KÁTIA TOMIE KOZU

**Doença periodontal e dislipidemia na
dermatomiosite juvenil**

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

Programa de: Pediatria

Orientador: Prof. Dra. Lúcia Maria Mattei de Arruda
Campos

São Paulo
2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Kozu, Kátia Tomie
Doença periodontal e dislipidemia na dermatomiosite juvenil / Kátia Tomie
Kozu. -- São Paulo, 2017.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São
Paulo.

Programa de Pediatria.
Orientadora: Lúcia Maria Mattei de Arruda Campos.

Descritores: 1.Dermatomiosite juvenil 2.Dislipidemias 3.Doenças
periodontais 4.Gengivite 5.Crianças 6.Adolescentes

USP/FM/DBD-148/17

À Deus

À minha família, minha gratidão pelos sacrifícios em prol da minha formação.

A meu pai (in memoriam) e minha mãe por todos os ensinamentos e pelo amor incondicional.

Ao meu marido Marcelo, por compartilhar tudo de melhor em nossas trajetórias.

Às amadas filhas Mariana e Isabela, verdadeiras inspirações para toda a minha vida e por quem tudo vale a pena.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Clovis Artur Almeida da Silva, pela oportunidade de ingressar na pós-graduação e no grupo de assistentes, pelo entusiasmo contagiante em prosseguir estudando reumatologia e liderando vários reumatologistas em todo país.

À Prof. Dra. Lúcia Maria de Arruda Campos, por me orientar e aconselhar com paciência, carinho e atenção em todas as etapas deste estudo e por ter sido fundamental na minha formação como reumatologista pediátrica.

À Prof. Dra. Adriana Maluf Elias Sallum, pelo carinho, amizade, por compartilhar experiências, sempre ensinando, desde a complementação.

À amiga Prof. Dra. Adriana Almeida de Jesus, por toda a ajuda desde o início da complementação e em diversas etapas deste estudo.

À amiga Prof. Dra Nádia Emi Aikawa, pelo companheirismo e pela ajuda desde o meu ingresso no grupo da reumatologia, uma verdadeira irmã.

Aos pós-graduandos por compartilhar disciplinas e experiências.

Ao Prof. Dr. Ulysses Doria Filho, pela inestimável contribuição quanto às análises estatística.

Ao Prof. Dr. Eduardo Borba e à Profa. Dra. Rosa Pereira pelas valiosas contribuições a este estudo.

À bibliotecária Mariza Kazue Umetsu Yoshikawa, da Biblioteca do Instituto da Criança, pela eficiência frente a tantas solicitações de artigos e pela amizade.

Aos amigos Nivaldo Lira Rocha e Milene Aparecida Ribeiro Rocha, pelo incentivo e ajuda na parte gráfica.

SUMÁRIO

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Summary

1	Introdução.....	1
2	Objetivos.....	6
3	Métodos.....	8
3.1	Pacientes com DMJ e controles.....	9
3.2	Dados demográficos e antropométricos	10
3.3	Avaliação clínica e tratamento.....	10
3.4	Avaliação orofacial.....	11
3.5.	Análise laboratorial.....	14
3.5.1	Perfil inflamatório.....	14
3.5.2	Perfil lipídico.....	14
3.5.3	Anticorpo anti-lipoproteínolipase.....	15
3.6	Análise estatística.....	16
4	Resultados.....	17
4.1	Pacientes com DMJ vs. controles.....	18
4.2	Pacientes com DMJ com e sem dislipidemia.....	21
4.3	Pacientes com DMJ com e sem gengivite.....	23
5	Discussão.....	26
6	Conclusões.....	31

7	Anexos.....	33
8	Referências.....	51

LISTAS

ABREVIATURAS

Ac	Anticorpo
AIJ	Artrite idiopática juvenil
ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato Aminotransferase
CHAQ	Childhood Health Assessment Questionnaire
CK	Creatinoquinase
CMAS	Childhood myosists assessment scale
CPO-D	Dentes cariados, perdidos e obturados
CT	Colesterol total
DAS	Disease activity score
DHL	Desidrogenase láctica
DMJ	Dermatomiosite juvenil
DO	Densidade óptica
DP	Doença periodontal
DXA	Dupla emissão de raios X
HDL	Lipoproteína de alta densidade
IFN	Interferon
IG	Índice gengival
IL	Interleucina
IMC	Índice de massa corpórea
IP	Índice de placa
IS	Índice de sangramento
Kg	Quilograma
LEC	Limite esmalte-cimento
LEC-MG	Limite esmalte-cimento e margem gengival
LES	Lúpus eritematoso sistêmico
LESJ	Lúpus eritematoso sistêmico juvenil
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LPL	Lipoproteínolipase
MITAX	Myositis intention to treat
MMT	Manual muscle testing
MYOACT	Myosists disease activity assessment analogue scale
PCI	Índice de profundidade clínica de inserção
PCR	Proteína C reativa
PCS	Índice de profundidade clínica de sondagem
TG	Triglicérides
TNF	Fator de necrose tumoral
VHS	Velocidade de hemossedimentação
VLDL	Lipoproteína de muito baixa densidade

FIGURAS

Figura 1 –	Estágios da doença periodontal	4
Figura 2 –	Faces dentárias	12
Figura 3 –	Avaliação do PCI (profundidade clínica de inserção).....	13
Figura 4-	Representação gráfica das correlações entre Colesterol total (CT) e Índice de placa (IP) em pacientes com dermatomiosite juvenil (DMJ).....	23
Figura 5-	Representação gráfica das correlações entre lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e Índice de placa (IP) em pacientes com dermatomiosite juvenil (DMJ).....	23

TABELAS

Tabela 1 –	Dados demográficos, antropométricos, composição corporal, perfil lipídico, anticorpo anti-LPL e avaliação periodontal em pacientes com dermatomiosite juvenil (DMJ) e controles.....	20
Tabela 2 –	Dados demográficos e avaliação periodontal em pacientes com dermatomiosite juvenil (DMJ) com e sem dislipidemia.	22
Tabela 3 –	Dados demográficos, antropométricos, composição corporal, dados laboratoriais e instrumentos de atividade da doença em pacientes com dermatomiosite juvenil (DMJ) com e sem gengivite.....	24

RESUMO

Kozu KT. Doença periodontal e dislipidemia na dermatomiosite juvenil [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

Objetivo: A associação entre doença periodontal e dislipidemia foi recentemente reportada em adultos saudáveis. No entanto, a avaliação sistemática e concomitante de doença periodontal e a dislipidemia não foi realizada até o momento em pacientes com dermatomiosite juvenil (DMJ).

Métodos: Foi realizado estudo transversal com 25 pacientes com DMJ e 25 controles saudáveis, nos quais foram avaliados os dados demográficos, dados periodontais, perfil lipídico e anticorpo anti-lipoproteínolipase (anti-LPL). Parâmetros de atividade de doença, dados laboratoriais e tratamento foram estudados nos pacientes com DMJ.

Resultados: A média de idade foi semelhante quando comparados pacientes com DMJ e controles ($11,5 \pm 3,75$ vs. $11,2 \pm 2,58$ anos, $p=0,703$). Em relação ao perfil lipídico, a mediana de triglicérides [80(31-340) vs. 61(19-182)mg/dL, $p=0,011$] e VLDL [16(6-68) vs. 13(4-36)mg/dL, $p=0,020$] foi significativamente mais elevada em pacientes com DMJ comparados aos controles. A frequência de vasculopatia gengival também foi significativamente mais elevada no grupo com DMJ (60% vs. 0%, $p=0,0001$), assim como a mediana de índice de sangramento (IS) [24,1(4,2-69,4) vs. 11,1(0-66,6)%, $p=0,001$] e a profundidade clínica de sondagem (PCS) [1,7(0,6-2,4) vs. 1,4(0-2,12)mm, $p=0,006$]. A comparação entre pacientes com DMJ com e sem dislipidemia revelou que o índice de placa (IP) [100(26,7-100) vs. 59(25-100)%, $p=0,022$], PCS [1,9(0,6-2,4) vs. 1,4(1,2-1,8)mm, $p=0,024$] e a profundidade clínica de inserção (PCI) [1,31(0,7-1,7) vs. 0,8(0,6-1,7)mm, $p=0,005$] eram significativamente mais elevados nos pacientes com DMJ e dislipidemia. Foram identificadas correlações positivas (Spearman) entre colesterol total e IP ($r_s=+0,498$, $p=0,0114$) e entre LDL e IP ($r_s=+0,421$, $p=0,0357$). Foi observado que pacientes com DMJ e gengivite apresentavam maior tempo de doença ($7,09 \pm 3,07$ vs. $3,95 \pm 2,1$ anos, $p=0,008$) quando comparados aos pacientes sem gengivite.

Conclusão: o estudo demonstrou que a inflamação gengival parece estar relacionada a dislipidemia em pacientes com DMJ, sugerindo mecanismos semelhantes para ambas as complicações. As alterações dentárias foram mais evidentes quanto maior o tempo de evolução da doença.

Descritores: dermatomiosite juvenil, dislipidemias, doenças periodontais, gengivite, crianças e adolescentes.

SUMMARY

Kozu KT. *Periodontal disease and dyslipidemia in juvenile dermatomyositis* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2017.

Objective: Association between periodontal disease and dyslipidemia was recently reported in healthy adults. However, a systematic evaluation of concomitant periodontal diseases and lipid profile was not carried out in juvenile dermatomyositis (JDM).

Methods: A cross-section study was performed in 25 JDM patients and 25 healthy controls, assessing demographic data, periodontal evaluation, fasting lipoproteins and anti-lipoprotein lipase antibodies. Disease parameters, laboratorial tests and treatment were evaluated in JDM patients.

