



ELSEVIER

REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br

SOCIEDADE BRASILEIRA
DE REUMATOLOGIA

Comunicação breve

Perfil lipídico em pacientes adultos com artrite idiopática juvenil[☆]

Thelma Larocca Skare*, **Marilia Barreto Silva**, **Paulo Negreiros**

Serviço de Reumatologia, Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, Faculdade Evangélica do Paraná, Curitiba, PR, Brasil

INFORMAÇÕES

Histórico do artigo:

Recebido em 22 de dezembro de 2011

Aceito em 14 de maio de 2013

Palavras-chave:

Dislipidemias

HDL-colesterol

LDL-colesterol

Artrite reumatoide juvenil

Triglicerídeos

RESUMO

O processo inflamatório articular de uma criança com artrite idiopática juvenil (AIJ) pode persistir na vida adulta. A inflamação tem sido ligada a distorções do perfil lipídico e à aterosclerose acelerada. Neste trabalho, estudou-se o perfil lipídico de indivíduos adultos com AIJ, comparando-o ao de pessoas saudáveis. Foram recrutados 54 adultos com AIJ (57,3% poliarticular, 37% oligoarticular, 1,9% do subtipo entesítica e 3,7% do subtipo sistêmica) e 54 indivíduos saudáveis para comparação de perfil lipídico. Nos adultos AIJ, coletaram-se dados sobre sexo, idade e idade de início da doença, presença de fator reumatoide (FR) e fator antinuclear (FAN), HAQ (*Health Assessment Questionnaire*) e tempo de doença. Observou-se que hipercolesterolemia, aumento de LDL e diminuição de HDL foram mais comuns em pacientes com AIJ do que nos controles (com $P = 0,016$; $P < 0,0001$ e $P = 0,0008$, respectivamente). Alterações no colesterol total (CT) e no LDL foram mais comuns em indivíduos com início de doença mais tardio ($P = 0,0017$ para CT e $P = 0,023$ para LDL). Em todo o grupo de pacientes com AIJ nenhuma outra variável pode ser ligada à dislipidemia tal como presença de FR, FAN, duração de doença e HAQ ($P = ns$). Concluiu-se que pacientes adultos com AIJ apresentam um perfil lipídico com aumento de CT e de LDL, e diminuição de HDL em relação aos controles. Nenhuma característica clínica pode ser ligada a essa alteração, exceto idade de início da doença.

© 2013 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Lipid profile in adult patients with idiopathic juvenile arthritis

ABSTRACT

The inflammatory processes in the joints of a child with juvenile idiopathic arthritis (JIA) can persist into adulthood. Inflammation has been linked to distortions of the lipid profile and accelerated atherosclerosis. In the present study, we examined the lipid profiles of adults with JIA compared with those of healthy people. A lipid profile of a sample of 54 adults with JIA (57.3% with polyarticular JIA, 37.0% with oligoarticular JIA, 1.9% with enthesitis-related JIA and 3.7% with systemic onset JIA) and 54 healthy subjects were compared. In the adults with JIA, data on gender, age, age at disease onset, the presence of rheumatoid factor (RF) and antinuclear antibodies (ANA), a Health Assessment Questionnaire (HAQ) and the disease duration were collected. We found that hypercholesterolemia,

Keywords:

Dyslipidemias

Cholesterol, HDL

Cholesterol, LDL

Triglycerides

Arthritis, juvenile rheumatoid

* Trabalho realizado no Serviço de Reumatologia, Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, Faculdade Evangélica do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

☆ Autor para correspondência.

