiológica, estão associadas a diversos fatores de risco para DCV.⁶⁰ Mas há estudos que relatam que a corticoterapia pode ser um fator cardioprotetor, devido às suas ações anti-inflamatórias e antiproliferativas.⁶¹

Wei *et al.* estudaram a associação de corticoterapia e fatores de risco cardiovascular em 68.781 pacientes que usavam glicocorticoide e 82.202 pacientes sem uso de glicocorticoide, que estavam hospitalizados por doença cardiovascular entre 1993 a 1996. Os autores observaram que os pacientes que fizeram uso de mais de 7,5 mg de prednisona por dia durante 1 a 5 anos apresentaram maior risco de doença cardiovascular, incluindo infarto de miocárdio e acidente vascular cerebral.¹⁷

Nosso grupo estudou o impacto da atividade inflamatória e o uso de glicocorticoide nas variáveis nutricionais em pacientes com AIJ. Verificamos que a dose cumulativa de glicocorticoide não esteve associada de maneira independente à baixa estatura ou a outras variáveis nutricionais.¹⁸ Quando acompanhadas longitudinalmente por 1 ano, a velocidade de crescimento foi associada significativamente com as concentrações séricas de IL-6, mas não com a dose cumulativa de glicocorticoide.⁶² Essas observações apontam para um papel maior dos mediadores inflamatórios sobre o crescimento do que a exposição crônica ao glicocorticoide. Fica a interrogação altamente relevante: o mesmo se aplica à SM e ao risco cardiovascular?

2) Inflamação

A síndrome metabólica e a obesidade são consideradas doenças relacionadas à inflamação crônica.

A inflamação é reconhecida como um componente da aterosclerose e, recentemente, alguns componentes da SM têm sido relatados como marcadores inflamatórios.⁶³

Esse processo inflamatório pode ser identificado por níveis elevados IL-6, fator de TNF- α e a PCR. O TNF- α e a IL-6 agem presumivelmente como mediadores inflamatórios em distúrbios metabólicos e, em crianças, estão associados à adiposidade.⁵⁴ Essas citocinas, em sua maioria, estão relacionadas, direta ou indiretamente, a processos que contribuem para a aterosclerose, HAS, RI e DM2 e dislipidemias, ou seja, podem representar o elo entre adiposidade, SM e DCV.⁶⁴

A PCR é um marcador do processo inflamatório nos indivíduos.⁶⁵ Os níveis séricos de PCR de alta sensibilidade apresentam relação direta com a intensidade da obesidade na infância, podendo ser um marcador da aceleração da progressão da aterosclerose.⁵⁴

A associação da PCR com os adipócitos, insulina, dislipidemia e HAS tem sido mostrada em uma coorte de crianças

pré-puberes híginas.¹³ Em adolescentes saudáveis, a PCR foi associada com RI e componentes da SM.⁶ Ford *et al.* estudaram a associação entre SM e PCR e observaram que a SM estava associada a elevadas concentrações de PCR. Entre os pacientes com SM, 38,4% apresentaram PCR > 3 mg/L e 10,3% entre os pacientes sem SM ($P < 0,007$).¹⁹

Até o momento, não há estudos que associem claramente a presença de atividade inflamatória e o desenvolvimento da SM e da aterosclerose em crianças com AIJ.

TRATAMENTO NA SÍNDROME METABÓLICA

O diagnóstico precoce de crianças e adolescentes em risco para SM é fundamental para a rápida intervenção e a redução de riscos. Diversos fatores estão envolvidos na gênese da SM e, por isso, várias medidas devem ser adotadas para sua prevenção.