Results: The mean current age was similar in patients and controls (11.5 ± 3.75 vs. 11.2 ± 2.58 years, $p=0.703$). Regarding lipid profile, the median triglycerides [$80(31-340)$ vs. $61(19-182)$ mg/dL, $p=0.011$] and VLDL [$16(6-68)$ vs. $13(4-36)$ mg/dL, $p=0.020$] and were significantly higher in JDM patients *versus* controls. Gingival vasculopathy pattern was significantly higher in the former group (60% vs. 0%, $p=0.0001$), as well as the median of gingival bleeding index (GBI) [$24.1(4.2-69.4)$ vs. $11.1(0-66.6)$ %, $p=0.001$] and probing pocket depth (PPD) [$1.7(0.6-2.4)$ vs. $1.4(0-2.12)$ mm, $p=0.006$]. Comparison between JDM patients with and without dyslipidemia revealed that the median of dental plaque index (PI) [$100(26.7-100)$ vs. $59(25-100)$ %, $p=0.022$], PPD [$1.9(0.6-2.4)$ vs. $1.4(1.2-1.8)$ mm, $p=0.024$] and clinical attachment level (CAL) [$1.31(0.7-1.7)$ vs. $0.8(0.6-1.7)$ mm, $p=0.005$] were significantly higher in patients with dyslipidemia. Positive Spearman's correlations were found between total cholesterol and PI ($r_s=+0.498$, $p=0.0114$) and LDL and PI ($r_s=+0.421$, $p=0.0357$). It was observed that

patients with JDM and gingivitis presented longer disease duration (7.09 ± 3.07 vs. 3.95 ± 2.1 years, $p=0.008$) compared to those without this condition.

Conclusion: Our study showed that gingival inflammation seems to be related to dyslipidemia in JDM patients, suggesting underlying mechanisms for both complications. The periodontal abnormalities found were associated with a longer disease duration.

Descriptors: juvenile dermatomyositis, dyslipidemia, periodontal diseases, gingivitis, children, adolescent.

1. INTRODUÇÃO

INTRODUÇÃO

A dermatomiosite juvenil (DMJ) é uma doença multissistêmica de etiologia desconhecida caracterizada por inflamação não supurativa de músculos estriados e pele¹. A DMJ também pode acometer trato gastrointestinal, pulmões, rins, olhos, coração, testículos e mucosa oral ^(1, 2), como resultado da ação de auto anticorpos e depósito de imunocomplexos ¹.

Trata-se de uma patologia rara, com estimativa de incidência anual nos Estados Unidos de 2,5 casos por milhão de crianças e adolescentes entre dois e 17 anos³ e cujo diagnóstico se baseia nos critérios de Bohan e Peter ⁴. Tais critérios conferem sensibilidade de 45% a 90% e especificidade de 90%.

O diagnóstico da DMJ é definido na presença obrigatória de eritema característico mais três dos seguintes critérios: 1- fraqueza muscular proximal simétrica dos membros, 2- elevação do nível sérico das enzimas musculares (creatinoquinase - CK, aspartato aminotransferase - AST, alanina aminotransferase - ALT, desidrogenase láctica - DHL ou aldolase), 3- eletromiografia alterada, caracterizada por unidades motoras curtas, polifásicas, fibrilações, ondas positivas, irritabilidade insercional, descargas repetitivas de alta frequência e 4- biópsia muscular documentando evidência histológica de miopatia inflamatória. As alterações cutâneas características incluem: heliotropo (vasculite e edema periorbitário) e pápulas de Gottron

(lesão eritematosa em face dorsal das articulações, como metacarpofalangianas, interfalangianas proximais, joelhos, cotovelos e tornozelos).

A DMJ caracteriza-se por uma angiopatia autoimune, onde há participação da imunidade celular contra antígenos musculares, assim como formação de imunocomplexos. Na DMJ a ativação do complemento leva ao depósito do complexo de ataque de membrana (C5b9) nos capilares endomisiais, resultando em inflamação perivascular, depleção capilar, isquemia muscular, necrose e atrofia de fibras musculares¹.

O curso da doença é caracterizado por períodos de atividade e remissão e pode assumir distintos padrões: monofásico, polifásico ou crônico persistente. O objetivo do tratamento visa não apenas controlar a doença, mas também prevenir suas complicações, como calcinose e contraturas musculares, sendo necessário tratamento de suporte geral e fisioterapia motora⁵.

A base do tratamento farmacológico é a imunossupressão, que deve ser iniciada tão logo se faça o diagnóstico⁶. Atualmente preconiza-se associação do glicocorticóide ao metotrexato ou glicocorticóide à ciclosporina como terapia inicial, uma vez que o tratamento combinado mostrou maior eficácia do que o uso da prednisona isoladamente⁷. Na prática clínica outros tratamentos podem ser utilizados como a gamaglobulina endovenosa, que apesar do custo elevado, deve ser considerada em pacientes corticorresistentes ou corticodependentes e frente à refratariedade cutânea e muscular. O uso da ciclofosfamida é reservado a pacientes com

comprometimento cutâneo grave, respiratório ou gastrointestinal. Em relação aos medicamentos biológicos, o rituximabe, anticorpo monoclonal quimérico anti-CD20, que leva a depleção de células B, tem sido utilizado, porém seus resultados não se mostraram significativamente superiores à terapêutica tradicional⁸.

A sobrevida e o prognóstico dos pacientes com DMJ têm melhorado nas últimas décadas e a atenção clínica vem sendo direcionada à melhora na qualidade de vida. Neste contexto, ganham cada vez mais importância o controle da dislipidemia ⁽⁹⁻¹³⁾, a prática de atividade física regular, bem como uma higiene oral adequada ^(14, 15 e 16).

A gengivite e a periodontite são condições inflamatórias imunes caracterizadas por infecção crônica associada à inflamação ¹⁷. A gengivite é a doença periodontal (DP) mais comum na faixa etária pediátrica, sendo considerada como o estágio inicial da periodontite ¹⁸.

A periodontite é resultante de uma infecção bacteriana crônica, associada a reação inflamatória intensa, com liberação de citocinas inflamatórias, como TNF α e as interleucinas (IL) 1 e IL6 e tem como característica marcante a destruição das fibras do ligamento periodontal e do osso alveolar em graus variáveis ^(19,20)

Assim, gengivite e periodontite fazem parte do que chamamos de doença periodontal e dentro deste espectro podemos descrever tanto um quadro inicial e reversível em que há acúmulo de placa bacteriana e sangramento gengival, ou seja, gengivite, até a perda da inserção dentária. (Figura 1)

Fonte: figura adaptada de www.doencaperiodontal.com.br

Figura 1 – Estágios da doença periodontal: 1. gengiva normal; 2. gengivite; 3. periodontite.

Recentemente a associação entre doença periodontal (DP) não tratada e dislipidemia foi estudada em adultos saudáveis ²¹. Este estudo sugere que a doença periodontal poderia levar a um aumento do risco cardiovascular, a partir das alterações do perfil lipídico associadas a ela, mesmo em indivíduos com baixo grau de inflamação sistêmica.

Estudos realizados na Unidade de Reumatologia Pediátrica do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICr-HC-FMUSP) evidenciaram gengivite e reduzida higiene oral em pacientes com artrite idiopática juvenil (AIJ) e lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ) ⁽²²⁻²⁵⁾. Periodontite foi estudada em poucos trabalhos envolvendo crianças e adolescentes com LESJ e DMJ ^(17, 26, 27).

Saviolli e colaboradores descreveram uma vasculopatia gengival caracterizada por eritema gengival, dilatação capilar e capilares em arbusto em pacientes com DMJ que apresentavam doença ativa. Este achado sugere

que o tecido gengival pode ser considerado mais um alvo acometido na DMJ¹⁷.

Dentro do nosso conhecimento, um estudo sistemático da avaliação periodontal associado à dislipidemia nos pacientes com DMJ, incluindo avaliação concomitante de instrumentos de atividade da doença, exames laboratoriais, anticorpo anti-LPL e tratamento, não foi realizado até o momento. Tal questão é de extrema importância, pois adicionalmente ao papel que a saúde oral dos pacientes portadores de doenças crônicas tem em sua qualidade de vida, as alterações lipídicas decorrentes da periodontite podem contribuir para o desenvolvimento precoce da aterosclerose, aumentando o risco futuro de doença cardiovascular, com impacto no prognóstico destes pacientes a longo prazo.

A expressiva casuística desta patologia no ambulatório de reumatologia pediátrica do ICr-HC-FMUSP e a ausência de estudos que avaliem a associação de doença periodontal e dislipidemia em pacientes com DMJ estimulou a realização do presente estudo.

Desta forma, os objetivos deste estudo foram avaliar o envolvimento periodontal e o perfil lipídico dos pacientes com DMJ e controles saudáveis, incluindo dados demográficos, antropométricos, laboratoriais, autoanticorpos, instrumentos de atividade da doença e tratamento dos pacientes, assim como avaliar as possíveis associações entre doença periodontal e dislipidemia nesta miopatia inflamatória crônica.

2. OBJETIVOS

- 1- Avaliar o envolvimento periodontal e a dislipidemia em pacientes com DMJ e grupo controle saudável.
- 2- Avaliar as possíveis associações da presença de doença periodontal com presença de dislipidemia, assim como com dados demográficos, características clínicas, laboratoriais, índices de atividade da DMJ, terapêutica e positividade de auto-anticorpos nos pacientes com DMJ.

3. MÉTODOS

3.1- Pacientes com DMJ e controles

De Setembro de 2009 a Janeiro de 2011, 33 pacientes com DMJ foram atendidos consecutivamente na Unidade de Reumatologia Pediátrica do ICr-HC- FMUSP. Todos os pacientes preenchiem critérios de Bohan e Peter⁴ para o diagnóstico da doença. Foi selecionado um grupo controle, comparável por idade e gênero ao grupo de pacientes com DMJ, recrutado nas famílias dos pacientes (irmãos ou primos), com o objetivo de minimizar as diferenças em alguns fatores de risco para dislipidemia e doença periodontal, como hábitos de vida e higiene, nutrição, fatores genéticos e constitucionais.

Os critérios de exclusão definidos para pacientes e controles foram: diabetes mellitus (glicemia de jejum maior que 126mg/dL), insuficiência renal (clearance de creatinina sérica $<70\text{ml}/\text{minuto}/1,73\text{m}^2$), proteinúria maior que 0,3g em 24 horas, disfunção hepática e tireoideana, gestação, neoplasias, etilismo, tabagismo, processos infecciosos nos últimos 15 dias ou internações por infecções graves no último mês antes da coleta de dados. Também não foram avaliados indivíduos em uso de medicamentos que poderiam interferir no metabolismo lipídico, incluindo anovulatórios orais, agentes hipolipemiantes, anticonvulsivantes e anti-hipertensivos (betabloqueadores e diuréticos tiazídicos). Foram excluídos também indivíduos portadores de aparelho ortodôntico.

