



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

RACHEL POLO DERTKIGIL

ULTRASSOM PULMONAR NA DERMATOMIOSITE JUVENIL

CAMPINAS

2021

RACHEL POLO DERTKIGIL

ULTRASSOM PULMONAR NA DERMATOMIOSITE JUVENIL

Tese apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Doutora em Ciências.

ORIENTADORA: PROFA. DRA. SIMONE APPENZELLER

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA TESE DEFENDIDA PELA
ALUNA RACHEL POLO DERTKIGIL, E ORIENTADA PELA
PROFA. DRA. SIMONE APPENZELLER.

CAMPINAS

2021

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Ana Paula de Moraes e Oliveira - CRB 8/8985

D448u Dertkigil, Rachel Polo, 1974-
Ultrassom pulmonar na dermatomiosite juvenil / Rachel Polo Dertkigil. –
Campinas, SP : [s.n.], 2021.

Orientador: Simone Appenzeller.
Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de
Ciências Médicas.

1. Ultrassonografia pulmonar. 2. Dermatomiosite. 3. Doença pulmonar
intersticial. 4. Tomografia computadorizada de alta resolução. I. Appenzeller,
Simone, 1974-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências
Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Lung ultrasound in juvenile dermatomyositis

Palavras-chave em inglês:

Lung, Diagnostic imaging

Dermatomyositis

Interstitial lung disease

High resolution computed tomography

Área de concentração: Fisiopatologia Médica

Titulação: Doutora em Ciências

Banca examinadora:

Simone Appenzeller [Orientador]

José Dirceu Ribeiro

Fabiano Reis

Cláudia Saad Magalhães

Adriana Maluf Elias Sallum

Data de defesa: 21-05-2021

Programa de Pós-Graduação: Fisiopatologia Médica

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0002-1489-7977>

Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/5819069569612470>

COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO

RACHEL POLO DERTKIGIL

ORIENTADORA: SIMONE APPENZELLER

MEMBROS TITULARES:

- 1. PROFA. DRA. SIMONE APPENZELLER**
 - 2. PROF. DR. JOSÉ DIRCEU RIBEIRO**
 - 3. PROF. DR. FABIANO REIS**
 - 4. PROFA. DRA. CLÁUDIA SAAD MAGALHÃES**
 - 5. PROFA. DRA. ADRIANA MALUF ELIAS SALLUM**
-

Programa de Pós-Graduação em FISIOPATOLOGIA MÉDICA da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

Data de Defesa: 21/05/2021

Dedicatória

Ao meu marido Sergio, pelo apoio na vida pessoal, incentivo constante na vida profissional e inspiração diária como médico e ser humano excepcional.

Aos meus filhos Daniel, Guilherme e Thiago, por fazerem valer a pena cada passo dado até aqui e por serem meu incentivo para buscar sempre mais.

Aos meus pais Maria Eliza e Alberto, que sempre acreditaram no meu potencial e não mediram esforços para me apoiar. Aos meus irmãos Carolina e Alberto pelo companheirismo e incentivo ao longo da vida.

Agradecimentos

A professora Dra. Simone Appenzeller, por ser uma profissional inspiradora, como pesquisadora, professora e na assistência aos pacientes, agradeço o apoio, os ensinamentos e a paciência.

A todos os profissionais do ambulatório de reumatologia pediátrica pelo apoio e dedicação com nossos pequenos pacientes.

Aos profissionais do departamento e do serviço de radiologia, pelo apoio, disposição e acolhimento dos pacientes na realização dos exames.

Aos pacientes e seus familiares, motivo do nosso estudo, pela disposição em participar.

Epígrafe

“Renda-se, como eu me rendi. Mergulhe no que você não conhece, como eu mergulhei. Não se preocupe em entender, viver ultrapassa qualquer entendimento.”

Clarice Lispector

“Os que se encantam com a prática sem a ciência são como os timoneiros que entram no navio sem timão nem bússola, nunca tendo certeza do seu destino.”

Leonardo da Vinci

RESUMO

Introdução: Dermatomiosite juvenil é uma doença autoimune que afeta múltiplos órgãos, sendo a doença pulmonar intersticial uma complicação comum. A tomografia de tórax de alta resolução (TCAR) é ainda considerada como o padrão ouro para o diagnóstico e seguimento da doença pulmonar intersticial, no entanto, o aumento da utilização do ultrassom pulmonar pode ter um papel importante no futuro.

Objetivos: O objetivo do nosso estudo foi determinar o valor do ultrassom pulmonar no diagnóstico e progressão da doença pulmonar intersticial em pacientes com dermatomiosite juvenil.

Métodos: Vinte e dois pacientes com dermatomiosite juvenil diagnosticados de acordo com os critérios do Colégio Americano de Reumatologia participaram do estudo (seis do sexo masculino, dezesseis do sexo feminino; idade média: 15, 8 ± 8.8 anos; intervalo: 6 a 29 anos). Todos os pacientes foram submetidos a tomografia computadorizada de tórax de alta resolução seguida de ultrassom pulmonar para detecção de sinal em rabo de cometa (linha B) e irregularidade pleural como fatores preditivos para avaliar a extensão da doença pulmonar intersticial. A avaliação pelo ultrassom pulmonar foi realizada em 06 regiões de cada hemitórax. O escore de Warrick foi utilizado para a avaliação das imagens de tomografia de tórax de alta resolução, que foram analisadas independentemente por dois radiologistas torácicos.

Resultados: Uma correlação positiva significativa foi vista entre os achados do ultrassom pulmonar e a gravidade do envolvimento pulmonar, caracterizado pelo número total de linhas B (coeficiente de correlação de Spearman= 0.80, $p < 0.001$), e o número de áreas positivas - regiões com 3 ou mais linhas B (coeficiente de correlação de Spearman = 0.75, $p < 0.001$). Quando comparados com a tomografia de tórax de alta resolução como padrão ouro, a sensibilidade e a especificidade do ultrassom pulmonar foi 96.4% e 83,3% respectivamente. Adicionalmente o número de linhas B (soma de 35 ou mais linhas B) e o número de áreas positivas de linhas B (sete ou mais regiões com pelo menos 3 linhas B) foram a linha de corte para

discriminar o padrão inflamatório (vidro fosco) daqueles com padrão estrutural (faveolamento e cistos pulmonares).

Conclusão: Nosso estudo mostrou que os achados e quantificação de imagens em “rabos de cometa” no ultrassom pulmonar pode ser útil na avaliação do envolvimento pulmonar em pacientes com dermatomiosite juvenil e pode ser considerado como um exame de triagem inicial para excluir o envolvimento pulmonar, no lugar da rotina com tomografia de tórax de alta resolução em pacientes assintomáticos.

Palavras chaves: doença pulmonar intersticial; dermatomiosite; tomografia computadorizada de alta resolução; ultrassonografia pulmonar.

ABSTRACT

Introduction: Dermatomyositis is a multi organ autoimmune disease which is commonly complicated with interstitial lung disease. Chest high-resolution computed tomography (HRCT) is still considered the diagnostic gold standard for interstitial lung disease and is quantification, however the increasing use of lung ultrasound may play an important role in the future.

Objectives: The aim of our study was to determine the diagnostic value of lung ultrasound in the detection and progression of interstitial pulmonary disease in patients with dermatomyositis.

Methods: Twenty-two subjects with dermatomyositis diagnosed according to the American College of Rheumatology criteria were enrolled (6 males, 16 females; mean age: $15,8 \pm 8.8$ years; range: 6 to 29 years). All subjects underwent high resolution computed tomography followed by transthoracic ultrasound for comet tail sign detection and pleural irregularity in order to predict the degree of interstitial lung disease. The modified transthoracic ultrasound assessment was performed at 06 thoracic regions each side. The Warrick score was calculated according to standard high-resolution chest computed tomography images that were evaluated independently from each other by two thoracic radiologists.

Results: A significantly positive correlation between transthoracic ultrasound and the severity of pulmonary involvement, as seen by the number of B lines (Spearman 's correlation coefficient = 0.80, $p < 0.001$), and the number of positive areas (regions with more than 3 B lines) (Spearman 's correlation coefficient = 0.75, $p < 0.001$) were found. When compared with high-resolution chest computed tomography as the gold standard method, the sensitivity, specificity, of transthoracic ultrasound was 96.4%, 83,3% respectively. Additionally, the number of B lines (sum of 35 or more B lines) and a number of B lines positive areas (7 or more regions with at least 3 B lines) cut of allowed to discriminate the inflammatory pattern (ground glass) to those with structural pattern (honeycomb and pulmonary cysts).

Conclusions: Our study showed that transthoracic ultrasound comet tails scoring system could be useful in the assessment of the pulmonary involvement in patients with dermatomyositis and should be considered as a primary screening exam to exclude lung involvement, rather than routine chest CT scans in asymptomatic patients.

Key Words: Interstitial lung disease; dermatomyositis; high resolution computed tomography; lung ultrasound.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT alanina amino transferase
AST aspartato amino transferase
CK creatinoquinase
DHL desidrogenase láctica
DM dermatomiosite
DMA dermatomiosite amiopática
DMDC dermatomiosite associada a outra doença do conjuntivo
DMJ dermatomiosite juvenil
DMN dermatomiosite associada à neoplasia
DMPI dermatomiosite primária idiopática
DMTC doença mista do tecido conjuntivo
DNA ácido desoxirribonucléico
DPI Doença Pulmonar Intersticial
ENMG eletroneuromiografia
et al e outros
FAN fator anti nuclear
FCM/UNICAMP Faculdade de Medicina da Universidade Estadual de Campinas
HLA antígeno de histocompatibilidade humano
HTLV vírus linfocitotrópico humano
ICAM-1 molécula de adesão intercelular 1
IL interleucina
LES lúpus eritematoso sistêmico
MSA anticorpo miosite específico
MHC-1 molécula de histocompatibilidade da classe 1
PM polimiosite
RNA ácido ribonucléico
RNM ressonância nuclear magnética
CT Tomografia Computadorizada
TCAR tomografia computadorizada de alta resolução
TNF fator de necrose tumoral
US ultrassonografia
VCAM-1 molécula de adesão intervacular 1
VHS velocidade de hemossedimentação

Lista de figuras

Figura 1. TCAR normal. Warrick 0. Retirado da casuística do presente estudo.....	52
Figura 2. TCAR apresentando áreas de vidro fosco anterior e posterior à direita, com espessamento septal anterior a direita. Warrick 5. Retirado da casuística do presente estudo.....	53
Figura 3. TCAR apresentando áreas de vidro fosco anterior e posterior à direita, com espessamento septal anterior a direita. Warrick 5. Retirado da casuística do presente estudo.....	53
Figura 4. Representação esquemática das regiões analisadas pelo US pulmonar.....	54
Figura 5. Exame normal, mostrando linha pleural, linhas A, costela e parede torácica. Retirado da casuística do presente estudo.....	55
Figura 6. Exemplo de exame de US pulmonar com presença de linhas B (linhas verticais ecogênicas a partir da linha pleural). Retirado da casuística do presente estudo.....	57
Figura 7. Região positiva para alteração intersticial ao ultrassom (linhas B, quatro setas juntas) e irregularidade pleural (três setas separadas). Retirado da casuística do presente estudo.....	58

SUMÁRIO

Introdução.....	15
2. Revisão da literatura.....	18
2.1. Definição e critério.....	18
2.2. Epidemiologia	20
2.3. Etiologia	21
2.4. Patogenia	23
2.5. Manifestações clínicas.....	25
2.5.1. Dermatomiosite primaria idiopática.....	25
2.5.2 Dermatomiosite juvenil	28
2.5.3. Dermatomiosite amiopática.....	29
2.5.4. Dermatomiosite associada à doença do tecido conjuntivo	30
2.5.5. Dermatomiosite associada à neoplasia	31
2.6. Diagnóstico diferencial.....	33
2.7. Exames subsidiários.....	34
2.7.1. Enzimas musculares.....	34
2.7.2. Autoanticorpos.....	35
2.7.3. Biópsia muscular.....	37
2.7.4. Ressonância nuclear magnética.....	38
2.7.5. Outros exames.....	38
2.8. Tratamento.....	39
2.9. Prognóstico.....	40
3. Justificativa	49
4. Métodos	50
5. Objetivos	61
6. Resultados.....	62
7. Discussão	75
8. Conclusões	82
9. Referências	83
10. Apêndices.....	95
10.1. Folha de Rosto Plataforma Brasil.....	95
10.2. Termo de assentimento 7-10 anos.....	100
10.3. Termo de assentimento 11-14 anos.....	102
10.4. Termo de assentimento 15-17 anos.....	105
10.5. Termo de consentimento livre esclarecido.....	108

INTRODUÇÃO

A dermatomiosite (DM) caracteriza-se como uma doença do tecido conjuntivo, com associação de miopatia a manifestações cutâneas características. Sua causa permanece desconhecida, sendo ainda considerada uma doença idiopática (Kimball et al., 2000; Koler, Montemarano, 2001). Dentre as etiologias possíveis da DM consideram-se as associações com antígenos de histocompatibilidade, autoimunidade, vírus e drogas.

A DM foi reconhecida como uma entidade clínica independente há mais de cem anos (Jorizzo, 2003) e sua primeira descrição na literatura foi feita por Wagner (1863) apud Kovacs e Kovacs (1998), denominada inicialmente como pseudotriquinose e miosite inflamatória aguda infecciosa. No começo do século XX, a doença mostrou associação à reação do sistema retículo-endotelial, esclerodermia, infecções virais e bacterianas, lúpus eritematoso sistêmico, poliarterite nodosa, tireotoxicose, miastenia grave e doenças vasculares.

Naquela época, a mortalidade era alta atingindo de 50 a 60 % em poucos anos (Kovacs e Kovacs, 1998).

Segundo Jorizzo (2003), a relação entre DM e neoplasias foi estabelecida na década de 1940. De acordo com García Vazquez et al. (1998) e Dourmishev (1999), a possível associação de DM com neoplasia gástrica foi publicada pela primeira vez por Stertz em 1916 e no mesmo ano, Kankaleit descreveu DM associada à neoplasia do pulmão.

Inicialmente a dermatomiosite foi classificada por Bohan e Peter (1975), que dividiu a doença em DM clássica (hoje nomeada DM primária idiopática), DM juvenil, DM associada à neoplasia e DM associada a outra doença do tecido conjuntivo. Posteriormente essa classificação foi revista, em 1996, por Drake et al., que acrescentou a dermatomiosite sem acometimento muscular (DM amiopática ou DM sem miosite).

A DM pode apresentar manifestações cutâneas e sistêmicas concomitantes, sendo as mais comuns lesões em áreas expostas a luz, dor e fraqueza muscular em porções proximais, disfagia e, menos comumente,

alterações em musculatura respiratória, alterações visuais e dores abdominais (Koler, Montemarano, 2001).

Na DM juvenil, as lesões de pele são semelhantes à doença nos adultos, apresentando grande incidência de calcificações cutâneas, que podem ser vistas em até 40% dos casos. Neste grupo, a associação com outras neoplasias é pouco comum (Callen, 2002a).

A síndrome “overlap” é caracterizada quando o paciente apresenta critérios diagnósticos para DM, e simultaneamente para outras doenças do tecido conjuntivo, como por exemplo artrite reumatoide, esclerodermia, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren, poliarterite nodosa ou doença mista do tecido conjuntivo. A síndrome “overlap” aparece mais frequentemente em mulheres do que em homens, na proporção de 9:1. Cerca de 11% a 40% dos pacientes com DM apresentam ao longo da vida alguma associação com outra doença do tecido conjuntivo. (Koler, Montemarano, 2001; Callen, 2002a).

Na DM amiopática, os pacientes apresentam lesões cutâneas patognomônicas, sem apresentar evidência clínica ou laboratorial de comprometimento muscular. Esta forma é vista em 2 a 11 % dos casos de DM. Os sintomas mais frequentes desta forma são: letargia, prurido, fadiga, foto-sensibilidade e artralguas. Em alguns casos, o comprometimento muscular associado a miosite pode aparecer tardiamente (Callen, 2002a).

A DM associada a neoplasias é mais frequente em pacientes mais velhos, geralmente acima dos 45 anos e sua incidência é de cerca de 20 a 25% dos pacientes. Os tumores mais frequentemente associados a esta forma são os de ovário, gástrico e os linfomas (Kimball et al., 2000; Koler, Montemarano, 2001; Callen, 2002a,b).

O diagnóstico é naturalmente pensado através da história e do exame físico, tendo exames subsidiários como as enzimas musculares, como aldolase, desidrogenase láctica (DHL), alanina aminotransferase (ALT), aspartatoaminotransferase (AST) e creatinoquinase (CK), papel confirmatório importante (Callen, 2002a).

Exames auxiliares e de apoio diagnóstico como biópsia muscular, biópsia de pele, eletroneuromiografia, ultrassonografia e ressonância nuclear magnética podem ser úteis no estadiamento e confirmação do envolvimento sistêmico corporal (Koer, Montemarano, 2001; Callen, 2002a).

A droga de eleição para o tratamento inicial da DM é o corticoide.

Aproximadamente 25% dos pacientes com DM apresentam-se refratários ao uso de corticoides sistêmicos e, quando isto ocorre, torna-se necessária a associação de outros imunossupressores como methotrexate, azatioprina, ciclofosfamida, mofetil micofenolato, clorambucil ou ciclosporina. Pacientes que não apresentam boa resposta podem necessitar de pulsos de metilprednisolona combinados a etanercept ou infliximab.

Altas doses de imunoglobulina endovenosa têm mostrado resposta satisfatória em DM recalcitrante (Kimball et al., 2000; Callen, 2002a).

O comprometimento pulmonar além de frequente e progressivo, está relacionado a uma das principais causas de morte desses pacientes, juntamente com a associação a neoplasias (W W Douglas , et al 2001)

A DM é uma doença pouco frequente e relativamente pouco estudada, necessitando de melhor entendimento em relação as suas variações na sua apresentação clínico-laboratorial. Por ter baixa incidência, estudos prospectivos são raros e difíceis de conduzir.

Avaliando-se a literatura nacional, encontramos poucos trabalhos que mostrem o perfil dos doentes em nosso país, existindo, ainda, lacunas a serem preenchidas no tocante à doença. Nosso trabalho teve por objetivo focar em um aspecto importante das alterações associadas a DM, as pneumopatias intersticiais, que estão entre as principais causas relacionadas a mortalidade nestes pacientes. Em especial nos pacientes com DM Juvenil e nas formas de diagnosticar precocemente as pneumopatias intersticiais. Este trabalho ocorreu no período de janeiro de 2017 a janeiro de 2021, e teve o objetivo de comparar dois métodos para o diagnóstico das alterações intersticiais pulmonares, a Tomografia Computadorizada de Alta Resolução (TCAR) e o Ultrassom (US) pulmonar.

REVISÃO DA LITERATURA

DEFINIÇÃO E CRITÉRIO

As miopatias inflamatórias idiopáticas são patologias com características histopatológicas associadas a processos inflamatórios nos músculos estriados. Mais recentemente foi dividido em 6 classes (Mastaglia, Philips, 2002):

- 1) dermatomiosite (juvenil e do adulto),
- 2) polimiosite (mediada por linfócitos T, eosinofílica e granulomatosa),
- 3) síndrome “overlap” (polimiosite, dermatomiosite ou miosite por corpos de inclusão associada a outra doença do tecido conjuntivo),
- 4) miosite associada à neoplasia,
- 5) miosite por corpo de inclusão, e
- 6) outras formas de miopatias raras como variantes focais (miosite orbital, miosite nodular localizada e pseudotumor inflamatório) e variantes difusas (miofasciite macrofágica e miopatia necrotizante com canais capilares).

As alterações cutâneas podem ser encontradas com alguma frequência tanto na DM como na miosite por corpos de inclusão. Na polimiosite eosinofílica podem aparecer lesões no tecido celular subcutâneo semelhantes à celulite e angioedema, sintomas compatíveis com urticária também podem estar presentes. A miosite orbital pode estar associada à miocardite de células gigantes e edema periorbital (Dourmishev et al., 2002).

A DM é uma doença do tecido conjuntivo cuja etiologia ainda permanece desconhecida, com sinais clínicos e laboratoriais associados a miopatia inflamatória com comprometimento predominante dos músculos extensores proximais, alterações de pigmentação em áreas expostas a luz, principalmente em couro cabeludo, região periocular e áreas extensoras, além de telangiectasias periungueais (Adams-Gandhi et al., 1996; Jorizzo, 2003). Em cerca de 10% dos pacientes, as manifestações cutâneas permanecem por muitos anos, sem alterações clínicas ou enzimáticas musculares (Trüeb, 2001).

A classificação da DM/PM foi publicada por Bohan e Peter em 1975, e divide a doença em PM clássica, DM clássica (hoje chamada de DM primária idiopática), DM/PM juvenil, DM/PM associada à neoplasia e DM/PM associada a outra doença do tecido conjuntivo. Definiu também critérios diagnósticos para doença:

- (1) Redução de força muscular proximal e simétrica, com ou sem a presença de disfagia ou alteração funcional da musculatura respiratória;
- (2) Aumento de enzimas musculares séricas, em especial creatinoquinase (CK), podendo estar elevadas as transaminases, da desidrogenase láctica (DHL) e aldolase;
- (3) Eletroneuromiografia com 1) potenciais motores multifásicos de pequena amplitude e curta duração, 2) fibrilações com ondas pontiagudas positivas, e irritabilidade após posicionamento da agulha 3) descargas espontâneas de alta frequência;
- (4) Anatomopatológico de espécime muscular com degeneração e regeneração, necrose e fagocitose, infiltrado mononuclear;
- (5) alterações de pele típicas da DM: pápulas de Gottron, heliotropo, eritema violáceo com áreas de descamação simétrica nos ombros, joelhos, tornozelos, dorso ou tronco.

A DM é classificada como possível quando na presença de 2 dos 5 critérios acima, provável quando há 3 dos 5 critérios, e como diagnóstico definido com a presença de 4 ou mais critérios. A segmentação em critérios diagnósticos ajuda na definição daqueles pacientes que realmente apresentam a doença daqueles com conjunto de sintomas prováveis ou possíveis. (Kovacs, Kovacs, 1998; Mastaglia, Philips, 2002). Drake adicionou DM amiopática em 1996 a classificação de Bohan e Peter (1975).

EPIDEMIOLOGIA

A DM é uma doença relativamente rara, cujos sintomas variados e alguns inespecíficos podem levar os pacientes a serem atendidos por vários especialistas como pediatras, clínicos gerais, reumatologistas, neurologistas, dermatologistas, a depender de qual sintoma abre a doença ou qual incomoda mais em determinado momento (Drake et al., 1996; Trüeb, 2001; Jorizzo, 2002).

Sua incidência situa-se entre 2 e 7 casos novos por milhão de habitantes a cada ano (Jorizzo, 2003; Callen, 2004) e sua prevalência de 10 a 60 casos a cada milhão de habitantes/ano a depender da população estudada (Kovacs, Kovacs, 1998).

Apresenta dois picos etários de maior incidência: um na infância entre 5 e 14 anos (Koler, Montemarano, 2001) e outro na idade adulta, entre os 45 e 65 anos (Adams-Gandhi, et al., 1996; Pellissier et al., 2002). A idade média do diagnóstico da doença geralmente situa-se ao redor dos 40 anos e, quando associada à malignidade, apresenta uma faixa etária mais velha, perto dos 55 anos. A DM juvenil apresenta incidência em torno de 1 a 3,2 casos novos por milhão de crianças/ano (Kovacs, Kovacs, 1998; Koler, Montemarano, 2001). A DM é excepcionalmente diagnosticada em recém-nascidos (Kovacs, Kovacs, 1998; Pellissier et al., 2002). Segundo Mastaglia e Philips (2002), a DM apresenta aumento discreto e progressivo com a idade.

A DM amiopática aparece em cerca de 10% dos casos de DM e é mais comum nos adultos do que em crianças (Drake et al., 1996).

A DM/PM associada à doença do conjuntivo tem apresentado maior frequência em mulheres jovens e em indivíduos afro-americanos. (Kovacs, Kovacs, 1998).

Diversos trabalhos demonstram predileção maior de casos de DM em mulheres que homens, com proporção de 2:1 (F: M) e aumento dessas proporções em DM/PM associada à doença do conjuntivo para 9:1 (F:M) (Trüeb, 2001; Pellissier et al., 2002; Callen, 2004). Já na DM/PM associada a malignidade e na DM juvenil, a relação de casos entre homens e mulheres é a mesma (Jorizzo, 2003).

As lesões de pele e subcutâneo nas miosites inflamatórias aparecem em cerca de 30 a 40% dos pacientes adultos e em cerca de 95% das crianças (Kovacs, Kovacs, 1998). Estes números são estimativas a partir de amostras de trabalhos prévios, pois a incidência e prevalência da DM são de difícil acesso, devido à raridade da doença e a dificuldade de se aplicar corretamente os critérios diagnósticos.

