

# **Envolvimento Cutâneo da Dermatomiosite Idiopática**

Juliana Almeida<sup>1</sup>, Óscar Tellechea<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

<sup>2</sup> Serviço de Dermatologia e Venereologia, Centro Hospitalar e Universitário de  
Coimbra, Portugal

Juliana Medeiros Almeida

Rua da Igreja, 9

9555-149 Mosteiros - Portugal

[m.almeida.juliana@gmail.com](mailto:m.almeida.juliana@gmail.com)

ÍNDICE

Resumo.....	2
<i>Abstract</i> .....	3
Introdução.....	4
Métodos.....	7
A doença cutânea.....	9
As lesões cutâneas como preditores de doença sistêmica.....	21
Etiopatogênese.....	24
Tratamento.....	27
Discussão e Conclusão.....	42
Agradecimentos.....	44
Referências.....	45

### Resumo

Nesta revisão o ênfase foi dado à clínica, patogênese e tratamento do envolvimento cutâneo da dermatomiosite idiopática, assim como foi feita uma sumarização das associações encontradas na literatura entre as lesões cutâneas e a doença sistêmica. O envolvimento cutâneo da dermatomiosite, tem um impacto profundo na qualidade de vida dos doentes. O reconhecimento das lesões cutâneas, é essencial para um diagnóstico precoce e correto desta doença, em especial quando a componente muscular ainda se encontra ausente ou subclínica. Mesmo na ausência de miopatia, as lesões extracutâneas ou uma neoplasia oculta podem estar presentes. Como as lesões cutâneas podem ser preditoras de doença sistêmica, o seu não reconhecimento pode levar a um retardamento diagnóstico. O tratamento actual é realizado com base em fármacos imunossuppressores e glucocorticoides, mas um número considerável de doentes é refractário à terapia tradicional. Não obstante, os resultados de recentes ensaios randomizados controlados, parecem ser promissores no que toca ao rituximab e ao etanercept. Existem fortes evidências do envolvimento da família de IFNs tipo 1 na patogênese da dermatomiosite, que fazem suspeitar de um novo modelo de doenças autoimunes, onde a lesão celular é mediada pela própria e inadequada superprodução celular de transcritos.

### Palavras-chave

*Dermatomiosite, Complicações, Etiologia, Patologia, Terapia, Doenças Cutâneas*

Abstract

In this review we emphasize the pathogenesis, clinical presentation and treatment of the cutaneous disease in dermatomyositis. The interactions between the cutaneous lesions and the systemic disease is also described. The skin disease in dermatomyositis, has a deep impact in the quality of life of patients. The recognition of the cutaneous involvement is essential for a prompt diagnosis, especially when the muscular disease is still absent or subclinic. In some cases, even in the lack of myopathy, extra-cutaneous involvement or occult malignancy may be present. If the cutaneous lesions are not correctly recognized, this may delay the diagnosis of systemic involvement, as skin appearance may reflect organ disease. The current treatment involves glucocorticoids and immunosuppressive drugs, but a substantial number of patients do not respond to the traditional therapy. However, the results of randomized controlled trials using rituximab and etanercept seem to be promising. There is strong evidence of the involvement of type 1 IFNs in the pathogenesis of dermatomyositis, that may provide a new concept in autoimmune disease modeling, where the cell damage is mediated by their own sustained intracellular superproduction of immune molecules.

Key-words:

*Dermatomyositis, Complications, Etiology, Pathology, Therapy, Skin Diseases*

## INTRODUÇÃO

A dermatomiosite é uma doença rara, pertencente ao grupo das miopatias inflamatórias idiopáticas. Tem uma incidência que varia entre 2 por milhão a 7 por milhão entre as várias populações (1). Em adultos, afeta 2 vezes mais as mulheres, enquanto que nas crianças parece não haver preferência entre sexos (1). Embora a sua etiologia seja desconhecida, alguns estudos recentes parecem sugerir que as neoplasias, drogas e agentes infecciosos podem desencadear uma resposta imune em indivíduos geneticamente susceptíveis (2). Conhecem-se algumas drogas potencialmente indutoras até à data, nomeadamente a hidroxiureia, o IFN-beta-1<sup>a</sup> e os inibidores do TNF- $\alpha$  (3).

Em 1975, Bohan e Peter (4, 5) propuseram cinco tipos de miosite: i) Dermatomiosite, ii) Polimiosite, iii) Miosite associada a neoplasia, iv) Dermatomiosite Juvenil e v) Síndrome de sobreposição com outras doenças do colagénio. Nos precoces anos 90, outros dois subtipos foram subsequentemente reconhecidos: a dermatomiosite amiopática e a miosite por corpos de inclusão (6). Estes autores, Bohan e Peter, mais propuseram cinco critérios para auxílio do diagnóstico de dermatomiosite e polimiosite, quatro deles relacionados com a doença muscular e apenas um com a doença cutânea. A presença de lesões cutâneas associada a três outros critérios faria o diagnóstico de certeza de dermatomiosite, enquanto que associada a apenas outros dois faria um diagnóstico de probabilidade.

A miopatia caracteriza-se por uma perda de força progressiva, proximal e simétrica. Numa pequena percentagem de doentes, outros sistemas de órgãos podem ser alvo da lesão inflamatória, como os pulmões (p. ex. doença intersticial pulmonar), articulações (p. ex. artrite) e o coração (p. ex. cardiomiopatia e defeitos da condução) (7).

Os critérios de Bohan e Peter, os quais requerem a presença de algum tipo de miosite para o diagnóstico de dermatomiosite, continuam a ser empregues em muitas instituições a doentes que apresentam lesões cutâneas (7). Atendendo a que estes sintomas podem preceder os musculares até 2 anos (8), há um número de doentes em que o diagnóstico é atrasado por um período indefinido de tempo. Considerando que quanto mais precoce for a intervenção, melhor a resposta da doença cutânea, esta abordagem implica futuras dificuldades no controlo terapêutico das lesões, que *per se*, são inúmeras vezes graves, refratárias a vários agentes e um fator de grande morbidade.

O tratamento é muitas vezes difícil, devido à natureza refratária das lesões cutâneas, que na grande maioria dos casos respondem mais tardiamente que a doença muscular. A grande problemática do tratamento da dermatomiosite passa pela ausência de estudos randomizados controlados, que permitam estabelecer um algoritmo de tratamento internacionalmente aceite, recaindo a escolha do agente mais na própria experiência da instituição, que na evidência científica. Aplicada especificamente à doença cutânea, esta escassez de estudos randomizados torna-se ainda mais evidente.

Esta revisão incidirá precisamente sobre a doença cutânea da dermatomiosite idiopática, caracterizando as suas lesões com todas as suas nuances. Isto significa que as formas juvenil e amiopática, tal como as síndromes de sobreposição, ultrapassarão o âmbito desta revisão, pois constituem entidades clínicas diferenciadas, com fenótipos, patogenias e abordagens terapêuticas distintas. Pelo mesmo motivo, não serão abordados os casos de dermatomiosite cujo surgimento cursa com alguma neoplasia, infeção ou toma de drogas. Tentar-se-á transparecer qual a opinião atual dos peritos sobre a abordagem terapêutica das lesões cutâneas, tal como quais os resultados de novos ensaios sobre a temática. Há lesões cutâneas que assumem associação com a doença sistémica, sendo igual objetivo analisar quais

as conclusões correntes sobre o assunto, de modo a auxiliar o estabelecimento de um diagnóstico mais precoce das lesões de órgão. Apenas no virar do milênio, com o *boom* das tecnologias de biologia molecular, se esboçaram algumas ideias sobre a etiopatogênese da dermatomiosite, pelo será realizada uma breve revisão sobre este tema tão recente, que parece prometer futuros alvos terapêuticos.

### Abreviaturas:

DM - Dermatomiosite

IFN tipo 1- Interferão tipo 1

TNF- $\alpha$  - Fator de necrose tumoral alfa

IVIg - Imunoglobulina intravenosa

MTX - Metotrexato

AZA - Azatioprima

## MÉTODOS

A revisão da literatura aqui apresentada engloba artigos adquiridos com a interface de pesquisa PubMed. Foram utilizados os seguintes termos de pesquisa, obtendo-se um total de 3680 artigos:

(( "Dermatomyositis/analysis"[Mesh] OR "Dermatomyositis/classification"[Mesh] OR "Dermatomyositis/complications"[Mesh] OR "Dermatomyositis/diagnosis"[Mesh] OR "Dermatomyositis/diet therapy"[Mesh] OR "Dermatomyositis/drug therapy"[Mesh] OR "Dermatomyositis/etiology"[Mesh] OR "Dermatomyositis/pathology"[Mesh] OR "Dermatomyositis/therapy"[Mesh] )) AND ( "Skin Diseases/abnormalities"[Mesh] OR "Skin Diseases/anatomy and histology"[Mesh] OR "Skin Diseases/diagnosis"[Mesh] OR "Skin Diseases/drug therapy"[Mesh] OR "Skin Diseases/therapy"[Mesh] )

Esta pesquisa inicial foi restringida a artigos publicados de 1 janeiro de 2008 a 20 de setembro de 2013 e por tipo de artigo a “Clinical trial”, “Comparative study”, “Controlled clinical trial”, “Multi-center study”, “Review”, “Consensus development conference” e “Meta-analysis”. Foi ainda restrita a artigos publicados na língua inglesa e portuguesa e a estudos efetuados em humanos. Obteve-se, após as restrições, um total de 185 artigos. A seleção final dos artigos baseou-se, essencialmente, no seu contributo para o conhecimento atual sobre a temática. Foi também efetuada uma pesquisa livre na interface PubMed com o termo “Dermatomyositis”, com o intuito de recolher artigos mais recentes, aos quais ainda não tenham sido associados termos MeSH. Em alguns dos temas revistos foi pertinente englobar estudos menos recentes, de modo a perceber a evolução da temática ao longo dos anos. Foram incluídos ainda, artigos dos quais se tomou conhecimento pela sua citação em outros



artigos, que pela sua relevância sobre o tema impuseram uma leitura integral. Alguns aspetos da revisão têm como suporte manuais sobre a temática das doenças cutâneas ou das doenças reumáticas, nomeadamente o *Dermatology* de Jean L. Bologna et al., e o *Reumatologia Prática* de José António Pereira da Silva.

