ANA JÚLIA PANTOJA DE MORAES

**Avaliação da função gonadal em pacientes do
sexo masculino com dermatomiosite juvenil**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Pediatria

Orientador: Dr. Clovis Artur Almeida da Silva

São Paulo

2005

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Moraes, Ana Júlia Pantoja de

**Avaliação da função gonadal em pacientes do sexo masculino com
dermatomiosite juvenil** / Ana Júlia Pantoja de Moraes.-- São Paulo, 2005.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Pediatria.

Área de concentração: Pediatria.

Orientador: Clovis Artur Almeida da Silva.

Descritores: 1.DERMATOMIOSITE 2.HORMÔNIOS GONADAIS
3.GENITÁLIA MASCULINA 4.SEMEN 5.VARICOCELE

USP/FM/SBD-273/05

“Há certas qualidades que uma pessoa deve possuir para alcançar êxito, mas a firmeza de propósito, essa habilidade de continuar no trabalho a despeito dos contratempos, é o que finalmente o determinará em grande parte”

(J.E.Knowels)

A **Deus** meu grande mestre.

Aos meus amados pais, João e Marina, pelo exemplo de paciência, perseverança, firmeza de propósito, amor e fé.

Ao Dr Clovis Artur Almeida da Silva, orientador deste trabalho e grande incentivador de minha vida acadêmica, meu profundo agradecimento e reconhecimento pelo exemplo de humanidade e profissionalismo demonstrado nestes anos de convívio.

AGRADECIMENTOS

Aos Profs Drs Yassuhiko Okay, Flávio Adolfo Costa Vaz, Magda Cordeiro-Sampaio e Sandra Grisi pelo apoio.

Ao Drs Jorge Hallak e Marcelo Coccuza do Centro de Reprodução Assistida do HC-FMUSP, pelos exames urológicos realizados nos pacientes.

Ao Dr Osmar Saito, pela realização dos exames ultra-sonográficos.

À Dra Rosa Maria Pereira, pela contribuição na coleta de dados.

À Profa Dra Maria Ignez Saito chefe da Unidade de Adolescentes ICr HC FMUSP e ao Dr Benito Lourenço assistente desta Unidade pelo apoio.

Às biomédicas do Centro de Reprodução Assistida do HC-FMUSP: Aline Braga, Rosa Casemiro e Kelly Athayde pela realização dos exames seminais.

À Profa Dra Thelma Okay e à farmacêutica Marli Inoue pela realização dos exames laboratoriais e às auxiliares de enfermagem Sônia Lima e Dulcimar Teixeira pela coleta de exame.

Ao técnico de raio-x Luiz Raposo pela realização dos exames radiológicos.

Aos Profs Drs Maria Odete Esteves Hilário, Lílian Cristofani, Vera Koch, Durval Damiani e Marcos Rozenckel, pelas valiosas sugestões na banca de qualificação.

À Dra Marta Miranda Leal, pela sua amizade e ajuda na revisão e formatação desta tese

Às Dras Adriana Malluf, Ana Paola Lotito, Bernadete Linphaus e Lúcia Arruda assistentes da Unidade de Reumatologia ICr HC FMUSP, pela contribuição na minha formação como reumatologista pediátrica.

Às minhas queridas amigas Ana Paula Vecchi, Aura Zapata e Lúcia Akemi, pelo carinho, horas de estudo e momentos felizes vividos juntas.

À grande amiga Pollyana Maria Ferreira Soares, pela sua sincera amizade e apoio na execução deste trabalho.

Aos colegas da Unidade de reumatologia pediátrica: Drs Adriana, Aline, Daniela, Elisabeth, Georgiana, Marília, Mércia, Nadyesda, Ricardo e Rosa pela troca de experiência.

À Milene e Nivaldo Rocha pela verdadeira amizade.

À Mariza, Maggy, Lourdes e Stephanie pela incansável ajuda nas pesquisas bibliográficas.

À equipe do CONDIR: Adriana Bezerra, Adriana Boihagian, Denize, Dóris, Marlene e Solange pela ajuda sempre atenciosa.

À equipe do SAME e arquivo médico pela aquisição dos prontuários.

À equipe do apoio didático: Eduardo, Lane e Regina pelo profissionalismo.

À Heloísa, secretária do Centro de Reprodução Assistida do HC-FMUSP, pela sua simpatia.

Aos meus diletos amigos: Dr Mafra, Carlos, Agnaldo, Maria Luísa, Leda, Floripes e Inácia, pelas palavras de estímulo, coragem e determinação.

À minha irmã Marta Guazzelli e sua família, pelo acolhimento, compreensão e apoio.

Ao Nilson, pelo seu amor e companheirismo.

Aos pacientes que foram a razão desta pesquisa.

*A todos vocês, **MUITO OBRIGADA.***

SUMÁRIO

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	8
3. MÉTODOS	10
3.1 População de estudo	11
3.2 Protocolo de Avaliação da DMJ.....	12
3.3 Metodologia da função gonadal.....	14
3.3.1 Avaliação urológica	14
3.3.2 Orquidometria.....	16
3.3.3 Ultra-sonografia testicular	16
3.3.4 Hormônios séricos.....	17
3.3.5 Avaliação seminal (manual e computadorizada).....	17
3.3.6 Avaliação macroscópica seminal	20
3.3.7 Avaliação microscópica seminal.....	21
3.3.8 Determinação da motilidade espermática percentual (%)	21
3.3.9 Determinação do número total de espermatozóides	22
3.3.10 Determinação do número total de espermatozóides móveis.....	23
3.3.11 Determinação do número de células redondas	23
3.3.12 Teste de Endtz ou teste da peroxidase	24
3.3.13 Determinação da morfologia dos espermatozóides (Critérios da OMS e Estrito de Kruger).....	25
3.3.14 Teste do edema hiposmótico	26
3.3.15 Anticorpos anti-espermatozóides	27
3.3.16 Análise estatística	29
4. RESULTADOS	30
5. DISCUSSÃO	38
6. CONCLUSÕES	47
7. ANEXOS.....	49
8. REFERÊNCIAS	83

RESUMO

Moraes, AJP. *Avaliação da função gonadal em pacientes do sexo masculino com Dermatomiosite Juvenil* [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2005. 90p.

