

# Capítulo 32

## Dermatomiosite e Polimiosite

Claudia Saad Magalhães

### CONCEITO E DEFINIÇÃO

A dermatomiosite (DM) e a polimiosite (PM) são as principais entre as miopatias inflamatórias idiopáticas (MII), um grupo heterogêneo de doenças que têm em comum um processo inflamatório auto-imune, que afeta os músculos esqueléticos, a pele e o tecido sucutâneo, com acometimento sistêmico variável, gastrointestinal, pulmonar e cardíaco. Manifestam-se, usualmente, por fraqueza muscular proximal simétrica e níveis séricos elevados de enzimas musculares – creatina-fosfoquinase (CPK), aldolase, desidrogenase láctica (DHL) e transaminases (TGO, TGP). A eletromiografia, a ressonância nuclear magnética e as biópsias musculares indicam inflamação não-suprativa. Nesse grupo, incluem-se os diagnósticos específicos de polimiosite, dermatomiosite, dermatomiosite juvenil, miosite associada às doenças do tecido conectivo, miosite associada a neoplasias e miosite por corpúsculos de inclusão.

A DM e a PM são consideradas doenças raras, com índices altos de morbidade e mortalidade, tanto em adultos quanto em crianças. Estima-se incidência de 0,5 a 8,4 casos/1.000.000 adultos, sendo duas vezes mais freqüente no sexo feminino. A dermatomiosite juvenil tem incidência de 2 a 5/1.000.000, de acordo com dados de registros epidemiológicos multicêntricos no Reino Unido e nos Estados Unidos, pois não há estudos simi-

lares em nosso meio. Há evidência de que afete crianças e adultos de forma diversa e, na criança, a dermatomiosite é muito mais freqüente que a polimiosite (20:1), apresentando maior morbidade quando acompanhada de vasculite e ulcerações cutâneas, calcinose ou sobreposição com outras doenças do tecido conectivo. Os casos típicos de dermatomiosite juvenil são facilmente reconhecidos, embora a apresentação e o curso da doença sejam variáveis, com manifestações multissistêmicas mais freqüentes na criança que no adulto. As manifestações cutâneas podem preceder as musculares ou ter acometimento muscular insidioso e, também, é chamada de dermatomiosite amiopática ou *dermatomyositis sine myositis*.

### CLASSIFICAÇÃO E ESPECTRO CLÍNICO

As MII são, em geral, diagnosticadas por uma combinação de dados clínicos e laboratoriais. Os critérios diagnósticos (Tabela 32.1) inicialmente propostos por Bohan e Peter são aplicados na prática de formas diversas. Mediante dificuldades técnicas com a eletromiografia e biópsia muscular, imagens por ressonância nuclear magnética e ultra-sonografia de alta freqüência (20 MgHz) podem ser utilizadas, assim como a presença de auto-anticorpos específicos. Modificações dos critérios diagnósticos foram recentemente propostas por Rider e Targoff (Tabela 32.2).



Há heterogeneidade clínica no que se supõe ser uma única doença em termos de gravidade e do acometimento cutâneo, da fraqueza muscular ou de manifestações sistêmicas, como a poliartrite, a doença pulmonar intersticial ou o acometimento gastrointestinal. Do ponto de vista imunológico, há evidência de menor frequência de auto-anticorpos específicos para miosites em crianças e adolescentes.

**Tabela 32.1. Descrição dos Critérios Diagnósticos Originalmente Propostos por Bohan & Peter para a Polimiosite e Dermatomiosite**

- Quaisquer dos achados dermatológicos típicos da dermatomiosite (eritema orbitário em heliotropo, pápulas de Gottron em superfícies extensoras)
- Fraqueza muscular simétrica de músculos da cintura pélvica, escapular e flexores do pescoço, progressiva em semanas a meses, com ou sem disfagia por envolvimento de musculatura faríngea
- Níveis séricos altos de enzimas musculares, CPK, aldolase, desidrogenase láctica (DHL), transaminases (TGO, TGP)
- Eletromiografia com unidades motoras polifásicas curtas, fibrilações, ondas positivas agudas, irritabilidade de inserção e descargas bizarras ou repetitivas de alta frequência
- Biópsia muscular com evidência de necrose de fibras musculares, fagocitose, regeneração com basófilos, grandes vacúolos no sarcolema e nucléolo proeminente, atrofia de distribuição perifascicular, fibras musculares de tamanho variável e exsudato inflamatório perivascular

## Sinais e Sintomas Principais

### Polimiosite

A fraqueza muscular de cintura pélvica, escapular e dos flexores do pescoço são os sinais principais de evolução insidiosa e progressiva, poupando a musculatura facial e orbitária. Disfagia e disфонia podem ocorrer por acometimento secundário da musculatura cricofaríngea, podendo a dificuldade para deglutição também ser decorrente de disfunção esofageana, resultando ambas em maior risco de pneumonia aspirativa. Mialgia, artralgia e artrite podem ocorrer, assim como o edema periorbitário e o fenômeno de Raynaud. Estertores crepitantes podem ser auscultados na vigência de fibrose pulmonar. O acometimento cardíaco pode se limitar a alterações eletrocardiográficas, a distúrbios de condução e à cardiomiopatia, e a maioria dos casos é assintomática. Na polimiosite, a histologia mostra fibras musculares com diversos estágios de necrose e regeneração e um infiltrado inflamatório endomysial predominantemente focal, com linfócitos CD8+ citotóxicos associados às fibras não-necróticas.