### A DOENÇA CUTÂNEA

O conceito de atividade e de dano é um componente importante da avaliação da doença cutânea na dermatomiosite. A atividade da doença cutânea é definida como um conjunto de manifestações reversíveis, que estão relacionadas com a atividade inflamatória subjacente e que são passíveis de resolução completa se a inflamação for controlada. No entanto, se o processo inflamatório não for devidamente abordado, estas manifestações podem culminar em cicatrizes, alterações atróficas e distróficas, que são sinal de dano cutâneo. O termo dano é, então empregue para alterações cutâneas que persistem por mais de 6 meses, as quais se pressupões serem irreversíveis. O reconhecimento destes dois tipos de lesões tem implicações terapêuticas, na medida em que é pouco provável que o dano responda a uma terapêutica imunossupressora agressiva. Não obstante, a resposta das lesões ativas à terapêutica deve ser criteriosamente avaliada, de modo a permitir fazer ajustamentos ao esquema terapêutico que sejam mais favorecedores ao doente (9, 10).

De modo a estruturar a descrição das lesões cutâneas presentes na dermatomiosite primária idiopática, estas serão expostas segundo achados patognomónicos, achados característicos e achados menos frequentes. Há ainda achados que são mais frequentes na forma juvenil da dermatomiosite (8). A dermatomiosite juvenil ultrapassa o âmbito desta revisão, no entanto a descrição das lesões que são mais comuns nesta forma da doença foi incluída, pois estas também ocorrem (embora com menor incidência do que na forma juvenil) na dermatomiosite primária idiopática.

Existe alguma variação na literatura no que diz respeito à definição de alguns achados na dermatomiosite, que é especialmente notável quando se pretende obter a distinção entre o sinal de Gottron e as pápulas de Gottron. Estas duas entidades sobrepõem-se largamente em

vários relatos, contudo tentou-se transmitir a descrição mais atual e sintética de cada uma delas. O mesmo princípio se aplica às restantes lesões descritas.

### **Achados Patognomônicos de Dermatomiosite Idiopática**

#### ***Pápulas de Gottron***

As pápulas de Gottron são um sinal patognomônico de dermatomiosite. Estas são descritas como pápulas com uma tonalidade violácea, sobrejacentes às zonas dorso-laterais das articulações interfalângicas e/ou metacarpofalângicas. Quando completamente formadas, estas pápulas podem tornar-se ligeiramente deprimidas no centro, adquirindo uma aparência esbranquiçada (11). Algumas alterações secundárias podem ocorrer, como sendo a erosão, ulceração e necrose nas lesões ativas, e a despigmentação e atrofia quando a pápula evolui para a cronicidade (10).

#### ***Sinal do heliotrópio***

O sinal do heliotrópio é descrito como um envolvimento palpebral macular, que é simétrico e de coloração violácea, podendo-se acompanhar de edema e/ou telangiectasias palpebrais. Na fase de resolução por vezes surge atrofia ou despigmentação (9, 12). Mais raramente, pode haver acometimento do músculo orbicular do olho, tornando as pálpebras dolorosas e sensíveis (8).

## Achados Característicos de Dermatomiosite Idiopática

### *Lesões eritematosas*

A fotodistribuição é de facto uma das características mais impressionantes da dermatomiosite. O eritema malar, o sinal do decote, o sinal do xaile e os eritemas lineares, são lesões características de DM, cujos contornos delimitam as zonas de maior exposição solar do corpo humano. Por exemplo, no sinal do decote, a zona sub-mentoniana está frequentemente poupada, um vez que a luz solar não incide diretamente nessa região no decurso das atividades quotidianas. Este padrão de distribuição, implica a existência de fotossensibilidade na dermatomiosite. Por outro lado, verifica-se também a ocorrência de lesões em zonas não expostas, como as pregas, palmas e plantas, ancas e nádegas, das quais é exemplo sinal do coldre, localizado a uma área normalmente não exposta e que é característico de dermatomiosite

A fotossensibilidade nos doentes com dermatomiosite, pode ser devida em parte ao polimorfismo no alelo TNF- $\alpha$ -308A, que tem maior frequência nos doentes de raça caucasiana (9). Este polimorfismo, parece levar a um aumento da apoptose dos queratinócitos, induzida pela radiação UV (11). A fotossensibilidade é um achado que ocorre apenas em um terço dos casos de dermatomiosite (12). As lesões cutâneas podem ser precipitadas tanto por radiação UVA ou UVB, de fontes artificiais ou naturais.

Os eritemas na DM têm, também, uma característica distribuição simétrica (8). A extensão do eritema pode ser tal que resulte em eritrodermia (definida como uma dermatite eritematosa e descamativa, que envolve 90% ou mais da superfície cutânea) (13). Abaixo serão descritas as lesões eritematosas que tipicamente caracterizam a dermatomiosite idiopática. É de referir que a ocorrência de lesões em zonas de exposição solar, não se cinge às típicas zona malar, do decote ou dorsal, podendo surgir em qualquer zona que o doente

exponha ao sol, como por exemplo, o pavilhão auricular. Deste modo, cabe ao médico a criteriosa tarefa de explorar toda a superfície cutânea do doente, incluindo o couro cabeludo.

### I. Sinal de Gottron

Quanto ao sinal de Gottron, é conhecido como um eritema violáceo, simétrico, confluyente e macular, localizado às superfícies dorso-laterais das articulações metacarpofalângicas e interfalângicas, olecrânio, patela e maléolo medial (11). Pode estar associado a edema. Difere das pápulas de Gottron pela sua extensão às grandes articulações e pelas suas características maculares, isto é, não apresenta relevo ou espessamento perceptíveis. De igual modo, diferencia-se por não ser patognomónico da dermatomiosite.

### II. Eritema malar

O eritema malar pode ter uma distribuição restrita às zonas malares, ou ter um envolvimento facial mais extenso, com inclusão da região frontal, perioral, pavilhões auriculares e escalpe. Consiste num eritema de coloração rosa a violácea, que pode ser de difícil deteção nos doentes com fotótipos mais escuros.

### Sinal do decote/Sinal em V

O sinal do decote consiste num eritema localizado à região baixa da face anterior do pescoço e parte superior da região torácica anterior, ou seja localizado à zona exposta à luz solar. O sinal do decote está associado a um subgrupo distinto de doentes, que apresentam auto-anticorpos anti-Mi-2 positivos (14).

### III. Sinal do xaile

O sinal do xaile descreve-se como um eritema localizado à região posterior do pescoço, região dorsal, estendendo-se aos ombros e por vezes até mesmo aos braços,

lembrando um xaile. Também está associado ao subgrupo de doentes com auto-anticorpos anti-Mi-2 positivos, embora com menos frequência do que o sinal do decote (10).

#### IV. Eritema linear

Caracteriza-se por ser um eritema macular, confluyente e simétrico, suprajacente aos tendões extensores das mãos, antebraços, perna e pé. Pode estar associado ao sinal de Gottron, encontrando-se nesta situação um eritema extenso que recobre tanto a pele das áreas articulares, como das superfícies extensoras entre as articulações (10).

#### V. Sinal do coldre

Ao contrário das restantes lesões eritematosas acima descritas, esta não se localiza numa zona de fotodistribuição. O sinal do coldre consiste num eritema violáceo, macular, bilateral e simétrico, mostrando um padrão reticulado, nas faces laterais das ancas e coxas. Estas alterações são tipicamente observáveis sobre o grande trocânter do fémur e como tal, assumem alguma semelhança com as lesões de dermatomiosite localizadas sobre outras proeminências ósseas. O sinal do coldre pode estar associado a descamação e hiperqueratose, alterações pigmentares ou a poiquilodermia. Esta alteração tem sido designada como sinal do coldre devido à área de pele afetada, que simula rudemente o contorno de um coldre de arma usado à cintura (7).

#### *Lesões das mãos*

As chamadas mãos de mecânico, correspondem a lesões hiperqueratósicas confluentes, bilaterais e simétricas, similares àquelas produzidas pelo trabalho manual. Distribuem-se ao longo da face cubital do primeiro dedo e faces radiais dos restantes dedos, sendo mais proeminentes a nível do segundo e terceiros dedos. Ocasionalmente há extensão para a superfície palmar (15). Pode haver fissuração, descamação e hiperpigmentação.

Tardiamente, as lesões podem envolver, tornarem-se brilhantes, atróficas e frequentemente hipopigmentadas. As mãos de mecânico são o marcador mais específico do síndrome antissintetase, cuja sintomatologia inclui: poliartrite, doença intersticial pulmonar, febre e doença de Raynaud. (9). Este síndrome por vezes surge em doentes com dermatomiosite, estando associado ao auto-anticorpo anti-Jo1 (7). As mãos de mecânico podem existir mesmo sem associação ao referido síndrome. São menos comuns em crianças com dermatomiosite (16)

A distrofia cuticular corresponde ao alargamento e crescimento excessivo da cutícula para o prato ungueal (sinal da manicure). É comum nos doentes adultos com dermatomiosite com auto-anticorpos anti-Mi-2 e ocorre em 30% dos doentes adultos com dermatomiosite independentemente do perfil de auto-anticorpos (10).

Uma lesão rara na dermatomiosite, mas consideravelmente impressionante quando encontrada, são as pápulas e placas mucinosas que se centram nas pregas das palmas das mãos, assim como nas pregas da face palmar dos dedos (7).

### ***Prurido***

O prurido é um sintoma mal reconhecido da dermatomiosite, que frequentemente se associa alterações tróficas secundárias, como escoriações e erosões. Não há informação concreta na literatura sobre se o prurido é um sintoma universal ou se se associa apenas a doença mais severa ou não tratada. Peloro et Al, num estudo retrospectivo com a duração de 30 anos, determinou que o prurido estava presente em 38% das crianças no momento do diagnóstico (17). Outro estudo, determinou a presença de prurido em 37% dos doentes de uma população com uma idade média de  $56 \pm 10.5$  anos (2).

