KÁTIA TOMIE KOZU

**Dislipidemia em pacientes com dermatomiosite
juvenil**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Mestre em Ciências

Programa de: Pediatria

Orientador: Dra. Lúcia Maria Mattei de Arruda Campos

São Paulo
2012

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

Dislipidemia em pacientes com dermatomiosite juvenil / Kátia Tomie

Kozu. -- São Paulo, 2012.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Pediatria.

Orientadora: Lúcia Maria Mattei de Arruda Campos.

Descritores: 1.Dermatomiosite 2.Dislipidemias 3.Auto-anticorpos
4.Criança 5.Adolescente 6.Ciclosporina

USP/FM/DBD-209/12

DEDICATÓRIA

À Deus

À minha família, minha gratidão pelos sacrifícios em prol da minha formação e pelo amor incondicional.

Ao meu marido Marcelo, pelo companheirismo e amor.

À amada filha Mariana, luz da minha vida.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Clovis Artur Almeida da Silva, pela oportunidade de ingressar na pós-graduação, pelo entusiasmo contagiante em prosseguir estudando reumatologia e por suas sábias observações.

À Profa. Dra. Lúcia Maria de Arruda Campos, por me aceitar como sua primeira aluna, por realmente me guiar, com paciência, carinho e atenção em todas as etapas deste estudo e por ter sido fundamental na minha formação como reumatologista pediátrica.

À Profa. Dra. Adriana Maluf Elias Sallum, pelo carinho e por toda assitência, desde a complementação.

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

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

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 Insituto da Criança, pela eficiência frente a tantas solicitações de artigos.

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

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

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

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

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

SUMÁRIO

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas
Lista de figuras
Lista de tabelas
Resumo
Summary

1	Introdução.....	2
2	Objetivos.....	8
3	Métodos.....	9
3.1	Pacientes com DMJ e controles.....	9
3.2	Dados demográficos e antropométricos	10
3.3	Avaliação clínica e tratamento.....	10
3.4	Análise laboratorial.....	11
3.4.1	Perfil inflamatório e enzimas musculares.....	11
3.4.2	Perfil glicêmico.....	11
3.4.3	Perfil lipídico.....	11
3.4.4	Definição síndrome metabólica.....	12
3.4.5	Anticorpo anti lipoproteinolipase.....	12
3.4.6	Anticorpos miosite específicos e miosite relacionados.....	13
3.5	Análise estatística.....	13
4	Resultados.....	15
4.1	Pacientes com DMJ vs. Controles.....	15
4.2	Pacientes com DMJ com e sem dislipidemia.....	18
5	Discussão.....	25

6	Conclusões.....	31
7	Anexos.....	32
8	Referências.....	63

LISTAS

ABREVIATURAS

Ac	Anticorpo
AIJ	Artrite idiopática juvenil
ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato Aminotransferase
CK	Creatinoquinase
CMAS	Childhood myositis assessment scale
CT	Colesterol total
DAS	Disease activity score
DHL	Desidrogenase láctica
DMJ	Dermatomiosite juvenil
DXA	Dupla emissão de raio X
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HOMA-IR	Homeostasis model assessment insulin resistance
IL	Interleucina
IMC	Índice de massa corpórea
IFN	Interferon
LES	Lúpus eritematoso sistêmico
LESJ	Lúpus eritematoso sistêmico juvenil
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LPL	Lipoproteína lipase
MITAX	Myositis intention to treat
MMT	Manual muscle testing
MYOACT	Myositis disease activity assessment analogue scale
PCR	Proteína C reativa
TNF	Fator de necrose tumoral
VHS	Velocidade de hemossedimentação

FIGURAS

- Figura 1 –** Correlação Triglicérides e instrumentos de atividade da dermatomiosite juvenil (DMJ)..... 22
- Figura 2-** Correlação LDL e instrumentos de atividade da dermatomiosite juvenil (DMJ)..... 23

TABELAS

Tabela 1 – Dados demográficos, antropométricos, composição corporal e dados laboratoriais em pacientes com dermatomiosite juvenil (DMJ) e controles.....	17
Tabela 2 – Dados demográficos, antropométricos, composição corporal, dados laboratoriais e instrumentos de atividade da doença em pacientes com dermatomiosite juvenil (DMJ) com e sem dislipidemia.	20
Tabela 3 – Correlações entre triglicérides (TG) e lipoproteína de baixa densidade (LDL) e instrumentos de atividade da dermatomiosite juvenil.....	21
Tabela 4 – Tratamento dos pacientes com dermatomiosite juvenil(DMJ) acordo com o perfil lipídico.....	24

RESUMO

Kozu KT. *Dislipidemia em pacientes com dermatomiosite juvenil* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2012.

OBJETIVO: Avaliar a presença de dislipidemia em pacientes com dermatomiosite juvenil (DMJ) e seus possíveis fatores de risco. **MÉTODO:** 25 pacientes com DMJ foram comparados a 25 controles de acordo com dados demográficos, composição corporal, perfil lipídico, glicêmico, auto-anticorpos e enzimas musculares. Foram avaliados os instrumentos de atividade da DMJ: Disease Activity Score (DAS), Childhood Myositis Assessment Scale (CMAS), Manual Muscle Testing (MMT), Myositis Disease Activity Assessment Analogue Scale (MYOACT) e Myositis Intention to Treat Activity Index (MYTAX). **RESULTADOS:** Perfil lipídico alterado foi encontrado em nove pacientes e quatro controles (36% vs. 16%, $p=0,196$). Os pacientes com DMJ demonstraram níveis significativamente mais elevados de triglicérides (TG) [80 (31-340) vs. 61 (19-182) mg/dl, $p=0,011$] e maior frequência de baixos níveis de lipoproteínas de alta densidade (HDL) (28% vs. 4%, $p=0,04$) quando comparados aos controles. A mediana dos níveis de HDL foi significativamente menor nos pacientes com DMJ com dislipidemia comparados aos DMJ com perfil lipídico normal [29 (0-49) vs. 50 (39-72) mg/dL, $p=0,0005$], enquanto os níveis TG [128 (31-340) vs. 69 (46-138) mg/dL, $p=0,011$] foram significativamente mais elevados no primeiro grupo. Foi observada uma maior frequência de baixos níveis de HDL (77% vs. 0%, $p=0,001$) e de níveis elevados de TG (44% vs. 0%, $p=0,01$) e de colesterol total (CT) (33 vs. 0%, $p=0,03$) no grupo de pacientes com DMJ com dislipidemia. O anticorpo anti-LPL foi positivo em apenas um paciente com perfil lipídico alterado. Pacientes com DMJ com dislipidemia apresentaram níveis significativamente mais elevados de velocidade de hemossedimentação (VHS) (26 vs. 14,5 mm/1^a hora, $p=0,006$), proteína C reativa (PCR) (2,1 vs. 0,4 mg/dL, $p=0,01$), DAS (6 vs. 2, $p=0,008$), MYOACT (0,13 vs. 0,01, $p=0,012$) e MYTAX 0,06 vs. 0, $p=0,018$) e escores mais baixos de CMAS (47 vs. 52, $p=0,024$) e MMT (78 vs. 80, $p=0,001$).

comparados aos pacientes com DMJ sem dislipidemia. Os níveis de TG apresentaram correlações positivas com PCR ($r=0,697$, $p=0,001$), DAS ($r=0,610$, $p=0,001$), MYOACT ($r=0,661$, $p=0,001$) e MYTAX ($r=0,511$, $p=0,008$) e correlações negativas com CMAS ($r= - 0,506$, $p=0,009$) e MMT ($r= - 0,535$, $p=0,005$). Nenhuma diferença entre estes grupos foi encontrada em relação ao IMC, composição corporal, presença de lipodistrofia, anticorpos anti-LPL e terapêutica (doses atuais e cumulativas de prednisona, metotrexato e cloroquina) ($p>0,05$), exceto pela frequência significativamente mais elevada do uso de ciclosporina nos pacientes com DMJ dislipidêmicos (33% vs. 0%, $p=0,03$). **CONCLUSÃO:** A dislipidemia em pacientes com DMJ se caracterizou por elevação de níveis séricos de TG e diminuição de HDL, sendo a atividade da doença e o uso da ciclosporina os principais fatores associados a esta alteração metabólica.

Descritores: Dermatomiosite; Dislipidemia; Auto-anticorpos; Criança; Adolescente; Ciclosporina.

SUMMARY

Kozu KT. *Dyslipidemia in patients with juvenile dermatomyositis* [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2010.

OBJECTIVE: To evaluate the presence of dyslipidemia in JDM and its possible risk factors. **METHODS:** 25 JDM patients were compared to 25 healthy controls according to demographic data, body composition, fasting lipoproteins, glycemia, insulin, antibodies and muscle enzymes. The following JDM scores were assessed: Disease Activity Score (DAS), Childhood Myositis Assessment Scale (CMAS), Manual Muscle Testing (MMT), Myositis Disease Activity Assessment Analogue Scale (MYOACT) and Myositis Intention to Treat Activity Index (MYTAX). **RESULTS:** Abnormal lipid profile was found in nine patients (36%) and four controls (16%) ($p=0.196$). JDM patients demonstrated significant higher levels of triglycerides (TG) [80 (31-340) vs. 61 (19-182) mg/dL, $p=0.011$] and higher frequency of abnormal levels of high density lipoproteins (HDL) (28 vs. 4%, $p=0.04$) when compared to controls. JDM patients with dyslipidemia demonstrated significant lower median HDL levels compared to those without this condition [29 (0-49) vs. 50 (39-72) mg/dL, $p=0.0005$] and also had significant higher TG levels [128 (31-340) vs. 69 (46-138) mg/dL, $p=0.011$]. Higher frequency of low HDL levels (77% vs. 0%, $p=0.0001$), and also a higher frequency of increased levels of TG (44% vs. 0%, $p=0.01$), and TC (33% vs. 0%, $p=0.03$) were observed in JDM patients with dyslipidemia. Positive anti-LPL antibody was detected in just one JDM patient with abnormal lipid profile. JDM with dyslipidemia had higher ESR (26 vs 14.5mm/1sthour, $p=0.006$), CRP (2.1 vs 0.4mg/dL, $p=0.006$), DAS (6 vs. 2, $p=0.008$), MYOACT (0.13 vs. 0.01, $p=0.012$), MYTAX (0.06 vs. 0, $p=0.018$), and lower scores of CMAS (47 vs. 52, $p=0.024$) and MMT (78 vs. 80, $p=0.001$) compared to JDM without dyslipidemia. Positive correlations were detected between TG levels and CRP ($r=0.697$, $p=0.001$), DAS ($r=0.610$, $p=0.001$), MYOACT ($r=0.661$, $p=0.001$), MYTAX ($r=0.511$, $p=0.008$), and negative correlations with CMAS ($r=-0.506$, $p=0.009$) and MMT ($r=-0.535$, $p=0.005$). No differences were found

between these groups regarding body mass index, body composition, lipodystrophy, anti-LPL antibodies, and treatment (current and cumulative doses of prednisone, methotrexate and hydroxichloroquine) ($p>0.05$), except by higher frequency of cyclosporine use in patients with dyslipidemia (33 vs. 0%, $p=0.03$). **CONCLUSIONS:** Dyslipidemia in JDM patients was characterized by increased levels of TG and low levels of HDL, and disease activity and cyclosporine use were the mainly factors associated to these metabolic abnormalities.

Descriptors: Dermatomyositis; Dyslipidemias; Auto-antibodies; Child; Adolescent; Cyclosporine.

1 INTRODUÇÃO

INTRODUÇÃO

Dermatomiosite juvenil (DMJ) é uma doença multissistêmica de etiologia desconhecida caracterizada por inflamação não supurativa de músculos estriados e pele ^{1,2}. Trata-se de uma patologia rara, cuja taxa de incidência anual nos Estados Unidos varia de 2,5 a 4,1 casos por milhão de crianças e adolescentes entre dois e 17 anos ³. O diagnóstico da DMJ se baseia nos critérios de Bohan e Peter⁴ (1975) que conferem sensibilidade de 45% a 90% e especificidade de 90%. Segundo estes critérios, é necessária a presença 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, 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 e 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 musculares².

O curso clínico da doença é imprevisível 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 diagnóstico. A corticoterapia com prednisona é preconizada como terapêutica de escolha em doses inicialmente elevadas (2mg/kg/dia). A administração intravenosa (pulso com metilprednisolona) é indicada nos casos de maior gravidade, como pacientes com evidência de úlceras cutâneas, vasculite gastrointestinal ou comprometimento pulmonar⁵.