ETIOLOGIA

Considera-se como fato, hoje, que a etiologia da DM está amplamente relacionada a autoimunidade e a fatores genéticos. Características usuais dos antígenos de histocompatibilidade foram demonstrados, estando associados à DM, tais como: HLA-B8, HLA-DR3 e HLA-B14.

A DM droga-induzida tem sido associada aos antígenos de histocompatibilidade HLA-B35, HLA-B18 e HLA-DR4 (Adams-Gandhi et al., 1996). A DM juvenil foi classicamente associada a HLA-B8 e HLA-DR3 (Shamim et al., 2000; Jorizzo, 2003, Pellisier et al., 2002). Pacientes apresentando anticorpos anti-Jo-1 na circulação apresentam mais frequentemente associação com HLA DR53 e presença de anticorpos anti Mi2 com HLA, DR7 e DRw53. Pacientes adultos com síndrome “overlap” apresentam associação com HLA B14, B40 (Jorizzo, 2003), B7 e DRB1*0101 (Shamim et al., 2000). Atualmente a DM tem sido tão fortemente associada ao HLA que Medsger e Oddis (1995),

sugeriram que a DM fosse subclassificada, dividindo-a entre os dois maiores subgrupos imunogenéticos: aqueles com HLA DRw52 (que apresentam miosite mais importante e com pior prognóstico) e indivíduos com HLA DRw53 (apresentando miosite menos exuberante e com melhor prognóstico). A DM familiar é uma forma rara, com poucos casos descritos, em especial de DM juvenil (Davies et al., 2001).

Infecções virais tem sido propostas como possíveis causas precipitantes da DM, o vírus influenza tipo A, vírus da hepatite tipo B e Coxsackie, havendo relatos de associação a protozoários como o *Toxoplasma gondii* (Kovacs, Kovacs, 1998).

Algumas evidências em favor da etiologia viral incluem a variação sazonal da doença, provavelmente devido ao envolvimento de infecções recorrentes, a exposição à radiação ultravioleta e fatores virais iniciando ou reativando doença prévia (Mastaglia, Philips, 2002). Relatos de miosite ocorrendo em pacientes pós infecção por Echovírus, Coxsackie vírus tipo 9 e HIV (Cherin et al., 1995; Jorizzo, 2003). Apesar dos diversos trabalhos tentando relacionar a presença viral a ativação ou reativação da doença, trabalho publicado pela equipe de Pachman et al. (1995) não demonstrou RNA viral ou DNA bacteriano na musculatura de crianças diagnosticadas com DM recente, ativa e sem tratamento.

Relatos clínicos têm sugerido que não apenas as lesões de pele, mas também alterações musculares podem piorar com aumento da exposição solar (Okada et al., 2003).

Entretanto, testes com exposição controlada a luz não reproduzem as lesões cutâneas espontâneas da DM e a frequência de luz desencadeadora de manifestações clínicas não é conhecida (Callen, 2000). Segundo Hengstman et al. (2000), um dos espectros mais prováveis relacionados a DM é a radiação ultravioleta B.

O uso de algumas drogas tem sido considerado como fator precipitante da doença como a D-penicilamina, hidroxiuréia, antiinflamatórios não hormonais e drogas anti-lipídicas (Jorizzo, 2003). Há suspeitas potenciais de associação entre DM e implantes de silicone (Haupt, Sontheiner, 1994; Hanke et al., 1996).

Alguns autores creditam que a DM resulte de um processo que é mediado por alterações imunológicas desencadeadas por fatores diversos que incluem malignidade, agentes infecciosos ou drogas, podendo atuar isoladamente ou em conjunto, em indivíduos geneticamente predispostos (Shamim et al., 2000).

Outras doenças autoimunes podem estar associadas a DM como vitiligo, dermatite herpetiforme, lúpus eritematoso sistêmico, tireoidite de Hashimoto, diabetes melito tipo I, doença de Graves, cirrose biliar primária e miastenia gravis demonstram o potencial envolvimento ou sua origem autoimune (Jorizzo, 2003).

PATOGENIA

A evolução da DM está relacionada a microvasculopatia mediada por complemento, apresentando na junção dermoepidérmica e demais vasos na derme aumento de depósitos de complexos de ataque às membranas C5b-9. Esses complexos de ataque às membranas também podem ser encontrados na vasculopatia muscular tanto na DM do adulto como na DM juvenil.

Na DM juvenil, temos notadamente processo inflamatório e trombose nos vasos com maior intensidade do que na DM do adulto, sendo a isquemia a maior causadora de lesão muscular (Targoff, 1993; Kovacs, Kovacs, 1998).

A base da microangiopatia intramuscular está ligada ao mecanismo humoral com presença de células B e CD4+, depositados marginalmente aos vasos, depósitos de complemento e/ou imunoglobulinas na microvasculatura, com apresentação distinta da polimiosite que apresenta células T citotóxicas CD8 positivas para auto-antígeno muscular específico não identificado (Trüeb, 2001). Os fatores associados à imunidade humoral são vitais na patogênese das miosites inflamatórias idiopáticas, compreendendo autoanticorpos dirigidos contra mioglobinas e miosinas da musculatura esquelética (Kovacs, Kovacs, 1998), além de anticorpos miosite-específicos contra tRNA sintetase, não sintetase, antígenos citoplasmáticos e antígenos nucleares. Faz-se então o ambiente propício para um ataque aos vasos musculares, cutâneo e demais órgãos, como pulmão e tubo digestivo. Complexos C5b-9 podem ser observados

nas paredes das arteríolas intramusculares causando micro-trombos e infartos à distância. Tais observações sugerem que as anormalidades na microvasculatura muscular são realmente mediadas por complemento e que a via do complemento é ativada por anticorpos patogênicos, dirigidos contra antígenos vasculares ou contra depósitos de imunocomplexos circulantes. Sendo assim, considera-se que alterações capilares antecedem as musculares, sendo que o endotélio capilar apresenta papel importante na resposta autoimune. (Pellissier et al., 2002).

O infiltrado inflamatório muscular na fase ativa da doença apresenta pequena quantidade de citocinas derivadas de células T, com predomínio de monocinas, como interleucina 1 alfa (IL-1), IL-1 beta e TNF-alfa.

IL-1 alfa identificada em células endoteliais dos capilares demonstra que o insulto vascular primário está no centro da patogênese da DM (Englund et al., 2002). Nyberg et al. (2000), em pacientes com DM e PM crônica e inativa, avaliaram através da imunohistoquímica de peças musculares uma grande positividade de IL-1 alfa em capilares e presença de MHC da classe I em fibras musculares nestes pacientes. A ativação das células do endotélio foi demonstrada com a presença de moléculas de adesão, ICAM-1 e VCAM-1 (Englund et al., 2002; Pellissier et al., 2002). Notou-se relação entre uma redução da função muscular e do aumento de IL-1 alfa e moléculas de adesão expressas em células endoteliais e, também, uma relação entre a queda da função muscular e da progressão da expressão de MHC-1 nas fibras musculares (Englund et al., 2002).

Alguns estudos sugerem que o espectro ultravioleta poderia induzir apoptose e a translocação de auto-antígenos e a consequente exposição de corpos apoptóticos ao sistema imunológico, induzindo respostas mediadas por anticorpos e células T. O mediador natural dessa situação seria o fator de necrose tumoral (TNF alfa) (Werth et al., 2002).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

DERMATOMIOSITE PRIMARIA IDIOPÁTICA (DMPI)

As alterações cutâneas da DM usualmente antecedem à fraqueza muscular característica da doença em aproximadamente 56% dos doentes; enquanto a perda de força muscular antecede as lesões de pele em cerca de 16% dos doentes, e ambos os sinais aparecem ao mesmo tempo em cerca de 28% dos doentes (Adams-Gandhi et al., 1996; Jorizzo, 2003).

As lesões cutâneas distinguem clinicamente a DM da PM e podem ser separadas em patognomônicas, características e compatíveis (Trüeb, 2001). A lesão cutânea clássica apresenta-se como uma mácula eritemato-violácea com distribuição simétrica. Esta lesão pode tornar-se endurecida devido a depósito secundário de mucina. As lesões cutâneas patognomônicas ocorrem em aproximadamente 70% dos doentes e são as pápulas de Gottron, que são pápulas violáceas sobre as articulações interfalangeanas ou metacarpofalangeanas, joelhos ou cotovelos. O sinal de Gottron apresenta-se como eritema violáceo macular ou placa atrófica com as mesmas distribuições (Koler, Montemarano, 2001; Trüeb, 2001). Lesões cutâneas características apresentam-se como telangiectasias periungueais e alterações distróficas nas cutículas (Trüeb, 2001; Jorizzo, 2003), rush ou mácula eritematosa/vinhosa, edema periorbital, também conhecido como heliotropo por ser parecido com a flor heliotropo (Jorizzo, 2003), e máculas eritematosas e poiquilodérmicas distribuídas nos braços, ombros, bordas dos decotes e costas (áreas expostas), conhecidas como sinal do xale. O sinal heliotropo pode ocorrer em 30 a 60% dos doentes, podendo compreender apenas a região palpebral superior e, em negros como edema periorbitário (Kovacs, Kovacs, 1998; Koler, Montemarano, 2001). O eritema periungueal, conhecido como sinal de Keinig segundo Pellissier et al. (2002), e as telangiectasias periungueais são inespecíficas, podendo ocorrer em diversas outras patologias do tecido conjuntivo. A característica diagnóstica mais

importante da erupção cutânea é a poiquilodermia, sendo essa caracterizada por coloração violácea (Jorizzo, 2003). Lesões cutâneas compatíveis incluem a poiquilodermia vascular com atrofia, que é a associação de eritema violáceo circunscrito com telangiectasias, hipo/hiperpigmentação e atrofia superficial, ocorrendo mais frequentemente em áreas expostas a luz e ao Sol, também conhecida como poiquilodermatomiosite, e a calcinose (Trüeb, 2001).

Eritema em áreas de exposição solar ocorre em um terço dos pacientes e fotossensibilidade pode estar associada a ele (Caro, 1989; Kovacs, Kovacs, 1998). O envolvimento do couro cabeludo aparece com frequência e ocorre em até 82% dos pacientes segundo Dourmishev et al. (2002), podendo ser similar a dermatite seborreica e/ou psoríase, enquanto alopecia pode ser vista em alguns pacientes (Drake et al., 1996; Trüeb, 2001; Callen, 2004).

O envolvimento da musculatura se dá com perda de força proximal, em especial do tríceps e do quadríceps (Jorizzo, 2003), de forma simétrica e com envolvimento progressivo durante semanas ou meses. Geralmente a miopatia tem caráter subagudo, podendo ocorrer a forma aguda em alguns casos. Fadiga, disfagia e disfonia são sintomas usuais secundários ao envolvimento da musculatura faríngea e flexora nugal (Kovacs, Kovacs, 1998; Koler, Montemarano, 2001). Dores musculares ocorrem em mais da metade dos pacientes, predominando nas fases agudas da doença; atrofias musculares são mais comuns na PM. Somente uma minoria dos pacientes refere artralgia e as alterações articulares são normalmente não erosivas, sem sinovite e não deformantes (Kovacs, Kovacs, 1998; Jorizzo, 2003).

Disfagia pode estar associada a mau prognóstico, cursando com progressão rápida da doença, segundo Trüeb (2001), e pode ainda estar associada a pneumopatia intersticial segundo Callen (2000), neste caso devendo ser pesquisada presença de esclerodermia (Jorizzo, 2003). Disfagia pode ocorrer entre 15 a 50% dos doentes, podendo ser proximal quando o envolvimento se apresenta na musculatura faríngea ou na musculatura do esofágica proximal. Disfagia distal quando o envolvimento ocorre na musculatura não estriada, sendo mais presente nas síndromes “overlaps” (Callen).

Manifestações respiratórias podem ser complicações diretas de doença muscular como aspiração e hipoventilação (Callen, 2000). Podem ainda representar doença pulmonar intersticial (bronquiolite obliterante, pneumonite intersticial, lesão alveolar difusa) (Dourmishev et al., 2002) ou podem ser secundárias as drogas usadas no tratamento (reações droga-induzidas como pneumonite por hipersensibilidade ao methotrexato e outras infecções) (Callen, 2000; Aguiar et al., 2002). Alguns autores notaram associação com neoplasias, derrames pleurais, hipertensão pulmonar, pneumotórax espontâneo, proteinose alveolar pulmonar (Kovacs, Kovacs, 1998) e fibrose (Adams-Gandhi et al., 1996).

Alterações pulmonares estão presentes em 15 a 60% dos casos e é considerado fator de mau prognóstico (Callen, 2000; Jorizzo, 2003). A DPI é uma das mais graves complicações da DM e, segundo estudo de Ihn et al. (2002), demonstrou-se que o aumento da proteína D do surfactante (SP-D) no sangue pode servir como marcador importante. Ela ocorre sobretudo em pacientes com positividade dos anticorpos anti-sintetases, atingindo de 40 a 60% dos pacientes com DM (Kovacs, Kovacs, 1998).

Alterações cardiovasculares, foram descritas englobando arritmias, anormalidades da condução cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva, derrame, pericardite, tamponamento pericárdico (Kovacs, Kovacs, 1998; Aguiar et al., 2002), miocardite e endomiocardiofibrose (Adams-Gandhi et al., 1996). Segundo Jorizzo (2003), manifestações cardíacas não são frequentes na DM, mas Dourmishev (2002) relata alterações no eletrocardiograma em até 40% dos casos, enquanto Callen (2000) descreve envolvimento cardíaco em 50% dos pacientes, porém poucos pacientes apresentam sinais clínicos.

As alterações gastrointestinais são usuais, e os sintomas mais comuns são a disfagia, o refluxo e dismotilidade esofágica, alterações do peristaltismo e a incontinência retal (Kovacs, Kovacs, 1998), podendo ainda ocorrer perfuração, hemorragia, pseudo-obstrução, pneumatose cística intestinal e doença celíaca (Marie et al., 2001b).

Manifestações visuais incluem edema da conjuntiva, alterações nos músculos extra-oculares, nistagmo, conjuntivite, uveíte, glaucoma e atrofia do nervo óptico. Associações de retinopatias são raras e podem ser vistas na DM

juvenil devido à vasculite (Backhouse et al., 1998; Kovacs, Kovacs, 1998; Aguiar et al., 2002).

Pacientes com DM podem apresentar fatores que predis põem a maiores riscos de infecções. Entre eles estão incluídas alterações do esôfago, alterações da musculatura torácica, presença de calcinose da pele e subcutâneo e uso de imunossupressores. As infecções podem ser causadas por agentes bacterianos, virais e fúngicos, proporcionando grande porcentagem de óbitos (Juarez et al., 2003).

A avaliação inclui exames laboratoriais em pacientes com diagnóstico de DM em relação aos demais sistemas e pode ser direcionada, dependendo dos sintomas, podendo incluir radiografias contrastadas de esôfago, estômago e duodeno, estudo da motilidade esofágica, radiografia do tórax, além provas de função pulmonar e eletrocardiograma, entre outros.

DERMATOMIOSITE JUVENIL (DMJ)

A DMJ é aquela que ocorre em indivíduos abaixo dos 18 anos, sendo a mais comum das miopatias inflamatórias nessa faixa etária (Huber et al., 2001; Jäger et al., 2002; Pachman, 2002). A forma juvenil da DM é diferente da do adulto devido a fatores histopatológicos e clínicos.

As alterações de pele são parecidas, entretanto na DMJ observa-se maior incidência de calcinose, variando de 30 e 70%, enquanto aparece em menos de 10% nos adultos (Kovacs, Kovacs, 1998; Koler, Montemarano, 2001; Callen, 2004). A calcinose pode estar associada à resistência ao tratamento com corticoides.

Vasculites sistêmicas apresentam-se de forma mais frequentes, ocorrendo inflamação e necrose muscular com consequentes calcificações, além de outras alterações secundárias à isquemia (Drake et al., 1996; Trüeb, 2001; Pachman, 2002; Jorizzo, 2003). Vasculites cerebrais podem estar associados a quadros de encefalopatia isquêmica e hipoperfusão cerebral (Ramanan et al., 2001).

Febre e artrite simétrica das grandes e das pequenas articulações são comuns, podendo acontecer contraturas devido a processo inflamatório persistente (Kovacs, Kovacs, 1998).

Manifestações gastrointestinais incluem alteração da motilidade esofágica, gástrica e intestinal, úlcera, infarto, perfuração, hemorragias intestinais (Kovacs, Kovacs, 1998) e colestase (Russo et al., 2001).

A relação entre DM juvenil e malignidade é pequena (Dourmishev et al., 2002). Não se sabe exatamente qual a prevalência de DM amiopática em pacientes pediátricos, para tal é necessária dosagem das enzimas musculares com frequência, e quando alteradas, realiza-se RNM com posterior biópsia de músculo afetado.

DERMATOMIOSITE AMIOPÁTICA (DMA)

Mais recentemente descrita, a dermatomiosite sem miosite foi usada para descrever os doentes com lesões de pele típicas e patognomônicas, porém sem alterações laboratoriais e/ou sintomas que demonstrem comprometimento muscular. Pode ser achada entre 2 e 11% dos casos de DM, segundo Koler e Montemarano (2001). A DMA aparece em qualquer faixa etária, no entanto é mais frequente em adultos e com maior incidência em mulheres (Trüeb, 2001). Esta entidade ainda é controversa, e é considerada como DM improvável usando os critérios de Bohan e Peter (1975).

Manifestações sistêmicas são pouco frequentes, porém a DMA pode apresentar pneumonia intersticial e pneumomediastino, sendo possível a associação com neoplasias (Dourmishev et al., 2002). A incidência de neoplasias associadas a DMA parece ser a mesma da DMPI segundo Jorizzo (2002).

Cerca de 30% dos doentes com DMPI tem o quadro inicial a lesões cutâneas (Jorizzo, 2002). As alterações cutâneas podem preceder as alterações sistêmicas, e ao existir a suspeita delas, introduz-se o tratamento com corticoides, reduzindo o comprometimento muscular (Kovacs, Kovacs, 1998).

Os exames usuais na avaliação incluem dosagens laboratoriais das enzimas musculares, a eletroneuromiografia e a biópsia muscular. (Kovacs, Kovacs, 1998). Há casos em que os exames acima apresentam-se normais, mas apresentam alterações musculares na ressonância magnética e na espectroscopia por ressonância magnética, exames úteis para diagnóstico ultra precoce de lesões musculares, considerados como DM hipomiopática (Dourmishev et al., 2002). A ultrassonografia muscular pode apresentar hiperecogenicidade e a RNM mostrar alto sinal na sequência T2 em pacientes com biópsia muscular prévia normal, além de sinais inflamatórios em musculatura para-espinal lombar (Stonecipher et al., 1994).

DERMATOMIOSITE ASSOCIADA À DOENÇA DO TECIDO CONJUNTIVO (DMDC)

DM em associações a outras doenças do tecido conjuntivo (síndrome “overlap”), gira em torno de 11 e 40% dos casos de DM. Apresenta maior frequência em mulheres, com cerca de 9 casos em mulheres para cada caso masculino segundo Kovacs e Kovacs (1998), e cerca de 3 casos em mulheres para cada caso masculino segundo Dourmishev et al. (2002).

Mialgia e perda de força muscular são sintomas usuais em grande parte das doenças que envolvem o tecido conjuntivo e podem ser confundidas com algum tipo de miopatia inflamatória da DM/PM. A adequada diferenciação diagnóstica envolve alterações laboratoriais características de miosite (Kovacs, Kovacs, 1998).

Diversas patologias do tecido conjuntivo estão associadas à DM, entre elas estão a doença mista, o lúpus eritematoso sistêmico, esclerodermia, artrite reumatóide, síndrome de Sjögren e poliarterite nodosa. Para o diagnóstico faz-se necessário preencher os critérios diagnósticos para ambas as doenças separadamente (Bohan, Peter, 1975; Kovacs, Kovacs, 1998). A maior parte dos doentes que são diagnosticados com síndrome “overlap” apresentam esclerodermia e DM (Trüeb, 2001).

A biópsia muscular nos pacientes com síndrome overlap é semelhante à dos pacientes com PM/DM, mas podem ser notadas mínimas alterações como o aumento do tecido conjuntivo intersticial, agrupamento localizado de linfócitos, formações de microcistos, degenerações sarcoplasmáticas e atrofia perifascicular (Kovacs, Kovacs, 1998).

Na doença mista do tecido conjuntivo, a miosite normalmente é pouco exuberante, embora sintomas mais graves possam ocorrer. Alguns estudos demonstraram que pacientes com síndrome “overlap” tendem a responder melhor ao tratamento com corticoides do que pacientes diagnosticados com miosite inflamatória clássica (Koler, Montemarano, 2001).

DERMATOMIOSITE ASSOCIADA À NEOPLASIA (DMN)

Os sintomas e exames histopatológicos desta forma são semelhantes aos da DMPI (Kovacs, Kovacs, 1998). Segundo Cherin et al. (1995) e García Vazquez et al. (1998), podem ter manifestações de pele mais precocemente e de forma mais intensa, por vezes, com necrose. Nesta forma o comprometimento muscular pode aparecer mais tardiamente, porém com gravidade que tende a ser progressiva e resistente ao uso de corticoides.

Alguns autores têm considerado a DM associada à neoplasia como entidade diferente devido às manifestações clínicas, idade, frequência de auto-anticorpos e prognóstico da doença (Mastaglia, Philips, 2002). Esta forma é descrita de 10% a mais de 50% dos casos, dependendo dos autores (Jorizzo, 2003). A DM apresenta relação mais frequente com neoplasias (15%) que na PM isolada (9%) (Airio et al., 1995; Trüeb, 2001; Callen, 2002b), sendo mais frequente em adultos.

Embora o risco de malignidade seja maior em idosos e não necessitar das alterações relacionadas a miosite, há probabilidade maior de doentes com DM/PM maiores de 45 anos de idade manifestarem alguma neoplasia (Kovacs, Kovacs, 1998; Leandro, Isenberg, 2001; Callen, 2002a), sendo muito mais frequente em adultos acima dos 60 anos (Callen, 2004).

A DMA parece ter maior associação com carcinomas (Jorizzo, 2003) e a intensidade da miopatia inflamatória parece não estar associada à presença ou desenvolvimento de malignidade (Mastaglia, Philips, 2002). Entre as neoplasias mais frequentemente relacionadas à DM estão o câncer de ovário nas mulheres (Kovacs, Kovacs, 1998; Nakanishi et al., 1999; Yazici, Kagen, 2000; Hagman et al., 2001; Callen, 2002b) de estômago e linfoma nos homens (Kovacs, Kovacs, 1998), além de outros como mama e pulmão (Jorizzo, 2003), neoplasias esofágicas (Tanabe et al., 2001), pancreáticas, colo-retais, linfoma não Hodgkin (Mastaglia, Philips, 2002), câncer de testículo, próstata (Callen, 2000; Joseph et al., 2002), pênis (Lalla et al., 2001), melanoma, timoma, neoplasias uterinas, sarcoma de Kaposi, leucemia, meningioma, neoplasias do trato genito-urinário e renais (Adams-Gandhi et al., 1996; Mallon et al., 1999; Talanin et al., 1999; Federman et al., 2000; Rankin, Herman, 2002) e mieloma (Borgia et al., 2001). Os carcinomas são mais frequentemente presentes do que os sarcomas e doenças linfoproliferativas malignas (Trüeb, 2001).

O aparecimento neoplásico pode anteceder dermatomiosite (40%), pode aparecer posteriormente a ela (34%) ou ambas podem ter seu diagnóstico simultâneo (26%) (Adams-Gandhi et al., 1996; Kovacs, Kovacs, 1998; Mastaglia, Philips, 2002; Callen, 2000). As alterações inflamatórias musculares podem melhorar conforme o curso do tratamento das neoplasias (curso paraneoplásico) ou pode seguir um curso independente do tratamento da malignidade (Callen, 2000).

Todos os doentes suspeitos de DM devem ser investigados para neoplasias, mesmo que esta associação seja uma questão controversa (Kovacs, Kovacs, 1998; Yazici, Kagen, 2000; Callen, 2000).

Os prognósticos da DM são muito afetados pelas associações com as neoplasias, pois esta aumenta a mortalidade (Gallais et al., 1996) e a morbidade da doença (Basset-Seguin et al., 1990).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Pacientes suspeitos de DM devem ter avaliação quanto a anamnese clínica, exames físicos e laboratoriais, eletroneuromiografia e biópsia muscular. As enzimas musculares (AST, ALT, CK, DHL e aldolase) devem ser dosadas, havendo casos que apenas uma enzima encontra-se alterada (Kovacs, Kovacs, 1998), sendo a mais frequentemente alterada o aumento da CK e aldolase (Jorizzo, 2003).