INTRODUÇÃO: Apesar da DMJ também acometer adolescente e adultos jovens do sexo masculino, não há estudo na literatura médica avaliando a função gonadal destes pacientes. Neste trabalho, avaliamos a função gonadal em pacientes com DMJ. **MÉTODOS:** Em 2005, 56 pacientes com DMJ (critérios de Bohan e Peter), estavam em seguimento em dois serviços de reumatologia pediátrica, sete eram adolescentes e adultos jovens do sexo masculino. Estes foram avaliados de acordo à clínica e exames laboratoriais da DMJ, submetidos ao exame da genitália, ultra-sonografia testicular, dosagem hormonal (LH, FSH, prolactina, testosterona, T3, T4, T4L e TSH) e anticorpo anti-espermatozóides (IgA, IgG e IgM). Todos os pacientes realizaram duas análises seminais de acordo com os critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS) e estrito de Kruger em um período de um mês. A avaliação da DMJ foi realizada através dos seguintes escores: *Childhood Myositis Assessment Scale, Manual Muscle Testing, Disease Activity Score, Visual Analog Scale, Childhood Health Assessment Questionnaire e Short-form 36*. **RESULTADOS:** A mediana de idade foi 19,5 anos. A mediana de idade da primeira ejaculação foi 13 anos. Os escores da DMJ foram normais em cinco. Os pacientes apresentavam Tanner G5P5. Todos pacientes relataram ereção, ejaculação, orgasmo e libido normais. Seis eram sexualmente ativos no início do estudo. Varicocele foi observada em dois pacientes. As duas avaliações seminal inicial e final dos sete pacientes foram anormais (teratozoospermia). Um paciente apresentou previamente oligoastenoteratozoospermia nos meses de infusão de ciclofosfamida, com normalização do número e concentração dos espermatozóides após cinco anos. Apenas um caso apresentou anticorpo anti-espermatozóides na peça intermediária. **CONCLUSÕES:** Embora estes pacientes tiveram atividade sexual normal, sua fertilidade estava diminuída baseada nas anormalidades espermáticas. Análises seminais seriadas e evolutivas, serão necessárias para determinar o grau e duração destas anormalidades em pacientes jovens do sexo masculino com DMJ.

Descritores: Dermatomiosite, hormônios gonadais, genitália masculina, sêmen, varicocele.

SUMMARY

Moraes, AJP. *Gonadal function evaluation in male patients with Juvenile Dermatomyositis* (Dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2005. 90p.

INTRODUCTION: Despite the number of adolescents and young adults with juvenile dermatomyositis (JDM), no studies have been reported in the literature regarding the gonadal function of these patients. Evaluation of gonadal function in patients with JDM (Bohan and Peter criteria). **METHODS:** In 2005, 56 patients with JDM were in following in two Brazilian Pediatric Rheumatology Services, 7 were male adolescent or young male. These young men underwent clinical and laboratory evaluation of JDM, examination of the genitalia, testicular ultrasound, hormones (LH, FSH, prolactin, testosterone, T3, T4, freeT4 and TSH) and anti-sperm antibody (IgA, IgG and IgM) determination. All patients were asked to provide 2 semen samples according to the World Health Organization (WHO) guidelines and Kruger strict criteria over a period of one month. The scores for JDM evaluated were Childhood Myositis Assessment Scale, Manual Muscle Testing, Disease Activity Score, Visual Analog Scale, Childhood Health Assessment Questionnaire and Short-form 36. **RESULTS:** The median of age was 19.5 years. The median age at initial ejaculation by masturbation was 13 years. Scores for JDM were normal in five. The patients' Tanner stage was P5G5. All patients reported having normal erection, ejaculation, orgasm and libido. Six of them were sexually active at time of study. Varicocele was observed in 2 patients. The initial and final semen evaluations of the seven patients were abnormal (teratospermia). One patient presented previous oligoastenoteratospermia in the monthly infusions of cyclophosphamide with normalization of the number and concentration of the sperm after five years. Only one case presented anti-sperm antibodies in mid-piece. **CONCLUSIONS:** Although these patients had normal sexual activity their fertility was decreased based on the sperm abnormalities. Serial semen analyses will be necessary to clarify the degree and duration of sperm abnormalities in male young patients with JDM.

Keywords: dermatomyositis, gonadal hormones, male genitalia, semen, varicocele

1. INTRODUÇÃO

A dermatomiosite juvenil (DMJ) é uma doença auto-imune de etiologia desconhecida e que se caracteriza por uma vasculopatia sistêmica com envolvimento predominantemente muscular e cutâneo (Cassidy, 1988; Ansell, 1992; Compeyrot-Lacassagne et al., 2005).

A caracterização do grupo de miopatias inflamatórias se baseia no padrão de envolvimento muscular, presença de manifestações clínicas associadas, alterações histopatológicas, resposta à terapêutica e prognóstico (Mastaglia e Ojeda, 1985; Miller, 1991). A DMJ é a mais comum do grupo das miopatias inflamatórias da faixa etária pediátrica, Pachman et al. (1990), com presença de fraqueza, infiltrado inflamatório muscular e alterações cutâneas características.