### Dermatomiosite

Além do acometimento muscular descrito para a polimiosite, há alterações cutâneas típicas. As pápulas de Gottron, o exantema pápulo-eritematoso frequentemente descamativo na superfície extensora das articulações interfalangeanas, dos cotovelos,

**Tabela 32.2. Critérios Diagnósticos e de Classificação da Dermatomiosite (DM) e Polimiosite (PM)**

<b>Critério</b>	<b>Bohan e Peter</b>	<b>Rider e Targoff*</b>
1 Manifestações cutâneas típicas	• DM definida – Critério 1 mais três dos critérios de 2 a 5	• DM definida – Critério 1 mais três dos critérios de 2 a 6
2 Fraqueza muscular proximal e simétrica	• DM provável – Critério 1 mais dois dos critérios de 2 a 5	• DM provável – Critério 1 mais dois dos critérios de 2 a 6
3 Elevação de enzimas musculares	• PM definida – Critério 2 mais três dos critérios de 3 a 5	• PM definida – Critério 2 mais três dos critérios de 3 a 6
4 Alterações eletromiográficas típicas	• PM provável – Critério 2 mais dois dos critérios de 3 a 5	• PM provável – Critério 2 mais dois dos critérios de 3 a 6
5 Biópsia muscular com anormalidades específicas		
6 Anticorpos específicos para miosites (anti-sintetase, Mi2 e SRP)		
7 Evidência de miosite ativa ou fasciite por ressonância nuclear magnética (RNM) ou ultra-som.		

\*Esses critérios propostos mais recentemente adicionam formalmente os auto-anticorpos específicos para miosite como um critério separado e de peso equivalente aos demais; o diagnóstico por imagem pode substituir os critérios clínicos de fraqueza e elevação de enzimas musculares.



dos joelhos e dos maléolos, assim como o eritema “violáceo” do tipo *heliotropo* nas pálpebras superiores são considerados patognomônicos (Figs. 32.1 e 32.2). Eritema macular da face anterior do pescoço e dos ombros (sinal em V e sinal do xale) com fotossensibilidade, cutículas distróficas com telangiectasias periungueais e distorção dos capilares da prega ungueal são elementos importantes para o diagnóstico e o acompanhamento da atividade. Livedo reticular e dilatação de alças capilares periungueais, assim como as placas de calcinose, lesões ulcerativas e edema de extremidades indicam evolução crônica. A histologia muscular da DM difere da polimiosite, o infiltrado inflamatório é perivascular, composto por linfócitos B e linfócitos CD4+; as oclusões capilares e a atrofia perifascicular são os achados mais típicos.

### Dermatomiosite Juvenil

É a principal miopatia inflamatória em crianças e tem características peculiares. Embora o acometimento cutâneo e muscular sejam semelhantes, a dermatomiosite juvenil difere da do adulto pela coexistência de vasculite, calcinose, contraturas articulares e lipodistrofia. Além da apresentação cutânea clássica e exuberante (Fig. 32.1), alguns pacientes podem apresentar anasarca e 25% deles apresentam ulcerações cutâneas que ocorrem na região periorbitária e no canto interno do olho, retroauriculares, e, com menos frequência, úlceras cutâneas profundas

nos membros e no tronco, que se associam à maior gravidade da doença e à resistência ao tratamento (Fig. 32.3). As contraturas articulares ocorrem mais frequentemente após períodos de imobilidade prolongada, por contraturas músculo-tendinosas e fibrose cicatricial, mas a sinovite ativa também pode contribuir. A doença pulmonar intersticial é rara e infecções respiratórias recorrentes ou pneumonia aspirativa podem ter evolução crônica, o que é muito mais comum por acometimento de musculatura respiratória acessória e limitações da mobilidade; em 5% dos pacientes há necessidade de suporte ventilatório. O acometimento gastrointestinal é relativamente comum, manifestando-se por hemorragia digestiva, dor abdominal, alterações de motilidade e colestase. Ulcerações intestinais mais graves associadas à peritonite, assim como a obstrução intestinal subaguda, podem preceder as perfurações, que eram frequentemente descritas no passado, antes que o tratamento com corticosteróides se tornasse a prática vigente. O acometimento do sistema nervoso central pode causar convulsões ou até síndrome orgânica-cerebral, refletindo uma vasculopatia disseminada.

### Miosite Associada às Doenças do Tecido Conectivo

Os aspectos dominantes das miopatias inflamatórias podem ocorrer em pacientes com esclerodermia, lúpus eritematoso sistêmico, doença mista do tecido conectivo e síndrome de Sjögren. Nas síndromes



**Fig. 32.1** – Manifestações cutâneas típicas da DMJ em atividade. (A) Eritema malar, edema e eritema palpebral em heliotropo, hipertrofia gengival. (B) pápulas de Gottron e eritema periungueal.





**Fig. 32.2** – Pápulas de Gottron e eritema periungueal.

vasculíticas, entretanto, a fraqueza muscular é mais comumente relacionada com a arterite e com o acometimento de nervos periféricos do que propriamente com a inflamação muscular.