Recentemente, tem se preconizado uma abordagem mais agressiva no tratamento da DMJ, através da associação de outros imunossupressores como metotrexato (0,35 a 1,0 mg/kg/semana) ou ciclosporina A (3 a 5 mg/kg/dia), visando o melhor controle da atividade da doença com o uso de menores doses de corticosteróides^{6,7}. Essas medidas são benéficas aos pacientes, uma vez que o menor tempo de uso dos corticosteróides e sua menor dose cumulativa permitem a redução da toxicidade da droga,

minimizando eventos adversos como menor velocidade de crescimento, osteoporose, hipertensão e dislipidemia^{6,7}.

Antimaláricos tem sido usados com bons resultados em relação ao quadro cutâneo e ao comprometimento muscular⁸. A imunoglobulina intravenosa pode ser considerada uma alternativa terapêutica em pacientes corticorresistentes ou corticodependentes na dose de 2g/kg, em pulsos mensais⁵. Infusões mensais de ciclofosfamida ficam reservadas para pacientes com comprometimento cutâneo grave, respiratório e gastrointestinal, refratários aos tratamentos iniciais⁹. Em relação aos agentes biológicos, o uso de rituximabe, anticorpo monoclonal quimérico anti-CD20, que leva à depleção de células B, parece ter resultados promissores¹⁰.

A sobrevida e o prognóstico dos pacientes com DMJ tem melhorado nas últimas décadas e a atenção clínica vem sendo direcionada à melhora na qualidade de vida¹¹. Neste contexto, vem crescendo a preocupação com o controle da dislipidemia, frequentemente observada nos pacientes com doenças reumatológicas¹².

Os pacientes com DMJ apresentam múltiplos fatores de risco para anormalidades lipídicas. A fraqueza muscular observada nestes pacientes dificulta a prática de atividades físicas, com consequente aumento dos índices de massa corpórea (IMC)¹¹.

O uso de corticosteróides, por sua vez, induz a um aumento na resistência à insulina, diminuindo a utilização da glicose e ativando a lipólise nos adipócitos e proteinólise no tecido muscular esquelético. Isso determina a liberação de glicerol e aminoácidos para a gliconeogênese, o que resulta

no aumento dos níveis de glicemia e de ácidos graxos livres circulantes, causando aumento de colesterol total (CT) e de lipoproteínas de baixa densidade (LDL)^{12,13}. Nos pacientes em uso de corticosteróides observa-se uma redistribuição da gordura corporal. Acredita-se que os adipócitos periféricos e os adipócitos do tronco diferem no que diz respeito à sensibilidade à insulina e aos efeitos lipolíticos já descritos. Os adipócitos periféricos são mais resistentes à insulina e mais sensíveis aos efeitos da ação lipolítica dos glicocorticóides. Por sua vez, os adipócitos do tronco são mais sensíveis aos níveis elevados de insulina decorrentes do estado hiperglicêmico proporcionado pelo glicocorticóide, resultando no acúmulo centrípeto de gordura observado nesses pacientes¹⁴.

Outro fator que poderia interferir no perfil lipídico destes pacientes é a lipodistrofia observada em alguns casos da doença e caracterizada por perda progressiva da gordura subcutânea e visceral. A lipodistrofia, cuja etiologia é desconhecida, é principalmente notada na face e parte superior do corpo e pode ser acompanhada de hirsutismo, acantose nigricans, alargamento de clitóris, esteatose hepática, resistência à insulina, intolerância à glicose e hipertrigliceridemia¹⁵. Alguns estudos evidenciaram a associação de lipodistrofia e hipertrigliceridemia em 20% a 30% dos casos de DMJ^{16,17}.

A inflamação crônica desempenha um papel importante no desenvolvimento de resistência à insulina e de dislipidemia. Em pacientes lúpicos adultos, foi demonstrado que a presença de TNF α , IL-1, IL-6 e interferon-gama (IFN- δ) induziu a um aumento da síntese de PCR e

interferiu na atividade da enzima lipoproteína lipase (LPL) ¹⁸. A lipoproteína lipase é uma enzima que hidrolisa quilomicrons (formados no epitélio intestinal) e lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) (produzidas pelo fígado) a monoglicerídeos, ácidos graxos livres e lipoproteínas de densidade intermediária (IDLs) ^{19, 20}. A deficiência de lipoproteína lipase pode resultar em hipertrigliceridemia, aumento de quilomicrons, aumento de VLDL e baixos níveis de lipoproteínas de alta densidade (HDL) ¹⁹. Assim, a presença de citocinas pró-inflamatórias poderia promover dislipidemia e predispor à aterosclerose também em pacientes com miopatias inflamatórias.

Sabe-se que em doenças auto-imunes, como lúpus eritematoso sistêmico (LES), há produção de múltiplos auto-anticorpos, entre eles o anticorpo anti-lipoproteína lipase (anti-LPL). A associação da presença deste anticorpo com dislipidemia já foi demonstrada em pacientes adultos com doenças reumáticas, sugerindo um efeito inibitório do anticorpo sobre a esta enzima ^{21, 22}.

A dislipidemia tem sido pouco estudada na população pediátrica portadora de doenças autoimunes, sendo com maior frequência analisada em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ) ^{12,13, 23, 24, 25}. A dislipidemia no LESJ está relacionada à atividade da doença e seu tratamento. O lúpus ativo caracteriza-se pelo aumento de triglicérides (TG) e redução dos níveis de HDL, independente da terapêutica ²⁴. Por outro lado, já foi demonstrado que os antimaláricos apresentam efeitos protetores, aumentando os níveis de HDL em pacientes lúpicos sob corticoterapia ou não ²⁶. Na artrite idiopática juvenil (AIJ), perfil lipídico foi raramente

estudado²⁷. Marangoni et al encontrou uma alta prevalência de dislipidemia em pacientes com AIJ poliarticular (71%), caracterizada especialmente por redução nos níveis de HDL (57%), não associada à atividade de doença, tempo de seguimento ou pela terapêutica com corticosteroides e antimaláricos²⁸.

Em pacientes com DMJ, existem poucas publicações em que esta anormalidade metabólica foi estudada, geralmente em populações sem inclusão de grupo controle^{15,16,29} ou com avaliação incompleta¹⁷. Dentro do nosso conhecimento, um estudo sistemático da dislipidemia nos pacientes com DMJ, incluindo avaliação concomitante de instrumentos de atividade da doença, exames laboratoriais, auto-anticorpos (anti-LPL, miosite específicos e miosite relacionados) e tratamento não foi realizado até o momento. Tal questão é de extrema importância, uma vez que alterações lipídicas interferem diretamente no risco de aterosclerose e aumentam o risco futuro de doença cardiovascular, com impacto no prognóstico destes pacientes a longo prazo.

A expressiva casuística desta patologia 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) estimulou a realização do presente estudo. Desta forma, o objetivo foi avaliar de forma global o perfil lipídico nos pacientes com DMJ e controles saudáveis, incluindo dados demográficos, antropométricos, laboratoriais, auto-anticorpos, instrumentos de atividade da doença e tratamento dos pacientes.

2 OBJETIVO

- 1- Avaliar o perfil lipídico em pacientes com DMJ.
 - 2- Avaliar a possível associação da presença de dislipidemia com características clínicas, laboratoriais, terapêuticas e com presença 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 diagnóstico da doença. Foi selecionado um grupo controle, pareado por idade e sexo, recrutado nas famílias dos pacientes (irmãos ou primos), com o objetivo de minimizar as diferenças em alguns fatores de risco para dislipidemia, como 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 anovulatórios orais, agentes hipolipemiantes, anticonvulsivantes e anti-hipertensivos (betabloqueadores e diuréticos tiazídicos).

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 estudados.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Local e um termo de consentimento foi obtido de todos os participantes ou seus responsáveis.

Métodos

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 peso/altura^2 (Kg/m^2). A composição corporal (massa magra e massa gorda) foi avaliada, de maneira cega, pela dupla emissão de raios-X (DXA) utilizando densitômetro Hologic QDR 4500 e software pediátrico. Foi aplicado questionário sobre hábitos de vida para obter informações a respeito de tempo de atividade física por semana, história familiar de doença coronariana e dados sobre amamentação. (Anexo 1)

3.3- Avaliação clínica e tratamento: todos os pacientes foram avaliados pelo mesmo reumatologista pediátrico a fim de avaliar os seguintes instrumentos de atividade da DMJ: DAS (Disease Activity Score)³⁰ (Anexo 2), CMAS (Childhood Myositis Assessment Scale)³¹ (Anexo 3) e MMT (Manual Muscle Testing)³¹ (Anexo 4), MYOACT (Myositis Disease Activity Assessment Analogue Scale)³² e MITAX (Myositis Intention to Treat Activity Index)³² (Anexo 5). O DAS, CMAS e MMT foram validados para a população pediátrica brasileira³³, MYOACT e MITAX estão parcialmente validados para a população adulta. Os prontuários dos

pacientes DMJ foram analisados para a obtenção de dados a respeito do tratamento à entrada no estudo (doses atuais e cumulativas) (Anexo 6).

3.4- Análise laboratorial

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

3.4.1 - 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.

3.4.2- Perfil glicêmico: em todos os participantes, a glicemia foi dosada pelo método cinético UV hexoquinase com analisador Dimenson RxL (DADE) (Behring), sendo considerados normais entre 70-99mg/dl. A insulinemia de jejum foi testada através de ensaio fluorimétrico (IFMA) (normal <25µU/ml). A relação glicose/insulina foi calculada através da divisão do valor da glicemia de jejum pela insulinemia de jejum (normal<7). O homeostasis model assessment - insulin resistance (HOMA-IR) foi calculado através da fórmula: insulinemia de jejum (µU/ml) x glicemia de jejum (mmol/L) dividido por 22,5 (normal<2,5)³⁴.

3.4.3 - Perfil lipídico: CT e 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^{35,36}. HDL foi obtido após a precipitação da VLDL e da LDL através dos reativos cloreto de magnésio e ácido fosfotúngstico e os níveis séricos foram determinados por método colorimétrico conjunto diagnóstico Roche, Alemanha³⁷. Níveis de VLDL foram obtidos através da divisão do nível dos TG por 5³⁸. O LDL foi estimado através da fórmula $CT - (HDL + VLDL)$ ³⁸. Foram adotados como valores de normalidade: $CT \leq 200 \text{ mg/dl}$, $HDL \geq 35 \text{ mg/dl}$, $LDL \leq 130 \text{ mg/dl}$, $TG \leq 150 \text{ mg/dl}$, sendo que foram considerados dislipidêmicos os indivíduos que apresentaram alteração em qualquer um dos parâmetros analisados.

3.4.4 - Definição de síndrome metabólica: presença de pelo menos três de quatro critérios: obesidade ($IMC > \text{percentil } 95$ para idade e sexo), perfil glicêmico anormal ($>100 \text{ mg/dl}$), hipertensão (pressão sistólica >95 percentil para idade e sexo) e dislipidemia ($TG \geq 150 \text{ mg/dL}$ ou $HDL \leq 35 \text{ mg/dL}$ ou $CT \geq 200 \text{ mg/dL}$)²⁹.

3.4.5 - 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 (Sigma Chem Company). Os orifícios das placas de poliestireno da marca *Costar®* foram sensibilizados por 12 horas com LPL comercialmente disponível ($5 \text{ } \mu\text{g/ml}$) (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 experimento³⁹.

3.4.6 - Anticorpos miosite-específicos e miosite-relacionados: em pacientes com DMJ também foram determinados os anticorpos anti-Jo1, anti-Mi2, anti-PL-7, anti-PL-12, anti-Ku e anti-PM-Scl, usando kit comercial blot immunoassay (EUROLINE Myositis profile, EUROIMMUN AG, Lübeck, Germany). Teste sorológico (diluição 1:10) foi realizado de acordo com o protocolo do fabricante e os resultados foram escaneados e avaliados pelo programa de computador EUROLinScan da EUROIMMUN AG.

3.5- Análise estatística: os resultados foram apresentados como mediana (variação) ou média ($\pm$ DP) conforme distribuição anormal ou normal respectivamente. As variáveis categóricas foram apresentadas em número (percentagem) e comparadas através do teste exato de Fisher. As variáveis

contínuas foram comparadas usando o teste *U* de Mann – Whitney a fim de avaliar diferenças de mediana entre os grupos de pacientes com DMJ e controles, 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 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 e dados laboratoriais de pacientes com DMJ e controles são descritos na Tabela 1. Não houve diferença estatisticamente significativa em relação à média da idade e em relação à frequência do sexo feminino em ambos os grupos. As medianas de IMC, massa gorda e massa magra e pressões sistólica e diastólica também foram semelhantes entre os grupos. Nenhuma diferença foi encontrada entre pacientes DMJ e controles em relação a hábitos de vida (tempo de atividade física por semana, antecedente familiar de doença coronariana, antecedente de aleitamento materno).