Os principais diagnósticos diferenciais da DM incluem outras patologias com alterações de pele como lúpus eritematoso sistêmico (LES), linfoma cutâneo (Jorizzo, 2003), dermatite de contato, psoríase, dermatite seborreica, dermatite atópica (Callen, 2000). As alterações de pele dos dedos no LES são interarticulares, diferentemente da DM (pápulas de Gottron), que tendem a ser imediatamente acima das principais articulações, enquanto a miosite no LES tende a ser menos importante que na DM (Kovacs, Kovacs, 1998).

Drogas podem desencadear a DM, sendo sido descritas anti-inflamatórios não esteroides (ácido niflumico, diclofenaco e fenilbutazona), a penicilamina, practolol, hidroxiuréia, provastatina (Kovacs, Kovacs, 1998), corticoides, álcool, zidovudina (Jorizzo, 2003), clofibrato, ipeca, antimaláricos (Trüeb, 2001), antimicrobianos, vacinas, drogas hipo-lipidêmicas (Dourmishev et al., 2002) e triptofano (Adams-Gandhi et al., 1996). Nestes casos, a DM tende a começar alguns meses após o início do uso do medicamento, exceção a penicilamina, que pode aparecer após 5 a 11 anos de tratamento. Usualmente apresenta boa resposta aos corticoides, enquanto a retirada da droga que provocou o disparo da doença pode não necessariamente reverter os sintomas.

Otras infecções podem mimetizar a DM (esquistossomose, toxoplasmose, tripanossomíase, stafilococcia) (Bohan, Peter, 1975), condições endócrinas (hipertireoidismo, hipotireoidismo e doença de Cushing), neurológicas (miastenia gravis e síndrome de Guillain-Barre), metabólicas (hipocalcemia, hipocalemia e hipofosfatemia) (Kovacs, Kovacs, 1998), além de miosite após infecção por influenza ou rubéola, pós-vacinação para rubéola,

ênbolo ateromatoso e trombo embolização por carcinomas associados a necrose muscular (Bohan, Peter, 1975).

EXAMES SUBSIDIÁRIOS

ENZIMAS MUSCULARES

As enzimas musculares elevam-se quando ocorre lesão muscular, e as mais importantes são: creatinoquinase (CK), alaninoaminotransferase (ALT), aspartatoaminotransferase (AST), dehidrogenase láctica (DHL) e aldolase. Segundo Bohan e Peter (1975), Caro (1989) e Adams-Gandhi et al. (1996), a enzima CK é a enzima com maior sensibilidade para diagnóstico de DM. A CK é encontrada em vários órgãos, sendo a CK-MM o subtipo mais específico da musculatura esquelética. A CK-MB, usualmente aumentada nas injúrias da musculatura cardíaca, pode estar aumentada em cerca de 20% dos pacientes com alteração crônica da musculatura esquelética (Adams-Gandhi et al., 1996). A CK pode aumentar após exercícios físicos intensos ou qualquer tipo de trauma muscular, portanto não é uma enzima com alta especificidade para miosites. Ainda assim é a enzima mais usada para monitorar o curso clínico, pois seus valores mudam dependendo da amplitude da lesão muscular. Ela pode ser normal no início ou após grandes extensões de atrofia muscular, podendo permanecer inalterada durante todo tempo em alguns pacientes com DM (Kovacs, Kovacs, 1998; Mastaglia, Philips, 2002).

Noventa e cinco por cento dos casos apresentam níveis elevados de CK em alguma fase da vida após o diagnóstico e, em casos de CK normal, a creatina urinária pode estar elevada. Outra proteína associada à lesão muscular é a mioglobina e sua presença na urina pode ser causa de insuficiência renal aguda (mioglobinúria) (Jorizzo, 2003).

A aldolase é enzima associada a glicólise e o DHL converte lactato em piruvato. As aminotransferases AST e ALT são pouco sensíveis no diagnóstico da miosite ou no monitoramento da resposta ao tratamento. Embora possa haver casos de aminotransferases alteradas onde a CK está normal. A enzima

anidrase carbônica III é encontrada em músculos esqueléticos e não existe no miocárdio, sendo mais específica para miosites que as transaminases e DHL, porém é pouco utilizada (Kovacs, Kovacs, 1998).

Segundo Bohan e Peter (1975), a elevação das enzimas sarcoplasmáticas (CK, aldolase, transaminases e DHL) são importantes para diagnóstico e para monitorar a atividade da DM. Doenças neurônio-motores, a distrofia muscular de Duchenne e outras distrofias, alterações metabólicas e endócrinas, além de infecções podem apresentar elevação dessas enzimas.

AUTOANTICORPOS

A presença de autoanticorpos é mediada por antígenos e influenciada pelos genes HLA. Infecções virais têm sido consideradas como fatores de disparo (Targoff, 1993).

Os autoanticorpos envolvidos na DM/PM podem ser específicos e não específicos para diagnóstico de miosite. Dentre os não específicos, o FAN está positivo na maior parte dos pacientes (Drake et al., 1996; Kovacs, Kovacs, 1998). Segundo Jorizzo (2002), a incidência da presença do FAN é de cerca de 95% em pacientes com DM, com baixos títulos. Quando a DM apresenta associação a outras doenças do tecido conjuntivo, estes títulos geralmente são mais altos (>1:160) (Kovacs, Kovacs, 1998).

Segundo Bohan e Peter (1975), este exame é usualmente negativo na DM, exceto quando associada à síndrome “overlap”. Isto ocorreu porque em 1975 o FAN era realizado através de técnica com fígado de camundongo e, mais recentemente, a técnica com células Hep-2, que apresenta maior sensibilidade, tem sido utilizada.

Anticorpos anti-PM-Scl, anti-RNP e anti-Ku estão associados à miosite nas síndromes “overlap”. O anti-RNP positiva na doença mista do tecido conjuntivo e no LES quando relacionados à DM/PM. O anticorpo anti-PM-Scl apresenta-se positivo quando a esclerodermia está associada com DM/PM. Anticorpos anti-Ku podem acompanhar síndromes “overlap” com miosite associada à esclerodermia ou LES (Drake et al., 1996; Kovacs, Kovacs, 1998).

Anticorpos miosite específicos (MSAs) podem ser encontrados em cerca de 30% dos doentes com DM/PM segundo Kovacs e Kovacs (1998), com frequência maior nos casos sem associação à malignidade. Estes anticorpos direcionados a proteínas citoplasmáticas e aos RNAs envolvidos na síntese proteica. É raro uma pessoa expressar mais que um tipo de MSA (Targoff, 1993) e usualmente antecedem o aparecimento do comprometimento muscular, correlacionando-se com atividade da doença e, normalmente, sumindo após sua remissão (Kovacs, Kovacs, 1998).

Pacientes com PM/DM associada à artrite simétrica sem erosão, fenômeno de Raynaud, pneumopatia intersticial, anticorpos anti-sintetases, febre de origem indeterminada são considerados portadores da síndrome anti-sintetase. Estes pacientes apresentam comprometimento muscular agudo e grave, com frequente associação com HLA-DRw52 e HLA-DR3 (Dourmishev, 2002). Anticorpos anti-Jo-1 são considerados preditivos para DPI, embora raramente estejam presentes na DM, sendo mais encontrados na PM (Drake et al., 1996; Callen, 2000). Todos os anticorpos anti-sintetases acima têm associações clínicas parecidas, incluindo a associação com miosite e DPI (Targoff, 2000).

Na DM juvenil, o FAN acima de 1:160 ocorre em menor frequência de casos e não se correlacionam com atividade da doença. Na DM amiopática não há aumento na detecção dos anticorpos específicos ou não específicos (Targoff, 2000).

A dosagem de autoanticorpos é solicitada de acordo com a clínica do doente, por exemplo, quando há a suspeita da síndrome “overlap”, solicita-se FAN e antígenos nucleares (SS-A, SS-B, RNP, Sm). Os anticorpos específicos para miosite podem ser reveladores sobre o prognóstico e classificação (Callen, 2000).

BIÓPSIA MUSCULAR

A biópsia muscular deve ser realizada preferencialmente em locais clinicamente afetados, usualmente musculatura proximal como bíceps ou quadríceps (Kovacs, Kovacs, 1998), preferencialmente no músculo tríceps, pois o deltoide tem comprometimento tardio (Jorizzo, 2003). A musculatura acometida apresenta alterações características com atrofia das fibras musculares, em particular as fibras tipo II e atrofia perifascicular. Necrose (microinfartos), hipertrofia e regeneração com o núcleo centralizado no sarcolema da célula muscular podem estar presentes (Pellissier et al., 2002).

Outras alterações podem estar presentes como: vacuolização, variação no tamanho das fibras musculares, infiltrado inflamatório mononuclear mais evidente em regiões perivasculares, aumento de conjuntivo endomísial (Cherin et al., 1995; Kovacs, Kovacs, 1998; Mastaglia, Philips, 2002).

Na DM juvenil, pode-se encontrar vasculite necrotizante e, quando a doença é acompanhada de neoplasia, o exame anatomopatológico mostra processo inflamatório intenso e fagocitose devido à necrose muscular mais agressiva (Bohan, Peter, 1975).

A eletromicroscopia muscular apresenta anormalidades com degeneração focal das miofibrilas, desorganização sarcomeral, ruptura das linhas Z, alteração dos filamentos de actina-miosina, anormalidades mitocondriais e presença de vacúolos autofagocíticos (Bohan, Peter, 1975).

De acordo com Jorizzo (2003), a biópsia muscular tem importância fundamental no diagnóstico de DM, contribuindo na exclusão do diagnóstico das demais miopatias inflamatórias (Adams-Gandhi et al., 1996) podendo ser normal em 10 a 15% dos casos (Bohan, Peter, 1975). Por ser invasivo, alguns médicos demoram em solicitá-lo, atrasando por vezes o diagnóstico da doença.

RESSONÂNCIA NUCLEAR MAGNÉTICA (RNM)

A RNM é um método que possibilita guiar a biópsia muscular ou para localizar áreas de processo inflamatório em casos com enzimas musculares normais. As alterações das miopatias inflamatórias podem apresentar edema subcutâneo, aumento do conteúdo de água muscular secundário a inflamação, depósito de cálcio intramuscular, infiltração gordurosa e atrofia muscular (Kovacs, Kovacs, 1998). As sequências mais sensíveis a edema são as ponderadas em T2 e difusão (Trüeb, 2001).

Em casos com suspeita de DM amiopática, a RNM pode confirmar o diagnóstico (Kovacs, Kovas, 1998), além de revelar áreas de calcinose nos tecidos moles (Jorizzo, 2003). A espectroscopia por ressonância magnética pode detectar envolvimento da musculatura esquelética na DM (Adams-Gandhi et al., 1996). Park et al. (1995) realizaram espectroscopia com fósforo (P-31) por RNM em doentes com DM amiopática e evidenciaram alterações metabólicas somente depois de realizados exercícios físicos, em oposição aos casos de DMPI com alterações na espectroscopia já ao repouso.

OUTROS EXAMES

A avaliação sistêmica dos pacientes deve ser realizada no momento do diagnóstico e pode incluir radiografia de tórax, avaliação da motilidade esofágica, teste de função pulmonar e eletrocardiograma (Callen, 2004).

TRATAMENTO

O tratamento das miopatias inflamatórias usualmente é feito com imunossuppressores e imunomoduladores.

Estudos de metanálise da Cochrane pontuam para o reduzido número de trabalhos com estudos clínicos e randomizados para avaliar a eficácia e a toxicidade dos medicamentos usados (Gordon, 2012). A raridade e heterogeneidade da doença, e pelas escolhas de medidas de desfechos não padronizados.

Os medicamentos mais importantes ainda são os corticosteroides. As doses usadas variam bastante, porém normalmente inicia-se com dose de 1mg/kg/dia. Observa-se resposta importante ao uso de corticosteroides, embora um grupo deles ainda seja refratário. Apesar dos efeitos colaterais de longo prazo, por vezes torna-se necessário introdução de outras drogas, com estratégia de poupar dose e uso dos esteroides (Choy, 2002, Miller, 2013, Aggarwal, 2011).

Os outros agentes imunossuppressores mais usados são o Metotrexato (MTX), Ciclosporina, Azatioprina e o Micofenolato.

Apesar desses tratamentos serem utilizados de forma usual, ainda não há consenso de um tratamento padrão (Gordon, 2012). Esses agentes também podem ser usados em conjunto dos corticosteroides, nos casos mais exuberantes, quando o uso de corticosteroides isoladamente pode não ser suficiente para o controle das alterações musculares.

Alguns estudiosos apontam o Metotrexato como preferido (Dalakas, 2003, Aggarwal, 2011), pois o seu efeito é mais precoce.

A Azatioprina é utilizada como opção preferencial naqueles pacientes com DPI, pois próprio o MTX pode induzir aparecimento da pneumopatia (Miller, 2013), podendo ser útil a longo prazo na redução das doses cumulativas de corticosteroides com melhores resultados funcionais (Bunch, 1981).

Vencovský et al demonstrou que a ciclosporina tem eficácia semelhante ao Metotrexato para tratamento das miopatias inflamatórias (Vencovsky, 2000).

Nos casos refratários aos medicamentos mais usados, pode ser necessário o uso de outras terapias mais novas, algumas ainda com efeitos tóxicos maiores (Miller, 2013, Vleugels, 2013).

A Imunoglobulina tem efeito imunomodulador efetivo nas miopatias inflamatórias em estudo randomizado e controlado, com doses de 2g/kg em regime de uso mensal (Gordon, 2012, Dalakas, 1993, Wang, 2012).

A Ciclofosfamida pode ser utilizada nos casos refratários, ou nos casos de pneumopatia intersticial, sendo indicada como terapia inicial nestes casos (Yamasaki, 2007). Pela toxicidade conhecida tenta-se usar por tempo limitado.

Apesar do uso dos imunossupressores mais tradicionais, ainda há quantidade significativa de pacientes com resistência e refratariedade, e mais recentemente passou-se a usar terapia biológica (Lundberg, 2014). No entanto, essas medicações ainda não encontram recomendação para uso geral, sendo indicados apenas nos casos mais refratários (Shinjo, 2013).

Os estudos com anti-TNF α apresentam resultados contraditórios (Rouster-Stevens, 2014, Muscle, 2011, Park J-K, 2012).

Diversos mecanismos moleculares e únicos podem estar associados a algumas especificidades imunológicas, determinando características clínicas e respostas específicas ao tratamento (Venalis, 2013).

PROGNÓSTICO

Previamente ao tratamento com corticosteroides (prednisona), a mortalidade da DM era muito alta, cerca de 50% em 5 anos. Após sua introdução e dos demais imunossupressores, o índice de mortalidade tem caído significativamente (Jorizzo, 2003).

A demora no diagnóstico e início do tratamento, associação com malignidade, idade mais avançada, febre, doença pulmonar intersticial, disfagia

e leucocitose, constituem indicadores de pior prognóstico. DM associada a outras doenças do tecido conjuntivo apresentam melhor prognóstico quando comparada aos demais tipos de miosite inflamatória. A presença dos autoanticorpos específicos para miosite pode antecipar o prognóstico relacionado à resposta a corticosteroides, sendo aqueles com anti-SRP apresentando pior resposta, aqueles com anti-sintetase apresentando resposta moderada e os com anti-Mi-2, apresentando melhor resposta (Basset-Seguin et al., 1990; Gallais et al., 1996; Chen et al., 2001).

Na DM juvenil, os indicadores para mau prognóstico são tratamento inicial com doses mais baixas de corticosteroides, atraso no início do tratamento, e o comprometimento da musculatura faríngea (Jorizzo, 2003).

Em cerca de 75% dos pacientes com DM, pode ocorrer remissão da doença sem mais necessidade de terapia após 24 a 48 meses do começo do uso de corticoides em doses adequadas (Jorizzo, 2002).

Doença intersticial pulmonar na polimiosite e dermatomiosite

Na PM/DM a doença pulmonar intersticial (DIP) pode ser encontrada em até 75% das tomografias computadorizadas de alta resolução (TCAR). (SOLOMON, FISCHER, 2015). O envolvimento pulmonar na PM/DM pode preceder o acometimento cutâneo ou muscular em até 33% dos casos. A gravidade e extensão da doença muscular e cutânea parecem não ter relação no desenvolvimento da DIP (LAMBLIN et al, 2001). A síndrome anti-sintetase (SAS), um subtipo da PM/DM, apresenta-se com DIP, miosite, artrite, fenômeno de Raynaud (FR), além da presença do anticorpo anti-sintetase (anti-aminoacil RNA transportador). Existem vários anticorpos anti-sintetase, sendo o anti-Jo-1 o mais prevalente. Na vigência da instalação aguda e fulminante de DIP, com áreas extensas de pneumonia intersticial não específica (PINE) e evidência histológica de dano alveolar difuso (DAD), a SAS deve ser considerada. SAS

com manifestações clínicas incompletas podem ocorrer, como no caso de pacientes com DIP e ausência de miosite ou artrite, sendo que níveis séricos normais de CK ou aldolase não excluem o diagnóstico (TSUCHIYA et al, 2015; SOLOMON, FISCHER, 2015).

TERMINOLOGIAS EM TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DO TÓRAX

A tomografia computadorizada (TC) apresenta papel fundamental no diagnóstico e seguimento das patologias respiratórias.

A Sociedade Fleischner propôs uma padronização de termos a serem utilizados na descrição tomográfica do tórax com a finalidade tornar uniforme as descrições e facilitar o encadeamento de raciocínio diagnóstico.

Inicialmente pensada para radiografia do tórax (1984), foi reeditada em 1996 para incluir as alterações vistas na TC.

No Brasil uma comissão de especialistas do Colégio Brasileiro de Radiologia - CBR - e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia – SBPT - publicou em 2010 um conjunto de definições e achados em imagem do tórax das publicações brasileiras (SILVA, 2010). As definições utilizadas são apresentadas a seguir, como foram publicadas:

Vidro fosco:

Na TC, corresponde ao aumento da densidade do parênquima em que permanecem visíveis os contornos dos vasos e brônquios no interior da área acometida por um processo patológico. Este padrão de imagem está associado a espessamento do interstício, preenchimento parcial de espaços aéreos, colapso parcial de alvéolos, aumento do volume sanguíneo capilar ou ainda a uma associação desses mecanismos. Deve ser distinguida de “consolidação”, na qual os vasos não são identificáveis no interior da área de pulmão comprometido. (SILVA, 2010)

Faveolamento

São cistos pulmonares criados pela destruição de espaços aéreos distais, por fibrose do parênquima pulmonar, com desarranjo da arquitetura de ácinos e bronquíolos. Os cistos de faveolamento são revestidos por epitélio bronquiolar metaplásico e representam o estágio terminal de várias doenças pulmonares. Na TCAR, caracteriza-se por múltiplos cistos, em geral de localização subpleural, agrupados em camadas e compartilhando paredes bem definidas de 1-3 mm de espessura. (SILVA, 2010)

Espessamento de septos interlobulares (descritores)

Espessamento dos septos de tecido conjuntivo que separam os lóbulos pulmonares secundários. Caracterizado na radiografia por finas opacidades lineares, também denominadas de linhas B de Kerley. Usualmente encontra-se em íntimo contato com a superfície pleural lateral, junto aos seios costofrênicos, apresentando um ângulo reto em relação à parede. Atualmente os termos "linhas septais" ou "espessamento septal" têm sido preferidos ao invés de linhas de Kerley. Na TCAR, o espessamento dos septos interlobulares é caracterizado pela presença de opacidades lineares que delimitam os lóbulos pulmonares secundários, mais facilmente caracterizável na região subpleural, onde tem aspecto de linhas perpendiculares à superfície pleural. Nas regiões centrais dos pulmões, o espessamento dos septos de lóbulos adjacentes resulta no aspecto de arcadas poligonais. O espessamento septal pode ser secundário à alteração de qualquer um de seus componentes (veias, vasos linfáticos ou tecido conectivo) e é um achado comum a várias alterações pulmonares, embora sua presença seja particularmente destacada nos casos de edema pulmonar e de linfangite carcinomatosa. (SILVA, 2010)

Linhas intralobulares

Caracterizadas na TCAR como imagens lineares finas no interior do lóbulo pulmonar secundário e, quando acentuadas, resultam em um aspecto rendilhado fino. Este achado pode ser encontrado em diversas situações, destacando-se as doenças fibrosantes (por ex.: pneumonia intersticial usual) e aquelas associadas ao padrão de pavimentação em mosaico (por ex.: proteinose alveolar). (SILVA, 2010)

Padrão de pavimentação em mosaico

Superposição de opacidades em vidro fosco, linhas intralobulares e espessamento de septos interlobulares. A interface entre o pulmão normal e o acometido tende a ser bem delimitada nesse padrão de lesão pulmonar. Esse padrão foi inicialmente identificado em pacientes com proteinose alveolar pulmonar, mas também é encontrado em outras doenças pulmonares difusas nas quais os compartimentos intersticial e alveolar estão comprometidos (por ex.: hemorragia pulmonar). O termo em inglês é "*crazy paving*" (SILVA, 2010).

Tomografia de tórax de alta resolução

Na DM a DIP caracteriza-se por alterações de distribuição difusa nos pulmões com subtipos histopatológicos distintos. O exame mais preciso para o diagnóstico de DIP é a biopsia pulmonar, embora a TCAR apresente alta sensibilidade (90-100%) e especificidade (BUSSONE, MOUTHON, 2011). Uma TCAR normal apresenta boa correlação com exame normal histopatológico, de forma que em um acompanhamento de 5 anos, 85% dos pacientes com TCAR normal ao diagnóstico não desenvolveram DIP (BUSSONE, MOUTHON, 2011).

A TCAR é o exame mais usado na avaliação da DIP, sendo hoje considerado o padrão-ouro. É de rápida e simples realização, razoavelmente disponível e de alta resolução, permitindo boa análise do parênquima pulmonar. Como todo exame tomográfico, utiliza radiação ionizante, e a quantidade de radiação depende de muitos fatores, incluindo tamanho do paciente, geração do equipamento que realizou o exame e do protocolo adotado. Gerações de tomógrafos mais antigos podem gerar dose de radiação em torno de 3 mSv (milisieverts), cerca de 100 vezes a dose equivalente de uma radiografia de tórax, enquanto equipamentos mais modernos, com avanços consideráveis na tecnologia de detectores e modulação de tubo atingem menos e 1 mSv, sem perda de qualidade.

A TCAR possibilita a detecção das alterações, extensão e evolução das alterações pulmonares.

Em pacientes com esclerose sistêmica, a extensão da fibrose pulmonar vista na TCAR inicial representou independente preditor relativo a evolução da doença e a resposta ao tratamento (TASHKIN et al, 2006).

Nos pacientes com ES, quantificar proporcionalmente as áreas acometidas no pulmão por faveolamento, atenuação em vidro-fosco e reticulação não parece ser útil, exceto para os poucos que apresentam áreas de vidro-fosco predominantes e ausência de bronquiectasias de tração, com maior chance de resposta ao tratamento com imunossupressores e reversão do quadro inflamatório (WELLS et al, 2014).

Tradicionalmente considera-se as alterações como inflamatórias, sendo elas associadas as alterações de vidro fosco, espessamento dos septos intra e inter-lobulares, e alterações estruturais (já com modificações estruturais anatômicas consideradas como irreversíveis) como faveolamento, cistos, bandas parenquimatosas, bronquiectasias de tração.

Na TCAR, o achado de vidro-fosco pode estar associado à presença de reticulação, sendo indicativo de uma fina fibrose, nestes casos mostrando ser incorreto admitir como sinônimos os termos “alveolite na TCAR” e atenuação em vidro-fosco, por tratar-se de achados distintos (WELLS et al, 2014, WARICK, et al, 1991), embora achados de vidro fosco isolados possam representar

exclusivamente achados inflamatórios relacionados a alveolite. Com a maior disponibilidade do exame de TCAR e sua realização mais precocemente na evolução na doença, não é incomum a dúvida quanto à indicação do tratamento em casos em que o acometimento intersticial pulmonar é muito inicial e as provas de função pulmonar (PFP) demonstram alterações muito discretas ou no limite inferior da normalidade.

Ultrassom pulmonar (US pulmonar)

Até o presente, o US Pulmonar não se apresenta como uma ferramenta amplamente aceita e utilizada para avaliar a doença pulmonar nas intersticiopatias pulmonares. Tem ganhado muito destaque nos últimos 10 anos como uma modalidade de exame rápido, não invasivo e sem uso de radiação com efeito biológico significativo, para diagnóstico e monitoramento de alterações pulmonares e da pleura em diversas doenças do trato respiratório [Davidsen et al., 2017]. O US pulmonar permite diagnóstico visual e dinâmico que pode ser realizado em locais sem preparação prévia, fornecendo informações complementares ao exame físico [Dominguez et al., 2018].