A prevenção e o tratamento da SM devem basear-se na mudança do estilo de vida, com ênfase na reeducação alimentar e na prática regular de atividade física. A intervenção nutricional visa reduzir a ingestão de calorias, gorduras, açúcares simples, sódio e aumentar o consumo de fibras. Os objetivos do tratamento são a normalização da glicemia, da pressão arterial, dos lipídeos séricos e do peso corporal.^{53,54} O tratamento farmacológico está reservado aos casos em que há diagnóstico de diabetes.⁵⁴

A perda de peso tem maior impacto na SM. Os dados publicados revelam que a redução de 7% a 10% do peso inicial é suficiente para diminuir circunferência da cintura, perfil lipídico e glicemia.⁶⁶ É fundamental tratar a obesidade infantil e, para o tratamento ser bem-sucedido, é importante envolver a criança e o adolescente, sua família e seu ambiente social, a fim de incentivar a mudança do estilo de vida.⁶⁷

Entre os pacientes adultos com doenças reumáticas, também há um crescente reconhecimento da necessidade de se adotarem estratégias preventivas para reduzir o risco de DCV. Doenças reumáticas no adulto, como artrite reumatoide (AR) e lúpus eritematoso sistêmico (LES), apresentam um risco aumentado de morbidade e mortalidade pela DCV prematura, devido à sobrecarga crônica inflamatória e à diminuição da atividade física. Dados recentes indicam que a supressão da inflamação reduz o risco de morbidade e mortalidade pela DCV em pacientes com AR grave. Essas estratégias devem basear-se na compreensão do papel da inflamação na DCV, bem como no manejo do estilo de vida, com relação aos fatores de risco. A supressão da inflamação pelo potente tratamento com drogas antirreumáticas, bem como com inibidores de TNF em pacientes com AR, pode reduzir o risco de eventos cardiovasculares.⁶⁸ Outras estratégias preventivas incluem

exames regulares para intervenção de fatores de risco tradicionais, tratamento de dislipidemia, de HAS e do DM, além do estímulo à cessação do tabagismo e à manutenção de um programa de exercícios físicos.^{68,69}

Até o momento, não há estudos que avaliem um tratamento específico para esse conjunto de fatores de risco em crianças com AIJ. Independentemente do subtipo da doença, sugerimos um controle adequado da resposta inflamatória, como em adultos, e a utilização dos recursos terapêuticos disponíveis, como reduzir a obesidade, aumentar a atividade física e medir e tratar os diferentes componentes da SM.

CONCLUSÃO

A prevalência da síndrome metabólica vem crescendo entre as crianças e os adolescentes. Entretanto, não há uniformidade entre os parâmetros disponíveis para o diagnóstico da síndrome metabólica em populações pediátricas, o que dificulta a

comparação entre as diferentes populações. A ocorrência de síndrome metabólica está associada ao aumento de risco para desenvolvimento do DM 2 e de doenças cardiovasculares. O diagnóstico precoce de crianças e adolescentes em risco para síndrome metabólica é crucial para a rápida intervenção e a redução de riscos. Na AIJ, não se verificam estudos avaliando a prevalência da síndrome metabólica. Existem dados apontando para a maior prevalência de obesidade e dislipidemia. As interações entre os componentes da síndrome metabólica, processo inflamatório, uso de glicocorticoides e outras terapias vêm sendo exploradas ativamente em artropatias inflamatórias e lúpus eritematoso sistêmico em adultos e apontam para um quadro bastante complexo. Esse cenário não pode ser diretamente aplicado a crianças e adolescentes com AIJ, e estudos específicos nessa população são necessários para que se possam identificar estratégias eficazes na prevenção e no manejo adequado das complicações metabólicas e cardiovasculares desses pacientes.