Os pacientes com DMJ demonstraram níveis significativamente mais elevados de VLDL e TG quando comparados aos controles [16 (6-68) vs. 13 (4-36) mg/dL, $p=0,02$; e 80 (31-340) vs. 61 (19-182) mg/dL, $p=0,011$ 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, $p=0,117$], mas este grupo demonstrou uma maior frequência de baixos níveis de séricos de HDL (28 vs 4%, $p=0,04$) (Tabela 1).

Perfil lipídico alterado foi encontrado em nove pacientes (36%) e quatro controles (16%), ($p=0,196$). O padrão de dislipidemia observado nos pacientes com DMJ foi: baixos níveis de HDL em sete (28%), elevação de

TG em quatro (16%), elevação de CT em três (12%) e dos níveis séricos de LDL em um (4%) (Tabela 1).

Pacientes com DMJ apresentaram níveis significativamente mais baixos de glicemia de jejum [80 (63-95) vs. 86 (76-102) mg/dL, $p=0,009$], mais elevados de insulinemia de jejum [8 (3-45) vs. 3,9 (2-63) $\mu\text{U/ml}$, $p=0,01$] e menor relação glicose/insulina [8,8 (1,5-32) vs. 19,7 (1,6-39), $p=0,004$] quando comparados aos controles. Nenhum dos sujeitos da pesquisa preencheu critérios para diabetes mellitus. Não foi observada diferença entre pacientes e controles em relação a presença de lipodistrofia, síndrome metabólica e anticorpos anti-LPL (Tabela 1).

Tabela 1 – Dados demográficos, antropométricos, composição corporal e dados laboratoriais em pacientes com dermatomiosite juvenil (DMJ) e controles.

Variáveis	Pacientes DMJ n=25	Controles n=25	p
Dados demográficos			
Idade atual, meses	138 ± 45	134 ± 31	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	9 (36)	4 (16)	0,196
Colesterol total, mg/dL	151 (102-227)	151 (121-207)	0,941
≥ 200mg/dL	3 (12)	1 (4)	0,600
HDL, mg/dL	44 (0-72)	50 (30-65)	0,117
≤35 mg/dL	7(28)	1(4)	0,040
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
≥150 mg/dL	4 (16)	1 (4)	0,340
Perfil glicêmico			
Glicemia de jejum, mg/dL	80 (63-95)	86 (76-102)	0,009
Insulinemia de jejum, µU/ml	8 (3-45)	3,9 (2-63)	0,010
Relação Glicose/insulina	8,8 (1,5-32)	19,7 (1,6-39)	0,004
HOMA-IR	1,31 (0,22-8,6)	0,78 (0,35-14,2)	0,062
Lipodistrofia	1(4)	0	1,000
Síndrome metabólica	2 (8)	0	1,000
Positividade anticorpo anti-LPL	1 (4)	0	1,000

Valores expressos em média ± DP, mediana (variação) e n (%); IMC (índice de massa corpórea), HOMA-IR (homeostasis model assessment insulin resistance), HDL (lipoproteína de alta densidade), LDL (lipoproteína de baixa densidade), VLDL (lipoproteína de muito baixa densidade) e anti-LPL (anti-lipoproteína lipase)

4.2- Pacientes com DMJ com e sem dislipidemia

Dados demográficos, antropométricos, composição corporal, dados laboratoriais e instrumentos de atividade da doença nos pacientes com DMJ com e sem dislipidemia são descritos na Tabela 2.

Nenhuma diferença foi observada entre pacientes com DMJ com e sem dislipidemia em relação a dados demográficos e antropométricos. 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 ($p>0,05$) (Tabela 2).

A mediana dos níveis de HDL foi significativamente menor nos pacientes com DMJ com dislipidemia comparados aos pacientes com perfil lipídico normal [29 (0-49) vs. 50 (39-72) mg/dL, $p=0,0005$], enquanto os níveis de VLDL [34 (6-68) vs 14 (9-28) mg/dl, $p=0,011$] e TG [128 (31-340) vs. 69 (46-138) mg/dL, $p=0,011$] foram significativamente mais elevados no primeiro grupo. Os pacientes com DMJ com dislipidemia demonstraram ter uma frequência mais elevada de níveis reduzidos de HDL (77 vs 0%, $p=0,001$) e de níveis elevados de TG (44 vs 0%, $p=0,01$) e de CT (33 vs 0%, $p=0,03$). Pacientes com DMJ com e sem dislipidemia apresentaram níveis semelhantes de glicemia, insulinemia de jejum e relação glicose/insulina. (Tabela 2).

Lipodistrofia, síndrome metabólica e anticorpo anti-LPL foram observados apenas em pacientes com perfil lipídico alterado (um com elevação de LDL, dois com redução de HDL e um paciente com elevação

de CT e TG, respectivamente), sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Não houve diferença entre os pacientes com dislipidemia e pacientes com perfil lipídico normal em relação a presença de anticorpos anti-Ku ($p=1,0$). Os demais auto-anticorpos miosite específicos e miosite relacionados não foram detectados em nenhum dos pacientes com DMJ (Tabela 2).

O grupo de pacientes com DMJ com dislipidemia apresentou níveis significativamente mais elevados de AST [32 (24-82) vs. 24,5 (13-122) U/L, $p=0,044$], VHS [26 (20-50) vs. 14,5 (2-54) mm/1^a hora, $p=0,006$] e PCR [2,1 (0,5-26) vs. 0,4 (0,1-8,1) mg/dL, $p=0,01$] quando comparado ao grupo sem dislipidemia (Tabela 2).

Em relação aos instrumentos de avaliação de atividade da DMJ, as medianas do CMAS [47 (17-52) vs. 52 (47-52), $p=0,024$] e do MMT [78 (38-80) vs. 80 (80-80), $p=0,001$] foram mais baixas nos pacientes com DMJ com dislipidemia quando comparados aos pacientes com DMJ de perfil lipídico normal. Em contrapartida, as medianas do DAS, MYOACT e MITAX foram significativamente mais elevadas no primeiro grupo [6 (0-18) vs. 2 (0-8), $p=0,008$; 0,13 (0-0,3) vs. 0,01(0-0,08), $p=0,012$; 0,06 (0-0,28) vs. 0 (0-0,16), $p=0,018$; respectivamente] (Tabela 2).

Tabela 2- Dados demográficos, antropométricos, composição corporal, dados laboratoriais e instrumentos de atividade da doença em pacientes com dermatomiosite juvenil (DMJ) com e sem dislipidemia.

Variáveis	DMJ com dislipidemia n=9	DMJ sem dislipidemia n=16	p
Dados demográficos			
Idade atual, meses	132 (66-200)	135 (86-221)	0,755
Idade de início, meses	60 (24-120)	64 (31-132)	0,834
Duração da doença, meses	39 (6-138)	60 (23-134)	0,386
Gênero feminino	5 (55)	9 (56)	1,000
Dados antropométricos			
IMC, kg/m ²	20,4 (16,7-28,3)	18,3 (12,7-30)	0,315
Composição corporal			
Percentual de gordura	26,9 (10,9-42)	26,7 (11-45)	0,668
Massa gorda kg	9,6(2,9-27,1)	9,8(3,4-27,1)	0,834
Massa magra kg	26,7 (20-35)	25,8 (15,4-44,5)	0,540
Perfil lipídico			
Colesterol total, mg/dL	179 (102-227)	144 (115-189)	0,308
≥200mg/dL	3 (33)	0	0,030
HDL, mg/dL	29 (0-49)	50 (39-72)	0,0005
≤35 mg/dL	7 (77)	0	0,0001
LDL, mg/dL	110 (70-148)	81 (56-123)	0,089
≥130 mg/dL	1 (11)	0	0,360
VLDL, mg/dL	34 (6-68)	14 (9-28)	0,011
Triglicérides, mg/dL	128 (31-340)	69 (46-138)	0,011
≥150 mg/dL	4 (44)	0	0,010
Perfil glicêmico			
Glicemia jejum, mg/dL	80 (70-86)	80,5 (63-95)	0,392
Insulinemia jejum, µU/ml	10,4 (2,5-69)	7,2 (2,8-19,4)	0,119
Relação glicose/insulina	7,4 (1,4-28)	12,3 (4-32)	0,084
HOMA-IR	1,3 (0,22-8,6)	1,29 (0,5-3,4)	0,865
Lipodistrofia	1 (11)	0	1,000
Síndrome Metabólica	2 (22)	0	0,090
Anticorpo anti-LPL	1 (11)	0	0,750
Anticorpo anti-Ku	1 (11)	3 (19)	1,000
Enzimas musculares			
AST, U/L	32 (24-82)	24,5 (13-122)	0,044
ALT, U/L	36 (26-79)	33 (22-123)	0,495
CK, U/L	80 (38-478)	112 (33-224)	0,887
DHL, U/L	220 (162-562)	180 (107-1234)	0,155
Aldolase, U/L	5,7 (4,6-14,6)	5,8 (3,4-7,7)	0,649
Perfil Inflamatório			
VHS, mm/1 ^a hora	26 (20-50)	14,5 (2-54)	0,006
PCR, mg/dL	2,1 (0,5-26)	0,4 (0,1-8,1)	0,010
Instrumentos atividade			
DMJ			
CMAS, 0-52	47 (17-52)	52 (47-52)	0,024
MMT, 0-80	78 (38-80)	80 (80)	0,001
DAS, 0-18	6 (0-18)	2 (0-8)	0,008
MYOACT, 0-1	0,13 (0-0,03)	0,01 (0-0,08)	0,012
MITAX, 0-1	0,06 (0-0,28)	0 (0-0,16)	0,018

Valores expressos em mediana (variação) e n (%), IMC (índice de massa corpórea), HOMA-IR (homeostasis model assessment insulin resistance), 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 (creatino quinase), LDH (lactato desidrogenase), 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).

Foram detectadas correlações positivas entre níveis de TG e PCR ($r=0,697$, $p=0,001$), DAS ($r=0,610$, $p=0,001$), MYOACT ($r=0,661$, $p=0,001$) e MITAX ($r=0,511$, $p=0,008$) e correlações negativas entre TG e CMAS ($r= - 0,506$, $p=0,009$) e MMT ($r= - 0,535$, $p=0,005$). Foram observadas correlações positivas foram entre LDL e DAS ($r=0,425$, $p=0,034$) e MYOACT ($r=0,534$, $p=0,006$), e correlação negativa com CMAS ($r= - 0,48$, $p=0,024$) (Tabela 3, Figuras 1 e 2).

Tabela 3 - Correlações entre triglicérides (TG) e lipoproteína de baixa densidade (LDL) e instrumentos de atividade da dermatomiosite juvenil

Variáveis	R Spearman	P
TG x CMAS	-0,506	0,009
TG x MMT	-0,535	0,005
TG x DAS	0,610	0,001
TG x MYOACT	0,661	0,001
TG x MYTAX	0,511	0,008
LDL x CMAS	-0,480	0,024
LDL x DAS	0,425	0,034
LDL x MYOACT	0,534	0,006

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)

Figura 1- Representação gráfica das correlações entre Triglicérides e instrumentos de atividade da dermatomiosite juvenil (DMJ)

Figura 2- Representação gráfica das correlações entre lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e instrumentos de atividade da dermatomiosite juvenil (DMJ)

A frequência do uso de ciclosporina foi significativamente mais alta nos pacientes com DMJ dislipidêmicos quando comparados aos pacientes sem dislipidemia (33 vs. 0%, $p=0,03$). Nenhuma diferença foi observada entre uso atual, doses atuais e cumulativas de prednisona, metotrexato e hidroxicloroquina entre ambos os grupos (Tabela 4).

Tabela 4 – Tratamento dos pacientes com dermatomiosite juvenil (DMJ) de acordo com o perfil lipídico

Drogas	Pacientes DMJ com dislipidemia n=9	Pacientes DMJ sem dislipidemia n=16	p
Prednisona			
Uso atual, pacientes	7 (78)	6 (37)	0,090
Dose atual, mg/kg	0,67 (0,12-1)	0,49 (0,24-0,9)	0,620
Dose cumulativa, g	14 (3,9-51)	16,2 (4,9-31,9)	0,970
Antimalárico			
Uso atual, pacientes	3 (33)	5 (31)	1,000
Dose atual, mg/kg	4,6 (4-7,2)	5 (3-5,7)	1,000
Metotrexato			
Uso atual, pacientes	6 (67)	5 (31)	0,100
Dose atual, mg/kg/semana	0,84 (0,5-1)	0,41 (0,3-1)	0,400
Dose cumulativa, g	1,9 (0,4-16,9)	2,9 (0,3-5,8)	0,910
Ciclosporina			
Uso atual, pacientes	3 (33)	0	0,030
Dose atual, mg/kg	4,2 (3,6-5)	0	0,080
Dose cumulativa, g	17,4 (11,4-23,5)	18 (14,4-19,8)	0,700
Valores expressos em mediana (variação) e n (%)			

5 DISCUSSÃO

Este estudo demonstrou que pacientes com DMJ ativa apresentaram frequência elevada de dislipidemia, caracterizada por baixos níveis de HDL e altos níveis de TG.