A incidência da DMJ é de 3,2 por milhão de habitantes, com maior frequência entre 10 e 14 anos e no sexo feminino (relação sexo feminino: masculino de 3:1) (Symmons et al., 1995; Pachman et al., 1998; Mendez et al., 2003). A média da idade de início dos sintomas é em torno dos sete anos, podendo raramente ocorrer em lactentes a partir de dois meses (Sullivan et al., 1977; Crowe et al., 1982; Malleson, 1982).

A sua etiologia ainda é desconhecida, mas acredita-se ser multifatorial (Sallum et al., 2002). Auto-imunidade, alterações imunológicas, infecções, imunodeficiências, fatores ambientais (luz ultravioleta), todos estes

combinados, atuam em indivíduos geneticamente predispostos, favorecendo as alterações nos mecanismos imunorreguladores responsáveis pelas manifestações da DMJ (Gonçalves et al., 2002; Sallum et al., 2004).

O diagnóstico da DMJ é estabelecido pelos critérios de Bohan e Peter (1975) com inclusão das características clínicas, eletromiográficas e histopatológicas. A presença da lesão cutânea (edema periorbitário de coloração violácea (heliotropo) e/ou lesão eritematosa sobre as articulações metacarpofalangeanas e interfalangeanas proximais (sinal de Gottron), associada a três dos quatro seguintes critérios, caracteriza a DMJ:

- 1) Fraqueza muscular simétrica e progressiva de cintura escapular, pélvica e flexores anteriores do pescoço (com ou sem disfagia e envolvimento da musculatura respiratória).
- 2) Elevação das enzimas musculares particularmente creatinoquinase (CK), freqüentemente aldolase, aspartato aminotransferase (AST-TGO), alanina aminotransferase (ALT-TGP) e/ou desidrogenase láctica (DHL).
- 3) Padrão miopático na eletromiografia.
- 4) Biópsia muscular com evidência de miopatia inflamatória.

A terapia da DMJ consiste no controle das manifestações clínicas e laboratoriais durante as exacerbações e não determina cura da doença. O tratamento medicamentoso inclui o uso de corticosteróides como droga inicial. Nos casos refratários aos corticosteróides e com alto risco de morbimortalidade (calcinoses, ulcerações cutâneas, envolvimento do trato

gastrintestinal e doença pulmonar intersticial) estão indicados metotrexato, ciclosporina ou ciclofosfamida (Miller et al., 1987; Ascherman, 2002; Amato et al., 2003).

O prognóstico dos portadores de DMJ vem melhorando nos últimos 30 anos. O diagnóstico precoce, com melhor reconhecimento clínico da doença, estabelecimento de critérios diagnósticos, introdução de testes laboratoriais com maior especificidade e surgimento de modalidades terapêuticas mais efetivas para controle da doença aumentaram a sobrevivência desses pacientes, permitindo que os mesmos atinjam sua adolescência e juventude, quando então emergem questões relacionadas à sua sexualidade e fertilidade futura.

A função gonadal do sexo masculino, depende de fatores como: faixa etária, presença de doença do aparelho genital (varicocele, cirurgias testiculares, etc), alterações hormonais do eixo hipótalamo-hipófise-gônadas, doença auto-imune (gravidade e atividade inflamatória desta, assim como eventos adversos das drogas utilizadas: imunossupressores e corticosteróides) e da própria auto-imunidade através da participação dos anticorpos anti-espermatozóides (Silva et al., 2002a).

Ao contrário do ovário que apresenta quantidade definitiva de folículos primordiais desde o nascimento, o testículo é um órgão com produção constante de espermatozóide, sendo mais suscetível às lesões em um curto período de tempo, 90 a 120 dias (Silva et al., 2002b).

Os adolescentes saudáveis podem apresentar alterações seminais próprias da faixa etária. Mori et al. (2002) estudaram 127 adolescentes

saudáveis e evidenciaram teratozoospermia (formas anormais) em 83,5%, oligozoospermia (concentração reduzida de espermatozóides) em 38,5% e azoospermia (ausência de espermatozóides) em 2,8%.

O exame urológico do adolescente deve incluir a pesquisa de varicocele. Esta caracteriza-se pela dilatação e tortuosidade anormal das veias do plexo pampiniforme, resultando em incompetência valvular da veia espermática. Essa é classificada, segundo o critério modificado de Dubin e Amelar (1970) em: grau I (palpável apenas com a manobra de Valsalva), grau II (palpável com o paciente em posição ortostática, demonstrando-se acentuado enchimento venoso durante a manobra de Valsalva) e grau III (dilatação volumosa do cordão espermático facilmente visível com o paciente em posição ortostática e ectasia intensificada durante a manobra de Valsalva). A varicocele ocorre raramente antes dos 10 anos (Oster, 1971), desenvolve-se mais freqüentemente na população adolescente, com prevalência entre 6 e 23 % (média de 15 a 16% na maioria dos estudos) e pode provocar redução progressiva da função gonadal (particularmente nos graus II e III) (Alcalay et al., 1984; Meacham et al., 1994; Nussinovitch et al., 2001).

Alterações do eixo hipótalamo-hipófise-gônadas podem indicar disfunção gonadal. Adultos jovens e adolescentes pós-puberais, portadores de lupus eritematoso sistêmico (LES), podem apresentar níveis elevados de FSH e LH e baixo de testosterona (Atreya et al., 1993; Vilarinho et al., 1998; Mok et al., 2000; Silva et al., 2002a). Nível elevado de FSH indica dano testicular definitivo com possibilidade de azoospermia definitiva (Anderson, 1974; Silva et al., 2002a).

Terapias com imunossupressores em pacientes com neoplasias ou síndrome nefrótica podem diminuir a produção de espermatozóides, dependendo do imunossupressor utilizado (particularmente ciclofosfamida ou clorambucil) e da dose cumulativa deste, assim como da época de sua administração (pré ou pós-puberal) (Meistrich et al., 1992; Jaffe et al., 1988; Mustieles et al., 1995; Latta et al., 2001; Nudell et al., 2002; Longhi et al., 2003; Maymon et al., 2004).