REFERENCIAS

REFERENCE

1. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2007; 369(9563):767-78.
2. Daniels SR, Arnett DK, Eckel RH, Gidding SS, Hayman LL, Kumanyika S *et al.* Overweight in children and adolescents: pathophysiology, consequences, prevention, and treatment. *Circulation* 2005; 111(15):1999-2012.
3. Chen W, Berenson GS. Metabolic syndrome: definition and prevalence in children. *J Pediatr* 2007; 83(1):1-2.
4. Strufaldi MW, Silva EM, Puccini RF. Metabolic syndrome among prepubertal Brazilian schoolchildren. *Diabetes Vasc Dis Res* 2008; 5:291-7.
5. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285(19):2486-97.
6. Steinberger J, Daniels SR, Eckel RH, Hayman L, Lustig RH, McCrindle B *et al.* Progress and challenges in metabolic syndrome in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2009; 119(4):628-47.
7. World Health Organization. WHO Child Growth Standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age. Methods and development. WHO (nonserial publication); Geneva: WHO; 2006.
8. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S *et al.* The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes* 2007; 8(5):299-306.
9. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157(8):821-7.
10. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27(Suppl 1):S5-S10.
11. Raitakari OT, Porkka KV, Ronnema T, Knip M, Uhari M, Akerblom HK *et al.* The role of insulin in clustering of serum lipids and blood pressure in children and adolescents. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Diabetologia* 1995; 38(9):1042-50.
12. Oliveira AC, Oliveira AM, Adan LF, Oliveira NF, Silva AM, Ladeia AM. C-reactive protein and metabolic syndrome in youth: a strong relationship? *Obesity* 2008; 16(5):1094-8.
13. Cook DG, Mendall MA, Whincup PH, Carey IM, Ballam L, Morris JE *et al.* C-reactive protein concentration in children: relationship to adiposity and other cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis* 2000; 149(1):139-50.
14. Woo P. Cytokines in juvenile chronic arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1998; 12(2):219-28.
15. Kaplan MJ. Management of cardiovascular disease risk in chronic inflammatory disorders. *Nat Rev Rheumatol* 2009; 5(4):208-17.
16. Nicod N, Giusti V, Besse C, Tappy L. Metabolic adaptations to dexamethasone-induced insulin resistance in healthy volunteers. *Obes Res* 2003; 11(5):625-31.
17. Wei L, MacDonald TM, Walker BR. Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2004; 141(10):764-70.
18. Souza L, Xavier R, Machado S, Bredemeier M, Brenol J. Impacto da atividade inflamatória e uso de glicocorticoide nas variáveis nutricionais da artrite idiopática juvenil. *Rev Bras Reumatol* 2005; 45(5):291-300.
19. Ford ES, Ajani UA, Mokdad AH. The metabolic syndrome and concentrations of C-reactive protein among U.S. youth. *Diabetes Care* 2005; 28(4):878-81.
20. Ford ES, Li C, Zhao G, Pearson WS, Mokdad AH. Prevalence of the metabolic syndrome among U.S. adolescents using the definition from the International Diabetes Federation. *Diabetes Care* 2008; 31(3):587-9.
21. Johnson WD, Kroon JJ, Greenway FL, Bouchard C, Ryan D, Katzmarzyk PT. Prevalence of risk factors for metabolic syndrome in adolescents: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 2001-2006. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009; 163(4):371-7.
22. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW *et al.* Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004; 350(23):2362-74.
23. Ferreira AP, Oliveira CE, Franca NM. Metabolic syndrome and risk factors for cardiovascular disease in obese children: the relationship with insulin resistance (HOMA-IR). *J Pediatr* 2007; 83(1):21-6.
24. Buff CG, Ramos E, Souza FIS, Sarni ROS. Frequência de síndrome metabólica em crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade. *Rev Paul Pediatr* 2007; 25(3):221-6.
25. Lee S, Bacha F, Gungor N, Arslanian S. Comparison of different definitions of pediatric metabolic syndrome: relation to abdominal adiposity, insulin resistance, adiponectin, and inflammatory biomarkers. *J Pediatr* 2008; 152(2):177-84.
26. Styne DM. Childhood and adolescent obesity. Prevalence and significance. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48(4):823-54, vii.
27. Srinivasan SR, Bao W, Wattigney WA, Berenson GS. Adolescent overweight is associated with adult overweight and related multiple cardiovascular risk factors: the Bogalusa Heart Study. *Metabolism* 1996; 45(2):235-40.
28. Imperatore G. Childhood obesity: is it time for action? *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006; 16(4):235-8.
29. Lobstein T RN, Leach R. EASO - European Association for the Study of Obesity. International Obesity TaskForce 2005.
30. Oliveira AM, Cerqueira E, Oliveira AC. Prevalência de sobrepeso e obesidade infantil na cidade de Feira de Santana-BA: detecção na família x diagnóstico clínico. *J Pediatr* 2003; 79(4):325-8.
31. Sotelo YOM, Colugnati FAB, Taddei JAAC. Prevalência de sobrepeso e obesidade entre escolares da rede pública segundo três critérios de diagnóstico antropométrico. *Cad Saúde Pública* 2004; 20:233-40.
32. Costa RF, Cintra IP, Fisberg M. Prevalência de sobrepeso e obesidade em escolares da cidade de Santos, SP. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006; 50(1):60-7.
33. Kavey RE, Allada V, Daniels SR, Hayman LL, McCrindle BW, Newburger JW *et al.* Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart

- Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 2006; 114(24):2710-38.
34. Niewerth M, Minden K, Foeldvari I, Ganser G, Zink A. Prevalence of being overweight among children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis [abstract]. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(suppl 2):449.
 35. Ribeiro FFF, Mariosa LS, Ferreira SRG, Zanella MT. Gordura visceral e síndrome metabólica: mais que uma simples associação. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006; 50(2):230-8.
 36. Lerario DDG, Gimeno SG, Franco LJ, M. I, S.R.G. F. Excesso de peso e gordura abdominal para a síndrome metabólica em nipo-brasileiros. *Rev Saúde Pública* 2002; 36(1):4-11.
 37. Molarius A, Seidell JC, Sans S, Tuomilehto J, Kuulasmaa K. Waist and hip circumferences, and waist-hip ratio in 19 populations of the WHO MONICA Project. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23(2):116-25.
 38. Hirschler V, Aranda C, Calcagno Mde L, Maccalini G, Jadzinsky M. Can waist circumference identify children with the metabolic syndrome? *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159(8):740-4.
 39. Maffei C, Banzato C, Talamini G. Waist-to-height ratio, a useful index to identify high metabolic risk in overweight children. *J Pediatr* 2008; 152(2):207-13.
 40. Sinha R, Fisch G, Teague B, Tamborlane WV, Banyas B, Allen K *et al.* Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med* 2002; 346(11):802-10.
 41. Lee JM, Okumura MJ, Davis MM, Herman WH, Gurney JG. Prevalence and determinants of insulin resistance among U.S. adolescents: a population-based study. *Diabetes Care* 2006; 29(11):2427-32.
 42. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004; 27(6):1487-95.
 43. Invitti C, Gilardini L, Pontiggia B, Morabito F, Mazzilli G, Viberti G. Period prevalence of abnormal glucose tolerance and cardiovascular risk factors among obese children attending an obesity centre in Italy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006; 16(4):256-62.
 44. Thorsdottir I, Gunnarsdottir I, Palsson GI, Johannsson E. Anthropometric predictors of serum fasting insulin in 9- and 15-year-old children and adolescents. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006; 16(4):263-71.
 45. Ilowite NT, Samuel P, Ginzler E, Jacobson MetS. Dyslipoproteinemia in pediatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1988; 31(7):859-63.
 46. Lewis GF, Carpentier A, Adeli K, Giacca A. Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Endocr Rev* 2002; 23(2):201-29.
 47. Al-Shehri SN, Saleh ZA, Salama MM, Hassan YM. Prevalence of hyperlipidemia among Saudi school children in Riyadh. *Ann Saudi Med* 2004; 24(1):6-8.
 48. Zambon MP, Antônio MARGM, Mendes RT, Barro AAF. Características clínicas e laboratoriais de crianças e adolescentes obesos. *Rev Paul Pediatr* 2007; 25(1):27-32.
 49. Urban M, Pietrewicz E, Gorska A, Glowinska B. [Lipids and homocysteine level in juvenile idiopathic arthritis]. *Pol Merkur Lekarski* 2004; 17(99):235-8.
 50. Ilowite NT, Samuel P, Beseler L, Jacobson MetS. Dyslipoproteinemia in juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 1989; 114(5):823-6.
