

Universidade Federal de Minas Gerais
Faculdade de Odontologia

RAFAEL JORDÃO STORINO VAZ MONTEIRO

**Avaliação da condição periodontal em indivíduos portadores de
miastenia gravis**

Belo Horizonte

2016

RAFAEL JORDÃO STORINO VAZ MONTEIRO

Avaliação da condição periodontal em indivíduos portadores de miastenia gravis

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Odontologia.

Área de concentração: Periodontia.

Linha de pesquisa: Epidemiologia e controle das doenças bucais.

Orientador: Luis Otávio de Miranda Cota

Co-orientador: Antônio Lúcio Teixeira Júnior

Belo Horizonte

28 de julho de 2016

FICHA CATALOGRÁFICA

M775a
2016
T Monteiro, Rafael Jordão Storino Vaz
Avaliação da condição periodontal em indivíduos portadores de miastenia gravis / Rafael Jordão Storino Vaz Monteiro. – 2016.
85 f.: il.

Orientador (a): Luis Otávio de Miranda Cota
Coorientador (a): Antônio Lúcio Teixeira Júnior

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Odontologia.

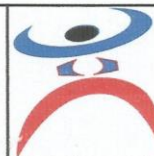
1. Doenças autoimunes. 2. Doenças periodontais. 3. Miastenia gravis. 4. Periodontite. I. Cota, Luis Otávio de Miranda. II. Teixeira Júnior, Antônio Lúcio. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Odontologia. IV. Título.

BLACK D047



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA



FOLHA DE APROVAÇÃO

Avaliação de parâmetros clínicos e medidas de autorrelato periodontais em indivíduos portadores de miastenia gravis

RAFAEL JORDÃO STORINO VAZ MONTEIRO

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em ODONTOLOGIA, como requisito para obtenção do grau de Mestre em ODONTOLOGIA, área de concentração PERIODONTIA.

Aprovada em 28 de julho de 2016, pela banca constituída pelos membros:

Prof(a). Luis Otavio de Miranda Cota - Orientador
UFMG

Prof(a). Eugênio José Pereira Lages
PUC Minas

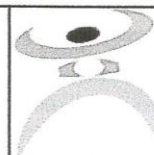
Prof(a). Renata Magalhães Cyrino
UFMG

Belo Horizonte, 29 de julho de 2016.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA



ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DO ALUNO RAFAEL JORDÃO STORINO VAZ MONTEIRO

Aos 28 dias de julho de 2016, às 14:00 horas, na sala 3403 da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais, reuniu-se a Comissão Examinadora composta pelos professores Luis Otávio de Miranda Cota (Orientador) – FO/UFGM, Eugênio José Pereira Lages – PUCMG e Renata Magalhães Cyrino – UFGM, para julgamento da dissertação intitulada: **Avaliação de parâmetros clínicos e medidas de autorrelato periodontais em indivíduos portadores de miastenia gravis**. O Presidente, Prof. Luis Otávio de Miranda Cota, abriu os trabalhos e apresentou a Comissão Examinadora. Após a exposição oral do trabalho pelo aluno e arguição pelos membros da Comissão Examinadora, o candidato foi considerado:

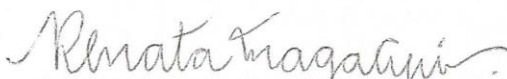
☒ Aprovado

☐ Reprovado

Finalizados os trabalhos, lavrou-se a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos demais membros da Comissão. Belo Horizonte, 28 de julho de 2016.


Prof(a). Luis Otávio de Miranda Cota


Prof(a). Eugênio José Pereira Lages


Prof(a). Renata Magalhães Cyrino

Dedicatória

Dedico este trabalho aos meus pais, **Leonardo Storino** e **Jaqueline Jordão**, por terem sido os grandes incentivadores dos meus estudos, além de grandes exemplos de determinação, honestidade e foco, para que eu pudesse caminhar na retidão.

Ao meu irmão, **Ricardo Storino**, companheiro de uma vida inteira.

À minha namorada, **Ana Paula Melo**, que desde que entrou em minha vida, sempre agregou valores, sem nunca subtrair nem esperar nada em troca.

Agradecimentos especiais

Ao professor **Dr. Luis Otávio de Miranda Cota**, meu orientador e profissional que aprendi a admirar, por ter me proporcionado a oportunidade de me aprofundar e me apaixonar pela periodontia e pela área acadêmica, através do seu ponto de vista amplo e brilhante. Muito obrigado por apostar sua confiança em mim.

Ao professor **Dr. Antônio Lúcio Teixeira Júnior**, meu co-orientador, que nos ofereceu a real oportunidade de realizar esta pesquisa no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. Foi um grande presente contar com sua orientação acadêmica.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Periodontia da FO/UFMG, **Dr. Fernando de Oliveira Costa, Dr. José Eustáquio da Costa**, pela atenção, ensinamentos e oportunidades. Sou realmente muito grato a vocês.

Agradecimentos

À Universidade Federal de Minas Gerais, nas pessoas do Magnífico Reitor Prof. Jaime Arturo Ramírez e da Vice Reitora Profa. Sandra Regina Goulart Almeida.

Ao Colegiado de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia da UFMG, nas pessoas da Coordenadora Profa. Dra. Isabela Almeida Pordeus e do Vice Coordenador Prof. Dr. Mauro Henrique Nogueira Guimarães de Abreu.

À FAPEMIG - Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais – que investiu em nosso projeto, pelo apoio institucional e financeiro, elevando sua importância.

À professora Dra. Tarcília Aparecida da Silva, por abrir as portas do HC-UFMG, quando esta dissertação ainda era um sonho, apresentando-me ao meu co-orientador.

Ao professor João Batista de Magalhães Filho, por me tratar sempre com muita paciência e educação.

À professora Dra. Renata Magalhães Cyrino e aos colegas Me. Edison Andres Cruz Olivo, Me. Marcela de Faria Moura, Dr. Sérgio Antonucci Amaral, Dr. Dhelfeson Oliveira, Dr. Alex Gomes, Dr. Frederico Santos Lages, Dr. Leonardo Avellar Lanza e aos demais colegas do Programa de Pós-Graduação em Odontologia da UFMG, espero ter a oportunidade de continuar trabalhando com vocês.

Aos demais professores do Programa de Pós-Graduação em Odontologia da UFMG, pelo apoio institucional e atenção.

Aos funcionários e funcionárias do CPGO, do CPC e do HC, pelo respeito ao meu trabalho durante a nossa convivência e por todo o auxílio.

E, finalmente, a todos os portadores de Miastenia Gravis que fizeram parte deste estudo. Muito obrigada pelo interesse na pesquisa, pela confiança em mim depositada durante as entrevistas e o exame periodontal e, sobretudo, por sua colaboração com a ciência.

“Uma pessoa não pode ter boa saúde sistêmica sem boa saúde oral”

Charles Everett Koop

Ex-Chefe de Departamento de Saúde dos Estados Unidos da América

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	11
LISTA DE QUADROS	12
LISTA DE TABELAS	13
LISTA DE ABREVIATURAS	14
RESUMO	16
ABSTRACT	18
1 INTRODUÇÃO	20
2 REVISÃO DA LITERATURA	23
2.1 A DOENÇA PERIODONTAL	23
2.2 A MIASTENIA GRAVIS	26
2.3 AS INTERAÇÕES ENTRE AS DOENÇAS PERIODONTAIS, DOENÇAS SISTÊMICAS E AUTOIMUNES	33
2.4 MEDIDAS PERIODONTAIS DE AUTORRELATO	36
3 OBJETIVOS	39
3.1 OBJETIVOS GERAIS	39
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	39
4 MÉTODOS	40
4.1 DESENHO DO ESTUDO E ESTRATÉGIA AMOSTRAL	40
4.2 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	40
4.3 COLETA DOS DADOS MÉDICOS, ODONTOLÓGICOS E	

SOCIODEMOGRÁFICOS	41
4.4 EXAME CLÍNICO PERIODONTAL	42
4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA	43
5 RESULTADOS	45
6 DISCUSSÃO	56
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	61
REFERÊNCIAS	62
ANEXOS	79

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Desenho esquemático das opções terapêuticas disponíveis atualmente para tratamento da miastenia gravis e em que nível da doença elas atuam	32
---	----

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Classificação da Miastenia Gravis segundo a escala de Jaretzki e colaboradores (2000)	30
Quadro 2. MG composite classificado de acordo com a escala de Burns e colaboradores (2008)	30

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Caracterização da amostra em relação a miastenia gravis (MG) ...	47
Tabela 2.	Caracterização periodontal da amostra em relação a variáveis clínicas médicas específicas da miastenia gravis (MG)	48
Tabela 3.	Modelos preditivos de regressão linear múltipla para nível de inserção clínica	50
Tabela 4.	Caracterização da amostra em relação a variáveis sociodemográficas e médicas de interesse em relação a presença/ausência de periodontite	51
Tabela 5.	Caracterização da amostra em relação a variáveis periodontais de autorrelato em relação a presença/ausência de periodontite	53
Tabela 6.	Modelo preditivo final de regressão logística para periodontite	55

LISTA DE ABREVIATURAS

MG - Miastenia gravis

MGFA - Myasthenia Gravis Foundation of America

AChR - Receptor de acetilcolina

anti-AChR – Anticorpos que destroem os receptores de acetilcolina

MuSK - Tirosina quinase músculo-específico

Anti-MuSK - Anticorpos que destroem tirosina quinase músculo-específico

DP - Doença periodontal

PS – Profundidade de sondagem

NIC – Nível de inserção clínica

AC - Anticorpos

JNM - Junção neuromuscular

RyR - Receptor de rianodina

LPS – Lipopolissacarídeos

CDC – Centers for Disease Control

IL-1 – Interleucina 1

IL-1 α – Interleucina 1 alfa

IL-1 β – Interleucina 1 beta

IL-6 – Interleucina 6

IL-6R – Receptor de Interleucina 6

IL-8 – Interleucina 8

TNF- α – Fator de Necrose Tumoral Alfa

IFN- γ – Interferon Gama

SS – Síndrome de Sjögren

LES – Lúpus Eritematoso Sistêmico

AR – Artrite Reumatoide

AINE – Anti-inflamatório não esteroide

OR – Odds Ratio

RESUMO

A miastenia gravis é uma doença autoimune neuromuscular periférica caracterizada por fadiga e fraqueza muscular, causadas pelo dano produzido por anticorpos diretamente contra os receptores de acetilcolina na junção neuromuscular. A periodontite é uma doença crônica infecciosa inflamatória que leva a destruição dos tecidos de suporte dos dentes, caracterizada pela presença de elevadas concentrações de mediadores inflamatórios no fluido gengival, sendo que a resposta do hospedeiro desempenha um papel importante em sua patogênese. Existem evidências da associação de doenças autoimunes e a periodontite. O objetivo do presente estudo foi avaliar os parâmetros clínicos e medidas de autorrelato periodontais em indivíduos portadores de Miastenia Gravis (MG). Foi realizado um estudo transversal com pacientes do Ambulatório de Doenças Neuromusculares do Serviço de Neurologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. A amostra foi composta por 36 indivíduos com MG. Foram coletados dados médicos e sociodemográficos de interesse. Os pacientes foram submetidos a um exame periodontal de boca toda e responderam a um questionário de medidas periodontais de autorrelato. Dos 36 indivíduos, 29 (80,6%) eram mulheres e 7 (19,4%) eram homens, com idade média de $38,7 \pm 15,6$ anos. 41,6% dos participantes apresentavam classificação MGFA igual a V, 30,6% da amostra tinha até 5 anos de doença, e 44,5% apresentavam de 1 a 5 pontos MG composite. Indivíduos com maior tempo de MG (≥ 21 anos) apresentaram um maior percentual de sítios com NIC de 3 a 4mm, de 5 a 6mm e NIC ≥ 7 mm. As variáveis associadas ao % de sítios com NIC de 3 a 4mm foram o tempo de MG ($p = 0,038$), e hábito de fumar ($p =$

0,010). As variáveis associadas ao % de sítios com NIC de 5 a 6mm foram a idade ($p = 0,035$), o tempo de MG ($p = 0,008$), e hábito de fumar ($p = 0,002$). A prevalência de periodontite na amostra foi de 52,7% ($n = 19$). Casos de periodontite apresentaram maior idade ($p = 0,002$) e maior tempo de MG ($p = 0,007$). Não-casos de periodontite apresentam uma maior frequência de uso de corticoide ($p = 0,048$). Em relação a medidas periodontais de autorrelato, os valores de sensibilidade variaram de 5,3% a 64,7%, e os valores de especificidade variaram de 17,6% a 100,0%. As variáveis associadas a periodontite foram idade [OR = 35,6 (IC 95% 3,61 – 351,52); $p = 0,020$] e uso de corticoide [OR = 0,09 (IC 95% 0,01 – 0,92); $p = 0,042$]. Concluimos que o tempo de miastenia gravis influencia na condição periodontal e o uso de corticoides foi considerado um fator de proteção para a periodontite.

Palavras-chave: autorrelato, doenças autoimunes, doenças periodontais, miastenia gravis, periodontite

ABSTRACT

Myasthenia gravis is an autoimmune neuromuscular disorder characterized by peripheral fatigue and weakness, caused by damage caused by antibodies directed against the acetylcholine receptor at the neuromuscular junction. Periodontitis is an inflammatory chronic infectious disease that leads to destruction of tissue supporting the teeth, characterized by the presence of elevated concentrations of inflammatory mediators in the gingival fluid, and the host response plays an important role in their pathogenesis. There is evidence of the association between autoimmune diseases and periodontitis. The aim of this study was to evaluate the periodontal clinical parameters and self-reported measures in individuals with myasthenia gravis (MG). A cross-sectional study was conducted with patients of the Ambulatório de Doenças Neuromusculares do Serviço de Neurologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. The sample consisted of 36 patients with MG. Medical and sociodemographic data of interest were collected. Patients underwent a periodontal examination of the entire mouth and answered a questionnaire of self-reported periodontal measures. From the 36 subjects, 29 (80.6%) were women and 7 (19.4%) were men with a mean age of 38.7 ± 15.6 years. 41.6% of participants had MGFA rating equal to V, 30.6% of the sample had up to 5 years of disease, and 44.5% had 1 to 5 points of MG composite. Individuals with longer MG (≥ 21 years) had a higher percentage of sites with NIC 3 to 4 mm, 5 to 6mm and ≥ 7 mm. Variables associated with the % of sites with NIC 3 to 4mm were the time of MG ($p = 0.038$), and smoking ($p = 0.010$). Variables associated with the % sites with NIC 5 to 6mm were age ($p = 0.035$), time of MG ($p = 0.008$) and

smoking status ($p = 0.002$). The prevalence of periodontitis in the sample was 52.7% ($n = 19$). Periodontitis cases were older ($p = 0.002$) and presented longer MG ($p = 0.007$). No-cases of periodontitis presented a higher frequency of corticosteroid use ($p = 0.048$). In relation to self-reported periodontal measures, sensitivity ranged from 5.3% to 64.7%, and specificity ranged from 17.6% to 100.0%. Variables associated with periodontitis were age [OR = 35.6 (95% CI 3.61 to 351.52); $p = 0.020$] and corticosteroid use [OR = 0.09 (95% CI 0.01 to 0.92); $p = 0.042$]. It was concluded that the time of myasthenia gravis affects periodontal condition and that the use of corticosteroids was considered a protective factor.