Na literatura médica há poucos estudos que avaliam função gonadal em pacientes com doenças reumatológicas. Silva et al. (2002a) estudaram quatro adolescentes com LES juvenil e evidenciaram alteração da função gonadal em todos (azoospermia em um, oligoastenoteratozoospermia em um e teratozoospermia em dois); destes, dois estavam na vigência da ciclofosfamida. Ozgocmen et al. (2002), estudaram 21 adultos com espondilite anquilosante (EA) e 21 controles saudáveis; varicocele foi evidenciada em 52% dos pacientes com EA versus 20% dos controles. Em DMJ, há dois relatos: um paciente de 7 anos com vasculite necrosante do testículo direito (Jalleh et al., 1990) e um paciente de 17 anos apresentando hipogonadismo idiopático (Jiménez-Balderas et al., 2001).

A presença dos anticorpos anti-espermatozóides pode também estar associada à disfunção gonadal. Reichlin et al. (1985) encontraram anticorpos anti-espermatozóides em pacientes com LES. Por sua vez, Silva et al. (2002a) não evidenciaram a presença desses anticorpos no sêmen de quatro jovens com LES juvenil.

Com a melhora do prognóstico dos pacientes com DMJ e aumento da sobrevida, a atenção clínica começa a se desviar para outros aspectos, tais como sexualidade e avaliação da função gonadal. A ausência de estudos em adolescentes e adultos jovens com DMJ estimulou a realização da presente pesquisa.

2. OBJETIVOS

1. Avaliar a função gonadal de pacientes do sexo masculino com DMJ.
2. Descrever as características demográficas, manifestações clínicas, exames laboratoriais e terapias (corticosteróides e imunossupressores) de pacientes com DMJ e investigar eventuais associações ou correlações com a função gonadal.

3. MÉTODOS

3.1 POPULAÇÃO DE ESTUDO

No ano de 2005, 56 pacientes com DMJ estavam em seguimento em dois Serviços de Reumatologia Pediátrica: Unidade de Reumatologia Pediátrica do Departamento de Pediatria da FMUSP (n=42) e Disciplina de Reumatologia da FMUSP (n=14). Destes, 14 pacientes eram do sexo masculino, sete eram jovens púberes (com idade acima de 13 anos) e estes últimos foram avaliados.

O projeto foi aceito pela Comissão de Pesquisa e Ética do HC-FMUSP (CAPPesq 1085/04). No início do estudo, o termo de consentimento livre e esclarecido foi assinado pelos pacientes e seus responsáveis. (ANEXO I).

Critérios de inclusão

1. Diagnóstico definido de DMJ, segundo os critérios de Bohan e Peter (BOHAN AND PETER 1975).
2. Idade de início da doença até 16 anos.
3. Sexo masculino pós espermarca.

3.2 PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO DA DMJ

O estudo envolveu uma análise retrospectiva dos dados referentes às características demográficas da população estudada, atividade da DMJ e dano cumulativo da doença, assim como terapêutica utilizada, que estavam registrados nos prontuários. Um estudo transversal foi também executado para avaliar estadiamento puberal e função gonadal, a partir dos dados de história urológica, exame físico da genitália e exames complementares (ANEXO 2).

Os dados demográficos analisados foram: idade atual do paciente (em anos), idade de início da DMJ (em anos) e tempo de duração da doença (em anos). Sintomas constitucionais, manifestações cutâneas e musculares, assim como envolvimento gastrintestinal, pulmonar e cardíaco foram avaliados. Os exames complementares analisados foram: enzimas musculares: [aldolase, desidrogenase láctica (DHL), aspartato aminotransferase (AST-TGO), alanina aminotransferase (ALT-TGP) e creatininoquinase (CK)], auto-anticorpos (anticorpos anti-nucleares e anti-Jo1) e radiografias de esqueleto para diagnóstico das calcinose (ANEXO 2).

A avaliação clínica constou ainda da determinação da atividade da DMJ no início do estudo por meio dos seguintes escores: *Disease Activity Score* [DAS, com escores variando de 0 (inativo) a 20 (atividade máxima)] Bode et al. (2003) (ANEXO 3), atividade global da doença pelo paciente e pelo médico foi realizada utilizando-se uma escala visual analógica (VAS) de 0 cm (doença inativa) a 10 cm (atividade máxima) Rider et al. (1997)

(ANEXO 4). Os testes de força muscular utilizados foram: *Childhood Myositis Assessment Scale* [CMAS, com escores variando de 0 (incapaz) a 52 (normal)] Lovell et al. (1999) (ANEXO 5) e *Manual Muscle Testing* [MMT, com escores variando de 0 (ausência de contração muscular) a 80 (força muscular normal, contra-resistência intensa)] Legg et al. (1932) (ANEXO 6). O curso da DMJ foi classificado em: monocíclico, policíclico ou crônico ulcerativo. Spencer et al. (1984).

A avaliação da qualidade de vida foi realizada por dois instrumentos validados na população brasileira: *Childhood Health Assessment Questionnaire* (CHAQ) em pacientes menores de 18 anos [escores variando de 0 (melhor estado de saúde) a 3 (pior estado de saúde)] Machado et al. (2001) (ANEXO 7) e a capacidade funcional do *Short-form 36* (SF-36) em pacientes acima de 18 anos [escores variando de 0 (pior estado de saúde) a 100 (melhor estado de saúde)] da Mota et al. (1999) (ANEXO 8).

A avaliação da terapêutica medicamentosa incluiu tempo de utilização e dose total dos medicamentos empregados (prednisona, difosfato de cloroquina, pulsoterapia com ciclofosfamida, metotrexato, azatioprina, ciclosporina e colchicina). As doses de todos os corticosteróides utilizados (prednisona e metilprednisolona) foram transformadas em gramas (g) de prednisona, através do cálculo de equivalência entre as drogas (ANEXO 2).