E-mail: tskare@onda.com.br (T.L. Skare).

increased low-density lipoprotein (LDL) and decreased high-density lipoprotein (HDL) were more common in patients with JIA than the controls ($P = 0.016$, $P < 0.0001$ and $P = 0.0008$, respectively). Changes in the levels of total cholesterol (TC) and LDL were more common in the individuals who had a later onset of disease ($P = 0.0017$ for TC and $P = 0.023$ for LDL). In the entire JIA group, no other variable, such as RF, ANA, disease duration or responses to the HAQ, could be linked to dyslipidaemia ($P =$ non-significant). We concluded that the adult patients with JIA have a lipid profile with increased TC and LDL levels and decreased levels of HDL compared to the controls. No clinical feature could be correlated with this change except for the age at disease onset.

© 2013 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introdução

A AIJ (artrite idiopática juvenil) é a artropatia crônica da infância mais comum e engloba vários subtipos de artrite que aparecem antes dos 16 anos.¹ Embora esta seja uma doença que, ao afetar crianças, tem o potencial de gerar graves repercussões para o desempenho na vida adulta, existem poucos estudos voltados para o adulto que desenvolveu AIJ.

É sabido que a sobrevida de indivíduos sujeitos a processos inflamatórios de longa duração é alterada pelo risco de aterogênese acelerada.^{2,3} Muitos estudos foram feitos na artrite reumatoide (AR) do adulto e mostraram claramente essa repercussão, que gera aumento de risco de morte pelas complicações cardiovasculares.⁴⁻⁷ Entre as causas associadas ao risco de aumento de aterogênese encontram-se as alterações no perfil lipídico oriundas da exposição às citocinas pró-inflamatórias, como interleucina (IL) 1β , IL-6 e TNF (fator de necrose tumoral)- α .⁷ O uso crônico de glicocorticoides para tratamento dessa entidade tem sido ligado à ocorrência de hipercolesterolemia.⁸ Em pacientes com AR, tem-se notado uma diminuição do HDL colesterol e alterações menos precisas do colesterol total (CT) e de níveis de LDL, bem como das relações entre os diferentes componentes do perfil lipídico.⁹

A AIJ é uma doença de perfil clínico bem mais heterogêneo do que a AR, sendo esperado também um espectro de manifestações com diferentes graus de intensidade do processo inflamatório.¹ Um estudo com 25 crianças com AIJ comparadas a 15 crianças saudáveis mostrou que existe aumento de colesterol total e de LDL, além de diminuição de HDL.¹⁰ Outro estudo mostrou que triglicérides (TG) estavam aumentados e que existia diminuição do HDL, sendo essas alterações proporcionais ao tempo de doença e níveis de atividade inflamatória.¹¹

No presente estudo, avaliou-se o perfil lipídico de pacientes adultos com AIJ, comparando-os ao da população saudável e estabelecendo sua relação com as variáveis clínicas da AIJ.

Método

Este é um estudo transversal analítico do perfil lipídico de pacientes adultos com AIJ, devidamente aprovado pelo comitê de ética em pesquisa local. Todos os participantes assinaram termo de consentimento livre esclarecido. Esta amostra

constitui a totalidade de pacientes adultos com AIJ vistos pelo ambulatório de reumatologia de um centro universitário nos últimos cinco anos e que concordaram em participar da pesquisa. Os participantes foram classificados nos diferentes subtipos de AIJ pelos critérios da *International League of Associations for Rheumatology* (ILAR),¹ sendo coletados dados demográficos, perfil de autoanticorpos [fator antinuclear (FAN) e fator reumatoide IgM (FR)], valores de HAQ (*Health assessment questionnaire*)¹² e medicamentos em uso. Excluíram-se mulheres grávidas e em aleitamento, bem como indivíduos com hipertireoidismo não corrigido ($n = 3$).

Para comparação, foram estudados indivíduos sem processo inflamatório, pareados para sexo e idade, que procuraram ambulatório de ginecologia para consultas preventivas e o serviço de oftalmologia para correção de refração.