Adicionalmente, o US Pulmonar é uma técnica que não envolve necessidade de sedação e não utiliza qualquer tipo de radiação ionizante, sendo de extrema utilidade sobretudo em crianças, cuja resistência biológica a radiação ionizante é menor pelo próprio ritmo de replicação celular. A utilização isolada de exames tomográficos não representa agravo significativo a risco de malignidade ao longo da vida, mas quando há necessidade de exame repetitivos e sucessivos, a dose cumulativa passa a ser um risco adicional de malignidade pelos efeitos estocásticos e determinísticos no ciclo biológico celular.

Técnica do exame de ultrassom em pulmão normal

O ultrassom utiliza uma fonte de energia sonora não audível aos humanos, para fins diagnósticos, com frequências variando de 1 MHz a 22 MHz. O pulso da onda do ultrassom é gerado por cristais, através do efeito piezoelétrico gerado pelo transdutor, ondas organizadas são geradas, transmitidas, atenuadas e refletidas pelos diversos tecidos. Parte da energia é refletida, parte absorvida e dispersada, e a diferença da impedância acústica dos diversos tecidos altera a força do sinal do ultrassom. Dessa forma, é possível obter informações sobre a localização tridimensional e características acústicas dos tecidos, que são reprocessadas na forma de imagem [Anantham et al., 2010; Neto et al., 2012].

Nos equipamentos de ultrassom, o pós-processamento dos sinais refletidos determina a formação da imagem. Lichenstein et al. (1999) foram os primeiros a defender que o pulmão poderia ser analisado pela interpretação dos artefatos gerados. No entanto, em 2012, Volpicielli et al. publicaram recomendações internacionais para padronização de como executar e interpretar o US pulmonar. Com o modo brilho (modo B), a amplitude da energia é apresentada como pixels de diferentes intensidades, permitindo a criação de imagens bidimensionais e tridimensionais convencionais, enquanto outra opção no processamento dos achados é o modo movimento (modo M), onde a imagem de um objeto é acompanhada ao longo do tempo [Anantham et al., 2010].

No US pulmonar podemos avaliar a parede torácica, o espaço pleural, o diafragma e os pulmões, podendo ser realizado nos planos longitudinal, axial ou oblíquo, com o transdutor colocado perpendicular à pele. Usualmente o transdutor tem o marcador direcionado para a cabeça do paciente e perpendicular às costelas [Koenig, 2011]. Os transdutores de mais alta frequência são uma excelente opção para visualização mais detalhada da pleura e identificação de lesões subpleurais, tendo ainda algumas vantagens nos pacientes pediátricos [Dominguez et al., 2018]. As costelas mineralizadas bloqueiam as ondas do ultrassom e produzindo sombra acústica posterior, que impede a visualização das estruturas imediatamente abaixo delas. Aproximadamente 5 mm abaixo das costelas, observamos uma linha horizontal

branca (hiperecogênica), a linha pleural. O início da realização do US pulmonar está na identificação da linha pleural [Dominguez et al., 2018]. Esta linha resulta do encontro da pleura visceral e da parietal, e sua cintilância é gerada pelo deslizamento que ocorre entre elas (Neto et al., 2012)

O pulmão normal (usualmente preenchido por ar) torna-se não acessível pelo US além da pleura (pelo fenômeno de dispersão da onda no ar), onde a presença de ar desorganiza a propagação organizada das ondas do ultrassom. Este fenômeno gera um artefato de repetição ou reverberação acústica, que pode ser identificado pelo aparecimento de linhas horizontais brancas (hiperecogênicas), que se repetem em intervalos com espaçamento semelhante (como se fosse um efeito de espelhamento), as quais chamamos de linhas A [Neto et al., 2012]. O deslizamento pleural é a chave inicial para começar a interpretar o US pulmonar, que consiste na movimentação cíclica e regular da linha pleural, que acompanha o movimento respiratório [Lichtenstein et al., 2010; Mayo et al., 2009; Anantham et al., 2010]. O deslizamento pleural é visualizado nos pulmões normais e está ausente naquelas doenças que alteram a mobilidade pulmonar: em especial no pneumotórax, na pleurodese, enfisema subcutâneo, dentre outras [Neto et al., 2012; Anantham et al., 2010].

Síndromes intersticiais

A presença de edema pulmonar ou de infiltrado intersticial é caracterizado por espessamento dos septos interlobulares, pela redução da ventilação periférica, levando ao aparecimento das linhas B. Essas linhas B são, na verdade, artefatos verticais únicos ou múltiplos dentro do mesmo espaço intercostal – hiperecogênicos, originados da linha pleural com extensão para as porções mais profundas, cortando verticalmente as linhas A. As linhas B apresentam movimento sincronizado ao ciclo respiratório e a presença constitui diagnóstico de ausência de pneumotórax [Mayo et al., 2009]. Linhas B distando sete milímetros entre si estão associadas a espessamento septal interlobular por congestão venosa, enquanto linhas B separadas por três mm ou menos estão associadas a edema alveolar (achado que corresponde na tomografia computadorizada do vidro fosco) [Bouhemad et al., 2007].

Justificativa

O US pulmonar apresenta-se como ferramenta não invasiva, que não usa qualquer tipo de radiação ionizante ou com efeito biológico significativo, com curva de aprendizado curta, alta disponibilidade pelo custo total de operação, grande mobilidade, podendo ser feito a beira do leito ou no consultório, não necessitando anestesia ou sedação, podendo ser realizado concomitantemente à prova de função pulmonar. Desta maneira, o interesse em seu potencial uso para compreensão das alterações pulmonares estruturais da DM. A utilização do US pulmonar mais intensiva poderia evitar ou minimizar a utilização de exames com radiação ionizante (CT) reduzindo dose cumulativa e retardando a primeira exposição à radiação ionizante, pontos hoje que são objetos de intensa discussão no manejo das doenças crônicas pulmonares.

Métodos

Desenho de estudo

O estudo foi desenhado com amostra de conveniência, com pacientes com diagnóstico de DMJ do ambulatório de reumatologia pediátrica do Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Foram realizados dois estudos:

- com corte transversal, não randomizado e não cego em relação a doença;
- com corte longitudinal, não randomizado e não cego em relação a doença.

Os participantes e/ou seus responsáveis assinaram os termos de consentimento livre e esclarecido antes do início do estudo. O projeto de pesquisa submetido a Plataforma Brasil e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da instituição (CAAE: 50830315.3.0000.5404).

Foram incluídos pacientes com diagnóstico de DMJ seguindo os critérios de Bohan & Peter, reavaliados em 2017 segundo os critérios novos e que tinham indicação clínica para realização de TCAR.

TCAR

A TCAR é considerada como exame dominado “padrão ouro” na avaliação de complicações pulmonares da DMJ e deste modo, utilizamos os exames de TCAR como exames de referência. Os pacientes foram submetidos a tomografias periódicas a cada 12 meses, conforme rotina clínica do serviço. Os exames foram realizados utilizando tomógrafo marca Toshiba Multislice Aquillion 64 canais (atualmente sob a gestão da marca Canon), com espessura de

aquisição de 0,55 milímetros, volumétrica, com 100 mA/s, e voltagem adaptativa de 100 kV a 120 kV no modo automático. As imagens foram reconstruídas com espessura de 1 mm com filtros “soft” e “hard” para as janelas de mediastino e pulmonar. As imagens em *raw data* foram armazenadas para eventuais reconstruções adicionais ou extração de dados brutos que pudessem ser necessários. As TCARs foram analisadas por dois radiologistas com experiência em radiologia torácica, sendo um deles a pesquisadora.

No nosso estudo utilizamos a estratégia PICO: **(Population)** sendo os pacientes com DMJ do ambulatório de reumatologia pediátrica, que realizaram exame de TCAR com intervalo de até um mês do exame de ultrassonografia pulmonar; **(Intervention)** ultrassom pulmonar; **(Control)** para controle dos achados do ultrassom pulmonar foram utilizados os exames de TCAR – considerado padrão ouro; **(Outcome)** provar a eficácia e a correlação do US pulmonar como exame de avaliação pulmonar, comparando com a TCAR, assim como avaliar a sua segurança e tolerabilidade.

As avaliações das TCARs foram realizadas por dois radiologistas com experiência em radiologia torácica, sendo um deles a pesquisadora principal, ambos cegos quanto ao resultado do US pulmonar. Foi utilizado o escore de Warrick (um dos escores tomográficos usado para uniformização da avaliação do dano pulmonar). Os valores totais do escore foram obtidos pela soma das pontuações relativas à gravidade e extensão de cada alteração morfológica composta (Tabela 1). Os valores deste escore varia de zero (ausência destas anormalidades avaliadas – Figura 1) até 30 pontos (exames com alterações estruturais graves nos parâmetros avaliados - Figuras 2 e 3) [Warrick JH, Bhalla M, Schabel SI, Silver RM (1991)].

Alterações intersticiais	Extensão
Vidro fosco	1 a 4 pontos
Irregularidade pleural	2 a 5 pontos

Linhas subpleurais/espessamento septal	3 a 6 pontos
Faveolamento	4 a 7 pontos
Cistos subpleurais	5 a 8 pontos
Escore total	1 a 30 pontos

Tabela1: Escore tomográfico de Warrick [adaptado de *Warrick JH, Bhalla M, Schabel SI, Silver RM (1991)*]

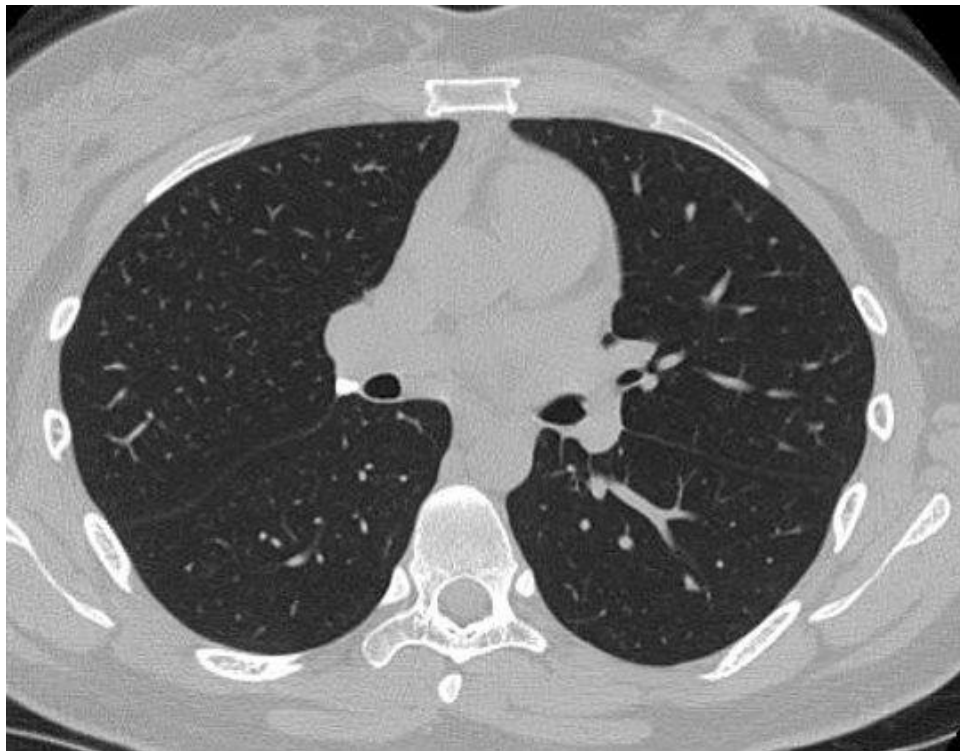


Fig. 1: TCAR normal. Warrick 0. Retirado da casuística do presente estudo.

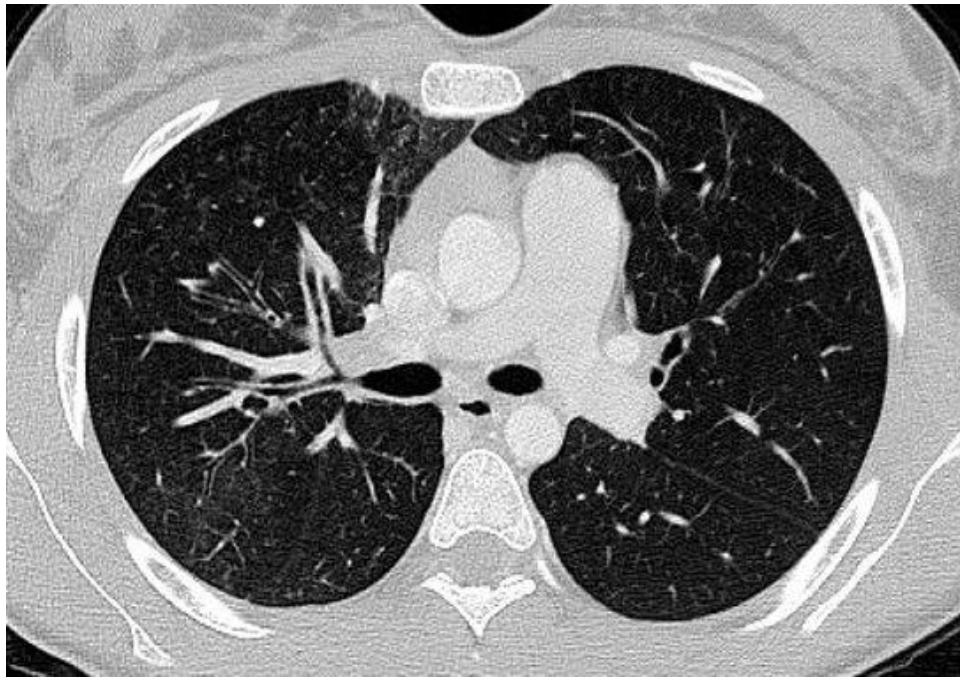


Fig. 2: TCAR apresentando áreas de vidro fosco anterior e posterior a direita, com espessamento septal anterior a direita. Warrick 5. Retirado da casuística do presente estudo

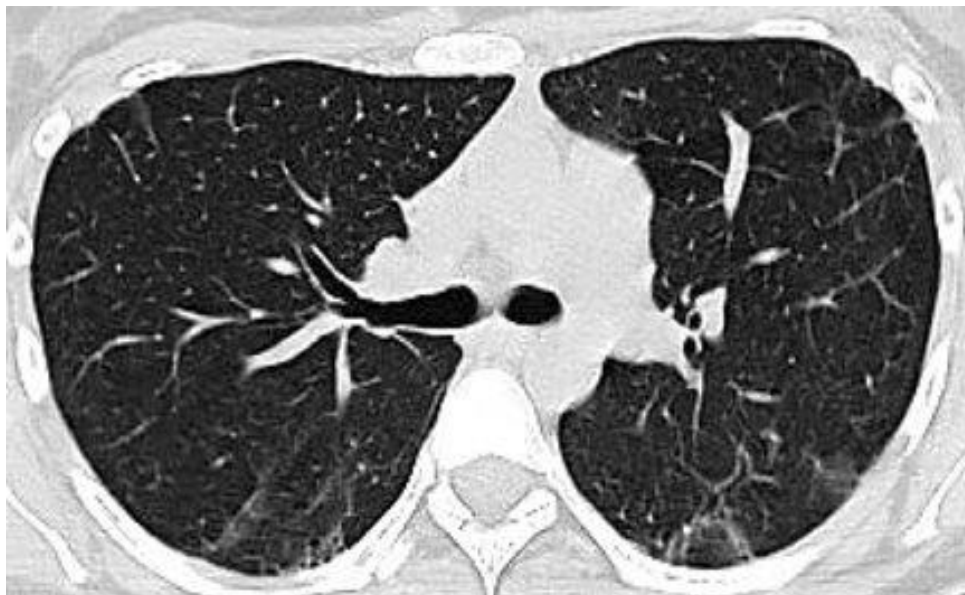


Fig. 3: TCAR apresentando áreas de vidro fosco posterior bilateralmente, com espessamento septal, bronquiectasias a esquerda e focos de faveolamento à direita. Retirado da casuística do presente estudo.

Ultrassonografia pulmonar

O US pulmonar foi realizado pela autora do trabalho, médica com especialização em radiologia e diagnóstico por imagem. Os exames foram reavaliados por um segundo radiologista também com experiência em radiologia torácica e US pulmonar do mesmo serviço, havendo consenso entre os observadores.

Foram utilizadas as regiões usadas pelo consenso internacional de US pulmonar: anterior superior, anterior basal, lateral superior e lateral basal; as zonas delimitadas pelas linhas paraesternal e axilar (anterior e posterior), e concomitantemente, as regiões dorsais posteriores (superior e basal) e as zonas delimitadas pelas linhas paravertebral e paraescapular [Volpicelli et al., 2012; Basile et al., 2015] (Figura 4).

Após a realização do exame os resultados foram avaliados e classificados como: exame normal; região positiva e soma das linhas B de todo exame; e presença de irregularidade pleural.

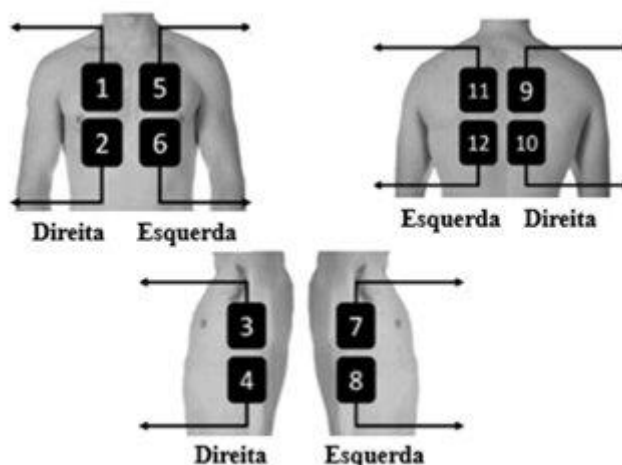


Fig. 4: Representação esquemática das regiões analisadas pelo US pulmonar.

Exame normal:

O exame normal foi caracterizado pelo deslizamento normal da pleura, que apresentou ecogenicidade regular, artefatos usuais caracterizados como linha A e/ou menos de três artefatos de linha B em cada espaço intercostal.

O transdutor foi posicionado longitudinalmente ao tronco, obtendo-se as imagens de arcos costais em cortes transversais, que são caracterizados como imagens hipoecogênicas, ovaladas, com contorno hiperecogênico e sombra acústica posterior. A linha pleural corresponde à linha hiperecogênica horizontal localizada entre os dois arcos costais, correspondendo a zona de contato entre as pleuras parietal e visceral. A parede torácica está acima da linha pleural e abaixo dela o parênquima pulmonar. O pulmão sadio é um meio aerado e por isso as ondas sonoras se dispersam, não havendo formação de imagem relacionado ao parênquima pulmonar. As linhas A são artefatos de reverberação originados pela interface da linha pleural e o pulmão aerado, e indicam a presença de ar abaixo dela e são caracterizadas por linhas hiperecogênicas horizontais e equidistantes. Em algumas patologias, como o pneumotórax, é comum a presença de linhas A e, nesses casos, a linha pleural deve ser bem avaliada, observando-se o deslizamento cíclico das pleuras parietal e visceral. O pulmão normal foi caracterizado através da presença das linhas A com deslizamento pleural presente durante o movimento respiratório no modo B (Figura 5).

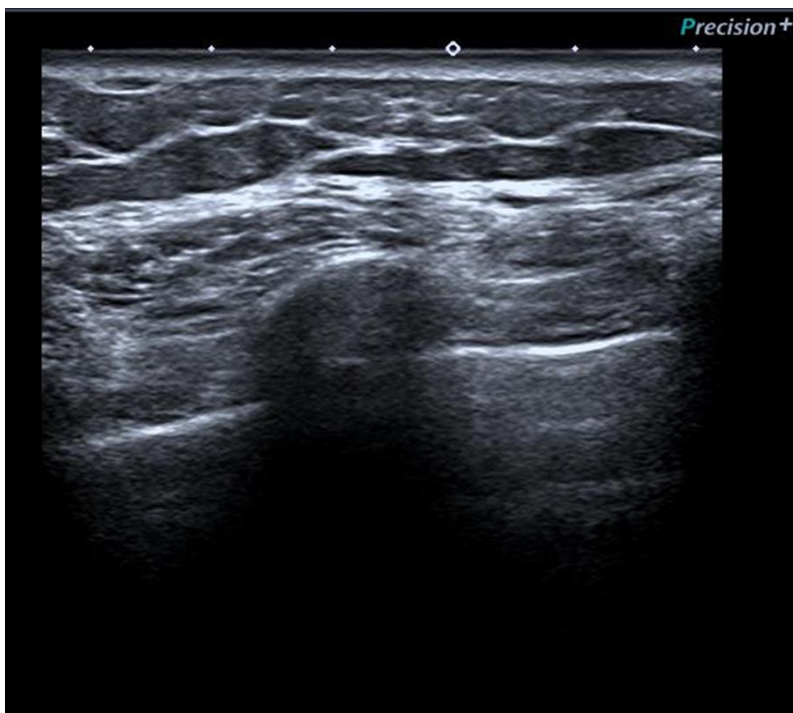


Fig. 5: Exame normal, mostrando linha pleural, linhas A, costela e parede torácica. Retirado da casuística do presente estudo.

As linhas B são também usualmente chamadas por artefatos em cauda de cometa e caracterizadas como linhas hiperecogênicas lineares, verticais, com origem na linha pleural, que apagam as linhas A e se movimentam com os movimentos respiratórios. A natureza anatômica e física das linhas B ainda não foi completamente entendida, mas sua presença está associada a líquido no interstício pulmonar com etiologia inflamatória ou hidrostática [Volpicelli et al., 2012], caracterizando a doença intersticial. Múltiplas áreas de acometimento intersticial ao US pulmonar indicam diagnóstico de síndrome intersticial.

Edema pulmonar, pneumonia intersticial e doença difusa do parênquima pulmonar podem causar a síndrome intersticial. As linhas B são também comuns em lesões pulmonares causadas por pneumonia, atelectasia, infarto ou contusão pulmonar, neoplasia, síndrome da angústia respiratória aguda e doenças da pleura [Volpicelli et al., 2012].

A presença de três ou mais linhas B dentro de um espaço intercostal caracteriza aquela região como positiva para alteração intersticial ao Ultrassom (Figura 6).

Soma das linhas B de todo exame

Foi realizada a somatória de todas as linhas B encontradas nas regiões analisadas e os resultados foram utilizados como variável contínua.

A ausência de linhas B caracterizou o exame como negativo para alterações intersticiais ao Ultrassom.



Fig 6: Exemplo de exame de US pulmonar com presença de linhas B (linhas verticais ecogênicas a partir da linha pleural). Retirado da casuística do presente estudo.

Irregularidade pleural

O Ultrassom é capaz de demonstrar a pleura normal como uma linha hiperecogênica horizontal, que apresenta deslizamento as incursões e excursões respiratórias (deslizamento da pleura parietal e visceral). Usualmente ela apresenta-se lisa e fina (menor que 3 mm).

As recomendações internacionais em US pulmonar reconhecem a relação da irregularidade pleural com doença intersticial pulmonar. Não há consenso em relação a como quantificar a irregularidade pleural. Alguns autores levaram em consideração o espessamento pleural (maior do que 3mm ou 2,8mm) mais do que a irregularidade em si. No entanto, muitos pacientes apresentam significativa irregularidade, sem espessamento, e em alguns casos há borramento da linha pleural, dificultando a mensuração do espessamento.

Caracterizamos irregularidade pleural como a perda do contorno da linha pleural hiperecogênica normal (lisa e fina). Portanto qualquer espessamento maior que 3 mm ou alteração do trajeto linear horizontal da pleura foi considerado como irregularidade pleural (Figura 7).

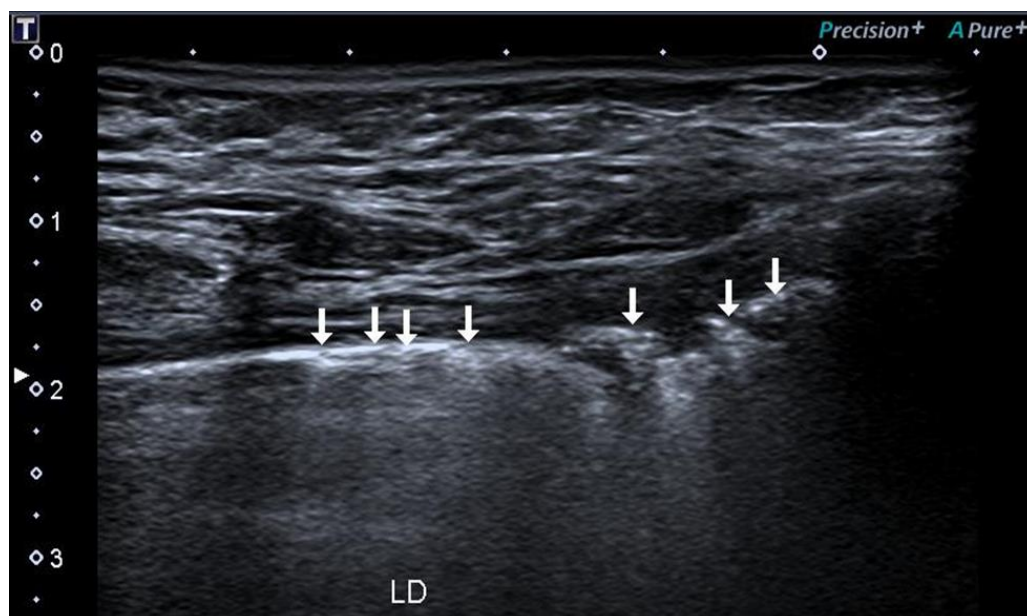


Fig. 7: Região positiva para alteração intersticial ao ultrassom (linhas B, quatro setas juntas) e irregularidade pleural (três setas separadas). Retirado da casuística do presente estudo.