 51. Ostchega Y, Carroll M, Prineas RJ, McDowell MA, Louis T, Tilert T. Trends of elevated blood pressure among children and adolescents: data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1988-2006. *Am J Hypertens* 2009; 22(1):59-67.
 52. Sorof JM, Lai D, Turner J, Poffenbarger T, Portman RJ. Overweight, ethnicity, and the prevalence of hypertension in school-aged children. *Pediatrics* 2004; 113(3 Pt 1):475-82.
 53. Spiotta RT, Luma GB. Evaluating obesity and cardiovascular risk factors in children and adolescents. *Am Fam Physician* 2008; 78(9):1052-8.
 54. Giuliano ICB, Carmelli B, Pellanda L, Ducan B, Mattos S, Fonseca FH. I Diretriz de prevenção da aterosclerose na infância e na adolescência. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2005; 85(Supl VI).
 55. Lima EN. Avaliação de fatores de risco associados com elevação da pressão arterial em crianças e adolescentes *J Pediatr* 2004; 80(1):1-3.
 56. Jago R, Harrell JS, McMurray RG, Edelstein S, El Ghormli L, Bassin S. Prevalence of abnormal lipid and blood pressure values among an ethnically diverse population of eighth-grade adolescents and screening implications. *Pediatrics* 2006; 117(6):2065-73.
 57. Monzavi R, Dreimane D, Geffner ME, Braun S, Conrad B, Klier M *et al.* Improvement in risk factors for metabolic syndrome and insulin resistance in overweight youth who are treated with lifestyle intervention. *Pediatrics* 2006; 117(6):e1111-8.
 58. Moura AA, Silva MAM, Ferraz MRT, Rivera IR. Prevalência da pressão arterial elevada em escolares e adolescentes de Maceió. *J Pediatr* 2004; 80(1):35-40.
 59. Boumpas DT, Chrousos GP, Wilder RL, Cupps TR, Balow JE. Glucocorticoid therapy for immune-mediated diseases: basic and clinical correlates. *Ann Intern Med* 1993; 119(12):1198-208.
 60. Walker BR, Phillips DI, Noon JP, Panarelli M, Andrew R, Edwards HV *et al.* Increased glucocorticoid activity in men with cardiovascular risk factors. *Hypertension* 1998; 31(4):891-5.
 61. Versaci F, Gasparone A, Tomai F, Ribichini F, Russo P, Proietti I *et al.* Immunosuppressive Therapy for the Prevention of Restenosis after Coronary Artery Stent Implantation (IMPRESS Study). *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(11):1935-42.
 62. Souza LS, Machado SH, Brenol CV, Brenol JC, Xavier RM. Growth velocity and interleukin 6 concentrations in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2008; 35(11):2265-71.
 63. Festa A, D'Agostino R, Jr., Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000; 102(1):42-7.
 64. Lyon CJ, Law RE, Hsueh WA. Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis. *Endocrinology* 2003; 144(6):2195-200.
 65. III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2001; 77(Suppl 3).
 66. Fernandez ML. The metabolic syndrome. *Nutr Rev* 2007; 65(6 Pt 2):S30-4.
 67. Lottenberg SA, Glezer A, Turatti LA. Metabolic syndrome: identifying the risk factors. *J Pediatr* 2007; 83(5 Suppl):S204-8.
 68. Turesson C, Jacobsson LT, Matteson EL. Cardiovascular co-morbidity in rheumatic diseases. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4(3):605-14.
 69. Brenol CV, Monticelo OA, Xavier RM, Brenol JCT. Artrite reumatóide e Aterosclerose. *Rev Assoc Med Bras* 2007; 53(5):465-70.