#### Miosite e Neoplasias

A DM e PM podem associar-se a neoplasias em todos os grupos etários, embora seja muito mais

rara em crianças, e a incidência real dessa associação ainda é desconhecida. A localização e o tipo de neoplasia são aquelas mais prováveis de acordo com a idade e o sexo, mas tumores de ovário parecem ter uma associação significativa em mulheres com dermatomiosite.

#### Miosite por Corpúsculos de Inclusão

Tem incidência predominante acima dos 50 anos, o início é insidioso, podendo estar presente até cinco anos antes do diagnóstico. Embora tenha quadro clínico e histológico semelhante à PM, as diferenças são claras em mais de 50% dos casos. A fraqueza muscular pode ser focal, distal ou assimétrica, acompanhando-se de diminuição dos reflexos tendinosos. A eletromiografia pode revelar padrão misto com alterações neurogênicas e miopáticas concomitantes. A progressão também é lenta e insidiosa, limitando com seqüelas e atrofia a musculatura envolvida. As alterações histológicas características são os vacúolos com inclusões intracelulares. As fibras com vacúolos contêm depósitos de proteína amilóide semelhantes às encontradas nos tecidos cerebrais de portadores de doença de Alzheimer.



**Fig. 32.3** – Edema na dermatomiosite juvenil. (A) Edema e eritema palpebral. (B) Ulceração cutânea profunda.



## Mecanismos Etiopatogênicos

Os fatores ambientais avaliados em registros epidemiológicos sugeriram infecções como fatores desencadeantes, contudo, sem identificação etiológica definida. Os estudos imunogenéticos mostraram associação significativa da dermatomiosite juvenil aos antígenos HLA DRB1\*0301 e de alelos ligados como o HLA-DQA1\*0501 em diversos grupos étnicos, assim como em casos de incidência familiar. Independentemente dos loci HLA-DRB1 e DQA1, os alelos DMA\*0103 e DMB\*0102 (gene que codifica molécula HLA-DM, associada com o processamento de peptídeos HLA de classe II) também estão associados com susceptibilidade à doença, conferindo riscos relativos de 5,7 e 8,0, respectivamente. A identificação sorológica de mediadores imunológicos solúveis e citocinas pró-inflamatórias em pacientes com DMJ ativa comparados com controles saudáveis mostraram níveis elevados de receptores de interleucina-1, de interleucina-2, e de fator de necrose tumoral (p75 e p55), assim como da interleucina-10; a elevação desses marcadores sugere ativação monocítica e macrofágica e de células B. Os estudos em biópsias musculares de casos de DMJ não tratados mostraram agregados de células B maduras, principalmente CD19+, na ausência de células plasmáticas ou plasmocitoides. A expressão aumentada da seqüência terminal de ativação do complemento, o MAC (*C5-9 membrane attack complex*), assim como a diminuição de expressão de seu inibidor CD59, sugerem mediação do complemento no processo de lesão endotelial da DMJ. Células CD19+, CD8+ e, especialmente, cé-

lulas CD56+ *natural killer* (NK) foram encontradas em maior número no infiltrado muscular quando comparado às sangüíneas. Observou-se um único *motif* em 28% dos clones na região CDR3NDN do TCR V8 (*T cell receptor*), sendo sugestivo de processo dirigido especificamente a um antígeno. As miopatias juvenis também foram relacionadas com a presença de DNA materno no sangue periférico e maior incidência de microquimeras.

Cerca de 50% dos portadores de MII apresenta auto-anticorpos específicos. A presença desses anticorpos identifica grupos homogêneos quanto à apresentação clínica, ao curso e ao prognóstico da doença e à resposta ao tratamento (Tabela 32.3). Contudo, a identificação de anticorpos específicos para miosite é infreqüente em crianças.

## MÉTODOS DIAGNÓSTICOS EM MIOPATIAS

Vários testes podem ser necessários para o diagnóstico e a indicação ordenada poderá conduzi-lo melhor.

### Exames Bioquímicos

As enzimas CPK, aldolase, DHL, TGO e TGP são encontradas na musculatura esquelética. Os níveis séricos elevados indicam processo miopático e, inicialmente, a CPK pode ser útil, contudo, não é específica. Trauma, atividade aeróbia ou anaeróbia e diferenças étnico-raciais podem causar elevações variáveis observadas em indivíduos normais, sendo

**Tabela 32.3. Síndromes Clínicas Associadas a Auto-anticorpos Específicos para Miosites**

Auto-anticorpo	Manifestações Clínicas	Resposta ao Tratamento
Anti-sintetase*	PM ou DM com <ul style="list-style-type: none"> <li>• Início agudo</li> <li>• Doença pulmonar intersticial</li> <li>• Febre</li> <li>• Artrite</li> <li>• Fenômeno de Raynaud</li> </ul>	Resposta moderada com doença persistente
Anti-SRP	Polimiosite com <ul style="list-style-type: none"> <li>• Início muito agudo</li> <li>• Freqüentemente sazonal</li> <li>• Fraqueza muscular intensa</li> <li>• Palpitações</li> </ul>	Resistente ao tratamento
Anti-Mi2	Dermatomiosite com <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fotossensibilidade</li> <li>• "Sinal do xale"</li> <li>• Hiperceratose das cutículas</li> </ul>	Adequada