Para este estudo, o equipamento de ultrassom usado foram aparelhos Toshiba Aplio 500 (Canon Medical Systems®, Michelle Drive, Tustin, USA), com transdutores lineares de banda larga e alta frequência 10 MHz. Foi estabelecida profundidade de 4 cm e foco centrado na linha pleural com *frame rate* de 34 fps. O transdutor foi posicionado no tórax do paciente, com marcador para região cefálica, obtendo cortes transversais dos arcos costais, onde a imagem de interesse situou-se entre as sombras acústicas geradas por 2 costelas. Avaliação com transdutor posicionado paralelamente aos arcos costais também foi realizada para avaliação deste espaço sem os artefatos gerados pelas costelas. [Copetti e Cattarossi, 2008; Esposito et al., 2014].

Os pulmões, na análise, foram divididos em 12 regiões anatômicas (Figura 5). As regiões anteriores e laterais foram avaliadas com o paciente em decúbito dorsal e as regiões posteriores com o paciente sentado. Os pacientes toleraram bem o procedimento, que durou entre 15 e 20 minutos. Todos os exames foram fotografados e as imagens enviadas ao PACS do HC da UNICAMP onde estão armazenadas para usos clínico e/ou revisão.

Todos os participantes tiveram seus achados da US pulmonar comparados aos achados vistos na TCAR (realizadas sempre em período inferior a 30 dias do US pulmonar).

Análise estatística

Para análise descritiva usamos dados categóricos caracterizados pela frequência absoluta e relativa. Dados numéricos foram apresentados por: média $\pm$ desvio padrão; mediana e valores mínimo e máximo; com intervalo de confiança de 95% para a média. A normalidade dos dados numéricos foi avaliada pelas seguintes técnicas: (i) medidas descritivas para tendência central; (ii) método gráfico (gráfico Q-Q normal, gráfico Q-Q sem tendência e boxplot; (iii) método por teste estatístico (testes de normalidade): Kolmorov-Smirnov e Shapiro-Wilk.

Para associação entre os dados categóricos foi realizada com o uso do Teste Exato de Fisher, e valores de *p-value* inferiores a 0,05. A associação entre os dados numéricos dos grupos independentes foi feita pelo Teste U de Mann-Whitney de amostras independentes, com os dados sendo apresentados pela mediana e amplitude (mínimo a máximo).

Os dados do escore de Warrick e US pulmonar foram comparados entre si, utilizando teste de correlação de Spearman.

Para análise estatística utilizamos software Statistical Package for the Social Sciences (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp) e no MedCalc Statistical Software version 16.4.3 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2016). Para todas as análises consideramos o valor de alpha de 0,05. Todos os dados, de todos os participantes foram obtidos dentro deste estudo, dessa maneira, não houve necessidade de uso de técnicas específicas para lidar com ajustes de “*missing data*”.

Objetivos

Objetivo Geral

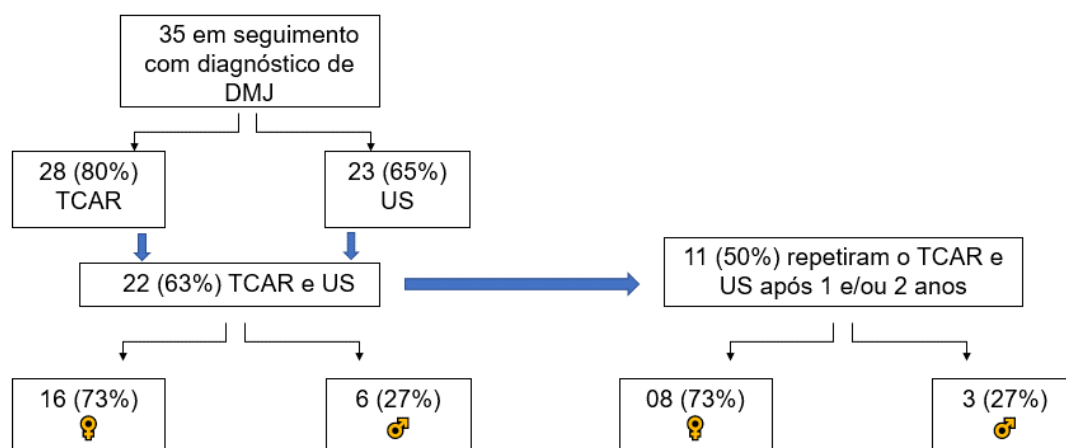
- Correlacionar as alterações de imagens obtidas pelo US pulmonar com as imagens obtidas pelos exames de TCAR.

Objetivos Específicos

- Determinar a sensibilidade e especificidade do US pulmonar na detecção das alterações pulmonares intersticiais.
- Avaliar a utilidade do US pulmonar no seguimento das doenças pulmonares e sua capacidade de prever um pior prognóstico.

Resultados

Selecionamos 35 pacientes em seguimento de DMJ no ambulatório de referência. Desses, vinte e oito (80%) fizeram TCAR, vinte e três (65%) US pulmonar e vinte e dois (63%) realizaram ambos os exames, os quais foram incluídos no estudo. Desses 22 pacientes, dezesseis são do sexo feminino (73%) e 6 são do sexo masculino (27%). Onze desses pacientes (50%) repetiram os exames após 1 e/ou 2 anos, sendo 8 do sexo feminino e 3 do sexo masculino (73% e 27% respectivamente) [Esquema 1].



Esquema 1: Fluxograma da inclusão dos pacientes e progressão dos exames ao longo dos 24 meses.

Nos 22 pacientes do estudo, a média de idade foi de 15,8 anos, com desvio padrão de 8,8 anos, sendo a idade variável de 6 e 29 anos; o tempo de seguimento foi de 105,5 meses em média (DP: 75,5), variando de 16 a 261 meses. Dos 6 pacientes do sexo masculino, a idade média foi de 21,1 anos (DP: 11,3 anos) e o tempo de doença de 113,9 meses (com desvio padrão de 64,2 meses) e das 16 pacientes do sexo feminino, a idade média foi de 13,9 anos (DP: 7,1 anos) e o tempo de doença de 103,2 meses (com desvio padrão de 81 meses) (Tabela 2).

Variáveis	N=22
Média de idade (DP)	15,8 (DP= 8,8) (6 – 29 anos)
Tempo de seguimento (media e DP)	105,5 (DP= 75,5) (16 – 261 meses)
Homens	6 (27%)
Idade	21,1 (DP = 11,3 anos)
Tempo doença	113,9 (+/- 64,2 meses)
Mulheres	16 (73%)
Idade	13,9 anos (DP = 7,1 anos)
Tempo doença	103,2 meses (+/- 81 meses)

Tabela 2: Dados epidemiológicos dos pacientes estudados.

Catorze pacientes (63%) estavam com doença em atividade quando realizaram os exames de US pulmonar e TCAR. Como quadro clínico apresentavam: fraqueza muscular (10 pacientes – 45%), pápulas de Gottron (14 pacientes – 63%), heliotropo (4 pacientes – 18%), vasculite cutânea (5 pacientes – 22%), calcificação (4 pacientes – 18%) e Lipodistrofia (2 pacientes – 9%). Como achados laboratoriais, seis dos pacientes (27%) apresentaram aumento de CK; seis (27%) aumento de LDH e três (13%), aumento de AST. As medicações em uso eram: prednisona (14 pacientes – 63%), hidroxicloroquina (10 pacientes – 45%), ciclofosfamida (5 pacientes – 22%), azatioprina (6 pacientes – 27%) e metotrexato (6 pacientes – 27%) (Tabela 3).

Variáveis	N=22
Idade (média DP)	15,8 (DP= 8,8 anos)
Tempo de seguimento (média e DP)	105,5 (DP= 75,5 meses)
Atividade ao realizar TCAR e US	14 (63%)
Quadro clínico	
Fraqueza muscular	10 (45%)
Pápulas de Gótttron	14 (63%)
Heliótropo	4 (18%)
Vasculite cutânea	5 (22%)
Calcificação	4 (18%)
Lipodistrofia	2 (9%)
Achados laboratoriais	
Aumento CK	6 (27%)
Aumento LDH	6 (27%)
Aumento AST	3 (13%)
Tratamento	
Prednisona	14 (63%)
Hidroxicloroquina	10 (45%)
Ciclofosfamida	5 (22%)
Azatioprina	6 (27%)
Metotrexato	6 (27%)

Tabela 3: Descrição estatística dos sintomas clínicos, laboratoriais e do tratamento.

O US pulmonar teve duração média de 15 minutos, após explicação do procedimento para o paciente, sendo bem tolerado por todos. A TCAR é um exame sem contraste endovenoso, com emissão de radiação média de 3 miliSievert, com tempo de realização de menos de 10 minutos, sendo bem tolerado por todos os pacientes do estudo.

A quantificação das lesões nas TCARs foi realizada com o escore de Warrick. Foram realizadas 33 tomografias. Cinco exames (15,1%) foram normais (escore zero) e 28 exames (84,9%) foram alterados. Dos alterados, dezesseis (48,5%) obtiveram escore até 8, caracterizando achados inflamatórios e 12

exames (36,4%) escore maior do que 9, o que corresponde a achados de fibrose (Tabela 4).

Variáveis	N=33
Escore Warrick Total Homens Mulheres	6,3 (DP = 4,5) (0 – 16 pontos) 6,5 (DP = 5,9) (0 – 16 pontos) 5,9 (DP = 4,1) (0 – 16 pontos)
US Áreas > 3 linhas B Total Homens Mulheres	5,5 áreas (DP= 3,4) (0-10 áreas) 5,6 áreas (DP= 3,9) (0-10 áreas) 5,5 áreas (DP= 3,3) (0-10 áreas)
US número total de linhas B Total Homens Mulheres	28,8 linhas (DP= 16,6) (0-61 linhas) 30,1 linhas (DP= 16,0) (0-61 linhas) 28,6 linhas (DP= 19,2) (3-55 linhas)

Tabela 4: Descrição do escore tomográfico de Warrick e dos resultados dos exames de US pulmonar

O US pulmonar estava normal em 6 dos 33 exames (18,2%) e alterado em 27 dos exames (81,8%). Como achados adicionais vimos irregularidade pleural em 12 exames (36,4%).

Na comparação dos achados da TCAR e do US pulmonar, constatou-se que em 27 casos tanto a TCAR quanto o US pulmonar foram positivos, um caso que a tomografia foi positiva e o US negativo (falso negativo ao US) e em 5 deles os dois exames foram negativos. Esses achados levam ao resultado de uma sensibilidade do US pulmonar de 96,4% e especificidade de 83,3%.

Com a análise do total de linhas B ao ultrassom, a análise do número de áreas positivas ao ultrassom e análise de escore de Warrick na TCAR (Gráficos 1; 2; 3; 4; 5 e 6), vimos que a idade e o tempo de diagnóstico não foram estatisticamente significativos ($p>0,05$) (Gráficos 1 a 6).

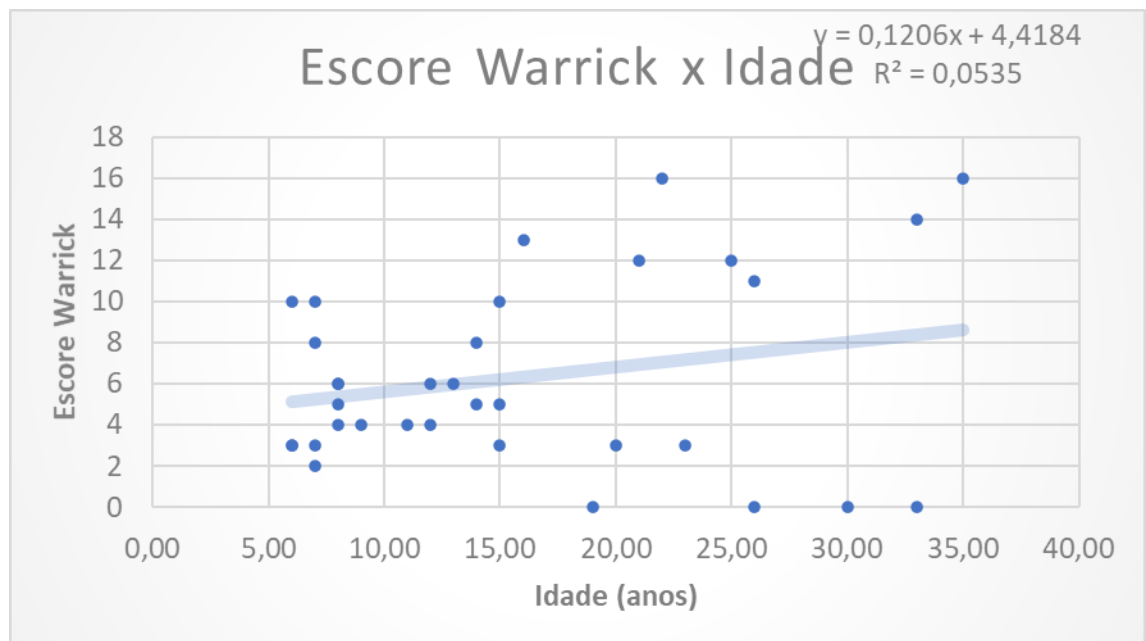


Gráfico 1: Relação do Escore de Warrick com a idade dos pacientes em anos.

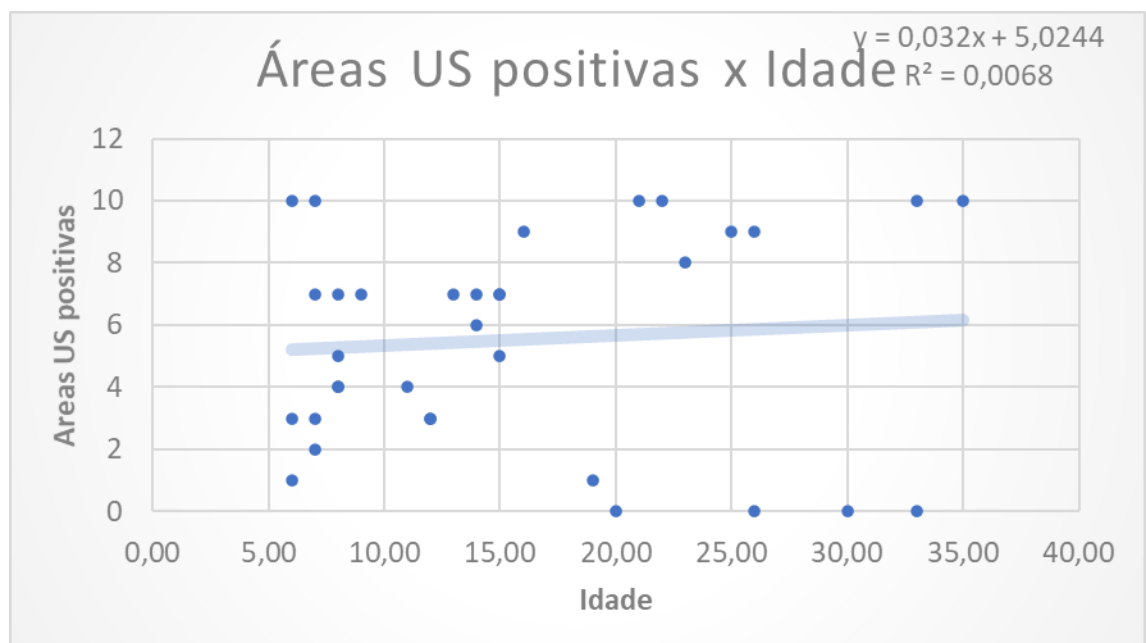


Gráfico 2: Relação de áreas positivas ao ultrassom com a idade dos pacientes em anos.

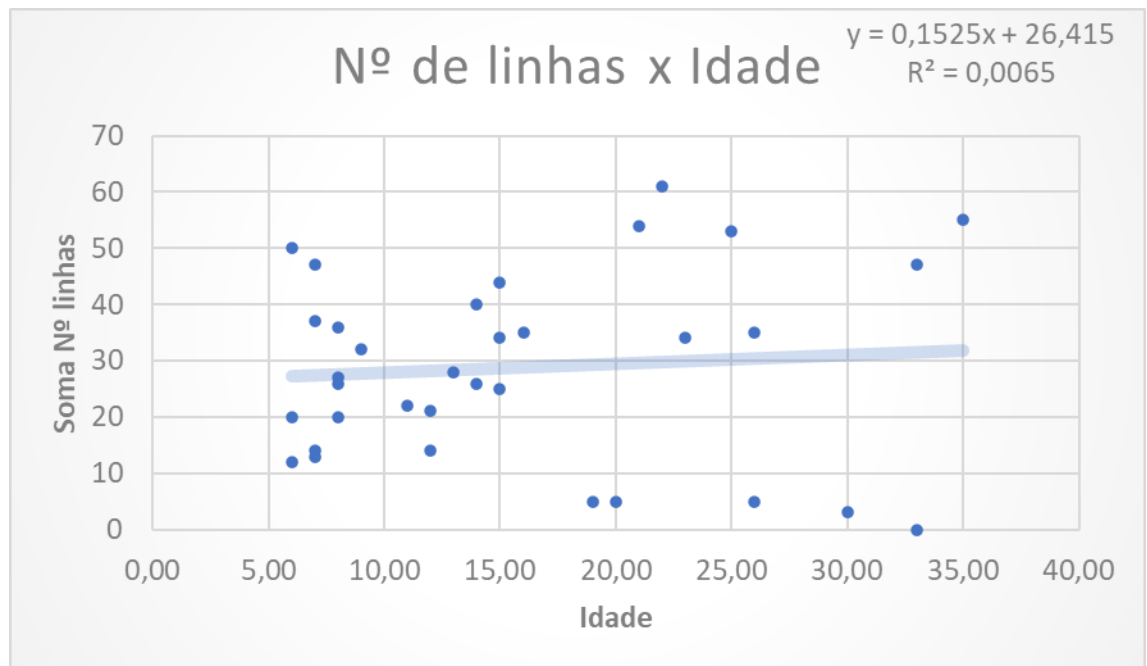


Gráfico 3: Relação de número total de linhas B ao ultrassom com a idade dos pacientes em anos.

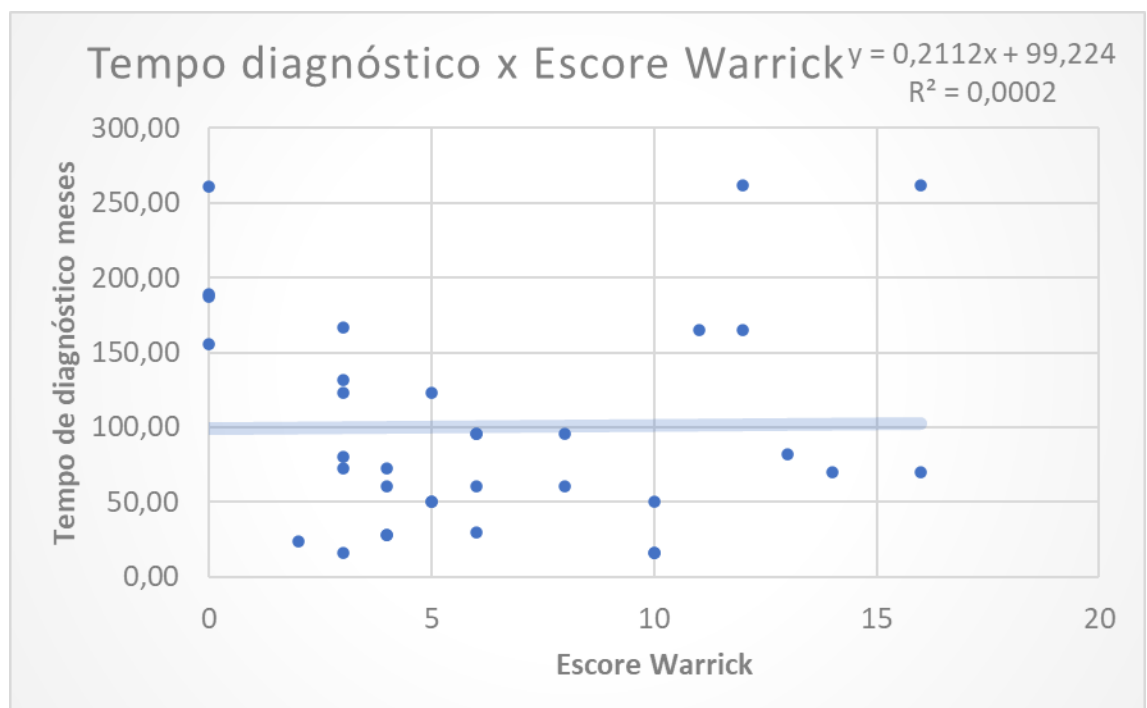


Gráfico 4: Relação do Escore de Warrick com o tempo de diagnóstico da doença em meses.

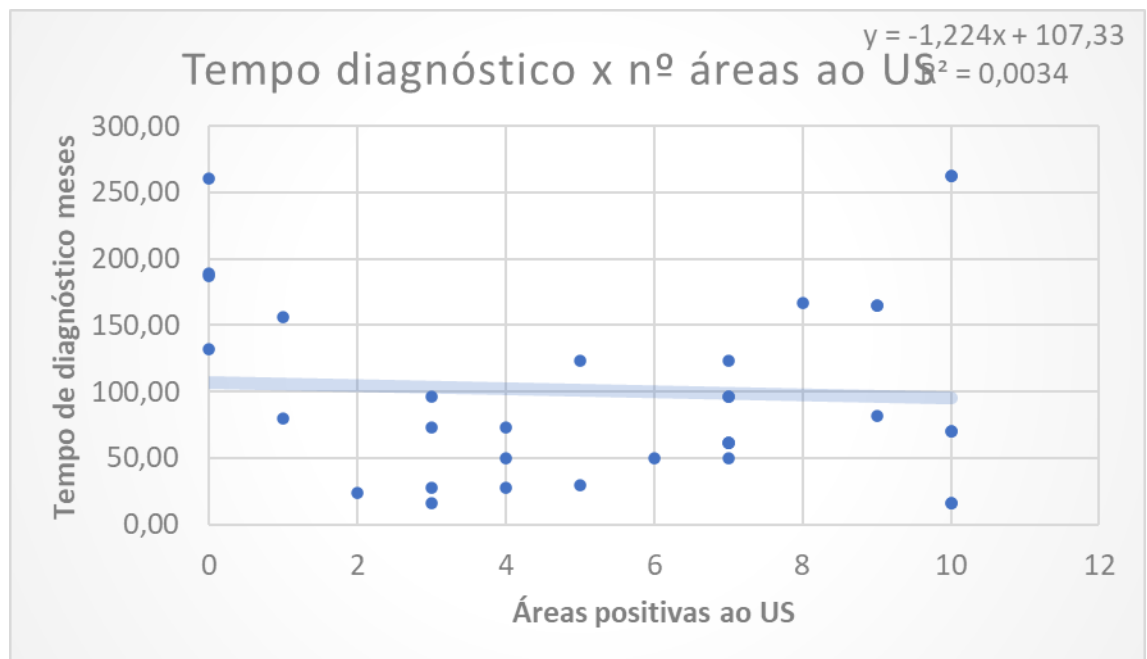


Gráfico 5: Relação do número de áreas positivas ao ultrassom com o tempo de diagnóstico da doença em meses.