Sete pacientes foram excluídos da análise por não completarem a avaliação e uma paciente por estar em uso de anticoncepcional hormonal, resultando num grupo final de 25 pacientes e 25 controles estudados.

O presente estudo fez parte do Projeto Temático “Avaliação da qualidade de vida de portadores de doenças auto-imunes: periodontite, densidade mineral óssea e dislipidemia”, tendo sido aprovado pelo Comitê de Ética Local (protocolo 0580/09, aprovado em 01/07/2009). Os termos de consentimento livre e esclarecido (Anexo 1) foram obtidos de todos os participantes e seus responsáveis.

3.2- Dados Demográficos e Antropométricos: a idade atual e o gênero foram obtidos de todos os participantes. Para os pacientes com DMJ, a idade de início e o tempo de duração da doença também foram analisados. Dados antropométricos foram avaliados em pacientes e controles e incluíram uma aferição de pressão arterial, peso em Kg, estatura em metros e IMC, definido pela fórmula $\text{peso}/\text{altura}^2$ (Kg/m^2). A composição corporal (massa magra e massa gorda) foi avaliada, de maneira cega, pela absorciometria por dupla emissão de feixes de raio-X (DXA), utilizando o aparelho densitômetro Hologic QDR 4500, com software pediátrico (Discovery model; Hologic Inc. Bedford, MA, USA). Foi aplicado um questionário sobre hábitos de vida para obter informações a respeito do tempo de atividade física por semana, história familiar de doença coronariana e dados sobre amamentação⁹.

3.3- Avaliação clínica e tratamento: todos os pacientes foram avaliados pelo mesmo reumatologista pediátrico a fim de aplicar os seguintes instrumentos de atividade e capacidade funcional da DMJ: DAS (Disease Activity Score)²⁸ (Anexo 2), CMAS (Childhood Myositis Assessment Scale)²⁹ (Anexo 3), MMT (Manual Muscle Testing)²⁹ (Anexo 4), MYOACT

(Myositis Disease Activity Assessment Analogue Scale)³⁰ e MITAX (Myositis Intention to Treat Activity Index)³⁰ (Anexo 5) e CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire)³¹ (Anexo 6). DAS, CMAS e MMT já foram validados para a população pediátrica brasileira³², enquanto MYOACT e MITAX estão parcialmente validados para a população adulta. Os prontuários dos pacientes com DMJ foram analisados para a obtenção de dados a respeito do tratamento à entrada no estudo (doses atuais e cumulativas).

3.4- Avaliação Orofacial

A avaliação clínica orofacial dos pacientes e controles foi realizada no Serviço de Dor Orofacial/ATM da Divisão de Odontologia do HC-FMUSP. A avaliação dentária incluiu o índice de dentes cariados, perdidos e obturados (CPO-D)⁽³³⁾. A avaliação periodontal foi realizada através dos seguintes índices: índice gengival (IG)⁽³⁴⁾, índice de placa (IP)⁽³⁵⁾, índice de sangramento à sondagem (IS)³⁵, índice de profundidade clínica de sondagem (PCS)³⁵, distância entre a margem gengival e limite esmalte-cimento (LEC-MG) e índice de profundidade clínica de inserção (PCI)³⁶, descritos a seguir.

O IG identifica visualmente alterações da forma e contorno dos tecidos periodontais. 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 analisadas. A inflamação gengival foi avaliada através do IS, determinado pelo número de superfícies sangrantes, após sondagem com

sonda periodontal, multiplicado por 100 e dividido pelo número total de superfícies.

Já a reabsorção óssea foi avaliada através do PCI, calculado a partir dos índices PCS e LEC-MG. Estas medidas foram realizadas em seis sítios de cada dente: distovestibular, vestibular/cervical, mesiovestibular, mesiolingual, lingual e distolingual (Figura 2).

Fonte: Figura adaptada do site www.hs-menezes.com.br (anatomia dentária)

Figura 2- Faces dentárias e sítios de sondagem em cada elemento dentário na avaliação periodontal

Faces dentárias- (sentido horário) D: distal, V: vestibular, M: mesial, L: lingual e O: oclusal.

Sítios de sondagem (sentido horário) DV: distovestibular, V: vestibular/cervical, MV: mesiovestibular, ML: mesiolingual, L: lingual e DL: distolingual.

O índice de PCS foi determinado através da introdução de uma sonda periodontal no sulco gengival, obtendo-se uma medida da margem gengival até o fundo do sulco. O LEC-MG foi realizado medindo-se a distância entre a margem gengival e o limite esmalte-cimento, que fornece dados com relação à presença de hiperplasia gengival (valor negativo) ou recessão (valor positivo). A soma destas duas medidas (PCS + LEC-MG) resulta no índice PCI, ou seja, a quantidade clínica de inserção de cada dente (Figura 3).

Fonte: figura cedida por C. Savioli

Figura 3- Avaliação do índice de profundidade clínica de inserção (PCI)
Profundidade clínica de sondagem (PCS); Limite esmalte-cimento (LEC) e
Limite esmalte-cimento margem gengival (LEC-MG)

3.5- Análise laboratorial

A coleta das amostras de soro de pacientes e controles foi realizada após jejum de 12 horas.

3.5.1 - Perfil inflamatório e enzimas musculares: nos pacientes com DMJ, a velocidade de hemossedimentação (VHS) foi avaliada pelo método de Westergren e a proteína C reativa (PCR) por nefelometria. As enzimas musculares creatinoquinase (CK), aldolase, desidrogenase láctica (DHL), aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) foram analisadas pelo método cinético automatizado. Os parâmetros de normalidade adotados foram: VHS <20mm/1^a hora, PCR<5 mg/dL, CK 26-192U/L, aldolase <7,6 U/L, DHL 141-237U/L, AST 5-36U/L e ALT 24-44U/L.

3.5.2- Perfil lipídico: colesterol total (CT) e triglicérides (TG) foram determinados em pacientes e controles através de método enzimático colorimétrico, adaptado para analisador bioquímico RA 1000 System (Technicon), utilizando-se conjunto diagnóstico da Boehringer Mannheim, Argentina e Merck, Alemanha^{37, 38}. Lipoproteína de alta densidade (HDL) foi obtido após a precipitação da lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) e da lipoproteína de baixa densidade (LDL) através dos reativos cloreto de magnésio e ácido fosfotúngstico. Os níveis séricos foram determinados por método colorimétrico, conjunto diagnóstico Roche, Alemanha³⁹. Níveis de VLDL foram obtidos através da divisão do nível dos TG por 5⁴⁰. O LDL foi estimado através da fórmula $CT - (HDL + VLDL)$ ⁴⁰. Foram adotados como valores de normalidade: $CT \leq 170 \text{ mg/dL}$, $HDL \geq 45 \text{ mg/dL}$, $LDL \leq 130 \text{ mg/dL}$ e

TG $\leq$ 130mg/dL, sendo que foram considerados dislipidêmicos os indivíduos que apresentaram alteração em qualquer um dos parâmetros analisados ⁴¹.

3.5.3 - Anticorpo anti-lipoproteinolipase (anti-LPL): a reatividade ao isotipo IgG foi medida pelo método Enzyme-Linked Immunoabsorbent Assay (ELISA), empregando como antígeno a lipoproteína lipase (LPL) purificada de leite bovino. Os orifícios das placas de poliestireno da marca *Costar*® foram sensibilizados por 12 horas com LPL comercialmente disponível (5 µg/ml) (Sigma Chem Co. St Louis, MO, USA). Em seguida, a placa foi bloqueada com soro bovino adulto a 15%, diluído em solução salina tamponada com Tris (TBS), durante 1 hora em temperatura ambiente. Os ensaios foram realizados em duplicata, com amostras de soros dos pacientes e controles, diluídos a 1/100 em TBS contendo soro bovino adulto a 15%. Os anticorpos anti-LPL do isotipo IgG foram detectados com anticorpos de cabra anti-IgG humana conjugados com fosfatase alcalina (Sigma Chem Co. St Louis, MO, USA). A reação foi desenvolvida com p-nitrofenilfosfato e a densidade óptica (DO) lida num comprimento de onda de 405nm através do espectrofotômetro Labsystems Multiskan MS (Helsinki, Finland). Os resultados foram definidos como positivos se os valores das amostras dos pacientes fossem ≥ 3 desvios padrão (DP) acima da média da DO dos soros dos 25 controles saudáveis, incluídas em cada ensaio (valor de corte 0,36). Para assegurar a consistência entre ensaios, diluições seriadas das amostras dos soros controles positivos foram incluídas em cada experimento ⁴².

3.6- Análise estatística: As variáveis categóricas foram apresentadas em número (percentagem) e comparadas através do teste exato de Fisher. As variáveis contínuas foram apresentadas como mediana (variação) ou média ($\pm$ DP) conforme distribuição anormal ou normal, respectivamente. Os resultados foram comparados usando os testes *U* Mann–Whitney ou t-Student a fim de avaliar diferenças de mediana ou média entre os grupos de pacientes com DMJ e controles, entre pacientes com DMJ com e sem gengivite e entre pacientes com DMJ com e sem dislipidemia. Nos pacientes com DMJ, o coeficiente de correlação de Spearman foi utilizado para identificar as variáveis dentárias que se correlacionaram com a dislipidemia. A significância estatística foi estabelecida como $p < 0,05$.

4. RESULTADOS

4.1- Pacientes com DMJ vs. controles

Dados demográficos, antropométricos, composição corporal, perfil lipídico, anticorpo anti-LPL e avaliação periodontal de pacientes com DMJ e controles estão descritos na Tabela 1. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação à média da idade e em relação à frequência do gênero feminino. As medianas de IMC, massa gorda e massa magra e pressões sistólica e diastólica foram semelhantes em ambos os grupos. Nenhuma diferença foi encontrada entre pacientes com DMJ e controles em relação a hábitos de vida (tempo de atividade física por semana, antecedente familiar de doença coronariana e antecedente de aleitamento materno).

Os pacientes com DMJ demonstraram níveis significativamente mais elevados de TG e VLDL quando comparados aos controles [80 (31-340) vs. 61 (19-182) mg/dL, $p=0,011$ e 16 (6-68) vs. 13 (4-36) mg/dL, $p=0,02$; respectivamente]. Os níveis aparentemente mais baixos de HDL observados nos pacientes DMJ não alcançaram diferença estatística [44 (0-72) vs 50 (30-65) mg/dL, $p=0,117$] (Tabela 1).