Key words: self report, autoimmune diseases, periodontal diseases, myasthenia gravis, periodontitis

1 INTRODUÇÃO

A miastenia gravis (MG) é uma doença neuromuscular periférica caracterizada por fadiga e fraqueza muscular. Os sintomas primários são causados por dano produzido pelos anticorpos (AC) diretamente contra os receptores acetilcolina (AChR) na junção neuromuscular (JNM). Os anticorpos que destroem os receptores de acetilcolina (anti-AChR) podem ser detectados em cerca de 85% dos pacientes com MG. Dentre os indivíduos que não possuem anti-AChR, cerca de 40% apresentam anticorpos contra uma enzima da membrana muscular, denominada tirosina quinase músculo-específico (MuSK) (LEON-SARMIENTO et al., 2012; LINDSTROM, 2000).

O AChR é o receptor do canal de íon que está intimamente ligado a membrana pós-sináptica na junção neuromuscular e é responsável por transmitir o sinal do neurônio motor ao músculo (COSSINS et al., 2012).

A terapia não cirúrgica da MG se baseia no uso de imunossupressores (VOGT et al., 2010). Indivíduos imunodeprimidos têm risco aumentado para infecção e mesmo a menor infecção periodontal pode se tornar um risco de vida se a depressão imunológica for grave (MAYER et al., 2013; KATABATHINA et al., 2016; RAMESH et al., 2016). A limitação motora e diminuição da força muscular decorrentes da MG, podem dificultar a higiene bucal (ABREU et al., 2011), que associado ao uso de medicamentos imunossupressores, podem aumentar o risco do indivíduo acometido pela MG desenvolver doença periodontal.

O termo doença periodontal é utilizado para descrever o conjunto de doenças inflamatórias que afetam os tecidos periodontais, sendo a gengivite e a periodontite, algumas das formas mais comuns de doença periodontal. A gengivite é caracterizada pela presença de sinais clínicos da inflamação limitados a gengiva, enquanto a periodontite resulta em destruição progressiva do ligamento periodontal e osso alveolar, com formação de bolsa, retração gengival ou ambas (AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY, 1999; KORNMAN, 2008).

A doença periodontal (DP) é uma doença bucal infecciosa causada por microrganismos predominantemente gram-negativos e anaeróbios, que colonizam a área subgengival e que provocam resposta inflamatória, podendo acarretar destruição dos tecidos periodontais. Essa colonização ocorre a partir da formação do biofilme dental sobre a superfície dos dentes, composto de colônias bacterianas extremamente organizadas e que dão condições para o desenvolvimento do biofilme dental subgengival (SOCRANSKY et al., 1998).

Gengivite e periodontite tem origem multifatorial. Elas são inicialmente induzidas por bactérias, mas sua progressão é influenciada por mecanismos de defesa do hospedeiro contra a bactéria, portanto, a resposta imune é importante no desenvolvimento e progressão da doença periodontal (SANTIAGO et al., 2012).

Existem alguns estudos investigando a associação entre doenças periodontais e doenças autoimunes, como a artrite reumatoide (MERCADO et al., 2000), lúpus sistêmico eritematoso (KOBAYASHI et al., 2003) e a Síndrome de Sjögren (SCARDINA, RUGGIERI, MESSINA, 2010). Entretanto, não existem estudos na literatura sobre a possível relação entre MG e DP. Assim, maior

conhecimento sobre a condição periodontal clínica, microbiológica e imunológica de indivíduos portadores de MG torna-se necessário e pode contribuir para o manejo clínico e melhoria da qualidade de vida desses indivíduos.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 A DOENÇA PERIODONTAL

A doença periodontal (DP) é um evento que engloba uma série de alterações patológicas que ocorrem no periodonto. A compreensão da progressão da DP, de acordo com os novos conceitos, é de suma importância (VOGT et al., 2010). Um novo paradigma da patogênese da DP vem sendo discutido desde 1998, e ressalta a participação de vários fatores que podem influenciar o início, a taxa de progressão e as características clínicas da doença, assim como sua resposta ao tratamento. Estes fatores são a especificidade e a patogenicidade da flora microbiana envolvida, resposta imune-inflamatória do hospedeiro, fatores de risco ambientais e adquiridos, características do metabolismo dos tecidos conjuntivo e ósseo alveolar, bem como fatores de risco genéticos (AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY, 1999; ALBANDAR, 2002; ALBANDAR, 2005).

Segundo Socransky et al. (1998), os principais microrganismos relacionados à DP são a: *Prevotella intermedia* (Pi), *Porphyromonas gingivalis* (Pg) e *Actinomyces viscosus* (Av) associados à gengivite; Pi, Pg, *Bacteroides forsythus* (Bf) e *Fusobacterium nucleatum* (Fn) associados à periodontite crônica e *Aggregatibacter actinomycetemcomitens* (Aa) associado às periodontites agressivas. Eles possuem componentes de virulência importantes, como indução de reabsorção óssea, destruição de tecido conjuntivo e inibição dos mecanismos de defesa do organismo.

Com relação à evolução clínica e histológica, a DP desenvolve-se em estágios: inicial, precoce, lesão gengival estabelecida (gengivite) e lesão

periodontal avançada (periodontite) e isso depende diretamente da permanência dos depósitos bacterianos na superfície dental e também de como cada hospedeiro reage a esse estímulo (VOGT et al., 2010). Confirmando esse conceito, Offenbacher em 1996 afirmou que, embora a DP seja uma infecção crônica causada por microrganismos anaeróbios gram-negativos, a gravidade da doença parece ser modulada principalmente pela magnitude da resposta do hospedeiro.

De forma geral, o acúmulo do biofilme na superfície dental atua como um agente irritativo e desencadeia a resposta inflamatória/imunológica no tecido gengival adjacente. O processo inflamatório gengival envolve a liberação de mediadores químicos que desencadeiam alterações no plexo microvascular (arteríolas, capilares e vênulas), caracterizadas por aumento do fluxo sanguíneo local, vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular. Ao mesmo tempo, diversos mediadores químicos e fatores quimiotáticos de origem microbiana ou de sistemas do hospedeiro estimulam a expressão de moléculas de adesão nas células endoteliais e nos leucócitos, o que favorece a adesão das células inflamatórias à parede vascular e sua migração para o meio extravascular, originando o exsudato inflamatório. À medida que a deposição da placa bacteriana sobre o dente continua e se torna estruturalmente mais complexa, os fenômenos inflamatórios se acentuam e observa-se um aumento no volume do exsudato inflamatório (AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY, 1999).

Os estágios inicial e precoce da DP são subclínicos, porém, ao final do estágio precoce, as alterações inflamatórias começam a ser observadas ao exame clínico periodontal, como a presença de leve edema e o aumento do fluxo do fluido crevicular gengival. Se a remoção da placa ou biofilme dental não for

realizada, e seu depósito persiste, a doença entra no terceiro estágio, denominado lesão gengival estabelecida (gengivite). Observa-se, então, a intensificação da inflamação e o predomínio de linfócitos, plasmócitos e macrófagos no exsudato inflamatório e há evidências, clínica e histológica, de grande destruição tecidual gengival. Clinicamente, observam-se vermelhidão e tumefação gengival e uma maior tendência ao sangramento dos tecidos moles à leve sondagem da margem gengival. O estágio final desse processo é conhecido como lesão avançada (periodontite), caracterizado tanto pela contaminação do cemento radicular como pela presença de bolsa periodontal, reabsorção óssea da crista alveolar e destruição do ligamento periodontal. Este estágio avançado da DP está associado aos danos inflamatórios e imunopatológicos teciduais envolvidos em seu processo. À medida que aumenta a gravidade da DP, nota-se também o aumento da mobilidade do elemento dental, podendo culminar em sua perda (AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY, 1999; KORNMAN, 2008).

Como resposta imunológica do hospedeiro, os componentes do sangue e do soro passam para o tecido conjuntivo e os linfócitos B e T, células plasmáticas e macrófagos chegam ao tecido periodontal. Os lipopolissacarídeos (LPS) interagem com os monócitos e macrófagos, ativando essas células, induzindo-as a produzir grandes quantidades de interleucina 1 (IL-1), prostaglandina E2 (PGE2), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), além de metaloproteinases matriciais (BEUTLER, 1995).

Todas essas alterações teciduais envolvidas no processo de desenvolvimento da doença podem ser verificadas clinicamente utilizando-se índices e medidas periodontais, através dos quais se avalia o sangramento à

sondagem, o nível de inserção clínica periodontal, a recessão gengival e o aumento de profundidade de sondagem, que são parâmetros clínicos importantes para a identificação da gravidade da doença no momento do exame odontológico (AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY, 2000; ARMITAGE, 2003).

2.2 A MIASTENIA GRAVIS (MG)

A MG é uma doença autoimune com produção de AC contra vários constituintes da JNM. Cerca de 80% dos indivíduos com MG têm AC anti-AChR e os restantes 20% foram chamados de soronegativos. Até 50% dos indivíduos negativos para os AC anti-AChR possuem AC anti-MuSK. Os indivíduos restantes são duplamente soronegativos, negativos para AC anti-AChR e AC anti-MuSK e destes, descobriu-se que alguns possuem outros tipos de AC não identificáveis pelos testes de rotina, tais como, AC anti-AChR de baixa afinidade e AC anti-Lrp4. Além disso, alguns indivíduos com MG, em especial aqueles com um tumor do timo, tem anticorpos para outras proteínas musculares tal como titina, receptor de rianodina (RyR), e receptor do canal de potássio. (VINCENT, PALACE, HILTON-JONES, 2001; VINCENT; LEITE, 2005; LEITE et al., 2008; PEVZNER et al., 2012; YAMAMOTO, SATO, SUGITA, 1987). Apesar de terem sido descritos tantos tipos de AC na MG, até agora apenas se comprovou o papel patogênico dos AC anti-AChR e anti-MuSK, responsáveis por cerca de 90% dos casos de MG e dos AC anti-Lrp4 (PAL et al., 2011; PEVZNER et al., 2012). A maioria dos pacientes com MG anti-AChR tem alterações patológicas do timo, como hiperplasia, em 60-70% dos casos, ou

timoma, em 10-12% dos casos. Na MG, os timomas são neoplasias derivadas de células epiteliais do timo, frequentemente do subtipo cortical e, como quase não têm medula, não há linfócitos B nem centros germinativos. O timoma parece expressar subunidades individuais do AChR e há evidências de que ele exporta linfócitos T sensibilizados por antígenos tímicos. A timectomia está sempre indicada em pacientes com timoma, tendo como objetivos a resseção da neoplasia e o tratamento da MG, mas nem sempre ocorre remissão da doença. De facto, nestes pacientes o curso da MG é normalmente mais severo. No caso de timomas agressivos, radioterapia local ou quimioterapia podem ser necessárias. Após tratamento do timoma aconselha-se a monitorização a longo prazo com tomografia computadorizada ou ressonância magnética (CARNEIRO, 2012).

A MG pode ser dividida em três tipos: Adquirida, neonatal e congênita persistente. MG adquirida se desenvolve em qualquer idade após o nascimento e é a forma mais comum, sendo dividida em quatro categorias (OOSTERHUIS, 1997; ARMSTRONG, SCHUMANN, 2003), sendo:

- 1) MG puramente ocular, restrita ao músculo elevador palpebral e aos músculos que movimentam os olhos;
- 2) MG generalizada de início precoce se inicia antes dos 40 anos de idade, sem timoma;
- 3) MG generalizada de início tardio se inicia após os 40 anos de idade, sem timoma;
- 4) Pacientes com timoma se inicia em qualquer idade.

MG neonatal ocorre entre 10 a 15% de recém-nascidos filhos de mães portadoras de MG. Sucção prejudicada, choro fraco, extremidades flácidas e insuficiência respiratória ocasional são características desta forma da doença. Os sintomas se iniciam dentro de 48 horas após o nascimento e podem durar por semanas. Com tratamento adequado, usualmente os sintomas começam a desaparecer dentro de poucos dias, até o ponto em que a criança não requer mais tratamento.

MG congênita persistente está presente ao nascer, porém não é reconhecida e diagnosticada. Torna-se clinicamente aparente nos primeiros anos de vida, ou raramente, após. Oftalmoplegia é o primeiro sinal na infância. As mães destas crianças não são portadoras de MG, porém, existe uma alta incidência de parentes afetados em um padrão característico de uma herança autossômica recessiva (OOSTERHUIS, 1997; ARMSTRONG, SCHUMANN, 2003).

Quando se trata de todos os tipos de MG, a taxa de incidência é de 5,3 por milhão de indivíduos ao ano, enquanto a taxa de prevalência é de 77,67 casos por milhão e a taxa de mortalidade varia entre 0,06 a 0,89 por milhão de indivíduos ao ano. Em indivíduos com anticorpos específicos para AChR, a taxa de incidência é de 7,3 por milhão de indivíduos ao ano e a taxa de prevalência varia entre 70,6 a 163,5 por milhão. Em indivíduos com anticorpos seletivos para a MuSK, a taxa de incidência varia entre 0,1 a 0,32 por milhão de indivíduos ao ano, enquanto a taxa de prevalência é de 1,9 a 2,9 casos por milhão de indivíduos (CARR et al., 2010). Estudos desenvolvidos em diferentes países demonstraram um predomínio desta doença no sexo feminino (STORM-MATHISEN, 1984; KALB et al., 2002). Todavia, há evidências de que a

disparidade entre gêneros varia com a idade: em adultos com idade inferior a 40 anos, incidência da MG é três vezes maior em mulheres; na puberdade e após os 40 anos de idade as incidências são semelhantes em ambos os gêneros; após os 50 anos de idade a doença predomina no sexo masculino (GROB et al., 2008). Geralmente, a doença apresenta uma distribuição bimodal, correspondendo o primeiro pico à terceira década e o segundo pico à sexta década (FERRARI; LOVASTE, 1992).

A MG apresenta-se como fraqueza muscular esquelética, não dolorosa, flutuante (JUEL; MASSEY, 2007), que agrava com a repetição de movimentos e melhora com o repouso (HAROUTIUNIAN et al., 2009; MERIGGIOLI; SANDERS, 2009). Os sintomas variam de dia para dia ou mesmo de hora para hora, e pioram tipicamente ao final do dia (HAROUTIUNIAN et al., 2009; MERIGGIOLI, SANDERS, 2009). Muito se sabe sobre a fisiopatologia da MG, sendo o tratamento atual eficaz e a mortalidade praticamente zero. Contudo, existem ainda grandes lacunas na compreensão da origem da doença, dos fatores que contribuem para a sua cronicidade e na forma de curar realmente a doença (THANVI, LO, 2004).