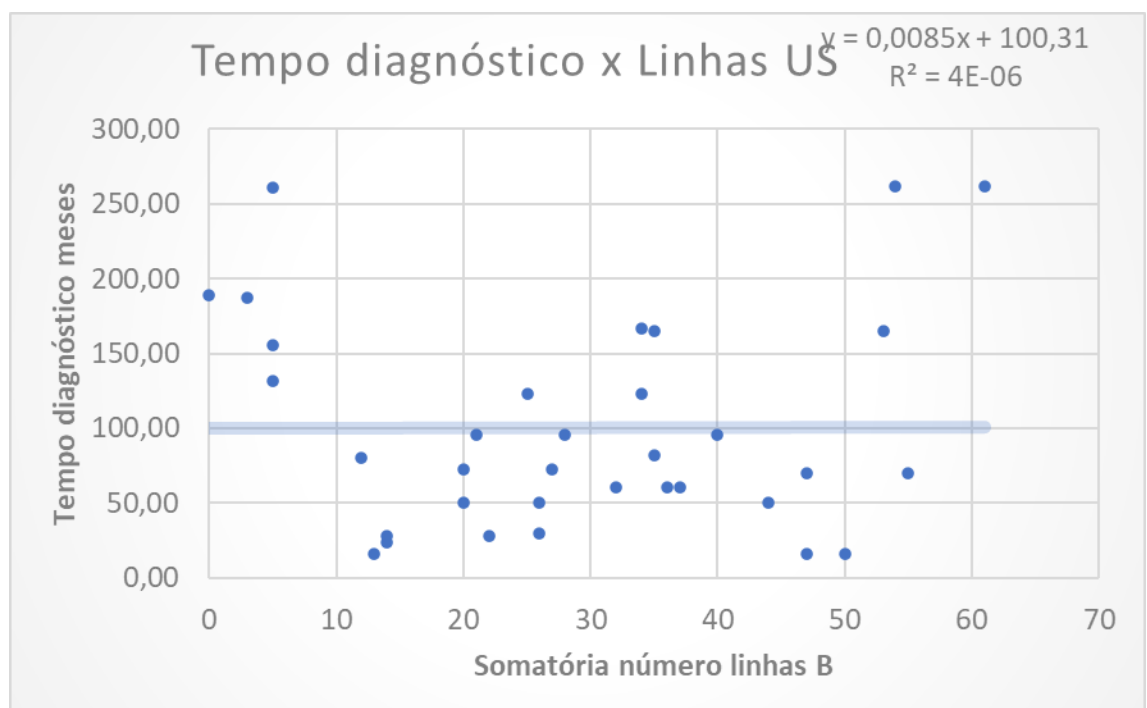


Gráfico 6: Relação do número total de linhas B ao ultrassom com o tempo de diagnóstico da doença em meses

A correlação entre o escore de Warrick e as áreas de US pulmonar alteradas (≥ 3 linhas) foi forte, com R_o de 0,75 (Gráfico 7) e a realizada entre o escore de Warrick e a soma do total de linhas no US pulmonar foi ainda maior, com R_o de 0,80 (Gráfico 8).

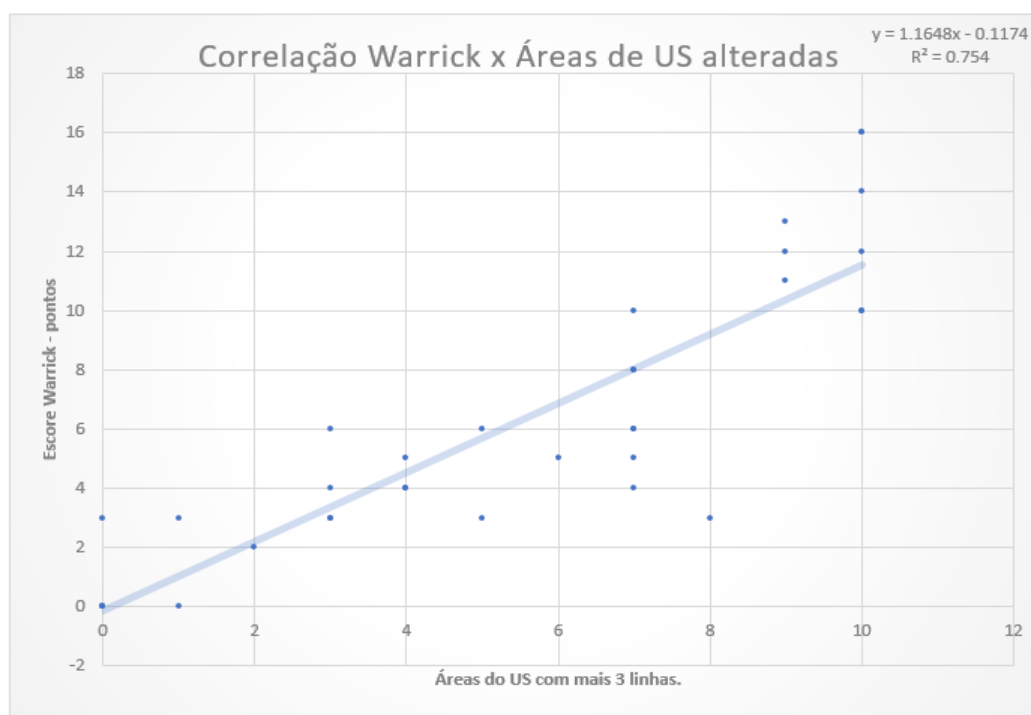


Gráfico 7: Correlação do escore de Warrick com número de áreas alteradas ao ultrassom.

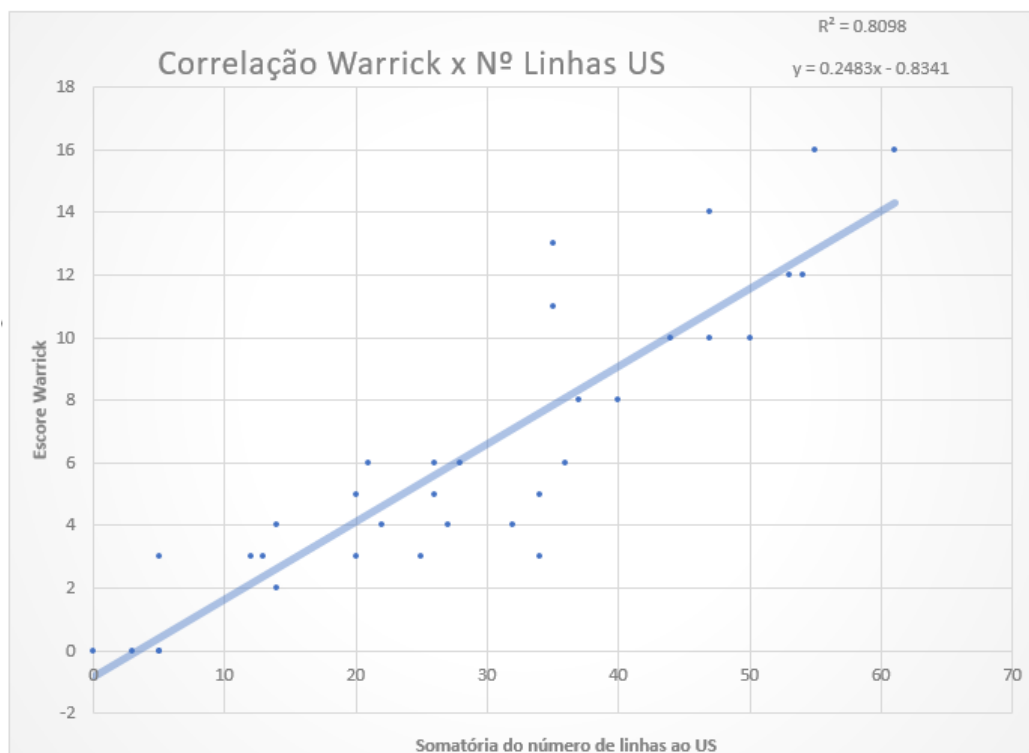


Gráfico 8: Correlação do escore de Warrick com número total de linhas B ao ultrassom.

Na tentativa de separar padrão inflamatório do estrutural ao US pulmonar, vimos que o número total de linhas B e o número de áreas positivas foram capazes de identificar exames de padrão inflamatório e estrutural na TCAR na nossa amostra, embora não seja possível, ainda, caracterizar e diferenciar esses padrões da mesma forma que na TCAR. Esses achados podem ser exemplificados através da curva *ROC*, onde o ponto de corte de 7 áreas positivas conseguiu mostrar todos os pacientes com padrão estrutural (Gráfico 9). Da mesma forma, na somatória das linhas B, vimos que acima de 35 linhas conseguimos separar com sucesso o padrão inflamatório do estrutural (Gráfico 10).

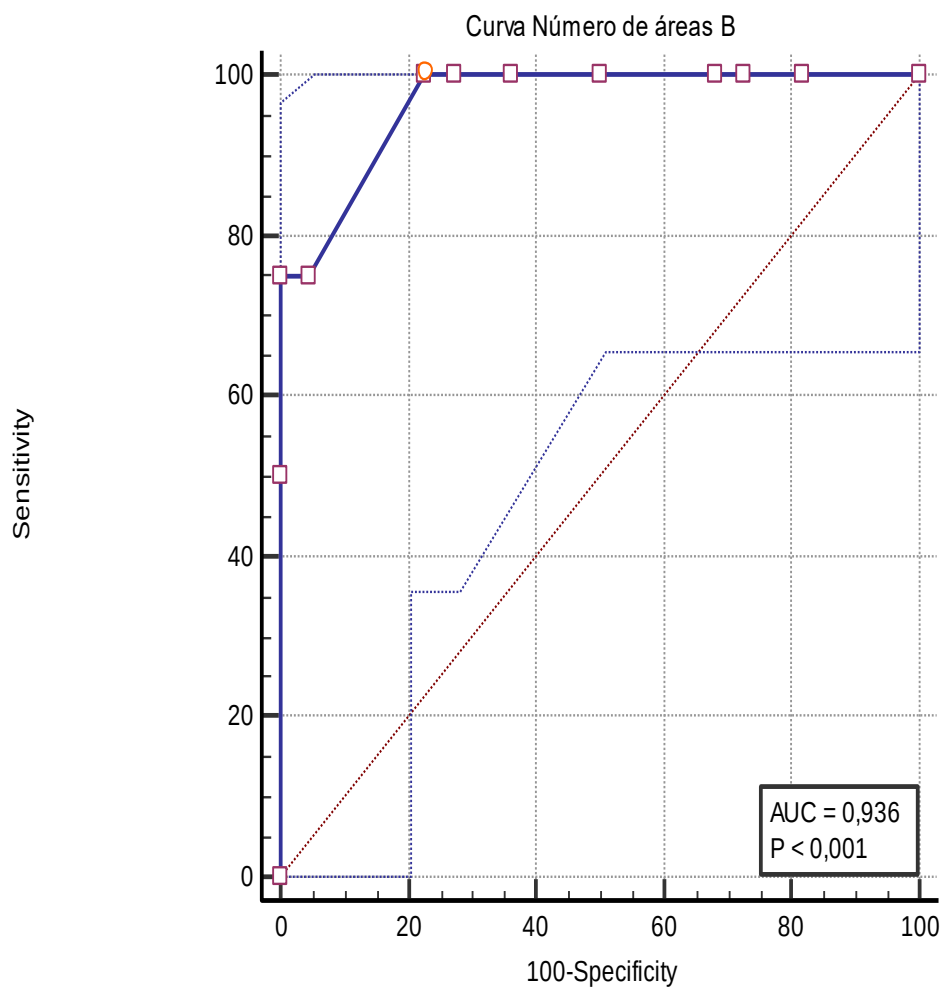


Gráfico 9: Curva ROC do número de áreas positivas ao US na discriminação do padrão inflamatório e padrão estrutural pela TCAR (7 ou mais áreas positivas).

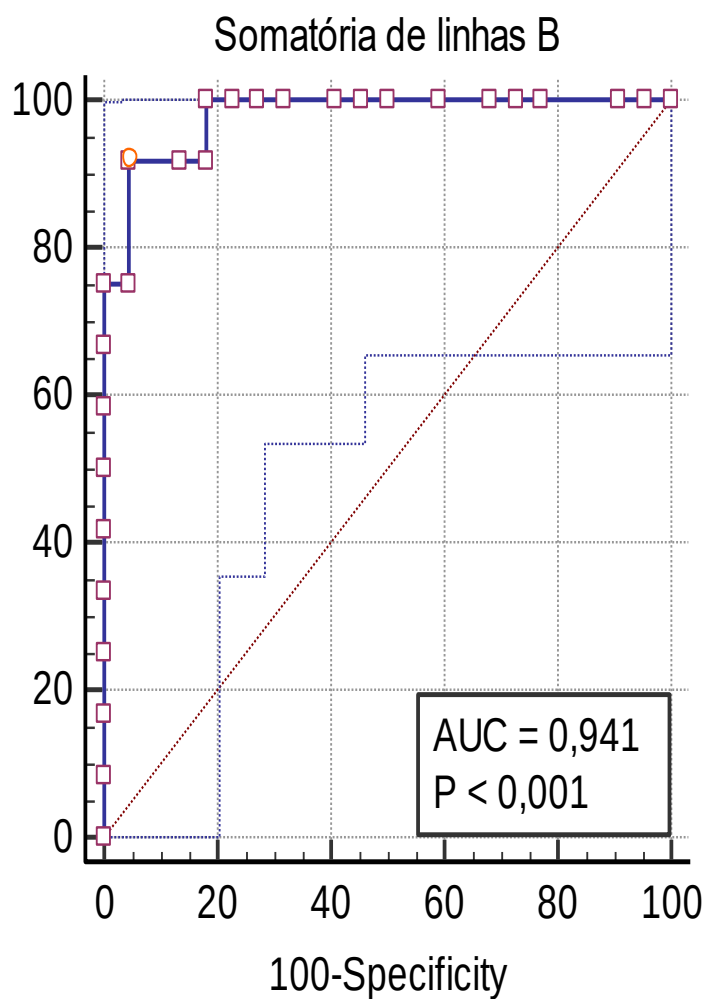


Gráfico 10: Curva ROC do número de linhas B ao US na discriminação do padrão inflamatório e padrão estrutural pela TCAR (Somatória Linhas B > 35 linhas).

padrão

No estudo longitudinal, onde reavaliámos 11 pacientes após 12 a 24 meses (média de 17 meses), vimos a evolução da pneumopatia intersticial e conseguimos prever a piora. Desses 11 pacientes, cinco evoluíram com piora do escore de Warrick e com aumento do número de linhas B no US pulmonar. Todos haviam apresentado irregularidade pleural no primeiro exame. Os outros seis mantiveram achados estáveis na TCAR, sendo que apenas um deles apresentou irregularidade pleural no primeiro US.

O único fator que conseguiu prever a piora do score de Warrick foi a irregularidade pleural vista ao US pulmonar, que é demonstrado no gráfico 11, onde vemos que pacientes com irregularidade pleural no primeiro exame tiveram uma piora do escore de Warrick, enquanto aqueles sem a irregularidade apresentaram estabilidade.



Gráfico 11: Progressão temporal do escore de Warrick em paciente com irregularidade pleural no US (linha azul) e sem irregularidade (linha laranja)

De todos os pacientes com irregularidade pleural, cinco pioraram o escore de Warrick e um se manteve estável. Dos que não apresentavam a irregularidade, quatro mantiveram achados tomográficos estáveis ou melhoraram e um teve piora do escore (Gráfico 12 e 13).

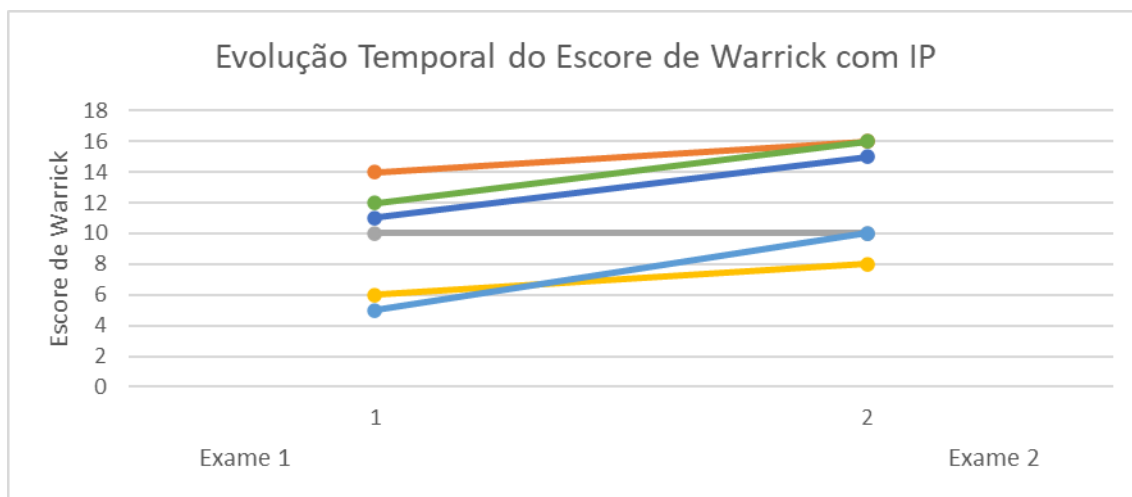


Gráfico 12: Progressão temporal do escore de Warrick (12 a 24 meses de intervalo) individualizado por paciente com irregularidade pleural no US no primeiro exame.

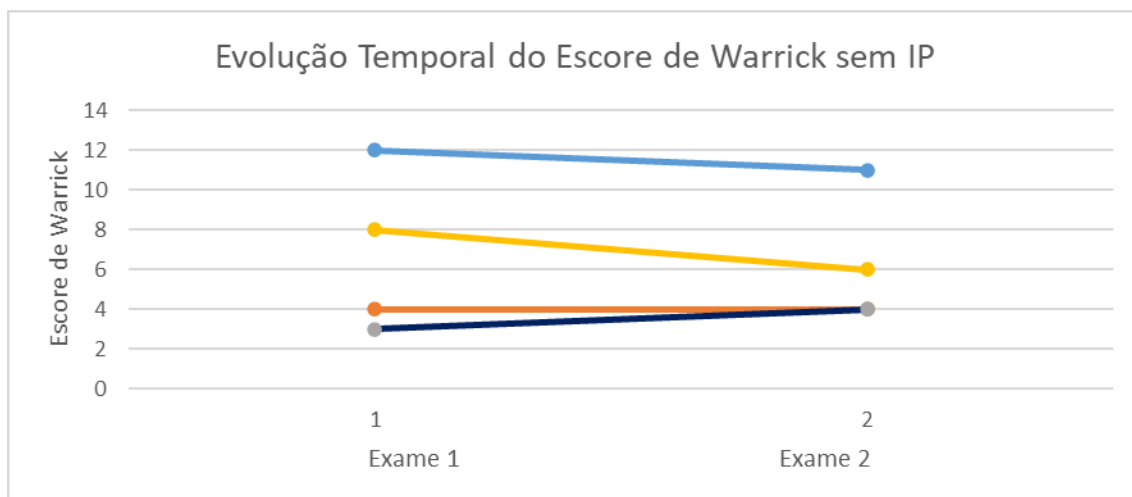


Gráfico 13: Progressão temporal do escore de Warrick (12 a 24 meses de intervalo) individualizado por paciente sem irregularidade pleural no US no primeiro exame.

Discussão

Sendo a DMJ uma doença autoimune crônica, com um padrão inflamatório e com o acometimento pulmonar como uma de suas principais complicações, esperava-se, a partir da literatura, que houvesse uma piora do padrão pulmonar associado ao aumento da idade e associado ao tempo de doença. No entanto, no nosso estudo, quando usamos todos os pacientes para análise, não evidenciamos correlação significativa entre a idade dos pacientes e tempo de doença, tanto com o escore de Warrick, quanto com o número de áreas positivas ou total de linhas B ao US pulmonar.

O tempo de diagnóstico no momento da realização dos exames de TCAR e US pulmonar também não apresentou correlação com as alterações pulmonares encontradas, sendo que temos paciente com mais de 200 meses de evolução com poucas alterações pulmonares e pacientes com pouco tempo de diagnóstico com alterações significativas na TCAR e no US pulmonar.

No estudo, seis exames de US pulmonar não apresentaram nenhuma área positiva, sendo três deles com idade acima de 20 anos. E cinco exames de TCAR com escore de Warrick zero, sendo três deles com pacientes com idade maior do que 20 anos. A presença desses pacientes fez com que nosso estudo não mostrasse uma correlação significativa entre idade cronológica ou tempo de doença e alteração pulmonar. Quando tratamos a planilha de forma a isolar esses 5 exames com TCAR normal como pontos fora da curva, e os excluímos da análise estatística, ambas as características idade e tempo de doença passam a ter significância estatística.

Esperava-se que a idade e tempo de doença tivessem relação com o aparecimento de complicações pulmonares, por ser uma doença crônica, com potencial progressivo.

A lógica da análise, excluindo esses exames, e tratando-os como pontos fora da curva, reside no fato que algumas características imunogenéticas podem estar envolvidas no maior comprometimento pulmonar, levando a intersticiopatia.

Como exemplo os pacientes com anticorpos anti-sintetase positivos, que tendem a apresentar comprometimento pulmonar mais prevalente e com pior prognóstico. Não fez parte do nosso trabalho e não faz parte protocolo clínico do HC a dosagem desses anticorpos, de forma que não temos essa informação.

Portanto, deixamos ambas as análises, uma delas compreendendo todos os participantes, onde idade e tempo de doença não foram evidenciados como fatores preditivos para presença ou evolução da doença pulmonar, e outra, excluindo esses 5 exames normais ao CT e US (imaginando que esses pacientes possam ter características próprias que os protejam de dano pulmonar). Neste último grupo, observou-se correlação com significância estatística entre idade dos pacientes e tempo de doença com a gravidade dos escores pulmonares tanto pela TCAR quanto pelo US pulmonar.

A TCAR é, tradicionalmente, o padrão ouro para caracterização das lesões estruturais pulmonares, incluindo a discriminação das lesões potencialmente reversíveis (o que chamamos de padrão inflamatório - presença de vidro fosco e espessamento septal), daquelas lesões estruturais não reversíveis (faveolamento, bronquiectasias e cistos subpleurais).

Entretanto, o uso muito precoce da TCAR, assim como seu uso repetido, em especial nos pacientes de faixa etária menor, pode adicionar risco relativo do desenvolvimento de cânceres de pulmão, tireoide e mama, tendo em vista que há efeito cumulativo das doses de radiação usadas. Mesmo com os avanços contínuos das atuais gerações de tomógrafos, cujo uso de radiação caiu para menos de 1/10 daqueles usados há uma década, os efeitos biológicos continuam sendo uma preocupação constante.

O avanço do uso da Ressonância magnética para avaliação pulmonar, método este isento de radiação ionizante, parece ser promissor para o futuro, mas encontra algumas barreiras importantes como ambiente hostil (claustrofobia) e tempo de exame ainda muito alto (mais de 15 minutos) comparado a TCAR (menos de 40 segundos).

A diferenciação entre um padrão inflamatório e um padrão estrutural é importante para que haja uma maior possibilidade de reversão do quadro. As alterações inflamatórias aparecem como opacidades em vidro fosco e

espessamento septal na TCAR, diferente das alterações estruturais, que apresentam faveolamento, cistos subpleurais, irregularidade e retração pleurais. Essas alterações são facilmente diferenciadas na TCAR e aquelas relacionadas a lesões estruturais levam ao aumento do escore de Warrick.

Na nossa população, o US pulmonar evidenciou um aumento do número total de linhas B e de áreas positivas associados a alterações estruturais, mas sem a identificação das alterações anatômicas como vimos na TCAR. Esses pontos de corte, tanto para número de linhas B. como regiões positivas, precisam ser confirmados em outros estudos antes de ser validados na prática clínica. Mas de fato, na nossa amostra, foi possível a identificação dos pacientes com lesões estruturais vistas na TCAR a partir de 35 linhas B e 7 regiões positivas. Enquanto pacientes com alterações abaixo destes valores apresentaram lesões com padrão inflamatório na TCAR.

Recentemente a pleura tem ganhado importância como marcador de pneumonia intersticial, embora seu papel fisiopatológico ainda permaneça obscuro. Alguns autores (Fernandez-Pinal,) tem, inclusive, discutido sobre a superioridade da quantificação da irregularidade pleural sobre as linhas B na detecção de PI pelo US.

O US pulmonar também se mostrou válido para prever a piora do quadro pulmonar no nosso estudo. Pacientes que apresentaram irregularidade pleural no primeiro US apresentaram piora do escore de Warrick e aumento de linhas B após 1 a 2 anos. Dessa forma, o US pulmonar se apresenta como um método que pode ser utilizado para antecipar condutas e realização do exame TCAR, caso apresente alteração precocemente.

As complicações respiratórias corresponderam a 28% das causas de morte das dermatomiosites e polimiosites no estado de São Paulo entre 1985 e 2007 (Santo,). A precocidade do diagnóstico e o manejo adequado das DPI são fundamentais para redução da mortalidade. A partir do momento que a fibrose pulmonar aparece, a sobrevida cai rapidamente (Douglas) e por isso é importante separar achados inflamatórios de alterações estruturais e fibrose.