A população de adultos com AIJ e de controles foi submetida a dosagens de CT, TG, LDL e HDL colesterol pelos métodos enzimático/colorimétrico. Foram considerados normais os valores de CT até 200 mg/dL, de HDL colesterol acima de 40 mg/dL, de LDL colesterol até 110 mg/dL e de TG até 150 mg/dL.¹³

Os dados obtidos foram estudados por tabelas de frequência e de contingência. Para a análise comparativa de dados nominais, utilizaram-se os testes de Fisher e de qui-quadrado. Para o estudo dos valores numéricos, usaram-se os testes *t* de Student e de Mann-Whitney conforme a distribuição da amostra. Para os estudos de correlação, utilizou-se o teste de Spearman. A significância adotada foi de 5%.

Resultados

Caracterização da amostra estudada

Os 54 indivíduos do grupo controle eram formados por 40 (74,1%) mulheres e 14 (25,9%) homens com idade média de $20,6 \pm 1,8$ anos; o IMC médio era de $22,6 \pm 3,5$. Nenhum deles era fumante; não existiam casos com diabetes mellitus ou hipertensão arterial. No grupo de adultos com AIJ havia 54 pacientes, sendo 39 (72,2%) mulheres e 15 (27,8%) homens ($P = 0,8$), com idade média de $22,0 \pm 5,2$ anos ($P = 0,1$), tempo médio de doença de $15,0 \pm 7,8$ anos, idade média ao diagnóstico de $9,4 \pm 4,1$ anos. O IMC médio era de $23,4 \pm 4$ ($P = 0,3$). Desses, três eram fumantes ($P = 0,2$). Um paciente com AIJ apresentava hipertensão arterial e outro, diabetes mellitus ($P = 1,0$ para as duas variáveis).

Nos pacientes com AIJ, o subgrupo sistêmico estava presente em 2 (3,7%) indivíduos; 1 (1,8%) apresentava o subtipo

entesítico, 20 (37%) apresentavam subtipo oligoarticular, e 31 (57,4%), subtipo poliarticular. Em 28% existia FAN positivo e 18% eram positivos para FR. Em 13% deles foi relatada história de uveíte. Cerca de 6% usavam sulfassalazina, 10% usavam leflunomide, 31,3% usavam cloroquina, 33,3% usavam anti-TNF α , 33,3% usavam prednisona (dose média de 9,5 mg/dia) e 50,9% usavam metotrexato. O HAQ tinha um valor mediano de 0,3.

Estudo do perfil lipídico

Na população de adultos com AIJ foram encontrados valores alterados para CT em 16,6%, para HDL colesterol em 23%, para LDL colesterol em 20,3% e para TG em 16,6%. Na amostra controle houve valores alterados em 3,7% para o CT, 1,8% para o HDL, 1,8% para LDL e 18,5% para TG. A comparação entre as duas populações pode ser visualizada na figura 1.

Os valores medianos encontrados de CT, HDL e LDL colesterol e de TG nos dois grupos podem ser analisados na tabela 1, na qual se observam níveis de LDL e CT mais altos no grupo adulto de AIJ e de HDL, bem como de TG no grupo controle.

Ao estudar o perfil lipídico dos pacientes adultos com AIJ de acordo com o subtipo de início, não se observaram diferenças entre subtipos oligo e poliarticular (tabela 2).

A análise de associação entre perfil lipídico e presença do FR (FR e CT com $P = 0,7$; FR e HDL com $P = 0,3$; FR e LDL com $P = 0,5$ e FR com TG com $P = 0,3$) e com o FAN (FAN e CT com $P = 0,8$, HDL com $P = 0,8$; com LDL com $P = 0,6$ e TG com $P = 0,7$) não foi significativa. O mesmo aconteceu com a correlação entre perfil lipídico e tempo de doença (CT com $P = 0,1$; R de Spearman = 0,19; HDL com $P = 0,1$ e R de Spearman = 0,19; LDL com $P = 0,2$ e R de Spearman = 0,15 e TG com $P = 0,6$ e R de Spearman = -0,06).