Foi sugerido que o prurido pode ser uma característica que pode auxiliar na distinção entre doentes com dermatomiosite, daqueles com lúpus eritematoso, devido à rara ocorrência de prurido nesta última patologia (15).

### *Poiquilodermia (poiquiloderma vasculare atrophicans)*

A poiquilodermia é uma manifestação crónica da dermatomiosite. Caracteriza-se por eritema violáceo circunscrito, com telangiectasias, hiperpigmentação e/ou hipopigmentação e atrofia epidérmica (11). Pode apresentar-se com ou sem descamação. A poiquilodermia ocorre tanto em doentes com dermatomiosite, como em doentes com lúpus eritematoso. Semiologicamente, a diferenciação não é possível, embora a coloração seja geralmente violácea na dermatomiosite e vermelha no lúpus eritematoso (11).

Se o clínico não reconhecer a poiquilodermia, a erupção da dermatomiosite pode ocasionalmente ser confundida com psoríase. A psoríase pode apresentar-se por placas bem delimitadas, localizadas aos cotovelos e joelhos, cobertas por descamação fina, sendo confundidas com eritemas de dermatomiosite. A poiquilodermia também pode ser encontrada na micose fungóide (linfoma cutâneo de células T), na fase crónica da na doença do enxerto contra hospedeiro, assim como no contexto de afeções congénitas com fotossensibilidade. No adulto, a distinção com as formas poiquilodérmicas de micose fungóide pode ser difícil, embora na dermatomiosite haja tendência para a fotodistribuição das lesões, o que não é habitual no linfoma cutâneo de células T (10).



## Achados Mais Comuns na Dermatomiosite Juvenil

### *Lesões vasculopáticas*

#### I. Eritema periungueal e telangiectasias

Também denominadas de alterações capilares da área periungueal, o eritema e telangiectasias periungueais, são constatadas na dermatomiosite do adulto e juvenil, mas também podem ser vistas em outras polimiosites e doenças do tecido conjuntivo, como a esclerose sistêmica, o lúpus eritematoso e a doença mista do tecido conjuntivo (10).

As alterações podem ser subtis ou exuberantes, conseguindo ser bastante útil a magnificação com recurso a um videocapilaroscópio e/ou um estereomicroscópio, na visualização de alterações mais ténues. Na dermatomiosite, o padrão SD (*SD – Systemic Sclerosis and Dermatomyositis*) é encontrado em cerca de 60% dos casos, quando se realiza uma capilaroscopia (18). Este padrão é caracterizado por uma desorganização da disposição habitual das ansas capilares, com alargamento capilar e rarefação vascular. Verificam-se igualmente, hemorragias de padrão difuso, indicando dano endotelial (19). Embora geralmente indistinguível das alterações encontradas na esclerose sistêmica (onde o padrão SD é encontrado em 90% dos casos), a microangiopatia da dermatomiosite apresenta com maior frequência capilares em forma de arbusto, com ramificações exuberantes (18).

A perda de capilares tem sido associada a atividade da doença muscular e global, tal como as hemorragias têm sido associadas a atividade da doença cutânea (20). Após estabilização terapêutica da atividade da doença, tem-se verificado uma minoração da quantidade de capilares alargados e tortuosos, de hemorragias e a perda capilar (20, 21).

### II. Enfarte digital

O enfarte digital é uma complicação relativamente rara da dermatomiosite. Corresponde à necrose dos tecidos dos dedos, tendo por base o processo de vasculite presente na dermatomiosite.

### III. Livedo reticular

O livedo reticular corresponde clinicamente a um padrão de eritema cianótico, que assume um aspeto rendilhado. É denominado livedo reticular quando a trama reticulada ocorre de forma completa com interligação nítida, que delimita internamente áreas da pele com aspeto normal ou pálido (quando a trama reticulada não é constituída por linhas que confluem e fecham é utilizado o termo livedo racemoso) (22). O livedo reticular é usualmente encontrado no tronco e extremidades proximais e persiste após aquecimento da pele.

### IV. Ulceração

A ulceração define-se como uma solução de continuidade da epiderme, com perda completa desta camada e pelo menos perda parcial da derme. As causas de ulceração na dermatomiosite incluem: a insuficiência vascular, trauma, infeção ou enfarte.

### V. Eritema gengival

O eritema gengival corresponde a uma zona eritematosa localizada no bordo gengival, junto à linha de implantação dentária, que pode estar associado a hemorragias, edema gengival e úlceras orais (10).

### ***Calcinose***

A calcinose é um distúrbio raro, caracterizado pela deposição de cálcio na pele, tecido celular subcutâneo, fáscias ou músculos (10). As lesões podem ser localizadas, ou envolver extensas áreas corporais. Podem ulcerar, com extrusão de uma substância de aspeto leitoso,

composta por sais de cálcio. A calcinose é frequentemente dolorosa, em especial quando há ulceração ou quando envolve as articulações. Segundo Gutierrez et al, existem quatro tipos de calcinose cutânea, sendo a distrófica a presente na dermatomiosite. Na calcinose distrófica, a arquitetura tecidual encontra-se aberrante, mas o produto entre o cálcio e o fósforo sérico é normal (23).

A calcinose é mais frequente na dermatomiosite juvenil, mas também pode ocorrer na forma do adulto e nas síndromas de sobreposição. A calcinose não é, portanto, específica da dermatomiosite (10). Na forma juvenil, a calcinose cutânea surge geralmente entre 2-3 anos após o diagnóstico, ou seja mais cedo que o que se verifica na forma adulta ou em outras doenças do tecido conjuntivo, em que o aparecimento de calcinose cutânea ocorre, em média, 8 anos após o diagnóstico. O tratamento precoce da dermatomiosite juvenil tem sido associado a diminuição da incidência de calcinose (23).

### ***Lipodistrofia***

A lipodistrofia corresponde à perda da gordura subcutânea, que pode ser localizada (também conhecida como lipoatrofia), parcial (afeta as extremidades superiores e/ou inferiores sem afetar o tronco) ou generalizada (pode incluir a face) (10). A lipodistrofia focal facial confere aparência de “bochechas encovadas”, com saliência dos masséteres (9). Tal como a calcinose distrófica, a lipodistrofia não é específica da dermatomiosite e pode estar associada a outras causas (hirsutismo, acantose nigricans, diabetes mellitus insulino-dependente, hipertrigliceridemia...) ou ser idiopática. Um estudo de 20 doentes com dermatomiosite juvenil, demonstrou que 25% tinham evidência de lipodistrofia, enquanto 50% reportavam hipertrigliceridemia e resistência à insulina (24).

### **Outros Achados Menos Frequentes Na Dermatomiosite Idiopática**

***Edema subcutâneo:*** O edema subcutâneo pode ser localizado ou generalizado. Geralmente, ocorre apenas em casos severos de dermatomiosite.

***Alopecia:*** a perda de cabelo pode ser focal ou difusa. A forma difusa geralmente não leva ao desenvolvimento de cicatrizes, mas está associada a prurido intenso (7), com rebote na qualidade de vida do doente, quer pelo incômodo do prurido, quer pelas questões estéticas que a alopecia levanta. A forma focal está localizada a áreas de inflamação, onde posteriormente podem surgir cicatrizes (10).

***Paniculite:*** corresponde a inflamação linfoplasmocitária da hipoderme. Constitui uma manifestação rara de dermatomiosite, traduzindo-se clinicamente por placas e nódulos duros, dolorosos, localizados aos membros, regiões nadegueiras e abdômen, que pode preceder o início de miosite e evoluir com lipoatrofia. Pode ocorrer em idades pediátricas ou no adulto. Na dermatomiosite juvenil, o estudo por RNM evidencia frequentemente edema ou “inflamação” da pele, “tecido subcutâneo” e fáscia. Estas alterações, que se correlacionam com a atividade da doença e que podem preceder desenvolvimento de calcinose, não tem tradução clínica e não devem ser confundidas com as alterações próprias da paniculite da dermatomiosite (25).

***Eritema flagelado:*** consiste num eritema em forma de bandas, usualmente envolvendo o dorso, discorrendo em correlação com o prurido. Embora esta alteração ocorra no âmbito da dermatomiosite, também já foi descrita em associação com agente quimioterápicos (10).

***Ictiose adquirida:*** corresponde a uma afeção cutânea caracterizada por pele seca e áspera, com descamação protusa, que envolve proporções significativas do corpo. Tem sido associada a neoplasias, doenças autoimunes, metabólicas, endócrinas e infecciosas, e ao uso de

medicação. A maioria dos estudos microscópicos de ictiose adquirida, mostra hiperqueratose com redução ou ausência da camada granulosa (26).

*Acantosis nigricans*: caracteriza-se pela existência de placas hiperpigmentadas de aspeto aveludado, localizadas ao pescoço e à axila e por vezes a outras áreas. Surge em associação com a obesidade, diabetes mellitus e outras endocrinopatias, como reação adversa medicamentosa ou como manifestação de neoplasia (1). Na dermatomiosite, surge no contexto de uma resistência à insulina isolada ou associada a lipodistrofia.

### AS LESÕES CUTÂNEAS COMO PREDITORES DE DOENÇA SISTÊMICA

A dermatomiosite é uma doença multi-órgão, em que os seus sinais mais visíveis, as lesões cutâneas, podem indicar com alguma precisão o atingimento extracutâneo (por exemplo, a doença intersticial pulmonar) e a coexistência de neoplasia maligna.