O US pulmonar mostra-se vantajoso por não necessitar de radiação ionizante, ser acessível em diversos lugares, inclusive para ser realizado no

consultório ou em centros radiológicos, com várias opções de aparelhos, dos mais variados portes, incluindo equipamentos ultra portáteis, o que permite custos bastante acessíveis. Tem a desvantagem de ser um exame muito operador dependente, cujo sucesso está diretamente relacionado a experiência do usuário, necessitando tempo de aprendizado e padronização na sua realização para adequada reprodutibilidade. Vem ganhando cada vez mais adeptos fora das especialidades de diagnósticos por imagem e avançando rapidamente nas especialidades clínicas e cirúrgicas como uma ferramenta auxiliar.

Estudos correlacionando achados do US pulmonar com doenças pulmonares secundárias a doenças reumatológicas estão mais frequentes. A maioria realizada com doenças reumatológicas variadas, com amostra maior ou com doença específica como a esclerose sistêmica, que apresenta mais alterações pulmonares, como a fibrose.

O US é utilizado há mais de uma década para a avaliação do pulmão, mas recentemente iniciou-se a correlação dos achados com alterações estruturais na TCAR.

O uso do US pulmonar ainda precisa de avanços importantes para se consolidar como método acreditado por todos os atores envolvidos. Uma questão crucial para a ampliação do seu uso é a padronização do escaneamento do tórax. Diversos autores tem usado métodos de escaneamento do tórax diferentes, compreendendo 10, 12, 14, 50, 65 e 72 espaços intercostais de avaliação. Em uma meta-análise, analisando os métodos de aquisição de imagens, Xie et al., encontrou que os métodos mais simples, que usam menor número de espaços analisados para aquisição das imagens (14 espaços) apresentavam tão alta sensibilidade e especificidade quanto os métodos que usaram mais espaços, porém de forma mais simples e mais rápida. Em nosso trabalho escolhemos um desses protocolos de escaneamento mais curtos, utilizando 12 regiões intercostais, protocolo esse já usado no serviço em outros projetos, que apresentou fácil curva de aprendizado e boa reprodutibilidade (Xie, H.Q. et al., 2019).

É bem conhecida a limitação do US quanto a avaliação das partes centrais do pulmão, dados os artefatos gerados pela reverberação acústica que a superfície aerada gera. Por isso, a lógica de se usar o US pulmonar é de principalmente detectar lesões periféricas. Desta forma, edema pulmonar, espessamento septais, alterações pleurais e alveolares periféricas podem ser detectadas com alguma facilidade pelo US pulmonar.

Como o padrão do US pulmonar normal é bem estabelecido, gerando poucas dúvidas sobre seu resultado, com a presença de padrão A (linhas a – linhas horizontais), ausência de linhas B acima de um determinado número e linha pleural lisa e retilínea, ele se torna um exame com bom potencial para “screening”, sendo capaz de excluir adequadamente patologias intersticiais pulmonares precocemente. Assim sendo, um exame de US pulmonar normal apresenta alta confiabilidade, indicando que a TCAR também será normal para alterações intersticiais.

O nosso estudo demonstrou que o US pulmonar foi capaz de excluir adequadamente os pacientes sem PI e detectar adequadamente aqueles com PI.

Um ponto que ainda necessita de mais estudos é exatamente o relativo à classificação da extensão da doença através do US pulmonar, uma vez que ele não é um método nativamente anatômico como a TCAR ou a Ressonância magnética. As estratégias de quantificação da extensão da doença pelo US pulmonar são diferentes, usando a quantidade ou a presença de artefatos específicos como proxys de mais ou menos comprometimento pulmonar. Neste trabalho usamos a soma total das linhas B e a soma das regiões positivas (regiões com mais de 3 linhas B) como marcadores de extensão quando comparamos com a TCAR.

Consideramos que o US pulmonar ainda não seja capaz de diferenciar as lesões estruturais daquelas inflamatórias diretamente, como a TCAR faz de forma muito estabelecida, com a identificação direta de tipos de lesões fundamentais diferentes. Vidro fosco e espessamento septal sendo consideradas como lesões inflamatórias por serem reversíveis, e faveolamento, bronquiectasias e cistos descritos como lesões estruturais, uma vez que não

revertem à normalidade. Entretanto, como a estrutura de pontuação do escore de Warrick considera as lesões estruturais de maior gravidade, levando a uma maior pontuação, e as lesões inflamatórias mais iniciais, com pontuações menores, imaginamos que o US pulmonar, a partir de um certo número de linhas B ou regiões positivas pudesse ser capaz de identificar (mesmo sem enxergá-la diretamente) a presença de lesões estruturais.

Esses dois marcadores quantitativos obtiveram êxito ao classificar adequadamente pacientes com alguma alteração estrutural estabelecida daqueles com achados inflamatórios, que são potencialmente reversíveis, mesmo sem identificar a lesão anatômica em si.

O papel da pleura na fisiopatogênese das lesões intersticiais pulmonares ainda é incerto e pouco estudado, entretanto, alguns estudos recentes de ultrassom pulmonar têm considerado a presença de irregularidade pleural como um fator independente de progressão de doença. Outros estudos têm demonstrado que a quantidade de áreas com irregularidade pleural consegue prever os casos com pior evolução pulmonar. Na nossa casuística, a presença de irregularidade pleural no primeiro exame de US permitiu prever os casos que evoluíram com piora do quadro de lesão pulmonar vista na TCAR em um período de 12 a 24 meses.

Praticamente todos os estudos estão alinhados com nossos achados, mostrando que o US pulmonar tem a capacidade de detectar, com as linhas B, alterações inflamatórias e estruturais.

Acredito que o US pulmonar vai estar cada vez mais presente na avaliação de pacientes com potenciais alterações pulmonares.

É um método que tem se popularizado, sendo cada vez mais presente no consultório do clínico, cirurgião, ortopedista, pediatra e utilizado como auxiliar no exame físico.

Um reumatologista com treinamento adequado pode realizar o US pulmonar no consultório em cada consulta, podendo decidir o momento da primeira TCAR, baseado no número de linhas B ou áreas positivas.

A TCAR é utilizada há mais tempo, já com padrões e escores estabelecidos. Com o tempo espero que se estabeleça padrões ultrassonográficos de alterações, correlacionados com os achados tomográficos.

Conclusões

Os resultados permitiram concluir que, para a população estudada:

- O US pulmonar mostrou-se útil na detecção de alterações pulmonares na DMJ. Apresentou-se como boa ferramenta para detecção ou não de alterações intersticiais, inclusive identificando pacientes já com lesões estruturais na TCAR;
- Observou-se robusta correlação positiva entre o escore de Warrick (TCAR) com a somatória do número de linhas B, e com o número de áreas pulmonares com 3 ou mais linhas B.
- O US pulmonar demonstrou boa sensibilidade e especificidade, tanto para exclusão, quanto para confirmação das alterações intersticiais pulmonares.
- O US pulmonar pode ser utilizado no seguimento das alterações intersticiais pulmonares, sendo que a presença de irregularidade pleural foi capaz de prever a piora das lesões intersticiais em até 24 meses.

REFERÊNCIAS

Kimball AB, Summer RM, Turner M, Dugan EM, Hicks J, Miller FW et al. Magnetic Resonance imaging detection of occult skin and subcutaneous abnormalities in juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* 2000;43:1866-73.

Koler RA, Montemarano A. Dermatomyositis. *Am Fam Physician.* 2001;64:1565-72.

Jorizzo JL. Dermatomyositis. In: Bologna J, Jorizzo JLRapini RP editors. *Dermatology.* London: Mosby; 2003. v.1, p.615-23.

Kovacs SO, Kovacs SC. Dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol.* 1998;39:899-920.

Garcia Vázquez E, Gutiérrez Guisado J, Blanco García A. Presentación de ocho casos de dermatomiositis: existe asociación de esta entidad con neoplasia? *Rev Clin Esp.* 1998;198:217-20.

Dourmishev LA. Dermatomyositis associated with malignancy. 12 case reports. *Rheuma Derm.* 1999; 28: 193-9.

Boham A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med.* 1975;292:344-7,403-7.

Callen JP. Dermatomyositis: diagnosis, evaluation and management. *Minerva Med.* 2002a;93:157-67.

Douglas WW, Tazelaar HD, Hartman TE, Hartman RP, Decker PA, Schroeder DR, Ryu JH. Polymyositis-dermatomyositis-associated interstitial lung disease.

Am J Respir Crit Care Med. 2001 Oct 1;164(7):1182-5. doi: 10.1164/ajrccm.164.7.2103110. PMID: 11673206.

Mastaglia FL, Philips BA. Idiopathic inflammatory myopathies: epidemiology, classification, and diagnostic criteria. Rheum Dis Clin N Am. 2002;28:723-41.

Dourmishev LA, Dourmishev AL, Schwartz RA. Dermatomyositis: cutaneous manifestations of its variants. Int J Dermatol. 2002;41:625-30.

Adams-Gandhi LB, Boyd A, King LE Jr. Diagnosis and management of dermatomyositis. Compreh Therapy. 1996;22(3):156-64.

Trüeb RM. Dermatomyositis. Dermatologic Therapy. 2001;14:70-80.

Drake LA, Dinehart CSM, Farmer ER, Golte RW, Graham GF, Hordinsky MK, Lewis CW, Pariser DM, Skouge JW, Webster SB, Whitaker DC, Butler B, Lowery B. Guidelines of care for dermatomyositis. J Am Acad Dermatol. 1996;34:824-9.

Jorizzo JL. Dermatomyositis. Practical Aspects. Arch Dermatol. 2002;138:114-7.

Callen JP. Collagen vascular diseases. J Am Dermatol. 2004;51:427-39.

Pellissier JF, Civatte M, Fernandez C, Bartoli C, Chetaille B, Schleinitz N, Figarella-Branger DF. La dermatomyosite et la polymyosite. Rev Neurol(Paris). 2002;158(10):934-47.

Shamim EA, Rider LG, Miller FW. Update on the genetics of the idiopathic inflammatory myopathies. Curr Opin Rheumatol. 2000;12:482-91.

Medsger JAJr, Oddis CV. Classification and diagnostic criteria for polymyositis and dermatomyositis. J Rheumatol. 1995;22:581-5.

Davies MG, Hickling P. Familial adult dermatomyositis. Br J Dermatol. 2001;144:415-6.

Cherin P, Chosidow O, Herson S. Polymyosites et dermatomyosites. Actualites. Ann Dermatol Venereol. 1995;122:447-54.

Pachman LM, Litt DL, Rowley AH, Hayford JR, Caliendo J, Heller S, Ticho BS, Christensen M, Patterson B, Ytterberg SR, Pallansch M. Lack of enteroviral RNA or bacterial DNA in magnetic resonance imaging directed muscle biopsies from twenty children with active untreated juvenile dermatomyositis. Arthritis Rheum. 1995;38:1513-8.

Okada S, Weatherhead E, Targoff IN, Wesley R, Miller FW. Global surface ultraviolet radiation intensity may modulate the clinical and immunologic expression of autoimmune muscle disease. Arthritis Rheum. 2003;48:2285-93.

Hengstman GJD, Van Venrooij WJ, Vencovsky J, Moutsopoulos HM, Van Engelen BGM. The relative prevalence of dermatomyositis and polymyositis in Europe exhibits a latitudinal. Ann Rheum Dis. 2000;59:141-2.

Haupt KR, Sontheimer RD. Autoimmune connective tissue disease and connective tissue disease-like illnesses after silicone gel augmentation mammoplasty. J Am Acad Dermatol. 1994;31:626-42.

Hanke CW, Thomas JA, Lee EW, Jolivet DM, Rosenberg MJ. Risk assessment of polymyositis/ dermatomyositis after treatment with injectable bovine collagen implants. J Am Acad Dermatol. 1996;34:450-4.

Targoff IN. Humoral immunity in polymyositis/ dermatomyositis. J Invest Dermatol. 1993;100(1 Suppl):116-23.

Englund P, Nennesmo I, Klareskog L, Lundberg IE. Interleukin-1alpha expression in capillaries and major histocompatibility complex class I expression in type II muscle fibers from polymyositis and dermatomyositis patients. Important pathogenic features independent of inflammatory cell clusters in muscle tissue. Arthritis Rheum. 2002;46(4):1044-55.

Nyberg P, Wikman AL, Nennesmo I, Lundberg I. Increased expression of interleukin 1 alpha and MHC class I in muscle tissue of patients with chronic, inactive polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol*. 2000;27:940-8.

Werth VP, Callen JP, Ang G, Sullivan KE. Associations of tumor necrosis factor and HLA polymorphisms with adult dermatomyositis: implications for a unique pathogenesis. *J Invest Dermatol*. 2002;119:617-20.

Caro I. Dermatomyositis as a systemic disease. *Med Clin N Am*. 1989;73(5):1181-92.

Callen JP. Dermatomyositis. *Lancet*. 2000; 355:53-7.

Ihn H, Asano Y, Kubo M, Yamane k, Jinnin M, Yazawa N, Fujimoto M, Tamaki k. Clinical significance of serum surfactant protein D (SP-D) in patients with polymyositis/ dermatomyositis: correlation with interstitial lung disease. *Rheumatology*. 2002;41:1268-72.

Aguiar FCAJr, Gonzaga HFS, Almeida OP, Spolidório LC, Jorge MA. Dermatomiosite: revisão de literatura. *J Bras Med*. 2002;83(1):30-4.

Marie I, Lecom F, Hachulla E, Antonietti M, François A, Levesque H, Courtois H. An uncommon association: celiac disease and dermatomyositis in adults. *Clin Exp Rheumatol*. 2001b;19:201-3.

Backhouse O, Griffiths B, Henderson T, Emery P. Ophthalmic manifestations of dermatomyositis. *Ann Rheum Dis*. 1998;57:447-9.

Juarez M, Mischia R, Alarcón GS. Infections in systemic connective tissue diseases: systemic lupus erythematosus, scleroderma, and polymyositis/ dermatomyositis. *Rheum Dis Clin N Am*. 2003;29:163-84.

Huber AM, Hicks JE, Lachenbruch PA, Perez MD, Zemel LS, Rennebohm RM, Wallace CA, Lindsley CB, Passo MH, Ballinger SH, Bowyer SL, Reed AM, White PH, Katona IM, Miller FW, Rider LG, Feldman BM. Validation of the childhood health assessment questionnaire in the juvenile idiopathic myopathies. *J Rheumatol*. 2001;28:1106-11.

Jäger C, Sirvent N, Rabasse N, Soler C, Sebag F, Boutte P, Lacour JP. Dermatomyosite juvénile dans la région niçoise. Etude rétrospective 1991-2001. *Ann Dermatol Venereol*. 2002;129:1120-4.

Callen JP. Collagen vascular diseases. *J Am Dermatol*. 2004;51:427-39.

Russo RAG, Katsicas MM, Dávila M, Ciocca M, Zelazko M. Cholestasis in juvenile dermatomyositis. Report of three cases. *Arthritis Rheum*. 2001;44:1135-42.

Ramanan AV, Sawhney S, Murray KJ. Central nervous system complications in two cases of juvenile onset dermatomyositis. *Rheumatology*. 2001;40:1293-8.

Stonecipher MR, Jorizzo JL, Monu J, Walker F, Sutej PG. Dermatomyositis with normal muscle enzyme concentrations. *Arch Dermatol*. 1994;130:1294-9.

Cherin P, Chosidow O, Herson S. Polymyosites et dermatomyosites. Actualites. *Ann Dermatol Venereol*. 1995;122:447-54.

Airio A, Pukkala E, Isomakih. Elevated cancer incidence in patients with dermatomyositis: a population based study. *J Rheumatol*. 1995;22:1300-3.

Nakanishi K, Cualing H, Husseinadeh N. Dermatomyositis as a presenting symptom of ovarian cancer. *Obstet Gynecol*. 1999; 94(5):836-8.

Yazici Y, Kagen LJ. The association of malignancy with myositis. *Curr Opin Rheumatol*. 2000;12:498-500.

Hagman JH, Bianchi L, Capione E, Vidolin AP, Chimenti S. Dermatomyositis associated with ovarian transitional cell carcinoma. *J Am Dermatol*. 2001;45:642-3.

Tanabe S, Mitomi H, Sada M, Yamazaki I, Akaboshi T, Okaiasu I, Kameya T, Saigenji K. Parathyroid hormone-related protein production by adenocarcinoma in Barrett's esophagus patient with dermatomyositis. *Digest Dis Sciences*. 2001;46:1584-7.

Joseph JV, Turner KJ, Bramwell SP. Dermatomyositis: a rare initial presentation of adenocarcinoma of the prostate. *J Urol*. 2002;168: 637.

Lalla SC, Aldridge RD, Tidman MJ. Carcinoma of the penis presenting with dermatomyositis. *Clin Exp Dermatol*. 2001;26:556-8.

Mallon E, Osborne G, Dinneen M, Lane RJM, Glaser M, Bunker CB. Dermatomysitis in association with transitional cell carcinoma of the bladder. *Clin Dermatol*. 1999;24:94-6.

Talanin NY, Bushore D, Rasberry R, Rudolph T, Tuli M, Friedman-Musicante R. Dermatomysitis with the features of inclusion body myositis associated with carcinoma of the bladder. *Br J Dermatol*. 1999;141:926-30.

Federman DG, Radonich M, Kirsner RS. Fatal bladder cancer and dermatomyositis. *South Med J*. 2000;93(5):492-3.

Rankin WR, Herman JR. Rapidly progressive transitional cell carcinoma associated with dermatomyositis. *J Urol*. 2002;167:639-40.

Borgia F, Vaccaró M, Guarnieri F, Cannavó SP, Guarnieri B. Dermatomyositis associated with IgG myeloma. *Br Jr Dermatol*. 2001;144:186-221.

Wei-han H, De-lin C, Hua-qing M. Study of 45 cases of nasopharyngeal carcinoma with dermatomyositis. *Am J Clin Oncol(CCT)*. 1996;19(1):35-8.

Gallais V, Crickx B, Belaich S. Facteur pronostiques et signes prédictifs de cancer au cours de la dermatomyosite de l'adulte. *Ann Dermatol Venereol*. 1996;123:722-6.

Basset-Seguin N, Rougeau JC, Gherardi R, Guillaume JC, Revuz J, Touraine, R. Prognostic factors and predictive signs of malignancy in adult dermatomyositis. *Arch dermatol*. 1990;126:633:7.

Caro I. Dermatomyositis as a systemic disease. *Med Clin N Am*. 1989;73(5):1181-92.

Targoff IN. Humoral immunity in polymyositis/ dermatomyositis. *J Invest Dermatol*. 1993;100(1 Suppl):116-23.

Gordon PA, Winer J, Hoogendijk JE, Choy EH. Immunosuppressant and immunomodulatory treatment for dermatomyositis and polymyositis (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(8):3643.

Choy E, Isenberg D. Treatment of dermatomyositis and polymyositis. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2002 Jan;41(1):7–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11792873>

Miller ML, Rudnicki SA. Initial treatment of dermatomyositis and polymyositis in adults [Internet]. Up to Date. 2013. p. 1–14. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-recurrent-and-resistant-dermatomyositisand-polymyositis-in-adults>

Aggarwal R, Oddis C V. Therapeutic approaches in myositis. *Curr Rheumatol Rep* [Internet]. 2011 Jun [cited 2013 Aug 1];13(3):182–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21365210>

Dalakas MC, Hohlfield R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet*. 2003;362:971–82.

Bunch TW. Prednisone and Azathioprine for Polymyositis - Long-term Followup. *Arthritis Rheum.* 1981;24(1):45–8.

Vencovský J, Jarosová K, Macháček S, Studýnková J, Kafková J, Bartůňková J, et al. Cyclosporine A versus methotrexate in the treatment of polymyositis and dermatomyositis. *Scand J Rheumatol* [Internet]. 2000 Jan;29(2):95–102. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10777122>

Vleugels RA. Management of refractory cutaneous dermatomyositis. Up to Date. 2013. p. 1–19.

Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, Soueidan SA, Stein DP, Otero C, et al. A Controlled Trial of High-Dose Intravenous Immune Globulin Infusions as Treatment for Dermatomyositis. *N Engl J Med.* 1993;329(27):1993–2000.

Wang DX, Shu XM, Tian XL, Chen F, Zu N, Ma L, et al. Intravenous immunoglobulin therapy in adult patients with polymyositis/dermatomyositis: a systematic literature review. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2012 May [cited 2014 Sep 28];31(5):801–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22274797>

Yamasaki Y, Yamada H, Yamasaki M, Ohkubo M, Azuma K, Matsuoka S, et al. Intravenous cyclophosphamide therapy for progressive interstitial pneumonia in patients with polymyositis/dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2007 Jan [cited 2014 Sep 28];46(1):124–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16754626>

Lundberg IE, Vencovsky J, Alexanderson H. Therapy of myositis: biological and physical. *Curr Opin Rheumatol* [Internet]. 2014 Nov [cited 2014 Oct 7];26(6):704–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25198241>

Shinjo SK, de Souza FHC, de Moraes JCB. Dermatomyositis and polymyositis: from immunopathology to immunotherapy (immunobiologics). *Rev Bras*

Reumatol [Internet]. 2013 Feb;53(1):101–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23588520>

Rouster-Stevens K a, Ferguson L, Morgan G, Huang C-C, Pachman LM. Pilot study of etanercept in patients with refractory juvenile dermatomyositis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2014 May [cited 2014 Oct 4];66(5):783–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24127327>

Muscle T, Group S. A randomized, pilot trial of etanercept in dermatomyositis. *Ann Neurol* [Internet]. 2011 Sep [cited 2014 Oct 4];70(3):427–36.

Park J-K, Yoo H-G, Ahn D-S, Jeon H-S, Yoo W-H. Successful treatment for conventional treatment-resistant dermatomyositis-associated interstitial lung disease with adalimumab. *Rheumatol Int* [Internet]. 2012 Nov [cited 2014 Oct 4];32(11):3587–90.

Kerola AM, Kauppi MJ. Abatacept as a successful therapy for myositis-a case-based review. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2014 Feb 4 [cited 2014 Oct 12];

Narazaki M, Hagihara K, Shima Y, Ogata A, Kishimoto T, Tanaka T. Therapeutic effect of tocilizumab on two patients with polymyositis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Jul [cited 2014 Oct 12];50(7):1344–6.

Venalis P, Lundberg IE. Immune mechanisms in polymyositis and dermatomyositis and potential targets for therapy. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2013 Aug 22 [cited 2013 Oct 16];(July):1–9.

SOLOMON JJ, FISCHER A. Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease: A Focused Review. *Journal of intensive care medicine*. 2015;30(7):392-400.

LAMBLIN C, BERGOIN C, SAELENS T, WALLAERT B. Interstitial lung diseases in collagen vascular diseases. *The European respiratory journal Supplement*. 2001;32:69s-80s.

TSUCHIYA Y, FISCHER A, SOLOMON JJ, LYNCH DA. Connective Tissue Disease-related Thoracic Disease. *Clinics in chest medicine*. 2015;36(2):283-97, ix.

SOLOMON JJ, FISCHER A. Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease: **A Focused Review. Journal of intensive care medicine**. 2015;30(7):392-400.

LAMBLIN C, BERGOIN C, SAELENS T, WALLAERT B. Interstitial lung diseases in collagen vascular diseases. **The European respiratory jornal Supplement**. 2001;32:69s-80s.

TSUCHIYA Y, FISCHER A, SOLOMON JJ, LYNCH DA. Connective Tissue Disease-related Thoracic Disease. **Clinics in chest medicine**. 2015;36(2):283-97, ix.

Silva CIS, Marchiori E, Souza Júnior AS, Müller NL. Consenso brasileiro ilustrado sobre a terminologia dos descritores e padrões fundamentais da TC de tórax. *J Bras Pneumol*. 2010;36:99-123.

BUSSONE G, MOUTHON L. Interstitial lung disease in systemic sclerosis. **Autoimmunity reviews**. 2011;10(5):248-55.

TASHKIN DP, ELASHOFF R, CLEMENTS PJ, GOLDIN J, ROTH MD, FURST DE, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. **The New England journal of medicine**. 2006;354(25):2655-66.

WELLS AU, MARGARITOPOULOS GA, ANTONIOU KM, DENTON C. Interstitial lung disease in systemic sclerosis. **Seminars in respiratory and critical care medicine**. 2014;35(2):213-21.

Warrick JH, Bhalla M, Schabel SI, Silver RM. High resolution computed tomography in early scleroderma lung disease. J Rheumatol 1991;18:1520-28.

Davidson JR, Bendstrup E, Henriksen DP, Graumann O, Laursen CB. Lung ultrasound has limited diagnostic value in rare cystic lung diseases: a cross-sectional study. *Eur Clin Respir J*. 2017;4(1):1330111.

Dominguez A, Gaspar HA, Preto M, Ejzenberg FE. Point-of-care lung ultrasound in paediatric critical and emergency care. *Journal of Paediatrics and Child Health* (2018). ERS – European Respiratory Society. Access at 17/11/2018. www.ersnet.org/

Anantham D, Ernst A. Ultrasonography. In: Mason RJ, Broaddus VC, Murray JF, Nadel JA, editors. *Murray and Nadel's textbook of respiratory medicine*. 5th ed. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2010. p. 445-60.