MG pode ser muito difícil de diagnosticar, devido a sua baixa incidência na população, portanto um atraso de um a dois anos no diagnóstico não é incomum (OOSTERHUIS, 1997). No estudo em questão, MG é classificada de acordo com a escala de Jaretzki e colaboradores (JARETZKI et al., 2000), conforme mostra o Quadro 1. O MG composite foi classificado de acordo com a escala de Burns e colaboradores (BURNS et al., 2008), que mede os sinais e sintomas da MG com opções de resposta ponderada, conforme mostra o quadro 2.

Quadro 1. Classificação Clínica da Miastenia Gravis.

Classe I	Fraqueza envolvendo somente musculatura ocular
Classe II	Fraqueza leve afetando outra musculatura além da ocular
II A	Predomínio da fraqueza leve em musculatura apendicular e/ou axial
II B	Predomínio da fraqueza leve em musculatura orofaríngea e/ou respiratória
Classe III	Fraqueza moderada afetando outra musculatura além da ocular
III A	Predomínio de fraqueza moderada em musculatura apendicular e/ou axial
III B	Predomínio de fraqueza moderada em musculatura orofaríngea e/ou respiratória
Classe IV	Fraqueza intensa afetando outra musculatura além da ocular
IV A	Predomínio de fraqueza intensa em musculatura apendicular e/ou axial
IV B	Predomínio de fraqueza em musculatura orofaríngea e/ou respiratória
Classe V	Intubação com ou sem necessidade de ventilação mecânica, exceto quando empregada durante rotina pós-operatória

Quadro 2. MG Composite

Ptose	>40 segundos= 0	11-45 segundos= 1	1-10 segundos= 2	Imediata= 3
Visão dupla	>40 segundos= 0	11-45 segundos= 1	1-10 segundos= 3	Imediata= 4
Fechamento ocular	Normal= 0	Fraqueza leve (pode ser forçado abrir com esforço)= 0	Fraqueza moderada (pode ser forçado a abrir facilmente)= 1	Fraqueza grave (incapaz de manter os olhos fechados)= 2
Fala	Normal= 0	Pronúncia intermitente ou nasal= 2	Pronúncia constante ou nasal, mas pode ser entendido= 4	Pronúncia difícil de entender= 6
Mastigação	Normal= 0	Fadiga com alimentos sólidos= 2	Fadiga com alimentos macios= 4	Necessidade de utilizar sonda gástrica= 6
Deglutição	Normal= 0	Episódio raro de asfixia ou dificuldade para engolir= 2	Problemas frequentes em engolir, levando a necessidade de mudanças na dieta= 5	Necessidade de utilizar sonda gástrica= 6
Respiração	Normal= 0	Falta de ar após esforço físico= 2	Falta de ar em repouso= 4	Dependência de ventilação= 9
Flexão ou extensão cervical	Normal= 0	Fraqueza leve= 1	Fraqueza moderada= 3	Fraqueza severa= 4
Abdução do ombro	Normal= 0	Fraqueza leve= 2	Fraqueza moderada= 4	Fraqueza severa= 5
Flexão do quadril	Normal= 0	Fraqueza leve= 2	Fraqueza moderada= 4	Fraqueza severa= 5

Na maioria dos casos, o diagnóstico da MG é baseado na história neurológica e exames. Um ou mais testes são realizados para confirmar o diagnóstico clínico. Alguns dos testes comumente utilizados são o teste eletrofisiológico, que é utilizado para registrar a atividade elétrica dentro do músculo, particularmente relacionada com o estado funcional da junção neuromuscular em pacientes com MG e a tomografia computadorizada do tórax, para avaliar anormalidades no timo, como timoma (RAKEL; BOPE, 2002).

As mais diversas áreas da medicina desenvolvem pesquisas em busca de biomarcadores eficazes para o prognóstico da MG, tendo em vista que os biomarcadores existentes são severamente limitados em sua habilidade de prever resposta ao tratamento, avaliar susceptibilidade às reações adversas do tratamento ou se correlacionar com a gravidade da doença. Esta falta de biomarcadores válidos é uma clara deficiência para o desenvolvimento de terapias da MG, especialmente quando novos tratamentos são considerados para aplicação. Este fato é tanto quanto surpreendente, tendo em vista que a MG uma das doenças autoimunes mais bem caracterizadas na perspectiva biológica e está entre as poucas que cumprem estritamente os critérios para a autoimunidade (KAMINSKI et al., 2012).

O desenvolvimento de terapias depende de avaliações exploratórias em animais, e o campo da MG é muito beneficiado com a existência de bons estudos em animais. Patrick e Lindstrom (1973) demonstraram que a imunização de coelhos com AC anti-AChR purificado leva ao desenvolvimento de doença que imita a doença humana. Estudos subsequentes demonstraram que a MG autoimune experimental pode ser induzida em várias espécies de mamíferos

pela imunização com AC anti-AChR de mamíferos e fragmentos peptídicos de subunidades de AChR (CHRISTADOSS; POUSSIN; DENG, 2000; TUZUN et al., 2012).

As opções terapêuticas atualmente disponíveis atuam sobre os diferentes níveis da doença, como mostra a Figura 1.

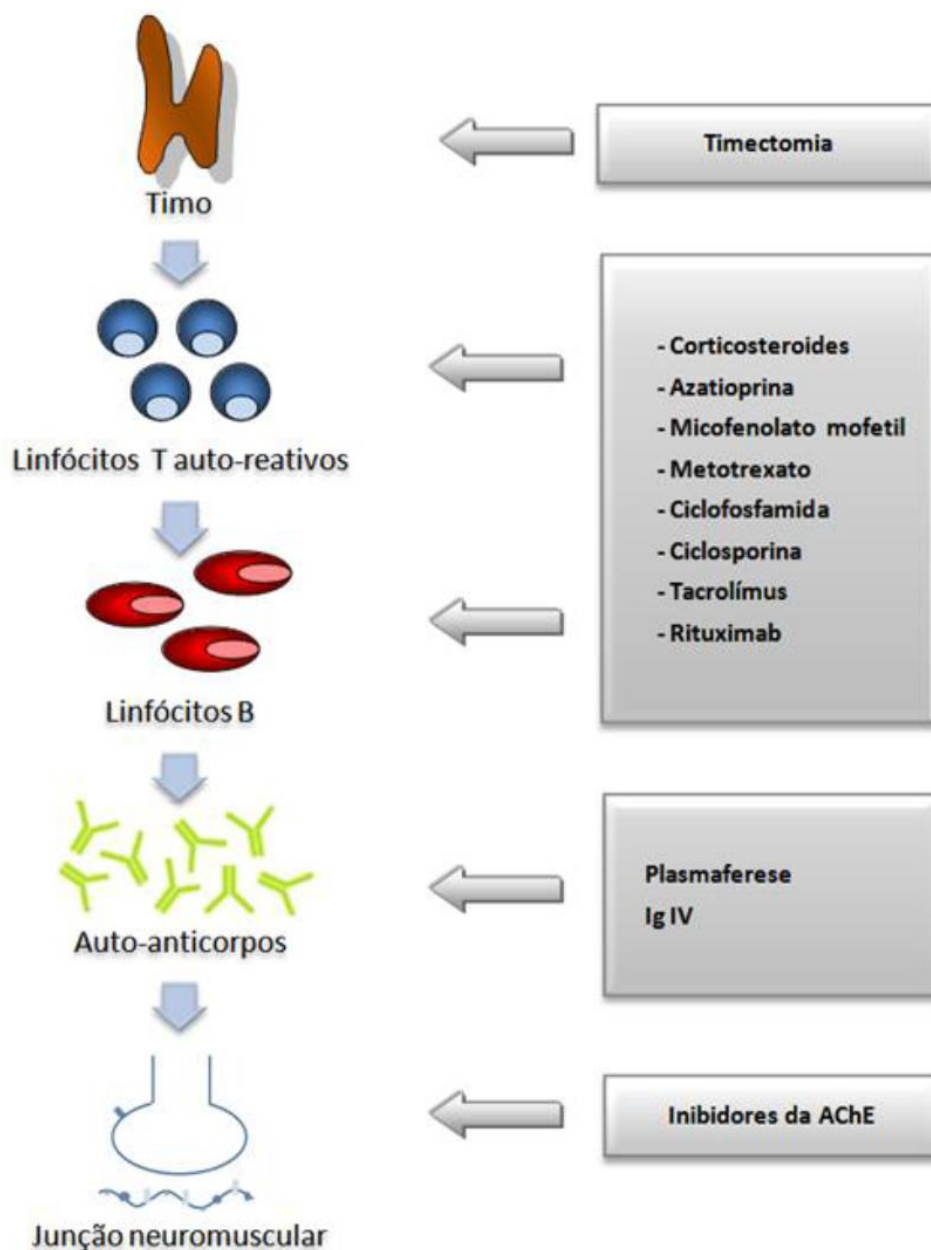


Figura 1. Opções terapêuticas disponíveis para tratamento da miastenia gravis e em que nível da doença elas atuam. Fonte: Carneiro (2012).

Estudos indicam associação entre MG e outras comorbidades, como tireoidite de Hashimoto (YEH et al., 2015), carcinoma de tireoide (MARUYAMA et al., 2012) e timoma (VERNINO, LENNON, 2004). Não existem estudos na literatura que abordem a condição periodontal de indivíduos portadores de MG.

2.3 AS INTERAÇÕES ENTRE AS DOENÇAS PERIODONTAIS, DOENÇAS SISTÊMICAS E AUTOIMUNES

A resposta imune humoral, primariamente imunoglobulina G e A (IgG e IgA respectivamente), tem efeito protetor contra os patógenos da DP (KINANE et al., 1993). As citocinas inflamatórias IL-1 e TNF- α , em adição as prostaglandinas, aumentam a resposta inflamatória e estimulam a produção de metaloproteinases, que causam a degradação de tecido conjuntivo, tanto no periodonto (BIRKEDAL-HANSEN, 1993; SANTIAGO et al., 2012), quanto em doenças de caráter autoimune, como a artrite reumatoide (OKADA; NAGASE; HARRIS, 1987; ALTOMONTE, 1992).

As bactérias anaeróbias gram-negativas constituem a maioria da microflora presente em infecções orais poli microbianas, especialmente em bolsas periodontais e no interior de canais radiculares com necrose séptica. Elas contêm endotoxinas bacterianas, que são denominadas lipopolissacarídeos (LPS). Os LPS são liberados quando a bactéria se multiplica ou quando é fagocitada e degradada pelas células de defesa. Atualmente, os LPS são considerados o principal fator responsável pelas manifestações tóxicas de infecções por bactérias gram-negativas bem como por inflamação sistêmica. Os LPS presentes na placa bacteriana e em canais radiculares contaminados, podem penetrar na gengiva e região periapical em altas concentrações

(SCHONFELD et al., 1982; SOMMA et al., 2010). Estas substâncias tóxicas são consideradas responsáveis por doenças sistêmicas, neuralgia trigeminal e neuralgia facial atípica, além de serem potentes vasodilatadores. A atividade biológica é explicada pela produção de uma matriz de citocinas pró inflamatórias e quimiotáticas, incluindo interferon gama (IFN- γ), interleucina 1 alfa (IL-1 α), Interleucina 1 beta (IL-1 β), Interleucina 6 (IL-6), Interleucina 8 (IL-8), TNF- α (WILSON; REDDI; HENDERSON, 1996; SOMMA et al., 2010).

Polimorfismos nos mediadores inflamatórios IL-1 α , IL-1 β , IL-6, TNF- α , macroglobulina α -2, α -1 anti quimiotripsina e o antagonista do receptor de IL-1, foram associados a um risco aumentado para doença de Alzheimer, artrite reumatoide, inflamação periodontal, esclerose múltipla e miastenia gravis (MOORE; BANION, 2002; McDOWELL et al., 1995; HUANG et al., 1998; KORNMAN et al., 1997; SCIACCA et al., 1999; McGEER; McGEER, 2001).

A IL-6 é uma citocina inflamatória pleiotrópica produzida por células T, monócitos, macrófagos e fibroblastos sinoviais e é mediadora de várias funções através de seu receptor específico (IL-6R). Atua como reguladora das funções de células B e T. Grandes quantidades de IL-6 foram demonstradas em várias doenças autoimunes inflamatórias, incluindo artrite reumatoide, lúpus sistêmico eritematoso e miastenia gravis (ISHIHARA; HIRANO, 2002; ARICHA et al., 2011).

A Síndrome de Sjörgren (SS) é uma doença reumática autoimune crônica caracterizada por uma infiltração linfocitária progressiva de glândulas exócrinas, principalmente salivares e lacrimais, levando à xerostomia, aumento da glândula parótida e xeroftalmia (SCARDINA, RUGGIERI, MESSINA, 2010). Está associada com a produção de auto anticorpos e se estende de uma desordem

autoimune específica de órgãos a um processo sistêmico. Pode ocorrer sozinha (primária) ou em associação com quase qualquer uma das doenças autoimunes reumáticas (secundária), sendo a AR a mais frequente (AGUIAR et al., 2006). Embora alguns estudos não tenham encontrado diferenças significativas entre a saúde periodontal de portadores de SS em relação a controles sistemicamente saudáveis (KURU et al., 2002) e a indivíduos que apresentavam xerostomia subjetiva, mas sem sinais de SS (BOUTSI et al., 1999), indivíduos com SS apresentam níveis significativamente elevados de anticorpos para *aggregatibacter actinomycetemcomitans* e *Porphyromonas gingivalis* em comparação a grupos controles (ÇELENLIGIL et al., 1998), além de redução no calibre e maior número e tortuosidade dos capilares venosos, com presença de conformação atípica na microcirculação da papila interdental (SCARDINA, RUGGIERI, MESSINA, 2010) o que pode afetar a colonização bacteriana na placa e a resposta do hospedeiro, contribuindo para o aumento da doença periodontal nessa população.

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença autoimune crônica que afeta o tecido conjuntivo e vários órgãos (TAN, COHEN, FRIES, 1982). Seus sinais e sintomas clínicos incluem erupções cutâneas, artrite e desordens renais e sanguíneas (TSOKOS, 2011). Embora alguns estudos afirmem que não há nenhuma evidência de uma predisposição para o aumento da doença periodontal em indivíduos portadores de LES (MUTLU et al., 1993; AL-MUTAIRI et al., 2015), há evidências científicas que apontam para prevalência de 70% de periodontite em pacientes com LES (KOBAYASHI et al., 2003). Estudos recentes indicam que o tratamento da doença periodontal parece ter um efeito benéfico no controle da atividade da doença em pacientes com LES sob terapia

imunossupressora (FABBRI et al., 2014). Em adição, níveis de anti-cardiolipina elevadas, uma classe de anticorpos anti-fosfolípides associada à trombose, foram associados com bactérias periodontopatógenas e destruição periodontal em pacientes com LES (WANG et al., 2015).

A Artrite Reumatoide (AR) é uma doença crônica inflamatória destrutiva caracterizada pelo acúmulo e persistência de um infiltrado inflamatório na membrana sinovial que leva a sinovite e destruição da arquitetura das articulações (ARNETT et al. 1988; HARRIS 1997; MERCADO, MARSHALL, BARTOLD, 2003).

Tem sido reportado que pacientes com AR ativa a muito tempo, apresentam incidência significativamente maior de doença periodontal quando comparados com indivíduos saudáveis (PISCHON et al., 2008; ROSENSTEIN et al., 2004; DETERT et al., 2010) e pacientes com doença periodontal apresentam maior prevalência de AR quando comparados a pacientes sem doença periodontal (GEORGIU, MARSHALL, BARTOLD, 2004; DETERT et al, 2010). Pablo, Dietrich, McAlindon (2008), usando dados do Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), mostraram associação significativa entre AR e doença periodontal (OR 1,82) na população dos Estados Unidos da América.

2.4 MEDIDAS PERIODONTAIS DE AUTORRELATO

O exame clínico é o padrão ouro do diagnóstico periodontal e inferência epidemiológicas em pesquisa na área de Periodontia, o que pode tornar os estudos sobre a periodontite altamente dispendiosos (LAVANGE, KOCH, 2007), pois para sua realização é necessária logística elaborada e recursos para coleta

de dados (TAYLOR, BORGNACKKE, 2007), como profissionais treinados, equipamentos de exame especializados e condições de biossegurança (DYE, THORNTON-EVANS, 2007). No exame clínico, grande número de parâmetros clínicos são registrados, incluindo sangramento à sondagem, vermelhidão, supuração, profundidade de sondagem, mobilidade dental, nível clínico de inserção e perda óssea (COSTA et al., 2009). Estes parâmetros são utilizados, isolados ou em combinação, para caracterização da condição periodontal e para a definição de casos (PAGE & EKE, 2007).

As medidas de autorrelato de doença, são alternativas que têm se tornado eficiente como um meio de acessar muitas doenças como câncer, doenças cardiovasculares, artrite reumatoide juvenil, assim como fatores de risco para doenças tais como dieta, pressão arterial e estado geral de saúde (BLICHER, JOSHIPURA, EKE, 2005; GARNER, 1993; VARTIAINEN et al., 2002; OKURA et al., 2004). As restrições de custo e recursos complexos podem limitar o estudo e a monitorização da doença periodontal. Logo, a necessidade de se explorar novas abordagens para pesquisa epidemiológica de doenças crônicas, como a doença periodontal e suas associações têm sido cada vez mais necessárias, tornando as medidas de autorrelato de doença, aplicadas num questionário, impresso ou através de entrevistas, uma alternativa a ser estudada, largamente difundida como uma tendência mundial (TAYLOR, BORGNACKKE, 2007; BLICHER, JOSHIPURA, EKE, 2005; SLADE, 2007; GILBERT, LITAKER, 2007; DIETRICH et al., 2007; GENCO et al., 2007; EKE, DYE, 2009; MILLER, EKE, SCHOUBA-GLUSBERG, 2007; CYRINO et al., 2011).

Diferentes pesquisas envolvendo a seleção e avaliação de medidas de autorrelato para pesquisa periodontal surgiram na última década (BLICHER,

JOSHIPURA, EKE, 2005; JOSHIPURA et al., 1996; EKE, GENCO, 2007; SLADE, 2007). Muitos estudos apresentaram medidas de autorrelato para periodontite que mostraram boa validação diagnóstica, constituindo-se como uma alternativa benéfica para auxiliar as pesquisas epidemiológicas em larga escala com necessidades de baixo recurso (TAYLOR, BORGNACKKE, 2007; BLICHER, JOSHIPURA, EKE, 2005; SLADE, 2007; GILBERT, LITAKER, 2007; DIETRICH et al., 2007; GENCO et al., 2007; EKE, DYE, 2009; MILLER, EKE, SCHOUA-GLUSBERG, 2007; CYRINO et al., 2011). A aplicação de questionários com medidas de autorrelato para periodontite apresentam custo reduzido e logística satisfatória, podendo ser uma grande aliada na pesquisa (BLICHER, JOSHIPURA, EKE, 2005). Além disso, o autorrelato em análises com questionários para doença periodontal poderiam auxiliar na descoberta de associações com outras doenças (BLICHER, JOSHIPURA, EKE, 2005; TAYLOR, BORGNACKKE, 2007) e ser uma ferramenta diagnóstica importante para grupos específicos (BENSLEY, VANEENWYK, OSSIANDER, 2011). Estas questões podem ainda ser úteis como ferramenta para os profissionais de saúde avaliar pacientes com alto risco de periodontite e suas sequelas e permitir um escaneamento para estudos etiológicos pertinentes para periodontite e associações a condições sistêmicas (EKE, GENCO, 2007).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a condição periodontal através de parâmetros clínicos e medidas de autorrelato periodontais em indivíduos portadores de Miastenia Gravis (MG).

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Realizar a caracterização da condição periodontal de indivíduos portadores de MG, de acordo com parâmetros específicos da MG.
2. Determinar a prevalência de periodontite em indivíduos portadores de MG.
3. Determinar as variáveis sociodemográficas e biológicas associadas a ocorrência de periodontite em indivíduos portadores de MG.
4. Determinar a sensibilidade e especificidade de medidas periodontais na predição de periodontite em indivíduos portadores de MG.
5. Avaliar a acurácia diagnóstica das medidas periodontais de autorrelato em conjunto com variáveis sociodemográficas e biológicas em indivíduos portadores de MG.

4 MÉTODOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO E ESTRATÉGIA AMOSTRAL

O presente estudo transversal foi realizado no Ambulatório de Doenças Neuromusculares do Serviço de Neurologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC UFMG), situado na cidade de Belo Horizonte, na região Sudeste do Brasil.

Foi estimado, de acordo com os registros médicos, um total de 80 indivíduos em tratamento para MG nesta unidade do estudo. Durante o período de coleta de dados, de julho de 2015 a março de 2016, aproximadamente 70 indivíduos foram atendidos no ambulatório e foram considerados elegíveis para o estudo. Foram excluídos da amostra indivíduos que possuíam outras alterações sistêmicas associadas que não estivessem controladas. Desta forma, após a avaliação dos prontuários médicos e de acordo com a acessibilidade e disponibilidade dos indivíduos na rotina do atendimento ambulatorial, 40 indivíduos foram convidados e aceitaram participar do estudo. Estes indivíduos foram submetidos a um exame bucal, sendo que 4 indivíduos foram excluídos por serem desdentados totais. Assim, a amostra final do estudo foi composta de 36 indivíduos portadores de MG.

4.2 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais COEP/UFMG (CAAE – 0529.0.203.0001-

11). Todos os participantes foram informados dos objetivos do estudo e assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido previamente a entrada no estudo (Anexo 1). Todos os direitos dos participantes foram preservados em todos os momentos.

4.3 COLETA DOS DADOS MÉDICOS, ODONTOLÓGICOS E SOCIODEMOGRÁFICOS

Todos os participantes do estudo foram submetidos a uma entrevista composta duas seções, sendo a primeira seção composta por dados do prontuário médico (Anexo 2) e a segunda seção composta por um questionário de medidas periodontais de autorrelato proposto por Cyrino e colaboradores (2011) (Anexo 3). Estes questionários incluíram dados de identificação e sociodemográficos (nome, sexo, idade, etnia, escolaridade, ocupação atual, renda familiar, naturalidade, cidade onde reside atualmente), além de hábitos e vícios (hábito de fumar, uso de drogas, uso de álcool).

O prontuário médico utilizado abordou questões relativas aos instrumentos e métodos utilizados para diagnóstico (presença de anticorpos anti-AChR ou anti-Musk e anatomopatologia do timo) caracterização (classificação da MG, MG composite), tratamento da miastenia gravis (medicamentos em uso, medicamentos que já foram utilizados, necessidade de tratamento cirúrgico) e presença de comorbidades clínicas (hipertensão arterial, disfunção tireoidiana, dislipidemia).

O questionário de medidas de autorrelato proposto por Cyrino e colaboradores (2011) abordou fatores de risco para a periodontite (diabetes

mellitus, tabagismo), aspectos relacionados ao cuidado bucal (frequência de escovação, uso do fio dental e última visita ao dentista), histórico de doença periodontal (raspagem e alisamento radicular, doença gengival, perda óssea, necessidade de cirurgia periodontal e número de dentes presentes).

4.4 EXAME CLÍNICO PERIODONTAL

Durante toda a pesquisa, apenas um examinador (RJSVM) treinado e calibrado realizou o exame clínico periodontal. O processo de calibração intra-examinador foi realizado antes do início da coleta dos dados, através do exame periodontal completo de 5 indivíduos, que não faziam parte da amostra. O exame foi repetido nesses indivíduos com um intervalo de 1 semana. A concordância intra-examinador para os parâmetros PS e NIC revelou valores de Kappa maiores que 89% e coeficiente de correlação intra classe maiores que 85%.

A sonda periodontal milimetrada modelo Universidade Carolina do Norte PCPUNC-156 (Hu-Friedy®, Chicago, IL) foi selecionada como modelo padrão para a realização do exame periodontal. Foram avaliados todos os dentes presentes, com exceção dos terceiros molares, sendo registrados profundidade de sondagem (PS), nível clínico de inserção (NIC), e sangramento a sondagem (SS) em 4 sítios por dente (mesial, vestibular, distal e lingual). Todos os dados coletados foram anotados em ficha própria (Anexo 4).

Para definição de casos de periodontite foi utilizado o critério proposto pelo Workshop Europeu em Periodontologia (TONETTI, CLAFFEY, 2005), sendo que indivíduos com periodontite deveriam apresentar 2 ou mais dentes não-

adjacentes com perda de inserção interproximal $\geq 3\text{mm}$. Este critério foi proposto no 5º. Workshop Europeu de Periodontologia com o objetivo de estabelecer um padrão para estimativas de risco em estudos epidemiológicos, permitindo maior consistência na interpretação e comparação de dados.

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Inicialmente, foi realizada uma descrição de parâmetros periodontais da amostra em relação a características clínicas específicas da miastenia gravis (classificação MGFA, MG composite, tempo de doença). Modelos de regressão linear múltipla foram criados para avaliar a associação de variáveis sociodemográficas e clínicas de interesse com os parâmetros periodontais (número de dentes, % de sítios com sangramento, % de sítios com PS de 3 a 4mm, de 5 a 6mm, $\geq 7\text{mm}$, % de sítios com NIC de 3 a 4mm, de 5 a 6mm, $\geq$ mm). Todas as variáveis (idade, gênero, nível educacional, renda familiar, hábito de fumar, diabetes, tempo de MG e MG composite) foram selecionadas para a entrada nos modelos e removidas passo a passo. Foram mantidas nos modelos apenas variáveis significativas.

Posteriormente, a amostra foi dividida em casos e não-casos de periodontite de acordo com o critério para definição de doença escolhido no estudo (TONETTI, CLAFFEY, 2005). Casos e não-casos de periodontite foram comparados em relação a variáveis sociodemográficas e médicas de interesse, bem como em relação as medidas periodontais de autorrelato. Valores de sensibilidade e especificidade para as medidas periodontais de autorrelato foram calculadas.

Uma análise de regressão logística foi realizada para criar um modelo preditivo para a ocorrência de periodontite na amostra. Todas as variáveis sociodemográficas e médicas de interesse foram selecionadas e incluídas no modelo inicial. As variáveis foram removidas manualmente, ou incluídas novamente, passo a passo baseado em sua plausibilidade biológica e na alteração dos coeficientes das demais variáveis. Para o modelo final, as variáveis foram retidas apenas quando significativas ($p < 0,05$).

Todas as análises foram realizadas com o auxílio do software Statistical Package for Social Sciences – IBM SPSS Statistics, versão 20 para Mac. Os resultados foram considerados significativos se $p < 0,05$.

5 RESULTADOS

A amostra foi composta por 36 indivíduos, sendo 29 (80,6%) mulheres e 7 (19,4%) homens, com idade média de $38,7 \pm 15,6$ anos. Além disso, 61,2% eram brancos, 60% tinham escolaridade correspondendo a 12 anos ou mais de estudo, e 75% apresentavam renda familiar com menos de 3 salários mínimos. Uma caracterização da amostra em relação a variáveis relacionadas a miastenia gravis (MG) é mostrada na Tabela 1. Podemos observar que 41,6% dos participantes apresentavam classificação MGFA igual a V, 30,6% da amostra tinha até 5 anos de doença, e 44,5% apresentavam de 1 a 5 pontos MG composite. Além disso, 41,7% já apresentaram crise miastenica, 58,3% faziam uso de corticoide e 66,7% faziam uso de imunossupressor.

A Tabela 2 mostra a condição periodontal da amostra de acordo com características específicas da MG. Não foram observadas diferenças nos parâmetros periodontais em relação a classificação MGFA e MG composite. Entretanto, indivíduos com maior tempo de MG (≥ 21 anos) apresentaram maior NIC médio ($p = 0,001$), um maior percentual de sítios com NIC de 3 a 4mm ($p = 0,045$), de 5 a 6mm ($p = 0,006$) e $\text{NIC} \geq 7\text{mm}$ ($p < 0,001$) quando comparados a indivíduos com menor tempo de MG.

A análise de regressão linear múltipla para os parâmetros clínicos periodontais gerou modelos preditivos apenas para nível de inserção clínica (Tabela 3). As variáveis associadas ao % de sítios com NIC de 3 a 4mm foram o tempo de MG ($p = 0,038$), e hábito de fumar ($p = 0,010$). As variáveis associadas ao % de sítios com NIC de 5 a 6mm foram a idade ($p = 0,035$), o tempo de MG ($p = 0,008$), e hábito de fumar ($p = 0,002$). Não houve colinearidade nas

variáveis retidas em ambos os modelos como observado pelos valores de VIF menores que 5. Assim, todas as variáveis retidas nos modelos foram consideradas independentes.

De acordo com o critério adotado, a ocorrência de periodontite na amostra foi de 52,7% (n = 19). É importante ressaltar que indivíduos com periodontite apresentaram os seguintes parâmetros periodontais: % de sítios com sangramento = $7,9 \pm 7,7$; PS média = $2,2 \pm 0,5$; % de sítios com PS de 3 a 4mm = $24,8 \pm 12,7$, de 5 a 6mm = $2,3 \pm 4,5$, ≥ 7 mm = $1,0 \pm 2,6$; NIC médio = $2,5 \pm 0,6$; % de sítios com NIC de 3 a 4mm = $32,0 \pm 12,3$, de 5 a 6mm = $5,0 \pm 5,7$, ≥ 7 mm = $2,5 \pm 5,3$. A Tabela 4 mostra a comparação de casos e não-casos de periodontite em relação a variáveis sociodemográficas e médicas de interesse. Casos de periodontite apresentaram maior idade (p = 0,002) e maior tempo de MG (p = 0,007). Não-casos de periodontite apresentaram maior frequência de uso de corticoide (p = 0,048).

A Tabela 5 mostra a caracterização da amostra em relação a medidas periodontais de autorrelato. Não foram observadas diferenças significativas entre casos e não-casos de periodontite em relação a frequência de respostas. Os valores de sensibilidade (SS) para as medidas de autorrelato variaram de 5,3% a 64,7%, e os valores de especificidade (ES) variaram de 17,6% a 100,0%.

Na análise de regressão logística, permaneceram no modelo preditivo final a idade [OR = 35,6 (IC 95% 3,61 – 351,52); p = 0,020] e o uso de corticoide [OR = 0,09 (IC 95% 0,01 – 0,92); p = 0,042] significativamente associados a periodontite.

Tabela 1. Caracterização da amostra em relação a miastenia gravis (MG).

Variável	Frequência	
	n	%
Classificação MGFA		
I	3	8,3
IIA	3	8,3
IIB	2	5,6
IIIA	6	16,7
IIIB	1	2,8
IVA	2	5,6
IVB	4	11,1
V	15	41,6
Tempo de doença		
Até 5 anos	11	30,6
De 6 a 10 anos	8	22,2
De 11 a 20 anos	10	27,8
Mais de 20 anos	7	19,4
MG composite		
Nenhum ponto	8	22,2
1 a 5 pontos	16	44,5
6 a 10 pontos	7	19,4
11 a 15 pontos	4	11,1
16 a 20 pontos	1	2,8
História Familiar		
Sim	3	8,3
Não	33	91,7
Anticorpos positivos		
Sim	21	58,3
Não	15	41,7
Timectomia		
Sim	13	36,1
Não	23	62,9
Crise miastênica		
Sim	15	41,7
Não	21	58,3
Ativadores do sistema nervoso parassimpático		
Sim	31	86,1
Não	5	13,9
Uso de corticoide		
Sim	15	41,7
Não	21	58,3
Uso de imunossupressor		
Sim	24	66,7
Não	12	33,3

Tabela 2. Caracterização periodontal da amostra em relação a variáveis clínicas médicas específicas da miastenia gravis (MG).

Parâmetros periodontais	Classificação MGFA			p*
	I ou II	III ou IV	V	
Nº de dentes	21,1 ± 9,3	24,2 ± 6,1	20,3 ± 7,8	0,296
% de sítios com sangramento	8,1 ± 8,9	5 ± 6,8	5,4 ± 6,7	0,690
PS média (mm)	2,1 ± 0,4	2,0 ± 0,6	2,0 ± 0,4	0,304
% de sítios com PS de 3 a 4mm	22,9 ± 15	22,2 ± 14,5	21 ± 11,4	0,999
% de sítios com PS de 5 a 6mm	1,2 ± 3,3	1,4 ± 4,9	1,1 ± 1,7	0,161
% de sítios com PS ≥ 7mm	0,9 ± 2,2	0,9 ± 3,1	0,4 ± 1,1	0,800
NIC médio	2,1 ± 0,5	2,2 ± 0,7	2,4 ± 0,6	0,853
% de sítios com NIC de 3 a 4mm	25,1 ± 16,8	26 ± 13,7	28,3 ± 13,1	0,738
% de sítios com NIC de 5 a 6mm	1,2 ± 3,3	2,2 ± 4,7	4,1 ± 5,4	0,075
% de sítios com NIC ≥ 7mm	0,9 ± 2,2	1,0 ± 3,1	2,2 ± 5,4	0,879
	MG composite			
	0	1 a 10	≥ 11	
Nº de dentes	21,8 ± 7,3	21,6 ± 8,2	23,4 ± 6,2	0,721
% de sítios com sangramento	5,5 ± 7,8	5,7 ± 6,8	7,3 ± 9,3	0,933
PS média	1,9 ± 0,4	2,1 ± 0,5	2,0 ± 0,7	0,645
% de sítios com PS de 3 a 4mm	18,8 ± 9,7	23,4 ± 13,5	19,6 ± 16,8	0,701
% de sítios com PS de 5 a 6mm	1,2 ± 3,3	1,2 ± 3,7	1,3 ± 2,3	0,570
% de sítios com PS ≥ 7mm	0,0 ± 0,0	0,8 ± 2,6	1,2 ± 1,7	0,180
NIC médio	2,1 ± 0,5	2,3 ± 0,5	2,3 ± 1,1	0,652
% de sítios com NIC de 3 a 4mm	23,6 ± 13,3	28,5 ± 13,6	23,6 ± 17,1	0,755
% de sítios com NIC de 5 a 6mm	2,4 ± 3,7	2,6 ± 4,3	4,2 ± 8,7	0,981
% de sítios com NIC ≥ 7mm	0,3 ± 0,8	1,5 ± 3,9	3,7 ± 7,0	0,371
	Tempo de doença (anos)			
	≤ 10 ^A	11 a 20 ^B	≥ 21 ^C	

Nº de dentes	22,8 ± 7,9	22,7 ± 6,7	18,1 ± 7,6	0,102
% de sítios com sangramento	4,4 ± 6,9	6,7 ± 7,3	8,5 ± 7,9	0,310
PS média	1,9 ± 0,4	2,1 ± 0,3	2,2 ± 0,8	0,154
% de sítios com PS de 3 a 4mm	19,8 ± 12,3	21,4 ± 9,7	28,2 ± 18,2	0,411
% de sítios com PS de 5 a 6mm	0,2 ± 0,5	1,6 ± 3,1	3,5 ± 6,5	0,163
% de sítios com PS ≥ 7mm	0,4 ± 1,4	0,1 ± 0,3	2,5 ± 4,1	0,091
NIC médio	2,0 ± 0,4	2,2 ± 0,5	3,0 ± 0,7	0,001**
% de sítios com NIC de 3 a 4mm	22,9 ± 12,5	27,5 ± 14,9	36,3 ± 12,7	0,045***
% de sítios com NIC de 5 a 6mm	0,7 ± 1,4	2,7 ± 3,7	8,5 ± 7,4	0,006**
% de sítios com NIC ≥ 7mm	0,3 ± 1,4	0,1 ± 0,3	6,7 ± 7,1	< 0,001**

*teste de Kruskal-Wallis; **(A = B) < C; ***A < C.

Tabela 3. Modelos preditivos de regressão linear múltipla para nível de inserção clínica.

Variáveis	B	IC 95%	R2 mudança	p	VIF
Modelo 1: % de sítios com NIC de 3 a 4mm (R2 ajustado 0,253)					
Tempo de MG	0,45	0,03 – 0,88	0,103	0,038	1,01
Hábito de fumar	15,50	4,01 – 26,99	0,194	0,010	1,01
Constante	18,11	-	-	< 0,001	-
Modelo 2: % de sítios com NIC de 5 a 6mm (R2 ajustado 0,549)					
Idade	0,08	0,01 – 0,15	0,064	0,035	1,38
Tempo de MG	0,16	0,05 – 0,28	0,262	0,008	1,31
Hábito de fumar	4,83	1,95 – 7,71	0,263	0,002	1,06
Constante	-3,50	-	-	0,011	-

VIF = fator de inflação de variância.

Tabela 4. Caracterização da amostra em relação a variáveis sociodemográficas e médicas de interesse em relação a presença/ausência de periodontite.

Variáveis	Periodontite		p
	Casos	Não-casos	
Idade			
Até 34	3 (18,8%)	13 (81,3%)	0,002*
35 ou mais	16 (80,0%)	4 (20,0%)	
Gênero			
Masculino	3 (42,9%)	4 (57,1%)	0,684**
Feminino	16 (55,2%)	13 (44,8%)	
Nível educacional			
< 12 anos de estudo	10 (71,4%)	4 (28,6%)	0,053*
≥ 12 anos de estudo	8 (38,1%)	13 (61,9%)	
Renda familiar			
De 1 a 3 SM	12 (50%)	12 (50%)	1,000**
De 3 a 5 SM	4 (50%)	4 (50%)	
Hábito de fumar			
Sim	3 (60%)	2 (40%)	1,000**
Não	16 (51,6%)	15 (48,4%)	
Diabetes			
Sim	5 (83,3%)	1 (16,7%)	0,182**
Não	14 (46,7%)	16 (53,3%)	
Classificação do MGFA			
I ou II	3 (37,5%)	5 (62,5%)	0,629**
III ou IV	7 (53,8%)	6 (46,2%)	
V	9 (60,0%)	6 (40,0%)	
Tempo de doença (anos)			

≤ 10	6 (31,6%)	13 (68,4%)	
De 11 a 20	6 (60,0%)	4 (40,0%)	0,007**
≥ 21	7 (100,0%)	0 (0,0%)	
MG composite			
0	3 (37,5%)	5 (62,5%)	
1 a 10	14 (60,9%)	9 (39,1%)	0,491**
≥ 11	2 (40,0%)	3 (60,0%)	
Uso de corticoide			
Sim	5 (33,3%)	10 (66,7%)	
Não	14 (66,7%)	7 (33,3%)	0,048*
Uso de imunossupressor			
Sim	5 (41,7%)	7 (58,3%)	
Não	14 (58,3%)	10 (41,7%)	0,345*

Tabela 5. Caracterização da amostra em relação a variáveis periodontais de autorrelato em relação a presença/ausência de periodontite.

Variáveis	Periodontite		p	SS	ES
	Casos	Não-casos			
Uso de fio dental					
Não	5 (55,6%)	4 (44,4%)	1,000**	26,3	76,5
Sim	14 (51,9%)	13 (48,1%)			
Frequência de escovação					
2 vezes ao dia	8 (66,7%)	4 (33,3%)	0,238*	42,1	76,5
3 vezes ou mais ao dia	11 (45,8%)	13 (54,2%)			
Última visita ao dentista					
2 anos ou mais	12 (50,0%)	12 (50,0%)	0,637*	36,8	70,6
Até 1 ano	7 (58,3%)	5 (41,7%)			
Doença gengival					
Sim	8 (53,3%)	7 (46,7%)	0,955*	42,1	58,8
Não	11 (52,4%)	10 (47,6%)			
Perda óssea					
Sim	4 (80,0%)	1 (20,0%)	0,342**	21,1	94,1
Não	15 (48,4%)	16 (51,6%)			
Cirurgia					
Sim	1 (100,0%)	0 (0,0%)	1,000**	5,3	100,0
Não	18 (51,4%)	17 (48,6%)			
Migração dental					
Sim	1 (50,0%)	1 (50,0%)	1,000**	5,3	94,1
Não	18 (52,9%)	16 (47,1%)			
Raspagem e alisamento radicular					
Sim	7 (70,0%)	3 (30,0%)	0,274**	36,8	82,4
Não	12 (46,2%)	14 (53,8%)			

Perda dentária					
Sim	3 (100,0%)	0 (0,0%)	0,231**	15,8	83,3
Não	16 (48,5%)	17 (51,5%)			
Mobilidade dental					
Sim	3 (75,0%)	1 (25,0%)	0,603**	15,8	94,1
Não	16 (50%)	16 (50%)			
Número de dentes					
Até 20 dentes	13 (68,4%)	6 (31,6%)	0,112*	42,1	82,4
21 a 28 dentes	6 (35,3%)	11 (64,7%)			
Saúde bucal					
Ruim / pobre	6 (66,7%)	3 (33,3%)	0,438**	64,7	17,6
Muito boa / boa	11 (44,0%)	14 (56,0%)			

SS = sensibilidade; ES = especificidade.

Tabela 6. Modelo preditivo final de regressão logística para periodontite.

Variável	Coefficiente	Wald	OR	IC 95%	p
Idade (35 anos ou mais)	3,57	9,37	35,6	3,61 – 351,52	0,002
Uso de corticoide	-2,37	4,14	0,09	0,01 – 0,92	0,042
Constante	-0,83	1,44	-	-	0,230

Pseudo $R^2 = 0,572$; sensibilidade = 84,2%; especificidade = 76,5%; falso positivo = 20,0%; falso negativo = 18,8%; corretamente classificados = 80,6%.

6 DISCUSSÃO

A relação entre doenças periodontais e diferentes condições inflamatórias, tem sido bem estudadas e existem evidências de que condições sistêmicas como o diabetes mellitus, a obesidade, e a artrite reumatoide podem influenciar o surgimento e progressão da doença periodontal (AL-MUTAIRI et al., 2015; BASCONES-MARTINEZ, GONZALEZ-FEBLES, SANZ-ESPORRIN, 2014; AL-ZAHRANI, KAYAL, BISSADA, 2006; PISCHON et al., 2008; ROSENSTEIN et al., 2004; DETERT et al., 2010; GEORGIU, MARSHALL, BARTOLD, 2004).

A periodontite, assim como a MG, é influenciada por diversos componentes do sistema imune, sendo que já foram descritos mediadores inflamatórios em comum entre as duas doenças, como IL-1 α , IL-1 β , IL-6, TNF- α (MOORE; BANION, 2002; McDOWELL et al., 1995; HUANG et al., 1998; KORNMAN et al., 1997; SCIACCA et al., 1999; McGEER; McGEER, 2001; NAIR, FAIZUDDIN, DHARMAPALAN, 2014; ÇELENLIGIL et al., 1998; SCARDINA, RUGGIERI, MESSINA, 2010; KOBAYASHI et al., 2003; FABBRI et al., 2014; WANG et al., 2015). Isto tem estimulado o desenvolvimento de pesquisas que avaliam a capacidade de doenças inflamatórias e autoimunes modularem o surgimento e progressão da periodontite. Apesar do crescente interesse em avaliar a influência destas condições sistêmicas na doença periodontal, este é o primeiro estudo a avaliar a condição periodontal de um grupo de indivíduos portadores de MG.

No presente estudo foi observado um baixo percentual de sítios com sangramento a sondagem nos indivíduos portadores de MG. Além disso, foi também observado um baixo percentual de sítios afetados por PS e NIC maior

que 5mm, sendo que em torno de apenas 30% dos sítios apresentavam PS e NIC de 3 a 4mm (Tabela 2). Assim, podemos considerar a condição periodontal da amostra boa, com problemas leves e localizados. Uma condição periodontal estável também foi observada em estudos envolvendo portadores de LES, tendo sido relatada menor profundidade de sondagem quando comparados a controles saudáveis (MUTLU et al., 1993) e menor profundidade de sondagem e sangramento a sondagem em indivíduos que tiveram crise menos de um ano antes do início do estudo (AL-MUTAIRI et al., 2015). Segundo os pesquisadores, a dose aumentada dos medicamentos utilizados para tratar o LES e as crises decorrentes da doença, como corticoide e anti-inflamatórios não esteroides, possivelmente contribuíram para controlar a inflamação periodontal.

Não foram demonstradas diferenças na condição periodontal quando os indivíduos foram avaliados em relação a classificação MGFA e MG composite. Entretanto, indivíduos com maior tempo de doença apresentaram maior NIC médio e maior percentual de sítios com NIC de 3 a 4mm, de 5 a 6mm e ≥ 7 mm (Tabela 2). Além disso, a análise multivariada de regressão linear confirmou a associação do tempo de MG com o percentual de sítios com NIC de 3 a 4mm e de 5 a 6mm (Tabela 3). Podemos hipotetizar que indivíduos com maior tempo de MG estariam mais expostos a períodos de debilidade que poderiam dificultar a higiene bucal, ou as crises e exacerbação da doença que poderiam levar a uma alteração nos mediadores inflamatórios por variações no sistema imunológico.

Ao se utilizar o critério para definição de periodontite (TONNETTI, CLAFFEY, 2005), a prevalência de periodontite na amostra foi alta (52,7%). Este critério foi preconizado no 5º. Workshop Europeu de Periodontologia com o objetivo de estabelecer um padrão para estimativas de risco em estudos

epidemiológicos. Deve ser notado que a periodontite não pode ser refletida pela mensuração de apenas um parâmetro clínico. A avaliação da presença de doença deveria incluir avaliações de profundidade de sondagem e/ou sangramento a sondagem, enquanto a experiência passada de doença deveria ser refletida por medidas de perda de inserção clínica ou perda óssea. Assim, a medida aceita para o registro acumulativo de experiência de periodontite é o nível de inserção clínica. Portanto, este parâmetro deveria ser o desfecho primário usado em estudos de fatores de risco para periodontite (TONNETTI, CLAFFEY, 2005). Desta forma, para avaliar o efeito da MG sobre o risco a periodontite, este critério torna-se justificado. Entretanto, embora a prevalência de periodontite seja considerada alta, indivíduos com periodontite apresentaram um pequeno % de sítios com sangramento, com PS e NIC de 5 a 6mm e ≥ 7 mm, caracterizando uma doença mais leve e localizada.

O percentual de sítios com NIC de 3 a 4mm e de 5 a 6mm também foi independentemente associado ao hábito de fumar e a idade (Tabela 3). Estes são conhecidos fatores de risco para a perda de inserção (ALBANDAR, 2000; RIEBEL, 2003; SCOTT, SINGER, 2004; ALBANDAR, 2005). Na análise univariada, a periodontite foi associada a idade, tempo de MG e uso de corticoide (Tabela 4). Entretanto, permaneceram associados a periodontite na análise multivariada a idade e o uso de corticoide (Tabela 6). Diferentes estudos mostram claramente que um aumento da prevalência, extensão e gravidade da perda de inserção com o aumento da idade, sendo a idade um bom indicador da história passada da perda de inserção (ALBANDAR, 2000; NUNN, 2003; ANDREESCU, 2013; ALBANDAR, 2005). O uso de corticoide foi considerado um fator de proteção, sendo que indivíduos que usaram corticoide apresentaram

uma odds de 0,09 para a periodontite. Como discutido anteriormente, o corticoide parece controlar a inflamação periodontal (MUTLU et al., 1993; AL-MUTAIRI et al., 2015), e seu efeito protetor é dependente da dose e tempo de exposição (TORRES et al., 2007; SCARABELOT et al., 2014). Estudos indicam que a utilização de doses baixas de corticoides, assim como as doses utilizadas pelos participantes de nosso estudo, pode reduzir a incidência de complicações na terapia a base destes medicamentos (SHOLTER, ARMSTRONG, 2000).

Em relação às medidas periodontais de autorrelato, nosso estudo mostrou valores de sensibilidade baixos e valores de especificidade mais altos, corroborando estudos anteriores (BLICHER, JOSHIPURA, EKE, 2005; EKE, GENCO, 2007; SLADE, 2007; CYRINO et al., 2011). O questionário desenvolvido por Cyrino e colaboradores (2011) foi considerado um bom instrumento para identificação de periodontite e mostrou valores de acurácia considerados úteis (CYRINO et al., 2011). O tamanho da amostra do presente estudo pode ser considerado pequeno, o que pode ter influenciado os resultados, entretanto, nossos achados sinalizam para um comportamento semelhante das medidas periodontais de autorrelato. As medidas periodontais de autorrelato foram inicialmente concebidas para escaneamento epidemiológico periodontal em amostras de larga escala, sendo ferramentas úteis para indicar a existência de indivíduos doentes e que necessitam de tratamento em populações em que a realização de exame clínico é difícil ou inviável, como a população do nosso estudo.

De fato, é importante salientar que este estudo apresenta limitações, como o tamanho amostral. De qualquer maneira, pode ser considerado um estudo exploratório nesta área, servindo como referência para o

desenvolvimento de pesquisas futuras. Estudos com amostras maiores, incluindo análises microbiológicas e de mediadores inflamatórios seriam importantes para auxiliar na caracterização das condições periodontais dos indivíduos portadores de MG.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo demonstrou que a classificação da Miastenia Gravis e o MG composite não influenciaram na condição periodontal. Entretanto, indivíduos com maior tempo de doença apresentaram maior quantidade de sítios com perda de inserção clínica, o que pode ser devido à maior número de períodos de debilidade ou crises decorrentes da Miastenia Gravis, que podem dificultar a higiene bucal e causar variações no sistema imunológico.

O uso de corticoide foi considerado um fator de proteção, devido a sua capacidade de controlar a inflamação periodontal.

Os indivíduos portadores de Miastenia Gravis que participaram deste estudo, possuem de maneira geral, boa condição periodontal, apresentando problemas leves e localizados.

REFERÊNCIAS

1. Abreu MHNG, Coletes ML, Vieira MCC, Almeida PRL, Guimarães NA. Atendimento odontológico ao portador de miastenia grave. Rev Fac Odont Passo Fundo. 2001 Jul; 6(2): 11-14.
2. Aguiar T, Furtado E, Dorigo D, Bottino D, Bouskela E. Nailfold. Videocapillaroscopy in primary Sjogren's syndrome. Angiol. 2006; 57(5): 593-599.
3. Albandar JM. Epidemiology and risk factors of periodontal diseases. Dent Clin North Am. 2005 Jul; 49(3): 517-532.
4. Albandar JM. Global risk factors and risk indicators for periodontal diseases. Periodontol 2000. 2002; 29: 177-206.
5. Al-Mutairi KD, Al-Zahrani MS, Bahlas SM, Kayal RA, Zawawi KH. Periodontal findings in systemic lupus erythematosus patients and healthy controls. Saudi Med J. 2015; 36(4): 463-468.
6. Altomonte L, Zoli A, Mirone L, Scolieri P, Magaró M. Serum levels of interleukin-1b, tumor necrosis factor-a and interleukin-2 in rheumatoid arthritis: Correlation with disease activity. Clin Rheumatol. 1992 Jun; 11(2): 202-205.
7. Al-Zahrani MS, Kayal RA, Bissada NF. Periodontitis and cardiovascular disease: a review of shared risk factors and new findings supporting a causality hypothesis. Quintessence Int. 2006; 37: 11-18.
8. American Academy of Periodontology. Parameter on chronic periodontitis with slight to moderate loss of periodontal support. J Periodontol. 2000; 71(5): 853-855.

9. American Academy of Periodontology. Parameter on comprehensive periodontal examination. American Academy of Periodontology. J Periodontol. 2000 Mai; 71(5): 847-848.
10. American Academy of Periodontology. The pathogenesis of periodontal diseases. J Periodontol. 1999 Abr; 70(4): 457-470.
11. Andreescu CF, Miha LL, Răescu M, Țuculină MJ, Cumpătă CN, Ghergic DL. Age influence on periodontal tissues: a histological study. Rom J Morphol Embryol. 2013; 54(3): 811–815.
12. Aricha R, Mizrachi K, Fuchs S, Souroujon MC. Blocking of IL-6 suppresses experimental autoimmune myasthenia gravis. Journ Autoim. 2011; 36: 135-141.
13. Armitage G. Diagnosis of Periodontal Diseases: Research, Science and Therapy Committee of the American Academy of Periodontology. J Periodontol. 2003 Ago; 74(8): 1237-47.
14. Armstrong SM, Schumann L. Myasthenia Gravis: Diagnosis and Treatment. J Americ Acad Nurse Pract. 2003 Fev; 15(2): 72-78.
15. Arnett, F, Edworthy S, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthr and Rheum. 1988; 31: 315–324.
16. Augustus, L. Crisis: Myasthenia gravis. Am Journ Nur. 2000; 100(1): 24AA-24HH
17. Bascones-Martinez A, Gonzalez-Febles J, Sanz-Esporrin J. Diabetes and periodontal disease: Review of the literature. Am J Dent. 2014; 27: 63-67.

18. Bensley L; VanEenwyk J; Ossiander EM. Associations of self-reported periodontal disease with metabolic syndrome and number of self-reported chronic conditions. *Prev chron dis*. 2011 Mai; 8(3): 50-55.
19. Beutler B. TNF. Immunity and inflammatory disease: lessons of the past decade. *J Invest Med*. 1995; 43(3): 227-235.
20. Birkedal-Hansen H. Role of matrix metalloproteinases in human periodontal diseases. *J Periodontol*. 1993 Mai; 64(5): 474-484.
21. Blicher B, Joshipura K, Eke P. Validation of self-reported periodontal disease: a systematic review. *J dent res*. 2005; 84(10): 881-890.
22. Boutsis EA, Paikos S, Dafni UG, Moutsopoulos HM, Skopouli FN. Dental and periodontal status of Sjogren's syndrome. *J Clin Periodontol*. 2000; 27: 231–235.
23. Burns TM, Conaway MR, Cutter GR, Sanders DB. The construction of an efficient evaluative instrument for myasthenia gravis: the MG Composite. *Muscle Nerve* 2008; 38:1553–1562.
24. Carneiro SCR. Fisiopatologia e Tratamento da Miastenia Gravis Atualidade e Perspetivas Futuras [Tese]. Universidade da Beira Interior, Covilhã, Portugal. 2012;
25. Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC Neurol*. 2010; 46(10): 1-9.
26. Çelenligil H, Eratalay K, Kamu E, Ebersole JL. Periodontal Status and Serum Antibody Responses to Oral Microorganisms in Sjögren's Syndrome. *J Periodontol*. 1998; 69:571-577.

27. Christadoss P, Poussin M, Deng C. Animal models of myasthenia gravis. *Clin. Immunol.* 2000; 94: 75–87.
28. Corrêa JD, Rocha AL, Costa LC, Travassos D, Castro WH, Garlet GP, Gomez RS, Teixeira AL, Silva TA. Severe periodontal disease associated with long-term treatment with intravenous immunoglobulin. *Case Rep Dent.* 2014; 2014: 1-5, Article ID 860804.
29. Cossins J, Belaya K, Zoltowska K, Koneczny I, Maxwell S, Jacobson L, Leite MI, Waters P, Vincent A, Beeson D. The search for new antigenic targets in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci.* 2012; 1275: 123–128
30. Costa FO, Guimaraes AN, Cota LO, Pataro AL, Segundo TK, Cortelli SC, Costa JE. Impact of different periodontitis case definitions on periodontal research. *J oral sci.* 2009; 51(2): 199-206.
31. Cyrino RM, Cota LOM, Lages EJP, Lages EMB, Costa FO. Evaluation of Self-Reported Measures for Prediction of Periodontitis in a Sample of Brazilians. *J Periodontol.* 2011; 82(12): 1693-1704.
32. Dawes C. Considerations in the Development of Diagnostic Tests on Saliva. *Ann N Y Acad Sci.* 1993 Set; 20 (694): 265-269.
33. de Pablo P, Dietrich T, McAlindon TE. Association of periodontal disease and tooth loss with rheumatoid arthritis in the US population. *J Rheumatol.* 2008; 35: 70-76.
34. Detert J, Pischon N, Burmester GR, Buttgereit F. The association between rheumatoid arthritis and periodontal disease. *Arthritis Research & Therapy.* 2010; 12: 218-225.

35. Dietrich T, Stosch U, Dietrich D, Kaiser W, Bernimoulin JP, Joshipura K. Prediction of periodontal disease from multiple self-reported items in a German practice-based sample. *J periodontol.* 2007; 78(7): 1421-1428.
36. Dye BA, Thornton-Evans G. A brief history of national surveillance efforts for periodontal disease in the United States. *J periodontol.* 2007; 78(7): 1373-1379.
37. Eke PI, Dye B. Assessment of self-report measures for predicting population prevalence of periodontitis. *J periodontol.* 2009; 80(9): 1371-1379.
38. Eke PI, Genco RJ. CDC Periodontal Disease Surveillance Project: background, objectives, and progress report. *J periodontol.* 2007; 78(7): 1366-1371.
39. Fabbri C, Fuller R, Bonfá E, Guedes LKN, D'Alleva PSR, Borba EF. Periodontitis treatment improves systemic lupus erythematosus response to immunosuppressive therapy. *Clin Rheumatol.* 2014; 33: 505–509.
40. Ferrari G, Lovaste MG. Epidemiology of myasthenia gravis in the province of Trento (northern Italy). *Neuroepidemiol.* 1992; 11(3): 135-142.
41. Figueredo CMS, Areas A, Sztajnbok FR, Miceli V, Miranda LA, Fischer RG, Gustafsson A. Higher Elastase Activity Associated with Lower IL-18 in GCF from Juvenile Systemic Lupus Patients. *Oral Health Prev Dent.* 2008; 6: 75-81.
42. França JL, Vasconcellos AC. Manual para normalização de publicações técnico-científicas. 9ª ed. Belo Horizonte: Editora UFMG; 2013.
43. Garner DM. Pathogenesis of anorexia nervosa. *Lancet.* 1993; 341(8861): 1631-1635.

44. Genco RJ, Falkner KL, Grossi S, Dunford R, Trevisan M. Validity of self-reported measures for surveillance of periodontal disease in two western New York population-based studies. *J periodontol.* 2007; 78(7): 1439-54.
45. Georgiou TO, Marshall RI, Bartold PM. Prevalence of systemic diseases in Brisbane general and periodontal practice patients. *Aust Dent J.* 2004; 49: 177-184.
46. Gilbert GH, Litaker MS. Validity of self-reported periodontal status in the Florida dental care study. *J periodontol.* 2007; 78(7): 1429-1438.
47. Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M. Lifetime course of myasthenia gravis. *Musc Nerv.* 2008 Feb; 37(2): 141-49.
48. Grossi SG, Zambon JJ, Ho AW. Assessment of risk for periodontal disease. Risk indicators for attachment loss. *J Periodontol.* 1994; 65: 260-267.
49. Haber J. Smoking as a major risk factor for periodontitis. *Curr Opinion Periodontol.* 1994; 1: 12-18.
50. Haroutiunian S, Lecht S, Zur AA, Hoffman A, Davidson E. The challenge of pain management in patients with myasthenia gravis. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2009; 23(3): 242-60.
51. Harris Jr ED. Clinical features of rheumatoid arthritis. *Textb of rheumatol.* 1997; 5: 898- 996.
52. Huang D, Pirskanen R, Hjelmstrom P, Lefvert AK. Polymorphisms in IL-1b and IL-1 receptor antagonist genes are associated with myasthenia gravis. *J. Neuroimmunol.* 1998; 81: 76–81.
53. Ishihara K, Hirano T. IL-6 in autoimmune disease and chronic inflammatory proliferative disease. *Cytok Gro Fac Rev.* 2002; 13: 357-368.

54. Jaretzki A, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keesey JC, Penn AS, Sanders DB. Myasthenia gravis: Recommendations for clinical research standards. *Neurol.* 2000 Jul; 55(1): 16 -23.
55. Javed F, Ahmed HB, Romanos GE. Association between environmental tobacco smoke and periodontal disease: A systematic review. *Environ Res.* 2014; 133: 117–122.
56. Javed F, Al-Rasheed A, Almas K, Romanos GE, Al-Hezaimi K. Effect of cigarette smoking on the clinical outcomes of periodontal surgical procedures. *Am. J Med Sci.* 2012; 343: 78–84.
57. Javed F, Nasstrom K, Benchimol D, Altamash M, Klinge B, Engstrom PE. Comparison of periodontal and socioeconomic status between subjects with type 2 diabetes mellitus and non-diabetic controls. *J Periodontol.* 2007; 78: 2112–2119.
58. Javed,F, Al-Askar M, Samaranayake LP, Hezaimi K. Periodontal disease in habitual cigarette smokers and non smokers with and without prediabetes. *Am. J.Med Sci.* 2013; 345: 94–98.
59. Joshipura KJ, Douglass CW, Garcia RI, Valachovic R, Willett WC. Validity of a self-reported periodontal disease measure. *J pub health dent.* 1996; 56(4): 205-212.
60. Juel VC, Massey JM. Myasthenia gravis. *Orphanet J Rare Dis.* 2007 Nov; 6(2): 44.
61. Kalb B, Matell G, Pirskanen R, Lambe M. Epidemiology of myasthenia gravis: a population-based study in Stockholm, Sweden. *Neuroepidemiol.* 2002; 21(5): 221-25.

62. Kalburgi V, Sravya L, Warad S, Vijayalaxmi K, Sejal P, Hazeil D. Role of systemic markers in periodontal diseases: a possible inflammatory burden and risk factor for cardiovascular diseases? *Ann Med Health Sci Res.* 2014; 4: 388-392.
63. Kaminski HJ, Kusner LL, Wolfe GI, Aban I, Minisman G, Conwit R, Cutter G. Biomarker development for myasthenia gravis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2012; 1275: 101–106.
64. Katabathina V, Menias CO, Pickhardt P, Lubner M, Prasad SR. Complications of Immunosuppressive Therapy in Solid Organ Transplantation. *Radiol Clin North Am.* 2016 Mar; 54(2): 303-319.
65. Katz J, Caudle RM, Bhattacharyya I, Stewart CM, Cohen DM. Receptor for advanced glycation end product (RAGE) up regulation in human gingival fibroblasts incubated with nor nicotine. *J Periodontol.* 2005; 76: 1171–1174.
66. Katz J, Yoon TY, Mao S, Lamont RJ, Caudle RM. Expression of the receptor of advanced glycation end products in the gingival tissue of smokers with generalized periodontal disease and after nor nicotine induction in primary gingival epithelial cells. *J Periodontol.* 2007; 78: 736–741.
67. Kinane DF, Mooney J, MacFarlane TW, McDonald M. Local and systemic antibody response to putative periodontopathogens in patients with chronic periodontitis: correlation with clinical indices. *Oral Microbiol Immunol.* 1993 Apr; 8(2): 65-68.
68. Kobayashi T, Ito S, Yamamoto K, Hasegawa H, Sugita N, Kuroda T, Kaneko S, Narida I, Yasuda K, Nakano M, Gejyo F, Yoshie H. Risk of

- periodontitis in systemic lupus erythematosus is associated with Fcγ receptor polymorphisms. *J Periodontol.* 2003; 74(3): 378-384.
69. Kornman KS, Crane A, Wang HY, di Giovine FS, Newman MG, Pirk FW, Wilson Jr. TG, Higginbottom FL, Duff GW. The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. *J. Clin. Periodontol.* 1997; 24: 72–77.
 70. Kornman KS. Mapping the pathogenesis of periodontitis: a new look. *J Periodontol.* 2008 Ago; 79(8): 1560-1568.
 71. Kuru B, McCullough MJ, Yilmaz S, Porter SR. Clinical and microbiological studies of periodontal disease in Sjögren's syndrome patients. *J Clin Periodontol.* 2002; 29: 92–102.
 72. LaVange LM, Koch GG. Statistical projection of clinical subsample estimates to a survey population. *J periodontol.* 2007; 78(7): 1400-1406.
 73. Leite MI, Jacob S, Viegas S, Cossins J, Clover L, Morgan BP. IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in 'seronegative' myasthenia gravis. *Brain.* 2008 Jul; 131(7): 1940-1952.
 74. Leon-Sarmiento FE, Bayona EA, Bayona-Prieto J, Osman A, Doty RL. Profound Olfactory Dysfunction in Myasthenia Gravis. *PLoS ONE.* 2012; 7(10): 1-5.
 75. Lindstrom JM. Acetylcholine receptors and myasthenia. *Musc Nerv.* 2000; 23: 453–477.
 76. Locker D, Slade GD, Murray H. Epidemiology of periodontal disease among older adults: a review. *Periodontol 2000.* 1998; 16: 16–33.
 77. Marinho ÉVS, Santos MPM, Regueira L, Gomes Filho MA, Jamelli SR, Cimões R. Avaliação Periodontal Clínica e Microbiológica em Mães de

- Prematuros: Estudo Caso-Controle. *Pesq Bras Odontoped Clin Integr*. 2012 Out; 12(4): 465-471.
78. Maruyama E, Minami N, Niino M, Fujiki N, Doi S, M. Watanabe M, Shima K, Kikuchi S, Sasaki H. Impact of screening with thyroid ultrasonography in myasthenia gravis patients. *Acta Neurol Scand*. 2012; 125(6): 398 -402.
 79. Mayer Y, Elimelech R, Balbir-Gurman A, Braun-Moscovici Y, Machtei EE. Periodontal condition of patients with autoimmune diseases and the effect of anti-tumor necrosis factor- α therapy. *J Periodontol*. 2013 Fev; 84(2): 136-142.
 80. McDowell TL, Symons JA, Ploski R, Forre O, Duff GW. A genetic association between juvenile rheumatoid arthritis and a novel interleukin-1a polymorphism. *Arthritis Rheum*. 1995; 38: 221–228.
 81. McGeer PL, McGeer EG. Polymorphisms in inflammatory genes and the risk of Alzheimer Disease. *Arch Neurol*. 2001; 58: 1790-1792.
 82. Mercado F, Marshall RI, Klestov AC, Bartold PM. Is there a relationship between rheumatoid arthritis and periodontal disease? *J Clin Periodontol*. 2000; 27: 267–272
 83. Mercado FB, Marshall RI, Bartold PM. Inter-relationships between rheumatoid arthritis and periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 2003; 30: 761–772.
 84. Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol*. 2009 Mai; 8(5): 475-90.

85. Miller K, Eke PI, Schoua-Glusberg A. Cognitive evaluation of self-report questions for surveillance of periodontitis. *J periodontol*. 2007; 78(7): 1455-1462.
86. Mombelli A. Aging and the periodontal and peri-implant microbiota. *Periodontol 2000*. 1998; 16: 44–52.
87. Moore AH, O'Banion MK. Neuroinflammation and anti-inflammatory therapy for Alzheimer's disease. *Advanc Drug Deliv Rev*. 2002; 54: 1627–1656.
88. Mutlu S, Richards A, Maddison P, Scully C. Gingival and periodontal health in systemic lupus erythematosus. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1993; 21; 158-61.
89. Nair S, Faizuddin M, Dharmapalan J. Role of autoimmune responses in periodontal disease. *Autoim Dis*. 2014; 2014: 596824.
90. Nunn ME. Understanding the etiology of periodontitis: an overview of periodontal risk factors. *Periodontol 2000*. 2003; 32: 11-23.
91. Offenbacher S. Periodontal diseases: pathogenesis. *Ann Periodontol* 1996; 1: 821-878.
92. Okada Y, Nagase H, Harris ED Jr. Matrix metalloproteinases 1, 2, and 3 from rheumatoid synovial cells are sufficient to destroy joints. *J Rheumatol*. 1987 May; 14: 41-42.
93. Okura Y, Urban LH, Mahoney DW, Jacobsen SJ, Rodeheffer RJ. Agreement between self-report questionnaires and medical record data was substantial for diabetes, hypertension, myocardial infarction and stroke but not for heart failure. *J clin epidem*. 2004; 57(10): 1096-1103.

94. Oosterhuis, H. Myasthenia gravis. Groningen, Holanda: Groningen Neurological Press; 1997.
95. Page RC, Eke PI. Case definitions for use in population based surveillance of periodontitis. J Periodontol. 2007; 78(7): 1387-1399.
96. Pal J, Rozsa C, Komoly S, Illes Z. Clinical and biological heterogeneity of autoimmune myasthenia gravis. J Neuroimmunol. 2011 Fev; 231(1): 43-54.
97. Patrick J, Lindstrom J. Autoimmune response to acetylcholine receptor. Scien. 1973; 180: 871–872.
98. Pevzner A, Schoser B, Peters K, Cosma NC, Karakatsani A, Schalke B. Anti-LRP4 autoantibodies in AChR- and MuSK-antibody-negative myasthenia gravis. J Neurol. 2012 Mar; 259(3): 427-35.
99. Pischon N, Pischon T, Kroger J, Gulmez E, Kleber BM, Bernimoulin JP, Landau H, Brinkmann PG, Schlattmann P, Zernicke J, Buttgereit F, Detert J. Association among rheumatoid arthritis, oral hygiene, and periodontitis. J Periodontol. 2008; 79: 979-986.
100. Rakel RE, Bope ET. Conn's Current Therapy. Philad WB Saund. 2002; 937-942.
101. Ramesh SGK, Narayanan MBA, Jayanthi D. Comparative assessment of the prevalence of periodontal disease in subjects with and without systemic autoimmune diseases: A case-control study. Contemp Clin Dent. 2016 Abr; 7(2):170-5.
102. Rheu GB, Ji S, Ryu JJ, Lee JB, Shin C, Lee JY, Huh JB, Shin SW. Risk assessment for clinical attachment loss of periodontal tissue in Korean adults. J Adv Prosthodont. 2011; 3: 25–32.

103. Riebel J. Tobacco and oral diseases: update on the evidence, with recommendations. *Med Princ Pract.* 2003; 12 (1): 22-32.
104. Rivera-Hidalgo F. Smoking and periodontal disease. *Periodontol* 2000. 2003; 50–58.
105. Rosenstein ED, Greenwald RA, Kushner LJ, Weissmann G. Hypothesis: the humoral immune response to oral bacteria provides a stimulus for the development of rheumatoid arthritis. *Inflammat.* 2004; 28: 311-318.
106. Salem A, Hilow H, Khraisat A, Smadi L, Ryalat S. Association between intensity of smoking and periodontal pockets among Young university students. *Odontostomatol Trop.* 2008; 31: 5–10.
107. Santiago ML, Guimarães JM, Buseti J, Leão JC, Cimões R. Periodontal condition and tooth loss in rheumatoid arthritis patients. *Acta Stomatol Croat.* 2012; 46(1): 16-22.
108. Santos PPA, Iglesias DPP, Souza EL, Freitas RA, Galvão HC. Saliva: Métodos Atuais para Coleta e Obtenção da Amostra. 2007; Jan/Dez; 1(48): 95-98.
109. Scarabelot VL, Cavagni J, Medeiros LF, Detânico B, Rozisky JR, Souza A, Daudt LD, Gaio EJ, Ferreira MBC, Rosing CK; Battastini AMO, Torres ILS. Periodontal disease and high doses of inhaled corticosteroids alter NTPDase activity in the blood serum of rats. *Arch Oral Biol.* 2014; 59: 841-847.
110. Scardina GA, Ruggieri A, Messina P. Periodontal Disease and Sjogren Syndrome: A Possible Correlation? *Angiol.* 2010; 61(3): 289-293.

111. Schonfeld SE, Greening AB, Glick DH, Frank AL, Simon JH, Herles SM. Endotoxic activity in periapical lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1982; 53: 82-87.
112. Sciacca FL, Ferri C, Vandebroek K, Veglia F, Gobbi C, Martinelli F, Franciotta C, Zaffaroni M, Marrosu M, Martino G, Martinelli V, Comi G, Canal N, Grimaldi LM. Relevance of interleukin 1 receptor antagonist intron 2 polymorphism in Italian MS patients. *Neurol.* 1999; 52: 1896–1898.
113. Scott DA, Singer DL. Suppression of overt gingival inflammation in tobacco smokers: clinical and mechanistic considerations. *Int J Dent Hyg.* 2004; 104–110.
114. Sharma A, Astekar M, Metgud R, Soni A, Verma M, Patel S. A study of C-reactive protein, lipid metabolism and peripheral blood to identify a link between periodontitis and cardiovascular disease. *Biotech Histochem.* 2014; 89: 577-582.
115. Sholter DE, Armstrong PW. Adverse effects of corticosteroids on the cardiovascular system. *Can J Cardiol.* 2000; 16(4): 505–511.
116. Slade GD. Interim analysis of validity of periodontitis screening questions in the Australian population. *J periodontol.* 2007; 78(7):1463-1470.
117. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL Jr. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol.* 1998; 25: 134-44.
118. Somma F, Castagnola R, Bollino D, Marigo L. Oral inflammatory process and general health. Part *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2010; 14: 1085-1095.

119. Storm-Mathisen A. Epidemiology of myasthenia gravis in Norway. *Acta Neurol Scand.* 1984 Oct; 70(4): 274-284.
120. Tan EM, Cohen AS, Fries JF. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthr Rheum.* 1982; 25: 1271-1277.
121. Tanaka K, Miyake Y, Hanioka T, Arakawa M. Active and passive smoking and prevalence of periodontal disease in Young Japanese women. *J Periodont Res.* 2013; 48: 600–605.
122. Taylor GW, Borgnakke WS. Self-reported periodontal disease: validation in an epidemiological survey. *J periodontol.* 2007; 78(7): 1407-1420.
123. Thanvi BR, Lo TC. Update on myasthenia gravis. *Postgrad Med J.* 2004 Dec; 80(950): 690-700.
124. Tonetti MS, Claffey N. Advances in the progression of periodontitis and proposal of definitions of a periodontitis case and disease progression for use in risk factor research: Group C consensus report of the 5th European Workshop in Periodontology. *J Clin Periodontol.* 2005; 32(6): 210-213.
125. Torres ILS, Furstenau CR, Rossi G, Dallegrave E, Dallegrave G, Stenzel B, Dantas G, Battastini AM, Sarkis JJ, Ferreira MB. Methylprednisolone administration alters adenine nucleotide hydrolysis in rat blood serum. *Eur J Pharmacol.* 2007; 560(2–3): 212–215.
126. Tsalikis L. The effect of age on the gingival crevicular fluid composition during experimental gingivitis: A pilot study. *Open Dent J.* 2010; 4: 13–26.
127. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2011; 365: 2110-2121.

128. Tüzün E, Allman W, Ulusoy C, Yang H, Christadoss P. Novel animal models of acetylcholine receptor antibody–related myasthenia gravis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2012; 1274: 133–139
129. Van der Velden U. Effect of age on the periodontium. *J Clin Periodontol.* 1984; 11(5): 281–294.
130. Vartiainen E, Seppala T, Lillsunde P, Puska P. Validation of self-reported smoking by serum cotinine measurement in a community-based study. *J epidemiol commun health.* 2002; 56(3): 167-170.
131. Vernino S, Lennon VA. Autoantibody profiles and neurological correlations of thymoma. *Clin Cancer Res.* 2004; 10(21): 7270–7275.
132. Vincent A, Leite MI. Neuromuscular junction autoimmune disease: muscle specific kinase antibodies and treatments for myasthenia gravis. *Curr Opin Neurol.* 2005 Out; 18(5): 519-525.
133. Vincent A, Palace J, Hilton-Jones D. Myasthenia gravis. *Lancet.* 2001 Jun; 357(9274): 2122-2128.
134. Vogt M, Sallum AW, Cecatti JG, Morais SS. Periodontal disease and some adverse perinatal outcomes in a cohort of low risk pregnant women. *Reproduct Health.* 2010 Nov; 7(29): 1-7.
135. Wang CY, Chyuan IT, Wang YL, Kuo MYP, Chang CW, Wu KJ, Hsu PN, Nagasawa T, Wara-Aswapati N, Chen YW. β 2-Glycoprotein I-Dependent Anti-Cardiolipin Antibodies Associated With Periodontitis in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *J Periodontol.* 2015 Ago; 86(8): 995-1004.
136. Wilson M, Reddi K, Henderson B. Cytokine-inducing components of periodontopathogenic bacteria. *Periodontal Res.* 1996; 31: 393-407.

137. Yamamoto T, Sato T, Sugita H. Antifilamin, antivinculin, and antitropomyosin antibodies in myasthenia gravis. *Neurol.* 1987 Ago; 37(8): 1329-1333.
138. Yeh JH, Kuo HT, Chen HJ, Chen YK, Chiu HC, Kao CH. Higher risk of myasthenia gravis in patients with thyroid and allergic diseases: a national population-based study. *Medic.* 2015; 94(21): 835.

ANEXOS

ANEXO 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Projeto de pesquisa: “Avaliação de parâmetros periodontais clínicos, imunológicos, e microbiológicos em pacientes portadores de miastenia gravis”.

Natureza da pesquisa: O Sr(a). está sendo convidado(a) a participar desta pesquisa que tem como finalidade avaliar características clínicas e aspectos imuno-inflamatórios dos tecidos de suporte dos dentes e gengivas, em indivíduos portadores de miastenia gravis. Será realizado um exame odontológico para avaliação da gengiva e avaliação do prontuário médico.

1. **Participantes da pesquisa:** serão avaliados pacientes com miastenia gravis atendidos no Ambulatório de Neurologia do Hospital das Clínicas da UFMG (HC-UFMG).
2. **Envolvimento na pesquisa:** ao participar deste estudo, o Sr(a). permitirá que os pesquisadores realizem avaliações clínicas e laboratoriais específicas. O Sr(a) tem liberdade de se recusar a participar em qualquer fase da pesquisa, sem qualquer prejuízo. Sempre que quiser poderá pedir mais informações sobre a pesquisa ao pesquisador e, se necessário, ao Comitê de Ética em Pesquisa.
3. **Sobre a coleta de dados:** Serão coletados dados clínicos do seu prontuário médico, como informações relacionadas à miastenia gravis e uso de medicações. Sua saúde bucal será avaliada por meio de questionário padronizado e exame clínico bucal específico, através de sondagem periodontal (medida do sulco gengival entre a gengiva e o dente por meio de uma sonda padronizada e delicada), bem como cones de papel absorvente e uma fita fina de papel apropriada para coleta de fluido gengival. Esta coleta ocorrerá durante suas consultas de rotina no Ambulatório de Neurologia do HC-UFMG e o tempo médio necessário para realização de todas as etapas da pesquisa é de 45 minutos.
4. **Riscos e desconforto:** a participação nesta pesquisa não traz riscos significativos a sua saúde. O que diferencia o risco de participar desta pesquisa de uma visita de rotina ao dentista é o fato de que serão coletadas amostras de fluido gengival, além de realização de sondagem gengival, procedimentos que nem sempre são realizados em uma consulta odontológica rotineira.
5. **Confidencialidade:** todas as informações coletadas neste estudo são estritamente confidenciais. Somente os pesquisadores terão conhecimento dos dados pessoais. Na apresentação dos resultados dessa pesquisa, sua identificação será preservada.
6. **Benefícios:** Ao participar desta pesquisa, o Sr. (Sra.) poderá ter o benefício do diagnóstico de possíveis alterações nos tecidos de suporte dos seus dentes. Neste caso, medidas com relação a necessidade de tratamento odontológico e orientações de higiene bucal poderão ser tomadas. Esperamos também que este estudo traga informações relevantes sobre os tecidos de suporte dos dentes e gengiva em pacientes portadores de miastenia gravis e as possíveis influências dessa condição sistêmica, seus estágios e tratamento na saúde gengival e periodontal. Isto poderá ajudar a equipe odontológica a oferecer estratégias de prevenção e tratamento mais adequadas a este grupo de pacientes.
7. **Pagamento:** o Sr(a). não terá nenhum tipo de despesa para participar da pesquisa, bem como nada será pago por sua participação.

Após estes esclarecimentos, solicitamos o seu consentimento de forma livre para participar desta pesquisa. Portanto, preencha, por favor, os itens que seguem abaixo.

Consentimento livre e esclarecido

Eu, _____, RG _____, em pleno gozo de minhas faculdades mentais, tendo em vista os itens acima apresentados, manifesto de forma livre e esclarecida meu consentimento em participar da pesquisa “Avaliação de parâmetros periodontais clínicos, imunológicos, e microbiológicos em pacientes portadores de miastenia gravis”. Afirmo que fui devidamente informado(a) sobre a finalidade e objetivos da pesquisa, sobre a preservação da minha imagem e quanto ao destino dos dados coletados. Li e entendi as informações fornecidas. Tive a oportunidade de fazer perguntas e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas. Autorizo a coleta de dados e a utilização das amostras neste projeto

de pesquisa. Sei que posso desistir a qualquer momento. Eu, voluntariamente, concordo que poderei ter acesso a minha ficha clínica, resultados de exames clínicos e laboratoriais que fazem parte desta pesquisa, mas que os mesmos ficarão sob a guarda da Instituição e do pesquisador responsáveis e poderão ser usados para fins de ensino, pesquisa e publicações, garantindo meu direito de não identificação.

Alem disso, autorizo o pesquisador Rafael Jordão Storino a realizar meu exame odontológico periodontal, bem como ter acesso as informações contidas em meu prontuário medico.

Todas as minhas dúvidas foram esclarecidas e eu recebi uma cópia deste Termo de Consentimento.

Belo Horizonte, _____ / _____ / _____ .

Nome do participante da pesquisa

Assinatura do participante da pesquisa

Pesquisador principal: Luís Otávio de Miranda Cota (31) 3409-2470

Pesquisador assistente: Rafael Jordão Storino (31) 9147-7655

ANEXO 2**DADOS MÉDICOS****Prontuário Nº****Nº de Registro:** _____

Nome do paciente: _____

Data de nascimento: ____/____/____ Idade em anos: ____ Sexo: ____

Etnia: _____ Ocupação atual: _____

Endereço atual: _____

Contato: _____

Data retorno: ____/____/____ Data da densitometria: ____/____/____

Peso: ____ Altura: ____ IMC: ____ Idade e ano do diagnóstico: ____

Idade do início dos sintomas: ____ Tempo de doença: ____

História familiar de miastenia gravis: () Sim () Não; Parentesco: _____

Anticorpos positivos: () Sim () Não; () Anti-AChR () Anti-MUSK () Anti-TPO

ENMG(____/____/____) Positiva() Negativa() Taxa de decremento TER: ____

TC de tórax (____/____/____): _____

Tímectomia: () Sim () Não; Caso positivo, data: ____/____/____ Idade na época: ____

Anatomopatologia do timo: _____

Crise miastênica: () Sim () Não; Caso positivo, data: ____/____/____ Idade na época: ____

BMC _____; DMO _____; T- _____; Z- _____;

Classificação MGFA:

I – Somente envolvimento ocular

II – Fraqueza leve afetando outra musculatura além da ocular

IIA – Predomínio da fraqueza em musculatura apendicular e/ou axial;

IIB – Predomínio da fraqueza em musculatura orofaríngea e/ou respiratória

III – Fraqueza moderada afetando outra musculatura além da ocular

IIIA – Predomínio de fraqueza em musculatura apendicular e/ou axial

IIIB – Predomínio de fraqueza em musculatura orofaríngea e/ou respiratória

IV – Fraqueza intensa afetando outra musculatura além da ocular

IV A – Predomínio de fraqueza em musculatura apendicular e/ou axial

IV B – Predomínio de fraqueza em musculatura orofaríngea e/ou respiratória

V – Intubação com ou sem necessidade de ventilação mecânica, exceto quando empregada durante rotina pós-operatória.

Comorbidades clínicas:

- Hipertensão arterial () Sim () Não - Glaucoma: () Sim () Não

- Diabetes Mellitus () Sim () Não - Catarata: () Sim () Não

- Disfunção tireoidiana () Sim () Não; Em caso afirmativo, qual? _____

- Dislipidemia: () Sim () Não; Em caso afirmativo, qual? _____

- Sedentarismo: () Sim () Não; Tipo de atividade física e frequência semanal: _____

- Etilismo: () Sim () Não () Ex; Tempo de uso, quantidade e tipo da bebida:

- Tabagismo: () Sim () Não () Ex; Tempo de uso e frequência:

Medicamentos em uso atualmente:

Medicamento: _____; Concentração: _____

Posologia: _____; Data de início: _____

Medicamento: _____; Concentração: _____

Posologia: _____; Data de início: _____

Medicamento: _____; Concentração: _____

Posologia: _____; Data de início: _____

Medicamento: _____; Concentração: _____

Posologia: _____; Data de início: _____

Medicamento: _____; Concentração: _____

Posologia: _____; Data de início: _____

Medicamento: _____; Concentração: _____

Posologia: _____; Data de início: _____

Dose acumulada de prednisona: _____ (____ / ____ / ____)

Dose acumulada de prednisona: _____ (____ / ____ / ____)

Medicamentos que utilizou anteriormente:

Medicamento: _____; Concentração: _____

Posologia: _____; Data de início: _____

Data de término: _____

Medicamento: _____; Concentração: _____

Posologia: _____; Data de início: _____

Data de término: _____

Medicamento: _____; Concentração: _____

Posologia: _____; Data de início: _____

Data de término: _____

Medicamento: _____; Concentração: _____

Posologia: _____; Data de início: _____

Data de término: _____

MG composite:

-Ptose: _____; -Diplopia: _____; -Fechamento ocular: _____; -Fala: _____

-Mastigação: _____; -Deglutição: _____; -Respiração: _____;

-Flexão/Extensão cervical: _____; -Deltoide: _____; -Iliopsoas: _____;

ANEXO 3

MEDIDAS PERIODONTAIS DE AUTORRELATO

1- Qual a sua idade?	
2- Sexo	() masculino () feminino
3- Escolaridade	() menor que 12 anos de estudo () maior ou igual a 12 anos de estudo
4- Qual a sua renda familiar?	() até 1 a 3 salários mínimos () até 3 a 5 salários mínimos () mais que 5 salários mínimos
5- Você faz uso do fio ou fita dental? () sim () não	
6- Se usa fio dental, qual a frequência? () 1 x por semana () Dia sim, dia não () Diariamente () Outros _____	
7- Qual a sua frequência de escovação?	() 1 x ao dia () 2 x ao dia () 3 x ao dia ou mais
8- Você fuma?	() sim () não Quanto cigarros ao dia? _____ Há quanto tempo você fuma? _____ Se ex-fumante, parou a quanto tempo? _____
9- Qual a sua última visita ao dentista para controle ou tratamento?	() até 6 meses () 1 ano () 2 -3 anos () mais que 3 anos
10- Você tem diabetes?	() sim () não
11- Você tem ou teve alguma doença no pulmão?	() sim () não Qual? _____
12- Você tem ou teve alguma doença no coração (exemplos: pressão alta, infarto, derrame, etc.)	() sim () não Qual? _____
13- Em relação a gestação você teve alguns dos eventos abaixo?	Parto prematuro (menos que 37 semanas de gestação) () sim () não Bebês com baixo peso (menos que 2,500g) () sim () não Pré-eclampsia (pressão alta na gravidez) () sim () não
14- A doença gengival é um problema relativamente comum que ocorre em nossa boca. Pessoas com doença gengival devem ter sangramento ao redor dos dentes, gengivas inchadas, parecendo bolsas que se enchem de pus, raízes dos dentes aparecendo e até dentes bambos. Esta condição permanece por 2 semanas ou mais desde que não seja causada por próteses removíveis parciais ou totais ("rôtes" ou dentaduras). Após ler este relato, você pensa que tem alguma doença de gengival? () sim () não	
15- Algum dentista já lhe disse que você teve perda óssea ao redor dos dentes?	() sim () não

16- Você já se submeteu a alguma cirurgia para limpar por baixo de suas gengivas?	() sim () não
17- Você notou nos últimos anos que o espaço entre seus dentes aumentou, que os dentes se projetaram para frente ou que triângulos negros apareceram entre os dentes?	() sim () não
18- Você já fez raspagem ou alisamento radicular, algumas vezes chamado de limpeza profunda ou curetagem gengival?	() sim () não
19- Você já teve algum dente permanente que foi perdido sozinho, sem que houvesse nenhum traumatismo e sem ter ido ao dentista para fazer extração?	() sim () não
20- Você tem algum dente bambo na boca?	() sim () não
21- Consideramos como <u>dentes naturais</u> , aqueles que ainda apresentam raízes dentro do osso, mesmo que estes dentes possuam, pinos, obturações, coroas, “pivôs”, blocos metálicos ou sejam apoios de pontes fixas. Faça uma análise cuidadosa em sua boca e responda, quantos dentes naturais você possui? (Quando for fazer a contagem, olhe diante do espelho para facilitar e caso possua próteses removíveis como “rôte” ou “dentadura” retire-as da boca antes de contar) _____	
22- De um modo geral, como você poderia classificar a saúde de seus dentes e gengivas?	() Excelente () Muito boa () Boa () Ruim () Pobre

ANEXO 4

PERIODONTOGRAMA

Nome: _____

Nº Registro: _____ Gênero: _____ Data do exame: ____/____/____

[illegible]