Perfil lipídico alterado foi encontrado em dezessete pacientes (68%) e dez controles (40%), ($p=0,087$). O padrão de dislipidemia observado nos pacientes com DMJ foi: baixos níveis de HDL em 10 pacientes (40%) e elevação dos níveis séricos de CT em oito (32%), de TG em cinco (20%) e de LDL em um (4%) (Tabela 1).

Não foi observada diferença entre pacientes e controles em relação a presença de anticorpos anti-LPL (Tabela 1).

O padrão de vasculopatia gengival (eritema gengival, dilatação capilar e capilares em arbusto) foi observado em 15 pacientes com DMJ (60%) e em nenhum controle ($p=0,0001$).

A comparação entre o número de dentes perdidos, cariados e obturados (CPOD) foi semelhante entre pacientes e controles [2 (0-5) vs 2 (0-3), $p=0,862$], assim como o IP [90,6 (25-100) vs 71,5 (19,8-100), $p=0,051$].

Houve diferença estatisticamente significativa entre pacientes com DMJ e controles quando comparados os índices IS [24,1 (4,2-69,4) vs 11,1 (0-66,6), $p=0,001$] e PCS [1,7 (0,6-2,4) vs 1,4 (0-2,12), $p=0,006$].

Os grupos DMJ e controles foram semelhantes no que se refere à comparação dos índices LEC-MG e PCI.

Tabela 1 – Dados demográficos, antropométricos, composição corporal, perfil lipídico, anticorpo anti-LPL e avaliação periodontal em pacientes com dermatomiosite juvenil (DMJ) e controles.

Variáveis	Pacientes DMJ	Controles	p
	n=25	n=25	
Dados demográficos			
Idade atual, anos	11,5 ± 3,75	11,2 ±2,58	0,703
Gênero feminino	14 (56)	13 (52)	0,500
Dados antropométricos			
IMC, Kg/m ²	19,1 (12,7-30)	17,1 (14,4-27,5)	0,503
Pressão sistólica, mmHg	90 (80-118)	90 (80-110)	0,099
Pressão diastólica , mmHg	60 (50-85)	60 (45-70)	0,211
Composição corporal			
Percentual de gordura	27,5 (10,9-45,4)	22,5 (10,2-42,3)	0,230
Massa gorda (Kg)	10,7 (2,9-27,1)	6,7 (2,8-30,5)	0,274
Massa magra (Kg)	24,8 ± 6,4	25,4 ± 7,6	0,599
Perfil lipídico			
Dislipidemia	17 (68)	10 (40)	0,087
Colesterol total, mg/dL	151 (102-227)	151 (121-207)	0,941
≥170mg/dL	8 (32)	4 (16)	0,320
HDL, mg/dL	44 (0-72)	50 (30-65)	0,117
≤45 mg/dL	10 (40)	7(28)	0,550
LDL, mg/dL	87 (56-148)	91 (54-140)	0,675
≥130 mg/dL	1 (4)	2 (8)	1,000
VLDL, mg/dL	16 (6-68)	13 (4-36)	0,020
Triglicérides, mg/dL	80 (31-340)	61 (19-182)	0,011
≥130 mg/dL	5 (20)	1 (4)	0,189
Positividade anticorpo anti-LPL	1 (4)	0	1,000
Avaliação Periodontal			
Vasculopatia gengival	15 (60)	0 (0)	0,0001
CPOD	2 (0-5)	2 (0-3)	0,862
IP, %	90,6 (25-100)	71,5 (19,8-100)	0,051
IS, %	24,1 (4,2-69,4)	11,1 (0-66,6)	0,001
PCS, mm	1,7 (0,6-2,4)	1,4 (0-2,12)	0,006
LEC-MG, mm	-0,1 (-0,8-0)	-0,1 (-0,9-0)	0,570
PCI, mm	1,25 (0,7-1,7)	1 (0,6-1,7)	0,071

Valores expressos em média ±DP, mediana (variação) e n (%); IMC(índice de massa corpórea), HDL (lipoproteína de alta densidade), LDL (lipoproteína de baixa densidade), VLDL (lipoproteína de muito baixa densidade), anti-LPL (anti-lipoproteína lipase), CPOD (dentes cariado, perdidos e obturados), IP (índice de placa), IS (índice de sangramento), PCS (profundidade clínica de sondagem), LEC-MG (limite esmalte-cimento margem gengival), PCI (profundidade clínica de inserção)

4.2- Pacientes com DMJ com e sem dislipidemia

Os pacientes com DMJ foram divididos de acordo com a presença ou ausência de dislipidemia e os grupos foram comparados em relação aos dados demográficos, avaliação clínica e laboratorial, presença de anticorpos anti-LPL e avaliação periodontal.

Nenhuma diferença foi observada entre pacientes com DMJ com e sem dislipidemia em relação à idade atual, idade à abertura da doença e tempo de duração de doença. A frequência do gênero feminino também foi semelhante na comparação dos grupos de DMJ com e sem dislipidemia. (Tabela 2).

As medianas do número de horas de atividade física por semana, história familiar de doença coronariana e tempo de amamentação ao seio materno foram semelhantes em ambos os grupos, assim como a frequência do anticorpo anti-LPL ($p>0,05$)

Não houve diferença na comparação entre os grupos DMJ com e sem dislipidemia em relação às enzimas musculares (ALT, AST, CK, DHL e aldolase), provas de fase aguda (VHS e PCR) e escores de atividade da doença (CMAS, MMT, DAS, MYOACT e MITAX), nem em relação à capacidade funcional e qualidade de vida (CHAQ).

Em relação à avaliação periodontal, a frequência da presença de vasculopatia gengival ($p=0,667$) e de gengivite ($p=0,202$) foi semelhante comparando-se os grupos de pacientes com DMJ com e sem dislipidemia. A comparação do índice CPOD [2 (0-12) vs 1 (0-6), $p=0,102$] também foi

semelhante em ambos os grupos. Entretanto, comparando-se as medianas do IP, o grupo de DMJ com dislipidemia apresentou índices significativamente mais elevados [100 (26,7-100) vs 59 (25-100), $p=0,022$] (Tabela 2).

Embora nenhum paciente tenha sido classificado como portador de periodontite ($PCI > 3$ mm), houve diferença estatisticamente significante quando comparados o índices PCS [1,9 (0,6-2,4) vs 1,4 (1,2-1,8), $p=0,024$] e PCI [1,31 (0,7-1,7) vs 0,8 (0,6-1,7), $p=0,005$], sendo encontrados valores mais elevados no grupo de DMJ com dislipidemia, denotando, portanto, redução na inserção dentária nestes pacientes (Tabela 2).

Tabela 2 – Dados demográficos e avaliação periodontal em pacientes com dermatomiosite juvenil (DMJ) com e sem dislipidemia.

Variáveis	DMJ com dislipidemia n=17	DMJ sem dislipidemia n=8	p
Dados demográficos			
Idade atual, anos	12,2 (5,5-18,4)	8,5 (7,2-17,8)	0,103
Idade à abertura da doença, anos	6,56 $\pm$ 2,73	4,83 $\pm$ 2,46	0,159
Duração da doença, anos	5,49 $\pm$ 3,45	5,2 $\pm$ 1,55	0,840
Gênero feminino	9 (52)	5 (62)	1,000
Avaliação Periodontal			
Vasculopatia gengival	11 (64)	4 (50)	0,667
Gengivite - IS > 25%	10 (59)	2 (25)	0,202
CPOD	2 (0-12)	1 (0-6)	0,102
IP, %	100 (26,7-100)	59 (25-100)	0,022
IS, %	29,7 (4,2-69,4)	19,6 (13-50)	0,923
PCS, mm	1,9 (0,6-2,4)	1,4 (1,2-1,8)	0,024
LEC-MG, mm	-0,12 (-0,8-0)	-0,1 (-0,5-0,04)	0,923
PCI, mm	1,31 (0,7-1,7)	0,8 (0,6-1,7)	0,005

Valores expressos em média $\pm$ DP, mediana (variação) e n (%); IS (índice de sangramento), CPOD (dentes cariado, perdidos e obturados), IP (índice de placa), PCS (profundidade clínica de sondagem), LEC-MG (limite esmalte-cimento margem gengival), PCI (profundidade clínica de inserção).

Estudando as correlações entre dislipidemia e índices periodontais, observou-se correlação positiva entre CT e IP ($r_s = +0,498$; $p = 0,011$) e entre LDL e IP ($r_s = +0,421$; $p = 0,036$) (Figuras 4 e 5, respectivamente).

Figura 4- Representação gráfica da correlação entre colesterol total (CT) e índice de placa (IP) em pacientes com dermatomiosite juvenil

Figura 5- Representação gráfica da correlação entre lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e índice de placa (IP) em pacientes com dermatomiosite juvenil

4.3- Pacientes com DMJ com e sem Gengivite

A comparação relativa aos dados demográficos, antropométricos, composição corporal, dados laboratoriais e escores de atividade da doença entre pacientes com DMJ com e sem gengivite são descritos na Tabela 3.

Tabela 3- Dados demográficos, antropométricos, composição corporal, dados laboratoriais e escores de atividade da doença em pacientes com dermatomiosite juvenil (DMJ) com e sem gengivite (IS > 25% vs IS ≤ 25%).