Cerca de 5 a 40% dos doentes com dermatomiosite clássica, desenvolvem doença intersticial pulmonar (7). Clinicamente, traduz-se geralmente por tosse não produtiva, dispneia de esforço e crepitações bi-basais finas, à auscultação pulmonar. Pode ter um curso agudo ou insidioso, mas põe não raramente a vida do doente em risco e pode ter um desfecho fatal. A doença intersticial pulmonar não surge necessariamente numa fase avançada da doença, pode ocorrer antes dos sintomas de miosite, em doentes que se apresentam com lesões cutâneas (7). É sabido de longa data, que os doentes que apresentam mãos de mecânico tem risco elevado de doença intersticial pulmonar (27). As mãos de mecânico são o marcador mais específico do síndrome antissintetase em adultos (9), que está altamente associado aos anticorpos antissintetase: anti-Jo-1, anti-PL-7, anti-PL-12, anti-EJ, anti-OJ, anti-KS e anti-Zo. Mesmo na ausência do síndrome antissintetase, o achado destes auto-anticorpos é importante, pois a ocorrência de doença intersticial pulmonar é mais comum nestes doentes, tal como são mais frequentes a resistência ao tratamento e as recorrências (9). As úlceras cutâneas constituem outro tipo de lesão dermatológica associada ao dano pulmonar. Uma recente publicação, descrevendo o acompanhamento de 39 doentes japoneses com dermatomiosite ao longo de 9 anos, demonstrou que as úlceras cutâneas são um fator preditivo de doença intersticial pulmonar (28). Ademais, quando estão presentes num doente com essa afeição, constituem um fator de mau prognóstico. Outro estudo recente, igualmente levado a cabo

numa população japonesa com DM, corrobora esta hipótese de as úlceras cutâneas constituírem um fator de mau prognóstico na doença intersticial pulmonar (29).

Em cerca de 30% dos casos de DM do adulto, existe neoplasia maligna subjacente constituindo, assim, a DM por si só um marcador de neoplasia visceral (9). A idade avançada, a doença cutânea grave e extensa, tal como valores elevados de creatinacinaase, parecem estar associados a uma maior prevalência de cancro nos doentes com DM. Apesar da raridade em que ocorrem na dermatomiosite do adulto, as úlceras cutâneas, a vasculite leucocitoclástica e a eritrodermia, podem indiciar a coexistência de neoplasia maligna. Mais raramente ainda, descrevem-se casos de ictiose adquirida, uma dermatose paraneoplásica infrequente no contexto de dermatomiosite associada a neoplasia (9). O prurido tem sido associado a coexistência de cancro na DM, contudo, dada a sua elevada frequência tem pouco valor preditivo. Pelo contrário, a presença de manifestações viscerais de DM, como a doença intersticial pulmonar, afiguram uma correlação inversa (7).

A lipodistrofia, apesar do seu impacto cosmético, tem uma maior significância clínica pela sua associação com graves distúrbios metabólicos. Foi associada a alterações da tolerância à glicose, diabetes mellitus, hipertrigliciridémia, esteatose hepática, elevação da testosterona, irregularidades menstruais e hipertensão (9).

O reconhecimento de qualquer destas alterações cutâneas deve alertar o médico para a potencial coexistência de envolvimento extracutâneo ou presença de neoplasia maligna concomitante. A procura de uma neoplasia oculta deve iniciar-se pela colheita de uma história clínica meticulosa e um exame físico completo, complementada por exames laboratoriais e imagiológicos, nomeadamente a radiografia do tórax, a pesquisa de sangue oculto nas fezes, a colonoscopia ou a mamografia, entre outros. Conforme o caso, o médico decidirá que exames serão mais ajustados à idade, sexo e risco pessoal, contudo uma vigilância apertada deverá ser

levada a cabo a cada 6 a 12 meses nos primeiros 3 a 5 anos após o diagnóstico (7). Após este período, a prevalência de neoplasia visceral nos doentes com DM parece baixar para o da população em geral.



### ETIOPATOGENESE

Embora a etiologia da DM seja desconhecida, alguns estudos recentes parecem sugerir que neoplasias, fármacos e agentes infecciosos, podem desencadear uma resposta imune em indivíduos geneticamente susceptíveis (2). Conhecem-se alguns fármacos potencialmente indutores, nomeadamente a hidroxiureia, o interferão (IFN) tipo 1 e os inibidores do fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) (3). Os vírus coxsackie, parvovírus B19, Epstein-Barr e retrovírus, podem igualmente ser agentes indutores (7). Estes agentes poderiam conduzir a um fenómeno denominado de indução, em que induzem a perda da auto-tolerância (tolerância relativamente ao *self*) nos indivíduos com predisposição genética. Actualmente, consideram-se os vírus os principais candidatos como agentes etiológicos da DM (30).

Ao longo dos anos, foi descrito um modelo de patogénese para a dermatomiosite, em que a lesão das miofibras seria mediada por auto-anticorpos circulantes dirigidos contra um antígeno endotelial. Em consequência, haveria deposição de complemento e dano endotelial, o que resultaria em lesão isquémica expressa por atrofia perifascicular (31). Do mesmo modo, observar-se-ia lesão cutânea que seria mediada por complemento, hipótese esta baseada na observação de depósitos de complemento ao longo da junção dermo-epidérmica (32).

A via patológica pela qual ocorrem as manifestações da dermatomiosite, permanece pouco conhecida. Contudo, o sistema interferão tipo 1 tem ganho enfoque, por se ter observado que o tratamento com este agente podia induzir doenças autoimunes, como o lúpus eritematoso sistémico (33).

Os IFNs tipo 1 compõem uma classe de moléculas que incluem o IFN- $\alpha$  e o IFN- $\beta$ . A sua ligação ao receptor do IFN tipo 1 nas células alvo, estimula a transcrição e translação de um grupo de genes, que se denominam de *genes induzidos por IFN tipo 1*. As proteínas

produzidas através da transcrição destes genes, como a MxA, ISG15 e a OAS1, funcionam dentro das células como defesas contra as infeções virais, através de uma variedade de mecanismos, incluindo a inibição da transcrição viral, translação ou montagem do capsídeo. Estas moléculas fazem parte do sistema imune inato, sendo altamente eficientes na defesa contra certas infeções, actuando a partir do meio intracelular (31). Os vários genes/proteínas induzidos pelos IFNs tipo 1, são frequentemente denominados de “assinatura IFN” (34). A assinatura IFN nos músculo, parece ser bastante específica de dermatomiosite. Em biópsias musculares, os doentes adultos com dermatomiosite e atrofia perifascicular, assim como as crianças com dermatomiosite juvenil, apresentaram valores mais elevados de assinatura IFN, comparando com outras miopatias. Todavia, doentes adultos com DM e sem atrofia perifascicular tendem a não ter elevação destes transcritos (31). Quanto à pele, a assinatura IFN, também foi largamente identificada nas biópsias cutâneas de indivíduos com dermatomiosite. Não obstante, este facto parece ser partilhado por outras dermatites de interface (caracterizadas por apoptose queratinocitária no seio da epiderme, vacuolização de queratinócitos basais e inflamação variável na junção dermo-epidérmica), como o lúpus eritematoso, líquen plano e a doença do enxerto contra hospedeiro (34).

Há quem advogue que a fonte principal de IFN tipo 1, sejam as células dendríticas plasmocitóides. Estas células são capazes de secretar vastas quantidades de IFN- $\alpha$  *in vivo*, após estimulação por uma variedade de agentes, incluindo o DNA viral. Um modelo emergente na patologia do lúpus eritematoso, tem sugerido que os anticorpos antinucleares desencadeiam a secreção de IFN- $\alpha$  pelas células dendríticas plasmocitóides, o que levou a uma tentativa de adaptação deste modelo à dermatomiosite (35). Conquanto, as biópsias cutâneas mostram existir discordância entre o infiltrado por células dendríticas e os níveis de expressão de MxA (em ambas as direcções), o que sugere que possam haver outras fontes de IFN na dermatomiosite para além das células dendríticas (34).

Face a estes dados, podem ser postas duas questões: o que move esta elevada sinalização do IFN tipo 1? Em que medida esta elevada produção de transcritos causa lesão nas miofibras e nas células basais da epiderme? A suster este modelo patogénico, está o facto de a assinatura IFN no músculo se encontrar associada apenas a atrofia perifascicular, enquanto se encontra ausente em músculos saudáveis. Esta constatação, indirectamente, sugere que a actividade do INF tipo 1 está associada a lesão. Sabe-se, igualmente, que a assinatura IFN se correlaciona com o grau de apoptose dos queratinócitos, que é um sinal cardinal de actividade da doença cutânea (34). Contudo o que causa a lesão celular? Uma possibilidade, é a de que o IFN e outras citocinas irão instigar determinadas células imunes a causar lesão tissular. Outra hipótese, é a destas células serem lesadas pela sua inapropriada e sustida superprodução de proteínas induzidas pelo IFN tipo 1. As consequências desta produção intracelular aumentada e mantida, são largamente desconhecidas e têm recebido pouca atenção (31). O IFN- $\alpha$  foi o primeiro fator antiantigénico conhecido, contudo tal efeito na patologia da dermatomiosite é igualmente ignoto.

## TRATAMENTO

A abordagem inicial de um doente com dermatomiosite depende da presença e gravidade da doença muscular, do envolvimento concomitante de órgãos ou da presença de neoplasia subjacente. Nos doentes com dermatomiosite primária idiopática, a apresentação inicial da doença inclui a presença de lesões cutâneas, que são necessárias ao diagnóstico de dermatomiosite. A tradução clínico-laboratorial do envolvimento muscular pode ser mais precoce ou mais tardia, de maior ou menor intensidade, mas em regra surge antes dos 6 meses após do início da sintomatologia cutânea. Quando não se observam alterações musculares até 6 meses após o início da sintomatologia dermatológica deve considerar-se o diagnóstico de dermatomiosite amiopática (tipo de DM que ultrapassa o âmbito do presente trabalho). Deste modo, o tratamento inicial da dermatomiosite clássica passará por um agente sistémico que controle a miosite, caindo esta escolha normalmente sobre os corticosteróides, associados ou não a outros agentes imunossupressores sistémicos. Os agentes tópicos são comumente úteis no alívio da sintomatologia cutânea. Contudo, a doença cutânea é muitas vezes refratária, não aliviando com a terapêutica local ou com os corticosteróides em monoterapia, requerendo geralmente outros agentes para o seu controlo.