\* O anti-Jo1 é o anticorpo específico encontrado com maior freqüência. Outras anti-sintetases são: anti-PL-7, anti-PL-12, anti-EJ e anti-OJ.  
SRP – signal recognition particle.



benignas, e a conduta, expectante. Níveis muito elevados em indivíduos assintomáticos também podem indicar os portadores heterozigotos de miopatias metabólicas ou distrofias musculares. Os níveis de CPK não apresentam correlação com a força muscular, atividades da vida diária e histopatologia, em pacientes com DM, PM e miosite por corpúsculos de inclusão; podem também estar normais na miosite em atividade. As outras enzimas, como aldolase, DHL, TGO e TGP podem ser úteis quando combinadas, mas também com baixa especificidade.

### Eletromiografia (EMG)

A EMG é uma técnica que pode diferenciar alterações miopáticas das neuropáticas. As alterações típicas de miosite são:

- atividade aumentada no local de inserção da agulha, com fibrilações e ondas agudas;
- descargas espontâneas bizarras e de alta frequência;
- potenciais de baixa amplitude e curta duração em unidades motoras polifásicas.

Essa tríade é característica e observada em 40% dos pacientes; em contraste, 10% a 50% podem ter EMG normal. Em alguns casos, as anormalidades são limitadas à musculatura para-espinhal. O conhecimento da distribuição das alterações pode contribuir para eleição do local da biópsia. A EMG pode causar desconforto e dor pela inserção da agulha. Assim, mediante a disponibilidade de métodos de imagem, como a ressonância nuclear magnética, esse exame vem sendo substituído na prática.

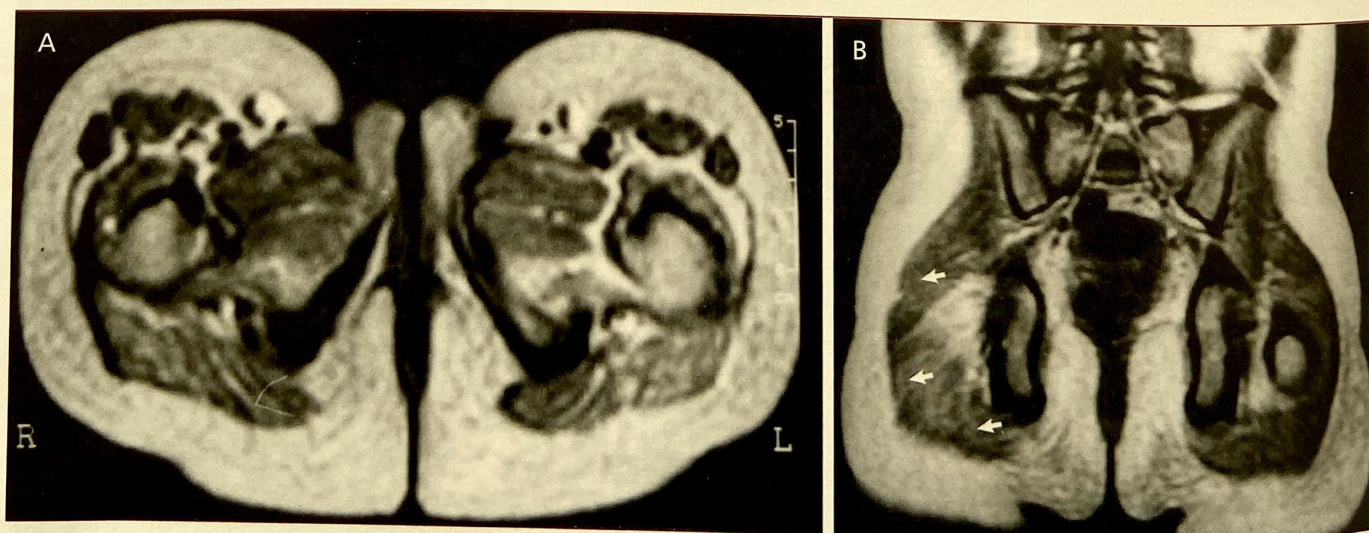
### Diagnóstico por Imagem

A radiografia simples e a cintilografia não são úteis nas fases iniciais da doença, mas, em casos crônicos e, principalmente em crianças, ajudam a dimensionar a extensão e a evolução da calcinose. A ressonância nuclear magnética muscular é útil para demonstrar a intensidade e a extensão da inflamação muscular (Fig. 32.4), pois a intensidade do sinal nas seqüências STIR (*short tau inversion recovery*) ou T2 com supressão de gordura refletem o grau de edema muscular, da fásia e dos tecidos subcutâneos. As imagens obtidas nas seqüências em T1 são válidas para demonstrar a fibrose, a atrofia e a infiltração gordurosa. Essas imagens são úteis na indicação precisa do local de biópsia, pois podem demonstrar miosite ativa até mesmo nos casos em que as enzimas musculares estão normais, em casos crônicos com grande perda de massa muscular ou alterações na permeabilidade de membranas. O ultrassom de alta frequência (20 MHz) pode ser utilizado igualmente para demonstrar inflamação muscular e de fásia, assim como indicar precocemente a calcinose, antecipando as alterações radiológicas.