3.3 METODOLOGIA DA FUNÇÃO GONADAL

3.3.1 AVALIAÇÃO UROLÓGICA

A semiologia urológica envolveu anamnese e exame físico dirigidos (ANEXO 2), sob supervisão do urologista do Centro de Reprodução Humana do HC-FMUSP. O protocolo incluiu:

- Idade da espermarca, por informação coletada em entrevista.
- História prévia ou atual de cirurgia envolvendo o aparelho genital, criptoquirdia, hidrocele, hipospádia, epispádia, infecções (caxumba, doenças sexualmente transmissíveis), tumores e orquiepididimite.
- Aspectos da sexualidade (primeira atividade sexual, uso de contracepção, atividade masturbatória, libido, ereção, ejaculação e orgasmo).
- Exame físico urológico com inspeção e palpação da genitália externa (pênis, escroto, epidídimos, testículos, vasos deferentes e pesquisa de varicocele).
- Avaliação da maturação sexual, por inspeção, e classificada segundo os critérios de Tanner (1962) para estadiamento puberal (ANEXO 9; Fig 1 e 2):

1. Desenvolvimento de genitália externa, avaliado por inspeção:

- G1 - pênis, testículos e escroto de forma e tamanho infantil.
- G2 - aumento de testículos e escroto com pênis de tamanho infantil, com pele escrotal mais fina e avermelhada.
- G3 - aumento do pênis principalmente em comprimento, com continuação do crescimento do testículo e escroto.
- G4 - aumento do pênis em comprimento e diâmetro, maior crescimento do escroto e testículos e aumento da pigmentação da pele escrotal.
- G5 - genitália adulta em tamanho e forma.

2. Desenvolvimento de pilosidade pubiana, avaliado por inspeção:

- P1 - pêlos pubianos ausentes.
- P2 - crescimento esparsos de pêlos longos, finos, lisos ou levemente encaracolados, discretamente pigmentados na base do pênis.
- P3 - pêlos pubianos mais pigmentados, espessos e encaracolados em pequena quantidade na sínfise púbica.
- P4 - pêlos do tipo adulto, porém em menor quantidade, sem progressão para superfície interna das coxas.
- P5 - pêlos do tipo adulto em tipo, quantidade e atingindo a superfície interna das coxas.
- P6 - pêlos pubianos acima da sínfise pubiana (não ocorre em todos indivíduos).

3.3.2 ORQUIDOMETRIA

A medida do volume testicular foi realizada por orquidometria com a utilização do orquidômetro de Prader, comparando o testículo do paciente com o tamanho mais próximo dos 12 modelos elipsóides (1 a 25 ml) de plástico. Os volumes de 1 a 3 ml são encontrados em indivíduos pré-púberes; os púberes apresentam-se com volumes testiculares iguais ou superiores a 4 ml. Os valores normais dos testículos adultos variam de 12 a 25 ml (Prader, 1966; Silva et al., 2002a).

3.3.3 ULTRA-SONOGRAFIA TESTICULAR

As ultra-sonografias de regiões escrotais com Doppler (aparelho Logic-9-GE-Montana, com transdutor 14MHz) foram realizadas no Serviço de Radiologia HC-FMUSP, por um único observador, com avaliação dos testículos (incluindo orquidometria), dos epidídimos, dos cordões espermáticos, fluxometria colorida da artéria testicular e do plexo pampiniforme em decúbito dorsal, assim como em posição ortostática com a manobra de Valsalva. A medida do volume testicular foi realizada por uma fórmula matemática multiplicando-se os diâmetros testiculares (longitudinal, transversal e ântero-posterior) por uma constante no valor de 0,52. Os valores normais dos testículos adultos variam de 7 a 23 ml (Atkinson et al., 1992; Saito, Cerri. 1999; Silva et al., 2002a; Bong et al., 2004).

3.3.4 HORMÔNIOS SÉRICOS

A avaliação hormonal foi realizada no laboratório do ICr-HC-FMUSP com dosagens séricas de FSH, LH, prolactina, testosterona, T3, T4, T4 livre e TSH. Os resultados anormais foram repetidos. Os níveis séricos dos hormônios foram medidos através da técnica de imunofluorimetria, sendo utilizados os testes comerciais da “DELFIA” (Wallac Oy, Turku, Finland).

3.3.5 AVALIAÇÃO SEMINAL (MANUAL E COMPUTADORIZADA)

A análise seminal foi realizada de acordo com os critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS, 1999). A avaliação dos parâmetros seminais foi realizada no Centro de Reprodução Humana do HC-FMUSP. Foram obtidas duas amostras de sêmen de cada paciente, com intervalo de um mês, por auto-masturbação.

Cada uma das análises seminais (concentração, motilidade e morfologia espermáticas) e testes específicos (Endtz e edema hiposmótico) foram realizados em duplicata. O teste de “immunobeads” foi utilizado para detectar a presença dos anticorpos IgG, IgA e IgM anti-espermatozóides (cabeça, peça intermediária e cauda) na primeira amostra analisada e , também, em duplicata.

As amostras de sêmen foram coletadas dentro de um recipiente plástico estéril e mantidas à temperatura de 37⁰C. Todos os parâmetros espermáticos (volume, cor, viscosidade, pH, concentração, número total de espermatozóides, motilidade, velocidade linear, linearilidade, movimento

lateral da cabeça e morfologia dos espermatozóides) foram testados dentro de uma hora após a ejaculação. O teste de Endtz ou teste da peroxidase foi realizado quando o número de células redondas no sêmen foi maior que 1.000.000/ml. O teste do edema hiposmótico foi realizado quando a motilidade dos espermatozóides foi menor que 30%. Cada uma das duas análises seminais foi realizada em duplicata. Todos os parâmetros seminais foram avaliados por dois observadores.