Os agentes de primeira linha na escada terapêutica das manifestações cutâneas da dermatomiosite são os agentes tópicos e os antipalúdicos. A combinação de diferentes antipalúdicos só deve ser tentada em caso de ausência de resposta a um único agente deste grupo, atendendo a não associar a hidroxicloriguina à cloriguina devido ao efeito cumulativo sobre a toxicidade ocular. Se a resposta for inadequada com a administração destes fármacos, ou se a sua administração não puder ser continuada por reações adversas, agentes de segunda linha podem ser tentados, de modo sequencial e frequentemente em associação aos

antipalúdicos. Estes incluem o metotrexato, o micofenolato de mofetil ou as imunoglobulinas intravenosas (IVIG). Uma terceira linha de fármacos pode ser tentada, se as lesões cutâneas forem refratárias ou se reações adversas impossibilitarem a continuação dos fármacos de primeira linha, nomeadamente a dapsona, a azatioprina, o rituximab e os inibidores da calcineurina. O etanercept, um agente anti-TNF- $\alpha$ , considerado prometedora no tratamento das manifestações cutâneas da dermatomiosite, requer ensaios ulteriores de modo a que se possam estipular em que situações deve ser empregue e em que dosagem.

A escada terapêutica proposta não reflecte a opinião de nenhum grupo de peritos, nem se encontra em *guidelines* internacionalmente aceites. De facto, não se dispõe de *guidelines* recentes que estabeleçam um algoritmo de tratamento para estes doentes. Lam e Vleugels propuseram esta escada num trabalho recente sobre o tratamento das alterações cutâneas da dermatomiosite (36), que parece espelhar a opinião de vários autores. Um dos maiores entraves à racionalização do tratamento da dermatomiosite é a falta de ensaios randomizados controlados, fazendo-se a escolha do fármaco, maioritariamente de uma forma empírica.

### **TRATAMENTO TÓPICO**

Uma vez que a fotossensibilidade está presente em um grande número de doentes, a fotoprotecção deve ser uma constante para os doentes com dermatomiosite. Protectores solares de largo espectro devem ser utilizados durante todo o ano, recorrendo-se a chapéus ou lenços para proteger o couro cabeludo, local onde igualmente podem surgir lesões. Os protectores solares devem ser de factor 50, ser aplicados diariamente, com reaplicações várias vezes por dia.

Os corticosteróides tópicos, raramente proporcionam alívio dos sintomas cutâneos e são utilizados maioritariamente, como adjuvantes no controlo do eritema e do prurido,

enquanto se espera pelo efeito do tratamento sistémico. A sua utilização em oclusão pode aumentar a penetração dos fármacos, sendo recomendada para o tratamento de lesões refratárias ou hiperqueratósicas (37).

O alívio do prurido pode ser conseguido com corticosteróides tópicos e formulações antipruriginosas contendo mentol, fenol e/ou cânfora (37). Os hidratantes e emolientes são úteis no combate à xerose, que pode ser marcada e exacerbar o prurido.

### **CORTICOSTERÓIDES SISTÉMICOS:**

#### **PREDNISONA ORAL E METILPREDNISOLONA INTRAVENOSA**

Os corticóides sistémicos são agentes de primeira linha no tratamento da miosite, havendo um forte consenso clínico do seu efeito benéfico, apesar de não existirem estudos randomizados que testem a sua eficácia face a um placebo. Contudo, no que toca à doença cutânea, os corticosteróides não são os preferidos para a terapia da fase pós-miopática da DM, pois as lesões dermatológicas são muitas vezes refratárias e requerem doses que resultam frequentemente em reações adversas a estes fármacos (36).

O mecanismo de ação da prednisona continua obscuro na dermatomiosite, contudo muitas hipóteses têm sido postuladas. De facto, pensa-se que a prednisona exerce um efeito benéfico por: i) inibir o recrutamento e migração dos linfócitos para áreas de inflamação; ii) interferir com a síntese de linfocinas (particularmente a interleucina 1e a interleucina 2); e iii) interferir com a síntese do fator de necrose tumoral (38, 39).

Não serão abordados os regimes de utilização da prednisona oral como terapêutica da miosite, pois pretende-se dar enfoque à terapêutica da doença cutânea. Contudo, cabe salientar que alguns autores sugerem a administração de pulsos de metilprednisolona intravenosa

durante 3-5 dias, antecipando o regime com prednisona por via oral em casos graves ou em que hajam complicações que comprometam a vida do doente (36, 38, 40).

Vários fatores tem sido associados a uma redução da resposta à corticoterapia, nomeadamente: arrastamento prolongado dos sintomas de dermatomiosite antes de iniciar a terapêutica; doentes idosos; envolvimento orgânico grave, especialmente o envolvimento pulmonar e cardíaco; neoplasia associada; e presença de auto-anticorpos específicos de miosite, nomeadamente, anti-Jo1, anti-SRP (38).

O médico prescritor deve assumir a responsabilidade de informar o doente sobre os potenciais riscos destes fármacos e de vigiar o seu eventual desenvolvimento. Note que, com excepção da osteoporose, estes efeitos indesejáveis não são acessíveis a terapêuticas preventivas (41). As reacções adversas principais da corticoterapia são bem conhecidas: i) metabólicas: obesidade e redistribuição da gordura, intolerância à glucose /diabetes mellitus, desequilíbrio hidroelectrolítico, dislipidémia e aterosclerose; ii) aumento da susceptibilidade a infecções; iii) músculo-esqueléticas: osteoporose, miopatia, osteonecrose; iv) gastrointestinais: úlcera péptica (se associados a anti-inflamatórios não esteroides), pancreatite; v) oculares: cataratas, glaucoma; vi) cutâneos: estrias, atrofia, equimoses fáceis; vii) ansiedade, depressão, psicose; viii) depressão do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (19).

### **ANTI-PALÚDICOS**

Originalmente utilizados como agentes contra a malária, são atualmente empregues numa grande panóplia de afeções dermatológicas, incluindo o lúpus eritematoso e a dermatomiosite. O anti-palúdico mais utilizado na Europa é a cloroquina, enquanto na América do Norte o preferido é a hidroxicloroquina.

Não é claro se o efeito dos anti-palúdicos na dermatomiosite advém da imunomodulação ou da fotoprotecção, mas vários mecanismos podem explicar a melhoria das lesões cutâneas, nomeadamente, a elevada concentração que estes fármacos atingem na epiderme, a absorção de radiação UV, a inibição da transformação linfocitária e a interferência com reacções anticorpo-antigénio dependentes de complemento (42). Conseguem ser eficazes na melhoria das lesões cutâneas em cerca de 75% dos casos, mas não exercem efeito na doença muscular (36). Este facto parece sugerir que a melhoria sintomática pode resultar principalmente da fotoprotecção em detrimento da imunomodulação.

Os anti-palúdicos são, muitas vezes, agentes sistémicos de primeira linha no tratamento das lesões cutâneas, por terem um alto perfil de segurança comparativamente com outras terapias sistémicas disponíveis. Contudo, frequentemente, é requerida terapia adicional para obtenção do controlo das lesões (36).

A hidroxicloroquina é utilizada em doses de 200-400mg/dia e a cloroquina de 250mg/dia. O efeito terapêutico, geralmente, não é notado antes das 6-8 semanas com a hidroxicloroquina e até se obter um efeito máximo podem decorrer vários meses (36). Se não se obtiver resposta terapêutica à hidroxicloroquina ou à cloroquina ao fim de 2-3 meses, vários autores recomendam mudar de 4-aminoquinolona ou adicionar quinacrina 100-200 mg por dia (37, 43). A hidroxicloroquina nunca deve ser dada concomitantemente à cloroquina, devido ao efeito cumulativo sobre a toxicidade ocular (42).

Antes do início de qualquer destas terapêuticas, deve-se realizar um estudo laboratorial sumário (hemograma completo, provas de função hepática e renal, sumária da urina) de modo a poder controlar possíveis efeitos secundários, assim como de forma a ajustar a terapêutica face a possíveis comorbilidades, como a insuficiência renal. As *guidelines* de 2011 da *American Academy of Ophthalmology* recomendam uma avaliação ocular ao fim de um



ano de tratamento com anti-palúdicos, seguida de uma avaliação ao fim de cinco anos. A frequência do seguimento pode ser aumentada de acordo com os fatores de risco.

As reações adversas dos anti-palúdicos são na maioria dose-dependentes e reversíveis com a cessação do fármaco. As reações adversas medicamentosas observadas com as 4-aminoquinolonas incluem: i) alterações do trânsito intestinal (mais comum); ii) hiperpigmentação cutânea cinzento-azulada; iii) toxicidade medular; iv) elevação das transaminases; v) agranulocitose e hemólise; vi) miopatia induzida pela cloriquina (considerar em casos de perda de força sem anomalias eletromiográficas ou elevação enzimática); vii) exantema morbiliforme, síndrome de Stevens-Johnson, eritema e edema; viii) toxicidade ocular compreendida por depósitos na córnea e retinopatia irreversível. A retinopatia das 4-aminoquinolonas é a mais temida reação adversa, sendo mais provável com a utilização de hidroxicloroquina em doses superiores a 6.5 mg/kg/dia ou de cloriquina em doses superiores a 3mg/kg/dia, em utilização por mais de 5 anos. A toxicidade é mais frequente na concomitância de insuficiência renal, doença hepática, idade avançada.

A quinacrina não ocasiona toxicidade ocular. As reações adversas medicamentosas verificadas com este fármaco incluem: i) toxicidade hematológica, nomeadamente anemia aplásica; e ii) pigmentação amarelada da pele, reversível, mais visível em pessoas de pele clara.

### **METOTREXATO:**

O metotrexato é um agente frequentemente utilizado em dermatologia para a psoríase e, por isso, com um perfil de segurança bem conhecido.

O metotrexato é um análogo do ácido fólico, que inibe competitiva e irreversivelmente a dihidrofolato reductase, uma enzima que é responsável pela produção de ácido fólico. Esta enzima é um cofator necessário à síntese de nucleótidos purínicos e pirimidínicos, portanto a sua inibição pelo metotrexato resulta numa acumulação de adenosina, que é um nucleósido purínico com potente ação anti-inflamatória (36).