A vantagem do presente estudo foi realizar a avaliação global do perfil lipídico em uma casuística relevante de pacientes com DMJ. Trata-se de patologia bastante rara, cujos poucos trabalhos na literatura que estudaram a dislipidemia apresentavam casuísticas que variaram de 17 a 28 pacientes^{15,16,17,29}. A inclusão de um grupo controle pareado é também um diferencial, uma vez que destes estudos, apenas Verma e colaboradores parearam seus 20 pacientes com controles¹⁷. Adicionalmente, foram estudados sistematicamente diversos fatores que poderiam interferir no perfil lipídico, como escores da doença, determinação de auto-anticorpos miosite específicos, miosite relacionados e anti-LPL e terapêutica utilizada, todos avaliados cegamente em relação aos parâmetros metabólicos. Coyle e colaboradores também avaliaram escores da DMJ, mas este estudo não contava com grupo controle²⁹.

As principais alterações do perfil lipídico observadas nos pacientes do presente estudo em relação aos controles foi elevação dos níveis séricos dos TG e diminuição de HDL. De modo semelhante, as anormalidades mais frequentemente encontradas por Coyle e colaboradores em 17 pacientes

com DMJ foram elevação de TG (47%), colesterol total (17,6%) e diminuição do HDL (17,6%)²⁹.

Ainda em relação aos controles, os pacientes com DMJ apresentavam menor relação glicemia/insulinemia de jejum, sugerindo um padrão de resistência à insulina. Apesar de apenas um dos pacientes com dislipidemia (aumento de LDL) ter sido caracterizado com lipodistrofia após oito anos de seguimento, a resistência à insulina observada na casuística estudada poderia representar um estado pré-lipodistrófico dos pacientes com DMJ¹⁶, sendo que a lipodistrofia em si vem a se manifestar especialmente após longo tempo de doença¹⁵. Bingham et al avaliaram 28 pacientes com lipodistrofia e DMJ e identificaram resistência a insulina em 70%, elevação de triglicérides em 71%, redução de HDL em 60% e aumento de LDL em 47%¹⁵. Em estudo que avaliou 20 pacientes com DMJ, lipodistrofia foi encontrada em 20% dos casos, todos com alteração no perfil glicêmico e lipídico, sendo a anormalidade predominante a elevação de TG¹⁶. Em outro estudo, a hipertrigliceridemia foi identificada em 6/8 pacientes com DMJ e lipodistrofia¹⁷. Vale ressaltar que comparando os pacientes com e sem dislipidemia do presente estudo, as alterações lipídicas encontradas não estiveram associadas com resistência à insulina.

De acordo com os critérios adotados, a síndrome metabólica foi identificada em dois pacientes com redução dos níveis séricos de HDL. Existem diversos critérios para a determinação de síndrome metabólica em crianças e adolescentes⁴⁰, sem um consenso sobre qual seria o mais adequado. Neste estudo, optou-se por adotar a definição proposta por Coyle

e colaboradores, que não inclui a medida da circunferência abdominal nos critérios de síndrome metabólica, uma vez que essa medida poderia constituir um viés em pacientes sob corticoterapia, em virtude do acúmulo de gordura centrípeta observada nesta situação²⁹. Neste estudo a dislipidemia também não esteve associada à presença de síndrome metabólica.

Por sua vez, a presença de anormalidades lipídicas esteve claramente correlacionada à atividade da DMJ, através das medidas dos escores de atividade, força muscular e de intenção de tratar. Esta correlação já havia sido previamente sugerida em estudo de Coyle e colaboradores, que observaram correlação entre níveis séricos de HDL e o escore de CMAS²⁹. Apesar da presença de dislipidemia ter apresentado associação com provas inflamatórias (VHS e PCR) e com elevação de AST, a mediana destes parâmetros estava dentro dos valores de normalidade tanto nos pacientes com dislipidemia como naqueles com perfil lipídico normal. De fato, existem controvérsias sobre quanto as provas inflamatórias e as enzimas musculares podem ser consideradas como marcadores representativos da atividade da doença⁴¹.

Em outras patologias reumáticas, como LESJ, anormalidades lipídicas foram observadas em associação com a atividade da doença, também caracterizadas por elevação dos TG e diminuição de HDL^{13,24}. Em pacientes lúpicos ativos, já foi demonstrado que as citocinas TNF α , IL-1, IL-6 e interferon-gamma (IFN- δ), assim como outras citocinas pró-aterogênicas, induzem à síntese de PCR e inibem a ação da enzima LPL, consequentemente interferindo no perfil lipídico^{18,42}. Portanto, situações em

que ocorre a produção de citocinas inflamatórias ou anticorpos anti-LPL poderiam induzir a aterosclerose também em pacientes com miopatias inflamatórias.

Assim sendo, a presença de anticorpos anti-LPL, nunca antes investigada na DMJ, poderia contribuir para as anormalidades do metabolismo lipoprotéico nesta patologia. Em pacientes com LES, estes auto-anticorpos apresentaram relação com atividade da doença e anormalidades no metabolismo dos TG³⁹. Em nossa casuística, o anticorpo anti-LPL parece não ter contribuído para dislipidemia. Na verdade, estes autoanticorpos foram raramente observados na nossa população de pacientes com miopatia inflamatória, mesmo na presença de atividade da doença. De fato, a DMJ, ao contrário do LES, não se caracteriza pela produção de múltiplos auto-anticorpos, o que prejudica a comparação dos pacientes com e sem dislipidemia em relação à presença de anticorpos miosite específicos e miosite relacionados⁴³.

Além da atividade da doença, foi observado que o uso da ciclosporina também esteve associado à dislipidemia. De fato, anormalidades lipídicas foram descritas após uso de ciclosporina como monoterapia e tais efeitos foram revertidos após a interrupção do medicamento⁴⁴. O efeito da ciclosporina no metabolismo lipídico está bem documentado em estudos de transplante renal^{45,46}. Apesar dos glicocorticóides terem um papel bem estabelecido na indução da resistência à insulina e na alteração do perfil lipoprotéico⁴², estes efeitos não foram evidenciados no presente estudo. Pode-se observar que os pacientes com dislipidemia apresentavam menor

tempo de doença, maior frequência do uso de prednisona e em doses mais elevadas quando comparados aos pacientes com perfil lipídico normal. No entanto, essas alterações não atingiram significância estatística. É possível que diante de uma casuística mais numerosa, tal diferença pudesse ser identificada. Da mesma forma, o uso de antimaláricos não conferiu proteção contra a dislipidemia, como previamente descrito em pacientes com LES²⁶.

Por outro lado, a prática de exercícios físicos pode beneficiar pacientes com DMJ, minimizando efeitos da inflamação crônica e deveriam ser recomendados como parte do tratamento da doença¹¹. Apesar do número crescente de estudos randomizados que avaliam a eficácia e segurança do uso de estatinas nas crianças com hipercolesterolemia familiar⁴⁷ e em crianças e adolescentes lúpicos⁴⁸, nenhum estudo avaliou o uso destas drogas em miopatias inflamatórias.

O desenho transversal deste estudo gera algumas limitações, como o fato dos pacientes terem sido submetidos a uma única avaliação, sendo que a maior parte dos pacientes, no momento do estudo, encontrava-se com discreta atividade da doença.

Em conclusão, a dislipidemia em pacientes com DMJ se caracterizou por elevação de níveis séricos de TG e diminuição de HDL, sendo a atividade da doença e o uso da ciclosporina os principais fatores associados a esta alteração metabólica. A relevante frequência de dislipidemia observada nesta casuística sugere que o adequado controle da atividade da doença e a indicação individualizada de medidas hipolipemiantes, podem

diminuir o risco futuro de aterosclerose nestes pacientes e devem ser encorajadas.

6 CONCLUSÕES

1. A dislipidemia foi observada com maior frequência em pacientes com DMJ quando comparados aos controles, caracterizando-se por elevação de níveis séricos de TG e diminuição de HDL.
 2. A dislipidemia em pacientes com DMJ esteve associada à atividade da doença e ao uso da ciclosporina.
-

7 ANEXOS

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

MODELO DE 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 Nº
.....72427.....

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 conseqüências 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 de 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

MODELO DE 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 Dermatomiosite 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 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 de 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 1

ESTUDO TRANSVERSO DOS PACIENTES COM DERMATOMIOSITE JUVENIL

IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____ Registro: _____
 Data atual: _____
 Idade atual: _____

FATORES DE RISCO PARA DOENÇA CARDIOVASCULAR

Gestação atual: sim () não ()
 Uso de anovulatórios orais: sim () não ()
 Atividade física regular: sim () não ()
 _____ vezes/semana e _____ horas/semana
 Etilismo: sim () não ()
 Tabagismo: sim () não ()
 História familiar de doença coronariana: sim () não ()
 Amamentação (seio materno): sim () não ()

EXAME CLÍNICO

Peso: _____(kg) Percentil: _____
 Estatura: _____(cm) Percentil: _____
 IMC: _____(kg/m²)
 Tanner: _____
 Pressão sistólica (mmHg): > percentil 90 sim() não()
 > percentil 95 sim() não()
 Pressão diastólica (mmHg): > percentil 90 sim() não()
 > percentil 95 sim() não()

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA DMJ

Sintomas constitucionais	sim ()	não ()
Febre	sim ()	não ()
Presença de lipodistrofia		
Lipodistrofia parcial	sim ()	não ()
Lipodistrofia generalizada	sim ()	não ()
Cutâneo-mucoso	sim ()	não ()
Eritema malar	sim ()	não ()
Eritema palmar	sim ()	não ()
Vasculite cutânea	sim ()	não ()
Gotron	sim ()	não ()
Heliotropo	sim ()	não ()
Hiperemia ungueal	sim ()	não ()
Úlceras cutâneas	sim ()	não ()
Calcinoses	sim ()	não ()
Acantose nigricans	sim ()	não ()
Músculo-esquelético	sim ()	não ()
Artrite	sim ()	não ()
Fraqueza muscular	sim ()	não ()
Calcinose	sim ()	não ()
Mialgia	sim ()	não ()
Contraturas	sim ()	não ()
Atrofia	sim ()	não ()

Cardíaco		
ICC	sim ()	não ()
Derrame pericárdico	sim ()	não ()
Pulmonar		
Broncopneumonia	sim ()	não ()
Dispneia	sim ()	não ()
Tosse crônica	sim ()	não ()
Gastro intestinal		
Disfagia	sim ()	não ()
Dor abdominal	sim ()	não ()
Sangramento	sim ()	não ()

MANIFESTAÇÕES LABORATORIAIS DA DMJ

Hematológico	sim ()	não ()
Anemia	sim ()	não ()
Leucopenia	sim ()	não ()
Linfopenia	sim ()	não ()
Plaquetopenia	sim ()	não ()
Enzimas musculares ↑	sim ()	não ()
Aldolase ↑	sim ()	não ()
TGO ↑	sim ()	não ()
TGP ↑	sim ()	não ()
CK ↑	sim ()	não ()
DHL ↑	sim ()	não ()
Glicemia de jejum normal (70-99mg/dl)	sim ()	não ()
Glicemia de jejum alterada (100-125mg/dl)	sim ()	não ()
Insulina de jejum alterada	sim ()	não ()
Função renal normal	sim ()	não ()
Sedimento urinário	sim ()	não ()
Proteinúria de 24 h normal	sim ()	não ()
Perfil tireoideano normal	sim ()	não ()
VHS elevado	sim ()	não ()
PCR elevado		
Perfil lipídico		
colesterol	normal ()	elevado ()
triglicérides	normal ()	elevado ()
HDL	normal ()	elevado ()
LDL	normal ()	elevado ()
VLDL	normal ()	elevado ()
Autoanticorpos		
Anti LPL	sim ()	não ()
	título:	
Baixa densidade mineral óssea		
L1 – L4	sim ()	não ()
Colo fêmur	sim ()	não ()
Fêmur total	sim ()	não ()

Corpo inteiro	sim ()	não ()
Porcentagem de gordura corporal		
Membro superior esquerdo	____%	
Membro superior direito	____%	
Membro inferior esquerdo	____%	
Membro inferior direito	____%	
Tronco esquerda	____%	
Tronco direita	____%	
Tronco total	____%	
Corpo inteiro	____%	

VALORES DOS SCORES DE :

DAS: _____(Anexo 2)

CMAS: _____(Anexo 3)

MMT: _____(Anexo 4)

Myoact: _____(Anexo 5)

MITAX: _____(Anexo 5)

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= ≥ 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 até 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 até 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= ≥ 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 53

ANEXO 4

MANUAL MUSCLE TESTING (MMT)

PONTUAÇÃO PARA A AVALIAÇÃO DA FORÇA MUSCULAR PELA ESCALA DE KENDALL		
	FUNÇÃO DO MÚSCULO	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	Liberção 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

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.