A análise de correlação entre HAQ e perfil lipídico não forneceu nenhuma correlação positiva (HAQ e CT com $P = 0,1$ e R de Spearman de 0,20; HAQ e HDL com $P = 0,1$ e R de Spearman 0,20; HAQ e LDL com $P = 0,6$ e R de Spearman de 0,05 e HAQ e TG com $P = 0,9$ e R de Spearman de -0,01). Todavia, a correlação entre idade de início da doença e CT foi positiva ($P = 0,001$; R de Spearman de 0,4; IC 95% de 0,1 a 0,6) e com LDL ($P = 0,02$; R de Spearman de 0,3; IC 95% de 0,03 a 0,54), não se

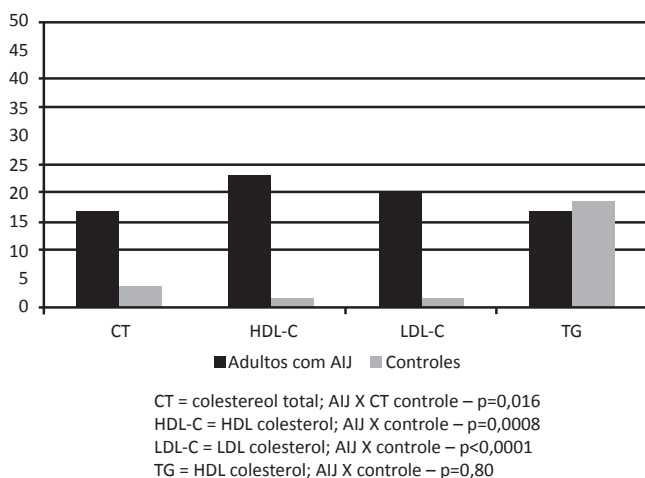


Figura 1 – Frequência (em %) de valores anormais do perfil lipídico em indivíduos adultos com AIJ e controles.

Tabela 1 – Perfil lipídico de pacientes adultos com artrite idiopática juvenil comparado com o do grupo controle

	Adultos com AIJ N = 54	Controles N = 54	P
Colesterol (mg/dL)	102,0-288,0 Mediana de 170,0	109,0-213,0 Mediana de 143,5	0,0004
HDL (mg/dL)	20,1-79,0 Mediana de 45,0	39,0-69,0 Mediana de 55,0	< 0,0001
LDL (mg/dL)	40,6-192,4 Mediana de 100,6	31,0-114,0 Mediana de 54,5	< 0,0001
Triglicerídeos (mg/dL)	44,0-311,0 Mediana de 96,5	104,0-230,0 Mediana de 131,5	< 0,0001

AIJ, artrite idiopática juvenil.

Tabela 2 – Comparação do perfil lipídico de pacientes adultos com artrite idiopática juvenil dos subtipos oligoarticular e poliarticular

	Poliarticular N = 31	Oligoarticular N = 20	P
Colesterol (mg/dL)	105,0-282,0 Mediana de 166,0	117,5-288,0 Mediana de 171,5	0,3
HDL (mg/dL)	29,0-69,0 Mediana de 47,0	20,1-79,0 Mediana de 42,5	0,3
LDL (mg/dL)	40,6-166,0 Mediana de 95,2	58,5-192,4 Mediana de 111,8	0,06
Triglicerídeos (mg/dL)	45,0-311,0 Mediana de 97,0	44,0-179,0 Mediana de 91,0	0,5

verificando associação com HDL ($P = 0,3$; R de Spearman de 0,1) e TG (com $P = 0,2$; R de Spearman de 0,1).