O metotrexato (MTX) é útil tanto nas lesões cutâneas, como no envolvimento muscular da dermatomiosite. É uma boa opção como fármaco de segunda linha na escada terapêutica da doença cutânea, isto é, quando há resistência aos anti-palúdicos utilizados em associação com as formulações tópicas. Nesta situação, o MTX pode ser adicionado ao regime terapêutico (44). Apesar de ter um maior espectro de reações adversas, o MTX também é o fármaco de escolha em casos de intolerância aos anti-palúdicos, pois a resposta de cada doente a cada fármaco é muito subjetiva e há doentes que não toleram os anti-palúdicos, mas acabam por responder bem e sem efeitos indesejáveis ao MTX.

Em resumo, o MTX tem as seguintes indicações no tratamento da doença cutânea da DM: utilização em associação aos anti-palúdicos em lesões resistentes a este grupo de fármacos; e em casos de intolerância aos anti-palúdicos.

Os doentes são cuidadosamente avaliados antes da administração de MTX, com especial atenção às comorbilidades que podem impedir a utilização desta medicação, ao consumo de álcool e, no caso de uma mulher, se pretende engravidar futuramente ou não. Os estudos laboratoriais de base incluem: um hemograma completo, bioquímica com provas de função hepática e renal e rastreio da hepatite viral. Particular atenção deve ser dada à função renal, pois o MTX é excretado por via renal e em casos de insuficiência deste órgão pode haver necessidade de ajustamento de doses (36).

Inicia-se a terapêutica com 7.5 a 10 mg por semana (12, 36, 40), por via oral ou subcutânea. Embora tenha sido tradicionalmente prescrito *per os*, a via subcutânea pode oferecer melhor tolerância e biodisponibilidade. A dose é aumentada 2 semanas depois para 15 mg semanais, se o controlo laboratorial se encontrar normal. Posteriormente, a dose poderá ser aumentada gradualmente até um máximo de 25 mg semanais. Caso não se verifique efeito até aos 3 meses de tratamento, deve optar-se por um agente terapêutico alternativo (40), contudo normalmente surge melhoria pelas 6-8 semanas após o início da terapêutica (39). A suplementação com ácido fólico oral 1 a 5 mg diários tem sido uma pratica *standart* quando se prescreve MTX, pois diminui o risco de náuseas, mucosite e toxicidade hematológica (36).

No caso de ausência de resposta e em casos mais severos, o MTX pode ser administrado por via endovenosa ou intramuscular na dose de 0.4 a 0.8 mg/kg/semana. A dose pode ser aumentada em 5 mg por semana, até um máximo de 60 mg por semana. O resgate com leucovorina no dia a seguir à administração parenteral com MTX é necessário em doses iguais ou superiores a 50 mg.

Há alguma divergência entre o seguimento laboratorial entre instituições. Nalgumas, é feito todas as semanas durante o primeiro mês, seguindo-se a avaliação mensal durante os 6 meses seguintes e daí em diante a cada 3 meses enquanto a se mantiver a mesma dose de MTX (40). Em outras instituições, o seguimento não é tão exaustivo, sendo feito às 2 e 6 semanas após início do MTX, e daí em diante a cada 2-3 meses, desde que todos os parâmetros se mantenham dentro dos valores limite (36).

As reações adversas medicamentosas mais comuns incluem náuseas, mal-estar e astenia. Outros efeitos mais preocupantes são a hepatotoxicidade, pancitopenia e outros distúrbios hematológicos, mucosite ulcerativa, pneumonite, fibrose pulmonar, efeito teratogénico, abortivo e oligospermia reversível (36). A pneumonite induzida pelo MTX pode

ser difícil de distinguir da doença intersticial pulmonar associada à dermatomiosite, pelo que muitos autores não utilizam o MTX em doentes com auto-anticorpos anti-Jo1 (40).

### **MICOFENOLATO DE MOFETIL:**

O micofenolato de mofetil é um precursor do ácido micofenólico, que inibe a proliferação dos linfócitos B e T, a formação de anticorpos e a ativação de linfócitos T citotóxicos.

Em doentes com lesões cutâneas de dermatomiosite, o micofenolato de mofetil é uma opção favorável, permitindo uma redução da dose de outros imunossuppressores nos doentes que lhe são responsivos (45).

Quanto ao regime de utilização, inicia-se com 500 mg, 2 vezes ao dia, podendo-se aumentar para 1 g, 2 vezes ao dia, ao fim de 2 semanas. Se não se verifica efeito ou este é mínimo com esta última dose, pode-se aumentar até 1.5 mg, 2 vezes ao dia. Contudo, devido ao risco aumentado de imunossupressão e infeções oportunistas, assim como de intolerabilidade, outras terapêuticas também devem ser contempladas nesta situação. Em doentes em transição do MTX para o micofenolato de mofetil, o MTX pode ser continuado a uma dose baixa (10-15 mg/semana) de modo a evitar flutuações de actividade doença, contudo é de ter em atenção o efeito imunossupressor aditivo destes dois agentes e a maior suscetibilidade a infeções (36).

As reacções adversas são na sua maioria dose reversíveis: irritação gastrointestinal, citopenias, disúria e piúria estéril. Apesar de estudos em doentes transplantados sugerirem um risco aumentado de infeções oportunistas nesta população, não há evidencia de aumento desse risco na monoterapia com micofenolato de mofetil na dermatomiosite. As descrições de

infecções oportunistas que surgem durante o tratamento com micofenolato de mofetil na dermatomiosite, são geralmente relativas à combinação deste fármaco com outros imunossupressores (MTX , corticosteroides).

### **IMUNOGLOBULINA HUMANA INTRAVENOSA (IVIg)**

As preparações de IVIg são derivadas do plasma colectado de centenas de doadores, que é altamente purificado de modo a que o seu componente maioritário seja a IgG. A IVIg tem um mecanismo de ação imunomodulador complexo. Pensa-se que envolve vários mecanismos relacionados com a redução da produção e ligação de auto-anticorpos, a supressão de citocinas pro-inflamatórias, a alteração da função dos linfócitos T, bem como, com relevância para o tratamento da DM, a inibição da transmigração celular para o músculo (40).

Uma revisão da literatura mostra uma resposta satisfatória à IVIg, em doentes com resistência à terapêutica com prednisona e outros imunossupressores sistémicos (46-50). Apesar da maioria dos estudos incidir na avaliação dos efeitos na doença muscular, e não na doença cutânea, há vários relatos na literatura de melhoria das lesões cutâneas (eritema violáceo, pápulas de Gottron, úlceras cutâneas) com a administração IVIg (46, 51). Ademais, a terapia com IVIg pode ser benéfica em doentes que estão impossibilitados de manter o tratamento com imunossupressores devido aos respetivos efeitos adversos, bem como em doentes em que a administração desses mesmo agentes está contraindicada (39). Recentemente, foi proposto que a terapia com IVIg devia ser considerada em casos de dermatomiosite com comprometimento esofágico grave, com risco de vida (52).

A via de administração mais amplamente utilizada é a via intravenosa (IVIg), embora também esteja disponível na forma subcutânea e intramuscular (36). A IVIg é geralmente

administrada em 2g/kg durante 2 a 5 dias consecutivos por mês, seguindo um plano de 3 a 6 meses (50). Os custos relativamente altos restringem o seu uso a longo termo.

As reações adversas à IVIg incluem i) cefaleias após as infusões, ii) náuseas/vômitos, iii) astenia, iv) insuficiência renal aguda/nefropatia osmótica, v) meningite asséptica, vi) reações de hipersensibilidade incluindo anafilaxia, vii) citopenias e viii) eventos tromboembólicos (especialmente em doentes com hiperviscosidade) (36). É de notar, que o enfarte agudo do miocárdio é uma complicação rara, mas possível da terapia com IVIg (42).

### **AZATIOPRINA**

A azatioprina é um análogo das purinas, que pode ser incorporado na replicação do DNA de modo a bloquear a síntese *de novo* de purinas. Leva também a ao bloqueio da ativação dos linfócitos.

A azatioprina é utilizada em três situações: como alternativa aos corticoides em casos refratários a estes fármacos; nos casos em que efeitos adversos não são suportados pelos doentes (38); ou em associação a estes fármacos de modo a permitir redução da respetiva dose sem prejuízo da eficácia clínica. Todavia, não estão disponíveis ensaios que avaliem especificamente a eficácia da AZA na componente cutânea da dermatomiosite, tendo sido sugerida pela literatura relativa ineficácia deste fármaco nas lesões cutâneas (53). A azatioprina tem sido administrada em doses de 2 a 3mg/kg/dia por via oral.

As reações adversas parecem ser dose-dependentes, sendo mais comuns com doses superiores a 2.5 mg/kg/dia. São, no entanto, responsáveis por um grande número abandonos terapêuticos (42). Em cerca 12% dos doentes descreve-se uma síndrome gripal nas primeiras duas semanas de tratamento, acompanhada de erupção cutânea, elevação das enzimas hepáticas e pancreatite. As reações adversas a longo prazo incluem mielossupressão,

hepatotoxicidade, maior suscetibilidade a infecções e neoplasias, teratogenicidade, erupções cutâneas, alopecia, febre e artralgias (40).

### **DAPSONA**

A dapsona ou 4,4'-diaminodifenilsulfona, é um antibiótico pertencente ao grupo das sulfonas, com ação predominantemente bacteriostática e também anti-inflamatória. Pela sua ação antibiótica é utilizado no tratamento da doença de Hansen. O seu efeito nas doenças autoimunes é menos compreendido, contudo pensa-se afetar a função e quimiotaxia dos neutrófilos (36).

A dapsona deve ser considerada na dermatomiosite com lesões cutâneas refratárias a outros agentes de primeira e segunda linha, na escada terapêutica da DM. A comprovação da sua eficácia está limitada a casos isolados, em que a dapsona foi adicionada ao regime terapêutico nos doentes com lesões refratárias à prednisona, anti-palúdicos, bem como imunossuppressores sistêmicos (54, 55).

Inicia-se a administração de dapsona com doses de 25 mg, 2 vezes por dia, podendo ser necessário aumentar a dose diária, de modo a obter uma resposta cutânea favorável. Com doses superiores a 200-300 mg começam a surgir reações adversas, incluindo toxicidade hematológica (hemólise e metahemoglobinemia), irritação gastrointestinal e ocasionalmente exantema morbiliforme e urticariforme, o que pode limitar o seu emprego (42).

### **RITUXIMAB**

O rituximab é um anticorpo monoclonal quimérico murino e humano, dirigido contra o antígeno CD20, que é expresso pelos linfócitos pré-B e linfócitos B maduros (36). Para

além de serem precursores dos plasmócitos, que são células produtoras de auto-anticorpos, os linfócitos B são células apresentadoras de antígenos aos linfócitos T e secretam linfocinas pro-inflamatórias (56).

Atualmente, é aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para algumas neoplasias hematológicas, artrite reumatoide, granulomatose de Wegener e poliangite microscópica. A eficácia do rituximab na dermatomiosite foi sugerida por alguns casos isolados em doentes adultos e pediátricos com doença refratária. Recentemente foi concluído o primeiro estudo randomizado multicêntrico avaliando a utilização do rituximab na dermatomiosite (56). Neste estudo, que envolveu um total de 200 doentes, 83% atingiram o DOI (definição preliminar de melhoria segundo a *International Myositis Assessment and Clinical Studies Group*), verificando-se igualmente uma redução da dose média de prednisona ou mesmo a descontinuação deste fármaco. Contudo, não foi avaliada a resposta da doença cutânea neste estudo. Continuam por realizar estudos que permitam estabelecer indicações para a utilização deste fármaco no tratamento das lesões cutâneas, muitas vezes a queixa mais incapacitante destes doentes.

Os dois regimes mais empregues são: 1000mg administrados em duas infusões intravenosas, com 2 semanas de intervalo (regime utilizado na artrite reumatoide); e 375mg/m<sup>2</sup>/semana em infusão intravenosa, administrado em 4 semanas consecutivas (regime para o linfoma não-Hodgkin). Num ensaio aberto envolvendo 8 doentes, aplicando este último regime (57), observou-se diminuição significativa das lesões cutâneas 2 semanas após infusão em todos os doentes, coincidindo com a depleção completa dos linfócitos B. Todavia, após 24 semanas, quer a força muscular, quer as lesões cutâneas, não apresentavam diferença significativa daquelas apresentadas anteriormente ao tratamento. Os autores concluíram que a depleção dos linfócitos B teve efeitos modestos na doença muscular e cutânea.



As reações adversas associadas ao rituximab são geralmente raras, compreendendo essencialmente as complicações infecciosas (56).

### **INIBIDORES DA CALCINEURINA**

A **ciclosporina** é um agente imunossupressor que inibe a calcineurina, levando à supressão de citocinas, particularmente as produzidas pelos linfócitos T-helper (42). Não existem estudos particularmente dirigidos à utilização da ciclosporina na doença cutânea da DM, contudo, pode ser eficaz em casos refratários de miosite e doença intersticial pulmonar (36, 38, 40, 42). A ciclosporina geralmente é utilizada em doses entre 2.5 a 10 mg/kg/dia. Não há duração de tratamento estabelecida para a ciclosporina, sendo todavia recomendado o tratamento durante 1 a 2 anos, com constante monitorização dos valores séricos, de modo a manter ciclosporinemias entre 100 a 200 ng/mL (42).

O **tacrolimus** é um macrólido imunossupressor, que também atua via inibição da calcineurina e interfere com a ativação dos linfócitos T (36). Em adultos, pode ser eficaz em casos de doença intersticial pulmonar refratária e de síndrome antissintetase (36, 38, 52). Um estudo envolvendo seis doentes, testou a aplicação de tacrolimus 0.1%, em formulação tópica, em doentes com envolvimento cutâneo refratário a outras terapêuticas e cuja doença muscular se encontrava controlada com corticoterapia sistêmica (58). Em todos os doentes foi relatada melhoria, pelo que os autores recomendam esta formulação como um complemento do tratamento da doença cutânea.

### **OUTROS AGENTES SISTÉMICOS**

Existem outros agentes sistêmicos, como os antineoplásicos ou os inibidores do TNF- $\alpha$ , cujos efeitos na dermatomiosite, particularmente na doença cutânea, foram pouco estudados até à data e cujas indicações são bastantes limitadas. A **ciclofosfamida** é um antineoplásico, que pode ser administrado por via oral ou intravenosa, cujos resultados na miosite são bastante controversos e cujo efeito na pele é ainda menos estudado. Aceita-se que pode ser eficaz em casos de doença intersticial pulmonar refratária (36, 38, 42, 52). O **clorambucil** é outro antineoplásico empregue na dermatomiosite, que tem sido bem tolerado e eficaz no tratamento da miosite, contudo, com efeito irrisório na melhoria das lesões cutâneas (36). Recentemente, foi levado a cabo um ensaio clínico randomizado duplamente cego placebo *versus* **etanercept**, em doentes com dermatomiosite. Foram avaliadas tanto a resposta muscular como a melhoria nas lesões cutâneas. Neste estudo, observou-se uma redução da dosagem de prednisona utilizada pelos doentes, enquanto não foram levantadas preocupações major no perfil de segurança do etanercept (59). Investigação complementar sobre a utilização deste fármaco no tratamento da dermatomiosite é requerida, parecendo no entanto ter um futuro promissor.

## DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

O envolvimento cutâneo da dermatomiosite tem um impacto profundo na qualidade de vida dos doentes. O reconhecimento das lesões cutâneas, é essencial para um diagnóstico precoce desta doença, em especial quando a componente muscular ainda se encontra ausente ou subclínica. Este reconhecimento precoce e, implicitamente, a introdução do tratamento adequado numa fase mais precoce da doença, pode ter implicações favoráveis a nível prognóstico e, acima de tudo, na melhoria da qualidade de vida. Mesmo na ausência de miopatia, lesões viscerais ou neoplasia oculta podem estar presentes. Como as lesões cutâneas podem ser preditoras de doença sistémica, o seu não reconhecimento conduz a um retardamento diagnóstico e pode ter repercussão negativa sobre o *outcome* da doença.

A formulação de um algoritmo terapêutico para a dermatomiosite é desafiante e de difícil estabelecimento à luz dos conhecimentos atuais. A DM é uma doença rara, o que dificulta a realização de estudos randomizados controlados. Dada a escassez deste tipo de estudos, que ainda mais se afirma quando se fala da resposta das lesões cutâneas, é difícil assegurar que um fármaco é efetivamente mais eficaz que outro. Essa afirmação não é facilitado pelos resultados, muitas vezes divergentes, dos pequenos ensaios e de relatos de casos isolados realizados até à data. O primeiro ensaio randomizado multicêntrico sobre a eficácia de um agente terapêutico na DM avalia o rituximab. Apesar do seu valor enquanto estudo pioneiro, deixa a desejar pela ausência de dados sobre a sua eficácia do agente nas lesões cutâneas. Alguns novos fármacos, como o etanercept, pelos resultados mostrados até à data, parecem ter um futuro promissor, requerendo-se porém investigação complementar. É de extrema importância que os investigadores não olvidem a avaliação da resposta da componente cutânea, pois esta contribui largamente para a morbidade associada à doença.

Um novo modelo para a fisiopatologia da dermatomiosite está-se a impor. Valores elevados de transcritos induzidos por interferão tipo 1, quando detectados no músculo, parecem ser bastante específicos de dermatomiosite. Na pele, estes transcritos foram igualmente identificados, conquanto esta observação é partilhada por outras dermatites de interface. Impõe-se saber o que move esta elevação da produção e por que mecanismo são lesados os queratinócitos e as miofibras. A hipótese de que o dano celular possa ser mediado pelas próprias células, através da sua inapropriada superprodução de transcritos, impõe um novo modelo de doenças auto-imunes. No modelo da lesão vascular mediada por complemento, admitia-se que a deposição endotelial deste era mediada por auto-anticorpos circulantes. Com efeito, auto-anticorpos têm sido identificados na dermatomiosite. Porém que papel terão estes auto-anticorpos? Terão implicações prognósticas e a nível do tratamento? São questões que impõem ser respondidas, na medida em que podem iluminar novos alvos e estratégias terapêuticas.

No futuro, o estudo das vias moleculares na dermatomiosite passará pela investigação da pele, do músculo e dos restantes órgãos alvo, de modo a compreender a multidimensionalidade desta patologia sistémica, em várias fases da doença. Será essencial estabelecer a correlação de diferentes terapias com os efeitos na expressão molecular e clínica, em grupos alargados de doentes e em estudos longitudinais, infelizmente dificilmente disponíveis face à raridade da DM. Presenciamos uma época em que o estudo do proteossoma se tornou mais disponível e com menores custos, de modo que se pode esperar a clarificação num futuro próximo do papel de proteínas, como o interferão tipo 1, na patogénese da dermatomiosite e se desenhem novos alvos terapêuticos com ele relacionados. Do mesmo modo, mas com menor esperança, aguarda-se por ensaios randomizados controlados que clarifiquem a eficácia dos agentes terapêuticos, de modo a que seja possível obter um algoritmo de tratamento atualizado e baseado em provas.

*Agradecimentos*

Ao Professor Doutor Óscar Tellechea, agradeço a atenção, total disponibilidade e orientação. Pelo apoio técnico e científico e pela dedicação que demonstrou ao longo de todo o trabalho.

Aos meus pais, por todo o apoio moral e financeiro ao longo dos seis árduos anos do curso de medicina.