Instituto da Criança

Prof. Pedro de Alcantara
Hospital das Clínicas da FMUSP

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.

CATEGORY A A = <u>A</u>ctive (9 points)	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)]
CATEGORY B B = <u>B</u>eware (3 points)	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.]
CATEGORY C C = <u>C</u>ontentment (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 = <u>D</u>iscount (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

ANÁLISE RETROSPECTIVA DOS PRONTUÁRIOS DOS PACIENTES COM DERMATOMIOSITE JUVENIL

IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____ Registro: _____
 Pai: _____ Mãe: _____
 Data de nascimento: _____ Idade de início do DMJ: _____
 Idade atual: _____ Tempo de duração do DMJ: _____
 Data da 1ª consulta: _____ Data avaliação: _____
 Raça: _____ Sexo: _____ Procedência atual: _____
 Naturalidade: _____ Telefone: _____
 Endereço: _____
 CEP: _____ Bairro: _____ Cidade: _____ Estado: _____
 Escolaridade: _____ Profissão: _____

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA DMJ

Sintomas constitucionais	sim ()	não ()
Febre	sim ()	não ()
Perda de peso	sim ()	não ()
Sistema retículo-endotelial	sim ()	não ()
Adenomegalia	sim ()	não ()
Hepatomegalia	sim ()	não ()
Esplenomegalia	sim ()	não ()
Cutâneo-mucoso	sim ()	não ()
Eritema malar	sim ()	não ()
Eritema palmar	sim ()	não ()
Vasculite cutânea	sim ()	não ()
Gotron	sim ()	não ()
Heliotropo	sim ()	não ()
Hiperemia ungueal	sim ()	não ()
Úlceras cutâneas	sim ()	não ()
Calcinose	sim ()	não ()
Acantose nigricans	sim ()	não ()
Músculo-esquelético	sim ()	não ()
Artrite	sim ()	não ()
Fraqueza muscular	sim ()	não ()
Calcinose	sim ()	não ()
Mialgia	sim ()	não ()
Contratura muscular	sim ()	não ()
Atrofia	sim ()	não ()
Lipodistrofia parcial	sim ()	não ()
Lipodistrofia generalizada	sim ()	não ()
Cardíaco		
Pericardite	sim ()	não ()
Miocardite	sim ()	não ()
Derrame pericárdico	sim ()	não ()
Infarto agudo do miocárdio	sim ()	não ()
ICC	sim ()	não ()
Pulmonar		
Broncopneumonia	sim ()	não ()
Dispneia	sim ()	não ()
Hipertensão pulmonar	sim ()	não ()
Pleurite	sim ()	não ()
Pneumonite intersticial	sim ()	não ()
Tosse crônica	sim ()	não ()

MANIFESTAÇÕES LABORATORIAIS E EXAMES COMPLEMENTARES DA DMJ

Densitometria óssea: _____

TRATAMENTO UTILIZADO

- corticosteróides (prednisona/ metilprednisolona/hidrocortisona)
uso prévio: sim() não()
dose total _____ tempo de uso _____
uso atual: sim() não()
dose atual: _____ mg/dia e _____ mg/kg/dia
efeitos colaterais _____
- pulsoterapia com metilprednisolona
uso prévio: sim() não()
uso atual: sim() não()
número de pulsos: _____
data do último pulso: _____
- metotrexate
uso prévio: sim() não()
dose semanal: _____ dose total: _____
via de administração (VO,IM,SC): _____ tempo de uso: _____
uso atual: sim() não()
dose atual: _____ mg/dia e _____ mg/kg/dia
efeitos colaterais: _____
- antimalárico
cloroquina () hidroxicloroquina ()
uso prévio: sim() não()
dose total _____ tempo de uso _____
uso atual: sim() não()
dose atual: _____ mg/dia e _____ mg/kg/dia
efeitos colaterais _____
- ciclosporina
uso prévio: sim() não()
dose total _____ tempo de uso _____
uso atual: sim() não()
dose atual: _____ mg/dia e _____ mg/kg/dia
efeitos colaterais _____
- pulsoterapia com ciclofosfamida
nº pulsos (dose/indução) _____
nº pulsos (dose/manutenção) _____
dose total _____ tempo de uso _____
indicação _____
efeitos colaterais _____
data do último pulso _____
- gamaglobulina
uso prévio: sim() não()
uso atual: sim() não()
número de infusões: _____
data da última infusão: _____
- outras drogas:
dose diária: _____ dose total: _____
tempo de uso: _____
efeitos colaterais: _____

Original article

Gingival capillary changes and oral motor weakness in juvenile dermatomyositis

Cynthia Savioli¹, Clovis A. A. Silva^{2,3}, Gisele M. C. Fabri¹, Katia Kozu²,
Lucia M. A. Campos², Eloisa Bonfá³, Adriana M. E. Sallum² and
José T. T. de Siqueira¹

Abstract

Objective. We assessed the orofacial involvement in JDM, and evaluated the possible association of gingival and mandibular mobility alterations with demographic data, periodontal indices, clinical features, muscle enzyme levels, JDM scores and treatment.

Methods. Twenty-six JDM patients were studied and compared with 22 healthy controls. Orofacial evaluation included clinical features, dental and periodontal assessment, mandibular function and salivary flow.

Results. The mean current age was similar in patients with JDM and controls ($P > 0.05$). A unique gingival alteration characterized by erythema, capillary dilation and bush-loop formation was observed only in JDM patients (61 vs 0%, $P = 0.0001$). The frequencies of altered mandibular mobility and reduced mouth opening were significantly higher in patients with JDM vs controls (50 vs 14%, $P = 0.013$; 31 vs 0%, $P = 0.005$). Comparison of the patients with and without gingival alteration showed that the former had lower values of median of cemento-enamel junction (-0.26 vs -0.06 mm, $P = 0.013$) and higher gingival bleeding index (27.7 vs 14%, $P = 0.046$). This pattern of gingival alteration was not associated with periodontal disease [plaque index ($P = 0.332$) and dental attachment loss ($P = 0.482$)]. The medians for skin DAS and current dose of MTX were higher in JDM with gingival alteration (2.5 vs 0.5, $P = 0.029$; 28.7 vs 15, $P = 0.012$). A significant association of lower median manual muscle testing with a reduced ability to open the mouth was observed in patients with JDM than those without this alteration (79 vs 80, $P = 0.002$).

Conclusions. The unique gingival pattern associated with cutaneous disease activity, distinct from periodontal disease, suggests that gingiva is a possible target tissue for JDM. In addition, muscle weakness may be a relevant factor for mandibular mobility.

Key words: Oral health, Gingiva, Temporomandibular disorders, Juvenile dermatomyositis.

Introduction

JDM is a rare, multisystemic disease that is characterized by vasculitis and affects a variety of tissues such as skeletal muscle, skin, gastrointestinal tract, lungs, kidneys, eyes, heart [1–3] and testicles [4].

The masticatory system can also be affected in idiopathic inflammatory myopathies (IIM), but only few studies have focused on orofacial involvement in these diseases, including one in adults [5] and three case reports in children and adults [6–8]. However, no evidence of gingival systemic involvement was observed, whereas worse dental condition and oral hygiene were reported in adults with IIM that was mainly associated with hyposalivation, with normal mandibular mobility [5]. On the other hand, the few cases of oral mucous evaluation in patients with JDM described a peculiar gingival bushy loop formation [8] and telangiectasia [6]. All six patients had active disease, but the study design precluded a more extensive definition of the possible association with clinical and

¹Dentistry Division, ²Paediatric Rheumatology Unit and
³Rheumatology Division, Hospital das Clínicas, Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil.

Submitted 10 December 2009; revised version accepted 14 May 2010.

Correspondence to: José T. T. de Siqueira, Rua Maria Candida, 135.
Vila Guilherme São Paulo, –SP, CEP 02071-010, Brazil.
E-mail: jtts@uol.com.br

laboratory parameters. In addition, no data are provided about the evaluation of mandibular mobility in JDM.

Therefore, the aims of this study were to assess the global orofacial involvement in patients with JDM compared with controls, and to evaluate the possible association of gingival and mandibular mobility alterations with demographic data, periodontal indices, clinical features, muscle enzyme levels, JDM scores and treatment.

Patients and methods

We studied 26 patients with JDM who were regularly followed up at the Paediatric Rheumatology Unit of our university hospital. All patients fulfilled the Bohan and Peter criteria for the diagnosis of PM and DM [9]. The control group included 22 healthy children and adolescents who visited the Paediatric Dentistry Unit of the same hospital for the first time. Exclusion criteria were orthodontic appliances, cognitive alterations, smoking habit and alcohol use. The local ethical committee (Comissão de Ética e Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo) approved this study and written informed consent was obtained from participants or their legal guardians.

This study included an evaluation of demographic data (age at onset of JDM, current age, disease duration and sex), global orofacial evaluation, clinical features of JDM, JDM scores, muscle enzyme levels and treatment profiles. Brazilian socio-economic class was defined as previously reported [10], with Class C as the middle socio-economic class.

Global orofacial assessment was done by one calibrated dentist at study entry, who was blinded to the clinical features of JDM, JDM scores, muscle enzyme levels and treatment profile. The global orofacial assessment included five parameters: orofacial clinical features, dental condition, periodontal assessment, mandibular function and salivary flow rate.

The Equipe de Dor Orofacial – Hospital das Clínicas (EDOF-HC) protocol is a standardized orofacial pain and clinical questionnaire that evaluates the main complaint, general characteristics of pain and features of teeth, periodontium, and oral mucosal and temporomandibular abnormalities [11]. The dental condition was determined according to the international standardized epidemiological index or decayed, missing and filled teeth (DMF-T) index that considers the number of decayed, missing and filled primary and permanent teeth [12].

The periodontal evaluation was done by three standardized epidemiological indices: dental plaque index (PI) [13], gingival bleeding index (GBI) [14] and clinical dental attachment. Clinical dental attachment included three other parameters: probing pocket depth (PPD), cementoenamel junction (CEJ) and clinical attachment level (CAL), at six sites per tooth [15].

PI was used to evaluate the level of oral hygiene, which was calculated according to the number of dental surfaces stained by a dental plaque disclosing agent, multiplied by 100 and divided by the total number of surfaces [13]. GBI was used to evaluate gingival inflammation, and

was expressed as the number of bleeding surfaces after probing with a periodontal probe, which was then multiplied by 100 and divided by the total number of surfaces [14]. PPD was determined as the distance from the bottom of the pocket to the gingival margin. CEJ was measured as the distance from the gingival margin to the CEJ, identifying hyperplasia or recession. CAL was calculated as the sum of PPD and CEJ [15].

Signs and symptoms of temporomandibular disorders (TMDs) were recorded using the Helkimo's index [16], which was determined by the clinical dysfunction index (CDI) and the mandibular mobility index (MMI). CDI was used to evaluate five dysfunction clinical signs: jaw mobility, impaired temporomandibular joint (TMJ) function, jaw muscle pain, TMJ pain and pain on mandibular movements. MMI was used to evaluate the mandibular movements: maximum interincisal opening, right and left movements and protrusion. In addition, the Research Diagnostic Criteria for TMDs (RDC/TMD) Axis I [17], which establish the diagnostic criteria for TMDs, were also evaluated.

We assessed the unstimulated and stimulated whole-saliva flow rate. Samples were collected in the same hour, always in the same room under similar room temperatures. Collection time for each sample was 2 min. The saliva was collected from the floor of the mouth using two pieces of rolled cotton previously weighed within a tube in an analytical balance [18]. The volume of saliva was determined by weighing the tube with the rolled cotton before and after the collection. The stimulation of salivary flow was done using two drops of 2% citric acid and flow rates were expressed in millilitres per minute.