Variáveis	DMJ com gengivite (IS>25%) n=13	DMJ sem gengivite (IS ≤ 25%) n=12	p
Dados demográficos			
Idade atual, anos	12,4 (8,3-18,4)	9,2 (5,5-17,5)	0,034
Idade de início, anos	4,8 (3,7-7,4)	5,2 (4,1-9,5)	0,580
Duração da doença, anos	7,09 ± 3,07	3,95 ± 2,1	0,008
Gênero feminino	9 (75)	5 (41)	0,182
Dados antropométricos			
IMC, kg/m ²	19,6 (14,5-30)	19,2 (15,3-25)	0,954
Composição corporal			
Percentual de gordura	28,2 (11,1-45,4)	26 (10,9-42)	0,789
Massa gorda, Kg	10,8 (29,4-27,1)	10,3 (34,1-27,1)	1,000
Massa magra, Kg	26,4 (15,4-43,8)	27,2 (20-44,5)	0,423
Perfil lipídico			
Colesterol total, mg/dL	151 (115-206)	151 (102-227)	0,913
≥170mg/dL	5 (41)	3 (25)	0,666
HDL, mg/dL	43 (0-65)	49 (17-72)	0,328
≤45 mg/dL	9 (75)	4 (33)	0,099
LDL, mg/dL	92 (76-148)	77,5 (56-129)	0,265
≥130 mg/dL	1 (9)	0	1,000
VLDL, mg/dL	16 (9-42)	14,5 (9-68)	0,957
Triglicérides, mg/dL	82 (31-168)	72,5 (446-340)	0,935
≥130 mg/dL	1 (8)	3 (33)	0,316
Anticorpo anti-LPL	0	1(8)	1,000
Enzimas musculares			
AST, U/L	28 (13-122)	29,5 (15-82)	0,703
ALT, U/L	36 (22-123)	34 (29-79)	0,744
CK, U/L	84 (33-478)	125 (62-179)	0,399
DHL, U/L	184 (107-1234)	216,5 (153-562)	0,355
Aldolase, U/L	5,7 (3,4-10,8)	6,35 (4,6-14,6)	0,231
Perfil Inflamatório			
VHS, mm/1 ^a hora	20 (2-40)	19 (7-54)	0,624
PCR, mg/dL	0,59 (0,16-5,5)	1.61 (0,15-26)	0,242
Instrumentos atividade DMJ			
CMAS, 0-52	52 (10-52)	52 (17-52)	0,848
MMT, 0-80	80 (42-80)	80 (38-80)	0,742
DAS, 0-18	4 (0-12)	3 (0-18)	0,807
DAS cutâneo, 0-9	1 (0-8)	1 (0-9)	0,663
DAS muscular, 0-11	2 (0-9)	2 (0-9)	0,853
MYOACT, 0-1	0,5 (0-0,16)	0,02 (0-0,3)	0,724
MITAX, 0-1	0,01 (0-0,23)	0 (0-0,28)	0,462
CHAQ, 0-3	0(0-1,75)	0,62(0-2,5)	0,164

Valores expressos em média ± DP, mediana (variação) e n (%), IMC (índice de massa corpórea), HDL (lipoproteína de alta densidade), LDL (lipoproteína de baixa densidade), VLDL (lipoproteína de muito baixa densidade), anti-LPL (anti-lipoproteína lipase), AST (aspartato aminotransferase), ALT (alanina aminotransferase), CK (creatinoquinase), DHL (desidrogenase láctica), VHS (velocidade de hemossedimentação), PCR (proteína C reativa), CMAS (Childhood Myositis Assessment Scale), MMT (Manual Muscle Testing), DAS (Disease Activity Score), MYOACT (Myositis Disease Activity Assessment Analogue Scale), MYTAX (Myositis Intention To Treat Activity Index).

Os pacientes com DMJ com gengivite apresentaram idade atual [12,4 (8,3-18,4) vs 9,2 (5,5-17,5), $p=0,034$] e tempo de seguimento ($7,09 \pm 3,07$ vs $3,95 \pm 2,1$, $p=0,008$) maiores quando comparados ao grupo sem esta alteração. O padrão de vasculopatia gengival esteve presente em 8/13 pacientes com DMJ com gengivite e em 7/12 pacientes do grupo sem gengivite ($p=1,0$).

Não houve diferença entre os grupos em relação ao tratamento atual e dose cumulativa das diferentes medicações.

5. DISCUSSÃO

O presente estudo demonstrou que a inflamação gengival e perda da inserção dentária parecem estar relacionadas à dislipidemia em pacientes com DMJ, sugerindo mecanismos comuns subjacentes para ambas as comorbidades.

Entre as vantagens deste estudo, podemos citar ter sido realizada uma avaliação concomitante de parâmetros relacionados a saúde oral e do perfil lipídico de pacientes com DMJ e controles saudáveis, associando-os com diversos aspectos próprios da DMJ, como dados demográficos e atividade da doença. A seleção do grupo controle incluiu apenas parentes ou irmãos de pacientes com DMJ, fato que minimizou diferenças em relação aos fatores de risco associados à dislipidemia e à doença periodontal, especialmente no que diz respeito à escovação dentária, higiene oral, fatores nutricionais e genéticos. Além disso, fatores como tabagismo, uso de álcool, presença de diabetes mellitus e medicações relacionadas à dislipidemia e/ou doença periodontal também foram excluídos. Entretanto, consideramos o tamanho da amostra, restrito devido aos rígidos critérios de exclusão, e o desenho transversal do estudo, suas maiores limitações.

Os resultados encontrados confirmaram evidências prévias da presença de dislipidemia em pacientes com DMJ ⁽⁹⁻¹³⁾, que ocorreu em aproximadamente 70% de nossos pacientes, caracterizada por altos níveis de triglicérides e VLDL. Estudo anterior observou que as anormalidades lipídicas encontradas nos pacientes com DMJ estiveram associadas à atividade da doença, fato que ressalta o papel da inflamação sistêmica no metabolismo dos lípidos⁹.

Ainda em relação as anormalidades do perfil lipídico, a presença do anticorpo anti-LPL, um auto anticorpo já associado à hipertrigliceridemia em pacientes com LES ⁴², foi identificada em apenas um dos pacientes estudados, não sendo possível, portanto, atribuir sua presença às alterações lipídicas encontradas em nossa casuística.

Em relação à inflamação gengival, que outrora poderia ser considerada como evento restrito à cavidade oral, atualmente existem evidências de que pode ser considerada causadora de inflamação sistêmica, associada a maior gravidade e atividade de doenças reumatológicas, tanto em adultos ⁴³ quanto em crianças ¹⁸. Acredita-se que em indivíduos predispostos, possa ocorrer uma inflamação metastática, isto é, uma reação inflamatória sistêmica frente à presença de microorganismos (bactérias aeróbias e anaeróbias) na gengiva e nos ligamentos periodontais cronicamente inflamados. Assim, 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 circulantes¹⁸. Portanto, a associação entre expressivos índices de placa bacteriana encontrada em pacientes portadores de DMJ com dislipidemia, assim como as correlações observadas entre IP e lípides, poderiam ser justificadas pelo desencadeamento de um processo inflamatório tanto local, como sistêmico, sendo que este último, por sua vez, viria a predispor as alterações metabólicas ^{21, 45}.

Dos pacientes com DMJ nos quais se evidenciou gengivite (IS maior que 25%), três quartos apresentavam, concomitantemente, o padrão clínico

de vasculopatia gengival (eritema gengival, dilatação capilar e capilares em arbusto) ¹⁷. Este padrão apresentou um envolvimento difuso nos pacientes com DMJ, estendendo-se às arcadas superior e inferior, e não foi observado em nenhum dos controles estudados.

Ressalta-se que as alterações gengivais não se associaram ao tratamento recebido, nem mesmo ao uso de glicocorticóide e ciclosporina, esta última sabidamente relacionada ao desenvolvimento de hipertrofia gengival ⁴⁴. Tampouco, as alterações gengivais puderam ser atribuídas à atividade da doença, uma vez que esta foi similar em pacientes com DMJ com e sem gengivite. Ambos os grupos apresentavam-se com atividade de doença leve a moderada.

Observou-se, no entanto, que o grupo de pacientes com DMJ e alterações gengivais era composto por indivíduos mais velhos e com maior tempo de doença. Tal fato sugere que a persistência do processo inflamatório crônico relacionado à doença poderia ser responsável pelo maior envolvimento periodontal, corroborando o conhecimento de que a periodontite é um fenômeno progressivo, iniciando-se pela gengivite, seguida pela destruição dos ligamentos periodontais e reabsorção óssea e culminando na perda da inserção dentária ¹⁸.

Apesar de aspectos iniciais da periodontite, como maior PCS e PCI, terem sido associados aos pacientes com DMJ e dislipidemia, nenhum dos pacientes estudados foi classificado como portador de periodontite propriamente dita (PCI > 3 mm), sendo esta raramente observada na faixa etária pediátrica ²⁷. Estudos prospectivos seriam necessários para melhor

elucidação deste achado.

A pior higiene oral observada no grupo de pacientes com DMJ com alterações de perfil lipídico alerta para o risco do acúmulo de placa bacteriana induzir processo inflamatório local, contribuindo com o agravamento da doença periodontal, e sistêmico, levando às alterações lipídicas e ao maior risco doença coronariana à longo prazo. Desta forma, faz-se necessário encorajar pacientes e familiares a manterem uma adequada saúde oral ^(18, 45).

Em conclusão, a inflamação gengival e a perda da inserção dentária observada na casuística estudada estiveram associadas à dislipidemia destes pacientes. As alterações dentárias foram mais evidentes quanto maior o tempo de evolução.

A gengivite e a má higiene oral são importantes preocupações em pacientes com DMJ, especialmente naqueles com longo tempo de doença. Tais achados ressaltam a importância da manutenção da adequada saúde bucal e do controle da atividade da DMJ, a fim de melhorar a qualidade de vida dos pacientes e reduzir o risco de doença cardiovascular precoce.

6. CONCLUSÕES

1. Os pacientes com DMJ demonstraram maior envolvimento periodontal e dislipidemia quando comparados ao grupo controle.
2. A inflamação gengival e a perda da inserção dentária estiveram relacionadas à dislipidemia em pacientes com DMJ, sugerindo mecanismos comuns subjacentes para ambas as complicações.
3. As alterações gengivais observadas nos pacientes com DMJ estiveram associadas ao maior tempo de duração da doença, refletindo a caráter evolutivo da doença periodontal.

7. ANEXOS

ANEXO 1

**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:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO : .M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº

..... APTO:

BAIRRO: CIDADE

.....

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

.....

2. RESPONSÁVEL 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 ...Dislipidemia em Pacientes com Dermatomiosite Juvenil

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	☒	RISCO MÉDIO	☐
RISCO BAIXO	☐	RISCO MAIOR	☐

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : ..2008 a 2010

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

Essas informações estão sendo fornecidas para a participação voluntária de seu filho(a) neste estudo, que visa avaliar as alterações dos níveis de lípidos (colesterol e triglicérides) em pacientes com Dermatomiosite Juvenil. 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 lípidos dos pacientes com dermatomiosite juvenil.

Para isso, será aplicado um questionário sobre os hábitos do paciente (alimentação, atividade física). Também será necessário que seu filho(a) seja examinado quanto à sua força muscular. 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 dermatomiosite juvenil e que pode contribuir para a alteração dos lípidos presentes nestes pacientes. O sangue é coletado com a criança/adolescente em jejum de 12 horas, com seringas e agulhas que só são 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 que sumirá sozinha após alguns dias.

Por fim, seu filho(a) realizará um exame de densitometria óssea, que fazemos rotineiramente nos pacientes com dermatomiosite juvenil 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. 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.

O estudo não traz benefícios diretos para o participante. No entanto, o melhor conhecimento das alterações lipídicas dos pacientes com dermatomiosite juvenil, assim como o conhecimento dos fatores que levam a estas alterações podem ajudar a detectá-las e tratá-las mais precocemente, de modo a prevenir suas consequências futuras (aterosclerose).

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é a Dra Kátia Tomie Kozu, 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 "Dislipidemia em pacientes com dermatomiosite juvenil". Eu discuti com o Dra. Kátia Tomie Kozu 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 ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha

Data ____ / ____ / ____

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.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____ / ____ / ____

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

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (CONTROLES)

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

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

2. RESPONSÁVEL 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 ...Dislipidemia em Pacientes com Dermatomiosite Juvenil

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 ☒ RISCO MÉDIO ☐

RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : ..2008 a 2010

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

Essas informações estão sendo fornecidas para a participação voluntária de seu filho(a) neste estudo, que visa avaliar as alterações dos níveis de lípidos (colesterol e triglicérides) em pacientes com Dermatômiosite Juvenil e em pacientes saudáveis e comparar os resultados obtidos.

Para isso, será aplicado um questionário sobre os hábitos do paciente (alimentação, atividade física). Haverá necessidades de coleta de exames de sangue para dosar os níveis de colesterol e triglicérides, assim como a pesquisa de um anticorpo específico (anti-lipoproteína lipase) que pode estar presente em alguns pacientes e que pode contribuir para a alteração dos lípidos presentes nestes pacientes. O sangue é coletado com a criança/adolescente em jejum de 12 horas, com seringas e agulhas que só são 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 que sumirá sozinha após alguns dias.

Por fim, seu filho(a) realizará um exame de densitometria óssea, que fazemos rotineiramente nos pacientes com dermatômiosite juvenil 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. 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.

O estudo não traz benefícios diretos para o participante. No entanto, o melhor conhecimento das alterações lipídicas dos pacientes com dermatômiosite juvenil, assim como o conhecimento dos fatores que levam a estas alterações podem ajudar a detectá-las e tratá-las mais precocemente, de modo a prevenir suas consequências futuras (aterosclerose).

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é a Dra Kátia Tomie Kozu, 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 "Dislipidemia em pacientes com dermatomiosite juvenil". Eu discuti com o Dra. Kátia Tomie Kozu 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 ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha

Data ____ / ____ / ____

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.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____ / ____ / ____

ANEXO 2

DISEASE ACTIVITY SCORE (DAS)

1. ESTADO FUNCIONAL	
Função normal	0
Limitação leve	1
Limitação moderada	2
Limitação grave	3

2.FRAQUEZA MUSCULAR	NÃO	SIM
Fraqueza da musculatura flexora do pescoço	0	1
Fraqueza da musculatura abdominal	0	1
Fraqueza da musculatura proximal superior	0	1
Fraqueza da musculatura proximal inferior	0	1
Sinal de Gowers	0	1
Andar anormal	0	1
Dificuldade de engolir	0	1
Voz anasalada	0	1

3.TIPO DE ENVOLVIMENTO CUTÂNEO	
Ausente ou resolvido completamente	0
Apenas atrofia (incluindo pápulas de Gottrons)	1
Eritema leve	2
Eritema moderado	3
Eritema grave	4

4. DISTRIBUIÇÃO DO ENVOLVIMENTO CUTÂNEO	
Nenhum	0
Focal (incluindo pele ao redor das articulações)	1
Difuso(incluindo superfícies extensoras dos braços)	2
Generalizado (incluindo tronco)	3

5.VASCULITE	Ausente	Presente
Eritema palpebral	0	1
Dilatação vascular palpebral	0	1
Trombose palpebral	0	1
Eritema periungueal	0	1
Telangiectasia ungueal	0	1
Dilatação em palato	0	1
Outros	0	1

6. PÁPULAS DE GOTTRONS	
Ausente	0
Leve	1
Moderado	2
Grave	3

A SOMA DOS VALORES OBTIDOS VARIA DE 0 (VALOR MÍNIMO) E 20 (VALOR MÁXIMO).

Total: ____

ANEXO 3

CHILDHOOD MYOSITIS ASSESSMENT SCALE (CMAS)

1. Elevação da cabeça (flexão do pescoço)

0= Incapaz

1= 1-9 segundos

2= 10-29 segundos

3= 30-59 segundos

4= 10-119 segundos

5= $\geq$ 2 minutos

segundos

2. Elevação das Pernas/Alcançar e tocar Objeto

0= Incapaz de elevar a perna acima da mesa de exame

1= Capaz de elevar a perna, mas não consegue tocar objeto (mão do examinador)

2= capaz de levar a perna e tocar objeto (mão do examinador)

3. Duração da manobra de pernas elevadas e estendidas

0= Incapaz

1= 1-9 segundos

2= 10-29 segundos

3= 30-59 segundos

4. 'Virar de bruços' Do decúbito dorsal ao ventral.

0= Incapaz. Tem dificuldade ate para virar de lado, capaz de liberar os braços do tronco parcialmente ou incapaz de liberar o braço.

1= Vira-se de lado com relativa facilidade, mas não consegue liberar os braços do tronco e não consegue assumir o decúbito ventral completo.

2= Vira-se de lado facilmente, tem alguma dificuldade para liberar os braços do tronco, mas libera-os completamente e assume o decúbito ventral.

3= Vira-se de bruços facilmente, libera os braços sem nenhuma dificuldade.

5. "Abdominais" / Flexão do tronco

Mãos apoiadas nas coxas, com contrabalanço

Mãos cruzadas no peito, com contrabalanço

Mãos na nuca, com contrabalanço

Mãos apoiadas nas coxas, sem contrabalanço

Mãos cruzadas no peito, sem contrabalanço

Mãos na nuca, sem contrabalanço

6. 'Sentar-se' - Do decúbito dorsal à posição sentada

0= Incapaz de sentar-se sem ajuda

1= Muita dificuldade. Muito lento, esforça-se e quase não consegue

2= Alguma dificuldade. Capaz de fazer, mas lentamente e com certo esforço.

3= Nenhuma dificuldade

7. Elevação dos braços estendidos

0= Não consegue elevar os punhos ate o nível da articulação acromio-clavicular (AC)

1= Consegue elevar os punhos acima da articulação AC, mas não acima do topo da cabeça

2= Consegue elevar os punhos acima do topo da cabeça, mas não consegue elevar os braços com extensão completa dos cotovelos

3= Eleva os braços completamente estendidos acima da cabeça

8. Elevação dos braços/ Duração

0= Incapaz

1= 1-9 segundos

2= 10-29 segundos

3= 30-59 segundos

4= $\geq$ 60 segundos

segundos

9. Sentar-se no chão. (Partindo da posição ortostática, sentar-se no chão)

0= Incapaz. Temeroso até de tentar, mesmo com o apoio de uma cadeira (A criança tem medo de cair e machucar-se durante a manobra)

1= Muita dificuldade. Consegue, mas precisa de apoio da cadeira durante a descida. Incapaz, recusa-se a fazer o exercício sem o apoio de uma cadeira.

2= Alguma dificuldade. Consegue, estando em pé abaixar-se e sentar no chão, mas tem alguma dificuldade na descida. Pode fazer a 'manobra de Gower'. Abaixa-se lentamente ou apreensivamente, pode não ter controle completo do equilíbrio para assumir posição sentada.

3= Nenhuma dificuldade. Não requer nenhuma manobra compensatória.

10. Posição de quatro / "Engatinhar"

0= Incapaz de partir do decúbito ventral para a posição de quatro

1= Capaz de assumir e manter a posição de quatro com muita dificuldade. Incapaz de elevar a cabeça e olhar para frente.

2= Capaz de manter a posição de quatro com o dorso estendido e a cabeça elevada (olhando para frente), mas não consegue arrastar para engatinhar para frente.

3= Capaz de manter a posição de quatro, olhar para frente e engatinhar.

4= Mantém o equilíbrio enquanto eleva e estende uma perna.

11. Levantar-se do chão

0= Incapaz, mesmo se for permitido usar a cadeira como apoio.

1= Muita dificuldade. Capaz de levantar-se, mas precisa apoiar-se na cadeira (incapaz, se não for permitido apoiar na cadeira)

2= Dificuldade moderada. Capaz de levantar-se sem o apoio da cadeira, mas precisa apoiar uma ou ambas as mãos nas coxas/joelhos ou no chão (Incapaz sem apoiar as mãos)

3= Pouca dificuldade. Não necessita de apoio das mãos nos joelhos, coxas ou no chão, mas mostra alguma dificuldade durante a subida.

4= nenhuma dificuldade

12. Levantar-se da cadeira

0= Incapaz de levantar-se da cadeira, mesmo se for permitido apoiar as mãos nas laterais do assento.

1= Muita dificuldade. Capaz, mas necessita apoio das mãos nas laterais do assento.

2= Dificuldade moderada. Capaz, mas apoia as mãos nos joelhos/coxas. Não precisa apoiar nas laterais do assento.

3= Pouca dificuldade. Não necessita de apoio das mãos nas laterais do assento, joelhos ou coxas, mas tem alguma dificuldade durante a subida.

4= nenhuma dificuldade

13. Subir um degrau no banquinho ou escadinha

0= Incapaz

1= Muita dificuldade. Capaz, mas necessita de apoiar as mãos na mesa de exame (ou na mão do examinador).

2= Alguma dificuldade. Não necessita apoiar na mesa de exame (ou na mão do examinador) mas apoia as mãos nos seus joelhos/coxa.

3= Capaz. Não necessita apoiar na mesa de exame, ou colocar as mãos nos seus joelhos/coxas.

14. Apanhar um objeto no chão

0= incapaz de curvar-se e abaixar para apanhar o objeto no chão.

1= Muita dificuldade. Capaz, mas precisa muito do apoio das mãos nos joelhos/coxas

2=Alguma dificuldade. Tem alguma dificuldade (mas não excessiva). Precisa de um apoio mínimo das mãos sobre os joelhos/coxas, e um pouco lento.

3= Nenhuma dificuldade. Não requer nenhuma manobra compensatória.

A pontuação máxima possível para os 14 exercícios (manobras) é de 52

ANEXO 4

MANUAL MUSCLE TESTING (MMT)

PONTUAÇÃO PARA A AVALIAÇÃO DA FORÇA MUSCULAR PELA ESCALA DE KENDALL		
	<i>FUNÇÃO DO MÚSCULO</i>	ESCALA DE 0-10
Ausência de Movimentos	Nenhuma contração (ou fasciculações) palpáveis	0
	Tendões tornam-se proeminentes ou tênue contração muscular palpável	
Teste dos Movimentos	MOVIMENTOS NO PLANO HORIZONTAL	
	Movimenta-se com amplitude parcial dos movimentos	1
	Movimenta-se com amplitude total dos movimentos	2
	Apresenta amplitude total dos movimentos contra resistência ou apresenta amplitude dos movimentos total contra a pressão	3
	POSIÇÃO ANTIGRAVITACIONAL	
Movimentos anti-gravitacionais com amplitude parcial		
Teste das Posições	Liberação gradual da posição testada	4
	Permanece na posição testada (sem nenhuma pressão)	5
	Permanece na posição testada contra uma pressão leve	6
	Permanece na posição testada contra uma pressão leve a moderada	7
	Permanece na posição testada contra uma pressão moderada	8
	Permanece na posição testada contra uma pressão moderada a intensa	9
	Permanece na posição testada contra uma pressão intensa	10

PADRONIZAÇÃO DOS COMANDOS PARA O TESTE DE AVALIAÇÃO DA FORÇA MUSCULAR

- 1- **FLEXORES DO PESCOÇO:** (Deitado de costas) Levante a sua cabeça acima da mesa e segure. E agora segure firme enquanto eu empurro para baixo, não deixe baixar a cabeça e segure o mais forte que puder.
- 2- **DELTÓIDE MÉDIO:** Segure o seu braço para cima (demonstre), e eu vou empurrar para abaixar o seu braço. Não deixe cair, segure o mais forte que puder.
- 3- **BÍCEPS BRAQUIAL:** 'Vamos brincar de braço de ferro/ quebra de braço', (flexione o cotovelo para demonstrar). Dobre (flexione) o cotovelo e me impeça de puxar para baixo, segure firme e não me deixe abaixar o seu braço.
- 4- **EXTENSORES DOS PUNHOS:** Estenda completamente os punhos mantendo a posição enquanto eu tento puxar a sua mão para baixo, não deixe que eu abaixe a sua mão. Mostre a sua força.
- 5- **GLUTEUS MAXIMUS:** Deite de barriga para baixo e dobre os joelhos. Agora tente elevar a perna toda para cima (demonstre passivamente). Segure-a nesta posição, enquanto eu tento empurra-la para baixo. Segure firme e não me deixe empurrar.

- 6- **GLUTEUS MEDIUS:** Você pode deitar-se de lado (esquerdo)? Agora você consegue levantar a perna mantendo os joelhos completamente estendidos? Agora segure firme a perna no ar enquanto eu tento empurrar a sua perna para baixo. Segure firme e com muita força.
- 7- **QUADRICEPS:** Sentado com apoio, chute a perna para o alto e a mantenha elevada com os joelhos estendidos. Segure firme nesta posição enquanto eu tento abaixar e dobrar o seu joelho. Seja forte e mantenha a perna estendida no ar.
- 8- **DORSIFLEXORES DOS TORNOZELOS:** Dobre (Flexione) o seu pé para cima (demonstre) e segure-o enquanto eu tento empurrá-lo para baixo. Não me deixe empurrá-lo para baixo.

A pontuação máxima possível para os 8 exercícios (manobras) é de 80.

UNIDADE DE REUMATOLOGIA PEDIÁTRICA

Medida da Força Muscular pelo Método Manual de Kendall em escala de 0-10 (MMT 0-10)

Data: / /

Avaliação conjunta de 8 grupos musculares	Avaliar apenas o lado direito										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1- Flexores do Pescoço											
2- Deltóide médio (abdução do ombro)											
3- Bíceps Braquial (flexão do antebraço)											
4- Extensão do Punho											
5- Gluteus Maximus (extensão do quadril)											
6- Gluteus Medius (abdução do quadril)											
7- Quadríceps (flexão do quadril)											
8- Dorsiflexão dos Tornozelos											

Total: _____

ANEXO 5

MYOSITIS DISEASE ACTIVITY ASSESSMENT TOOL – 2005

This is a combined tool that captures the physician's assessment of disease activity of various organ systems via the MYOSITIS INTENTION TO TREAT ACTIVITY INDEX (MITAX) and via the MYOSITIS DISEASE ACTIVITY ASSESSMENT VISUAL ANALOGUE SCALES (MYOACT)

MYOSITIS DISEASE ACTIVITY ASSESSMENT VISUAL ANALOGUE SCALES (MYOACT)

(Modified Vasculitis Activity Index, QE Whiting-O'Keefe et al. 1999, Arthritis and Rheumatism 42: 2365-71)

Please assess the following systems using your expert clinical judgement of how active the patient's disease has been WITHIN THE PAST FOUR WEEKS. Disease activity is defined as potentially reversible clinically evident pathology or physiology resulting from the myositis disease process. Clinical findings known or suspected to be due to another disease process or due to therapy should not be considered in this evaluation. Please rate your overall assessment of the ongoing current disease activity for each of the systems below by drawing a vertical mark on the 10-cm. line for each system according to the following scale: left end of line = no evidence of disease activity, midpoint of line = moderate disease activity, and right end of line = extreme or maximum disease activity. Please write in NA if the system cannot be assessed. Under each organ system is listed a set of clinical and laboratory findings that you should assess in order to determine the VAS disease activity score for each organ system.

MYOACT Scoring System: The proposed scoring system for the MYOACT is the sum of the 10 cm visual analogue scale scores for each of the six individual organ systems (CONSTITUTIONAL, CUTANEOUS, SKELETAL, GASTROINTESTINAL, PULMONARY, CARDIAC) and divided by the total possible score (range = 0 - 60). If one or more organ systems were not assessed, the resulting score would be divided by the maximum possible score from those assessed items. The categories of OTHER DISEASE ACTIVITY, GLOBAL EXTRASKELETAL MUSCLE, MUSCLE and GLOBAL DISEASE ACTIVITY are not included in the MYOACT score but are scored separately.

MYOSITIS INTENTION TO TREAT ACTIVITY INDEX (MITAX)

(Modified BILAG Approach, EM Hay et al., 1993, Q J Med 86: 447-58)

The clinical features recorded are based upon:

- a) the presence of clinical features at this time or symptoms **within the previous four weeks**
- b) the presumption that the feature is due to the myositis syndrome disease process

For each item of the MITAX, please choose (circle one choice) among the following options:

- 0 - if the feature is not present
- 1 - if the feature is improving - clinically significant improvement in the last 4 weeks over the previous 4 weeks
- 2 - if the feature is the same - manifestations that have been present for the last 4 weeks and the previous 4 weeks without significant improvement or deterioration
- 3 - if the feature is worse - clinically significant deterioration over the last 4 weeks compared to the previous 4 weeks
- 4 - if the feature is new - new in the last 4 weeks (compared to the previous 4 weeks)
- NA - if the feature cannot be assessed

MITAX Scoring System:

The scoring system is based primarily on the physician's intention to treat (Categories A – E). In some cases, a patient may meet the clinical manifestations of a particular category, but the treatment does not match the intention to treat of that particular category; in those cases, the category matching the clinical symptoms should be marked. If more than one clinical symptom is present within a system, and different categories would be scored for each, mark the category that is most severe.

<p>CATEGORY A A = Active (9 points)</p>	<p>Denotes disease thought to be sufficiently active to require disease-modifying treatment: [High dose daily corticosteroids alone or in combination with high doses of other immunosuppressives or intravenous gammaglobulin (IVIG)]</p>
<p>CATEGORY B B = Beware (3 points)</p>	<p>Denotes disease that is less active than in "A"; reversible problems requiring moderate doses of corticosteroids, other immunosuppressive agents or use of antimalarials, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), topical steroids. [If immunosuppressives or IVIG were used to treat signs and symptoms of Category A, the doses of at least one agent would be reduced from levels required in category A.]</p>

CATEGORY C C = Contentment (1 point)	Indicates stable mild disease, requiring only symptomatic therapy, such that immunosuppressive therapy can be reduced below the level of category B. [Doses of corticosteroids, other immunosuppressive agents, antimalarials, NSAIDs or symptomatic therapies are likely to be low.]
CATEGORY D D = Discount (0 points)	System previously affected but currently inactive and no medication is required (i.e., in remission)
CATEGORY E E = No evidence of this system being active now or previously (0 points)	Indicates system never involved

Each organ system of the MITAX is scored by selecting the highest category selected for any of the individual items under that organ system (i.e., the worse item carries the score for the organ system). The proposed scoring system for the MITAX is the sum of the worst category scores for each of the seven individual organ systems (CONSTITUTIONAL, CUTANEOUS, SKELETAL, GASTROINTESTINAL, PULMONARY, CARDIAC, MUSCLE) divided by the maximum possible score (range = 1 - 63). If one or more organ systems were not assessed, the score would be calculated by dividing the sum by the maximum possible score of the assessed organ systems. The categories of OTHER DISEASE ACTIVITY, GLOBAL EXTRASKELETAL MUSCLE and the GLOBAL DISEASE ACTIVITY are not included in the MITAX score but are scored separately.