REFERÊNCIAS

1. Bologna JL JJ, Rapini RP Dermatology. 2 ed. London: Mosby; 2003.
2. Shirani Z, Kucenic MJ, Carroll CL, Fleischer AB, Jr., Feldman SR, Yosipovitch G, et al. Pruritus in adult dermatomyositis. Clinical and experimental dermatology. 2004;29(3):273-6.
3. Clarke JT, Werth VP. Rheumatic manifestations of skin disease. Current opinion in rheumatology. 2010;22(1):78-84.
4. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). The New England journal of medicine. 1975;292(7):344-7.
5. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). The New England journal of medicine. 1975;292(8):403-7.
6. Mahil S, Marks D, McCormack M, Rahman A. Dermatomyositis. British journal of hospital medicine (London, England : 2005). 2012;73(2):C18-22.
7. Sontheimer RD. Dermatomyositis: an overview of recent progress with emphasis on dermatologic aspects. Dermatologic clinics. 2002;20(3):387-408.
8. Santmyire-Rosenberger B, Dugan EM. Skin involvement in dermatomyositis. Current opinion in rheumatology. 2003;15(6):714-22.
9. Dugan EM, Huber AM, Miller FW, Rider LG. Review of the classification and assessment of the cutaneous manifestations of the idiopathic inflammatory myopathies. Dermatology online journal. 2009;15(2):2.
10. Dugan EM, Huber AM, Miller FW, Rider LG. Photoessay of the cutaneous manifestations of the idiopathic inflammatory myopathies. Dermatology online journal. 2009;15(2):1.

11. Sontheimer RD. Skin manifestations of systemic autoimmune connective tissue disease: diagnostics and therapeutics. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2004;18(3):429-62.
12. Ortigosa LCM, Reis VMSd. Dermatomiosite. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2008;83:247-59.
13. Zattra E, Belloni Fortina A, Peserico A, Alaibac M. Erythroderma in the era of biological therapies. *European journal of dermatology : EJD*. 2012;22(2):167-71.
14. Casciola-Rosen L, Mammen AL. Myositis autoantibodies. *Current opinion in rheumatology*. 2012;24(6):602-8.
15. Sontheimer RD. Cutaneous features of classic dermatomyositis and amyopathic dermatomyositis. *Current opinion in rheumatology*. 1999;11(6):475-82.
16. Rosa Neto NS, Goldenstein-Schainberg C. Juvenile dermatomyositis: review and update of the pathogenesis and treatment. *Revista brasileira de reumatologia*. 2010;50(3):299-312.
17. Peloro TM, Miller OF, 3rd, Hahn TF, Newman ED. Juvenile dermatomyositis: a retrospective review of a 30-year experience. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2001;45(1):28-34.
18. Kayser C, Andrade LEC. Capilaroscopia periungueal: importância para a investigação do fenômeno de Raynaud e doenças do espectro da esclerose sistêmica. *Revista brasileira de reumatologia*. 2004;44:46-52.
19. Silva LSMd, Lima ARAG, Pucinelli MLC, Atra E, Andrade LEC. Capilaroscopia panorâmica periungueal e sua aplicação em doenças reumáticas. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 1997;43:69-73.

20. Mugii N, Hasegawa M, Matsushita T, Hamaguchi Y, Horie S, Yahata T, et al. Association between nail-fold capillary findings and disease activity in dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2011;50(6):1091-8.
21. De Angelis R, Cutolo M, Gutierrez M, Bertolazzi C, Salaffi F, Grassi W. Different microvascular involvement in dermatomyositis and systemic sclerosis. A preliminary study by a tight videocapillaroscopic assessment. *Clinical and experimental rheumatology*. 2012;30(2 Suppl 71):S67-70.
22. Williams CM, Goodman H. Livedo reticularis. *Journal of the American Medical Association*. 1925;85(13):955-8.
23. Gutierrez A, Jr., Wetter DA. Calcinosis cutis in autoimmune connective tissue diseases. *Dermatologic therapy*. 2012;25(2):195-206.
24. Huemer C, Kitson H, Malleson PN, Sanderson S, Huemer M, Cabral DA, et al. Lipodystrophy in patients with juvenile dermatomyositis--evaluation of clinical and metabolic abnormalities. *The Journal of rheumatology*. 2001;28(3):610-5.
25. Kimball AB, Summers RM, Turner M, Dugan EM, Hicks J, Miller FW, et al. Magnetic resonance imaging detection of occult skin and subcutaneous abnormalities in juvenile dermatomyositis. Implications for diagnosis and therapy. *Arthritis and rheumatism*. 2000;43(8):1866-73.
26. Patel N, Spencer LA, English JC, 3rd, Zirwas MJ. Acquired ichthyosis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2006;55(4):647-56.
27. Zaba LC, Fiorentino DF. Skin disease in dermatomyositis. *Current opinion in rheumatology*. 2012;24(6):597-601.
28. Ishigaki K, Maruyama J, Hagino N, Murota A, Takizawa Y, Nakashima R, et al. Skin ulcer is a predictive and prognostic factor of acute or subacute interstitial lung disease in dermatomyositis. *Rheumatology international*. 2013;33(9):2381-9.



29. Yamasaki Y, Yamada H, Ohkubo M, Yamasaki M, Azuma K, Ogawa H, et al. Longterm survival and associated risk factors in patients with adult-onset idiopathic inflammatory myopathies and amyopathic dermatomyositis: experience in a single institute in Japan. *The Journal of rheumatology*. 2011;38(8):1636-43.
30. Caproni M, Torchia D, Cardinali C, Volpi W, Del Bianco E, D'Agata A, et al. Infiltrating cells, related cytokines and chemokine receptors in lesional skin of patients with dermatomyositis. *The British journal of dermatology*. 2004;151(4):784-91.
31. Greenberg SA. Dermatomyositis and Type 1 Interferons. *Current opinion in rheumatology*. 2010;12(3):198-203.
32. Dourmishev LA, Wollina U. Dermatomyositis: immunopathologic study of skin lesions. *Acta dermatovenerologica Alpina, Panonica, et Adriatica*. 2006;15(1):45-51.
33. Nagaraju K, Lundberg IE. Polymyositis and dermatomyositis: pathophysiology. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 2011;37(2):159-71, v.
34. Kao L, Chung L, Fiorentino DF. Pathogenesis of dermatomyositis: role of cytokines and interferon. *Current rheumatology reports*. 2011;13(3):225-32.
35. McNiff JM, Kaplan DH. Plasmacytoid dendritic cells are present in cutaneous dermatomyositis lesions in a pattern distinct from lupus erythematosus. *Journal of cutaneous pathology*. 2008;35(5):452-6.
36. Lam C, Vleugels RA. Management of cutaneous dermatomyositis. *Dermatologic therapy*. 2012;25(2):112-34.
37. Sontheimer RD. The management of dermatomyositis: current treatment options. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2004;5(5):1083-99.
38. Marie I. Therapy of polymyositis and dermatomyositis. *Presse medicale (Paris, France : 1983)*. 2011;40(4 Pt 2):e257-70.

39. Marie I, Mouthon L. Therapy of polymyositis and dermatomyositis. *Autoimmunity reviews*. 2011;11(1):6-13.
40. Dimachkie MM, Barohn RJ. Idiopathic inflammatory myopathies. *Seminars in neurology*. 2012;32(3):227-36.
41. Silva JAPd. *Reumatologia Prática*. 1ª ed. Coimbra: Diagnóstico; 2004 2004.
42. Quain RD, Werth VP. Management of cutaneous dermatomyositis: current therapeutic options. *American journal of clinical dermatology*. 2006;7(6):341-51.
43. Callen JP, Wortmann RL. Dermatomyositis. *Clinics in dermatology*. 2006;24(5):363-73.
44. Ang GC, Werth VP. Combination antimalarials in the treatment of cutaneous dermatomyositis: a retrospective study. *Archives of dermatology*. 2005;141(7):855-9.
45. Edge JC, Outland JD, Dempsey JR, Callen JP. Mycophenolate mofetil as an effective corticosteroid-sparing therapy for recalcitrant dermatomyositis. *Archives of dermatology*. 2006;142(1):65-9.
46. 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. *The New England journal of medicine*. 1993;329(27):1993-2000.
47. Danieli MG, Calcabrini L, Calabrese V, Marchetti A, Logullo F, Gabrielli A. Intravenous immunoglobulin as add on treatment with mycophenolate mofetil in severe myositis. *Autoimmunity reviews*. 2009;9(2):124-7.
48. Quick A, Tandan R. Mechanisms of action of intravenous immunoglobulin in inflammatory muscle disease. *Current rheumatology reports*. 2011;13(3):192-8.
49. Saito E, Koike T, Hashimoto H, Miyasaka N, Ikeda Y, Hara M, et al. Efficacy of high-dose intravenous immunoglobulin therapy in Japanese patients with steroid-resistant

polymyositis and dermatomyositis. *Modern rheumatology / the Japan Rheumatism Association*. 2008;18(1):34-44.

50. 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. *Clinical rheumatology*. 2012;31(5):801-6.

51. Kuwano Y, Ihn H, Yazawa N, Kakinuma T, Asahina A, Kikuchi K, et al. Successful treatment of dermatomyositis with high-dose intravenous immunoglobulin. *Acta dermatovenereologica*. 2006;86(2):158-9.

52. Marie I, Menard JF, Hatron PY, Hachulla E, Mouthon L, Tiev K, et al. Intravenous immunoglobulins for steroid-refractory esophageal involvement related to polymyositis and dermatomyositis: a series of 73 patients. *Arthritis care & research*. 2010;62(12):1748-55.

53. Callen JP. Immunomodulatory treatment for dermatomyositis. *Current allergy and asthma reports*. 2008;8(4):348-53.

54. Cohen JB. Cutaneous involvement of dermatomyositis can respond to Dapsone therapy. *International journal of dermatology*. 2002;41(3):182-4.

55. Liliana G, Jean R, Isabella L, Mittermayer S. Eficácia da dapsona em dois casos de dermatomiosite amiofática. *Sociedade Brasileira de Dermatologia*. 2006;81(2).

56. Oddis CV, Reed AM, Aggarwal R, Rider LG, Ascherman DP, Levesque MC, et al. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis: a randomized, placebo-phase trial. *Arthritis and rheumatism*. 2013;65(2):314-24.

57. Chung L, Genovese MC, Fiorentino DF. A pilot trial of rituximab in the treatment of patients with dermatomyositis. *Archives of dermatology*. 2007;143(6):763-7.

58. Hollar CB, Jorizzo JL. Topical tacrolimus 0.1% ointment for refractory skin disease in dermatomyositis: a pilot study. *The Journal of dermatological treatment*. 2004;15(1):35-9.

59. A randomized, pilot trial of etanercept in dermatomyositis. *Annals of neurology*. 2011;70(3):427-36.