Neto FLD, Dalcin PTR, Teixeira C, Beltrami FG. Lung ultrasound in critically ill patients: a new diagnostic tool. *J Bras Pneumol*. 2012; 38(2):246-256.

Lichtenstein DA, Mezière G, Biderman P, Gepner A. The comet-tail artifact: An ultrasound sign ruling out pneumothorax. *Intensive Care Med*. 1999; 25: 383–8.

Koenig SJ, Narasimhan M, Mayo PH. Thoracic ultrasonography for the pulmonary specialist. *Chest*. 2011;140(5):1332-41.

Mayo PH. Ultrasound evaluation of the lung. In: Levitov A, Mayo PH, Slonim AD, editors. *Critical care ultrasonography*. New York: McGraw-Hill; 2009. p. 251-8.

Bouhemad B, Zhang M, Lu Q, Rouby JJ. Clinical review: Bedside lung ultrasound in critical care practice. *Crit Care*. 2007;11(1):205.

Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, Lichtenstein DA, Mathis G, Kirkpatrick AW et al. International Liaison Committee on Lung Ultrasound (ILC-LUS) for International Consensus Conference on Lung Ultrasound (ICC-LUS). International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med*. 2012;38(4):577-591.

Basile V, Di Mauro A, Scalini E, Comes P, Lofù I, Mostert M, Tafuri S, Manzionna MM. Lung ultrasound: a useful tool in diagnosis and management of bronchiolitis. *BMC Pediatr*. 2015; 15:63.

Copetti R, Soldati G, Copetti P. Chest sonography: A useful tool to differentiate acute cardiogenic pulmonary edema from acute respiratory distress syndrome. *Cardiovasc. Ultrasound* 2008; 6: 16.

Esposito S, Papa SS, Borzani I, Pinzani R, Giannitto C, Consonni D, Principi N. Performance of lung ultrasonography in children with community-acquired pneumonia. *Ital J Pediatr*. 2014; 40:37.

Xie, H.Q., Zhang, W.W., Sun, D.S. *et al.* A simplified lung ultrasound for the diagnosis of interstitial lung disease in connective tissue disease: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther* **21**, 93 (2019). <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1888-9>

Apêndices

Folha de Rosto Plataforma Brasil

 CEPUNICAMP COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS	
--	--------------------------------------	---

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Utilidade do ultrassom pulmonar em pacientes com doenças reumatológicas.

Pesquisador: Rachel polo Dertkigil

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 50830315.3.0000.5404

Instituição Proponente: Faculdade de Ciências Médicas - UNICAMP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.035.629

Apresentação do Projeto:

Diversas doenças difusas do tecido conjuntivo apresentam comprometimento pulmonar crônico. As formas usuais de diagnósticos deste envolvimento pulmonar bem como seu estadiamento quantitativo são feitas através do uso do Raios X e Tomografia Computadorizada. Ambos os métodos apresentam grande detalhamento da anatomia pulmonar, sendo diretamente proporcional a quantidade de radiação ionizante utilizada. O Ultrassom, método tradicionalmente usado em estruturas que não contém ar em seu interior, já tem sido usado, e com frequência crescente na avaliação pulmonar, tanto para diagnósticos de alterações alveolares quanto intersticiais, além dos achados clássicos torácicos como derrames pleurais e pericárdicos, consolidações pulmonares e pneumotórax. O objetivo deste estudo é descrever a utilidade do ultrassom pulmonar em pacientes com doenças reumatológicas, em comparação com as técnicas clássicas de avaliação radiológica pulmonar.

Objetivo da Pesquisa:

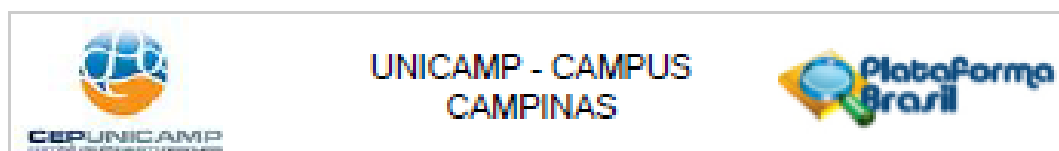
Objetivo Primário:

- Avaliar a utilidade do Ultrassom pulmonar em pacientes com doenças reumatológicas.

Objetivo Secundário:

- Determinar a sensibilidade e especificidade do Ultrassom pulmonar na detecção das alterações pulmonares parenquimatosas.
- Avaliar os padrões de imagem obtidos pelo Ultrassom pulmonar das alterações pulmonares

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126			
Bairro: Barão Geraldo		CEP: 13.083-887	
UF: SP	Município: CAMPINAS		
Telefone: (19)3521-6936	Fax: (19)3521-7187	E-mail: cep@fcm.unicamp.br	



Continuação do Parecer: 3.005.629

parenquimatosas.

• Correlacionar as alterações de imagens obtidas pelo Ultrassom pulmonar com as imagens obtidas pelos exames de tomografia computadorizada.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

De acordo com a pesquisadora, não há riscos previsíveis envolvidos. O ultrassom de tórax será realizado nos pacientes selecionados, não envolvendo radiação ionizante ou injeção de contraste.

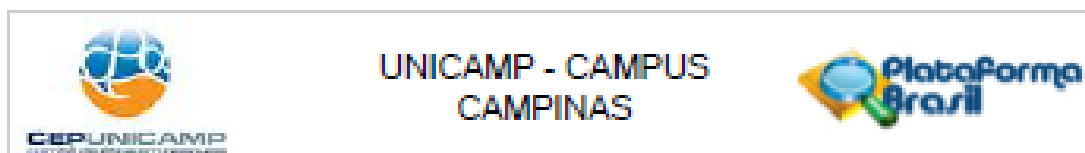
Benefícios:

De acordo com a pesquisadora, as pacientes participantes do estudo terão como único benefício potencial de sua participação a vigilância restrita ao seguimento de patologias do sistema nervoso central e os seus possíveis efeitos benéficos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um projeto de doutorado intitulado "Utilidade do ultrassom pulmonar em pacientes com doenças reumatológicas", que será desenvolvido pela pesquisadora Rachel Polo Dertkigil, sob orientação da Profa. Dra. Simone Appenzeller. De acordo com as informações básicas do projeto, a pesquisa foi enquadrada na área da Saúde. A instituição proponente é a Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP. A pesquisa tem orçamento estimado de R\$500,00 (quinhentos reais), financiado com recursos próprios. O cronograma de estudo apresentado tem início em novembro de 2018, com término em fevereiro de 2019. Durante o estudo será investigada a utilidade do Ultrassom pulmonar em pacientes com doenças reumatológicas. O estudo tem como hipótese avaliar se o ultrassom pulmonar apresenta sensibilidade e especificidade próximas a Tomografia computadorizada, na detecção de alterações intersticiais periféricas em pacientes com doenças reumatológicas. Trata-se de um estudo prospectivo, aberto, com grupo controle. Serão inicialmente selecionados 45 pacientes, sendo 20 consecutivos com doenças reumatológicas, acompanhados no ambulatório de Reumatologia e de Reumatologia Pediátrica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP e cujas manifestações clínicas e laboratoriais são rotineiramente estudadas de acordo com protocolo estabelecido, além de 20 pacientes do grupo controle. Serão incluídos pacientes com diagnóstico de Esclerose Sistêmica, Lupus, Artrite Reumatóide ou Polimiosite segundo os critérios estabelecidos pelo ACR e acompanhados rotineiramente nos ambulatórios UNICAMP e que concordem em participar do projeto de pesquisa. Serão excluídos os pacientes que: Não têm diagnóstico definitivo de alguma destas doenças, Não tem indicação clínica para realização de tomografia computadorizada. Todos os pacientes e controles no momento que realizarem a Tomografia Computadorizada por

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8838 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.035.629

Indicação clínica, também realizarão exame de US de Tórax. Testes estatísticos serão utilizado para comparara os resultados obtidos nos exames de CT e US.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados:

- 1) projeto de pesquisa (ProjetoTeseDoutoradoRachelcep.pdf);
- 2) folha de rosto, devidamente datada e assinada pelo responsável da unidade (folhaderosto.pdf);
- 3) termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Adequado (TLCE_projeto_ultrassom_pulmonar.pdf).
- 4) Termos de assentimentos. Adequados. (TERMOCASSSENTIMENTO15a17.pdf; TERMOCASSSENTIMENTO11a14.pdf; TERMOCASSSENTIMENTO7a10.pdf)
- 5) Carta de resposta às pendências. Adequada. (Esclarecimentotemporesposta.pdf)

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Todas as pendências foram respondidas adequadamente

Considerações Finais a critério do CEP:

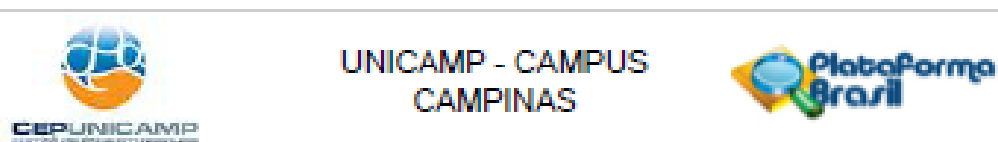
- O participante da pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).

- O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).

- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: São Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8238 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.035.629

Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

- Lembramos que segundo a Resolução 466/2012, item XI.2 letra e, "cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento".

- O pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PI_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_618536.pdf	29/10/2018 22:27:08		Aceito
Outros	Esclarecimento-tempo-resposta.pdf	29/10/2018 22:26:27	Rachel polo Dertkigil	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMODEASSSENTIMENTO15a17.pdf	17/09/2018 21:37:59	Rachel polo Dertkigil	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMODEASSSENTIMENTO11a14.pdf	17/09/2018 21:37:19	Rachel polo Dertkigil	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMASSSENTIMENTO7a10.pdf	17/09/2018 21:36:25	Rachel polo Dertkigil	Aceito
TCLE / Termos de	TLCE_projeto_ultrassom_pulmonar.	17/09/2018	Rachel polo	Aceito

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8938 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



UNICAMP - CAMPUS
CAMPINAS



Continuação do Parecer: 3-035-629

Assentimento / Justificativa de Ausência	pdf	21:35:00	Dertkigil	Acelto
Recurso Anexado pelo Pesquisador	Cartaresposta.pdf	17/09/2018 21:33:16	Rachel polo Dertkigil	Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoTeseDoutoradoRachelcep.pdf	17/09/2018 21:30:45	Rachel polo Dertkigil	Acelto
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	17/09/2018 21:29:17	Rachel polo Dertkigil	Acelto

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 23 de Novembro de 2018

Assinado por:

Renata Maria dos Santos Celeghini
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Santo Gerardo CEP: 13.083-887
UF: SP Município: CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8038 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br

TERMO DE ASSENTIMENTO

Para Ética em Pesquisas com Seres Humanos

(7 a 10 anos)

Você está sendo convidado para participar da pesquisa “Ultrassom pulmonar na dermatomiosite juvenil”.

Seus pais permitiram que você participe e vamos explicar como você vai ser:

- Queremos saber, com essa pesquisa, como a ultrassonografia ajuda a saber o que está acontecendo no seu pulmão por causa da doença.



- As crianças que irão participar dessa pesquisa têm até 16 anos de idade.

Você não precisa participar da pesquisa se não quiser, é um direito seu, e não terá nenhum problema se você desistir, nem para você e nem para seus pais.

- Esta pesquisa será feita no Ambulatório de Reumatologia Pediátrica/Hospital de Clínicas e setor de Ultrassonografia, onde um médico vai fazer um exame de ultrassom no seu tórax (costas e peito), para ver como está seu pulmão. Nesse exame é usado um aparelhinho com um gel, que passamos sobre a pele e não causa dor nenhuma. Com ele, conseguimos ver em uma pequena televisão o que está acontecendo no seu pulmão. Para você entender melhor como isso será feito, veja a figura a seguir:



Vamos observar no seu prontuário médico, para ver alguns itens como sua idade, quando você e seus responsáveis descobriram a sua doença, quando você iniciou seus remédios, bem como você ficou com eles, quando você parou de tomar o remédio e o porquê você precisou fazer isso. Vamos também ver a última tomografia de tórax que você fez e comparar com o que vimos no ultrassom.

- Caso aconteça algo errado, você e seus responsáveis, podem nos procurar pelos telefones (19) 3521-9421 e/ou (19) 3521-7106 com a Dra. Simone Appenzeller em dias úteis da semana, no horário entre as 8 as 17 horas, e vamos ajudar a se sentir melhor e se curar.
- Mas há coisas boas que podem acontecer quando você faz o exame de ultrassom do tórax e toma seus remédios, como melhorar sua doença, diminuir aquele mal-estar no corpo ao se levantar da cama pela manhã, andar de forma mais fácil, brincar com os amiguinhos do bairro ou da escola.
- Você e sua família ou seu acompanhante não terão gastos extras para participar da pesquisa, pois a pesquisa será feita no dia de sua consulta.
- Nós garantimos que ninguém saberá que você está participando da pesquisa, não falaremos a outras pessoas, para que você se sinta à vontade e nem daremos a estranhos as informações que você nos der. Tudo será mantido em segredo e só a Dra. Simone Appenzeller saberá destas informações e ela as guardará em um local seguro.
- Os resultados desta pesquisa vão ser publicados em revistas e jornais para que outros pesquisadores possam saber o que fizemos, mas não haverá nenhuma informação que possa identificar você.
- E, se você tiver alguma dúvida, você pode perguntar para a pesquisadora Rachel Polo Dertkigil ou para a pessoa responsável Dra. Simone Appenzeller.
- Se não quiser assinar agora, você pode levar este documento para casa, conversar com os seus pais e trazer na próxima vez que vier ao Ambulatório de Reumatologia Pediátrica/Hospital de Clínicas da UNICAMP.
- O Comitê de Ética em Pesquisa- CEP está presente em instituições de pesquisa que envolva seres humanos. Tem como objetivo defender os voluntários, preservando integridade e dignidade, bem como permitir o desenvolvimento da pesquisa dentro dos princípios éticos.
- Seus pais também assinarão um termo sobre a pesquisa e eles serão esclarecidos de tudo o que irá acontecer com você. Queremos que você se sinta o mais seguro e confortável possível.

Muito obrigada!

(Local e Data)

Assinatura da Pesquisadora

Assinatura da Criança

TERMO DE ASSENTIMENTO
Para Ética em Pesquisas com Seres Humanos
(11 a 14 anos)

Você está sendo convidada para participar da pesquisa “Ultrassom pulmonar na dermatomiosite juvenil”.

Seus pais permitiram que você participe.

- **Queremos saber, com essa pesquisa, como o ultrassom de pulmão ajuda a combater sua doença e ajudar nos tratamentos a serem seguidos.**



As crianças voluntárias que irão participar dessa pesquisa têm até 16 anos de idade.

Você não precisa participar da pesquisa se não quiser, é um direito seu, e não terá nenhum problema se você desistir.

- **Esta pesquisa será feita no Ambulatório de Reumatologia Pediátrica/Hospital de Clínicas e setor de Ultrassonografia e as crianças participarão:**

ETAPAS	PROCEDIMENTOS
Etapa 1	(1) Fazer o exame de ultrassom com a médica
Etapa 2	(2) Pesquisador observará informações contidas nos prontuários médicos dos voluntários

- Para isso, será usado:

O aparelho de ultrassom, que nada mais é do que um aparelhinho com gel, que será passado pelo seu tórax (peito e costas), que não ocasiona dor ou desconforto e tem duração de no máximo 15 minutos. Não há riscos na realização desse exame.

Além do exame, vamos observar no seu prontuário médico, vamos ver alguns itens como sua idade, quando você e seus responsáveis descobriram a sua doença, quando você iniciou seus remédios, bem como você ficou com eles, quando você parou de tomar o remédio e o porquê você precisou fazer isso, juntamente quando você fez ressonância magnética, e o que mudou no seu tratamento depois que você fez esse exame.

- Caso alguma coisa dê errado, você e seus responsáveis, podem nos procurar pelos telefones (19) 3521-9421 ou (19) 3521-7106 com a Dra. Simone Appenzeller, em dias úteis da semana no horário entre as 8 horas as 17 horas.
- Mas há coisas boas que podem acontecer quando você faz o exame de ultrassonografia e toma seus remédios, como melhorar sua doença, diminuir aquele mal-estar no corpo ao se levantar da cama pela manhã, andar de forma mais fácil, brincar com os amiguinhos do bairro ou da escola.
- Você e sua família ou seu acompanhante não terão gastos extras para participar da pesquisa, pois a pesquisa será feita no dia de sua consulta.
- Nós garantimos que ninguém saberá que você está participando da pesquisa, para que você se sinta à vontade e nem daremos a estranhos as informações que você nos der. Tudo será mantido em segredo e só Dra. Simone Appenzeller saberá destas informações e ela as guardará em um local seguro.
- Os resultados desta pesquisa serão publicados em revistas e jornais para que outros pesquisadores possam saber o que fizemos, mas não haverá nenhuma informação que possa identificar você.

- E, se você tiver alguma dúvida, você pode perguntar para a médica que fará seu ultrassom, Rachel Polo Dertkigil ou para a pessoa responsável Dra. Simone Appenzeller.
- Se não quiser assinar agora, você pode levar este documento para casa, conversar com os seus pais e trazer na próxima vez que vier ao Ambulatório de Reumatologia Pediátrica/Hospital de Clínicas da UNICAMP.
- O Comitê de Ética em Pesquisa-CEP, está presente em instituições que realizam pesquisa que envolva seres humanos. Tem como objetivo defender os voluntários, preservando integridade e dignidade, bem como permitir o desenvolvimento da pesquisa dentro dos princípios éticos.
- Seus pais também assinarão um termo sobre a pesquisa e eles serão esclarecidos de tudo o que irá acontecer com você.

Muito obrigada!

(Local e Data)

Assinatura do Pesquisadora

Assinatura da Criança

TERMO DE ASSENTIMENTO

(De 15 a 17 anos)

O Termo de Assentimento é um termo usado e obrigatório para pesquisas envolvendo seres humanos, de acordo com a Resolução No 466 do Conselho Nacional de saúde do Brasil, especificamente para participantes de 07 a 17 anos.

- Você está sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar da pesquisa “Ultrassom pulmonar na dermatomiosite juvenil”. Neste estudo, pretendemos avaliar as alterações que as doenças reumatológicas podem causar no seu pulmão e comparar com a tomografia de tórax que você realizou.

Para este estudo adotaremos o(s) seguinte(s) procedimento(s):

ETAPAS	PROCEDIMENTOS
Etapa 1	(1) Fazer o exame de ultrassom com a médica
Etapa 2	(2) Pesquisador observará informações contidas nos prontuários médicos dos voluntários

Observações:

Você fará o exame de ultrassom de pulmão no serviço de ultrassonografia do Hospital das clínicas da UNICAMP;

Também serão observados seus dados através de prontuários médicos, como idade, quando você e seus responsáveis descobriram a doença, quando você iniciou os remédios, bem como você ficou com eles quando você fez a ultrassonografia, o que mudou no seu tratamento após o exame, se houve melhora para você e seu estado de capacidade de reagir e fazer suas coisas do dia-a-dia, quando você parou de tomar remédio e o porquê você precisou fazer isso. O prontuário médico é um bloco de anotações que o médico escreve tudo o que o paciente fala para ele durante uma consulta ou para seus responsáveis em casa.

Para participar deste estudo, o responsável por você deverá autorizar e assinar o Termo de Consentimento. Porém, você terá o direito de não aceitar participar se não desejar. Pode também levar este termo para casa e discutir a sua participação com a sua família.

Você não terá nenhum custo nesta participação, pois você e sua família ou seu acompanhante vão fazer a pesquisa no dia de sua consulta, nem receberá qualquer vantagem financeira.

O responsável por você poderá retirar o consentimento ou interromper a sua participação a qualquer momento sem prejuízos.

A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que é atendido(a) pela pesquisadora Dra. Simone Appenzeller ou Dra. Rachel Polo Dertkigil.

O tratamento do seu histórico, informações, assim como a sua identidade, seguirão os padrões profissionais de sigilo. Você não será identificado em nenhuma publicação.

Este estudo não há riscos, mas pode apresentar riscos indiretos como irritabilidade durante a realização do exame, que consiste em passar um aparelho com gel no seu tórax e ver como está seu pulmão no monitor. O exame não causa dor ou desconforto.

Quanto à observação e uso de dados dos prontuários médicos será feito pela pesquisadora Dra. Simone Appenzeller ou pela Rachel Polo Dertkigil, não sendo necessário a sua presença.

Os resultados da pesquisa estarão à sua disposição quando finalizada e serão publicados em revistas e jornais da comunidade científica. Seu nome ou material que indique sua participação não será liberado sem a permissão do responsável por você. Seu nome não será divulgado.

Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador (a) responsável pela pesquisa por um período de até 5 anos, e após esse período, serão destruídos.

O Comitê de Ética em Pesquisa- CEP está presente em instituições de pesquisa que envolva seres humanos. Tem como objetivo defender os participantes, preservando integridade e dignidade, bem como permitir o desenvolvimento da pesquisa dentro dos princípios éticos.

Este Termo de Assentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma via será arquivada pelo pesquisador (a) responsável Dra. Simone Appenzeller e a outra será dada para você.

TERMO DE ASSENTIMENTO

Eu, _____, portador(a) do documento (RG, Passaporte, CPF) _____, fui informado(a) dos objetivos da pesquisa “Utilidade do ultrassom pulmonar em pacientes com doenças reumatológicas” de maneira clara pelo pesquisadora Dra. Simone Appenzeller e esclareci todas as minhas dúvidas.

Sei que, a qualquer momento poderei solicitar novas informações/esclarecimentos de dúvidas sobre a minha participação, e o meu responsável poderá modificar a decisão de participar se eu assim desejar.

Com o Termo de Consentimento do meu responsável já assinado, declaro que concordo em participar voluntariamente desse estudo e que recebi uma via deste termo assentimento devidamente assinado pela pesquisadora Dra. Simone Appenzeller. E que, em caso de dúvidas, ou qualquer outra necessidade, poderei entrar em contato com a mesma.

(Local e Data)

Assinatura da Pesquisadora

Assinatura do Adolescente

Em caso de dúvidas com respeito aos aspectos éticos desta pesquisa, você poderá consultar:

Endereço eletrônico do CEP:

<http://www.fcm.unicamp.br/fcm/pesquisa/comite-de-etica-em-pesquisa/projeto-de-pesquisa>

Endereço Comercial: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126 – Cidade Universitária Zeferino Vaz. CEP 13083-887 – Campinas, SP, Brasil

Telefones: (19) 3521-8936 e (19) 3521-7187 (dias úteis da semana, entre 8 horas as 17 horas)

E-mail para contato: cep@fcm.unicamp.br

Nome do Pesquisador(a) responsável: Profa. Dra. Simone Appenzeller

Endereço Comercial: Rua Alexander Fleming, 181 – Cidade Universitária Zeferino Vaz. CEP 13083-881 – Campinas, SP, Brasil

Telefones: (19) 3521-9421 e (19) 3521-7106 (dias úteis da semana, entre 8 horas as 17 horas)

E-mail para contato: appenzel@fcm.unicamp.br

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Estudo: "Ultrassom pulmonar na dermatomiosite juvenil".

Nome: _____

Endereço: _____

RH _____ RG _____ Data de nascimento ____/____/____

Sei que este estudo sobre as alterações pulmonares visíveis pelo US torácico.

Sei que irei fazer uma avaliação médica clínica, onde será verificado se existe alguma contraindicação em participar deste estudo e, somente após essa etapa, participarei do mesmo.

Sei que neste estudo vão fazer exames de Ultrassom a critério clínico dos pesquisadores (médicos).

Sei que não obterei benefício algum em participar como voluntária deste estudo, e me comprometo a realizar o seguimento clínico sugerido pelos médicos envolvidos no meu tratamento.

Sei também que não sofrerei nenhum malefício participando como voluntário deste estudo, em todas as fases deste estudo, serei sempre acompanhada pelos pesquisadores do grupo, que estarão atentos a qualquer sintoma por mim apresentado, me atendendo adequadamente para a situação.

Sei que poderei sempre perguntar todas as dúvidas que eu tenha em qualquer momento do estudo e estou ainda ciente que poderei deixar de participar do estudo a qualquer momento, sem prejuízo de meu atendimento no HC/UNICAMP.

Sei que não haverá gasto de minha parte ao participar do estudo.

Sei que serão mantidos o sigilo e o caráter confidencial das informações pela equipe profissional, garantindo que minha identificação não seja exposta sob nenhuma condição. Estou ciente de que as dúvidas futuras, que possam vir a ocorrer, poderão ser esclarecidas, bem como poderei saber dos resultados por mim apresentados durante a coleta de dados.

Paciente

Pesquisador: