



**UNIVERSIDADE DO ALGARVE**

Faculdade de Ciências e Tecnologia

# **Abordagem Terapêutica na Dermatomiosite**

**Sofia Anastácio Costa**

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação da Professora Doutora Isabel Júlio da Silva

2020



**UNIVERSIDADE DO ALGARVE**

Faculdade de Ciências e Tecnologia

# **Abordagem Terapêutica na Dermatomiosite**

**Sofia Anastácio Costa**

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação da Professora Doutora Isabel Júlio da Silva

2020

## DECLARAÇÃO DE AUTORIA DE TRABALHO

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

Sofia Costa

---

(Sofia Anastácio Costa)

Copyright © 2020 Sofia Anastácio Costa

*A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar este trabalho, através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.*

## **AGRADECIMENTOS**

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer à Professora Doutora Isabel Júlio da Silva, minha orientadora, por ter aceitado orientar esta dissertação e por todo o seu apoio, disponibilidade, conselhos e dedicação prestadas no decurso deste trabalho.

Uma nota de agradecimento também a todos os professores pelos conhecimentos transmitidos e dedicação ao longo do meu percurso universitário, que contribuíram para a minha formação pessoal e profissional.

A toda a equipa dos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário do Algarve – Unidade de Faro, bem como da Farmácia Comunitária da Ria, locais onde tive o privilégio de estagiar, agradeço por todos os ensinamentos transmitidos, disponibilidade e recetividade nas equipas.

Um agradecimento especial à minha família, em especial aos meus pais e irmã por todo o apoio ao longo do meu percurso, carinho, força, paciência e disponibilidade, possibilitando-me alcançar todos os objetivos por mim traçados.

A todos os meus amigos, os de sempre, e colegas de turma, o meu muito obrigada por todos os momentos divertidos e interajuda ao longo deste curso.

A todos os que, de alguma forma, contribuíram para a conclusão desta etapa, fazendo-me acreditar no meu sucesso futuro, o meu enorme agradecimento.

## RESUMO

A Dermatomiosite é uma doença autoimune multissistêmica rara, classificada como miopatia inflamatória idiopática. As suas principais características incluem manifestações cutâneas e inflamação das fibras musculares, que se traduz numa fraqueza dos músculos proximais, em especial dos músculos dos ombros, bacia e coxas.

Apresenta uma incidência estimada nos adultos, de aproximadamente 1 a 10 casos novos por milhão de habitantes/ano, exibindo dois picos de ocorrência: na infância, dos 5 aos 15 anos, e nos adultos, dos 40 aos 60 anos.

São reconhecidos seis subtipos da patologia, como dermatomiosite primária idiopática, dermatomiosite amiopática, dermatomiosite juvenil, dermatomiosite associada a outras doenças do tecido conjuntivo, dermatomiosite associada a neoplasia e dermatomiosite induzida por fármacos.

O foco desta dissertação assenta na abordagem da atual terapêutica da dermatomiosite, que por se tratar de uma doença de origem autoimune, não existe uma cura, pelo que o seu tratamento incide no alívio dos sintomas e na manutenção das capacidades do paciente.

Tendo em vista a obtenção da máxima eficácia no tratamento, a combinação de terapêuticas farmacológicas tópicas e sistêmicas com terapias não farmacológicas e complementares, como fisioterapia, dieta e suplementação, fazem parte de um regime ideal. O tratamento farmacológico baseia-se na utilização de corticosteróides, e, caso a resposta não seja satisfatória, é instituída a segunda linha terapêutica, que compreende essencialmente agentes imunossuppressores e poupadores de corticosteróides. A terapia com imunoglobulina humana normal intravenosa deve ser considerada em pacientes que não toleram a terapêutica imunossupressora pelos efeitos adversos que esta acarreta, bem como em pacientes cujos agentes citotóxicos são contra-indicados. Já o envolvimento cutâneo assenta sobretudo num regime de tratamento baseado na fotoproteção e na terapêutica tópica anti-inflamatória.

Todavia, o surgimento de fármacos promissores, principalmente de componente biológica, requer um maior desenvolvimento ao nível da sua investigação de forma a serem incluídos num regime terapêutico seguro e eficaz.

**Palavras-Chave:** *Dermatomiosite, autoimune, envolvimento muscular e cutâneo, terapêutica.*

## ABSTRACT

Dermatomyositis is a rare autoimmune and multisystemic disease classified as an idiopathic inflammatory myopathy. The main characteristics of this disease include cutaneous manifestations and muscle fiber inflammation, which translate in proximal muscle weakness, especially for the shoulders, thigh, and pelvis muscles.

This disease presents a estimates incidence in adults of approximately 1 to 10 new cases per million of habitants yearly, exhibiting two spikes: one in childhood from 5 to 15 years of age, and one in adults from 40 to 60 years of age.

Six pathologic subtypes are recognized, primary idiopathic dermatomyositis, amyopathic dermatomyositis, juvenile dermatomyositis, dermatomyositis associated with a connective tissue disease, dermatomyositis associated with a malignancy and drug-induced dermatomyositis.

The focus for this thesis is on the current approach to dermatomyositis therapeutic. The fact that it is a disease with autoimmune origin makes it so that there is no cure, so current treatment focus on relieving symptoms and maintaining patient capacity.

With the end goal of obtaining the maximum efficiency in the treatment, the combination of topical and systemic pharmacological therapeutics with complementary and non-pharmacological therapeutics, like physiotherapy, dieting and supplementation, make for an ideal treatment course. The pharmacological treatment is based mostly on the utilization of corticosteroids and, when the response to this is not satisfactory, a second line of treatment is used. This secondary line of treatment is based essentially in immunosuppressant agents and corticosteroids savers. The therapy with human normal immunoglobulin for intravenous administration should only be considered in a patient who does not tolerate immunosuppressant therapeutics because of adverse effects this therapeutic may cause, as well as patients who have cytotoxic agents contraindicated. The treatment regime for cutaneous manifestations of this disease is based in photoprotectons and anti-inflammatory topic therapeutics.

However, the emergence of promising new drugs, especially drugs of biological components, requires more development and investigation so that they are included in a therapeutic safe and effective regime.

**Keywords:** *Dermatomyositis, autoimmune, muscular and cutaneous involvement, therapeutic.*

## ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. DERMATOMIOSITE .....	3
2.1. Definição.....	3
2.2. História .....	3
2.3. Epidemiologia.....	5
3. ETIOLOGIA .....	7
3.1. Fatores genéticos .....	7
3.2. Fatores ambientais.....	8
3.2.1. Infecções.....	8
3.2.2. Exposição à radiação ultravioleta e deficiência de vitamina D.....	9
3.2.3. Fármacos.....	10
4. FISIOPATOLOGIA.....	13
4.1. Mecanismos imunes adaptativos.....	13
4.1.1. Resposta imune humoral .....	13
4.1.2. Resposta imune mediada por células .....	16
4.2. Mecanismos inatos e não imunes.....	17
4.2.1. Citocinas.....	17
4.2.1.1. Interleucina-1 .....	18
4.2.1.2. Sistema Interferão tipo I.....	18
4.2.1.3. Proteína HMGB1.....	19
4.2.2. Hipoxia .....	19
4.2.3. MHC Classe I.....	20
4.2.4. Stresse do Retículo Endoplasmático.....	20
4.2.5. Morte celular .....	21
5. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....	23
5.1. Manifestações cutâneas patagnômicas .....	24
5.2. Manifestações cutâneas características .....	26

5.3.	Manifestações cutâneas compatíveis .....	29
5.4.	Manifestações cutâneas raras .....	33
5.5.	Manifestações cutâneas descritas recentemente .....	37
5.6.	Manifestações cutâneas inespecíficas .....	38
5.7.	Manifestações sistêmicas.....	38
6.	VARIANTES CLÍNICAS DA DERMATOMIOSITE .....	43
6.1.	Dermatomiosite primária idiopática .....	43
6.2.	Dermatomiosite amiopática .....	44
6.3.	Dermatomiosite juvenil.....	45
6.4.	Dermatomiosite associada a outras doenças do tecido conjuntivo .....	47
6.5.	Dermatomiosite associada a neoplasia.....	48
6.6.	Dermatomiosite induzida por fármacos .....	50
7.	DIAGNÓSTICO .....	55
8.	TRATAMENTO .....	59
8.1.	Tratamento tópico .....	60
8.1.1.	Fotoproteção .....	61
8.1.2.	Corticosteróides tópicos .....	61
8.1.3.	Imunomoduladores tópicos.....	62
8.2.	Tratamento sistêmico .....	63
8.2.1.	Agentes corticosteróides .....	63
8.2.1.1.	Prednisolona oral e metilprednisolona intravenosa .....	64
8.2.2.	Agentes imunossupressores e poupadores de corticosteróides.....	67
8.2.2.1.	Metotrexato.....	68
8.2.2.2.	Azatioprina.....	70
8.2.2.3.	Micofenolato de mofetil.....	72
8.2.2.4.	Ciclosporina .....	73
8.2.2.5.	Agentes alquilantes .....	75
8.2.2.5.1.	Ciclofosfamida .....	75
8.2.2.5.2.	Clorambucilo.....	76

8.2.2.6.	Fludarabina .....	76
8.2.2.7.	Antimaláricos .....	77
8.2.2.8.	Dapsona .....	80
8.2.3.	Agentes Imunobiológicos.....	80
8.2.3.1.	Imunoglobulina humana normal intravenosa.....	80
8.2.3.2.	Inibidores do factor de necrose tumoral $\alpha$ .....	82
8.2.3.3.	Rituximab.....	84
8.3.	Terapias complementares.....	85
8.3.1.	Tratamento da calcinose cutânea.....	85
8.3.2.	Plasmaferese.....	85
8.3.3.	Fisioterapia e terapia ocupacional.....	86
8.3.4.	Dieta.....	87
8.3.5.	Suplementação de creatina .....	88
9.	PROGNÓSTICO .....	89
10.	O PAPEL DO FARMACÊUTICO NA DERMATOMIOSITE .....	91
11.	CONCLUSÃO .....	93
12.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	97

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 5.1 - Pápulas de Gottron .....	25
Figura 5.2 - Sinal de Gottron .....	25
Figura 5.3 - Sinal do heliotrópio .....	26
Figura 5.4 - Eritema em V .....	27
Figura 5.5 - Sinal do xaile .....	28
Figura 5.6 - Telangiectasia periungueal .....	29
Figura 5.7 - Poiquilodermia fotossensível .....	30
Figura 5.8 - Sinal do coldre.....	31
Figura 5.9 - Edema periorbital associado a edema facial .....	31
Figura 5.10 - Calcinose cutânea .....	32
Figura 5.11 - “Mãos de mecânico” .....	34
Figura 5.12 - Eritema flagelado.....	35
Figura 5.13 - Paniculite .....	35
Figura 5.14 - Eritrodermia.....	36

## ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 4.1 - Autoanticorpos associados e específicos da miosite e suas características.....	15
Tabela 5.1 - Descrição das manifestações cutâneas englobadas em cada grupo, presentes na DM.....	24
Tabela 6.1 – Exemplos de fármacos associados na indução da DM assim como das suas variantes clínicas.....	52
Tabela 7.1 - Critérios utilizados na orientação do diagnóstico da DM.....	56

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

**AAS** - Ácido Acetilsalicílico

**ADN** - Ácido Desoxirribonucleico

**ARN** - Ácido Ribonucleico

**AINEs** - Anti-inflamatórios Não Esteróides

**ALT** - Alanina Aminotransferase

**AR** - Artrite Reumatóide

**AST** - Aspartato Aminotransferase

**AZA** - Azatioprina

**BCG** - Bacilo Calmette-Guérin

**CK** - Creatina Quinase

**CQ** - Cloroquina

**DM** - Dermatomiosite

**DMA** - Dermatomiosite Amiopática

**DMDC** - Dermatomiosite associada a outras doenças do tecido conjuntivo

**DMJ** - Dermatomiosite Juvenil

**DMPI** - Dermatomiosite Primária Idiopática

**DMTC** - Doença Mista do Tecido Conjuntivo

**DPI** - Doença Pulmonar Intersticial

**EBV** - Vírus Epstein-Barr

**FAN** - Fator Antinúcleo

**FPS** - Fator de Proteção Solar

**G6PD** - Glicose-6-Fosfato Desidrogenase

**HAP** - Hipertensão Arterial Pulmonar

**HCQ** - Hidroxicloroquina

**HLA** - Antígeno Leucocitário Humano

**HMGB1** - Proteínas do grupo 1 de Alta Mobilidade

**HTLV-1** - Vírus T-linfotrófico Humano tipo 1

**IFN** - Interferão

**IL** - Interleucina

**IgIV** – Imunoglobulina humana normal intravenosa

**LDH** - Lactato desidrogenase

**LEC** - Lúpus Eritematoso Cutâneo

**LES** - Lúpus Eritematoso Sistêmico

**LMC** - Leucemia Mieloide Crônica

**LNH** - Linfoma Não Hodgkin

**MAA** - Autoanticorpos Associados à Miosite

**MHC** - Complexo principal de histocompatibilidade

**MII** - Miopatia Inflamatória Idiopática

**MMF** - Micofenolato de Mofetil

**MSA** - Autoanticorpos Específicos da Miosite

**MTX** - Metotrexato

**NF- $\kappa$ B** - Fator Nuclear kappa B

**NTA** - Necrose Tubular Aguda

**PAN** - Poliarterite Nodosa

**PCR** - Proteína C Reativa

**PM** - Poliomiosite

**PMB** - Perfil Metabólico Básico

**RE** - Retículo Endoplasmático

**SAS** - Síndrome Antissintetase

**SNC** - Sistema Nervoso Central

**SS** - Síndrome de Sjögren

**TNF** - Fator de Necrose Tumoral

**UPR** - Resposta a Proteínas Mal enoveladas

**UV** - Ultravioleta

**VCPV** - Vasculite Cutânea de Pequenos Vasos

**VHS** - Velocidade de Hemossedimentação

## 1. INTRODUÇÃO

A dermatomiosite (DM) é considerada uma miopatia inflamatória idiopática associada a manifestações cutâneas características e a um envolvimento dos músculos esqueléticos. Esta miopatia tem como característica histopatológica o processo inflamatório em músculos estriados, sendo que, para além destes, pode também afetar a pele, articulações ou órgãos.<sup>1-3</sup>

Ainda que desconhecida a sua origem, considera-se que existem fatores que podem estar relacionados com o desenvolvimento desta patologia, tais como, problemas imunológicos relacionados com uma predisposição genética, assim como fatores do meio ambiente, como as infeções e as substâncias químicas.<sup>4</sup>

A existência de autoanticorpos é uma característica imunológica específica desta patologia, sendo, por isso, um importante contributo para o diagnóstico, prognóstico e terapêutica da mesma.<sup>5</sup>

Esta doença foi inicialmente denominada por pseudotriquinose, tendo sido descrita há mais de 100 anos por Wagner. Manifesta-se sobretudo por lesões em áreas fotoexpostas, fraqueza muscular proximal e, consoante a gravidade, pode verificar-se desde fadiga e intolerância ao exercício até marcha cambaleante e dificuldade em subir escadas, assim como, disfagia e modificações da musculatura respiratória. A sua evolução tende a ser progressiva e raramente se verifica mialgia associada.<sup>4,6</sup>

Observa-se uma maior incidência da doença no sexo feminino, surgindo em qualquer idade, embora manifeste um pico bimodal entre os 5 e os 15 anos e entre os 40 e os 65 anos de idade. Apresenta, nos adultos, uma incidência estimada de 1 a 10 casos novos por milhão de habitantes/ano e uma prevalência de 10 a 60 casos por milhão de habitantes/ano.<sup>2,6-8</sup>

Em relação à forma juvenil que apresenta uma incidência de 1 a 3,3 casos novos por milhão de crianças/ano, observa-se uma maior frequência de calcinose cutânea que corresponde a uma deposição de sais insolúveis de cálcio em tecidos não articulares.<sup>7-10</sup>

Apesar de não existir um sistema de classificação validado para esta doença, considera-se atualmente como aceitáveis e globalmente utilizados, o conjunto de critérios que Bohan e Peter, em 1975, criaram para apoiar no processo de diagnóstico e classificação desta patologia.<sup>4,11,12</sup>

Estes autores sugeriram vários subconjuntos de miosite, tendo sido esta patologia classificada em dermatomiosite primária idiopática (DMPI), dermatomiosite juvenil (DMJ), dermatomiosite associada a neoplasia e dermatomiosite associada a outras doenças do tecido conjuntivo (DMDC). No ano de 1991, Euwer e Sontheimer, através das suas observações e acontecimentos já relatados anteriormente na literatura, sugeriram que o sistema de classificação proposto por Bohan e Peter fosse revisto, de forma a incluir a dermatomiosite amiofática (DMA) ou DM *sine* miosite como um novo subtipo da patologia.<sup>3,4,6,10,12</sup>

O diagnóstico desta patologia é realizado através da história e exame físico do paciente, determinado através de testes serológicos e pelo aumento dos níveis séricos das enzimas musculares, sendo complementado com outros exames como a eletromiografia, a ressonância magnética e a biópsia muscular.<sup>4,11,12</sup>

Tanto pelo crescente conhecimento imunológico sobre a patologia como pelo avanço das técnicas de imagem, o interesse por esta patologia tem aumentado, contribuindo assim para o seu diagnóstico.<sup>4</sup>

Apesar da recente evolução nos esquemas de imunossupressão para o tratamento das miopatias inflamatórias, este permanece um verdadeiro desafio para os investigadores.<sup>11</sup>

A realização desta dissertação, denominada de “Abordagem Terapêutica na Dermatomiosite”, consiste numa revisão bibliográfica que tem como objetivo elucidar sobre os temas envolvidos nesta patologia, como a epidemiologia, etiologia e fisiopatologia, diagnóstico, prognóstico, entre outros, sendo o seu principal foco a terapêutica.

Para a sua elaboração foi efetuada uma pesquisa bibliográfica, nomeadamente no *PubMed*, *RCAAP*, livros de referência e autoridades competentes, tendo sido selecionada a informação científica disponível mais relevante.

Este trabalho apresenta também o propósito de abordar o importante papel do farmacêutico na intervenção sobre esta patologia, dada a raridade da mesma, e o verdadeiro desafio que o seu tratamento oferece.

## 2. DERMATOMIOSITE

### 2.1. Definição

A poliomiosite (PM) corresponde a uma miopatia inflamatória de origem desconhecida, que se caracteriza por alterações degenerativas e inflamatórias nos músculos, e que, em associação com manifestações cutâneas, é denominada dermatomiosite (DM), embora outros órgãos possam também ser atingidos.<sup>13</sup>

A DM é uma doença autoimune, estando associada portanto a um mau funcionamento do sistema imunológico, que o leva a atacar os tecidos do próprio organismo, causando prejuízos.<sup>4,14,15</sup>

A intervenção dos profissionais em pacientes portadores desta patologia baseia-se sobretudo no resultado das manifestações sistêmicas deste distúrbio, em particular ao nível da fraqueza dos músculos proximais, em especial dos músculos dos ombros, bacia e coxas, que surgem de forma simétrica e progressiva. No entanto, esta patologia também se caracteriza pela presença de alterações inflamatórias ao nível da pele, resultando em manifestações cutâneas que, por si só, podem produzir uma significativa incapacidade e morbidade, apresentando assim um espectro clínico heterogêneo.<sup>2,16-18</sup>

Ainda que todas as miopatias inflamatórias estejam associadas a um risco aumentado de neoplasias face à população saudável, verifica-se uma maior evidência com a DM, especialmente nos doentes mais idosos, podendo preceder, acompanhar o diagnóstico, ou surgir posteriormente, o que requer uma vigilância adequada.<sup>11,19</sup>

### 2.2. História

Em 1863, Wagner descreveu, pela primeira vez, pacientes portadores de doenças musculares raras associadas a manifestações cutâneas. No ano de 1887, Hepp mencionou que as miopatias inflamatórias podiam ocorrer sem a presença de manifestações cutâneas.<sup>20</sup>

No desenvolvimento de estudos mais abrangentes, que envolveram outros autores, foi introduzido um novo grupo de miopatias inflamatórias idiopáticas (MII) caracterizado sobretudo pelo envolvimento de músculos esqueléticos e por manifestações cutâneas que,

apesar de raras, são cada vez mais reconhecidas, tendo sido este distúrbio denominado de PM.<sup>10,21</sup>

No mesmo ano, em 1887, Hans Unvericht descreveu uma associação entre fadiga e mal-estar, dor e fraqueza muscular, inchaço no rosto e lesões azuladas nas pálpebras com uma doença do foro muscular.<sup>10</sup>

Quatro anos mais tarde, em 1891, este mesmo autor relatou um segundo caso, designando-o de DM. Tratava-se de um jovem pedreiro de 27 anos com inúmeros sintomas, nomeadamente, fraqueza, rigidez e dor nos músculos proximais dos braços, pernas e costas. Posteriormente, apresentou inchaço na face e extremidades e erupção azulada nas pálpebras, acabando por falecer com dispneia, disfagia, fluído pulmonar, degeneração das fibras musculares em diversos graus e infiltração intersticial de células nos músculos afetados.<sup>10,20</sup>

Os primeiros casos de DM associada a neoplasia maligna foram descritos na literatura médica desde 1916, tendo Stertz relatado pacientes com DM associada ao cancro gástrico e Krenkeleit associado esta patologia a cancro da mama.<sup>10</sup>

Em 1930, Gottron descreveu as manifestações cutâneas da DM até aí já documentadas, e acrescentou outras como pápulas eritematosas e lesões maculares sobre as proeminências ósseas, consideradas características cutâneas associadas a esta patologia.<sup>10,22</sup>

Em 1940, Hecht reportou os primeiros casos de DM nas crianças e, posteriormente, Everett e Curris (1957) e Banker e Vitor (1966), destacaram as diferenças entre a DMJ e DM nos adultos.<sup>10</sup>

A DM e o lúpus eritematoso sistémico (LES) foram diferenciados em 1942 por Keil, que verificou também que as manifestações cutâneas da DM podem anteceder a doença muscular.<sup>10</sup>

No ano de 1963, Pearson descreveu a DMA ou DM *sine* miosite através de indivíduos que apresentavam manifestações cutâneas típicas da DM, embora não manifestassem sinais clínicos nem laboratoriais de doença muscular após o início das manifestações cutâneas.<sup>23</sup>

Bohan e Peter, em 1975, estruturaram cinco critérios de diagnóstico de forma a facilitar a inclusão de casos dentro de um intervalo bem definido e a excluir pacientes na qual o diagnóstico era duvidoso, que, embora imperfeito, continua a ser usado atualmente.<sup>20,22</sup>

Na segunda metade do século XX foram determinados os sinais cutâneos associados a esta patologia e reformuladas as suas formas clínicas, tendo sido também nesse período identificados alguns MSA (autoanticorpos específicos da miosite) e introduzidas novas modalidades terapêuticas.<sup>10</sup>

Esse período permitiu também demonstrar, através de estudos serológicos, a presença de autoanticorpos em pacientes portadores de DM, ajudando a classificar alguns desses pacientes em subconjuntos específicos.<sup>10</sup>

Entre 1976 e 1985, Reichlin, em colaboração com Nishikai, Arnett e Targoff, investigou e especificou a diversidade de autoanticorpos na DM, incluindo o reconhecimento de autoanticorpos anti-Mi-2 e anti-Jo-10.<sup>10</sup>

### **2.3. Epidemiologia**

As MII, nas quais se inclui a DM, são doenças que ocorrem em todo o mundo, embora a patologia em estudo decorra de forma rara.<sup>10</sup>

A DM é uma doença que pode ocorrer em qualquer idade e em ambos os sexos, apresentando dois picos de ocorrência, um na infância, dos 5 aos 15 anos de idade e outro nos adultos, dos 40 aos 60 anos de idade, registando-se uma maior frequência no sexo feminino, numa proporção de mulheres/homens de 2:1.<sup>1,2,10,24</sup>

Verfica-se que a incidência da DM é aproximadamente 10 a 20 vezes menor que a incidência do LES ou outras doenças do tecido conjuntivo, como a esclerodermia.<sup>10</sup>

A DM nos adultos apresenta uma incidência de 1 a 10 casos novos por milhão de habitantes/ano e uma prevalência de 10 a 60 casos por milhão de habitantes/ano, consoante as diferenças populacionais e estudos efetuados.<sup>7,8</sup>

Relativamente à DMJ, a sua incidência é de 1 a 3,3 casos novos por milhão de crianças/ano.<sup>7,8,10</sup>

Em crianças, a PM é uma doença muito rara, contudo, a DMJ é responsável por cerca de 85% das MII.<sup>10</sup>

As manifestações cutâneas foram identificadas em 30% a 40% dos pacientes adultos e em cerca de 95% das crianças.<sup>7</sup>

A idade mais comum de diagnóstico da DM é de aproximadamente 40 anos, enquanto que na DM associada a neoplasia é de 55 anos. A DMA ocorre em 2 a 11% dos casos e é mais comum em adultos.<sup>7,14</sup>

A população caucasiana é afetada por esta patologia com uma maior frequência, no entanto, é na população afro-americana que se verifica um aumento da incidência face ao observado nos caucasianos.<sup>25</sup>

Existe uma grande ausência de dados epidemiológicos confiáveis na DM, sendo os apresentados apenas estimativas por várias razões, tanto pela raridade desta patologia, como pela falta de um uso consistente dos critérios de diagnóstico. Isto deve-se ao facto dos números apresentados resultarem de estudos em pacientes hospitalizados, do controlo de pacientes em ambulatório ser realizado por médicos de diversas especialidades, entre outros fatores, tornando-se, assim, difícil a sua determinação.<sup>7,10</sup>

Até aos dias de hoje, observa-se uma crescente incidência desta patologia, o que eventualmente se deve não apenas a um aumento real na incidência da doença, mas também devido ao desenvolvimento de critérios de classificação, criados por Bohan e Peter em 1975, bem como às novas ferramentas de diagnóstico.<sup>24</sup>

### 3. ETIOLOGIA

Apesar da origem desta patologia não ser totalmente conhecida, apontam-se alguns fatores que podem estar associados ao surgimento da mesma, tais como fatores genéticos e fatores do meio ambiente (por exemplo infecções, exposição à radiação ultravioleta, substâncias químicas), ou até mesmo à combinação entre ambos.<sup>7</sup>

#### 3.1. Fatores genéticos

A predisposição genética dos indivíduos para a DM tem sido amplamente estudada e sabe-se que certas variantes do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) são marcadores genéticos envolvidos no desenvolvimento destes pacientes.<sup>26</sup>

O MHC é a região mais densa de genes do genoma, encontrada na maioria dos vertebrados, e possui um importante papel no sistema imune. A sua função é codificar várias proteínas, que atuam no reconhecimento e na apresentação de constituintes dos agentes estranhos aos antígenos. Este sistema nos seres humanos possui a denominação de HLA (antígeno leucocitário humano), encontrando-se associado ao cromossoma 6.<sup>10,27</sup>

As mutações do sistema HLA aumentam o risco relativo, comparado com pessoas sem mutação, no desenvolvimento de diversas doenças autoimunes, como o exemplo da DM.<sup>9,26</sup>

Existem diferenças na associação genética, com suscetibilidade aumentada em populações caucasianas associada a HLA-DRB1\*0301 e HLA-DQA1\*0501, e associação de HLA-B7 com pacientes asiáticos.<sup>28,29</sup>

Os HLA-DRB1\*0301 ou HLA-DQA1\*0501, quando associados aos autoanticorpos anti-Jo-1 (MSA), e HLA-DRB1\*07 ou HLA-DQA\*0201 emparelhado com autoanticorpos anti-Mi-2 (MSA) são associações ainda mais fortes. Já a presença de HLA-DRB1\*01, HLA-DQB1\*05, HLA-DQA1\*0101, HLA-DQA1\*0201 e HLA-DQA1\*0102 mostra uma diminuição do risco de associação com doença neoplásica.<sup>10,29</sup>

Vários HLA são descritos como fatores de risco para o desenvolvimento de DMJ, desde o HLA-DRB1\*0301, o HLA-DQA1\*0501, até ao HLA-DQA1\*0301, sendo o primeiro o que representa uma maior importância na atribuição do risco.<sup>26</sup>

De acordo com um estudo realizado em pacientes portadores de MII, colocou-se a hipótese da relação entre HLA-DRB1\*03 e o consumo de tabaco poder impulsionar a evolução de MSA, mais especificamente os anti-Jo-1.<sup>30</sup>

A relação desta doença com os HLA é tão significativa que foi proposta uma subclassificação desta patologia, por Medsger e Oddis, em dois grandes grupos imunogenéticos: HLA DRw52 (miosite mais grave e com pior prognóstico) e HLA DRw53 (miosite menos grave e com melhor prognóstico).<sup>4</sup>

### 3.2. Fatores ambientais

#### 3.2.1. Infecções

Existem estudos que associam o surgimento de MII, como a DM, com infecções causadas sobretudo por vírus, como os vírus coxsackie B, hepatite B, parvovírus B19, Epstein-Barr e influenza, especialmente verificado em crianças.<sup>26,31</sup>

Os relatos encontram-se também relacionados com infecções retrovirais, como o HIV e o vírus T-linfotrópico humano tipo 1 (HTLV-1).<sup>16</sup>

Relativamente às infecções originadas por protozoários (parasitas), estas encontram-se associadas ao *Toxoplasma gondii* e *Trypanosoma cruzi*.<sup>7,26,29</sup> No entanto, apesar desta associação, não foi encontrada nenhuma evidência histológica no músculo.<sup>29</sup>

O desenvolvimento da DM tem sido também relacionado com a infecção de origem bacteriana, nomeadamente a infecção por *Borrelia burgdorferi* e *Streptococcus*  $\beta$  hemolítico do grupo A.<sup>26,32</sup>

Um estudo, publicado em 2004, permitiu demonstrar que a maioria das crianças portadoras de DMJ apresentava história de infecção nos três meses anteriores ao surgimento da patologia, tendo sido verificado que cerca de 57% das crianças com DMJ tinham infecções respiratórias, 30% tinham infecções gastrointestinais e 63% das crianças apresentavam sintomas infecciosos.<sup>26</sup>

Uma possibilidade que pode explicar esta relação é o facto das infecções induzirem uma resposta autoimune, embora esta evidência não seja assim tão clara. No entanto, existem estudos que demonstraram que as infecções são comuns antes do início da patologia e, apesar

da associação com infecções específicas não tenha sido regularmente demonstrada, o conceito de reatividade cruzada com peptídeos próprios que apresentam semelhanças com peptídeos de uma variedade de organismos infecciosos é uma explicação plausível para esta situação.<sup>26</sup>

Para além disso, o papel significativo que a infeção apresenta para o desenvolvimento da DM, explica a aparente importância do interferão (IFN) tipo I, interveniente fundamental na defesa contra agentes víricos e outros agentes patogénicos intracelulares.<sup>26</sup>

Há a salientar que os diferentes estudos realizados não se apresentam consistentes e que a relação potencial entre infeções e a DM ainda não se encontra bem clarificada.<sup>26</sup>

O uso de implantes mamários de silicone tem também sido associado ao surgimento da DM ou ao seu exacerbamento, tendo-se revelado ainda um tema controverso.<sup>7</sup>

### **3.2.2. Exposição à radiação ultravioleta e deficiência de vitamina D**

A intensidade da radiação UV pode ter um papel importante no desenvolvimento desta patologia, visto que existe uma associação entre a exposição de um indivíduo à radiação UV por intermédio da exposição à luz solar e o risco de desenvolvimento de DM.<sup>33</sup>

Os mecanismos pelos quais a radiação UV pode desencadear uma doença autoimune permanece ainda desconhecida.<sup>34</sup>

Embora a radiação UV apresente efeitos importantes sobre a pele, esta exposição está também associada a queimaduras solares e danos na pele, apresentando diversos efeitos sobre o sistema imunológico, como a imunossupressão e a promoção da autoimunidade.<sup>33,34</sup>

Constatou-se que os indivíduos que apresentavam queimaduras solares tendem a ser mais jovens, e que a proporção de DM associada à dose elevada de radiação UV foi maior no sexo feminino, embora a exposição ocupacional ao sol fosse associada à DM sobretudo no sexo masculino.<sup>33</sup>

As queimaduras solares correspondem a uma resposta inflamatória aguda, resultando em danos cutâneos induzidos por exposições prolongadas à radiação UV.<sup>33</sup>

Existem vários mecanismos que podem contribuir para efeitos agudos, devido à exposição intensa à radiação UV no desenvolvimento de uma resposta autoimune, como o stresse oxidativo aumentado, danos a nível do ácido desoxirribonucleico (ADN) e apoptose celular.<sup>33</sup>

Verifica-se que certos pacientes que vivem em áreas de maior exposição à radiação UV apresentam uma maior proporção de MSA.<sup>33,35</sup>

No que diz respeito à deficiência de Vitamina D, cuja causa mais comum é uma exposição solar inadequada ou a existência de uma quantidade insuficiente da mesma na dieta, ocorrendo de forma muito comum nos idosos, verifica-se que a mesma pode ser um fator desencadeante para o desenvolvimento de miopatias, apresentando um quadro clínico de dor óssea e muscular difusa e fraqueza dos músculos proximais e, conseqüentemente, dificuldade na manutenção da massa muscular e da força e velocidade de contração do músculo esquelético. Esta carência encontra-se também envolvida no desenvolvimento de várias doenças autoimunes, como o LES.<sup>36,37</sup>

### **3.2.3. Fármacos**

Existem fármacos que se encontram relacionados com a indução desta patologia, no entanto trata-se de uma situação raramente descrita.<sup>38,39</sup>

A maioria dos casos de DM induzida por fármacos melhora após a suspensão do fármaco considerado suspeito. Se a DM induzida por fármacos for detetada clinicamente, a descontinuação do respetivo agente farmacológico, pode ajudar não só a aliviar a DM, mas também pode servir como um teste eliminatório, uma vez que ao melhorar a DM, corrobora a hipótese de que o fármaco foi realmente o responsável pelo desenvolvimento da referida patologia.<sup>39</sup>

A identificação do fármaco responsável constitui um grande desafio, sobretudo em pacientes sujeitos a terapêuticas com multifármacos. É da mesma forma desafiante, pacientes que apresentam doenças subjacentes, como doenças malignas ou autoimunes, como a artrite reumatóide (AR), que podem predispor para o início da DM.<sup>39</sup>

São diversos os compostos que se encontram associados à indução desta patologia, tais como, a hidroxycarbamida, D-penicilamina, estatinas, penicilinas, ciclofosfamida, vacinas, entre outros. É importante ressaltar que muitos destes fármacos foram também implicados noutras doenças autoimunes, para além da DM, particularmente no LES e no LEC. Há que ter em consideração que a maioria dos pacientes que desenvolve DM induzida por fármacos,

apresenta uma patologia subjacente como doença maligna ou doença autoimune, as quais são tratadas com alguns dos fármacos suspeitos.<sup>39,40</sup>

O quadro pode-se iniciar em poucos meses após a introdução do fármaco, exceto com a penicilina, em que o quadro pode ocorrer após anos de tratamento.<sup>14</sup>

Quando já se encontra estabelecido o diagnóstico de DM, é difícil associar o seu início ao uso do fármaco em particular. Na maior parte dos casos, o uso do fármaco em causa é descontinuado mostrando melhorias, contudo, nem sempre a sua suspensão provoca remissão dos sintomas e, caso a DM persista um mês após esta cessação do composto responsável, é plausível iniciar o tratamento imunossupressor necessário.<sup>14,39</sup>

O principal grupo de fármacos utilizado para o tratamento da miosite são os corticosteróides, embora o seu uso prolongado possa induzir o aparecimento de miopatias sobretudo em doentes idosos, chamadas miopatias esteróides, havendo nestes casos a necessidade face à resposta insatisfatória, de considerar alternativas terapêuticas. Muitas vezes, a miopatia esteróide pode causar uma fraqueza que, equivocadamente, poderia ser atribuída ao processo evolutivo da doença de base. A sua confirmação é realizada diminuindo a dose deste fármaco, de forma a verificar se a força muscular progride. Os exames clínicos incluem o exame histológico que regista atrofia das fibras musculares, os exames laboratoriais e eletromiográfico que, geralmente, são compatíveis com a miopatia.<sup>41</sup>

Os mecanismos pelos quais os fármacos podem induzir a autoimunidade ainda não é totalmente explícito, embora se considere que envolvam a promoção da apoptose, levando à exposição de novos antigénios e ao aumento da resposta imune inata.<sup>39</sup>



## **4. FISIOPATOLOGIA**

Os recentes progressos permitem compreender melhor a fisiopatologia associada à DM, na qual os mecanismos imunes e não imunes desempenham um papel importante, embora o seu entendimento seja complexo e a natureza exata da contribuição destes mecanismos no desenvolvimento desta patologia ainda não se encontrem bem explícitos. Os mecanismos podem variar de paciente para paciente e em diferentes fases da doença, tornando-se importante compreender o seu contributo de forma a adequar as terapias instuídas.<sup>42</sup>

### **4.1. Mecanismos imunes adaptativos**

A existência de autoanticorpos de relativa especificidade para autoantígenos e a presença de células T em infiltrados do tecido muscular são características que se verificam em muitos pacientes portadores de miopatias inflamatórias, permitindo que estas sejam classificadas em doenças autoimunes.<sup>42</sup>

Uma proposta que permite sustentar esta ideia é a frequente associação desta patologia com outras doenças autoimunes e vasculares e a presença de um resultado favorável face a terapias imunossupressoras e imunomodadoras verificadas em alguns pacientes.<sup>42</sup>

Para além disso, verifica-se uma forte associação com genótipos HLA-DR, uma vez que a função das moléculas HLA-DR é apresentar antígenos às células T, o que permite suportar o envolvimento da imunidade adaptativa.<sup>42</sup>

#### **4.1.1. Resposta imune humoral**

Em cerca de 80% dos pacientes portadores de DM são detetados de forma isolada ou agrupada autoanticorpos. Alguns são específicos para a miosite e outros não específicos mas associados à miosite, estando claramente alguns deles associados a características clínicas desta patologia, podendo apresentar um papel importante ao nível do seu diagnóstico, orientação terapêutica e prognóstico.<sup>42</sup> Na tabela 4.1. encontram-se descritos os vários autoanticorpos específicos e associados à miosite e as suas diversas características.

Na DM, os autoanticorpos podem ser divididos em dois grupos. No primeiro grupo são chamados autoanticorpos associados à miosite (MAA) e dele fazem parte os anti-U1RNP, anti-Ku e anti-PM-Scl.<sup>42</sup>

O segundo grupo corresponde aos MSA, com uma especificidade diagnóstica de mais de 90%, e dele fazem parte os autoanticorpos antissintetase, nomeadamente os anti-jo-1, anti-PL-7, anti-PL-12, anti-OJ, anti-EJ anti-KS, anti-Zo, anti-YRS. Destes autoanticorpos, o anti-Jo-1 é o mais frequente, estando presente em cerca de 20% do pacientes com DM, e o mais estudado devido à potencial relevância patogénica. A característica clínica compartilhada mais comum entre este grupo de autoanticorpos é a doença pulmonar intersticial (DPI). Estes autoanticorpos encontram-se relacionados com um conjunto de manifestações conhecido como síndrome antissintetase (SAS). Esta é uma condição ainda não completamente definida, e encontra-se relacionada com diversas características clínicas, como a DPI, febre, artrite, fenómeno de Raynaud, manifestação cutânea “mãos de mecânico” e associada à presença de autoanticorpos antissintetase, especialmente o anti-Jo-1.<sup>42,43</sup>

Para além destes, fazem parte os autoanticorpos anti-Mi-2 e anti-SRP. Recentemente, foram descobertos novos autoanticorpos que parecem ter um papel importante na orientação diagnóstica e prognóstica da doença. Entre eles estão os anticorpos anti-MDA-5, anti-NXP-2, anti-TIF-1 e o anti-PMS1.<sup>42</sup>

O autoanticorpo anti-Mi-2 é o mais específico da DM e relaciona-se com o surgimento de diversas manifestações cutâneas como as pápulas de Gottron, sinal do heliotrópio, o eritema em V e o sinal do xaile.<sup>42</sup>

Estes autoanticorpos são considerados marcadores clínicos relevantes, devido à sua associação a diversas características clínicas, tornando-se, por isso, úteis na classificação desta patologia em diversos subgrupos.<sup>42</sup>

Foi também sugerido que as células B e infiltrados de células plasmáticas desempenham um papel relevante na patogénese desta doença, devido à sua presença nas proximidades das fibras musculares inflamadas e em espaços perivasculares.<sup>42,44,45</sup>

Tabela 4.1 – Autoanticorpos associados e específicos da miosite e suas características. (Adaptado de 2,16,46).

<b>Autoanticorpos associados à miosite (MAA)</b>			
	<b>Incidência %</b>	<b>Síndrome clínico associado</b>	<b>Prognóstico</b>
➤ <b>Anti-U1RNP</b>	10	DMDC DMTC	
➤ <b>Anti-Ku</b>	20-30	DMDC	
➤ <b>Anti-PM-Scl</b>	8-10	DMDC	
<b>Autoanticorpos específicos da miosite (MSA)</b>			
➤ <b>Antissintetase</b>			
Anti-Jo-1	20		
	5-10		
Anti-PL-7			
	<5		
Anti-PL-12			
	<5		
Anti-OJ			
	5-10		
Anti-EJ			
	<5		
Anti-KS			
	<1		
Anti-Zo			
	<1		
Anti-YRS			
➤ <b>Anti-partícula de reconhecimento de sinal (SRP)</b>	5	DMPI Grave envolvimento muscular, como miopatia necrosante Envolvimento do miocárdio e disfagia	Má resposta ao tratamento. Sobrevivência de 25% a 30% em cinco anos (devido ao envolvimento cardíaco)

➤ <b>Anti-Mi-2</b>	5-10	Forte correlação com fatores ambientais (exposição à radiação UV) Menor risco de associação a neoplasias Menor risco de DPI	Boa resposta ao tratamento. Sobrevivência de 95% em cinco anos. Bom prognóstico
➤ <b>Anti-MDA-5 (CADM140)</b>	50	Específico da DMA Associado a diversas manifestações cutâneas DPI rapidamente progressiva Maior risco de mortalidade	
➤ <b>Anti-TIF-1 (p155/p140)</b>	20 na DM, 40-75 na DM associada a neoplasia e 30 na DMJ	Forte associação com neoplasias Menor risco de sintomas sistêmicos, exceto disfagia Associado a algumas manifestações cutâneas	
➤ <b>Anti-NXP-2 (MJ)</b>	<5 na DM; 25 na DMJ	Maior especificidade na DMJ, associada a calcinose cutânea severa Fraqueza muscular	
➤ <b>Anti-PMS1</b>	<5		

#### 4.1.2. Resposta imune mediada por células

Existem duas vias diferentes de resposta imune mediada por células envolvidas nesta patologia.<sup>42</sup>

Uma delas ocorre predominantemente nas áreas de tecido perivascular e perimisial dos vasos sanguíneos, onde o infiltrado inflamatório é formado por linfócitos T CD4+, linfócitos B, macrófagos, células plasmáticas e células dendríticas, encontrado em pacientes portadores de DM. O envolvimento vascular manifesta-se claramente ao nível cutâneo, podendo ser visto clinicamente na forma de alterações dos capilares das unhas, resultando na redução da quantidade de capilares por área muscular, podendo estes capilares apresentar um anormal espessamento, bem como hiperplasia e necrose quando comparado com indivíduos saudáveis.<sup>42</sup>

A outra via direcionada na invasão de fibras musculares saudáveis não necróticas, engloba células como os linfócitos T CD8+ e CD4+, macrófagos e células dendríticas. Estas células têm a capacidade de expressar moléculas da classe I do MHC, sendo facilmente estimuladas a produzir citocinas pró-inflamatórias, por exemplo, o IFN  $\gamma$  e o fator de necrose tumoral (TNF).<sup>42</sup>

Registam-se diferenças nas duas vias patogênicas ao nível do tipo de células inflamatórias e da sua localização, sendo uma direcionada contra os vasos sanguíneos e a outra contra fibras musculares, embora estes padrões não sejam mutuamente exclusivos, dado existirem pacientes que possuem na mesma amostra os dois padrões de distribuição de células inflamatórias.<sup>42</sup>

## **4.2. Mecanismos inatos e não imunes**

### **4.2.1. Citocinas**

As fibras musculares, as células inflamatórias e as células endoteliais têm a capacidade de produzir moléculas efetoras, como as citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias que contribuem para a patogénese da miosite.<sup>42</sup>

As citocinas pró-inflamatórias, como as interleucinas (IL), TNF- $\alpha$ , IFN tipo I, proteínas do grupo 1 de alta mobilidade (HMGB1) e quimiocinas  $\alpha$  e  $\beta$  encontram-se presentes no tecido muscular de pacientes portadores de DM. Estas moléculas podem não só amplificar a resposta imune dentro do microambiente muscular, mas interferem também diretamente na função da fibra muscular.<sup>42</sup>

Ainda não é explícito o papel que estas moléculas desempenham sobre a miosite. Todavia há a salientar o interesse que as mesmas suscitam como possíveis alvos terapêuticos para esta patologia.<sup>42</sup>

Uma forma de alcançar uma maior compreensão das vias moleculares na miosite é investigar o órgão-alvo, o músculo, para avaliar a expressão molecular em diferentes fases da doença e em estudos longitudinais usando diferentes terapias, e relacionar os efeitos na expressão molecular aos efeitos no desempenho clínico.<sup>42</sup>

#### **4.2.1.1. Interleucina-1**

As citocinas mais regularmente encontradas nas várias fases da doença, no diagnóstico, antes e após o tratamento, em pacientes que apresentam fraqueza muscular persistente são a IL-1 $\alpha$  e a HMGB1. Ambas as moléculas podem ser observadas não apenas em células inflamatórias, mas também em fibras musculares e em células endoteliais, mesmo na ausência de infiltrados de células inflamatórias.<sup>42</sup>

É possível observar-se na membrana das fibras musculares, as IL-1 RI e IL-1 RII, sugerindo assim um possível impacto direto que a IL-1 exerce nessas mesmas fibras. Tem sido demonstrado que o tratamento com o antagonista do receptor de IL-1, o anacinra, foi eficaz em determinados pacientes, corroborando o papel que a IL-1 desempenha em alguns pacientes com miosite.<sup>42</sup>

#### **4.2.1.2. Sistema Interferão tipo I**

O IFN tipo I parece intervir na indução de doenças autoimunes. Com base na observação clínica, verificou-se que o tratamento com IFN tipo I, originou situações de início de miosite.<sup>42</sup>

No tecido muscular e sangue periférico, foi observado o gene deste sistema em pacientes portadores de DM. A capacidade de indução do INF tipo I encontra-se fortemente relacionada com os autoanticorpos, sobretudo o anti-Jo-1, e com a expressão do MHC classe I em fibras musculares. Além disso, a maior fonte do IFN tipo I são as células dendríticas, presentes no tecido muscular preferencialmente, não apenas em pacientes com autoanticorpos mas também pacientes com DM sem autoanticorpos detetáveis, mostrando assim 2 mecanismos diferentes que podem estar envolvidos na sua síntese.<sup>42</sup>

Há a referir que o alvo do IFN tipo I aparenta ser um tratamento apelativo, principalmente em pacientes com miosite portadores dos autoanticorpos, ou mesmo em alguns pacientes com DM sem os autoanticorpos.<sup>42</sup>

#### **4.2.1.3. Proteína HMGB1**

A proteína HMGB1 corresponde a uma molécula não histona, presente em todas as células nucleadas, que se encontra ligada ao ADN, podendo ser ativamente libertada por macrófagos, monócitos e outras células sujeitas a necrose, ou ser também induzida por hipoxia. Possui propriedades pró-inflamatórias, desempenhando um papel importante na regeneração das células musculares.<sup>42</sup>

Em pacientes portadores de DM foi encontrada a proteína HMGB1 nos tecidos musculares, mesmo após tratamento com elevadas doses de corticosteróides e na ausência de infiltrados inflamatórios.<sup>42</sup>

Tem sido também descrito que a HMGB1 pode induzir a expressão do MHC classe I e exercer um efeito negativo direto no bloqueio da contratilidade das fibras musculares.<sup>42</sup>

Uma das citocinas mais frequentemente observadas na DM é a proteína HMGB1, tendo por isso a capacidade de estar relacionada com a indução precoce da disfunção do músculo esquelético na DM, independentemente da presença de infiltrados de células inflamatórias.<sup>42</sup>

#### **4.2.2. Hipoxia**

Em pacientes portadores de DM, na qual é possível observar os sintomas clínicos e fadiga muscular característicos, verifica-se que estes podem ser desencadeados pela hipoxia, que se traduz numa inaqueada oxigenação dos tecidos, em particular do tecido muscular.<sup>42</sup>

Esta hipoxia tecidual pode ainda ser regulada pelo fator de crescimento endotelial vascular presente no tecido muscular bem como no plasma dos pacientes com DM.<sup>42</sup>

O distúrbio metabólico adquirido ocorre em miopatias inflamatórias, levando a que haja um comprometimento do desempenho do músculo esquelético nesses pacientes. Após o exercício físico é comprovado que ocorre uma melhoria clínica do paciente, apresentando-se também na análise espectroscópica por ressonância magnética, níveis reduzidos de substratos energéticos, como ATP e creatina quinase (CK).<sup>42</sup>

#### **4.2.3. MHC Classe I**

As moléculas de MHC classe I, responsáveis pelo início e desenvolvimento de respostas imunes específicas, desempenham um importante papel ao nível das lesões e disfunção das fibras musculares.<sup>42</sup>

Estas moléculas encontram-se ausentes ou expressas em níveis baixos nas células musculares esqueléticas normais, embora a sua indução possa ocorrer rapidamente por intermédio de citocinas pró-inflamatórias, sendo que o músculo esquelético dos pacientes portadores de DM apresenta um aumento da expressão destas moléculas, não apenas nas fibras musculares em regeneração, mas também nas células musculares não necróticas. Esta superexpressão pode levar a consequências tóxicas para o músculo que resultam em danos na miofibrila, resultando em atrofia e fraqueza muscular.<sup>42</sup>

#### **4.2.4. Stresse do Retículo Endoplasmático**

Foi constatado que a superexpressão das moléculas MHC classe I no músculo esquelético está associado a mecanismos imunológicos através das células T CD8+ e da ativação das vias do fator nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B), e a mecanismos não imunes, como a reação ao stresse do retículo endoplasmático (RE), estando relacionados com o comprometimento e dano muscular.<sup>42</sup>

Foi reportado que o NF- $\kappa$ B é ativado e vários genes alvos do NF- $\kappa$ B estão aumentados em situações de miosite, sugerindo que esta via possa estar diretamente envolvida no comprometimento das fibras musculares da DM.<sup>42</sup>

O RE é um compartimento que tem como função a síntese e o enovelamento de proteínas para posteriormente serem transportadas para a superfície celular. Quando existe um excesso de proteínas localizadas no RE, ocorre uma sobrecarga da capacidade de enovelamento, levando a uma alteração da homeostase do RE que compromete o seu adequado funcionamento e originando um estado conhecido como stresse do RE. Perante esta situação, ocorre a ativação de uma resposta celular denominada resposta a proteínas mal enoveladas (UPR) e miopatia.<sup>42,47</sup>

#### **4.2.5. Morte celular**

A perda do funcionamento muscular presente na DM é suportada por características histopatológicas como a degeneração e necrose das fibras musculares.<sup>42</sup>

Ainda não se encontram clarificados os mecanismos que causam essa degeneração das fibras musculares, sugerindo-se, contudo, a hipótese de que pode surgir de uma morte celular citotóxica e de um término inadequado de corticosteróides ou mesmo um efeito desfavorável da sua utilização. Posto isto, torna-se importante perceber as causas que levam à morte das células musculares de forma a desenvolver as terapias adequadas.<sup>42</sup>

No entanto, é possível verificar que existem pacientes portadores de miosite que apresentam moléculas antiapoptóticas no músculo esquelético, indicando assim outras formas responsáveis de causar a morte a células musculares, como a autofagia, embora este mecanismo ainda se encontre pouco explorado.<sup>42</sup>



## 5. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O desenvolvimento da doença cutânea abrange um leque de manifestações, relacionadas com o processo inflamatório, que são reversíveis e capazes de uma resolução completa caso a inflamação seja controlada. No entanto, caso o processo inflamatório não seja controlado, as manifestações podem resultar em danos cutâneos, como sejam cicatrizes, alterações atróficas ou distróficas.<sup>48</sup>

A DM é uma patologia que apresenta diversas manifestações clínicas, sendo que as manifestações cutâneas ocorrem em cerca de 30 a 40% dos pacientes adultos portadores de DM e em cerca de 95% dos casos de DMJ, desempenhando assim, estas lesões cutâneas, um papel muito significativo no diagnóstico da patologia.<sup>49,50</sup> A gravidade das manifestações cutâneas não aparenta estar associada com a gravidade da miosite.<sup>10</sup>

Em mais de metade dos pacientes, cerca de 60%, as manifestações cutâneas precedem o envolvimento muscular, ocorrendo, aproximadamente 1 a 3 meses ou mais, antes do início da fraqueza muscular. Contudo, as manifestações cutâneas podem ocorrer em simultâneo ou surgir posteriormente à miosite, assim como outras manifestações sistémicas, sendo, no entanto, pouco comum que a miosite ocorra antes do início das manifestações cutâneas.<sup>10,49,50</sup>

Numa minoria dos casos, cerca de 4 a 8,2%, os pacientes portadores de DM apresenta exclusivamente manifestações cutâneas, nunca chegando a desenvolver miosite, denominada portanto de DMA.<sup>49</sup>

Recentemente, tem sido sugerido que possivelmente as manifestações cutâneas da DM podem surgir e ser exacerbadas após exposição à luz, podendo ser precipitadas pela luz UVA e UVB, seja de fontes naturais ou artificiais. Para além das manifestações cutâneas, considera-se que as lesões musculares podem também ser agravadas após exposição solar, sendo a última situação verificada menos frequentemente.<sup>10</sup>

As manifestações cutâneas na DM são vulgarmente agrupadas em sete grupos: manifestações cutâneas patagnómicas, características, compatíveis, menos comuns, raras, descritas recentemente e inespecíficas.<sup>2,8,10,49,50</sup>

Neste sentido, na Tabela 5.1 encontram-se descritas as manifestações cutâneas que se englobam em cada grupo nesta patologia.