Por último, estudando-se o perfil lipídico nos pacientes que estavam usando corticoide no momento do estudo ($n = 18$) em relação aos que não o faziam, encontrou-se que os valores medianos de colesterol para usuários de corticoide era de 173 mg/dL e para os não usuários era de 169,0 mg/dL ($P = 0,2$); para LDL colesterol era de 102,8 mg/dL nos usuários contra 100,6 mg/dL nos não usuários ($P = 0,2$); para o HDL colesterol era de 52,1 mg/dL nos usuários de corticoide e de 44,5 mg/dL naqueles que não usavam ($P = 0,03$); e de TG era 95 mg/dL nos usuários de prednisona contra 96,5 mg/dL nos não usuários ($P = 0,3$).

Discussão

Quando os dados do presente estudo são analisados, existem alguns resultados relevantes. O primeiro é, sem dúvida, as alterações encontradas no perfil lipídico dos indivíduos adultos com AIJ, o qual passa a assumir características pró-aterogênicas. Observa-se aumento de CT e LDL, assim como diminuição de HDL colesterol em relação ao controle. Nenhuma das características da AIJ (como subtipos da doença, presença de autoanticorpos) pode identificar um grupo com maior risco para esse aumento, embora fosse observado que pacientes com idade de início mais tardio tinham valores mais altos de CT e LDL.

Um estudo feito com 51 crianças com AIJ (idade média de 11 anos) por Gonçalves et al.¹⁴ também encontrou diminuição de HDL, mas, ao contrário do presente estudo, esses autores verificaram também um aumento de TG. Em nosso estudo, a pre-

valência de hipertrigliceridemia foi igual nos dois grupos, mas existiam níveis medianos mais altos nos controles. Bakkaloglu et al.,¹⁵ estudando 19 crianças turcas com AIJ, não constataram aumento de TG.

Na presente análise, observou-se também uma tendência para pacientes com o subtipo oligoarticular demonstrarem aumento do LDL. Este último aspecto é interessante, uma vez que seria esperado que os pacientes com subtipo poliarticular, ou seja, aqueles com maior intensidade de processo inflamatório, estivessem mais afetados. Todavia, todos os pacientes estavam sendo tratados de maneira que a intensidade do processo inflamatório possa ter sido nivelada pelo uso de medicamentos modificadores de doença.

Um aspecto interessante é o encontrado em relação ao uso dos corticoides. Os níveis de HDL colesterol, nesta amostra, estavam mais altos nos usuários do medicamento. A atuação dos glicocorticoides no perfil lipídico de pacientes reumáticos pode ser considerada, no mínimo, ambígua. Se por um lado a atuação direta desses agentes no metabolismo dos lipídeos faz com que eles sejam considerados pró-aterogênicos,⁸ por outro devem ser considerados seus efeitos anti-inflamatórios.¹⁶ A atuação anti-inflamatória dos corticoides pode neutralizar as alterações lipídicas causadas pela inflamação, direcionando o perfil lipídico para um aspecto mais benigno. Boers et al.¹⁶ demonstraram que, em indivíduos com AR, a dislipidemia causada pela atividade da doença era revertida pelo tratamento, no qual se incluíam os glicocorticoides. Infelizmente, no presente estudo, não existiam dados acerca de uso anterior dos corticoides para que se pudessem estudar os efeitos de doses cumulativas do medicamento. Muitos dos pacientes aqui analisados eram oriundos de diferentes clínicas pediátricas, o que dificultou a obtenção de dados acerca de tratamentos prévios.

Outro fator que chama a atenção é a existência de anormalidades lipídicas em população bastante jovem (idade média de 25 anos). Essa última observação é fundamental quando são lembrados os riscos de doença cardiovascular e de sua alta morbimortalidade. A expectativa de vida em pacientes com AIJ está diminuída. French et al.¹⁷ encontraram uma mortalidade quatro vezes maior nessa população quando comparada à população geral. Thomas et al.,¹⁸ ao estudarem a razão de mortalidade padronizada (*Standardized Mortality Ratio* ou SMR) em AIJ, encontraram aumento de três vezes para homens e de cinco vezes para mulheres – valores considerados mais altos do que os encontrados para a AR de início no adulto. Todavia, as razões para essa mortalidade não estão bem-esclarecidas.^{18,19}

Resumindo, pacientes adultos com AIJ apresentam risco aumentado de dislipidemia, e todos os esforços no sentido de seu controle devem ser empreendidos.

REFERÊNCIAS

1. Lowell DJ. Juvenile Idiopathic arthritis: clinical features. In Klippel JH, Stone JH, Crofford LJ, White PH. (eds) *Primer on the Rheumatic diseases*. New York: Springer, 2008; p.142-53.
2. Kitaz GD, Erb N. Tackling ischaemic heart disease in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2003;42:607-13.
3. Brenol CV, Monticelo OA, Xavier RM, Brenol JCT. Artrite reumatoide e aterosclerose. *Rev Assoc Med Bras*. 2007;53:465-70.
4. Van Doornum S, Mc Coll G, Wicks IP. Accelerated atherosclerosis: an extra articular feature of rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum*. 2002;46:862-73.
5. Assous N, Touze E, Meune C, Kahan A, Allanore Y. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: single center hospital based cohort study in France. *Joint Bone Spine*. 2007;74:66-72.
6. Turesson C, Jarenros A, Jacobsson L. Increased incidence of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: result from a community based study. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:952-5.
7. Avelar AB, de Melo AKG, Souza BD, Avaliação prospectiva do perfil lipídico na artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol*. 2008;48:213-7.
8. Maxwell SR, Moot RJ, Kendall MJ. Corticosteroids: do they damage the cardiovascular system? *Postgrad Med J*. 1994;70:863-70.
9. Steiner G, Urowitz MB. Lipid profile in patients with rheumatoid arthritis: mechanisms and the impact of treatment. *Sem Arthritis Rheum*. 2009;38:372-81.
10. Urban M, Pietrewicz E, Gorska A, Glowinska B. Lipid and homocysteine levels in juvenile idiopathic arthritis. *Pol Merkur Lekarski*. 2004;17:235-8.
11. Ilowite NT, Samuel P, Beseler L, Jacobson MS. Dyslipoproteinemia in juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr*. 1989;114:823-6.
12. Ferraz MB, Oliveira LM, Araujo PM, Atra E, Tugwell P. Crosscultural reliability of the physical ability dimension of the health assessment questionnaire. *J Rheumatol*. 1990;17:813-7.
13. Santos RD, Giannini SD, Fonseca FH, Moriguchi EH, Maranhão RC, da Luz PL, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretrizes Brasileiras Sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol*. 2001;77(supl 3):1-48.
14. Gonçalves M, D'Almeida V, Guerra-Shinohara EM, Galdieri L, Len CA, Hilário MOE. Homocysteine and lipid profile in children with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2007;5:2. [Available from: <http://www.ped-rheum.com/content/5/1/2>]
15. Bakkaloglu A, Kirel B, Ozen S, Saatçi U, Topaloğlu Beşbağç N. Plasma lipid and lipoproteins in juvenile chronic arthritis. *Clin Rheumatol*. 1996;15:341-5.
16. Boers M, Nurmohamed MT, Doelman CJA, Lard LR, Verhoeven AC, Vaskuyl AE, et al. Influence of glucocorticoids and disease activity on total and high density lipoprotein cholesterol in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:842-5.
17. French AR, Mason T, Nelson AM, O'Fallon WM, Gabriel SE. Increased mortality in adults with a history of juvenile rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2001;44:523-7.
18. Thomas E, Symmons DP, Brewster DH, Black RJ, Macfarlane GJ. National study of cause-specific mortality in rheumatoid arthritis, juvenile chronic arthritis, and other rheumatic conditions: a 20 year follow up study. *J Rheumatol*. 2003;30:958-65.
19. Minden K. Adult Outcomes of Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Horm Res* 2009;72(S1):20-5.