Uma amostra do recipiente plástico foi previamente testada pelo laboratório, quanto à sua citotoxicidade, comprovando-se que não houve efeito deletério sobre a motilidade espermática.

A concentração espermática, motilidade e morfologia foram classificadas de acordo com os critérios da OMS (1999). Oligozoospermia foi definida como concentração espermática inferior a 20 milhões/ml. Astenozoospermia foi definida como motilidade dos espermatozóides inferior a 50%. Teratozoospermia foi definida como morfologia normal inferior a 30% pelos critérios da OMS e com o teste estrito de Kruger inferior a 14% Kruger et al. (1988). Oligoastenoteratozoospermia como alteração das três variáveis mencionadas anteriormente e normozoospermia como resultado normal das três variáveis. O paciente foi considerado azoospérmico quando não forem vistos espermatozóides nas amostras seminais.

Todas as etapas da avaliação macroscópica e microscópica seminal estão descritas no Procedimento 1, apresentadas abaixo:

PROCEDIMENTO 1

1. Coletar a amostra em frasco plástico estéril (coletor universal atóxico, testado em cultura de embriões).
2. Após coleta, receber o material com luva de látex descartável. Manter o material em temperatura ambiente por volta de 37°C, em estufa ou banho-maria, por 20 minutos.
3. Após o período de liquefação, dar início à realização do exame.
4. Verificar viscosidade e liquefação com a ajuda de uma pipeta Pasteur.
5. Colocar o conteúdo da amostra em tubo cônico de 15ml com a ajuda de pipeta graduada, aproveitando para verificar o volume.
6. Verificar o valor do pH da amostra através de fita de pH.
7. Com uma micropipeta automática e ponteiros descartáveis e esterilizados, pipetar 5µl da amostra em câmara de contagem “Microcell”.
8. Observar em microscópio de fase e contar os espermatozóides móveis, imóveis, células redondas e graus de motilidade (repetir duas vezes os itens 7 e 8).
9. Realizar a confecção de três lâminas para a morfologia, com a ajuda de micropipeta e ponteira, colocar 10µl da amostra na lâmina fosca e fazer o esfregaço com o auxílio de outra lâmina lisa.
10. Após secagem, corar as lâminas com panótico.
11. Colar uma lamínula de 24x50 com “entellan” sobre cada lâmina e aguardar secagem da cola.
12. Fazer a leitura morfológica em microscópio com o auxílio do óleo de imersão.

3.3.6 AVALIAÇÃO MACROSCÓPICA SEMINAL

A avaliação macroscópica do ejaculado foi feita mediante a verificação da cor. A cor do ejaculado normal é, habitualmente, esbranquiçada; cor amarelada sugeriu infecção; avermelhada, presença de hemácias; e translúcida, baixa concentração espermática (Overstreet et al., 1987; Hallak et al., 1999).

O volume do ejaculado foi medido por aspiração de toda amostra, com o auxílio de uma pipeta graduada acoplada a um pipetador eletrônico.

A viscosidade foi verificada pipetando-se a amostra de sêmen através de uma agulha de 21G e observando-se a extensão do filamento. Uma extensão superior a 2cm foi considerada alterada. O sêmen normal cai da seringa, geralmente, em gotas.

As amostras foram acondicionadas em uma estufa, à temperatura de 37⁰C, por 30 minutos, para a realização da liquefação seminal antes da avaliação da concentração espermática e dos outros parâmetros. O pH do sêmen liquefeito foi determinado com uma gota de sêmen sobre papel sensível ao pH e mediante comparação da cor, após 30 segundos, com a fita controle calibrada (contendo escalas de cores). O intervalo de tempo entre a coleta de uma amostra de sêmen e sua avaliação inicial foi de cerca de 60 minutos. Esse parâmetro foi denominado "idade da amostra". Quaisquer alterações nesse parâmetro levaram ao descarte da amostra.

3.3.7 AVALIAÇÃO MICROSCÓPICA SEMINAL

A avaliação microscópica do ejaculado foi realizada após misturar, cuidadosa e lentamente a amostra total de sêmen, com auxílio de um aparelho vórtex. As amostras foram avaliadas por um analisador computadorizado de sêmen. Para cada avaliação, uma alíquota liquefeita de 5µl foi inserida em câmara de contagem descartável "Microcell" de 20µm de profundidade, até seu preenchimento integral, com auxílio de uma pipeta de pressão positiva e analisada manualmente para determinação da contagem e motilidade espermáticas. As câmaras de contagem "Microcell" determinam a concentração espermática, avaliam a motilidade e quantificam as células redondas na amostra de sêmen. (Ginsburg et al., 1988).

A concentração e a motilidade dos espermatozóides das amostras de sêmen foram analisadas manualmente por meio de um microscópio óptico equipado com objetiva de contraste de fase de 20 vezes e aumento de 200 vezes.