ANEXO 6

CHILDHOOD HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE (CHAQ)

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 das atividades acima indicadas:

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

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

8. REFERÊNCIAS

1. Sallum AM, Kiss MH, Sachetti S, Resende MB, Moutinho KC, Carvalho M S, SilvaCA, Marie SK. Juvenile dermatomyositis: clinical, laboratorial, histological, therapeutical and evolutive parameters of 35 patients.*ArqNeuropsiquiatr.* 2002;60:889-99.
2. Sato JO, Sallum AM, Ferriani VP, Marini R, Sachetti SB, Okuda EM, *et al.* A Brazilian registry of juvenile dermatomyositis: onset features and classification of 189 cases.*Clin Exp Rheumatol.* 2009;27:1031-8.
3. Mendez EP, Lipton R, Ramsey-Goldman R, Roettcher P, Bowyer S, Dyer A, Pachman LM; NIAMS Juvenile DM Registry Physician Referral Group. US incidence of juveniledermatomyositis, 1995-1998: results from the National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases Registry. *ArthritisRheum.* 2003;49:300-5.
4. Bohan A, Peter JB: Polymyositis and dermatomyositis. *N Engl Med J* 1975;292:344 – 7.
5. Stringer E, Feldman BM. Advances in the treatment of juvenile dermatomyositis. *CurrOpinRheumatol.* 2006;18:503 – 06.
6. Stringer E, Bohnsack J, Bowyer SL, Griffin TA, Huber AM, Lang B, Lindsley CB, Ota S, Pilkington C, Reed AM, Scuccimarri R, Feldman BM. Treatment approaches to juvenile dermatomyositis (JDM) across North America: The Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) JDM Treatment Survey. *J Rheumatol.* 2010;37:1953-61.
7. Ruperto N, Pistorio A, Oliveira S, Zulian F, Cuttica R, Ravelli A, Fischbach M, Magnusson B, Sterba G, Avcin T, Brochard K, Corona F, Dressler F, Gerloni V, Apaz M, Bracaglia C, Cespedes-Cruz A, Cimaz R, Couillault G, Joos R, Quartier P, Russo R, Tardieu M, Wulff raat N, Bica B, Dolezalova P, Ferriani V, Flato B, Bernard-Medina A, Herlin T, Trachana M, Meini A, Allain-Launay E, Pilkington C, Vargova V, Wouters C, Angioloni S, Martini A, for the Paediatric

- Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Prednisone versus prednisone plus ciclosporin versus prednisone plus methotrexate in new-onset juvenile dermatomyositis: a randomised trial. *Lancet*. 2016;387:671-8.
8. Oddis CV, Reed AM, Aggarwal R, Rider LG, Ascherman DP, Levesque MC, Barohn RJ, Feldman BM, Harris-Love MO, Koontz DC, Fertig N, Kelley SS, Pryber SL, Miller FW, Rockette HE; RIM Study Group. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis: a randomized, placebo-phase trial. *Arthritis Rheum*. 2013;65:314-24.
 9. Kozu KT, Silva CA, Bonfá E, Sallum AM, Pereira RM, Viana VS et al. Dyslipidaemia in juvenile dermatomyositis: the role of disease activity. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31:638-44.
 10. Coyle K, Rother KI, Weise M, Ahmed A, Miller FW, Rider LG. Metabolic abnormalities and cardiovascular risk factors in children with myositis. *J Pediatr*. 2009;155:882-7.
 11. Verma S, Singh S, Bhalla AK, Khullar M.: Study of subcutaneous fat in children with juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum*. 2006;55: 564 – 8.
 12. Huemer C, Kitson H, Malleson PN, Sanderson S, Huemer M, Cabral DA, Chanoine JP, Petty RE. Lipodystrophy in patients with juvenile dermatomyositis – evaluation of clinical and metabolic abnormalities. *J Rheumatol*. 2001;28:610 – 5.
 13. Bingham A, Mamyrova G, Rother KI, Oral E, Cochran E, Premkumar A et al. Predictors of acquired lipodystrophy in juvenile-onset dermatomyositis and a gradient of severity. *Medicine (Baltimore)*. 2008;87:70-86.
 14. Gualano B, Sá Pinto AL, Perondi B, Prado DML, Omori C, Almeida RT, Sallum AME, Silva CAA. Evidence for prescribing exercise as treatment in pediatric rheumatic diseases. *Autoimmun Rev*. 2010; 9:569-73.

15. Pinto AJ, Yazigi Solis M, de Sá Pinto AL, Silva CA, Maluf Elias Sallum A, Roschel H, Gualano B. Physical (in) activity and its influence on disease-related features, physical capacity, and health-related quality of life in a cohort of chronic juvenile dermatomyositis patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46:64-70.
16. Omori CH, Silva CA, Sallum AM, Rodrigues Pereira RM, Lúciade Sá Pinto A, Roschel H, Gualano B. Exercise training in juvenile dermatomyositis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:1186-94.
17. Savioli C, Silva CA, Fabri GM, Kozu K, Campos LM, Bonfá E, Sallum AM, de Siqueira JT. Gingival capillary changes and oral motor weakness in juvenile dermatomyositis. *Rheumatology Oxford* 2010;49:1962-70.
18. Fabri GM, Savioli C, Siqueira JT, Campos LM, Bonfá E, Silva CA. Periodontal disease in pediatric rheumatic diseases. *Rev Bras Reumatol*. 2014;54:311-7.
19. Jagelaviciene E, Kubilius R. The relationship between general osteoporosis of the organism and periodontal diseases. *Medicina (Kaunas)*. 2006;42:613-8.
20. Andriankaja OM, Sreenivasa S, Dunford R, DeNardin E. Association between metabolic syndrome and periodontal disease. *Aust Dent J*. 2010;55:252-9.
21. Jaramillo A, Lafaurie GI, Millán LV, Ardila CM, Duque A, Novoa C, López D, Contreras A. Association between periodontal disease and plasma levels of cholesterol and triglycerides. *Colomb Med (Cali)* 2013;44:80-6.
22. 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.
23. Savioli C, Silva CA, Ching LH, Campos LM, Prado EF, Siqueira JT. Dental and facial characteristics of patients with juvenile idiopathic arthritis. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. 2004;59:93-8.

24. Fernandes EG, Savioli C, Siqueira JT, Silva CA. Oral health and the masticatory system in juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007;16:713-9.
25. Pugliese C, van der Vinne RT, Campos LM, Guardieiro PR, Savioli C, Bonfá E, Pereira RM, Viana VS, Borba EF, Silva CA. Juvenile idiopathic arthritis activity and function ability: deleterious effects in periodontal disease? *Clin Rheumatol* 2016;35:81-91.
26. Figueredo CM, Areas A, Sztajn bok FR, Miceli V, Miranda LA, Gustafsson A. Higher elastase activity associated with lower IL-18 in GCF from juvenile systemic lupus patients. *Oral Health Prev Dent* 2008; 6:75-81.
27. Sete MR, Figueredo CM, Sztajn bok F. Periodontitis and systemic lupus erythematosus. *Rev Bras Reumatol.* 2016;56:165-70.
28. Bode RK, Klein-Gitelman MS, Miller ML, Lechman TS, Pachman LM. Disease activity score for children with juvenile dermatomyositis: reliability and validity evidence. *Arthritis Rheum.* 2003;49:7-1
29. Lovell DJ, Lindsley CB, Rennebohm RM, Ballinger SH, Bowyer SL, Giannini EH *et al.* Development of validated disease activity and damage indices for the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. II. The Childhood Myositis Assessment Scale (CMAS): a quantitative tool for the evaluation of muscle function. The Juvenile Dermatomyositis Disease Activity Collaborative Study Group. *Arthritis Rheum.* 1999;42:2213 – 9.
30. Sultan SM, Allen E, Oddis CV, Kiely P, Cooper RG, Lundberg IE, Vencovsky J, Isenberg DA. Reliability and validity of the myositis disease activity assessment tool. *Arthritis Rheum.* 2008;58:3593-9.
31. Machado CS, Ruperto N, Silva CH, Ferriani VP, Roscoe I, Campos LM, Oliveira SK, Kiss MH, Bica BE, Sztajn bok F, Len CA, Melo-Gomes JA. The Brazilian version of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ). *Clin Exp Rheumatol.* 2001;19:25-9.

32. Santiago RA, Silva CAA, Caparbo VF, Sallum AME, Pereira RMR. Bone mineral apparent density in juvenile dermatomyositis: the role of lean body mass and glucocorticoid use. *Scand J Rheumatol* .2008;37:40–47.
33. World Health Organization. Oral health surveys: basic methods. 4th ed. Geneva: *World Health Organization*; 1997.
34. Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J* 1975;25:229–35.
35. O’Leary TJ. The periodontal screening examination. *J Periodontol* 1967;38:617-24.
36. Armitage GC. American Academy of Periodontology. Periodontol record. *Ann Periodontol* 1999;4:1–6.
37. Fossati P, Prencipe L. Serum triglycerides determined colorimetrically with an enzyme that produces hydrogen peroxide. *Clin Chem* 1982;28:2077-80.
38. Siedel J, Hägele EO, Ziegenhorn J, Wahlefeld AW. Reagent for the enzymatic determination of serum total cholesterol with improved lipolytic efficiency. *Clin Chem* 1983;29:1075-80.
39. Warnick GR, Cheung MC, Albers JJ. Comparison of current methods for high – density lipoprotein cholesterol quantification. *Clin Chem* 1979;25:596-604.
40. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low -density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.
41. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC et al. V Brazilian Guidelines on Dyslipidemias and Prevention of Atherosclerosis. *Arq Bras Cardiol* 2013;101:1-20.
42. De Carvalho JF, Borba EF, Viana VS, Bueno C, Leon EP, Bonfa E. Anti-lipoprotein lipase antibodies: a new player in the complex atherosclerotic process in systemic lupus erythematosus? *Arthritis Rheum* 2004;50:3610-5

43. Venkataraman A, Almas K. Rheumatoid arthritis and periodontal disease. *N Y State Dent J* 2015; 81: 30-6
44. Shiboski CH, Krishnan S, Besten PD, Golinveaux M, Kawada P, Tornabene A, Rosenthal P, Mathias R. Gingival enlargement in pediatric organ transplant recipients in relation to tacrolimus-based immunosuppressive regimens. *Pediatr Dent* 2009;31:38-46.
45. Noguchi E, Kato R, Ohno K, Mitsui A, Obama T, Hirano T, Itabe H, Yamamoto M. The apolipoprotein B concentration in gingival crevicular fluid increases in patients with diabetes mellitus. *Clin Biochem* 2014; 47:67-71.