Tabela 5.1 - Descrição das manifestações cutâneas englobadas em cada grupo, presentes na DM. (Adaptado de <sup>2,50</sup>).

Tipos de manifestações cutâneas	Descrição das manifestações cutâneas
Patagnômicas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sinal de Gottron</li> <li>• Pápulas de Gottron</li> </ul>
Características	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sinal do heliotrópio</li> <li>• Eritema em V</li> <li>• Sinal do xaile</li> <li>• Dermatite descamativa do couro cabeludo</li> <li>• Telangiectasias periungueais</li> </ul>
Compatíveis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poiquilodermia fotossensível</li> <li>• Sinal do coldre</li> <li>• Edema periorbital</li> <li>• Edema facial</li> </ul>
Menos comuns	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lesões vesiculo-bolhosas e ulceradas, erosivas e necróticas</li> <li>• Calcinose cutânea</li> <li>• Vasculite cutânea</li> </ul>
Raras	<ul style="list-style-type: none"> <li>• “Mãos de mecânico”</li> <li>• Hiperqueratose folicular</li> <li>• Eritema flagelado</li> <li>• Paniculite</li> <li>• Mucinose cutânea</li> <li>• Eritrodermia</li> <li>• Lesões da mucosa oral</li> </ul>
Descritas recentemente	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pápulas de Gottron inversas ou ulceradas</li> <li>• Ulceração da polpa digital</li> <li>• “Pé de caminhante”</li> </ul>
Inespecíficas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fotossensibilidade</li> <li>• Fenómeno de Raynaud</li> <li>• Prurido</li> </ul>

### 5.1. Manifestações cutâneas patagnômicas

As manifestações cutâneas patagnômicas da DM abrangem as pápulas de Gottron e o sinal de Gottron, assim designadas devido ao dermatologista alemão Heinrich Gottron que as descreveu.<sup>2,8,49,51</sup>

Relativamente às pápulas de Gottron, estas correspondem a lesões papulares eritematosas, de tonalidade violácea, sobrepostas às articulações metacarpofalângicas e interfalângicas

(Figura 5.1). As pápulas, quando completamente formadas podem apresentar-se ligeiramente deprimidas no centro, ficando com uma figura esbranquiçada. Cerca de 70% dos pacientes com DM possuem esta lesão cutânea.<sup>2,8,49,51-53</sup>



Figura 5.1 - Pápulas de Gottron (Adaptado de <sup>53</sup>). Pápulas eritematosas sobrepostas às articulações metacarpofalângica e interfalângica, num paciente portador de DMJ.

O sinal de Gottron apresenta-se como um eritema macular violáceo, com ou sem edema, distinguindo-se das pápulas de Gottron pela sua extensão às grandes articulações (Figura 5.2). Em alguns casos, pode ser observada uma ligeira descamação, também presente nas pápulas de Gottron.<sup>2,8,49,51,52</sup>



Figura 5.2 - Sinal de Gottron (Adaptado de <sup>2</sup>). Lesão eritematosa com descamação, sobre a proeminência óssea do cotovelo.

Ambas as manifestações, as pápulas e o sinal de Gottron, parecem ser as mais frequentes nesta patologia, com uma ocorrência de cerca de 54 a 91%.<sup>51</sup>

## 5.2. Manifestações cutâneas características

As manifestações cutâneas características da DM compreendem o sinal do heliotrópio, eritema em V e sinal do xaile, dermatite descamativa do couro cabeludo e telangiectasias periungueais.<sup>2,8,10,49</sup>

O sinal do heliotrópio, manifestação característica desta patologia, surge frequentemente, em cerca de 30 a 60% dos pacientes, no início do quadro clínico, e é considerada uma das manifestações cutâneas mais características da DM.<sup>8,49</sup>

Esta manifestação caracteriza-se por um eritema violáceo, com distribuição simétrica, envolvendo as pálpebras superiores e inferiores, embora com menor frequência nestas últimas, e região periorbital (Figura 5.3). A manifestação pode ser ténue, aparecendo apenas como uma leve descoloração ao longo da margem do olho. Numa pele mais escura, esta manifestação pode ser observada de uma forma mais subtil e, por isso, muitas vezes não é valorizada. Este eritema é muitas vezes acompanhado por edema periorbital e descamação nas pálpebras.<sup>2,10,49,53</sup>

Mais raramente, pode haver um envolvimento do músculo orbicular do olho, tornando as pálpebras dolorosas e sensíveis.<sup>1</sup>



Figura 5.3 - Sinal do heliotrópio (Adaptado de<sup>53</sup>). Eritema violáceo limitado à pálpebra superior, com edema periorbital associado.

O eritema em V, também designado sinal do decote, consiste num eritema localizado sobre a zona inferior anterior do pescoço e zona superior anterior da região torácica (Figura 5.4), correspondendo à zona exposta à luz solar. Esta manifestação cutânea encontra-se associada a pacientes que sejam portadores de autoanticorpos anti-Mi-2 positivos, considerado um MSA.<sup>2,53</sup>



Figura 5.4 - Eritema em V (Adaptado de <sup>53</sup>). Eritema irregular, envolvendo o pescoço e zona superior do tórax, associado a telangiectasias proeminentes, de forma a criar uma erupção cutânea em V, presente numa paciente portadora de DM.

Quanto ao sinal de xaile, este corresponde a um eritema presente sobre a parte superior das costas, zona posterior do pescoço e ombros, podendo por vezes estender-se para a face externa dos braços, lembrando desta forma um xaile (Figura 5.5). Esta manifestação cutânea também pode surgir em pacientes portadores de autoanticorpos anti-Mi-2 positivos, embora ocorra com menor frequência face ao eritema em V.<sup>2,53</sup>



Figura 5.5- Sinal do xaile (Adaptado de <sup>53</sup>). Eritema, associado a máculas brancas, envolvendo a parte superior das costas e estendendo-se para a zona dos ombros, num paciente portador de DM.

Nos pacientes portadores de DM, é também frequente observar-se manifestações características ao nível do couro cabeludo, sendo este afetado de uma forma difusa por placas escamosas eritematosas semelhantes à dermatite seborreica grave ou psoríase, acompanhado de prurido geralmente intenso, podendo persistir mesmo após existir uma escassa evidência de manifestações cutâneas. Ocasionalmente, estas placas atróficas eritematosas conduzem a uma alopecia cicatricial generalizada, leve a moderada, associada à erupção do couro cabeludo, que surge, geralmente, na sequência da extensão da doença sistémica.<sup>2,49,54</sup>

Na DM são observadas várias alterações ao nível das unhas, nomeadamente, eritema e telangiectasias periungueais, alterações cuticulares com hipertrofia da cutícula e pequenos enfartes hemorrágicos na área hipertrófica.<sup>2,49,54</sup>

Verifica-se um eritema na pele e uma dilatação dos vasos sanguíneos que limitam as zonas de base e lateral da placa ungueal. Os vasos sanguíneos dilatados e tortuosos proeminentes podem levar à perda de suprimento vascular, e a pele envolvida tornar-se atrófica (Figura 5.6).<sup>53</sup>

O eritema e a telangiectasia periungueal são manifestações que podem ser verificadas tanto na DM adulta como na juvenil, sendo também observadas noutras doenças associadas ao tecido conjuntivo, como a doença mista do tecido conjuntivo (DMTC) e LES.<sup>53</sup>

A realização de uma videocapilaroscopia na prega das unhas pode ser uma técnica útil no auxílio do diagnóstico e prognóstico num paciente com suspeita de DM ou mesmo em casos de diagnóstico já conhecido da patologia, uma vez que a microscopia capilar é a única técnica que permite detetar determinadas manifestações, como por exemplo as telangiectasias periungueais. Uma alternativa a este exame é a realização de uma dermatoscopia, com o auxílio de uma gota de água ou óleo, tornando-se útil na visualização de alterações mais subtis.<sup>49,53,54</sup>

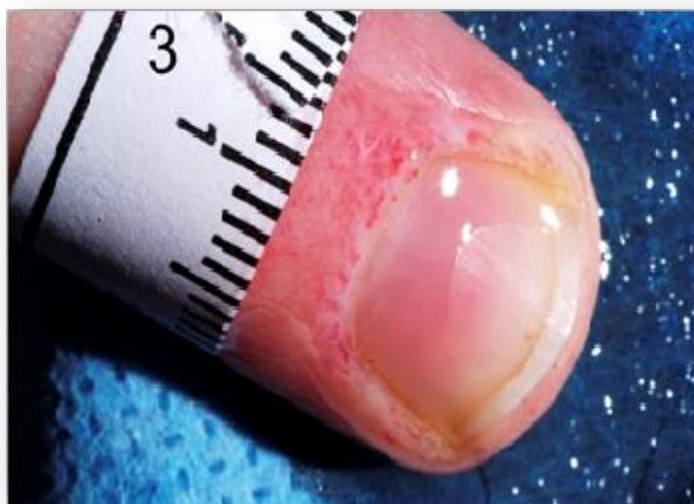


Figura 5.6 - Telangiectasia periungueal (Adaptado de <sup>53</sup>). Telangiectasia periungueal, demonstrada sob uma gota de óleo, num paciente portador de DMJ.

### 5.3. Manifestações cutâneas compatíveis

Relativamente às manifestações cutâneas compatíveis com a DM, estas incluem a poiquilodermia fotossensível, o sinal do coldre, o edema periorbital e o edema facial.<sup>2,10</sup>

A poiquilodermia é uma manifestação cutânea presente na DM, sendo esta também designada como poiquilodermia vascular atrófica ou poiquilodermatomiosite, cuja localização habitual é a pele fotoexposta na zona superior do tórax e nas superfícies extensoras dos braços, ou, com menor frequência na zona das ancas, coxas e região nadegueira (Figura 5.7). Esta

manifestação caracteriza-se por um eritema violáceo circunscrito, com hiperpigmentação e/ou hipopigmentação, telangiectasias e atrofia cutânea.<sup>2,49,55</sup>



Figura 5.7 - Poiquilodermia fotossensível (Adaptado de <sup>2</sup>). Paciente portadora de uma lesão compatível com a DM.

A poiquilodermia quando localizada na zona das ancas e face lateral da coxa é designada como sinal do coldre ou sinal de “holster”, caracterizado por um eritema violáceo, macular, geralmente com uma configuração reticulada, surgindo geralmente de forma simétrica e bilateral (Figura 5.8).<sup>2,49</sup> Esta manifestação não se localiza noma zona de fotodistribuição, e a sua designação deve-se à área cutânea afetada, a qual aparenta a forma de um coldre, que corresponde a uma bainha que serve de suporte para carregar uma arma à cintura.<sup>31</sup>



Figura 5.8 - Sinal do coldre (Adaptado de <sup>50</sup>). Lesões cutâneas eritematosas da coxa e quadril, associadas a erosões superficiais da pele, numa mulher portadora de DM paraneoplásica.

O edema periorbital bilateral com ou sem cor avermelhada ou violácea, conhecido como sendo heliotrópico (Figura 5.9), é uma manifestação compatível e bastante comum sobretudo nos estágios iniciais da doença.<sup>2,10</sup>

O edema/eritema facial afeta os sulcos nasogenianos podendo aparentar uma dermatite seborreica.<sup>2,10</sup>



Figura 5.9 - Edema periorbital associado a edema facial (Adaptado de <sup>50</sup>). Edema periorbital vermelho-púrpura associado a edema facial, numa mulher portadora de DMA.

Manifestações cutâneas menos comuns da DM compreendem as lesões vesiculo-bolhosas, erosões superficiais, lesões necróticas, frequentemente associadas à vasculite cutânea e a calcinose cutânea.<sup>2,10,49</sup>

A calcinose cutânea distrófica ocorre sobretudo na DMJ, surgindo em até 70% dos casos. É uma das principais causas de morbidade na DMJ, revelando-se em cerca de 30% dos casos. Os pacientes geralmente apresentam pápulas e nódulos derivadas da calcinose, de coloração branca ou cor de pele (Figura 5.10), localizando-se frequentemente em locais de microtrauma, como joelhos, cotovelos e nádegas, e, em situações mais graves podem ulcerar.<sup>2,49</sup>



Figura 5.10 - Calcinose cutânea (Adaptado de <sup>53</sup>). Corresponde a uma lesão que afeta áreas de potencial trauma e inflamação, como é possível observar-se no cotovelo, num paciente portador de DM.

As úlceras cutâneas ocorrem em cerca de 3 a 19% dos pacientes portadores de DM, desenvolvendo-se habitualmente nas superfícies extensoras das articulações, na polpa digital, na pele exposta ao sol, bem como no tórax anterior e na hélice de orelha. Estas úlceras estão relacionadas com os anticorpos anti-MDA-5 que se desenvolvem habitualmente em locais de inflamação prévia da pele, por exemplo, sobrepondo as pápulas de Gottron.<sup>49</sup>

A vasculite cutânea de pequenos vasos (VCPV) pode também desenvolver-se na DM e corresponde à inflamação dos pequenos vasos sanguíneos da pele, apresentando várias lesões cutâneas como petéquias, urticária, úlceras e nódulos. A pele pode adquirir um aspeto “marmorizado” com coloração vermelho-arroxeadado recebendo a denominação de livedo

reticular, embora esta característica cutânea esteja presente sobretudo em pacientes com DMJ.<sup>49</sup>

#### **5.4. Manifestações cutâneas raras**

As manifestações cutâneas raras presentes na DM compreendem as “mãos de mecânico”, hiperqueratose folicular, eritema flagelado, paniculite, mucinose cutânea, eritrodermia e lesões da mucosa oral.<sup>2,49</sup>

As “mãos de mecânico” são caracterizadas por uma hiperqueratose bilateral, que se desenvolve na superfície palmar das mãos e zona lateral dos dedos, podendo haver fissuração, descamação e hiperpigmentação (Figura 5.11). Apresentam uma aparência similar das mãos sujeitas a um trabalho manual, como a mão de um mecânico. Nas crianças esta manifestação é pouco frequente.<sup>49,53</sup>

Esta manifestação cutânea corresponde ao marcador mais específico do SAS em adultos, o qual inclui sintomas como a poliartrite, DPI, febre e doença de Raynaud, surgindo ocasionalmente em pacientes portadores de DM. Esta síndrome encontra-se altamente associada aos anticorpos antissintetase, especialmente o anti-Jo-1, embora esta manifestação cutânea possa ocorrer sem que exista a combinação à síndrome mencionada. Para além do SAS, também os pacientes portadores do anticorpo anti-MDA-5 manifestam frequentemente esta lesão cutânea.<sup>1,31,49,53</sup>

Caso exista a ausência de outras manifestações cutâneas ou musculares, as “mãos de mecânico” podem ser facilmente confundidas com uma dermatite de contacto irritativa.<sup>2,43,53,56</sup>



Figura 5.11 - “Mãos de mecânico” (Adaptado de <sup>50</sup>). Hiperqueratose bilateral na superfície palmar das mãos, numa mulher portadora do SAS.

A hiperqueratose folicular corresponde a uma condição cutânea rara da DM, caracterizada pelo aparecimento de pequenas pápulas eritematosas acastanhadas ou brancas, ligeiramente endurecidas, deixando a pele com um aspeto de “pele de galinha”. Esta manifestação consiste no espessamento do estrato córneo, a camada mais superficial da epiderme, cuja principal causa é a produção excessiva de queratina, existindo conseqüentemente uma quantidade anormal desta proteína. Podem estar localizadas em qualquer parte do corpo, contudo, é na zona superior dos braços, coxas e nádegas as mais frequentes.<sup>10,57</sup>

O eritema flagelado, semelhante às listas de uma zebra, corresponde a uma manifestação que pode ocorrer raramente na DM, a qual se caracteriza por manchas e placas eritematosas lineares violáceas, associadas a edema, e por vezes petéquias semelhantes a marcas de “chicotadas”, envolvendo geralmente a zona superior e média das costas (Figura 5.12). Esta erupção flagelada encontra-se geralmente acompanhada por escoriações devido ao prurido associado.<sup>49,50,53,58</sup>



Figura 5.12 - Eritema flagelado (Adaptado de <sup>50</sup>). Eritema flagelado presente nas costas de uma mulher portadora de DM.

A paniculite é uma manifestação rara verificada tanto em pacientes adultos portadores de DM como na DMJ, correspondendo a uma inflamação do tecido adiposo que surge habitualmente na hipoderme, consistindo em placas ou nódulos dolorosos e endurecidos, sendo mais frequentemente localizados nas nádegas, braços, coxas e abdómen (Figura 5.13). A paniculite pode preceder, ocorrer simultaneamente com os sintomas da DM ou surgir mais tarde durante o desenvolvimento da doença.<sup>49,59</sup>



Figura 5.13 - Paniculite (Adaptado de <sup>53</sup>). Paniculite no lado esquerdo do braço, associada a inchaço, vermelhidão e dor, a qual resultou em cicatrizes deprimidas com crosta sobrejacente, numa mulher portadora de DM.

A mucinose cutânea resulta da deposição excessiva, focal ou difusa, de mucina na pele, apresentando-se, na maioria das vezes, como pápulas e placas com padrão reticular, sendo que esta manifestação pode agravar o curso da patologia. As lesões desta manifestação cutânea podem assemelhar-se à escleromixedema.<sup>49,60</sup>

O termo eritrodermia, também conhecida como dermatite esfoliativa, consiste numa manifestação rara em pacientes portadores de DM, que consiste num eritema difuso e/ou descamação cutânea que afeta a superfície corporal numa área igual ou superior a 90% (Figura 5.14).<sup>49,61,62</sup> Em cerca de 75% dos casos, a eritrodermia precede os sinais de DM por várias semanas.<sup>10</sup>

Geralmente, torna-se necessário o internamento do doente devido à possível gravidade clínica e a necessidade da sua avaliação, a qual deve consistir na identificação etiológica e nas complicações sistémicas associadas.<sup>62</sup>

O primeiro relato de DM que manifestava eritrodermia ocorreu em 1992, tendo sido descrito por Miyagawa.<sup>61</sup>

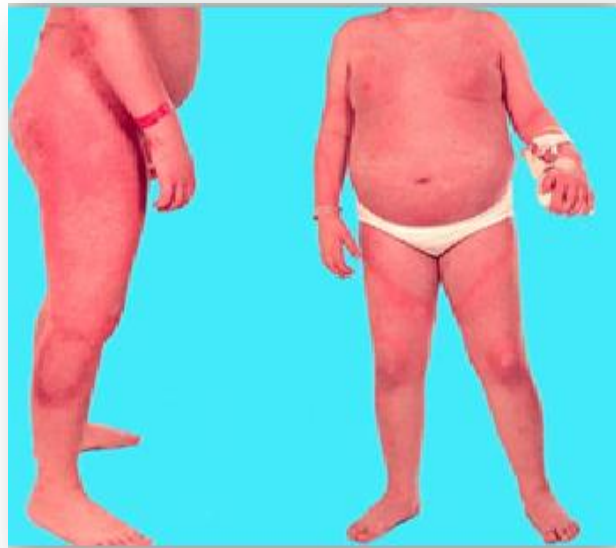


Figura 5.14- Eritrodermia (Adaptado de <sup>53</sup>). Eritema que envolve a pele exposta e não exposta ao sol, num paciente portador de DMJ grave, no qual se observa uma linha no tronco correspondente ao calção de banho, que envolve a zona anterior superior das coxas.

O envolvimento da mucosa oral é uma manifestação que surge raramente na DM, onde se pode observar várias lesões como eritema, edema, hemorragias, vesículas, erosões ou úlceras, placas semelhantes a leucoplasia e uma rede de vasos superficiais dilatados.<sup>10,63</sup>

Os primeiros casos onde foi descrito um envolvimento oral associado à DM, demonstraram a presença de eritema e manchas brancas na língua, palato e mucosa bucal, bem como ulceração no lábio.<sup>63</sup>

A telangiectasia gengival, análoga à telangiectasia ungueal, encontra-se descrita na literatura como uma manifestação da DM, proposta como um importante marcador de diagnóstico na DMJ, tendo sido também observada nos adultos.<sup>10,49,63</sup>

Os pacientes portadores de DM apresentam uma maior prevalência de desenvolver cárie dentária, acumulação de placa bacteriana e inflamação gengival e, como tal, maior risco de perda dentária precoce. As infeções orais são comuns devido aos casos frequentes de estomatite e queilite angular.<sup>49,64</sup>

### **5.5. Manifestações cutâneas descritas recentemente**

Quanto às manifestações cutâneas descritas recentemente, fazem parte as pápulas de Gottron inversas ou ulceradas, ulceração da polpa digital e o “pé de caminhante”.<sup>2</sup>

As pápulas de Gottron inversas desenvolvem-se nas dobras palmares das articulações, contrariamente ao que ocorre nas pápulas clássicas de Gottron, podendo apresentar uma coloração branca e aspeto atrófico.<sup>49</sup>

As ulcerações da polpa digital correspondem a uma manifestação que raramente ocorre, no entanto, recentemente, em pacientes portadores de DM, têm sido relatadas.<sup>49</sup>

Estas manifestações aparentam estar relacionadas a vasculopatia ou vasculite subjacente, anticorpos anti-MDA-5 e DPI.<sup>49,50</sup>

O “pé de caminhante”, condição esta anteriormente descrita como “pés de mecânico”, foi assim designado pelo seu padrão semelhante a calosidades.<sup>50</sup>

Recentemente foram descritas novas manifestações na DMJ, nomeadamente, uma erupção distribuída ao longo das linhas de Blaschko e o “sinal de manga” que corresponde a um eritema

macular violáceo, localizado na zona lateral da parte superior dos braços, compatível com o contorno das mangas.<sup>49</sup>

### **5.6. Manifestações cutâneas inespecíficas**

As manifestações cutâneas que podem surgir com a DM de forma inespecífica incluem a fotossensibilidade, fenómeno de Raynaud e prurido.<sup>49</sup>

A fotossensibilidade é uma reação cutânea que provoca uma sensibilidade extrema na pele após a exposição à luz solar ou a fontes luminosas artificiais, sendo considerada uma manifestação clínica relevante desta patologia, apresentando uma frequência de pelo menos 20%.<sup>10,50</sup>

O fenómeno de Raynaud, assim denominado em homenagem ao médico francês Maurice Raynaud, corresponde a vasoespasmos recorrentes dos dedos, na maioria das vezes provocados pela exposição ao frio ou a estímulos emocionais. Pode ser classificado em primário, quando não existe nenhuma causa aparente; e secundário, quando ocorre em resultado de outra doença, como por exemplo a DM, sendo sobretudo observado em pacientes portadores do SAS.<sup>50,65</sup>

O prurido representa uma manifestação predominante em muitos pacientes portadores de DM, que em muitos casos é tão intenso que pode induzir escoriações e perturbação do sono. Esta manifestação é frequentemente resistente ao tratamento tópico com corticosteróides e anti-histamínicos orais.<sup>49,50</sup>

### **5.7. Manifestações sistémicas**

É de salientar que, para além das manifestações cutâneas acima descritas, a DM pode apresentar uma série de manifestações sistémicas, para as quais é essencial que os profissionais de saúde estejam atentos no momento de avaliação e acompanhamento do paciente, dado o potencial risco de envolvimento de órgãos viscerais.<sup>49</sup>

O envolvimento sistémico desta patologia inclui, principalmente, o envolvimento a nível muscular, para além do comprometimento cardíaco, pulmonar, articular e do aparelho digestivo, existindo também outros órgãos cuja implicação não é habitual.<sup>10</sup>

O **envolvimento muscular** pode preceder as manifestações cutâneas, ocorrer simultaneamente ou surgir posteriormente, passadas várias semanas ou meses, compreendendo diversas alterações, de seguida mencionadas.<sup>10,50,66</sup>

A fraqueza muscular corresponde a uma manifestação simétrica que afeta, sobretudo, as cinturas pélvica e escapular, podendo, por vezes, afetar o pescoço, faringe ou esófago superior, desencadeando uma disfonia ou disfagia, ou até mesmo afetar o diafragma, causando dispneia.<sup>50</sup>

A miosite corresponde a uma inflamação dos músculos que causa o seu enfraquecimento, provocando sintomas como dor, fraqueza muscular e aumento da sensibilidade dos músculos, apenas detetada por exames laboratoriais ou radiológicos, podendo causar o comprometimento do movimento dos braços que dificultam gestos como o pentear o cabelo ou colocar roupas nas prateleiras altas de um armário. Um envolvimento dos membros inferiores pode traduzir-se pela dificuldade em subir escadas ou levantar-se da cama ou de uma cadeira sem braços.<sup>50,66</sup>

Os pacientes podem, também, apresentar mialgia associada, sendo, muitas vezes, detetada pelos pacientes através da palpação da musculatura.<sup>50</sup>

A calcinose pode afetar os músculos, sobretudo em pacientes portadores de DMJ, podendo ser assintomática e apenas detetada no exame radiológico. No adulto é uma manifestação que ocorre nos estágios mais tardios do curso da doença.<sup>50</sup>

O **envolvimento cardíaco** traduz-se por alterações cardíacas, passíveis de ser observadas em muitos dos pacientes portadores da DM que, quando presentes, encontram-se associadas a um mau prognóstico.<sup>4,12,14</sup>

A miocardite assintomática é uma manifestação cardíaca frequente que se traduz pela inflamação do músculo cardíaco, tendo sido verificada através de exames autópticos em cerca de um terço dos pacientes portadores de DM.<sup>50</sup>

As manifestações cardíacas sintomáticas ocorrem apenas numa minoria dos pacientes portadores de DM, como é o caso da insuficiência cardíaca congestiva.<sup>50</sup>

Outras manifestações como arritmias, insuficiência cardíaca, pericardite, derrames, valvulopatias, tamponamento cardíaco, são distúrbios pouco comuns.<sup>4,12,50</sup>

O **envolvimento pulmonar** nesta patologia representa o órgão mais frequentemente afetado, depois da pele e dos músculos. As alterações pulmonares na DM estão associadas a um mau prognóstico.<sup>50</sup>

A manifestação pulmonar mais frequente é a DPI. Esta doença resulta de danos nas células que rodeiam os alvéolos, levando a um comprometimento difuso dos pulmões, com inflamação e cicatrização progressiva. Afeta cerca de 10 a 15% dos pacientes portadores de DM, ocorrendo mais comumente em pacientes portadores do SAS, podendo a DPI preceder manifestações cutâneas e musculares em até 24% dos casos.<sup>50,67</sup>

Estes pacientes podem desenvolver tosse e dispneia que variam de sintomas leves a uma insuficiência respiratória, como resultado de uma fraqueza da musculatura diafragmática e da parede muscular torácica, rapidamente progressiva e potencialmente fatal.<sup>50,67</sup>

A DPI pode ser observada de uma forma grave em pacientes portadores de DMA, mostrando assim que a DMA, mesmo na ausência de miosite, deve ser considerada uma doença com envolvimento sistêmico.<sup>50</sup>

Outras manifestações pulmonares incluem a pneumonia por aspiração devido à disfagia, hipoventilação alveolar devido à miosite dos músculos inspiratórios e expiratórios, hipertensão arterial pulmonar (HAP), pneumotórax, assim como efeitos adversos da terapêutica imunossupressora.<sup>50</sup>

O **envolvimento articular**, presente em cerca de 15 a 30% dos pacientes, pode surgir como poliartrite bilateral e simétrica, provocando lesões sobretudo a nível das mãos, pulsos, tornozelos, ombros e joelhos.<sup>50</sup>

As alterações ao nível do **sistema gastrointestinal** são mais comuns em pacientes com idade mais avançada e compreendem a disfagia, refluxo e dismotilidade esofágica, atraso no esvaziamento gástrico, alterações no peristaltismo e incontinência fecal.<sup>4,50</sup>

Podem ainda ocorrer diversas complicações como perfuração intestinal, hemorragias intestinais, pseudo-obstrução intestinal e pneumatose intestinal.<sup>4</sup>

De entre estes sintomas, a disfagia é a mais frequentemente encontrada, observando-se em cerca de 15 a 50% dos pacientes e surge de uma forma insidiosa e progressiva, podendo ser um sinal de mau prognóstico.<sup>50,68</sup> A disfagia manifesta-se também na DMJ.<sup>50</sup>

Existem **órgãos que raramente** estão envolvidos, como o trato renal, que quando envolvido, manifesta necrose tubular aguda (NTA), considerada a causa mais frequente de insuficiência renal desencadeada pela rabdomiólise e glomerulonefrite.<sup>50</sup>

O **envolvimento ocular** surge igualmente de forma rara, e pode incluir, além da manifestação cutânea do heliotrópio com envolvimento palpebral, a vasculite retiniana, situação verificada apenas em crianças. Pode também ocorrer um quadro de oftalmoplegia devido ao envolvimento extrínseco do músculo ocular.<sup>50</sup>

O **envolvimento do sistema nervoso central (SNC)** ocorre raramente, sendo a principal causa a vasculite.<sup>50</sup>



## 6. VARIANTES CLÍNICAS DA DERMATOMIOSITE

Bohan e Peter (1975) sugeriram vários subconjuntos da miosite, tendo sido a DM classificada em diversos subtipos e prevalências. Estes autores definiram ainda vários critérios de diagnóstico e sugeriram que os pacientes portadores desta patologia podem ser classificados em DMPI, DM associada a neoplasia, DMJ e DMDC.<sup>4,10,69</sup> Este sistema de classificação foi posteriormente revisto, em 1991, por Euwer e Sontheimer, ao qual foi adicionada a DMA ou DM *sine* miosite, tendo em conta os casos anteriormente relatados na literatura assim como os casos observados pelos mesmos. Esta variante clínica da DM apresenta sintomatologia oposta à PM, uma vez que o envolvimento cutâneo está exclusivamente presente na DMA enquanto que na PM apenas se verifica envolvimento muscular.<sup>10,69</sup>

Foi também proposto um novo subconjunto designado por DM induzida por fármacos, dado que foram vários os fármacos descritos como indutores do desenvolvimento de miopatias inflamatórias e manifestações cutâneas.<sup>69</sup>

### 6.1. Dermatomiosite primária idiopática

A classificação da DM foi publicada primeiramente por Bohan e Peter, tendo sido uma delas a DM clássica, atualmente denominada de DMPI, que surge em pacientes com idade superior a 18 anos e corresponde a uma doença do tecido conjuntivo sistémica crónica. A sua etiologia permanece desconhecida, classificando-se por uma miopatia inflamatória caracterizada por manifestações cutâneas.<sup>14,18</sup>

Nos pacientes com DMPI, a apresentação inicial da doença inclui a presença de manifestações cutâneas, necessárias para o diagnóstico, podendo ser acompanhadas por fraqueza muscular progressiva, enzimas musculares séricas elevadas e dados anormais na biópsia muscular.<sup>18</sup>

É sobretudo caracterizada por manifestações cutâneas patagnómicas, como o sinal e pápulas de Gottron, e manifestações cutâneas características. É descrito ainda que áreas fotoexpostas tornam-se susceptíveis ao aparecimento de manifestações e que

aproximadamente um terço dos pacientes apresenta fotossensibilidade. É também possível observar-se a manifestação cutânea “mãos de mecânico” em alguns pacientes.<sup>14</sup>

Após tratamento adequado, verifica-se uma melhoria ao nível das manifestações cutâneas, não estando, contudo, relacionada com a gravidade da doença ou associada com miopatia, podendo eventualmente progredir quando as lesões musculares estiverem atenuadas.<sup>14</sup>

O envolvimento muscular engloba sobretudo a fraqueza dos músculos proximais, onde a cintura escapular é geralmente o local preferencial das primeiras manifestações. O comprometimento muscular apresenta-se geralmente de forma simétrica e acentua-se progressivamente.<sup>14</sup>

Dada a sua atividade multissistémica, esta variante clínica aparece também associada a complicações ao nível de outros órgãos, como o envolvimento cardíaco e alterações pulmonares, geralmente fatores de mau prognóstico.<sup>14</sup>

Para um paciente se enquadrar no grupo da DMPI, é necessário interpretar os seus sintomas e proceder à exclusão das outras subcategorias através dos seguintes fatores de exclusão: não possuir doenças do tecido conjuntivo, ter o fator miopático no seu quadro clínico, ter idade superior a 18 anos, não possuir neoplasias e não estar associado com um possível fármaco indutor.<sup>70</sup>

## **6.2. Dermatomiosite amiopática**

Os critérios de classificação propostos no modelo de diagnóstico criado por Bohan e Peter continuam a ser utilizados atualmente devido à sua elevada simplicidade e especificidade, incluindo como característica comum e essencial, as alterações musculares.<sup>71,72</sup> Contudo, verifica-se existir uma minoria de pacientes portadores de DM, aproximadamente 2 a 11%, que apresenta manifestações cutâneas suspeitas da DM, embora, sem evidência clínica ou laboratorial de envolvimento muscular, até 6 meses após o início da sintomatologia dermatológica.<sup>4,10,12,22,71,72</sup>

A DMA, também denominada de DM *sine* miosite, é mais frequente em adultos e apresenta uma maior incidência em mulheres.<sup>4,12,71</sup>

Esta variante clínica particular da DM inclui pacientes com doença cutânea isolada ou com doença cutânea e envolvimento muscular mínimo, sendo ainda controversa a sua classificação. As manifestações cutâneas geralmente presentes são as pápulas e sinal de Gottron e o sinal do heliotrópio.<sup>4,10,12,22,71,72</sup>

Por vezes, alguns pacientes com DMA podem apresentar posteriormente miosite, num período superior a 6 meses após a apresentação inicial, com um aumento dos níveis plasmáticos das enzimas musculares ou dados anormais numa ecografia, ressonância magnética ou biópsia muscular. Na maioria destes pacientes, a miosite reverte após uma terapêutica adequada, permanecendo ativa a doença cutânea. No entanto, estes doentes já não podem ser incluídos na categoria da DMA.<sup>12,71</sup>

Este subtipo de DM representa um grande desafio ao nível do diagnóstico, uma vez que não se registam manifestações musculares típicas, baseando-se o seu diagnóstico principalmente no envolvimento e histologia cutânea e, em algumas situações, numa capilaroscopia.<sup>4,71</sup>

O autoanticorpo anti-MDA-5 está relacionado com a DMA, a DPI rapidamente progressiva e com as manifestações cutâneas graves, sendo considerado um autoanticorpo específico desta variante clínica.<sup>73,74</sup> Desempenha um papel significativo no diagnóstico da DMA, representando, por isso, um biomarcador eficaz no diagnóstico da mesma, pelo que a sua presença está geralmente associada a um mau prognóstico.<sup>75</sup>

### **6.3. Dermatomiosite juvenil**

A DMJ é uma doença rara autoimune, sobretudo no sexo masculino, sendo a mais comum das MII juvenis.<sup>26,76</sup>

É de grande importância que o reconhecimento da patologia ocorra atempadamente assim como um início precoce do tratamento adequado, de forma a reduzir a morbilidade e mortalidade.<sup>76</sup>

Esta variante clínica possui características que permitem a sua identificação, tais como, o seu início antes dos 18 anos de idade e manifestações gastrointestinais mais frequentes como a vasculite gastrointestinal.<sup>10</sup>

As manifestações cutâneas na forma juvenil e adulta desta patologia são semelhantes, embora na DMJ exista uma maior frequência de calcinose cutânea, que atinge cerca de 30% dos pacientes. A calcinose cutânea corresponde a uma deposição de sais insolúveis de cálcio em tecidos não articulares, surgindo habitualmente em áreas de maior pressão. Esta é uma complicação que se pode tornar dolorosa e debilitante, resultando numa incapacidade funcional. O desenvolvimento da calcinose na forma juvenil ocorre geralmente 1 a 3 anos após o diagnóstico.<sup>4,9,76</sup>

A DMJ é tradicionalmente caracterizada por um envolvimento muscular, onde se inclui a fraqueza proximal, e um envolvimento cutâneo, como as manifestações patagnômicas da DM e lesões vasculopáticas e ulcerativas, iniciando-se durante a infância.<sup>10,26</sup> Para além destas manifestações, pode ocorrer um envolvimento cardiopulmular e do trato gastrointestinal, sendo estes casos potencialmente fatais.<sup>26,76</sup>

Apresenta atualmente uma mortalidade rara, verificada em menos de 3 a 10% dos casos, revelando-se fatais devido sobretudo a uma vasculopatia, que pode originar uma ulceração gastrointestinal aguda e sangramento.<sup>77</sup>

Com o aumento da eficácia do tratamento, o prognóstico da DMJ melhorou consideravelmente nos últimos 10 a 20 anos, que embora seja considerado satisfatório, a sua cronicidade continua a ser uma preocupação.<sup>77</sup>

Na DMJ, contrariamente ao que acontece no adulto, existe um pequeno número de casos descritos com doença neoplásica, não estando, por isso, associada a um aumento de risco de desenvolvimento de neoplasias. Contudo, se o exame físico no momento do diagnóstico da DMJ mostrar alterações não habituais, como exantema atípico, esplenomegália ou linfadenopatia, deve ser considerada a presença de tumores.<sup>78</sup>

A identificação de MSA e de MAA são importantes na avaliação de adultos com MII, embora exista apenas um pequeno número de casos de crianças com DMJ que apresenta estes autoanticorpos, tornando-se assim pouco úteis na avaliação destes pacientes.<sup>26</sup>

#### **6.4. Dermatomiosite associada a outras doenças do tecido conjuntivo**

A síndrome de sobreposição, também designada por DMDC, caracteriza-se pela ocorrência de duas ou mais doenças do tecido conjuntivo de natureza autoimune que se podem desenvolver ao mesmo tempo ou em tempos diferentes no mesmo paciente, sendo esta a principal característica diferencial desta variante de DM.<sup>10,72,79,80</sup>

Este é um distúrbio mais frequente no sexo feminino, com uma proporção de nove casos femininos para um masculino, tendo sido relatado que 11 a 40% dos pacientes com DM apresentam um diagnóstico concomitante com outras doenças do tecido conjuntivo.<sup>7,8</sup>

A maioria dos pacientes com doenças a nível do tecido conjuntivo apresenta sintomas, como mialgias e fraqueza muscular, os quais não devem ser confundidos com a miopatia inflamatória característica da DM. Para se estabelecer o diagnóstico diferencial são necessários exames que denotem alterações características da miosite.<sup>4</sup>

Já os pacientes portadores de DM associados a outras doenças do tecido conjuntivo, como a esclerodermia, DMTC, o LES, a poliarterite nodosa (PAN), a AR e a síndrome de Sjögren (SS), podem também manifestar poliartrite, síndrome de Sicca, esclerodactilia, fenómeno de Raynaud e posteriormente os sintomas de miosite.<sup>4,7,8,10</sup>

Contudo, os pacientes que estiverem nesta categoria devem preencher critérios diagnósticos para as duas patologias separadamente.<sup>4,80</sup>

As amostras de biópsia muscular de miosite em pacientes portadores de DMDC podem ser indiferenciáveis das amostras de pacientes portadores DM, embora possam ser observadas alterações mínimas, como um aumento do tecido conjuntivo intersticial, atrofia irregular das fibras, aglomerado focal de linfócitos, formação de microcistos, degeneração sarcoplasmática e/ou atrofia perifascicular.<sup>7</sup>

Esta variante clínica é geralmente difícil de tratar, dado o seu carácter multissistémico, impondo aos profissionais de saúde a instituição de uma abordagem terapêutica sintomática, passo a passo.<sup>80</sup>

### **6.5. Dermatomiosite associada a neoplasia**

A associação entre miopatias inflamatórias e neoplasias foi descrita desde 1916, tendo sido relatados pacientes portadores de DM que apresentavam neoplasia gástrica e mamária. Desde então, vários trabalhos realizados têm reforçado e clarificado este risco aumentado de desenvolver doença tumoral em pacientes com DM, podendo esta preceder, ocorrer simultaneamente ou posteriormente à ocorrência da miopatia inflamatória.<sup>10,81,82</sup>

A DM pode apresentar uma evolução independente da neoplasia ou pode seguir o seu percurso, isto é, existir a remissão do quadro de DM com a cura da neoplasia ou o seu reaparecimento com a metastização. Nesta última situação, a DM surge como síndrome paraneoplásica.<sup>4,83</sup>

No entanto, para se verificar a associação entre DM e doença maligna, é necessário que o início da DM ocorra dentro de 3 anos após a patologia maligna, dado que este é o intervalo típico.<sup>39</sup>

É ainda desconhecida a explicação exata para a associação entre o desenvolvimento de uma determinada neoplasia em pacientes portadores de DM. Várias teorias têm sido propostas para explicar esta condição, sugerindo uma delas que um agente tóxico ou infeccioso pode desencadear tanto a DM como a neoplasia em indivíduos geneticamente predispostos. Outra hipótese sugere que a necessidade do uso prolongado de fármacos imunossupressores nos pacientes portadores de DM, pode contribuir para o desenvolvimento de neoplasias devido à imunossupressão resultante deste tratamento, sobretudo, quando se verifica uma co-existência de uma infecção viral, como o vírus Epstein-Barr (EBV). Outra sugestão, apoia a existência de uma reação cruzada entre antigénios presentes nas células tumorais e nas células musculares.<sup>4,81-83</sup>

Apesar de todas as miopatias inflamatórias estarem associadas a um risco aumentado de desenvolvimento de neoplasias, verifica-se que é na DM que essa associação é mais evidente, comparativamente com outras MII, como a PM.<sup>4,84</sup>

A característica diferencial desta classe de DM é precisamente a presença de uma neoplasia, cujo diagnóstico ocorre geralmente após o diagnóstico da DM, sendo o risco de desenvolvimento cerca de seis vezes mais elevado no primeiro ano após o início dos sintomas e

do diagnóstico da DM quando comparado com a população em geral, diminuindo o risco gradualmente com o avançar do tempo. No entanto, esse risco pode permanecer ainda elevado após cinco anos desde o diagnóstico, pelo que é necessária uma vigilância contínua.<sup>10,84-86</sup>

Esta proximidade observada entre a incidência de uma neoplasia com a DM, pode estar relacionada com o aumento da vigilância e rastreamento no momento do diagnóstico da DM, o que contribui para um aumento da detecção da malignidade.<sup>86</sup>

Estudos indicam que os pacientes do sexo masculino portadores de DM são os que apresentam um maior risco de desenvolver doença maligna, existindo várias justificações para esta diferença, embora ainda não sejam conclusivas. Uma dessas teorias aponta para uma maior prevalência de hábitos tabágicos em indivíduos do sexo masculino, representando um fator de risco para diversas neoplasias nomeadamente do pulmão, laringe e bexiga, enquanto outra refere que o estrogénio pode ser um fator protetor no desenvolvimento da maioria das neoplasias, registando-se evidência científica nesta última hipótese.<sup>82</sup>

A DM associada a neoplasia pode variar, aproximadamente, entre 10% e 50% dos casos de DM, verificando-se esta associação mais frequentemente em adultos, em particular nos mais idosos, e raramente em idade juvenil.<sup>4,86</sup>

A DM pode associar-se a qualquer tipo de neoplasia, destacando-se no sexo feminino o cancro do ovário, enquanto no sexo masculino predominam o cancro de estômago e o linfoma. São também muito frequentes a presença de outras neoplasias associadas à DM, como o cancro da mama, do pulmão, do esófago, do pâncreas, colorretal, melanoma, linfoma não Hodgkin (LNH), do testículo, da próstata, do útero, do rins e do trato genito-urinário.<sup>4,83</sup>

Devem ser realizados exames imagiológicos, incluídos no protocolo para identificação dos vários tipos de cancro, considerando a idade, sexo e anamnese, assim como o perfil laboratorial. Estes exames devem ser repetidos a cada novo sintoma ou, anualmente, nos primeiros três anos após o diagnóstico da DM.<sup>4,83,84</sup>

O facto do sexo feminino apresentar uma maior frequência sobre a neoplasia do ovário, torna-se importante rastrear todas as mulheres portadoras de DM, contudo, pode não ser possível detetá-lo com a antecedência suficiente para um prognóstico favorável.<sup>10</sup>

Os sintomas que advêm da DM podem, muitas vezes, ser um sinal de desenvolvimento de doença neoplásica. Têm sido sugeridos vários fatores de risco implicados neste processo, em pacientes portadores de DM, tais como, o início rápido da miosite (inferior a 4 semanas), o sexo masculino, a idade avançada do paciente aquando do diagnóstico da DM (superior a 60 anos), a presença de disfagia, vasculite cutânea, necrose cutânea, níveis elevados de CK e proteína C reativa (PCR) e aumento da velocidade de hemossedimentação (VHS). Para além disto, a presença em simultâneo de diabetes com os fatores de risco acima descritos nestes mesmos pacientes, aumenta o risco de desenvolvimento de cancro.<sup>85,87</sup>

Contudo, pacientes portadores do SAS, especialmente portadores de autoanticorpos anti-Jo-1, registam uma diminuição do risco de desenvolvimento de cancro.<sup>11,85,87</sup>

Vários estudos apontam para a existência de MSA e MAA relacionados com a DM associada a neoplasia, principalmente o autoanticorpo TIF-1, que podem eventualmente desempenhar um papel importante como marcadores na avaliação do risco de desenvolvimento de cancro, embora esta associação não esteja ainda totalmente esclarecida de forma a confirmar a validade destes anticorpos.<sup>84,87,88</sup>

É conhecido que o risco de desenvolvimento de cancro e o aumento da idade estão intimamente relacionados em pacientes portadores de DM, e estudos recentes demonstram que existe uma relação entre a incidência de cancro com uma idade superior a 60 anos e a presença ou ausência dos autoanticorpos acima descritos.<sup>87</sup>

Verificou-se que em pacientes com mais de 60 anos de idade e com ausência de autoanticorpos, a incidência de desenvolver cancro é muito baixa, enquanto que em pacientes com menos de 60 anos de idade e que possuam estes mesmos autoanticorpos, a incidência é maior. No entanto, uma idade avançada em simultâneo com a presença de autoanticorpos, aumenta a incidência de desenvolvimento de cancro.<sup>87</sup>

#### **6.6. Dermatomiosite induzida por fármacos**

A DM induzida por fármacos é uma variante rara da DM. Vários são os relatos de fármacos que parecem capazes de causar manifestações clínicas, como danos musculares e lesões cutâneas associadas à DM e às suas variantes.<sup>10,40,69</sup>

Nos últimos anos, foi possível observar-se um maior do número de casos associados a esta variante de DM, assim como um aumento do número de fármacos pelos quais é induzida.<sup>10</sup>

Beickert e Kühne (1960) foram os primeiros a reconhecer o papel que certos fármacos possuem na indução da DM, tendo sido relatado um caso após o tratamento com cloropromazina.<sup>10,69</sup>

Existem vários fármacos com maior suscetibilidade para desencadear esta patologia, nomeadamente, antilipídicos, anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), fármacos anti-infecciosos, antineoplásicos, entre outros, assim como vacinas e metodologias que visam a aplicação de agentes antineoplásicos como é o caso da radioterapia.<sup>10,69</sup>

Destacam-se, dentro deste grupo de fármacos, os antilipídicos, como são exemplo as estatinas, inibidoras da HMG-CoA redutase, indicadas na prevenção da aterosclerose e no tratamento da hipercolesterolemia familiar, sendo, na sua generalidade, bem toleradas. Contudo, verifica-se uma elevação dos níveis séricos das enzimas do músculo esquelético, sobretudo da CK. Foi ainda descrito que pacientes tratados com sinvastatina, lovastatina, atorvastatina e pravastatina, apresentavam manifestações cutâneas associadas à DM, observando-se nalguns pacientes, após a descontinuação do tratamento, uma melhoria clínica.<sup>69</sup>

A D-penicilamina encontra-se associada ao tratamento de pacientes portadores de AR, verificando-se que, após a introdução deste fármaco, existe, em alguns casos, uma associação com o desenvolvimento de DM. Apesar deste tema ainda não ser consensual, constatou-se que após a suspensão do tratamento com o fármaco, esta condição reverte-se.<sup>10,69</sup>

Relativamente aos AINEs, esta classe de fármacos também se encontra envolvida na indução do desenvolvimento da DM, sendo exemplo o ácido acetilsalicílico (AAS), o diclofenac, o ibuprofeno, entre outros.<sup>69</sup>

Vários são os agentes anti-infecciosos também demonstrados como envolvidos na indução da DM, nomeadamente as penicilinas, sulfonamidas e isoniazida, assim como os agentes antimicóticos sistémicos exemplificado pela terbinafina.<sup>69</sup>

Nos pacientes portadores de DM que apresentam manifestações cutâneas, os antimaláricos têm sido utilizados com êxito como terapêutica adjuvante, tendo sido, todavia, descritos casos

em que o uso desta classe de fármacos conduziu a reações cutâneas, que foram revertidas após suspensão do fármaco e início da terapêutica com corticosteróides.<sup>69</sup>

Várias são também as vacinas envolvidas no desencadeamento da DM, como a vacina contra a cólera, febre paratifoide, poliomielite e vacina do bacilo Calmette–Guérin (BCG).<sup>69</sup>

Outros fármacos como a clorpromazina, antazolina, fenitoína, alfuzosina, omeprazol, IFN- $\alpha$ , leflunomida assim como o implante mamário de silicone são também de particular interesse na indução da miosite e manifestações cutâneas da DM.<sup>40,69</sup>

As respostas autoimunes induzidas pelos fármacos podem permanecer mesmo após a suspensão do fármaco responsável, em comparação com outros efeitos tóxicos, sendo necessário, frequentemente, iniciar uma terapêutica imunossupressora.<sup>40</sup>

Na Tabela 6.1 encontram-se sucintamente apresentadas as várias classes e respectivos exemplos de fármacos envolvidos na indução de características musculares e cutâneas das miopatias inflamatórias, mais especificamente da DM assim como das suas variantes clínicas.

Tabela 6.1 – Exemplos de fármacos associados na indução da DM assim como das suas variantes clínicas. (Adaptado de <sup>10,69</sup>).

Fármacos	DMPI	DMA	DMJ	DM associada a neoplasia	DMDC
<b>Analgésicos/ Antireumáticos/ AINEs</b>					
AAS	+				
Ácido niflúmico	+				
Diclofenac	+				
D-penicilamina	+				+
Fenilbutazona	+				
Ibuprofeno	+				
<b>Anti-infecciosos</b>					
Penicilinas	+				
Sulfonamidas	+				
Isoniazida	+				

Abordagem Terapêutica na Dermatomiosite

---

Rifampicina	+				
Hidroxicloroquina	+		+		
Cloroquina	+				
<b>Antidislipídicos</b>					
Atorvastatina	+				
Pravastatina	+				
Lovastatina	+				
Sinvastatina	+				
<b>Antineoplásicos</b>					
Hidroxicarbamida		+			
Tamoxifeno	+			+	
Tegafur	+			+	
Ciclofosfamida		+			
Etoposido		+			
Radioterapia				+	
<b>Outros</b>					
Prednisolona			+		
Clorpromazina	+				
Antazolina	+				
Fenitoína	+				
Alfuzosina	+				
IFN- $\alpha$	+				
Vacinas	+				



## 7. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da DM é considerado em pacientes com manifestações cutâneas clinicamente sugestivas desta patologia. Torna-se importante excluir outras condições cutâneas através de resultados de amostras de biópsia cutânea e de um diagnóstico de envolvimento muscular. Para além das manifestações cutâneas, são também utilizados parâmetros laboratoriais e outros exames complementares para a determinação do diagnóstico.<sup>12</sup>

A fadiga muscular, uma manifestação muscular comum na DM, pode ser causada por diversos fatores, incluindo infeções, toxinas, alterações metabólicas, distróficas e endocrinológicas, miopatias mitocondriais e distúrbios neurológicos. Após a exclusão destas etiologias, devem ser levados em consideração os critérios descritos por Bohan e Peter em 1975, ainda hoje úteis para a orientação do diagnóstico da DM: fraqueza muscular simétrica proximal das cinturas pélvica e escapular, evidência de miopatia inflamatória na biópsia muscular, elevação de qualquer enzima muscular sérica, eletromiografia compatível com miopatia, e manifestações cutâneas sugestivas da DM (erupção do heliótropo, pápulas de Gottron e sinal de Gottron). Segundo estes autores, o diagnóstico da DM apresenta várias conotações. Será considerado definitivo se, acrescido ao último critério (manifestações cutâneas), existir a presença de mais 4 critérios; assumirá a conotação de provável se, acrescido do último critério, existir a presença de mais 3 critérios; e será um diagnóstico possível se, acrescido do último critério, existir a presença de mais 2 critérios.<sup>6</sup>

Na tabela 7.1 encontram-se discriminados, de forma sucinta, os critérios de orientação para o diagnóstico da DM, referidos anteriormente.

Tabela 7.1 – Critérios utilizados na orientação do diagnóstico da DM. (Adaptado de <sup>6,89</sup>).

**Critérios de diagnóstico para a DM**

1. Fraqueza muscular simétrica proximal das cinturas pélvica e escapular;
2. Evidência de miopatia inflamatória na biópsia muscular
3. Elevação das enzimas musculares séricas
4. Características eletromiográficas de uma miopatia
5. Manifestações cutâneas associadas à DM\*

**Definitivo:** Presença de 4 critérios\*

**Provável:** Presença de 3 critérios\*

**Possível:** Presença de 2 critérios\*

\* Acrescido ao último critério, o critério nº 5, o qual se verifica em qualquer uma das conotações de diagnóstico.

Os parâmetros laboratoriais incluem a determinação de testes serológicos e dos níveis séricos de enzimas específicas do músculo, a par da realização de outros exames complementares como eletromiografia e a ressonância magnética e a respetiva biópsia muscular.<sup>50</sup>

Os testes serológicos são frequentemente utilizados, embora a sua aplicação não seja consensual. O exame do fator antinúcleo (FAN), utilizado como rastreio para presença de autoanticorpos nos casos de suspeita de doenças autoimunes, são geralmente positivos em 80% dos pacientes portadores de DM, sendo os MSA registados em aproximadamente 30% dos pacientes com DM, encontrando-se associados às manifestações clínicas desta patologia.<sup>6</sup>

As concentrações séricas das enzimas musculares como a CK, aldolase, lactato desidrogenase (LDH), aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) apresentam um aumento durante a evolução da doença. A CK evidencia uma maior sensibilidade e especificidade, podendo o seu aumento sérico anteceder, em algumas semanas, o aparecimento da fraqueza muscular e tornando-se também um teste útil na avaliação à resposta terapêutica. Outros exames complementares de diagnóstico, como a eletromiografia,

a biópsia muscular, a ultrassonografia ou ressonância magnética podem ser realizados em pacientes em que outros exames foram inconclusivos.<sup>12</sup>

A eletromiografia desempenha também um papel fundamental no diagnóstico da DM, uma vez que os músculos recentemente ou ligeiramente acometidos nesta patologia podem ser identificados, permitindo também reconhecer quais músculos mais adequados para a realização da biópsia.<sup>72</sup>

Outro exame complementar de diagnóstico é a ressonância magnética que é cada vez mais utilizada e pode detetar necrose, degeneração ou inflamação muscular, identificando assim potenciais locais para a realização da biópsia e monitorizar a resposta ao tratamento.<sup>72</sup>

A biópsia muscular é um exame completo e importante para o diagnóstico da DM e para a exclusão de outras miopatias inflamatórias, realizada em músculos clinicamente afetados. No entanto, este exame não é consensual por ser considerado um exame invasivo, comprometendo assim o diagnóstico da doença.<sup>4</sup>

Após a confirmação do diagnóstico, os pacientes devem ter uma avaliação completa da gravidade do quadro clínico, de maneira a prever o prognóstico e a identificar transtornos associados. A gravidade da miopatia inflamatória não está associada à ocorrência de neoplasia. Nas mulheres, de entre as neoplasias relacionadas com a DM, destaca-se o cancro dos ovários, enquanto que nos homens destacam-se o linfoma e o cancro do estômago. O diagnóstico de neoplasia pode ocorrer antes da existência de DM, ser subsequente a ela ou serem diagnosticadas simultaneamente.<sup>4</sup>

Os pacientes devem ser avaliados de acordo com o envolvimento esofágico, pulmonar e cardíaco com a inclusão de testes como a deglutição de bário e motilidade esofágica, radiografia ao tórax, estudos de função pulmonar e eletrocardiografia.<sup>12</sup>

A avaliação de doença maligna deve ser feita em todos os pacientes adultos com suspeita de DM, uma vez que apresentam um risco aumentado de neoplasia em comparação com a população em geral. A triagem para neoplasia deverá ser direcionada através da identificação de fatores de risco recolhidos numa avaliação inicial e do exame físico completo e de acordo com a faixa etária de cada paciente.<sup>6</sup>

A probabilidade de um paciente desenvolver uma doença maligna aumenta com a faixa etária, influenciando o local onde a neoplasia se desenvolve, pelo que devem ser selecionados os exames adequados de acordo com o sexo e a idade. A avaliação de doença maligna é repetida se novos sintomas surgirem, ou a cada ano nos primeiros três anos após o diagnóstico de DM. O risco de desenvolvimento de neoplasia nestes pacientes parece normalizar após 3 anos, sendo posteriormente recomendada uma reavaliação para doença maligna que varia consoante a idade do paciente.<sup>12</sup>

## 8. TRATAMENTO

A DM é uma patologia cuja evolução é variável, podendo, por isso, apresentar vários quadros. Pode apresentar um desfecho agudo e fulminante, ocorrendo a morte no período de um ano; seguir um curso recorrente com remissões longas; apresentar um quadro crônico e exigir uma terapêutica prolongada para controlo; ou desenvolver uma remissão espontânea e permanente.<sup>90</sup>

Após estabelecido o diagnóstico, os pacientes são tratados com o objetivo de melhorar a força muscular e os danos extramusculares, sendo que a recuperação das manifestações cutâneas uma meta complementar.<sup>91</sup>

A estratégia terapêutica para a DM inclui imunossupressão e a respetiva monitorização de efeitos adversos, terapias complementares e prevenção de complicações.<sup>72</sup>

No tratamento inicial na DM são prescritos os corticosteróides sistémicos, usados empiricamente como terapêutica de primeira linha para controlo da miosite nesta patologia. Naqueles pacientes que não respondem aos agentes supracitados ou que desenvolvem efeitos adversos significativos aos mesmos, o tratamento concomitante com agentes imunossupressores poupadores de corticosteróides ou com imunoglobulina humana normal intravenosa (IgIV) é eficaz.<sup>90,91</sup> Além disso, cerca de metade dos pacientes tratados em monoterapia com corticosteróides apresentam recidiva durante a redução gradual dos mesmos.<sup>91</sup>

O tratamento concomitante com os agentes imunossupressores reduz o risco de recidiva durante a redução gradual da dose de corticosteróides, e reduz também as doses iniciais de corticosteróides para a indução da remissão, diminuindo, assim, os efeitos adversos dos mesmos.<sup>91</sup>

Em situações que os pacientes apresentem a doença na fase ativa é recomendado um tratamento agressivo rápido, quando detetada precocemente. Caso o tratamento imunossupressor se inicie tardiamente, o paciente irá apresentar um agravamento da sua condição e culminará em piores resultados.<sup>72</sup>

Uma detecção precoce dos sintomas relacionados com manifestações de órgãos internos, como a DPI, miocardite ou doença maligna são importantes na planificação do tratamento, uma vez que a sua presença afeta de forma significativa a esperança de vida.<sup>72</sup>

Ao nível das manifestações cutâneas, a sua resolução baseia-se sobretudo no tratamento tópico, embora a doença cutânea seja muitas vezes refratária e, como tal, requer que sejam adicionados outros agentes para o seu controlo. Toda a estratégia de tratamento deve ser adaptada de acordo com as necessidades de cada paciente.<sup>92</sup>

A planificação do tratamento a instituir deve também considerar os efeitos adversos da medicação a longo prazo, tendo como exemplo a miopatia associada ao tratamento prolongado com corticosteróides.<sup>72</sup> São recomendadas várias medidas gerais importantes, tais como: repouso na cama, durante a fase ativa da doença; restrição de esforços quando iniciada a recuperação; fisioterapia; e também reabilitação respiratória, de forma a evitar complicações pulmonares.<sup>92</sup>

Contudo, um dos maiores obstáculos presentes na racionalização do tratamento da DM é a ausência de ensaios randomizados controlados, sendo, por isso, a seleção do fármaco, geralmente, realizada de uma forma empírica.<sup>72,92</sup>

### **8.1. Tratamento tópico**

A resposta ao tratamento entre a doença a nível cutâneo e a nível muscular é díspar, registando-se maior dificuldade ao nível do tratamento das manifestações cutâneas.<sup>93</sup>

A base do tratamento das manifestações cutâneas da DM consiste, sobretudo, na terapêutica anti-inflamatória e na fotoproteção.<sup>93</sup>

As manifestações cutâneas da DM são mais refratárias ao tratamento com corticosteróides sistémicos, não se justificando a sua utilização em pacientes portadores de DMA. Quanto aos corticosteróides tópicos, são poucos os casos que demonstram benefício no alívio das manifestações cutâneas, sendo utilizados sobretudo como coadjuvantes no controlo do eritema e prurido.<sup>17,90,94</sup>

O uso prolongado de corticosteróides tópicos potentes deve ser tido em atenção, de forma a evitar a atrofia da pele.<sup>90</sup>

### **8.1.1. Fotoproteção**

As manifestações cutâneas da DM são extremamente sensíveis, pelo que um dos melhores tratamentos é evitar estritamente a luz UV.<sup>94</sup>

Existem várias medidas essenciais de fotoproteção que devem ser adotadas constantemente pelos pacientes portadores de DM, uma vez que uma das manifestações cutâneas desta patologia, é a fotossensibilidade.<sup>90,94,95</sup>

Os pacientes devem ser capacitados para o uso de protetores solares de largo espectro, com um fator de proteção solar (FPS) igual ou superior a 30 durante todo o ano, aplicados diariamente e com reaplicações ao longo do dia caso as atividades ao ar livre excedam a duração de 2 horas, devendo, todavia, serem alertados para a restrição do tempo de exposição solar nas horas de maior intensidade das radiações. Devem também ser sensibilizados para a utilização de vestuário que proteja do sol assim como para o uso de chapéus ou lenços para a proteção do couro cabeludo.<sup>90,94,95</sup>

### **8.1.2. Corticosteróides tópicos**

A terapêutica anti-inflamatória consiste na utilização de corticosteróides e de imunomoduladores tópicos.<sup>95</sup>

Grande parte dos pacientes revela benefícios num tratamento cíclico que intercale os corticosteróides tópicos com imunomoduladores tópicos.<sup>95</sup>

Os corticosteróides tópicos combatem a inflamação cutânea, podendo, conseqüentemente, diminuir os sinais e sintomas cutâneos associados, como o eritema, edema e prurido. Dado que a sua ação não é dirigida à etiologia do processo inflamatório, restringindo-se ao alívio dos seus sinais e sintomas, pode ocorrer efeito rebound quando descontinuados.<sup>95</sup>

De forma a promover um alívio do prurido a curto prazo, podem ser utilizados corticosteróides tópicos e agentes antipruriginosos tópicos contendo mentol, fenol e/ou cânfora. A xerose pode desencadear e exacerbar o prurido, sendo aconselhado, nestas situações, o uso de hidratantes e emolientes. Os emolientes acalmam, alisam e hidratam a pele, sendo por isso utilizados no tratamento das lesões secas e descamativas. O seu efeito é efêmero, pelo que devem ser aplicados com frequência, mesmo depois de obtida uma melhoria

da condição clínica. Como adjuvantes podem ainda ser utilizados agentes antipruríticos sistêmicos, tanto em adultos como em crianças, sendo privilegiado o uso de anti-histamínicos com baixa atividade sedativa, como por exemplo a cetirizina.<sup>17,90</sup>

Os corticosteróides de potência média, como a triamcinolona e fluticasona, e os de alta potência, como a fluocinonida, betametasona ou clobetasol, são geralmente os mais utilizados, em forma de pomadas, cremes ou espumas.<sup>95</sup>

Ao contrário dos grupos de elevada potência, os grupos de ligeira a moderada potência raramente estão associados a efeitos adversos. Quanto maior for a potência da preparação, maior é o cuidado requerido. Os níveis de absorção encontram-se relacionados com a dimensão da superfície corporal tratada e da duração do tratamento. É também observada uma absorção aumentada nas zonas de pele fina e nas áreas erosionadas, sendo que a oclusão também potencia a absorção.<sup>95</sup>

O risco de efeitos adversos com a utilização destes corticosteróides é relativamente baixo numa terapêutica cíclica, com uma aplicação duas vezes ao dia durante 2 semanas, existindo um intervalo de, pelo menos 1 semana, sem o seu uso. Depois das duas semanas, transita-se para um imunomodulador tópico durante duas semanas, e assim consecutivamente.<sup>95</sup>

Os possíveis efeitos adversos podem incluir atrofia, telangiectasias e formação de estrias, ou uma absorção sistémica na sequência de uma aplicação generalizada, podendo resultar na supressão do eixo hipotálamo-hipófise.<sup>95</sup>

Em algumas situações pode ser eficaz uma injeção intralesional de corticosteróide em lesões refratárias localizadas.<sup>95</sup>

### **8.1.3. Imunomoduladores tópicos**

Os imunomoduladores tópicos, que incluem a pomada de tacrolimus e o creme de pimecrolimus, inibidores da calcineurina, são utilizados com evidência de bons resultados clínicos no tratamento das manifestações cutâneas da DM, em adultos e crianças, com idade igual ou superior a 2 anos.<sup>95,96</sup>

A sua utilização em monoterapia ocorre, ocasionalmente, em pacientes que apresentam manifestações cutâneas intermédias a severas e refratárias, devendo ser efetuada por um

clínico experiente e sob a supervisão de um dermatologista com experiência comprovada na sua utilização, quer por motivos de adequação farmacológica, quer pelo seu elevado custo.<sup>95</sup>

De forma a minimizar os efeitos adversos dos corticosteróides tópicos deve ser implementada uma terapêutica cíclica, alternando a aplicação entre um corticosteróide e um imunomodulador, de uso tópico.<sup>95,96</sup>

Os riscos associados a estes agentes tópicos demonstram ser ligeiros, tais como, sensação transitória de calor ou queimadura, prurido ou rubor no local de aplicação, foliculite e cefaleia, e devido aos poucos riscos associados permite a descontinuação dos corticosteróides de uso tópico.<sup>95,96</sup>

## **8.2. Tratamento sistémico**

### **8.2.1. Agentes corticosteróides**

As hormonas esteroides são hormonas naturais sintetizadas pelas glândulas suprarrenais, testículos e ovários, e pela placenta durante a gravidez, como a mineralocorticóide (aldosterona) produzida na zona glomerular, as glucocorticóides (cortisol, corticosterona), produzidas na zona fascicular, e as sexoesteróides (dihidroepiandrosterona, androstenodiona e testosterona) produzidas na zona reticular. A síntese das hormonas esteroides faz-se a partir do colesterol, através de uma longa série de mecanismos enzimáticos, envolvendo uma série de reações de oxidação.<sup>10,96</sup>

Os glucocorticóides têm efeitos a quase todos os níveis. A sua libertação em situações de stresse faz parte da resposta fisiológica compensatória e tem como finalidade evitar que os mecanismos orgânicos de defesa saiam fora do controlo endógeno.<sup>10,96</sup>

Quando se administram corticosteróides exógenos, fármacos com potentes efeitos anti-inflamatórios e imunossuppressores, os níveis de controlo hormonal aumentam conforme as exigências orgânicas, sendo exemplos desses fármacos a prednisolona e a metilprednisolona, os quais apresentam elevada atividade glucocorticóide e reduzida atividade mineralocorticóide.<sup>10,96</sup>

### **8.2.1.1. Prednisolona oral e metilprednisolona intravenosa**

A prednisolona é um corticosteróide de síntese usado principalmente pelas suas propriedades anti-inflamatórias. A dosagem e frequência de administração dependem do grau e localização da inflamação. Possui uma potência anti-inflamatória 4 vezes superior à da hidrocortisona, que serve como padrão para comparar outros esteróides, e, relativamente a esta, baixa atividade mineralocorticóide.<sup>96</sup>

Já a metilprednisolona é um corticosteróide que associa uma potência de atividade glucocorticóide 5 vezes superior à hidrocortisona e uma atividade mineralocorticóide considerada pouco relevante.<sup>96</sup>

O tratamento de primeira linha na DM consiste na administração de fármacos corticosteróides sistêmicos, de forma a controlar o envolvimento muscular, resultando numa melhoria do estilo de vida e de prognóstico em mais de 50% dos pacientes.<sup>11,72,90,92,97,98</sup>

O tratamento associado a estes fármacos promove diversas melhorias nos pacientes a eles submetidos. Verifica-se um aumento da esperança média de vida dos pacientes, um aumento da sua força muscular, uma estabilização dos níveis de enzimas musculares e uma redução da atividade da doença e da incapacidade relacionada com a mesma.<sup>98</sup>

Os pacientes portadores de inflamação muscular são geralmente mais fáceis de tratar, dado que a doença muscular apresenta uma resposta muito mais favorável aos corticosteróides sistêmicos do que o envolvimento cutâneo.<sup>94</sup>

Esta terapêutica deve ser instituída o mais cedo possível, dado que são obtidos melhores resultados, quando o tratamento é iniciado nos primeiros 2 meses do início da doença, melhorando assim o prognóstico do paciente.<sup>90</sup>

Grande parte dos pacientes apresenta uma melhoria imediatamente após o início do tratamento com corticosteróides, embora a melhoria da força muscular surja após 2 a 3 meses.<sup>72</sup>

Nos pacientes que respondem adequadamente aos corticosteróides, o objetivo é reduzir sempre até à dose eficaz mais baixa.<sup>72</sup>

O mecanismo de ação da prednisolona ainda não se encontra totalmente explícito, embora várias hipóteses tenham sido formuladas. Pensa-se que a prednisolona exerça um efeito

benéfico por: i) inibir o recrutamento e migração dos linfócitos para áreas de inflamação; ii) interferir com a síntese de citocinas (particularmente a IL-1 e a IL-2); e iii) interferir com a síntese do TNF.<sup>99</sup>

Estes agentes apresentam uma ação supressiva potente sobre a inflamação, levando a remissões longas ou até mesmo definitivas. Os efeitos adversos dos corticosteróides são muito variados pelo que deve ser administrada a dose eficaz mais baixa possível durante o menor período de tempo possível, sendo, por isso, necessário e importante a sua monitorização. Torna-se essencial vigiar o aumento do peso, o inchaço da face e mãos, as nódoas negras de aparecimento fácil, o aumento do risco de infeções, a osteoporose e o aumento da pressão arterial.<sup>72,92</sup> É crucial alertar os pacientes para os possíveis efeitos adversos e sequelas da utilização a longo prazo dos corticosteróides, de forma a ajudá-los a lidar da melhor forma com o regime terapêutico.<sup>94</sup>

Estes fármacos causam graves problemas caso o tratamento seja suspenso de forma súbita, uma vez que a sua função é suprimir a produção dos esteróides do próprio corpo, pelo que é necessário uma redução gradual através de um desmame ou descontinuação.<sup>92</sup>

A posologia de corticosteróides apenas deve ser estabelecida, alterada ou suspensa pelo médico assistente do paciente.<sup>92</sup>

As doses vão depender da severidade da patologia e de fatores de risco subjacentes, e a sua toma é geralmente matinal, existindo exceções na qual a dose total pode ser dividida em duas tomas. Apesar de não existir nenhum regime terapêutico padronizado, uma das opções é iniciar o tratamento com prednisolona ou seu similar, recomendada numa dose diária equivalente a 1,0 mg/kg/dia, ou 50 a 100 mg/dia, geralmente administrada por via oral, cujo objetivo é induzir a remissão da patologia em pacientes adultos até que ocorra uma normalização dos níveis séricos das enzimas musculares e uma melhoria significativa da força muscular.<sup>11,90,91,98</sup>

Caso o paciente apresente níveis séricos das enzimas musculares extremamente elevados ou a doença se encontre num estadio avançado, pode tornar-se benéfico dividir a dose diária de prednisolona em duas tomas diárias (manhã e tarde).<sup>94</sup> Para isso, é necessário que este regime terapêutico decorra geralmente durante 1 a 2 meses, sendo comum a regressão da

força muscular surgir algumas semanas antes da diminuição dos níveis séricos das enzimas musculares.<sup>90,91</sup>

Após este período inicial, caso se registre um controlo da patologia, deve-se iniciar uma redução gradual da posologia até se atingir a dose mínima eficaz. A posologia é reduzida gradualmente em 10%, ou 5 mg a cada 2 semanas, sendo aconselhada manter-se a corticoterapia numa duração total de pelo menos um ano. Numa situação de recidiva que ocorra durante a redução da posologia, a dose é aumentada em 10 a 20 mg, sendo depois tentada novamente, uma redução gradual.<sup>10,90,91,98</sup>

Grande parte dos pacientes apresenta a doença ativa numa duração de cerca de 1 a 3 anos, daí a necessidade de se instituir uma terapêutica de manutenção durante este período, com doses de cerca de 5 a 25 mg/dia, de forma a prevenir a ocorrência de recaídas.<sup>90</sup> No entanto, não existe ainda um regime ideal de redução de dose dos corticosteróides.<sup>91</sup>

Várias recomendações do foro profilático são consideradas para ajudar a minimizar os efeitos adversos do uso de corticosteróides a longo prazo, como a suplementação diária de cálcio (1g/dia) e vitamina D que ajudam a retardar a reabsorção óssea, suplementos essenciais na prevenção da osteoporose que se revela crítica nestes pacientes, e a toma de inibidores da bomba de prótons para proteção da mucosa gástrica.<sup>72,90,94</sup> Caso o paciente já seja portador de osteoporose, beneficiará com o tratamento com bifosfonatos.<sup>94</sup>

Já nas crianças, as doses de prednisolona necessárias são mais elevadas, de 1,5 a 2,0 mg/kg/dia. Caso exista uma melhoria da situação clínica, a dose é reduzida de forma gradual em 2,5 mg a cada 4 dias, retornando-se à dose inicial se ocorrerem recidivas.<sup>90</sup>

Em pacientes que não respondem adequadamente à terapêutica e que se encontram num estado agudo ou pacientes com manifestações graves da doença, como DPI rapidamente progressiva, disfagia grave ou fraqueza muscular acentuada, é geralmente recomendado iniciarem o tratamento com 1 g/dia de metilprednisolona intravenosa por 3 a 5 dias consecutivos, seguido de um regime de 1 mg/kg/dia de prednisolona oral por vários meses.<sup>72,90,97</sup>

Existem vários fatores que se encontram associados à diminuição da resposta à corticoterapia, como a duração prolongada dos sintomas de DM antes de iniciar a terapêutica,

a idade avançada dos doentes, o envolvimento orgânico grave, sobretudo o envolvimento pulmonar e cardíaco, a neoplasia subjacente e a presença de autoanticorpos específicos da miosite, nomeadamente, o anti-Jo-1 e anti-SRP.<sup>99</sup>

Embora a resposta terapêutica aos corticosteróides seja bastante favorável ao nível do envolvimento muscular, o envolvimento cutâneo, maioritariamente refratário, não responde frequentemente a estes tratamentos sistémicos, necessitando de doses que desencadeiam, na maioria das vezes, reações adversas a estes fármacos.<sup>94,100,101</sup>

Torna-se necessário, muitas vezes, adicionar ao tratamento com corticosteróides, um tratamento de segunda linha para obter o controlo da doença, dado que existe um número considerável de pacientes que não atingem a remissão da patologia apenas pela monoterapia com corticosteróides por diversos motivos: falta de resposta à corticoterapia oral após 2 a 3 meses de ser instituída, ocorrendo aproximadamente em 25 a 30% dos pacientes; registo de múltiplas recidivas; ou manifestação de efeitos secundários relacionados com o seu uso (intolerância).<sup>11,72,90,92-95</sup>

O tratamento de segunda linha que consiste em agentes imunossuppressores e poupadores de corticosteróides, também deve ser instituído, no início do curso da doença, em pacientes que apresentam comorbilidades, como a hipertensão arterial, diabetes mellitus, osteoporose e obesidade, as quais seriam exarcebadas com a monoterapia com corticosteróides. Assim, é possível reduzir a dose de corticosteróide para uma dose eficaz mínima.<sup>72</sup>

### **8.2.2. Agentes imunossuppressores e poupadores de corticosteróides**

Nos casos de DM corticorresistente e corticodependente deve considerar-se a possibilidade de iniciar terapêuticas alternativas, com o objectivo de diminuir a dose de corticoterapia sistémica e/ou melhorar o controlo da inflamação. A dificuldade reside na avaliação do risco/benefício destas terapêuticas, que deve ser reavaliado periodicamente.<sup>10,84</sup>

Vários são os fármacos imunossuppressores coadjuvantes dos corticosteróides, uma vez que estes últimos nem sempre alcançam a reposta desejada. Atualmente é defendida a sua utilização numa fase precoce da terapêutica, com o objetivo de manter e induzir a remissão da mesma, evitando uma dose elevada da corticoterapia bem como o seu uso prolongado,

incluindo-se neste grupo, o metotrexato (MTX), a azatioprina (AZA), o micofenolato de mofetil (MMF), a ciclofosfamida, o clorambucil, a ciclosporina, entre outros.<sup>11,92,93,97</sup>

O tratamento de segunda linha da DM, essencialmente composto por agentes poupadores de corticosteróides, é implementado em situações de recaídas após tentativas repetidas de desmame dos corticosteróides, nos casos de doenças rapidamente progressivas com comprometimento de órgãos vitais ou naqueles pacientes refratários à corticoterapia, podendo também diminuir os efeitos adversos relacionados com os corticosteróides e tratar as manifestações extramusculares.<sup>11,72,98</sup>

Apesar da existência escassa de estudos, a seleção do agente imunossupressor já não é totalmente empírica e apenas depende da experiência pessoal do profissional clínico, embora não seja consensual a escolha do agente imunossupressor mais indicado. O seu uso como tratamento único parece trazer poucos benefícios. Tanto o MTX como a AZA são consideradas as primeiras escolhas substancialmente vantajosas em relação às outras opções.<sup>11,72</sup>

#### **8.2.2.1. Metotrexato**

O MTX é um fármaco imunossupressor, o que significa que atua de forma a reduzir a atividade do sistema imunitário e a inflamação. Liga-se a uma enzima, inibindo a sua atividade, a dihidrofolato redutase, que utiliza o ácido fólico para a síntese das purinas e pirimidinas, que, por sua vez, são fundamentais para sintetizar o ADN das células do sistema imunitário. Além de interferir com a replicação destas células, pensa-se que o MTX induz também a produção de substâncias com propriedades anti-inflamatórias, entre outras ações ainda mal compreendidas.<sup>10,101</sup>

O tratamento com este fármaco requer a suplementação semanal com ácido fólico, por via oral de 1 a 5 mg diários, de forma a diminuir o risco de efeitos adversos devido à insuficiência de folatos.<sup>72,101</sup> A terapêutica proposta para o MTX é de doses iniciais baixas de 7,5 a 10mg, em toma semanal, com aumentos de 2,5mg/semana, em adultos, observando-se a sua eficácia geralmente na dose de 15 mg/semana, sendo que a melhoria da situação clínica do paciente sujeito a esta terapêutica pode não ser evidenciada antes das 4 a 8 semanas. É considerado

uma das terapêuticas de segunda linha mais comuns dado o seu baixo custo e perfil de segurança favorável.<sup>11,72,90,94</sup>

O MTX é um fármaco que se encontra indicado em monoterapia como também em associação aos corticosteróides, mostrando eficácia ao nível do envolvimento muscular e também sobre a doença cutânea. É indicado no tratamento inicial da DM e como tratamento em situações refratárias ao uso de corticosteróides, podendo ser administrado por via oral, subcutânea, intramuscular ou intravenosa. O uso de MTX em monoterapia é estimulado quando ocorre uma resposta inadequada à prednisolona (corticosteróide), sugerindo-se a combinação dos dois fármacos como terapêutica de primeira linha em pacientes portadores de miosite grave.<sup>97</sup>

Quando é observada uma melhoria dos valores das enzimas musculares e, conseqüentemente, uma melhoria clínica, a prednisolona é reduzida gradualmente e, posteriormente, o MTX é administrado a cada duas semanas, depois a cada três e, por fim, a cada quatro semanas.<sup>90</sup>

Nas crianças, o tratamento com MTX também tem mostrado sucesso.<sup>90</sup> A resposta terapêutica a este fármaco mostrou ser mais benéfica em pacientes do sexo masculino relativamente aos do sexo feminino, como apresentado num estudo.<sup>98</sup>

O MTX é um fármaco seguro e eficaz, contudo, requer precauções que devem ser respeitadas, como uma monitorização clínica e laboratorial, dado os seus efeitos adversos. Os mais comuns são distúrbios gastrointestinais, como náuseas e vômitos, nos dias seguintes à sua toma. Efeitos adversos mais graves podem incluir hepatotoxicidade, alterações analíticas como pancitopenia, efeito teratogénico, oligospermia reversível bem um comprometimento da função renal e toxicidade pulmonar. Desta forma, é importante contactar o médico no caso de surgir algum sintoma novo, assim como manter as avaliações regulares e respetivo controlo analítico, que podem motivar o ajuste ou mesmo a suspensão do medicamento.<sup>90,95,101</sup>

Antes da sua administração, os pacientes devem ser avaliados tendo em conta sobretudo as comorbilidades que podem impedir a terapêutica com este fármaco, no caso do sexo feminino, se tem o objetivo de engravidar no futuro ou não, ou o consumo de álcool. A nível laboratorial, deve ser realizado um hemograma completo, exames bioquímicos ao nível da

função hepática e renal e rastreio da hepatite viral. Como este fármaco é excretado pela via renal, é necessário verificar se existe alguma insuficiência ao nível deste órgão, requerendo nessas situações um ajustamento das doses.<sup>101</sup>

A seleção dos agentes imunossuppressores pode ser influenciada em pacientes portadores de DPI ou anticorpos anti-Jo-1, sendo a AZA a terapêutica potencialmente escolhida para evitar a lesão pulmonar associada à terapêutica com MTX, uma vez que pode causar pneumonite, não sendo recomendado nestes pacientes.<sup>72,98</sup> A terapêutica combinada com MTX e AZA apresenta um benefício adicional ao tratamento quando os pacientes não respondem a nenhum dos agentes isoladamente, numa situação de resistência à corticoterapia, sendo também útil em situações graves.<sup>11,72,98</sup>

O MTX e a AZA possuem uma eficácia semelhante, contudo, é o MTX que apresenta uma maior vantagem dada a maior rapidez em atingir os efeitos terapêuticos desejados e apresenta uma melhor tolerância por parte dos pacientes.<sup>11,94,97</sup>

Tem sido também demonstrado que o uso de MTX é contra-indicado na gravidez e amamentação.<sup>98</sup>

#### **8.2.2.2. Azatioprina**

A AZA é um derivado imidazol da 6-mercaptopurina que altera a resposta do sistema imunitário, diminuindo a sua atividade, desconhecendo-se, contudo, qual o mecanismo preciso através do qual se consegue este efeito. É usada no tratamento da DM quando a utilização isolada de corticosteróides não é suficiente.<sup>101,102</sup> Este fármaco pode ser utilizado quando ocorre umas das seguintes situações: uma resposta insuficiente ao tratamento isolado com corticosteróides; toxicidade associada ao tratamento com os mesmos; doença rapidamente progressiva, tornando-se necessário associá-lo ao tratamento com corticosteróides; e aquando de uma recidiva durante a redução da dose da corticoterapia. Contudo, ao nível do envolvimento cutâneo, este fármaco tem sido sugerido como relativamente ineficaz.<sup>103</sup>

A AZA, pode ser administrada por via oral ou intravenosa, contudo, a via intravenosa só deve ser utilizada quando for impossível o recurso à via oral, uma vez que a solução injetável é alcalina e pode provocar irritação, sendo por isso, geralmente administrada por via oral na dose

de 2,5 a 3,0 mg/kg/dia, podendo ser depois ajustada de acordo com a resposta ao tratamento, até uma dose máxima diária de 250 mg. A dose total pode ser administrada de uma só vez ou dividida por duas vezes ao dia, a seguir às refeições. Apresenta um efeito poupador de corticosteróide significativo, mostrando um efeito clínico favorável quando comparado à monoterapia com corticosteróide. O seu tempo de latência sobre os músculos é de até 8 meses, sendo portanto necessária alguma resiliência antes de concluir que a AZA é ineficaz na DM.<sup>11,72,102</sup>

A utilização de AZA tem o propósito de melhorar a inflamação muscular, reduzindo a dor e o inchaço, auxiliando, ainda, na prevenção do dano articular. Vários estudos têm demonstrado que o seu uso conduziu a uma melhoria da miosite em cerca de 57% a 75% dos pacientes.<sup>94,97</sup>

A presença de doença pulmonar, como a DPI, pode influenciar a seleção do agente imunossupressor, sendo a AZA a principal escolha, de forma a evitar a lesão pulmonar associada ao uso de MTX.<sup>98</sup>

Além disso, vários estudos demonstraram que o uso de AZA apresenta segurança durante a gravidez, embora se deva informar o médico de uma possível gravidez ou intenção de engravidar.<sup>98</sup>

O efeito adverso mais importante associado a este fármaco é a imunossupressão, sendo que, nas primeiras duas semanas de terapêutica com este fármaco, pode ser observado um conjunto de sintomas semelhantes à gripe, exantema cutâneo ou aumento da sensibilidade ao sol e dores musculares. A longo prazo podem ocorrer efeitos adversos menos comuns como a mielossupressão, hepatotoxicidade, suscetibilidade a infecção, aumento do risco de desenvolvimento de doenças malignas, teratogenicidade, alopecia, febre e artralgias.<sup>102,104</sup>

Inicialmente, um hemograma e avaliações à função hepática devem ser vigiados mensalmente e caso não apresentem alterações, devem ser controlados de três em três meses.<sup>102,104</sup>

O tratamento concomitante de MTX e AZA é uma opção terapêutica no paciente refratário, quando falha a resposta à terapêutica a qualquer um destes agentes isoladamente.<sup>91,98</sup>

Foi avaliada a combinação de AZA e prednisolona, com a prednisolona em monoterapia, concluindo-se que a combinação dos agentes terapêuticos era mais favorável, porque os

pacientes tratados também com AZA apresentavam uma melhor função muscular e por receberem doses diárias mais baixas do corticosteróide.<sup>102</sup>

### **8.2.2.3. Micofenolato de mofetil**

O MMF é um pró-fármaco que após administração sofre uma absorção rápida e extensa e uma metabolização pré-sistêmica completa no metabolito ativo, ácido micofenólico, que foi isolado e purificado na primeira década do século XX e que é um imunossupressor ativo, pela ação das esterases plasmáticas. Apresenta efeito sobre a inibição da proliferação de linfócitos B e T e da supressão da produção de anticorpos, e diminui a migração e o recrutamento de linfócitos.<sup>91,98,101,102,105</sup>

Vários estudos sugerem o uso de MMF como agente poupador de corticosteróides na DM refratária a outras terapêuticas, em pacientes portadores de DM e que manifestam DPI, e em pacientes portadores DM com manifestações cutâneas graves, mostrando que este fármaco apresenta a capacidade de melhorar a força muscular, os níveis séricos de CK e as manifestações cutâneas, tendo sido também demonstrada a eficácia do mesmo na DMJ.<sup>98,101,102</sup>

De um modo geral, o MMF é relativamente bem tolerado, embora, até à data, tenham sido referidas várias preocupações relacionadas com a sua segurança em pacientes portadores de DM. Este fármaco mostra diversos efeitos adversos, como o desconforto gastrointestinal relacionado com a dose, sendo especialmente significativo quando administrado em doses superiores a 2g por dia, e que é geralmente aliviado pela ingestão do fármaco às refeições.<sup>101,102</sup> Podem ocorrer, com menor frequência, efeitos hematológicos, incluindo citopenias também relacionadas com a dose, sendo quase sempre reversíveis.<sup>101</sup>

Os pacientes podem também apresentar sintomas genito-urinários, como disúria, polaquíúria e piúria, principalmente durante o primeiro ano de tratamento.<sup>101</sup>

Existem também relatos, apesar de raros, de níveis séricos elevados de transaminases, como a ALT e AST, e de hiperbilirrubinemia.<sup>101</sup>

Está descrito um risco elevado de infeções oportunistas com o seu uso, principalmente, em pacientes transplantados, embora não existam evidências do aumento desse risco quando este fármaco é usado em monoterapia na DM. Estas infeções oportunistas são habitualmente

descritas quando se encontram associados ao MMF outros agentes imunossupressores, como é o exemplo do MTX e dos corticosteróides, surgindo geralmente dentro de 5 a 6 meses após o início do tratamento em pacientes portadores de DM.<sup>101,102</sup>

O regime terapêutico é geralmente iniciado com 500 mg duas vezes ao dia, podendo-se aumentar para 1 g, duas vezes ao dia, após duas semanas de tratamento. Se com uma dose de 2 g diárias de MMF for observado um benefício mínimo ou mesmo nenhum benefício, a dose deve ser aumentada para 1,5 g, duas vezes ao dia. Contudo, devido à possível intolerância do paciente e ao risco adicional de imunossupressão e infecção oportunista, outros agentes terapêuticos são também considerados.<sup>101</sup>

O efeito terapêutico é geralmente observado após um período de 6 a 8 semanas de tratamento.<sup>101</sup>

Quando os pacientes se encontram a transitar do MTX para o MMF, pode ser dada continuidade ao MTX numa dose baixa, enquanto o MMF é iniciado para evitar eventuais surtos, embora seja necessária cautela, dado o potencial aumento do risco de infecção com ambos os agentes e o efeito imunossupressor aditivo. O MTX é geralmente descontinuado quando se evidencia uma melhoria do estado clínico.<sup>101</sup>

#### **8.2.2.4. Ciclosporina**

A ciclosporina, também conhecida como ciclosporina A, é um potente agente imunossupressor, uma vez que é altamente seletivo na inibição da proliferação dos linfócitos T. É um fármaco inibidor da calcineurina, uma enzima chave para a produção de citocinas, produzidas pelos linfócitos T, nomeadamente T CD4+.<sup>96,102</sup>

Diferentes estudos demonstraram que a ciclosporina pode ser uma terapêutica útil tanto em pacientes portadores de DM recém diagnosticada como em pacientes portadores de DM refratária que não responderam adequadamente a corticosteróides, a outros agentes imunossupressores ou a imunoglobulinas intravenosas, tornando-se eficaz em 50 a 70% dos pacientes numa dose de até 150 mg duas vezes ao dia.<sup>72,102</sup> O mesmo sucede-se em pacientes portadores de DMJ que não responderam totalmente aos corticosteróides ou a outros

imunossupressores, tendo sido tratados com ciclosporina numa dose de 5 mg/kg/dia, por via oral, tendo-se registado uma resposta favorável.<sup>90</sup>

Em pacientes portadores de DM refratária, foi possível comparar a eficácia do tratamento com MTX com o tratamento com ciclosporina, concomitantemente a receberem corticosteróide, acompanhados por um período de 6 meses. Ambos os fármacos não diferiram significativamente no seu efeito relativamente à melhoria da resistência muscular e à diminuição dos níveis de CK, embora o grupo de pacientes tratados com MTX apresentasse uma melhoria mais rápida da miosite.<sup>97,102</sup>

A ciclosporina pode ser utilizada como terapêutica adicional à prednisolona, caso existam contra-indicações ao MTX e à AZA, e/ou como terapêutica combinada para recuperar o controlo da doença, sobretudo ao nível da miosite, em casos refratários à monoterapia com corticosteróides.<sup>97</sup>

A utilização de ciclosporina ao nível da doença cutânea da DM não se encontra particularmente estudada, embora seja útil em pacientes que apresentam DPI relacionada com a DM, resistente à terapêutica com corticosteróides, numa dose de 5 a 7,5 mg/kg/dia, tendo sido demonstrada também a sua eficácia no tratamento da DMJ refratária.<sup>97,102</sup>

Embora os benefícios da ciclosporina possam ser observados em menos de 6 meses, e o seu efeito seja mais rápido do que o da AZA e do MMF, é potencialmente mais tóxica.<sup>72</sup>

No geral, quando existe a necessidade de adicionar um segundo agente terapêutico, além dos corticosteróides, é necessário que esse agente permaneça por um período de 2 anos no plano de tratamento. Daí, raramente a ciclosporina entra na equação devido a preocupações com a toxicidade renal.<sup>97</sup>

Os efeitos adversos mais comuns associados ao uso de ciclosporina incluem, leucopenia, anorexia, hiperlipidemia, hiperglicemia, tremor, cefaleias, hipertensão, náuseas, vômitos, desconforto abdominal, diarreia, disfunção renal, mialgias, fadiga e hepatotoxicidade.<sup>10,97,102</sup>

É um fármaco que apresenta baixa toxicidade para a medula óssea mas com marcada toxicidade renal, pelo que deve ser cuidadosamente monitorizada a função renal do paciente.<sup>96</sup>

A terapêutica com ciclosporina necessita de uma monitorização clínica periódica, que englobam os níveis sanguíneos de creatinina, função hepática, magnésio, potássio, ácido úrico

e perfil lipídico, e, uma monitorização da tensão arterial de 2 em 2 semanas durante 3 meses e depois mensalmente, em virtude do seu elevado risco de toxicidade que afeta diversos órgãos, sendo necessário tomar precauções no seu processo de escolha.<sup>102</sup>

#### **8.2.2.5. Agentes alquilantes**

Os agentes alquilantes pertencem a uma classe de fármacos citotóxicos, altamente reativos, com a capacidade de introduzir grupos alquilo nas moléculas (aminoácidos, ácidos nucleicos, proteínas), formando ligações covalentes.<sup>106,107</sup>

Estes agentes bloqueiam o crescimento celular através das ligações que formam com uma cadeia ou com uma ligação cruzada entre as duas cadeias de ADN, impedindo que estas se separem para ocorrer a replicação e provocando assim danos na sua estrutura e função, bem como no ácido ribonucleico (ARN) e em várias enzimas.<sup>96,106,107</sup>

A ciclofosfamida e o clorambucilo são exemplos de fármacos alquilantes que têm sido utilizados na terapêutica da DM.

##### **8.2.2.5.1. Ciclofosfamida**

A ciclofosfamida corresponde a um agente alquilante que tem sido utilizado no tratamento de pacientes portadores de DM refratária à prednisolona oral ou à metilprednisolona intravenosa, sendo, no entanto, a eficácia da atuação deste fármaco bastante controversa, sobretudo ao nível dos resultados na miosite, sendo ainda menos estudado o seu efeito a nível cutâneo.<sup>90,102</sup>

Este fármaco não é utilizado habitualmente na terapêutica inicial, sendo recomendado até à data, que seja restrito a casos mais graves, onde exista fraqueza muscular grave, DPI rapidamente progressiva, ulcerações cutâneas ou envolvimento de outros órgãos associados à patologia, podendo ser administrado por via oral ou intravenosa. Nestes pacientes, a dose administrada mensalmente de ciclofosfamida é geralmente de  $0,8 \text{ g/m}^2$  [intervalo:  $0,5\text{-}1 \text{ g/m}^2$ ], optando alguns investigadores por um regime oral de 1,5 a 2 mg/kg/dia.<sup>90,98,101,102,108</sup>

Este fármaco pode ser também instituído em pacientes que desenvolvam DPI após o tratamento com corticosteróides e ciclosporina, assim como em crianças com DMJ grave e

refratária ao tratamento com corticosteróides, revelando um benefício clínico importante sem evidência de toxicidade grave.<sup>98</sup>

Um grupo de pacientes portadores de DM e DPI aguda grave, receberam um tratamento combinado de prednisolona, ciclofosfamida intravenosa e ciclosporina. Foi observado neste estudo uma melhoria do prognóstico, em cerca de 2 anos, em aproximadamente 50% dos pacientes. Esta terapêutica imunossupressora agressiva pode tornar-se útil em pacientes que apresentam DPI fulminante, não existindo, no entanto, nenhuma conclusão definitiva.<sup>102</sup>

Após o seu tratamento, podem surgir vários efeitos adversos, tais como náuseas e vômitos, alopecia, cistite hemorrágica, exigindo hidratação no período anterior ao tratamento, neutropenia, falência irreversível dos ovários levando à infertilidade, supressão da medula óssea e neoplasias tardias.<sup>98,102</sup>

#### **8.2.2.5.2. Clorambucilo**

O clorambucilo é um agente alquilante utilizado no tratamento da miosite em pacientes portadores de DM refratária ao tratamento com corticosteróides, mas tem um efeito insignificante sobre as manifestações cutâneas. É administrado por via oral e o efeito adverso mais comum é a depressão da medula óssea, e de forma mais rara, pode surgir uma forma disseminada de “rash” que pode evoluir para a síndrome de Stevens-Johnson ou para necrólise epidérmica tóxica. O aparecimento de “rash” contra-indica o uso de clorambucilo, e devido à sua potencial toxicidade o seu uso tem sido limitado.<sup>101</sup>

#### **8.2.2.6. Fludarabina**

A fludarabina é um antimetabolito, cuja ação consiste na inibição de várias enzimas chave na síntese e no metabolismo de ADN e ARN, de forma a exercer a sua atividade citotóxica. Este fármaco é também um potente imunossupressor com efeitos inibitórios sobre as células T CD4 e CD8.<sup>96,109,110</sup>

Em monoterapia, produz respostas superiores aos agentes alquilantes e corticosteróides, mostrando melhores efeitos sobre uma remissão completa. O tratamento de primeira linha com fludarabina deverá ser iniciado em doentes com doença avançada, quando o tratamento

com um fármaco alquilante se mostra ineficaz e quando o paciente apresenta sintomas relacionados com a doença ou evidência de doença progressiva.<sup>109,110</sup>

A sua eficácia tem sido demonstrada em pacientes com miosite refratária, quando administrada durante 6 meses, utilizada por via intravenosa diariamente durante 5 dias, a cada 28 dias, sem, contudo, ter sido ainda demonstrada a sua eficácia ao nível do envolvimento cutâneo.<sup>101</sup>

É geralmente bem tolerada, podendo, no entanto, provocar diversos efeitos adversos, nomeadamente, náuseas, vômitos, diarreia, mielosupressão que pode ser cumulativa (neutropenia, trombocitopenia e anemia), fadiga, fraqueza, febre e tosse. De forma mais rara, está descrita toxicidade a nível do SNC e pulmonar, alterações da visão, insuficiência cardíaca e anemia hemolítica autoimune. Contudo, não apresenta as complicações infecciosas observadas com outros agentes imunossuppressores utilizados para tratamento da miosite.<sup>109,110</sup>

#### **8.2.2.7. Antimaláricos**

Estes fármacos eram originalmente utilizados contra a malária nos anos de 1800, sendo, posteriormente, utilizados para o tratamento do LEC no ano de 1894, e posteriormente na DM em 1956. Até à data, o seu uso continua a expandir-se no campo dos distúrbios cutâneos, com uma eficácia em até 75% dos pacientes portadores de DM com envolvimento cutâneo.<sup>101</sup>

Os fármacos, geralmente mais utilizados em dermatologia, incluem a hidroxicloroquina (HCQ), cloroquina (CQ), pertencente à classe das 4-aminoquinolinas, e a mepacrina (quinacrina).<sup>101</sup>

Para além destes agentes possuem propriedades fotoprotetoras, exercem efeitos imunomoduladores, anti-inflamatórios e antiproliferativos, tratando-se de uma classe de fármacos poupadores de corticosteróides e usada para controlar as manifestações cutâneas da doença. Apesar dos diversos mecanismos de ação, a explicação da sua eficácia no tratamento de patologias autoimunes mantém-se controversa.<sup>101</sup>

Os antimaláricos orais são fármacos utilizados com eficácia na terapêutica sistémica da doença cutânea refratária à terapêutica tópica, contudo não mostram qualquer benefício ao nível do envolvimento muscular, sendo considerados das formas mais seguras de terapêutica

sistêmica disponíveis para o tratamento de patologias do tecido conjuntivo. Embora úteis, são menos significativos no controle das lesões cutâneas da DM face ao LEC, sendo, por isso, necessário adicionar outros fármacos.<sup>101</sup>

Em geral, a terapêutica inicia-se com HCQ, mas caso os pacientes não respondam adequadamente, é recomendada a mudança de HCQ para CQ e/ou adição de quinacrina (100 a 200 mg/dia) à HCQ ou CQ, ou seja, face à falha com a monoterapia na maioria dos pacientes, a resposta adequada será a terapêutica combinada antimalárica. O HCQ nunca deve ser administrado concomitantemente com o CQ devido à toxicidade ocular aditiva.<sup>101</sup>

Uma ampla série de efeitos adversos têm sido associados ao uso de antimaláricos, sendo a maioria deles raros e reversíveis após a descontinuação do fármaco agressor.<sup>101</sup>

As 4-aminoquinolonas apresentam diversos efeitos adversos, sendo os mais significativos os distúrbios gastrointestinais, as alterações oftalmológicas que podem ser irreversíveis, hiperpigmentação cutânea, reações de hipersensibilidade, e, de forma mais rara, risco de supressão da medula óssea e elevações das transaminases.<sup>101</sup>

A reação adversa mais alarmante é ao nível das complicações oculares, como o risco de retinopatia irreversível, sendo por isso recomendado que os pacientes sejam monitorizados de forma regular por um oftalmologista a fim de evitar tais complicações.<sup>101</sup>

Os exames oftalmológicos são recomendados, no mínimo, dentro de 1 ano após o início do tratamento com os antimaláricos, com repetição anual, e, em pacientes de baixo risco, um exame anual após 5 anos de uso. A frequência da monitorização pode ser aumentada de acordo com fatores de risco e doença subjacente.<sup>101</sup>

Existem diversos fatores de risco associados ao desenvolvimento desta complicação, tais como, a duração prolongada da utilização do fármaco, dose cumulativa superior a 1000 g (HCQ) e superior a 460 g (CQ), disfunção renal ou hepática subjacente, idade avançada e presença de doença retiniana.<sup>101</sup>

Atualmente, as doses máximas diárias de HCQ e CQ são de 400 mg e 250 mg, respetivamente, com reduções de dose para pacientes de menor estatura com base no peso corporal ideal: para HCQ de 6,5 mg/kg/dia e para CQ de 3 mg/kg/dia.<sup>101</sup>

O perfil de reações adversas é semelhante entre a HCQ e a CQ, tendo sido relatado que na HCQ está presente uma menor toxicidade ocular, podendo ser menos retinotóxico em doses terapêuticas equivalentes.<sup>101</sup>

Estes fármacos também podem desencadear outros efeitos oftalmológicos reversíveis como depósitos na córnea e toxicidade neuromuscular que afetam os olhos.<sup>101</sup>

Situações raras incluem agranulocitose e hemólise, relatadas em pacientes tratados tanto com HCQ como com CQ, e associados sobretudo a uma deficiência subjacente de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), mas não na faixa de dosagem habitual.<sup>101</sup>

No que diz respeito à quinacrina, a toxicidade ocular não se encontra associada ao seu uso, mas efeitos adversos hematológicos como a anemia aplástica podem ser observados de uma forma mais comum do que nas 4-aminoquinolonas. A icterícia, reversível, pode estar também associada ao seu uso, sendo observada mais visivelmente em pacientes de pele clara.<sup>101</sup>

Antes de iniciar a terapêutica com agentes antimaláricos são realizados vários exames, os quais incluem, um hemograma completo, avaliação das enzimas hepáticas e o perfil metabólico básico (PMB). Todos os pacientes são também dirigidos para um exame inicial do âmbito oftalmológico. Os níveis de G6PD apenas são solicitados em situações clínicas específicas.<sup>101</sup>

Posteriormente, o acompanhamento do paciente inclui um hemograma completo e avaliação das enzimas hepáticas a cada 3 a 6 meses, exames oftalmológicos periódicos, conforme determinado pelos fatores de risco para retinopatia.<sup>101</sup>

Dos agentes antimaláricos, a HCQ é o de primeira escolha, geralmente numa dose de 200 mg duas vezes ao dia, podendo a dose ser menor caso o paciente apresente baixo peso corporal. O efeito terapêutico não é evidenciado imediatamente, podendo ser necessários vários meses para que ocorra o benefício máximo. Caso não seja observada um controle da doença cutânea após 2 a 3 meses de tratamento com anti-maláricos em monoterapia, deve ser ponderada a adição de quinacrina, a mudança de HCQ para CQ ou a associação de corticosteróides orais à terapia antimalárica.<sup>101</sup>

#### **8.2.2.8. Dapsona**

A dapsona ou 4,4'-diaminodifenilsulfona é uma sulfona ativa contra um largo espectro de bactérias, com ação predominantemente bacteriostática e também anti-inflamatória. É comumente utilizada no tratamento da doença de hanseníase devido à sua ação antibacteriana, tendo também merecido destaque no tratamento de outras patologias dermatológicas pelos seus efeitos anti-inflamatórios. O seu efeito nas doenças autoimunes é menos compreendido, pressupondo-se que afete a função e quimiotaxia dos neutrófilos.<sup>101,114</sup>

No caso da DM, este agente pode revelar-se um aliado na melhoria das manifestações cutâneas da doença quando os corticosteróides, os antimaláricos, bem como os imunossuppressores sistêmicos não demonstram bons resultados.<sup>111</sup>

A dapsona deve ser administrada inicialmente numa dose de 25 mg, duas vezes ao dia, podendo ser este regime terapêutico aumentado até uma dose diária total de 200 a 300 mg, se necessário, com o objetivo de obter uma melhoria do envolvimento cutâneo.<sup>17</sup>

Algumas reações adversas podem surgir com a sua utilização, entre elas, a toxicidade hematológica, a irritação gastrointestinal, anorexia, icterícia, e de forma menos comum, o exantema, podendo desta forma limitar a sua utilização.<sup>17</sup>

#### **8.2.3. Agentes Imunobiológicos**

Os fármacos de origem biológica são produzidos a partir de organismos vivos, como células e bactérias, com recurso a métodos de biotecnologia. A sua maioria apresenta imunogenicidade através da sua capacidade de aumentar a resposta imune do organismo. Estes fármacos são, normalmente, administrados por via intravenosa ou subcutânea, pois de outra forma, seriam destruídos pelo sistema digestivo.<sup>10,96</sup>

##### **8.2.3.1. Imunoglobulina humana normal intravenosa**

As preparações de IgIV são derivadas de *pools* de plasma de, pelo menos, 1000 dadores, sendo purificado de forma a obter o seu componente maioritário, a IgG. Apesar da via de administração mais comum ser a intravenosa, a forma subcutânea e intramuscular também se

encontram disponíveis. Doses adequadas do fármaco permitem alcançar níveis normais de IgG quando estes se encontram anormalmente baixos.<sup>96,101</sup>

Esta terapêutica têm-se mostrado promissora desde a primeira sessão, tanto na melhoria do estado clínico dos pacientes como na resposta à imunopatologia subjacente.<sup>11</sup>

Apresenta um complexo mecanismo de ação imunomodulador, o qual consiste na inibição de citocinas pró-inflamatórias, na redução da produção e ligação de autoanticorpos, no bloqueio dos recetores Fc nos antígenos alvo, na interferência do reconhecimento de antígenos por alteração das células T e na inibição da transmigração celular para o músculo. A terapêutica com imunoglobulina é recomendada a pacientes portadores de DM refratária a corticosteróides, ao MTX ou à AZA.<sup>66,102</sup>

A administração da IgIV exige terapêutica concomitante pela incapacidade de ação isolada na supressão da atividade da doença, tendo sido demonstradas taxas de sucesso significativas com o Infliximab e o Etanercept.<sup>11</sup>

Pelo facto das manifestações iniciais apresentarem desde logo índices de gravidade variáveis, com apresentações clínicas e laboratoriais inespecíficas, torna-se, em muitos casos, impreterível a implementação de tratamentos agressivos com a combinação de várias classes de imunossuppressores, com esquemas de desmame e de manutenção ajustados a cada caso.<sup>11</sup>

Num estudo realizado em pacientes portadores de DM que receberam este fármaco na dose de 1 g/kg/dia durante 2 dias mensalmente, os resultados mostraram um aumento da força muscular e uma diminuição dos níveis de CK. Foi também avaliada a eficácia de perfusões intravenosas de doses elevadas de IgIV, em pacientes com DM refratária ao tratamento com corticosteróides. Perfusões de 2 g/kg mensais durante três meses possibilitaram uma melhoria significativa da força muscular que se tornou perceptível logo ao décimo quinto dia após a primeira perfusão, assim como uma melhoria considerável nas manifestações cutâneas ativas.<sup>102</sup>

Alguns autores sugerem que para a manutenção de uma melhoria contínua em pacientes com DM, torna-se necessário administrar perfusões contínuas de IgIV a cada seis a doze semanas, de forma a obter efeitos a longo prazo.<sup>102</sup>

A recomendação para o tratamento com IgIV é sobretudo feita para pacientes que não conseguem continuar a terapêutica imunossupressora pelos efeitos adversos que esta acarreta, bem como em pacientes nas quais os imunossupressores sejam contra-indicados.<sup>102</sup>

Está comprovada uma melhoria considerável na histologia muscular em pacientes tratados com IgIV, desde o aumento do diâmetro da fibra muscular, ao aumento do número de capilares e à diminuição do diâmetro dos capilares.<sup>102</sup>

Observou-se que pacientes com comprometimento esofágico relacionado com a DM, onde a terapêutica considerada foi a IgIV (2 g/kg mensalmente), apresentaram na sua maior parte, uma rápida melhoria das manifestações clínicas do esófago, levando ao regresso à alimentação oral com a suspensão de nutrição entérica. A percepção desta melhoria evidenciou-se nos primeiros 15 dias após a primeira administração do fármaco, e tornou-se bastante clara após a segunda administração. Os autores deste estudo sugeriram ainda que a combinação da IgIV com doses elevadas de corticosteróides pode ser considerada terapêutica de primeira linha em pacientes portadores de DM com manifestações esofágicas.<sup>102</sup>

Os efeitos adversos associados a este fármaco incluem cefaleias após as infusões, náuseas e vômitos, febre, arrepios, astenia, insuficiência renal aguda, meningite asséptica, reações de hipersensibilidade incluindo anafilaxia, citopenias e eventos trombóticos (especialmente em pacientes com hiperviscosidade sanguínea) e choque anafilático (raro).<sup>101</sup>

As desvantagens do uso desta terapêutica prendem-se com o facto de acarretar um custo muito elevado, de produzir um risco de efeitos adversos sistémicos, como a trombose venosa ou arterial, linfomas, pancitopenia ou morte, em pacientes adultos, e da necessidade de hospitalização aquando das administrações da terapêutica.<sup>112</sup>

#### **8.2.3.2. Inibidores do factor de necrose tumoral $\alpha$**

A eficácia dos inibidores do TNF- $\alpha$  têm recebido foco nos últimos anos, apesar de ser bastante controverso o seu uso no tratamento da DM.<sup>91,99,101</sup>

O Infliximab e o Etanercept são exemplos desses fármacos que tanto podem ser utilizados em monoterapia em pacientes portadores de DM nas fases iniciais do tratamento, como

podem ser uma terapêutica alternativa quando a patologia é refratária ao tratamento com outros fármacos.<sup>91,97</sup>

O infliximab é um anticorpo monoclonal quimérico IgG1, constituído por 75% de proteína humana e 25% de proteína de murino que se liga com elevada afinidade quer à forma solúvel quer à transmembranar do TNF- $\alpha$ , bloqueando as atividades biológicas da citocina. A utilização deste fármaco pode desencadear diversos efeitos adversos que incluem dispepsia, diarreia, obstipação, hemorragias gastrintestinais, arritmias, fadiga, ansiedade, tonturas, insónias, agitação, amnésia, alopecia e aumento do risco de infeções graves.<sup>10,96</sup>

O etanercept é um inibidor competitivo da ligação do TNF aos seus recetores da superfície celular prevenindo, deste modo, respostas celulares mediadas pelo TNF, tornando-o biologicamente inativo. Este fármaco pode também modular as respostas biológicas controladas por outras moléculas em circulação, como citocinas, moléculas de adesão ou proteases, que são induzidas ou reguladas pelo TNF. Grande parte da patologia muscular e cutânea da DM é mediada por moléculas pró-inflamatórias que estão ligadas numa rede controlada pelo TNF. Os efeitos adversos associados ao seu uso incluem de forma frequente, infeções e reações no local de injeção, infeções graves, reações alérgicas, prurido e febre.<sup>10,96</sup>

Foi sugerido que ao tratamento com infliximab, administrado por perfusão intravenosa, fosse associado outro fármaco imunossupressor, como o MTX, importante para a sua eficácia a longo prazo, a partir de um estudo que mostrou que a eficácia do infliximab em monoterapia apresentava uma duração de apenas de três a quatro meses.<sup>97</sup> Em contraste, existem estudos que relataram que a fraqueza muscular foi exacerbada com a elevação dos níveis de CK após o tratamento com etanercept ou infliximab em pacientes portadores de DM refratária.<sup>91</sup> Na sequência dos resultados obtidos, até ao momento, estes agentes não são recomendados no tratamento da DM.<sup>91</sup>

O futuro do tratamento da DM poderá passar pelo uso das terapêuticas biológicas, no entanto, a sua eficácia e segurança terão de ser alvo de mais estudos de investigação.<sup>97</sup>

### 8.2.3.3. Rituximab

O rituximab trata-se de um anticorpo monoclonal quimérico murino e humano, que promove uma diminuição do número de células B durante, pelo menos, 6 meses, afetando as funções do sistema imunitário, como sejam a produção de anticorpos, a libertação de citocinas, a ativação do sistema complemento e em mecanismos fundamentais na patogénese da doença.<sup>102</sup>

A utilização deste fármaco pode ser eficaz em pacientes adultos e pediátricos com DM refratária a outras terapias. No entanto, até ao momento, existem poucos estudos que comprovem esta evidência. As diretrizes quanto à administração de rituximab em pacientes portadores de DM são de 375 mg/m<sup>2</sup> de superfície corporal semanalmente, por 4 semanas consecutivas ou 1000 mg em cada uma das duas perfusões intravenosas quinzenais (total de 2 g mensais).<sup>102</sup>

Num estudo em que foi administrado rituximab a oito pacientes com DM, verificou-se um aumento da força muscular em seis pacientes (75%) e uma melhoria da fraqueza muscular em pelo menos 50% desses seis pacientes.<sup>102</sup>

Na elaboração de um outro estudo com 11 pacientes com SAS e DPI, verificou-se que, após a administração de rituximab, a capacidade vital aumentou mais de 10% em 64% dos casos aquando da realização de testes de função pulmonar passados 6 meses. Durante a realização deste estudo, um paciente acabou por falecer de pneumonia fulminante 3 meses depois do início do tratamento. Assim, determina-se que o rituximab pode realmente ser útil na DPI relacionada com a DM.<sup>102</sup>

Embora a existência destes estudos relativos a pacientes com doenças musculares refratárias e doenças pulmonares tratados com rituximab permitam verificar o sucesso do tratamento após a sua administração, os resultados de estudos relacionados com a doença cutânea são divergentes. Enquanto uns estudos mencionam uma melhoria do envolvimento cutâneo refratário e da vasculite cutânea, outros apontam limitações do seu efeito a este nível.<sup>97,103,113,114</sup>

Os efeitos adversos associados ao tratamento com este fármaco são na sua generalidade raros, baseando-se sobretudo em complicações infecciosas.<sup>10,96</sup>

Por norma, as perfusões de rituximab são bem toleradas pelos pacientes, no entanto, as limitações para a sua utilidade passam pelo preço elevado e pela sua potencial toxicidade.<sup>97</sup>

### **8.3. Terapias complementares**

#### **8.3.1. Tratamento da calcinose cutânea**

Para a calcinose cutânea que ocorre habitualmente na DMJ e que se caracteriza pelo desenvolvimento de depósitos sintomáticos de cálcio cutâneo, é, muitas vezes, difícil de estabelecer um tratamento eficaz. Em certas situações, pode ser necessário executar uma excisão cirúrgica dos depósitos de cálcio cutâneos ou subcutâneos dolorosos ou infetados, sendo consensual a sua eficácia e a sua realização sempre que possível.<sup>90</sup>

No entanto, tem sido sugerido a eficácia de determinados fármacos na reversão efetiva da calcinose, nomeadamente o uso de varfarina em baixas doses, bifosfonatos e diltiazem.<sup>89,103</sup> Outros agentes também referidos no tratamento da calcinose cutânea na DMJ incluem a suspensão oral de hidróxido de alumínio (15 a 20 ml quatro vezes ao dia), IgIV, entre outros, embora nenhum apresente resultados consistentes.<sup>90</sup>

Uma terapêutica precoce e agressiva com corticosteróides pode diminuir a possibilidade de desenvolvimento de calcinose.<sup>103</sup>

A colquicina tem sido usada, numa dose de 1,2 mg/dia, para reduzir a inflamação e a ulceração que podem acompanhar a calcinose.<sup>90</sup>

#### **8.3.2. Plasmaferese**

A plasmaferese representa um tratamento indicado na remoção de elementos do plasma sanguíneo. Esta técnica tem sido utilizada no tratamento de doenças autoimunes refratárias com o objetivo de remover autoanticorpos circulantes, citocinas, complexos imunes e outros mediadores inflamatórios do plasma.<sup>99</sup>

O efeito da plasmaferese na DM é ainda bastante discutido, uma vez que se registaram resultados díspares na sua utilização.<sup>99,101</sup>

De acordo com um estudo desenvolvido foi possível observar os resultados relativos à plasmáfereze realizada em pacientes portadores de DM refratária, os quais pareceram ser promissores, uma vez que se observou uma melhoria significativa ao nível da força muscular, da capacidade funcional e das enzimas musculares. No entanto, outros estudos demonstraram que esta metodologia não oferece nenhuma vantagem comparativamente a outros fármacos.<sup>99,101</sup>

Contudo, em pacientes que se encontrem em risco de vida, a plasmáfereze parece mostrar alguma vantagem, embora seja preferível o tratamento com IgIV nestas situações.<sup>97</sup>

As sessões deste procedimento tendem a durar em média 2 horas, podendo ser realizadas diariamente ou alternando-se os dias. A duração do tratamento é sempre analisada tendo em conta a patologia em questão e o paciente em particular.<sup>10</sup>

A plasmáfereze envolve alguns riscos e provoca diversos efeitos adversos, como infeções, problemas associados à coagulação e, em situações mais graves, anafilaxia. Por regra, dada a possível ausência de eficácia e as potenciais complicações graves deste processo, esta terapia não é comumente considerada uma modalidade de tratamento para pacientes portadores de DM.<sup>99,101</sup>

### **8.3.3. Fisioterapia e terapia ocupacional**

A fisioterapia e a terapia ocupacional são práticas importantes na reabilitação e terapia da DM, sendo relevante avaliar quando e qual o programa de exercícios adequado para cada paciente. A fisioterapia precoce capacita os pacientes para manter a sua força muscular e ensina estratégias adaptativas para as suas atividades diárias.<sup>94</sup>

No início devem ser instituídos exercícios passivos de amplitude de movimento para manter a mobilidade total das articulações nas regiões de maior fraqueza muscular, embora um programa de exercícios ativos deva ser realizado assim que o paciente recupere a força suficiente, evoluindo de exercícios menos exigentes para os mais vigorosos e facilitando assim o retorno à força muscular normal.<sup>72,90</sup> É necessária precaução nos exercícios de carga, em virtude de poderem aumentar os níveis séricos de CK, dificultando assim a monitorização da patologia.<sup>94</sup>

O exercício tem-se mostrado eficiente em pacientes portadores de MII, que apesar de não estimular a reparação muscular, permite restaurar a força através da hipertrofia das restantes fibras não danificadas.<sup>72,90</sup>

Em casos graves de MII, exercícios passivos de amplitude de movimento podem ser considerados até que a força muscular e a enzima CK comecem a melhorar, momento em que um programa de fortalecimento muscular pode ser iniciado.<sup>72</sup>

#### **8.3.4. Dieta**

É essencial realizar uma nutrição adequada, rica em proteínas, para a reparação muscular, sobretudo nas crianças.<sup>4</sup>

Como é conhecido, uma alimentação variada e saudável tem a capacidade de ajudar na prevenção de doenças e reforçar o sistema imunitário, o mecanismo responsável pela defesa do nosso corpo.<sup>115</sup>

Os pacientes que apresentam inflamação muscular grave podem necessitar de uma dose extra diária de proteína para equilibrar a perda a que estão sujeitos. Já os pacientes que apresentam disfagia podem requerer uma dieta especial adequada à gravidade da sua disfunção esofágica.<sup>115</sup>

Alguns fármacos utilizados no tratamento desta patologia podem causar défices nutricionais, como por exemplo o MTX, que causa um défice de ácido fólico, tornando-se necessária a suplementação desta vitamina em pacientes submetidos à terapêutica com este fármaco.<sup>115</sup>

É essencial assegurar um bom aporte de cálcio e vitamina D durante todas as fases da vida. O adequado aporte de cálcio, fundamental para a mineralização do osso e boa função muscular e nervosa, e de vitamina D, responsável pela absorção de cálcio no intestino mantendo estáveis os seus valores no sangue, desempenhando um papel na saúde muscular e redução do risco de quedas, torna-se crucial para uma melhor qualidade de vida do paciente.<sup>115</sup>

O cálcio e a vitamina D são fundamentais para manter a estrutura óssea forte e saudável. A principal fonte de cálcio são os produtos lácteos - 3 porções diárias de leite, iogurtes ou queijo são suficientes para assegurar um bom aporte de cálcio, na maioria das pessoas. A produção de

vitamina D no nosso organismo depende da exposição solar, recomendando-se a exposição da face, decote, braços e mãos durante cerca de 15 a 30 minutos diários, evitando as horas de maior calor. Devendo iniciar-se suplementos de cálcio e de vitamina D apenas quando prescritos pelo seu médico.<sup>115</sup>

#### **8.3.5. Suplementação de creatina**

A suplementação de creatina é uma importante terapia complementar em virtude do seu benefício ao nível da fraqueza muscular, por promover a reparação muscular fundamental na DM.<sup>4,103</sup>

A creatina quando administrada numa dose de 20 g/dia por 8 dias, seguidos de 3 g/dia por 6 meses, está associada a uma melhoria significativa da capacidade funcional do paciente e da recuperação da fraqueza muscular.<sup>103</sup>

Não tem sido observada nenhuma reação adversa associada a esta suplementação, o que adiciona outra vantagem à sua utilização.<sup>103</sup>

Este tipo de suplementação mostra ser segura, eficaz e económica.<sup>103</sup>

## 9. PROGNÓSTICO

Inicialmente, antes do tratamento com prednisolona, a mortalidade associada a esta patologia rondava os cerca de 50% dos pacientes. Após o início do tratamento com este fármaco e outros fármacos imunossuppressores, a taxa de mortalidade diminuiu significativamente.<sup>4,7</sup>

A sobrevida dos pacientes portadores de DM tem sido alvo de diversos estudos, os quais têm demonstrado que, cerca de 83% dos pacientes apresenta uma sobrevida de 1 ano, 74% tem uma sobrevida de 2 anos, 67% uma sobrevida de 5 anos e 55% dos pacientes apresenta uma sobrevida de 9 anos.<sup>7,8</sup>

A causa da morte na DM muda com a duração da doença. As complicações pulmonares são uma causa frequente de morte nos primeiros 12 meses da doença, enquanto que as complicações cardíacas são a causa de morte mais comum 5 anos após o diagnóstico de DM.<sup>72</sup>

As infeções, sobretudo ao nível pulmonar e do trato digestivo, a doença maligna e as complicações iatrogénicas são outras causas de morte frequentes.<sup>7,8</sup>

Aproximadamente 20% dos pacientes portadores de DM tratados com corticosteróides atingem a remissão e interrompem todo o tratamento num período de acompanhamento de 5 anos, enquanto que 80% apresenta uma evolução de doença crónica e contínua, exigindo um tratamento imunossupressor contínuo.<sup>72</sup>

Nos adultos são vários os fatores preditores de mau prognóstico, sendo importante ter consciência dos mesmos de forma a orientar o paciente nas suas decisões.<sup>72</sup>

A idade é o preditor mais importante de mortalidade na DM, uma vez que pacientes com idade avançada, demonstram uma taxa de mortalidade de 47,8% em comparação com 9,1% em pacientes mais jovens.<sup>72</sup>

Inúmeros fatores como o sexo masculino, duração prolongada dos sintomas, coexistência de doença maligna, envolvimento esofágico, envolvimento pulmonar (DPI), e coexistência de alterações cardíacas são preditores de mau prognóstico na DM. A demora no diagnóstico e no início do tratamento, a resposta refratária da doença à terapêutica, extensas alterações cutâneas no tronco, coexistência de febre, fadiga, anorexia, disfagia e leucocitose, são também fatores de mau prognóstico.<sup>4,7,11,72</sup>

A determinação de alguns MSA também tem sido discutida como preditiva do prognóstico, dado que a resposta aos corticosteróides difere de paciente para paciente de acordo com os autoanticorpos presentes no organismo. Uma má resposta é observada nos pacientes portadores do autoanticorpo anti-SRP, e portanto associados a um pior prognóstico, enquanto que os pacientes portadores de autoanticorpos antissintetase apresentam uma resposta moderada, e os portadores de anti-Mi-2 revelam uma boa resposta ao tratamento e portanto um melhor prognóstico.<sup>4,7,72</sup>

Na DMJ, consideram-se indicadores de mau prognóstico, início do tratamento com doses excessivamente baixas de corticosteróides sistêmicos, a demora no início do tratamento, a resposta refratária à terapêutica instituída e o envolvimento de músculos faríngeos.<sup>4,7</sup>

Até dois terços desta população de pacientes, desenvolvem complicações graves de calcinose cutânea, com taxas de mortalidade entre 3 e 10%.<sup>8</sup>

Contudo, apesar desta patologia ser vulgarmente crónica, os pacientes portadores de DMJ mostram geralmente um bom prognóstico.<sup>97</sup>

## 10. O PAPEL DO FARMACÊUTICO NA DERMATOMIOSITE

A atividade farmacêutica existe em Portugal desde 1449, época em que os farmacêuticos eram conhecidos como boticários. Com o passar do tempo, a atividade profissional do farmacêutico e o espectro de atividades praticado pelo mesmo começou a expandir-se e centrar-se cada vez mais no cidadão.<sup>116</sup>

O papel do farmacêutico tem vindo a revelar-se preponderante na promoção da adoção de estilos de vida saudáveis, na identificação de situações de risco, na deteção precoce de diversas patologias e no correto encaminhamento do paciente dentro do leque de serviços que é disponibilizado à população dentro do sistema de saúde.<sup>116</sup>

Desde a promoção, junto dos profissionais de saúde e do paciente, da utilização segura, racional e eficaz dos medicamentos, à capacitação do paciente sobre a correta utilização do medicamento, ao cumprimento da prescrição médica na dispensa do medicamento que de melhor forma satisfaça as relações benefício/risco e benefício/custo, e à garantia da máxima qualidade dos serviços que presta, o farmacêutico desempenha funções essenciais ao nível de três grandes áreas: Farmácia Hospitalar, Farmácia Comunitária e Indústria Farmacêutica.<sup>117</sup>

A DM exige a colaboração de uma equipa multidisciplinar, desde médicos a psicólogos, farmacêuticos, fisioterapeutas, enfermeiros, entre outros, interligada e focada nas necessidades de intervenção que os pacientes portadores desta patologia carecem. Existem, na maioria dos hospitais, consultas de doenças autoimunes ou de imunologia clínica capazes de seguir e direccionar pacientes com este tipo de patologia.<sup>6</sup>

Para além destes serviços requeridos pelo paciente, a competência primordial do farmacêutico será sempre a área do medicamento, para a qual a sua formação académica lhe concedeu uma maior diferenciação face aos restantes profissionais de saúde.<sup>116</sup>

Contudo, é de notar a escassez de dados acerca da intervenção do farmacêutico no acompanhamento de pacientes portadores DM, em comparação com outras patologias, o qual se espera através deste trabalho contribuir para uma maior elucidação acerca do tema, quer a nível dos vários quadros clínicos desta patologia, mas principalmente a nível da complexidade da sua estratégia terapêutica.



## 11. CONCLUSÃO

A DM é considerada uma MII rara, que se manifesta sobretudo ao nível cutâneo e muscular, podendo também envolver outros órgãos e caracterizando-se assim como uma doença multissistémica que pode evoluir de forma grave. Possui diversas formas de apresentação, o que dificulta o diagnóstico, podendo ser confundida com outras doenças idênticas.

Um reconhecimento precoce da patologia através do seu diagnóstico e a implementação do tratamento adequado numa fase mais precoce da doença, poderá ter implicações favoráveis ao nível do prognóstico e menores serão as oportunidades de evolução da doença para a cronicidade, resultando na melhoria da qualidade de vida do paciente. Como as manifestações cutâneas podem ser preditoras de doença sistémica, o seu não reconhecimento atempado poderá conduzir a um atraso no diagnóstico, levando a uma repercussão negativa sobre a doença.

Contudo, mesmo tratada de forma adequada, a DM, de carácter autoimune, poderá tornar-se refratária ao tratamento inicial, havendo a necessidade de uma reavaliação com uma nova proposta terapêutica. Por outro lado, apesar de não existir cura pela sua origem autoimune, poderá responder satisfatoriamente ao tratamento, promovendo um controlo da doença e permitindo ao paciente um alívio dos sinais e sintomas característicos.

A formulação de um algoritmo terapêutico para a DM é desafiante e de difícil estabelecimento, e, dada a sua raridade, dificulta a realização de estudos randomizados controlados.

O tratamento da DM tem como objetivo aliviar os sintomas e evitar a incapacidade do paciente, englobando terapêuticas farmacológicas tópicas e sistémicas e terapias não farmacológicas e complementares. A base da terapêutica da DM consiste no uso de corticosteróides, sobretudo a prednisolona oral, em altas doses, iniciando com uma dose de 1mg/Kg/dia. Em pacientes que não respondem à terapêutica anterior, é instituída uma segunda linha que inclui sobretudo o MTX e a AZA. A terapia com IgIV deve ser considerada em pacientes cujos agentes citotóxicos são contra-indicados.

Até à atualidade, os inibidores do TNF- $\alpha$  não devem ser considerados em pacientes portadores de DM, uma vez que têm suscitado dúvidas relativamente à sua eficácia e segurança pelo facto destes fármacos não serem capazes de atingir níveis de estabilidade mínimos.

No que diz respeito às manifestações cutâneas da DM, o seu tratamento baseia-se essencialmente na fotoproteção e na terapêutica tópica anti-inflamatória.

Apesar dos novos avanços terapêuticos e do aparecimento de novos fármacos promissores, como a IgIV e outros fármacos imunobiológicos, é necessária uma maior investigação para que o seu uso se universalize.

É também evidente a importância das terapias complementares, como a fisioterapia, a dieta ou a suplementação, dado o seu favorecimento na recuperação dos pacientes e na manutenção da qualidade de vida dos mesmos.

Esta patologia, embora rara, pode apresentar graves comorbilidades e uma taxa de mortalidade relativamente elevada, tornando-se extremamente importante um diagnóstico e tratamento o mais adequado e direcionado para o paciente.

Com a realização desta dissertação, espera-se contribuir para um maior conhecimento da patologia, dos seus possíveis tratamentos e de toda a sua envolvência, tornando-se uma mais valia para os profissionais de saúde, em particular, para a comunidade farmacêutica.

O farmacêutico desempenha um papel de enorme relevância nesta patologia dada a proximidade que consegue estabelecer com os pacientes, permitindo alertá-los precocemente para um eventual diagnóstico através do reconhecimento das manifestações cutâneas associadas à DM e, por outro lado, assegurar a efetividade e segurança da terapêutica instituída. Para além disso, há ainda a referir a sua facilidade de comunicação com outros profissionais de saúde, garantindo uma melhor articulação entre todos os intervenientes neste processo.

Assim, o acompanhamento farmacoterapêutico por parte do farmacêutico, fundamental na DM, é, idealmente, prestado ao nível da farmácia comunitária enquanto que, a nível hospitalar, este desempenho é essencial, integrando para o efeito uma equipa multidisciplinar. Já na área da indústria farmacêutica, desempenha um papel importante na experimentação e descoberta de novos fármacos, mais seguros e eficazes.

Dada a raridade desta patologia, a investigação sobre esta temática é bastante exígua, sobretudo na determinação de regimes terapêuticos, e, por isso, a abordagem deste tema torna-se relevante para a sensibilização para todas as dificuldades descritas ao longo deste trabalho.



## 12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Santmyire-Rosenberger, B. & Dugan, E. M. Skin involvement in dermatomyositis. *Current Opinion in Rheumatology*. 15, 714–722 (2003).
2. Calvão, J., Azeiteiro, A. R. I. & Gonçalo, M. A importância dos novos autoanticorpos específicos da dermatomiosite. *Revista da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia*. 77, 15–24 (2019).
3. Mahil, S. *et al.* Dermatomyositis. *British Journal of Hospital Medicine*. 73, C18-C22 (2012).
4. Ortigosa, L. C. M., & Dos Reis, V. M. S. Dermatomiosite. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 83, 247–259 (2008).
5. Alenzi, F. M. Myositis specific autoantibodies: a clinical perspective. *Open Access Rheumatology: Research and Reviews*. 12, 9–14 (2020).
6. Murahovschi, A. C. S. F. *et al.* Dermatomiosite e polimiosite. *Portaria SAS/MS nº 206*. 90, 161–181 (2010).
7. Maan, M. A., Akhtar, S. J. & Haque, H. Dermatomyositis. *Journal of Pakistan Association of Dermatologists*. 18, 33–43 (2008).
8. Koler, R. A. & Montemarano, A. Dermatomyositis. *American Family Physician*. 64, 1565–1572 (2001).
9. Pinelo, E., *et al.* Calcinose na dermatomiosite juvenil: um desafio terapêutico. *Arquivos de Medicina*. 23, 3–6 (2009).
10. Dourmishev, L. A. & Dourmishev, A. L. Dermatomyositis: advances in recognition, understanding and management. Springer, Berlin, 1–354 (2009).
11. Antunes, R. *et al.* Dermatomiosite – desafios no tratamento? *Revista Da Sociedade Portuguesa De Medicina Interna*. 16, 188–195 (2008).
12. Callen, J. P. Dermatomyositis. *The Lancet*. 355, 53–57 (2000).
13. Bohan, A. & Peter, J. B. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *The New England Journal Of Medicine*. 292, 344–347 (1975).
14. Di Giácomo, C. G. *et al.* Atualização em dermatomiosite. *Revista da Sociedade Brasileira Clínica Médica São Paulo*. 8, 434–439 (2010).
15. Benveniste, O. *et al.* *Physiopathologie des myopathies inflammatoires primitives*. *La Presse Médicale*. 33, 1444–1450 (2004).
16. Volc-Platzer, B. Dermatomyositis – update. *Der Hautarzt*. 66, 604–610 (2015).

17. Sontheimer, R. D. The management of dermatomyositis: current treatment options. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 5, 1083–1099 (2004).
18. Pokhrel, S. *et al.* Classical Dermatomyositis: a Case Report. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. 13, 123-126 (2020).
19. Wakata, N. *et al.* Polymyositis and dermatomyositis associated with malignancy: a 30-year retrospective study. *International Journal of Dermatology*. 41, 729–734 (2002).
20. Johnson, R. T. The year in neurology 2. The New York Academy of Sciences, Boston, 1184 (2010).
21. Biller, J. & Ferro, J. M. Neurologic aspects of systemic disease, part I. Elsevier, Amsterdam, 119 (2014).
22. Provost, T. T. & Flynn, J. A. Cutaneous medicine: cutaneous manifestations of systemic disease. BC Decker, London, (2001).
23. Marques, S. *et al.* Dermatomiosite com enzimas musculares normais e envolvimento pulmonar. *Medicina Interna*. 10, 199–202 (2003).
24. Iaccarino, L. *et al.* The clinical features, diagnosis and classification of dermatomyositis. *Journal of Autoimmunity*. 1–6 (2014).
25. Callen, J. P. Collagen vascular diseases. *Journal of the American Academy Dermatology*. 51, 427–439 (2004).
26. Huber, A. M. Juvenile dermatomyositis-Advances in pathogenesis, evaluation, and treatment. *Pediatric Drugs*. 6, 361–374 (2009).
27. Pinal-Fernandez, I. & Mammen, A. L. Dermatomyositis etiopathogenesis: a rebel soldier in the muscle. *Current Opinion Rheumatology*. 30, 623–629 (2018).
28. Shamim, E. A., Rider, L. G. & Miller, F. W. Update on the genetics of the idiopathic inflammatory myopathies. *Current Opinion in Rheumatology*. 12, 482–491 (2000).
29. Thompson, C., Piguet, V. & Choy, E. The pathogenesis of dermatomyositis. *British Journal of Dermatology*. 179, 1256–1262 (2018).
30. Chinoy, H. *et al.* Interaction of HLA-DRB1\*03 and smoking for the development of anti-Jo-1 antibodies in adult idiopathic inflammatory myopathies: a european-wide case study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 71, 961–965 (2012).
31. Sontheimer, R. D. Dermatomyositis: an overview of recent progress with emphasis on dermatologic aspects. *Dermatologic Clinics*. 20, 387–408 (2002).
32. Horowitz, H. W. *et al.* Dermatomyositis associated with lyme disease: case report and review of lyme myositis. *Clinical Infectious Diseases*. 18, 166–171 (1994).

33. Parks, C. G. *et al.* Association of ultraviolet radiation exposure with dermatomyositis in a national myositis patient registry. *Arthritis Care & Research.*(2019).
34. Okada, S. *et al.* Global surface ultraviolet radiation intensity may modulate the clinical and immunologic expression of autoimmune muscle disease. *Arthritis & Rheumatism.* 48, 2285–2293 (2003).
35. Parkes, J. E. *et al.* Genetic background may contribute to the latitude-dependent prevalence of dermatomyositis and anti-TIF1- $\gamma$  autoantibodies in adult patients with myositis. *Arthritis Research & Therapy.* 20, 1–5 (2018).
36. Kamen, D. L. *et al.* Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity Reviews.* 5, 114–117 (2006).
37. Pedrosa, M. A. C. & Castro, M. L. Papel da vitamina D na função neuro-muscular. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia.* 49, 495–502 (2005).
38. Jones, J. D. *et al.* The causes of drug-induced muscle toxicity. *Current Opinion Rheumatology.* 26, 697–703 (2014).
39. Seidler, A. M. & Gottlieb, A. B. Dermatomyositis induced by drug therapy: a review of case reports. *Journal American Academy Dermatology.* 59, 872–880 (2008).
40. Klopstock, T. Drug-induced myopathies. *Current Opinion in Neurology.* 21, 590–595 (2008).
41. Izumi, Y. *et al.* Two cases of refractory polymyositis accompanied with steroid myopathy. *Modern Rheumatology.* 25, 143–149 (2015).
42. Nagaraju, K. & Lundberg, I. E. Polymyositis and dermatomyositis: pathophysiology. *Rheumatic Disease Clinics of North America.* 37, 159–171 (2011).
43. Theilacker, L. R. *et al.* Síndrome antissintetase: relato de dois casos e revisão da literatura. *Revista Brasileira De Reumatologia.* 55, 177–180 (2015).
44. Miranda, S. S. D. C. *et al.* Aspectos distintos de ressonância magnética de músculos entre dermatomiosite e polimiosite. *Revista Brasileira Reumatologia.* 54, 295–300 (2014).
45. Greenberg, S. A. A gene expression approach to study perturbed pathways in myositis. *Current Opinion in Rheumatology.* 19, 536–541 (2007).
46. Bielsa, I. New Antibodies in Dermatomyositis. *Actas Dermo-Sifiliográficas.* 100, 182–189 (2009).
47. Ogata, M. *et al.* Autophagy is activated for Cell survival after endoplasmic reticulum stress. *Molecular Cellular Biology.* 26, 9220–9231 (2006).
48. Dugan, E. M. *et al.* Review of the classification and assessment of the cutaneous

- manifestations of the idiopathic inflammatory myopathies. *Dermatology Online Journal*. 15, (2009).
49. Bogdanov, I. *et al.* Dermatomyositis: current concepts of skin and systemic manifestations. *Clinics in Dermatology*. 36, 450–458 (2018).
  50. Mainetti, C., Beretta-Piccoli, B. T. & Selmi, C. Cutaneous manifestations of dermatomyositis: a comprehensive review. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. 53, 337–356 (2017).
  51. Cao, H. *et al.* Gottron papules and gottron sign with ulceration: A distinctive cutaneous feature in a subset of patients with classic dermatomyositis and clinically amyopathic dermatomyositis. *Journal Rheumatology*. 43, 1735–1742 (2016).
  52. Loio, M., Salgueiro, A. & Cruz, H. Dermatomiosite juvenil – papel do médico de família na abordagem de uma doença rara. *Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade*. 12, 1–8 (2017).
  53. Dugan, E. M. *et al.* Photoessay of the cutaneous manifestations of the idiopathic inflammatory myopathies. *Dermatology Online Journal*. 15, (2009).
  54. Callen, J. P. Cutaneous manifestations of dermatomyositis and their management. *Current Rheumatology Reports*. 12, 192–197 (2010).
  55. Sontheimer, R. D. Skin manifestations of systemic autoimmune connective tissue disease: diagnostics and therapeutics. *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*. 18, 429–462 (2004).
  56. Gusdorf, L. *et al.* Mechanics hands in patients with antisynthetase syndrome: 25 cases. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. Elsevier, France. 146, 19-25 (2019).
  57. Trigo, F. C. Hiperkeratose folicular: a “pele de galinha”. Disponível em: <https://www.educare.pt/opiniao/artigo/ver/?id=158547&langid=1>. (Acedido em: 18 julho de 2020).
  58. Adriano, A. R. *et al.* Dermate flagelada por shiitake, primeiro relato de caso no Brasil. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 88, 417–419 (2013).
  59. Solans, R. *et al.* Panniculitis: a cutaneous manifestation of dermatomyositis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 46, S148–S150 (2002).
  60. Alves, J. *et al.* Mucinoses cutâneas primárias- revisão clínico-patológica. *Revista da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia*. 4, 467–475 (2013).
  61. Kusano, L. D. C. *et al.* Dermatomiosite eritrodérmica: relato do primeiro caso brasileiro. *Revista do Médico Residente*. 15, 1–7 (2013).
  62. Vale-Fernandes, P., Rodrigues, A. & Cardoso, J. Eritrodermia-estudo retrospectivo de 5

- anos. *Revista da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia*. 73, 439–443 (2015).
63. Healy, C. M. *et al.* Oral lesions as an initial manifestation of dermatomyositis with occult malignancy. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*. 101, 184–187 (2006).
  64. Márton, K. *et al.* Evaluation of oral manifestations and masticatory force in patients with polymyositis and dermatomyositis. *Journal of Oral Pathology and Medicine*. 34, 164–169 (2005).
  65. Silva, I. *et al.* Fenómeno de raynaud. *Angiologia e Cirurgia Vascul*. 7, 13–20 (2011).
  66. Dimachkie, M. M. & Barohn, R. J. Idiopathic inflammatory myopathies. *Seminars in Neurology*. 32, 227–236 (2012).
  67. Miller, M. L. & Vleugels, R. A. Clinical manifestations and diagnosis of adult dermatomyositis and polyomyositis. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-dermatomyositis-and-polymyositis-in-adults>. (Acedido em: 8 julho 2020).
  68. Cavazzana, I. *et al.* The clinical and histological spectrum of idiopathic inflammatory myopathies. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. 52, 88–98 (2017).
  69. Dourmishev, L. A. & Dourmishev, A. L. Activity of certain drugs in inducing of inflammatory myopathies with cutaneous manifestations. *Expert Opinion on Drug Safety*. 7, 421–433 (2008).
  70. Rihl, M. F. *et al.* Pneumoencéfalo espontâneo associado à meningite pneumocócica. *Revista da Associação Médica do Rio Grande do Sul*. 63, 1-7 (2019).
  71. Bailey, E. E. & Fiorentino, D. F. Amyopathic dermatomyositis: definitions, diagnosis, and management. *Current Rheumatology Reports*. 16, 1-7 (2014).
  72. Findlay, A. R., Goyal, N. A. & Mozaffar, T. An overview of polymyositis and dermatomyositis. *Muscle & Nerve*. 51, 638–656 (2015).
  73. Satoh, M. *et al.* A comprehensive overview on myositis-specific antibodies: new and old biomarkers in idiopathic inflammatory myopathy. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. 52, 1-19 (2017).
  74. Hamaguchi, Y. *et al.* Clinical correlations with dermatomyositis-specific autoantibodies in adult japanese patients with dermatomyositis: a multicenter cross-sectional study. *Archives of Dermatology*. 147, 391–398 (2011).
  75. Li, L. *et al.* Anti-MDA5 antibody as a potential diagnostic and prognostic biomarker in patients with dermatomyositis. *Oncotarget*. 8, 26552–26564 (2017).

76. Moreira, A. *et al.* Um caso de dermatomiosite juvenil. *Acta Pediátrica Portuguesa*. 42, 20-23 (2010).
77. Mathiesen, P. *et al.* Long-term outcome in patients with juvenile dermatomyositis: a cross-sectional follow-up study. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 41, 50–58 (2012).
78. Morris, P. & Dare, J. Juvenile dermatomyositis as a paraneoplastic phenomenon: an update. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 32, 189–191 (2010).
79. Ali, A. A., Basharat, P. & Lovegrove, F. A dermatomyositis/lichen planus overlap syndrome presenting with erythroderma: a case report. *SAGE Open Medical Case Reports*. 7, 1-3 (2019).
80. Cirstea, C. *et al.* Overlap syndrome-systemic sclerosis, systemic lupus erythematosus and dermatomyositis - case report. *Current health sciences journal*. 41, 269–273 (2015).
81. Zerdes, I. *et al.* How can we effectively address the paraneoplastic dermatomyositis: diagnosis, risk factors and treatment options. *Journal BUON*. 22, 1073–1080 (2017).
82. Yang, Z. *et al.* Polymyositis/dermatomyositis and malignancy risk: a metaanalysis study. *Journal of Rheumatology*. 42, 282–291 (2015).
83. Cardoso, A. R. & Gonçalves, C. Dois casos de dermatomiosite: tão iguais e tão diferentes. *Casos Clínicos - Medicina Interna*. 16, 117–123 (2009).
84. Madan, V. *et al.* Defining cancer-risk , and assessing diagnostic usefulness of myositis serology , in dermatomyositis- part 2. *Clinical and Experimental Dermatology*. 34, 561–565 (2009).
85. Leatham, H. *et al.* Evidence supports blind screening for internal malignancy in dermatomyositis: data from 2 large US dermatology cohorts. *Medicine (Baltimore)*. 97, 1-6 (2018).
86. Didona, D. *et al.* Paraneoplastic dermatoses: a brief general review and an extensive analysis of paraneoplastic pemphigus and paraneoplastic dermatomyositis. *International Journal of Molecular Sciences*. 21, 1–15 (2020).
87. Jakubaszek, M., Kwiatkowska, B. & Mälińska, M. Polymyositis and dermatomyositis as a risk of developing cancer. *Reumatologia*. 53, 101–105 (2015).
88. Laidler, N. K. Dermatomyositis as a paraneoplastic phenomenon in oesophageal cancer. *BMJ Case Rep*. 11, 1–5 (2018).
89. Maan, M. A., Akhtar, S. J. & Haque, H. Dermatomyositis. *Journal of Pakistan Association of Dermatologists*. 18, 33–41 (2008).
90. Trüeb, R. M. Dermatomyositis. *Dermatologic Therapy*. 14, 70-80 (2001).

91. Sasaki, H. & Kohsaka, H. Current diagnosis and treatment of polymyositis and dermatomyositis. *Modern Rheumatology*. 28, 913–921 (2018).
92. Brito, H. & Campos, L. Poliomiosite e Dermatomiosite. *Sociedade Portuguesa de Medicina Interna*. (s.d.).
93. Miller, M. L. Initial treatment of dermatomyositis and polymyositis in adults. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/initial-treatment-of-dermatomyositis-and-polymyositis-in-adults>. (Acedido em: 25 agosto 2020).
94. Strowd, L. C. & Jorizzo, J. L. Review of dermatomyositis: establishing the diagnosis and treatment algorithm. *Journal of Dermatological Treatment*. 24, 1–4 (2012).
95. Walling, H. W., Gerami, P. & Sontheimer, R. D. Juvenile-onset clinically amyopathic dermatomyositis: an overview of recent progress in diagnosis and management. *Paediatr Drugs*. 12, 23–34 (2010).
96. Caramona, M. *et al.* *Prontuário terapêutico -11*. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, IP/Ministério da Saúde (2013).
97. Jorizzo, L. J. & Jorizzo, J. L. The treatment and prognosis of dermatomyositis: an updated review. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 59, 99–112 (2008).
98. Griger, Z., Nagy-Vincze, M. & Dankó, K. Pharmacological management of dermatomyositis. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 10, 1109–1118 (2017).
99. Marie, I. & Mouthon, L. Therapy of polymyositis and dermatomyositis. *Autoimmunity Reviews*. 11, 6–13 (2011).
100. Miller, M. L. Treatment of recurrent and resistant dermatomyositis and polymyositis in adults. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-recurrent-and-resistant-dermatomyositis-and-polymyositis-in-adults?search=dermatomiosite&source=search\\_result&selectedTitle=6~150&usage\\_type=default&display\\_rank=6](https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-recurrent-and-resistant-dermatomyositis-and-polymyositis-in-adults?search=dermatomiosite&source=search_result&selectedTitle=6~150&usage_type=default&display_rank=6). (Acedido em: 29 agosto 2020).
101. Lam, C. & Vleugels, R. A. Management of cutaneous dermatomyositis. *Dermatologic Therapy*. 25, 112–134 (2012).
102. Marie, I. Therapy of polymyositis and dermatomyositis. *Press Medicale*. 40, 257–70 (2011).
103. Callen, J. P. Immunomodulatory treatment for dermatomyositis. *Current Allergy and Asthma Reports*. 8, 348–353 (2008).
104. Dimachkie, M. M. & Barohn, R. J. Idiopathic inflammatory myopathies. *Seminars Neurology*. 32, 227–236 (2012).

105. European Medicines Agency. Resumo das Características do Medicamento Hydroxyurea. 1-9 (2016).
106. Abid, F. B. *et al.* Les alkylants. *Oncologie*. 9, 751–757 (2007).
107. Schwab, M. *Encyclopedia of Cancer*. Springer, Berlin (2009).
108. Stringer, E. *et al.* Treatment approaches to juvenile dermatomyositis (JDM) across north america: the childhood arthritis and rheumatology research alliance (CARRA) JDM treatment survey. *Journal of Rheumatology*. 37, 1953–1961 (2010).
109. Lansiaux, A. *Les antimétabolites*. *Bolletín du Cancer*. Elsevier, France. 98, 1263-1274 (2011).
110. Adams. E. M. *et al.* A pilot study: use of fludarabine for refractory dermatomyositis and polymyositis, and examination of endpoint measures. *The Journal Rheumatology*. 26, 352–360 (1999).
111. Cohen, J. B. Cutaneous involvement of dermatomyositis can respond to dapsone therapy. *International Journal of Dermatology*. 41, 182–184 (2002).
112. Danieli, M. G. *et al.* Subcutaneous immunoglobulin in polymyositis and dermatomyositis: A novel application. *Autoimmunity Reviews*. 10, 144–149 (2011).
113. Joshi, N., Nautuyal, A. & Davies, P. G. Successful use of rituximab in recalcitrant skin predominant dermatomyositis. *Journal of Clinical Rheumatology*. 17, 111–112 (2011).
114. Chung, L., Genovese, M. C. & Fiorentino, D. F. A Pilot trial of rituximab in the treatment of patients with dermatomyositis. *Archives of Dermatology*. 143, 763-767 (2007).
115. Sociedade Portuguesa de Reumatologia. Dermatomiosite. Disponível em: <https://spreumatologia.pt/?s=dermatomiosite>. (Acedido em: 2 setembro 2020).
116. Ordem dos Farmacêuticos. A farmácia comunitária. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>. (Acedido em: 3 setembro 2020).
117. Ordem dos Farmacêuticos. Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos. Disponível em: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/codigo\\_deontologico\\_da\\_of\\_4436676175988472c14020.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/codigo_deontologico_da_of_4436676175988472c14020.pdf). (Acedido em: 3 setembro 2020).