JDM clinical manifestations were assessed concomitantly to global orofacial assessment and included cutaneous lesions (heliotrope rash, Gottron's papules, vasculitis, calcinosis, ulcerative skin lesions or malar rash), articular involvement (arthralgia or arthritis), muscular involvement (muscle weakness according to the Medical Research Council criteria and muscle oedema), cardiopulmonary disease according to abnormalities on pulmonary function test or pulmonary multislice CT, or Doppler echocardiogram or all three (serositis, myocarditis, restrictive lung disease and pulmonary hypertension) and gastrointestinal involvement according to X-rays of the oesophagus, stomach and duodenum abnormalities or abdominal ultrasound (dysphagia or vasculitis).

JDM disease scores were assessed concomitantly to global orofacial assessment (same day) using various tools such as physician's global assessment (PGA) of disease activity, DAS [19, 20], Myositis Disease Activity Assessment Analogue Scales (MYOACTs) [21], Myositis Intention to Treat Activity Index (MITAX) [21], Childhood Myositis Assessment Scale (CMAS) [22] and Kendall Manual Muscle Testing (MMT; 0–10 scale), which tested eight muscle groups [23].

The serum muscle enzymes collected concomitantly to global orofacial assessment were creatine kinase (CK), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), aldolase and lactate dehydrogenase (LDH).

Data were collected for the frequency, current dose and cumulative doses of the drugs given [i.e. prednisone, chloroquine diphosphate, MTX, ciclosporin, intravenous immunoglobulin (IVIG) and intravenous cyclophosphamide (IVCYC)].

Statistical analysis

The Kolmogorov–Smirnov test was used to evaluate the distribution of all data. Results are presented as the median (interquartile range) or mean (s.d.) for continuous variables with asymmetric and normal distribution, respectively, and as number (%) for categorical variables. For continuous variables, data were compared with *t*-tests to evaluate differences between current age of patients with JDM and controls, and with the Mann–Whitney U-test to evaluate differences between patients with JDM and controls, and JDM subgroups according to the gingival and mandibular mobility alterations. For categorical variables, differences were assessed using Fisher's exact test. $P < 0.05$ was considered statistically significant. Bonferroni correction was used for multiple comparisons to adjust the significant level to $P < 0.0125$ and included four variables: gingival vasculopathy pattern, reduced opening of the mouth, skin DAS and MMT.

Results

Evaluation of patients with JDM and controls

Demographic data. The mean current age and frequency of female and socio-economic Class C were similar for patients with JDM and controls [11.8 (3.97) (5.5–18.5) vs 11.6 (2.85) (7.3–16.4) years, $P = 0.469$; 58 vs 45%, $P = 0.563$; 73 vs 86%, $P = 0.307$, respectively; Table 1].

Orofacial clinical features and dental condition. A unique gingival pattern (gingival vasculopathy pattern) characterized by capillary dilation, gingival erythema and bush-loop formation (Fig. 1) that extends over the upper or lower teeth, or both, was only clinically observed in patients with JDM but not in controls (61 vs 0%, $P = 0.0001$). This association remained significant after Bonferroni correction for multiple testing. Similarly, telangiectasias (small, dilated blood vessels near the surface) of the oral mucosal (Fig. 2) were also observed only in patients with JDM (23 vs 0%, $P = 0.023$), and five (83%) of the six patients concomitantly had an unusual gingival pattern. These telangiectasias were located on the mucosa of the bucca and the lower lip. A trend for a high frequency of orofacial complaints, mainly toothache in four patients, was observed in the patients than in the controls (19 vs 0%, $P = 0.053$). No significant differences were found between the frequencies of other orofacial features in JDM and controls, according to the EDOF-HC protocol. The evaluation of dental condition revealed that the median for DMF-T index was comparable in both the groups [2 (0–12) vs 1.5 (0–9), $P = 0.151$; Table 1].

Periodontal assessment. The median values for PI, GBI, PPD and CEJ were alike in both groups (89.4 vs 80.9%, $P = 0.323$; 21.7 vs 12.7%, $P = 0.141$; 1.83 vs 1.56 mm,

$P = 0.198$; -0.12 vs -0.10 mm, $P = 0.708$, respectively). A trend for higher CAL was observed in patients with JDM than in the controls (1.25 vs 1.04 mm, $P = 0.078$), although within the normal range (Table 1).

Mandibular function. The analysis of Helkimo's index revealed that the frequency of mandibular mobility alteration was significantly higher in the patient group (50 vs 14%, $P = 0.013$). Similarly, the patients showed significantly higher frequencies of reduced mouth opening (31 vs 0%, $P = 0.005$; Table 1). This association remained significant after Bonferroni correction for multiple testing.

The median for mouth opening was lower in patients with JDM than in controls [42 (19–60) vs 45 (40–51) mm, $P = 0.01$], whereas no differences were observed in left and right mandibular movement and protrusion [9 (4–12) vs 9 (7–13), $P = 0.089$; 8 (4–12) vs 9 (5–12), $P = 0.324$; 8 (4–11) vs 8 (4–12), $P = 0.812$, respectively]. The frequencies for mandibular CDI were similar between the patient and control groups (69 vs 59%, $P = 0.551$).

According to the RDC/TMD, 35% of patients with JDM fulfilled myofascial pain diagnostic criteria compared with 50% of controls ($P = 0.381$). Arthralgia was similar in both groups (31 vs 23%, $P = 0.745$; Table 1).

Salivary flow rate. The medians for unstimulated [0.59 (0.02–1.19) vs 0.73 (0.15–1.62) ml/min, $P = 0.159$] and stimulated [1.00 (0.24–2.82) vs 1.04 (0.32–1.91), $P = 0.501$] whole-saliva flow rate were similar in JDM and controls (Table 1).

Evaluation of patients with JDM according to the presence of gingival vasculopathy pattern

Patients with JDM were divided in two groups: the presence ($n = 16$) or absence of gingival vasculopathy pattern ($n = 10$).

Demographic data. The medians for current age [11.2 (5.9–18.5) vs 13 (5.5–17.9) years, $P = 0.544$], age at onset [5.6 (2.5–11.5) vs 6 (3–10) years, $P = 0.785$] and disease duration [4.6 (1.8–11.5) vs 5.9 (0.5–11.1) years, $P = 0.585$] were similar in both groups. Similarly, the percentages of females and socio-economic Class C were alike in both groups (56 vs 60%, $P = 1.0$; 81 vs 60%, $P = 0.369$; Table 2).

Periodontal assessment. The median for GBI of JDM patients was higher in those with gingival vasculopathy pattern (27.7 vs 14%, $P = 0.046$) and lower values of median for CEJ than patients without this pattern (-0.26 vs -0.06 mm, $P = 0.013$). The PI, PPD and CAL were not statistically significant between both groups (100 vs 77.8%, $P = 0.332$; 1.91 vs 1.74 mm, $P = 0.292$; 1.23 vs 1.25 mm, $P = 0.482$, respectively).

JDM scores and clinical features. The analysis of cutaneous disease activity according to the DAS score for skin showed that the median for this score was significantly higher in patients with gingival vasculopathy pattern than

TABLE 1 Global orofacial evaluation in JDM patients and controls

Variables	Reference values	JDM (<i>n</i> = 26)	Controls (<i>n</i> = 22)	<i>P</i> -value
Demographic data				
Current age, mean (s.d.), years		11.8 (3.97)	11.6 (2.85)	0.469*
Gender, female, <i>n</i> (%)		15 (58)	10 (45)	0.563**
Socio-economic Class C, <i>n</i> (%)		19 (73)	19 (86)	0.307**
Orofacial clinical features				
Gingival vasculopathy pattern, <i>n</i> (%)		16 (61)	0 (0)	0.0001**
Oral mucosa telangiectasia, <i>n</i> (%)		6 (23)	0 (0)	0.023**
Orofacial complaints, <i>n</i> (%)		5 (19)	0 (0)	0.053**
Dental condition				
DMF-T		2 (6)	1.5 (3)	0.151***
Decayed		0 (2)	0 (2)	0.991***
Missing		0 (0)	0 (0)	0.929***
Filled		0 (2)	0 (1)	0.281***
Periodontal assessment				
PI, %	(0–100)	89.4 (37)	80.9 (51)	0.323***
GBI, %	(0–100)	21.7 (35)	12.7 (19)	0.141***
PPD, mm	<3	1.83 (0.64)	1.56 (0.42)	0.198***
CEJ, mm	0	−0.12 (0.36)	−0.10 (0.30)	0.708***
CAL, mm	<3	1.25 (0.49)	1.04 (0.41)	0.078***
Mandibular function				
Helkimo				
Altered MMI, <i>n</i> (%)		13 (50)	3 (14)	0.013**
Reduced MO, <i>n</i> (%)	<40 mm	8 (31)	0 (0)	0.005**
RDC/TMD				
Myofacial pain, <i>n</i> (%)		9 (35)	11 (50)	0.381**
Arthralgia, <i>n</i> (%)		8 (31)	5 (23)	0.745**
Salivary flow rates				
Unstimulated, ml/min	0.1	0.59 (0.37)	0.73 (0.39)	0.159***
Stimulated, ml/min	0.5	1.00 (0.75)	1.04 (0.75)	0.50***

Values expressed in median (interquartile range). **t*-test. **Fisher's exact test. ***Mann–Whitney U-test. MO: mouth opening; *n*: number of patients and controls.

FIG. 1 The gingival vasculopathy pattern characterized by capillary dilation (A arrow), gingival erythema (B arrow) and bush loop formation (C arrow). **FIG. 2** Telangiectasia (A arrow) in lower lip in a patient with JDM.

those without this alteration [2.5 (0–9) vs 0.5 (0–2), *P* = 0.029]. This association did not remain significant after Bonferroni correction for multiple testing. No differences were observed in the medians for PGA, total DAS,

MYOACT cutaneous (MYOACT-C), MYOACT skeletal (MYOACT-S), MITAX, CMAS and MMT scores. The frequencies of clinical features were also alike in both the groups (Table 2).

TABLE 2 Global orofacial evaluation, clinical features, JDM scores, muscle enzyme levels and treatment in JDM patients according to presence of gingival vasculopathy pattern

Variables	Reference value	Presence of gingival vasculopathy pattern (n = 16)	Absence of gingival vasculopathy pattern (n = 10)	P-value
Demographic data				
Current age, mean (s.d.), years		11.2 (4.9)	13 (9.1)	0.544*
Gender, females, n (%)		9 (56)	6 (60)	1.0**
Socio-economic Class C, n (%)		13 (81)	6 (60)	0.369**
Age at onset, years		5.6 (5.3)	6 (5.4)	0.785*
Disease duration, years		4.6 (4.6)	5.9 (7)	0.585*
Periodontal assessment				
PI, %	(0–100)	100 (35.5)	77.8 (40.41)	0.332*
GBI, %	(0–100)	27.7 (33.1)	14 (30.4)	0.046*
PPD, mm	<3	1.91 (0.77)	1.74 (0.56)	0.292*
CEJ, mm	0	−0.26 (0.39)	−0.06 (0.08)	0.013*
CAL, mm	<3	1.23 (0.49)	1.25 (0.40)	0.482*
JDM scores				
PGA	(0–10)	2.5 (5)	1 (4)	0.404*
DAS	(0–20)	4 (5)	2 (4)	0.106*
Skin DAS	(0–9)	2.5 (4)	0.5 (1)	0.029*
MYOACT-C	(0–10)	3 (4)	1 (3)	0.281*
MYOACT-S	(0–10)	0 (3)	0 (1)	0.521*
MITAX	(0–63)	2 (4)	0 (2)	0.129*
CMAS	(0–52)	52 (4)	52 (2)	0.487*
MMT	(0–80)	80 (0)	80 (0)	0.605*
JDM clinical features				
Cutaneous, n (%)		12 (75)	6 (60)	0.073**
Muscular, n (%)		3 (19)	2 (20)	1.0**
Articular, n (%)		0 (0)	1 (10)	0.382**
Cardiopulmonary, n (%)		0 (0)	0 (0)	1.0**
Gastrointestinal, n (%)		1 (6)	0 (0)	1.0**
Muscular enzymes				
CK, IU/l	(39–308)	75	136.5	0.030*
Elevated levels		1 (6%)	1 (10%)	1.0**
AST, IU/l	(<41)	35	39	0.232*
Elevated levels, n (%)		3 (19)	4 (40)	0.369**
ALT, IU/l	(<37)	30	28.5	0.617*
Elevated levels, n (%)		3 (19)	3 (30)	0.644**
Aldolase, IU/l	(<7, 6)	5.7	6.35	0.470*
Elevated levels, n (%)		3 (19)	3 (30)	0.644**
LDH, IU/l	(240–480)	199	216	0.912*
Elevated levels, n (%)		5 (31)	3 (30)	1.0**
Treatment				
Prednisone				
Current use, n (%), mg		9 (56)	2 (20)	0.109**
Current dose, mg		15 (19.8)	20	0.722*
Cumulative dose, g		14.7 (16.05)	14.16 (6.20)	0.743*
MTX				
Current use, n (%), mg		8 (50)	4 (40)	0.701**
Current dose, mg		28.7 (12.5)	15 (8.8)	0.012*
Cumulative dose, g		2.8 (3.65)	2.5 (2.47)	1.0*
Ciclosporin				
Current use, n (%)		3 (19)	0 (0)	0.261*

Values are expressed as median (interquartile range). *Mann–Whitney U-test. **Fisher's exact test.