A microscopia direta dos capilares periungueais com técnica apropriada também é um método útil na dermatomiosite para avaliação e seguimento da vasculopatia, principalmente em crianças. Na DMJ, a microscopia capilar quantitativa correlaciona-se com alterações histopatológicas.

### Auto-anticorpos

A presença de anticorpos antinucleares (ANA) é um achado freqüente, ao passo que os anticorpos anti-ENA e o fator reumatóide são encontrados ocasionalmente. Os anticorpos específicos para



**Fig. 32.4** – Imagem por ressonância nuclear magnética em seqüência T2. (a) Axial. (B) Sagital, com sinal de intensidade variável indicativo de edema inflamatório em diversos grupos musculares pélvicos (nas setas indicativas).



miosite são, com frequência, observados em adultos, associando-se a síndromes clínicas definidas (Tabela 32.3). Por isso, foram sugeridos como elementos da classificação das miosites, mas são raramente encontrados em crianças. Entre estes, se incluem os anti-aminoacil-RNA-t sintetase, como o anti-Jo-1, o anti-Mi2 e anti-SRP (*signal recognition particle*). Os anticorpos anti-sintetase se associam de forma marcante com início agudo, fenômeno de Raynaud e com propensão à doença pulmonar intersticial. Outros anticorpos, chamados não específicos, associam-se a síndromes de sobreposição com outras doenças do tecido conectivo, como o anti-PMScl, anti-U-RNP, anti-Ro/La e anti-anexina-IX e, novamente, estes também são raros em crianças. Nenhum desses anticorpos é disponível na prática como exame de rotina e, por isso, a sua utilidade clínica real ainda não foi demonstrada.

### Outros Testes Laboratoriais

Os testes para a reação de fase aguda, como a velocidade de hemossedimentação e a proteína C reativa, podem estar discretamente elevados ou normais, exceto nas formas com vasculopatia ulcerativa ou associadas à infecção em que se observa reação inflamatória intensa. Os antígenos relacionados com o fator de Von Willebrand podem estar elevados, refletindo atividade da lesão endotelial, mesmo quando as enzimas musculares retornam ao normal, mas não são específicos para as miosites. Os marcadores de ativação imunológica têm sido utilizados como instrumentos de pesquisa e estão, raramente, disponíveis para uso clínico (Tabela 32.4). Os metabólitos da musculatura esquelética, como a creatina urinária, comparados à excreção de creatinina, podem ser úteis na avaliação da atividade inflamatória muscular.

### Biópsia Muscular

As avaliações possíveis para a musculatura esquelética são histologia, histoquímica, microscopia eletrônica e testes de atividade enzimática. A combinação de histologia e análise histoquímica diferencia as alterações miopáticas inflamatórias, metabólicas e neuropáticas. As alterações histológicas mais típicas das miosites são variação no tamanho e na forma das fibras musculares, com atrofia, regeneração e fibrose ou substituição por gordura. As neuropatias causam denervação, resultando em fibras pequenas, atroficas e angulares. A re-inervação causa agregação das fibras de mesmo tipo. As colorações pela hematoxilina-eosina e o tricrômio de Gomori são utilizados na maioria das preparações histológicas e o Gomori diferencia a maioria das miopatias mitocondriais. Outras colorações podem ser utilizadas em preparações histoquímicas, por exemplo a ATPase diferencia o tipo de fibra muscular (tipo I e tipo II), a NADH e o succinato desidrogenase refletem alterações mitocondriais, o ácido periódico de Schiff (PAS) é utilizado para identificar glicogênio e o *red oil*, para lipídios. As alterações ultra-estruturais são características na miosite por corpúsculo de inclusão, assim como as alterações morfológicas das miopatias mitocondriais.

A biópsia muscular faz parte dos critérios propostos por Bohan e Peter, sendo indicada como procedimento de rotina. Os aspectos histológicos mais típicos da dermatomiosite são: infiltrado inflamatório perivascular, atrofia perifascicular, necrose e regeneração de fibras musculares com aumento de tecido conjuntivo peri-fascicular. A depleção de capilares constitui a evidência de uma vasculopatia. Há deposição endotelial de componentes do complemento e IgM, assim como hiperplasia de células

**Tabela 32.4. Marcadores de Atividade Inflamatória na Dermatomiosite e Polimiosite**

Marcadores Imunológicos	Doença	Correlação com a Atividade Inflamatória	Correlação com a Força Muscular e Atividades da Vida Diária
Fator de Von Willebrand*	Dermatomiosite	Boa correlação	Não avaliada
Neopterinina	Dermatomiosite e Dermatomiosite juvenil	Boa correlação na musculatura afetada	Sem correlação
Receptores solúveis de interleucina-1, 2, TNF (p75, p55) e interleucina-10	Dermatomiosite e Dermatomiosite juvenil	Elevados na doença em atividade	Sem correlação
Linfócitos B e linfócitos T CD4+	Dermatomiosite e Dermatomiosite juvenil	Elevados na doença em atividade	Não avaliada

\* O fator de Von Willebrand está elevado em 50% dos casos de dermatomiosite juvenil.



endoteliais. Nos casos de polimiosite, os aspectos histológicos são diversos, há um infiltrado inflamatório de células T CD8+ difusamente distribuída ao longo de todo o corte muscular.