Muscle enzyme levels. The median for CK was significantly lower in patients with JDM, who had gingival vasculopathy pattern than those without this alteration, although within the normal range [75 (33–478) vs

136.5 (80–6.621) IU/l, $P=0.003$]. No statistical differences were observed in the medians of the muscle enzyme levels in both groups: AST [35 (22–123) vs 39 (30–70) IU/l, $P=0.232$], ALT [30 (13–122) vs

28.5 (20–146) IU/l, $P=0.617$], aldolase [5.7 (3.4–10.8) vs 6.35 (4.6–68.3) IU/l, $P=0.470$] and LDH [199 (161–1.234) vs 216 (151–562) IU/l, $P=0.912$] (Table 2).

Treatment profile. No differences were observed in current use, current and cumulative doses of prednisone. The 19% frequency of the gingival abnormalities in patients using ciclosporin vs those who were not taking this drug did not reach statistical significance ($P=0.261$; Table 2). The median for the current dose of MTX was significantly higher in the patients with gingival vasculopathy pattern [28.7 (17.7–50) vs 15 (10–20) mg, $P=0.012$]. The frequencies of the current use of chloroquine diphosphate were not statistically significantly different between the groups (44 vs 10%, $P=0.09$) and none of them was under IVIG or IVCYC treatments.

Evaluation of JDM patients according to the presence of reduced mouth opening

Patients with JDM were divided in two groups according to the presence of reduced mandibular mobility (<40 mm): reduced mouth opening ($n=8$) and normal mouth opening ($n=18$).

Demographic data. The frequency of females was significantly lower in patients with JDM with the reduced ability to open the mouth vs normal ability to open (25 vs 72%, $P=0.038$). The medians for current age [11.2 (5.5–17.7) vs 11.6 (7.1–18.5) years, $P=0.559$], age at onset [6 (4–9.6) vs 5.6 (2.5–11) years, $P=0.580$], disease duration [2.7 (0.5–10.1) vs 5.1 (1.9–11.5) years, $P=0.197$] and the frequency of socio-economic Class C (87 vs 61%, $P=0.364$) were similar in both groups (Table 3).

JDM scores and JDM clinical features. The median for MMT was significantly lower in JDM patients with the reduced ability to open the mouth vs normal ability to open [79 (37–80) vs 80 (80–80), $P=0.002$] and remained significant after Bonferroni correction for multiple testing. The median for MITAX was significantly higher in the same category of patients [3.5 (0–18) vs 0.5 (0–7), $P=0.036$] with a trend for high DAS [5.5 (0–18) vs 2.5 (0–8), $P=0.098$]. The medians for PGA, MYOACT-C, MYOACT-S and CMAS were similar for the two groups. No differences were observed in the frequencies of clinical findings in both groups (Table 3).

Muscle enzyme levels. The medians for muscle enzyme levels for CK [83.5 (70–224) vs 101 (33–6621) IU/l, $P=0.861$], AST [35.5 (26–123) vs 34 (22–72) IU/l, $P=0.579$], ALT [30.5 (24–122) vs 29 (13–146) IU/l, $P=0.244$], aldolase [7.1 (5–14.6) vs 5.8 (3.4–68.3) IU/l, $P=0.232$] and LDH [250 (151–562) vs 199 (161–1234) IU/l, $P=0.244$] were similar in JDM patients with reduced mouth opening than normal mouth opening. Similarly, the frequencies of elevated muscle enzyme levels were alike in both the groups (Table 3).

Treatment profiles. No differences were observed in current use, current and cumulative doses of prednisone and MTX. The frequency of current use of ciclosporin was

significantly higher in patients who had reduced ability to open the mouth than the controls (37 vs 0%, $P=0.023$; Table 3). The frequency of current use of chloroquine diphosphate was alike in both groups (37 vs 28%, $P=0.667$).

Discussion

To our knowledge, this is the first systematic global orofacial evaluation of patients with JDM, which extends previous observation of unique gingival abnormality and reduced mandibular mobility in JDM. The advantage of our study design was the systematic periodontal evaluation using an established criteria and the inclusion of a healthy control group. Gingivitis and periodontitis are very common in the general population [24] and the definition of a unique pattern requires the exclusion of this condition. In addition, the selection of non-smokers is relevant because smoking is known to be a significant risk indicator for worse oral health outcomes [25].

Moreover, the comparison of socio-economic class and age allowed for a precise evaluation, as these factors directly affect the buccal status [24, 26, 27]. The DMF-T values observed in patients with JDM and controls were higher than that recommended by the World Health Organization in 2010 [28], but was comparable in both the groups. Additionally, our patient group had normal saliva flow rates compared with adults with Mandibular Mobility Index (MMI) in whom hyposalivation was the main cause for oral infections [5].

The gingival pattern observed in JDM patients confirms and extends previous observations (a unique pattern characterized by gingival erythema, capillary dilation and bush-loop formation [6, 8]), but were not present in healthy controls. One limitation of this study was that the assessors were not blinded to gingival abnormalities. Moreover, changes to the gingival capillary could be part of the vasculopathy associated with JDM, as this pattern was not observed in our population with JIA [29] and juvenile SLE (JSLE) [30]. Notably, the overall gingival abnormalities were probably not associated with treatment of ciclosporin, but we cannot exclude that this drug may have contributed exclusively to the gingival enlargement—a known complication of this therapy [31]. Oral telangiectasia was also reported in adults with IMM [5], mainly on the mucosa of the lower lip, as also observed in our study.

The unique gingival pattern in patients with JDM was not linked to poor oral hygiene or dental attachment loss in spite of hyperplasia and gingival bleeding. This finding excludes local gingival disease [32], such as gingivitis and periodontitis, as the direct cause of these gingival alterations leading to the hypothesis of a disease-triggering effect reinforced by the association with cutaneous disease activity and higher current dose of MTX. Adverse effects of this drug in the oral cavity, such as oral ulcers and infections (e.g. oral candidiasis) were not clinically observed in our patients [33, 34]. Oral candidiasis has distinct features from the pattern described here, with a

TABLE 3 Demographic data, clinical features, JDM scores, muscle enzyme levels and treatment in JDM patients according to the presence of reduced mouth opening

Variables	Reference Value	Reduced mouth opening (n = 8)	Normal mouth opening (n = 18)	P-value
Demographic data				
Current age, mean (s.d.), years		11.2 (7.8)	11.6 (6.7)	0.559*
Gender, female, n (%)		2 (25)	13 (72)	0.038**
Socio-economic Class C, n (%)		7 (87)	11 (61)	0.364**
Age at onset, years		6 (3.5)	5.6 (5.5)	0.580*
Duration disease, years		2.7 (6.6)	5.1 (3.9)	0.197*
JDM scores				
PGA	(0–10)	4 (6)	1 (4)	0.156*
DAS	(0–20)	5.5 (10)	2.5 (3)	0.098*
MYOACT-C	(0–10)	3 (4)	1 (3)	0.281*
MYOACT-S	(0–10)	0 (3)	0 (1)	0.521*
MITAX	(0–63)	3.5 (9)	0.5 (2)	0.036*
CMAS	(0–52)	49.5 (12)	52 (2)	0.111*
MMT	(0–80)	79 (11)	80	0.002*
JDM clinical features				
Cutaneous, n (%)		7 (87)	11 (61)	0.360**
Muscular, n (%)		3 (37)	2 (11)	0.280**
Articular, n (%)		0 (0)	1 (5)	1.0**
Cardiopulmonary, n (%)		0 (0)	0 (0)	1.0**
Gastrointestinal, n (%)		1 (12)	0 (0)	0.307**
Muscular enzymes				
CK, IU/l	(39–308)	83.5	101	0.861*
Elevated levels, n (%)		0 (0)	2 (11.1)	1.0**
AST, IU/l	(<41)	35.5	34	0.579*
Elevated levels, n (%)		3 (37.5)	4 (22.2)	0.646**
ALT, IU/l	(<37)	30.5	29	0.244*
Elevated levels, n (%)		3 (37.5)	3 (16.6)	0.331**
Aldolase, IU/l	(<7.6)	7.1	5.8	0.232*
Elevated levels, n (%)		3 (37.5)	3 (16.6)	0.331**
LDH, IU/l	(240–480)	250	199	0.244*
Elevated levels, n (%)		4 (50)	4 (22.2)	0.197**
Treatment				
Prednisone				
Current use, mg, n (%)		5 (62)	6 (33)	0.218**
Current dose, mg		20 (22.3)	12.5 (18.9)	0.521*
Cumulative dose, g		13.7 (14.9)	15.4 (14)	0.951*
MTX				
Current use, mg, n (%)		5 (62)	7 (39)	0.400**
Current dose, mg		27.5 (12.5)	20 (25)	0.414*
Cumulative dose, g		3.1 (2.8)	2.1 (3.2)	0.724*
Ciclosporin				
Current use, n (%)		3 (37)	0 (0)	0.023**

Values are expressed as median (interquartile range). *Mann–Whitney U-test; **Fisher's exact test.

characteristic white lesion that can be wiped off the mucosa with gauze [35].

The possible association of this vessel pattern with peri-ungual capillary changes in JDM has been reported [6, 8] and deserves further investigation because nail-fold capillaroscopy changes seem to be associated with persistent involvement of the skin [36]. The lack of association with muscular activity confirms previous observation of dissimilar pathophysiological mechanisms in skin compared with muscles [36].

Another aspect observed in our study was the reduction of mandibular mobility, specifically the ability to open the mouth in patients with active JDM, reinforcing the possibility that this finding is an additional manifestation of JDM in the masticatory system and a consequence of muscle weakness. Mandibular mobility alteration was also observed in our patients with JIA due to TMJ involvement [29] and in JSLE patients [30].

In conclusion, the gingival vasculopathy pattern associated with hyperplasia and gingival bleeding, distinct

from periodontal disease and associated with cutaneous disease activity, suggests that gingiva is a possible target tissue for JDM. In addition, muscle weakness may be a relevant factor for reduced mandibular movement in active disease.

Rheumatology key messages

- Gingiva is a possible target tissue for JDM associated with cutaneous disease activity.
- Muscle weakness may contribute to reduced mandibular movement in JDM.

Acknowledgements

Funding: This study was supported by Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP (grant #08/58238-4), by Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPQ (grants #301411/2009-3 to E.B. and #300248/2008-3 to C.A.A.S.) and Federico Foundation grants to C.A.A.S. and E.B.

Disclosure statement: The authors have declared no conflicts of interest.

References

- Feldman BM, Rider LG, Reed AM, Pachman LM. Juvenile dermatomyositis and other idiopathic inflammatory myopathies of childhood. *Lancet* 2008;371:2201–12.
- Gonçalves FG, Chimelli L, Sallum AM, Marie SK, Kiss MH, Feriani VP. Immunohistological analysis of CD59 and membrane attack complex of complement in muscle in juvenile dermatomyositis. *J Rheumatol* 2002;29:1301–7.
- Santiago RA, Silva CA, Caparbo VF, Sallum AM, Pereira RM. Bone mineral apparent density in juvenile dermatomyositis: the role of lean body mass and glucocorticoid use. *Scand J Rheumatol* 2008;37:40–7.
- Sallum AM, Kiss MH, Silva CA *et al.* MHC class I and II expression in juvenile dermatomyositis skeletal muscle. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:519–26.
- Márton K, Hermann P, Dankó K, Fejérdy P, Madléna M, Nagy G. Evaluation of oral manifestations and masticatory force in patients with polymyositis and dermatomyositis. *J Oral Pathol Med* 2005;34:164–9.
- Ghali FE, Stein LD, Fine JD, Burkes J, McCauliffe DP. Gingival telangiectases, an underappreciated physical sign of juvenile dermatomyositis. *Arch Dermatol* 1999;135:1370–4.
- Dourmishev LA, Dourmishev AL, Schwartz RA. Dermatomyositis: an association of gingival telangiectases and anti Jo-1 antibody in adults. *Acta Dermatovenereol Alp Panonica Adriat* 2007;16:67–72.
- Rider LG, Atkinson JC. Images and clinical medicine: gingival and periungual vasculopathy of juvenile dermatomyositis. *N Engl J Med* 2009;360:e21.
- Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 1975;292:344–7.
- Almeida PM, Wickerhauser H. Criteria of ABA (Brazilian Association of Advertisers) and ABIPEME (Brazilian Association of Market Research Institutes). São Paulo, Brazil, 1991:1–29.
- Siqueira JTT, Teixeira MJ. Orofacial Pain: Diagnosis, Treatment and Quality of Life. Curitiba, Brazil: Maio, 2001.
- World Health Organization. Oral health surveys: basic methods. 4th edition. Geneva, 1997.
- Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J* 1975;25:229–35.
- O'Leary TJ. The periodontal screening examination. *J Periodontol* 1967;38:617–4.
- American Academy of Periodontology. Periodontol record. *Ann Periodontol* 1999;4:1–6.
- Helkimo H. Studies on function and dysfunction of the masticatory system II. Index for anamnestic dysfunction and occlusal state. *Swed Dent J* 1974;67:101–19.
- Dworkin SF, LeResche L. Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: review, criteria, examinations and specifications, critique. *J Craniomand Disord* 1992;6:301–55.
- Bagheri H, Picault P, Schimit L, Houin G, Berlan M, Montastruc JL. Pharmacokinetic study of yohimbine and its pharmacodynamic effects on salivary secretion in patients treated with tricyclic antidepressants. *Br J Clin Pharmacol* 1994;37:93–6.
- 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;49:7–15.
- Rider LG, Feldman BA, Perez MD *et al.* Development of validated disease activity and damage indices for the juvenile idiopathic inflammatory myopathies: I. Physician, parent and patient global assessments. *Arthritis Rheum* 1997;40:1976–83.
- Isenberg DA, Allen E, Farewell V *et al.* International Myositis and Clinical Studies Group (IMACS) International consensus outcome measures for patients with idiopathic inflammatory myopathies. Development and initial validation of myositis activity and damage indices in patients with adult onset disease. *Rheumatology* 2004;43:49–54.
- Lovell DJ, Lindslev CB, Rennebohm RM *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.
- Legg AT, Merrill JB. Physical therapy in infantile paralysis. In: Mock HE, Pemberton R, Caulter J, eds. Principles and practices of physical therapy. Hagerstown, MD: WF Prior, 1932:45–71.
- Hugoson A, Koch G, Rylander H. Prevalence and distribution of gingivitis-periodontitis in children and adolescents. Epidemiological data as a base for risk group selection. *Swed Dent J* 1981;5:91–103.
- Johnson GK, Guthmiller JM. The impact of cigarette smoking on periodontal disease and treatment. *Periodontology* 2000. 2007;44:178–194.

- 26 Peres KG, Peres MA, Araujo CL, Menezes AM, Hallal PC. Social and dental status along the life course and oral health impacts in adolescents: a population-based birth cohort. *Health Qual Life Outcomes* 2009;7:95.
- 27 Downer MC. Changing trends in dental caries experience in Great Britain. *Adv Dent Res* 1993;7:19–24.
- 28 Hobdell MH, Myburgh NG, Kelman M, Hausen H. Setting global goals for oral health for the year 2010. *Int Dent J* 2000;50:245–9.
- 29 Savioli C, Silva CA, Ching LH, Campos LM, Prado EF, Siqueira JT. Dental and facial characteristics in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo* 2004;59:93–8.
- 30 Fernandes EG, Savioli C, Siqueira JT, Silva CA. Oral health and the masticatory system in juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007;16:713–9.
- 31 Shiboski CH, Krishnan S, Besten PD *et al.* Gingival enlargement in pediatric organ transplant recipients in relation to tacrolimus-based immunosuppressive regimens. *Pediatr Dent* 2009;31:38–46.
- 32 Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol* 1999;4:1–6.
- 33 Pastor-Nieto MA, Kilmurray LG, López-Chumillas A *et al.* [Methotrexate-associated lymphoproliferative disorder presenting as oral ulcers in a patient with rheumatoid arthritis]. *Actas Dermosifiliogr* 2009;100:142–6.
- 34 Kalantzis A, Marshman Z, Falconer DT, Morgan PR, Odell EW. Oral effects of low-dose methotrexate treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;100:52–62.
- 35 Scully C, Felix DH. Oral Medicine—update for the dental practitioner: oral white patches. *Br Dent J* 2005;199:565–72.
- 36 Christen-Zaech S, Seshadri R, Sundberg J, Paller AS, Pachman LM. Persistent association of nailfold capillaroscopy changes and skin involvement over thirty-six months with duration of untreated disease in patients with juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2008;2:571–6.

8 REFERÊNCIAS

-
1. 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.
 2. Sallum AM, Kiss MH, Sachetti S, Resende MB, Moutinho KC, Carvalho M S, Silva CA, Marie SK. Juvenile dermatomyositis: clinical, laboratorial, histological, therapeutical and evolutive parameters of 35 patients. *Arq Neuropsiquiatr.* 2002;60:889-99.
 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 juvenile dermatomyositis, 1995-1998: results from the National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases Registry. *Arthritis Rheum.* 2003;49(3):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. *Curr Opin Rheumatol.* 2006;18:503 – 06.
 6. Kim S, El-Hallak M, Dedeoglu F, Zurakowski D, Fuhlbrigge RC, Sundel RP. Complete and sustained remission of juvenile dermatomyositis resulting from aggressive treatment. *Arthritis Rheum.* 2009;60:1825-30.
 7. 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.
8. Quain RD, Werth VP. Management of cutaneous dermatomyositis: current therapeutic options. *Am J ClinDermatol*.2006;7:341-51.
 9. Riley P, Maillard SM, Wedderburn LR, Woo P, Murray KJ, Pilkington CA. Intravenous cyclophosphamide pulse therapy in juvenile dermatomyositis: a review of efficacy and safety. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43:491 – 96.
 10. Levine TD. Rituximab in the treatment of dermatomyositis: an open – label pilot study. *Arthritis Rheum*. 2005;52:601- 07.
 11. 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.
 12. Ardoin SP, Schanberg LE, Sandborg C, Yow E, Barnhart HX, Mieszkalski KL *et al*. Laboratory markers of cardiovascular risk in pediatric SLE: the APPLE baseline cohort. *Lupus*. 2010;19:1315-25.
 13. Sarkissian T, Beyenne J, Feldman B, Adell K, Silverman E: The complex nature of the interaction between disease activity and therapy on the lipid profile in patients with pediatric systemic lupus erythematosus. *ArthritisRheum*. 2006;54:1283-90.
 14. Schimmer BP, Parker KL. Hormônio adreno-corticotrófico; esteróidesadrenocorticais e seus análogos sintéticos; inibidores da síntese das ações dos hormônios adrenocorticais. In: Goodman & Gilman. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 9a ed., São Paulo, Ed McGraw-Hill Interamericana, 1996, p.1082-102.
 15. 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(2):70-86.
-

-
16. 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.
 17. Verma S, Singh S, Bhalla AK, Khullar M.: Study of subcutaneous fat in children with juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* 2006; 55: 564 – 8.
 18. Hahn BH, Grossman J et al. The pathogenesis of atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases: roles of inflammation and dyslipidemia. *J Autoimmun.* 2007;28:69-75.
 19. Eckel RH. Lipoprotein lipase. A multifunctional enzyme relevant to common metabolic diseases. *N Engl J Med.* 1989;320:1060-8.
 20. Goldberg IJ. Lipoprotein lipase and lipolysis: central roles in lipoprotein metabolism and atherogenesis. *J. Lipid Res.* 1996;37: 693 – 707.
 21. Reichlin M, Fesmire J, Quintero – Del –Rio AI, Wolfson- Reichlin M. Autoantibodies to lipoprotein lipase and dyslipidemia in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2002; 46:2957 – 63.
 22. Koderá M, Hayakawa I, Komura K, Yanaba K, Hasegawa M, Takehara K, Sato S. Anti-lipoprotein lipase antibody in systemic sclerosis: an association with elevated serum triglyceride concentrations. *J Rheumatol.* 2005;32:629 – 36.
 23. do Prado R, D'Almeida VM, Guerra-Shinohara E, Galdieri LC, Terreri MT, Hilário MO. Increased concentration of plasma homocysteine in children with systemic lupus erythematosus. *ClinExpRheumatol.* 2006;24:594-8
 24. Hayata ALS, Borba EF, Bonfá E, Kochen JAL, Goldenstein-Schainberg C: The frequency of high/moderate lipoprotein risk factor for coronary artery disease is significant in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2005;14:613-17.
-

-
25. Posadas-Romero C, Torres-Tamayo M, Zamora-González J, Aguilar-Herrera BE, Posadas-Sánchez R, Cardoso-Saldaña G, Ladrón de Guevara. High insulin levels and increased low-density lipoprotein oxidizability in pediatric patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2004;5:160-5.
 26. Borba EF, Bonfá E. Longterm beneficial effect of chloroquinediphosphate on lipoprotein profile in lupus patients with and without steroid therapy. *J Rheumatol.* 2001;28:780 -5.
 27. Zanette CA, Machado SH, Brenol JCT, Xavier RM. Síndrome metabólica e artrite idiopática juvenil. *Rev Bras Reumatol.* 2010;50:190-204.
 28. Marangoni RG, Hayata AL, Borba EF, Azevedo PM, Bonfá E, Goldenstein-Schainberg C. Decreased high-density lipoprotein cholesterol levels in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *CLINICS.* 2011;66:1549-1552
 29. 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.
 30. 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
 31. 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.
-

-
32. 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.
 33. 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.
 34. da Silva RCQ, Miranda WL, Chacra RA, Dib AS. Metabolic syndrome and insulinresistance in normal glucose tolerantbrazilian adolescents with familyhistory of type 2 diabetes. *Diabetes care.* 2005;28:716-18.
 35. 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.
 36. Fossati P, Prencipe L. Serum triglycerides determined colorimetrically with an enzyme that produces hydrogen peroxide. *Clin Chem.* 1982;28:2077 – 80.
 37. Warnick GR, Cheung MC, Albers JJ. Comparison of current methods for high – density lipoprotein cholesterol quantification. *Clin Chem.* 1979;25:596 – 604.
 38. Friedewald WT, LevyRI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low - density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972;18: 499 – 02.
 39. De Carvalho Jf, Borba Ef, Viana Vs, Bueno C, Leon Ep, Bonfá E: Anti-lipoprotein lipase antibodies: a new player in the complex atherosclerotic process in systemic lupus erythematosus? *Arthritis Rheum.* 2004;50:3610-5
 40. Pergher R N Q, Melo ED, Halpern A, Mancini MC. O diagnóstico de síndrome metabólica é aplicável às crianças? *J.Pediatr.* 2010;86:101-08.
-

-
41. Kroll M, Otis J, Kagen L. Serum enzyme, myoglobin and muscle strength relationships in polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol.* 1986;13(2):349-55.
 42. Borba EF, Carvalho JF, Bonfá E. Mechanisms of dyslipoproteinemias in systemic lupus erythematosus. *ClinDevImmunol.* 2006;13:203-8.
 43. Targoff IN. Idiopathic inflammatory myopathy: autoantibody update. *CurrRheumatol Rep.* 2002;4:434-41.
 44. Ballantyne CM, Podet EJ, Patsch WP, *et al.*: Effects of cyclosporine therapy on plasma lipoprotein levels. *JAMA* 1989;262:53-6.
 45. Marcén R, Chahin J, Alarcón A, Bravo J: Conversion from cyclosporine microemulsion to tacrolimus in stable kidney transplant patients with hypercholesterolemia is related to an improvement in cardiovascular risk profile: a prospective study. *Transplant Proc* 2006;38:2427-30.
 46. Miller LW: Cardiovascular toxicities of immunosuppressive agents. *Am J Transplant* 2002;2:807-18.
 47. Carreau V, Girardet JP, Bruckert E. Long-term follow-up of statin treatment in a cohort of children with familial hypercholesterolemia: efficacy and tolerability. *PaediatrDrugs.* 2011;13:267-75
 48. Schanberg LE, Sandborg C, Barnhart HX, Ardoin SP, Yow E, Evans GW, Mieszkalski KL, Ilowite NT, Eberhard A, Imundo LF, Kimura Y, von Scheven E, Silverman E, Bowyer SL, Punaro M, Singer NG, Sherry DD, McCurdy D, Klein-Gitelman M, Wallace C, Silver R, Wagner-Weiner L, Higgins GC, Brunner HI, Jung L, Soep JB, Reed AM, Provenzale J, Thompson SD; Atherosclerosis Prevention in Pediatric Lupus Erythematosus Investigators. Use of atorvastatin in systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Arthritis Rheum.* 2012;64:285-96.
-