Na dermatomiosite juvenil, a biópsia muscular pode ter aspecto histológico normal em cerca de 20% dos casos. Há que se considerar também a possibilidade de lesões dispersas ou focais entre grupos musculares ou até no mesmo grupo muscular, por isso a ressonância magnética tem-se mostrado útil para guiar o local da biópsia. Mediante as técnicas mais recentes de imunohistoquímica, observou-se o aumento da expressão de proteínas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) de classe I precedendo as alterações histológicas mais típicas. Essas alterações, embora não específicas, apresentam alta sensibilidade.

### Avaliação da Atividade Inflamatória Muscular e Dano Cumulativo das Seqüelas

Embora em princípio DM, PM, DMJ e miosite por corpúsculos de inclusão tenham características próprias, com apresentação, mecanismos patogênicos, resposta ao tratamento e prognóstico provavelmente diversos, todas compartilham a inflamação crônica da musculatura esquelética e a fraqueza muscular. Devido ao envolvimento sistêmico, com acometimento cutâneo, articular, cardíaco, pulmonar e gastrointestinal presentes em 10% a 50% dos casos, é importante contar com *instrumentos de avaliação global* capazes de dimensionar o envolvimento de todos os órgãos acometidos. Para o entendimento completo dos efeitos da doença e da terapêutica sobre o paciente, são necessárias as medidas de atividade da doença, para detectar as alterações clínicas reversíveis com o tratamento, e dos danos causados pela doença. Considera-se como *dano* as alterações clínicas irreversíveis ou persistentes por mais de seis meses, podendo ser cumulativo quando do acometimento de múltiplos órgãos e sistemas além do acometimento cutâneo e muscular. A avaliação do estado de saúde de acordo com a percepção do paciente, que freqüentemente difere da percepção do médico, constitui um dos parâmetros considerados essenciais na avaliação do desfecho clínico em estudos controlados.

Há diversos métodos e instrumentos em desenvolvimento para a avaliação de todas as dimensões da atividade inflamatória e dano cumulativo em pacientes com miopatias, incluindo: testes manuais e de observação da força muscular, eletromiografia e

diagnóstico por imagem (Tabela 32.5). A medida da força muscular manual baseada na escala do *Medical Research Council – War Memorandum* é o método clínico mais comumente utilizado em ensaios terapêuticos. A medida da força muscular pelo método manual é mais adequada quando utiliza o índice de diversos grupos musculares, contudo, é limitada pela cooperação em pacientes pediátricos. Há também testes funcionais em desenvolvimento, baseados na observação do desempenho em atividades, como o *Myositis Functional Index* para adultos e o *Childhood Myositis Assessment Scale* para crianças, que têm potencialmente grande utilidade na prática.

A avaliação individualizada da atividade e dano poderá ser útil na prática diária para decisão terapêutica, para adequar o tratamento e acompanhar o curso da doença assim como em ensaios clínicos.

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

São inúmeras as doenças que resultam em sintomas músculo-esqueléticos, ou mesmo, fadiga muscular. Entre essas, há também um grupo de doenças raras, as miopatias metabólicas. Até o presente, foram identificadas 11 doenças causadas por defeitos na síntese do glicogênio, glicogenólise ou glicólise. São comumente referidas como doenças de depósito de glicogênio e têm como consequência o acúmulo de glicogênio muscular. Os sintomas se iniciam na infância, com fadiga e intolerância aos exercícios, podendo evoluir na adolescência com câimbras, rabdomiólise e mioglobínúria. Adultos também podem desenvolver sintomas mais tardios acompanhados de fraqueza proximal. O diagnóstico diferencial com as MII pode ser difícil, pois os níveis de CPK são elevados, há alterações eletromiográficas de padrão miopático e, assim, podem preencher os critérios para polimiosite. Portanto, a biópsia com técnicas histoquímicas apropriadas é necessária para fazer o diagnóstico correto. Há também numerosas alterações do metabolismo de ácidos graxos, referidas como doenças de depósito de lipídios e alterações metabólicas mitocondriais causando miopatias. Embora tenham espectro diverso, podem se apresentar com fraqueza muscular progressiva, intolerância ao exercício, rabdomiólise e mioglobínúria. Nas miopatias mitocondriais, há, freqüentemente, outros sintomas neurológicos, oftalmoplegia externa progressiva e doença multissistêmica.

Diversas infecções podem causar sintomas miopáticos e as virais são as mais comuns, principalmente em crianças, como as causadas por



Tabela 32.5. Métodos de Avaliação da Atividade e Dano nas Miopatias Inflamatórias Idiopáticas

Variável	Método	Correlação com Atividade	Correlação com Danos
Avaliação global de atividade	Escala analógico-visual (médico e paciente)	Alta	Baixa
Avaliação subjetiva dos danos	Escala analógico-visual (médico e paciente)	Baixa	Alta
Força muscular	Testes de avaliação manual da força muscular	Alta	Baixa
Avaliação funcional	Questionário de atividades diárias (HAQ, CHAQ)	Alta	Baixa
	Testes de observação de força muscular (p. ex., C-MAS)		
Enzimas musculares	CPK, aldolase, LDH, TGO, TGP, CK-MB	Alta	Normal ou baixa
Inflamação muscular e massa muscular	Ressonância nuclear magnética	Edema muscular nas imagens com seqüência STIR e T2 com supressão de gordura	Atrofia muscular, reposição de gordura em seqüência T1
Massa muscular	Creatina sérica	Normal	Baixa
Atividade cutânea	Microscopia capilar periungueal	Dilatação, tortuosidade dos capilares ou atrofia	
Doença pulmonar	Tomografia computadorizada de alta resolução	Imagem tipo "vidro moído"	Imagens em "favo-de-mel" com lesões alveolares difusas

HAQ – Health Assessment Questionnaire; CHAQ – Childhood Health Assessment Questionnaire (ambos são instrumentos auto-aplicáveis de avaliação funcional em atividades da vida diária); C-MAS – Childhood Myositis Assessment Scale (instrumento observacional de avaliação da força muscular e resistência física em crianças com doenças musculares).

*Influenza* e *Coxsackie*, que se manifestam com fraqueza e mialgia intensa e elevação de CPK, e tem evolução autolimitada. A fraqueza muscular pode ser o sintoma dominante em pacientes infectados pelo HIV, como resultado de caquexia, neuropatia, polimiosite decorrente das alterações imunológicas, toxicidade do zidovudine ou infecções oportunistas, como citomegalovírus, *Mycobacteria*, *Criptococcus*, *Trichinella* ou *Toxoplasma*.

As neoplasias também devem ser consideradas na avaliação de todos os pacientes com sintomas miopáticos, pois as citocinas liberadas por células tumorais e a resposta imune desencadeada poderá causar fadiga, fraqueza muscular e outros sintomas sistêmicos.

Algumas drogas também podem causar sintomas miopáticos por mecanismos diversos, a procainamida e a D-penicilamina causam lesão por mecanismo imunológico, os glicocorticóides causam atrofia das fibras musculares do tipo 2, o álcool causa toxicidade direta, a colchicina e a hidroxicloroquina induzem miopatia vacuolar, a cocaína, anfetaminas e outras drogas ilícitas induzem rhabdomiólise e pro-

duzem isquemia. Todos os agentes hipolipemiantes (estatinas) podem causar rhabdomiólise, por alteração do metabolismo energético muscular e qualquer dos agentes que alterem os níveis de potássio, como tiazídicos, ou de sódio, cálcio, magnésio ou fósforo, podem causar fraqueza, mialgia e câimbras. As neuropatias periféricas podem ser diferenciadas pelo acometimento distal, distribuição assimétrica, reflexos tendinosos anormais e alterações sensoriais.

Além disso, a miosite pode ser circunscrita a alguns grupos musculares como a miosite focal, a miosite orbitária, a eosinofílica e a granulomatosa. Nesses casos, o diagnóstico por imagem e a histologia são essenciais.

## TRATAMENTO

O tratamento das MII é baseado na experiência e na opinião de especialistas e nos poucos ensaios clínicos controlados disponíveis.

Os corticosteróides são os agentes de primeira linha preconizados para as miopatias inflamatórias.



Embora a sua eficácia não tenha sido testada em estudos controlados com placebo, é pouco provável que venha a ser testada. Há consenso de que melhorem de forma significativa a atividade inflamatória na maioria dos pacientes. Diversos regimes de tratamento foram utilizados, e a maioria com doses altas de prednisona (> 0,5 mg/kg/dia) iniciando-se com doses de 1 a 2 mg/kg/dia. De modo geral, a prednisona é mais eficaz quando introduzida precocemente no curso da doença e a melhora clínica pode ser observada em seis a 12 semanas. Cerca de 90% dos casos respondem ao tratamento, mas apenas 75% atingem a remissão após três anos. Entre os inconvenientes do uso prolongado das doses altas de prednisona estão os efeitos adversos, especialmente a osteonecrose e fraturas vertebrais osteoporóticas. Com a melhor disponibilidade da densitometria óssea e a introdução de terapêutica profilática com bisfosfonatos, há expectativa de progressos nessa área terapêutica.

Pode-se utilizar a infusão intermitente, do tipo *pulso*, de metilprednisolona (15 a 30 mg/kg/dia) nas fases iniciais do tratamento, nas manifestações sistêmicas graves ou quando a absorção estiver comprometida pelo processo inflamatório intestinal. Recomenda-se intervalo de duas a três semanas entre os pulsos, com a associação de prednisona ou prednisolona oral em doses de 0,5 a 1 mg/kg/dia e redução lenta e gradual de acordo com a resposta clínica. Esse regime é utilizado em crianças e resulta em melhora clínica mais rápida das manifestações cutâneas e da fraqueza muscular e em menor tempo de tratamento com esteróides orais.

De acordo com uma revisão sistemática realizada no PubMed, entre os imunossuppressores utilizados na DM e na PM, estão a azatioprina, o metotrexato, a ciclosporina A, a ciclofosfamida e o clorambucil. O metotrexato (10 a 25 mg/m<sup>2</sup>) e a ciclosporina A (2 a 5 mg/kg/dia) são utilizados mais freqüentemente em casos de DM e PM refratários ao tratamento com prednisona, com base na experiência clínica, pois não há estudos controlados. O metotrexato, por via oral ou subcutânea, e a azatioprina (1 a 2 mg/kg/dia), isoladamente ou combinados, mostraram-se eficazes em casos não-responsivos a prednisona. A ciclofosfamida em pulsos mensais de 500 a 750 mg/m<sup>2</sup>/superfície corpórea foi utilizada em casos refratários em estudos abertos com séries pequenas de casos. A imunoglobulina intravenosa foi utilizada em infusões mensais (1 a 2 g/kg/dose) por três a seis meses, com eficácia comprovada em estudo controlado com placebo em adultos.

Estudos controlados com outros agentes biológicos estão em progresso, principalmente com um grupo de agentes anti-TNF (fator de necrose tumoral), o anticorpo monoclonal anti-CD20 (rituximab) e o transplante de células hematopoiéticas autólogas. Estes vêm sendo considerados entre as alternativas terapêuticas em casos graves, resistentes ou não-responsivos ao tratamento imunossupressor, e, sobretudo, nos casos onde o envolvimento sistêmico envolve risco de vida.

É importante considerar as complicações decorrentes de infecções oportunistas pulmonares e digestivas, que se associam, sobretudo, ao uso de corticosteróides em doses altas, linfopenia e hipoproteinemia.

O tratamento de suporte inclui antiinflamatórios não-esteróide para artrite, a hidroxicloroquina para as manifestações cutâneas, medidas de fotoproteção, medidas protetoras gástricas com os antagonistas H<sub>2</sub> e inibidores da bomba de prótons, indicados para prevenção de gastrite e esofagite como efeito adverso do tratamento antiinflamatório e imunossupressor. Há risco de osteopenia e osteoporose decorrentes da imobilidade e da exposição prolongada aos esteróides. Particularmente para crianças com dermatomiosite, recomenda-se a administração profilática de vitamina D (400 U/dia) e cálcio (0,5 a 1 g/dia). O uso de bisfosfonatos deve ser considerado em casos com fratura osteoporótica de coluna ou quando os resultados da densitometria óssea por DEXA for >2,5 DP abaixo do normal.

O tratamento da calcinose na DMJ é um dos maiores desafios. Não há nenhum agente terapêutico com eficácia comprovada. Em princípio, a instituição precoce do tratamento antiinflamatório e imunossupressor constitui a melhor estratégia para a prevenção para calcinose. O uso experimental de bloqueadores dos canais de cálcio (diltiazem), probenecid, warfarin, bisfosfonatos e terapêutica anti-TNF foi relatado em alguns pacientes, mas ainda com eficácia não comprovada. A remoção cirúrgica de nódulos calcinóticos ulcerados ou infectados não é curativa.

A fisioterapia para prevenção de seqüelas, principalmente as contraturas articulares e, no caso de fraqueza generalizada, com envolvimento de musculatura respiratória, para a prevenção de broncoaspiração, assim como a atenção às limitações funcionais com as adaptações vocacionais necessárias, de independência e estilo de vida, requerem abordagem psicossocial multidisciplinar.



## CONCLUSÃO

A perspectiva futura na investigação das mio-patias inflamatórias deverá focar os mecanismos etiopatogênicos de acordo com as diversas formas de apresentação e classificação, a validade dos índices de atividade e seqüelas como medidas unificadas de avaliação da resposta clínica em futuros ensaios terapêuticos controlados. O desenvolvimento de instrumentos e índices para dimensionar a atividade sistêmica e dos diversos órgãos envolvidos é essencial para a identificação mais precoce de tratamento imunossupressor.

## BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

1. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (parts 1 and 2). *N Engl J Med* 292:344-347, 403-407, 1975.
2. Brown VE, Pilkington CA, Feldman BM, Davidson JE. An international consensus survey of the diagnostic criteria for juvenile dermatomyositis. *Rheumatology*, 45:990-993, 2006.
3. Christopher-Stine L, Plotz PH. Myositis: an update on pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol*, 16:700-706, 2004.
4. Cordeiro AC, Isenberg DA. Treatment of inflammatory myopathies. *Postgrad Med J*, 82:417-424, 2006.
5. Pilkington C. Clinical assessment in juvenile idiopathic inflammatory myopathies and the development of disease activity and damage tools. *Curr Opin Rheumatol*, 16:673-677, 2004.
6. Pilkington CA, Wedderburn LR. Paediatric idiopathic inflammatory muscle disease. *Recognition and Management. Drugs*, 65:1355-65, 2005.
7. Ramanan AV, Feldman BM. Clinical outcomes in juvenile dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol*, 14:656-62, 2002.
8. Rider LG, Miller FW. Idiopathic inflammatory muscle disease: clinical aspects. *Balliere's Clinical Rheumatology*, 14:37-54, 2000.
9. Rider LG, Targoff IA. Muscle Disease. In: *Textbook of autoimmune diseases*, editado por RG Lahita, N Chiorazzi & WH Reeves. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, pp. 429-74, 2000.
10. Stringer E, Feldman BM. Advances in the treatment of juvenile dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol*, 18:503-506, 2006.
11. Sultan SM. Clinical assessment in adult onset idiopathic inflammatory myopathy. *Curr Opin Rheumatol*, 16:668-672, 2004.
12. Wedderburn LR, Li CKC. Paediatric idiopathic inflammatory muscle disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 18:345-358, 2004.