3.3.8 DETERMINAÇÃO DA MOTILIDADE ESPERMÁTICA PERCENTUAL (%)

A motilidade espermática foi avaliada dentro de 60 minutos após coleta da amostra de sêmen. A análise manual avaliou as características da progressão individual de cada um dos espermatozóides, que foram contados separadamente, estando móveis ou imóveis, em vários campos aleatórios da câmara de contagem "Microcell". Foi utilizado um aumento de 200 vezes,

com contagem de, no mínimo, 200 espermatozóides. O analisador computadorizado de sêmen mediu a motilidade espermática percentual. A diferença entre os resultados obtidos por meio da análise manual e computadorizada foi mantida entre 10 e 20%. As análises manual e computadorizada foram repetidas; prevalecendo a contagem manual no caso de discrepância entre as duas análises. A motilidade percentual fixa foi avaliada com a utilização da fórmula abaixo:

$$\text{Motilidade espermática percentual} = \frac{\text{Nº de espermatozóides móveis}}{\text{Nº de espermatozóides total}}$$

3.3.9 DETERMINAÇÃO DO NÚMERO TOTAL DE ESPERMATOZÓIDES

O resultado do número total de espermatozóides foi expresso em milhões de espermatozóides (M ou 10^6). O número total de espermatozóides foi determinado por multiplicação da concentração espermática (10^6 espermatozóides por mililitro) pelo volume ejaculado, como mostra a fórmula abaixo:

$$\text{Concentração espermática (10}^6\text{) X volume ejaculado (ml) = N}^\circ\text{ total de espermatozóides}$$

3.3.10 DETERMINAÇÃO DO NÚMERO TOTAL DE ESPERMATOZÓIDES MÓVEIS

O número total de espermatozóides móveis foi calculado por meio da multiplicação do número total de espermatozóides (10^6) pela motilidade percentual (%), como apresentado abaixo:

$$\begin{aligned} \text{N}^\circ \text{ total de espermatozóides (} 10^6 \text{)} \times \text{motilidade percentual (\%)} = \\ \text{N}^\circ \text{ total de espermatozóides móveis} \end{aligned}$$

3.3.11 DETERMINAÇÃO DO NÚMERO DE CÉLULAS REDONDAS

Outras células, além dos espermatozóides, podem aparecer no sêmen humano e são denominadas de células redondas. As massas citoplasmáticas anucleadas maiores que a cabeça do espermatozóide são consideradas células redondas e incluem os leucócitos, células germinativas imaturas e células epiteliais do trato genitourinário. Via de regra, uma amostra de sêmen normal não deve conter mais que 5 milhões de células redondas/ml.

A amostra de sêmen com mais de um milhão de células redondas/ml foi submetida ao teste de Endtz (teste da peroxidase), específico para determinar a presença de leucócitos e afastar infecções. A determinação quantitativa do número de células redondas foi realizada durante a verificação da concentração espermática, aplicando-se a mesma técnica desta. Foram contadas as células redondas sobre uma câmara de contagem “Microcell”.

3.3.12 TESTE DE ENDTZ OU TESTE DA PEROXIDASE

A técnica da peroxidase é um procedimento imuno-histoquímico utilizado para a detecção de leucócitos no sêmen humano. Essa técnica identifica a presença da enzima peroxidase que caracteriza os granulócitos polimorfonucleares. Células peroxidase-positivas coram-se em marrom, enquanto as células peroxidase-negativas não se coram. Devem ser contados 200 espermatozóides e calculada a porcentagem de células peroxidase-positivas e negativas. O Procedimento 2, descrito a seguir, delinea as etapas do teste de Endtz ou teste da peroxidase:

PROCEDIMENTO 2

1. Colocar com uma micropipeta e ponteira, 10µl de sêmen liquefeito em um tubo eppendorf cor âmbar de 1,2 a 1,8 ml
2. Adicionar, utilizando a mesma micropipeta e nova ponteira, 10µl de meio de cultura HAMS F10.
3. Em seguida colocar, utilizando a mesma micropipeta e nova ponteira, mais 20µl de solução de trabalho Endtz.
4. Aguardar 5 minutos e com a ajuda de uma micropipeta automática e nova ponteira, colocar 5µl da amostra em câmara de Makler.
5. Observar e contar as células encontradas (repetir duas vezes o item 4).

3.3.13 DETERMINAÇÃO DA MORFOLOGIA DOS ESPERMATOZÓIDES (CRITÉRIOS DA OMS E ESTRITO DE KRUGER)

A avaliação da morfologia do espermatozóide foi realizada com dois esfregaços de sêmen fresco, preparados em lâminas de microscopia para serem fixados, corados e analisados por dois observadores distintos (itens 9 a 12 do Procedimento 1). A contagem diferencial da morfologia dos espermatozóides foi realizada em, no mínimo, 200 espermatozóides corados por paciente, avaliados com objetiva de imersão, com óleo de imersão anti-dissipador de fluorescência e aumento de 1.000 vezes. Os espermatozóides foram medidos com um micrômetro ocular e classificados como normais ou anormais.

Os espermatozóides foram avaliados segundo os padrões morfológicos estabelecidos pela OMS (1999) e critérios estritos de Kruger Kruger et al. (1988), com a utilização da análise microscópica em amostras fixadas e coradas.

O espermatozóide é considerado normal, segundo os critérios estritos de Kruger, quando a cabeça é oval, com acrossomo bem definido e abrangendo 40 a 70% da porção cefálica do espermatozóide. O espermatozóide corado normal apresenta-se com cabeça de 5 a 6 μ m de comprimento e 2,5 a 3,5 μ m de largura; a peça intermediária deve ser delgada, anexada à parte central do corpo e com menos de 1 μ m de largura e comprimento aproximado de uma vez e meia o tamanho da cabeça. Considera-se normal o sêmen com mais de 14% de formas normais.

Segundo os critérios da OMS, a cabeça normal deve ser oval, com comprimento de 4,0 a 5,5 μ m e largura de 2,5 a 3,5 μ m. A relação entre o comprimento e a largura deve ser de 1,5 a 1,75; deve haver uma região acrossômica bem definida que componha 40 a 70% da cabeça do espermatozóide, porém não deve haver defeitos na peça intermediária ou na cauda. A morfologia do sêmen é considerada normal com 30% de formas normais dos espermatozoides.

As alterações morfológicas avaliadas foram:

1. Defeitos na forma/tamanho da cabeça (grande, pequena, afilada, piriforme, amorfa dupla e/ou com 20% de áreas vacuolares não coradas);
2. Defeitos da peça intermediária (peça intermediária curvada e/ou fina);
3. Defeitos da cauda (ausente, curvada, curta, múltipla, dupla e/ou quebrada);
4. Inclusões citoplasmáticas (mais de 30% da área da cabeça do espermatozóide).

3.3.14 TESTE DO EDEMA HIPOSMÓTICO

O teste do edema hiposmótico é um teste de vitalidade dos espermatozoides realizado quando do encontro de motilidade inferior a 30%. Este teste baseia-se na capacidade que os espermatozoides vivos têm para suportar estresse hiposmótico. Os espermatozoides mortos, com capacidade osmo-regulatória insatisfatória, apresentam edema descontrolado que causa

a ruptura da membrana plasmática. O valor normal deste teste é determinado pela visualização de edema da cauda dos espermatozóides em mais de 60% dos espermatozóides da amostra avaliada.

O Procedimento 3, a seguir, descreve as etapas do teste do edema hiposmótico.

PROCEDIMENTO 3

1. Se a motilidade da amostra for menor que 30%, realizar o teste do edema hiposmótico.
2. Colocar, com o auxílio de uma micropipeta e ponteira, 100µl da amostra do sêmen liquefeito em um tubo cônico de 15ml e em seguida acrescentar, com o auxílio de uma micropipeta e nova ponteira, 1,0 ml de solução hiposmótica (citrato de sódio + frutose + água destilada). Colocar a amostra na estufa ou banho-maria por 30 a 60 minutos.
3. Após este período homogeneizar a amostra. Com a ajuda de uma pipeta graduada, colocar 10µl em lâmina lisa e, sobre esta, uma lamínula. Ler em microscópio de fase (repetir este item por duas vezes).

3.3.15 ANTICORPOS ANTI-ESPERMATOZÓIDES

Realizada no Centro de Reprodução Humana do HC-FMUSP, a pesquisa de anticorpos anti-espermatozóides foi feita apenas na primeira

amostra seminal, em duplicata, e submetida à avaliação de dois observadores.

A técnica utilizada foi o teste “immunobead” que utiliza reagentes contendo imunoglobulinas de coelho dirigidas contra anticorpos anti-espermatozóides humanos (Irvine Scientific, Santa Ana, CA, USA). Nesta técnica pesquisa-se as três classes de imunoglobulinas, IgA, IgG e IgM, e avalia-se a sua localização no espermatozóide (cabeça, peça intermediária e cauda).

O Procedimento 4, a seguir, descreve as etapas do teste “immunobead”:

PROCEDIMENTO 4

1. Após a realização de análise seminal e, se necessário, do teste de Endtz e do teste hiposmótico, dar-se-á seguimento ao teste “immunobead”.
2. Preparar as soluções de albumina a 3% e a 5%, ambas com albumina bovina sérica e meio HAMS F10.
3. Colocar, com o auxílio de micropipeta e ponteira, em um tubo de 15ml com tampa de rosca, a quantidade de sêmen adequada para a análise.
4. Tirar o preparado de “screening” (imunoglobulina de coelho anti-humano-IgG, imunoglobulina de coelho anti humano- IgA e imunoglobulina de coelho anti humano IgM) do freezer, que está em outro tubo de 15ml com tampa de rosca.

5. Com auxílio de uma pipeta graduada, completar a amostra com 2,5ml de albumina a 3%, adicionando-se a mesma quantidade de albumina também no “screening”
6. Homogeneizar os dois e centrifugar por 10min. Desprezar o sobrenadante de ambos (repetir o item 4 duas vezes).
7. Após a segunda centrifugação, desprezar o sobrenadante de ambos e acrescentar 0,1ml de solução de albumina a 5% na amostra e 0,2ml de albumina a 5% no “screening”. Homogeneizar ambos.
8. Colocar, com o auxílio de uma micropipeta e ponteira, 8µl da amostra preparada em lâmina e adicionar, com o auxílio de uma micropipeta e ponteira, 8µl de “screening” preparado. Com uma ponteira, homogeneizar os dois e espalhar sobre a lâmina. Em seguida colocar uma lamínula de 24X50 mantendo-a em câmara úmida por 5min. (confeccionar 2 lâminas).
9. Após esse período observar em microscópio de fase.

3.3.16 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados qualitativos (terapêutica, estadiamento puberal e função gonadal) foram avaliados por frequência e intervalo de confiança. Os dados quantitativos (idade atual do paciente; idade de início da doença e tempo de duração da doença) foram avaliados por mediana, média, desvio-padrão e intervalo de variação. Os escores (CMAS, MMT, DAS, CHAQ, VAS e capacidade funcional do SF-36) foram avaliados por valores máximo e mínimo.

4. RESULTADOS

As características demográficas, clínicas, laboratoriais e terapêuticas (atuais e pregressas) observadas nos sete pacientes do estudo estão na Tabela 1. A Tabela 2 incluiu a média das duas análises seminais e das dosagens hormonais.

A mediana da idade atual foi de 19,5 anos (variação de 16 a 23 anos). A mediana da duração da DMJ foi de 8 anos (variação de 7 a 13 anos) (Tabela 1). Todos os pacientes encontravam-se no estágio final da maturação sexual (G5P5), e apresentavam libido, ereção, orgasmo e ejaculação normais. Nenhum referiu história de hidrocele, hipospádia, infecção testicular, caxumba, câncer, tumor ou orquite. Os sete pacientes apresentaram disfunção gonadal, de acordo aos critérios da OMS e estrito de Kruger. Todos os pacientes apresentaram anticorpos anti-nucleares e anti-Jo 1 negativos.

Paciente 1, com idade de 17 anos no momento do estudo, foi diagnosticado DMJ aos 9 anos. A espermarca, por masturbação, ocorreu aos 14 anos. A sua primeira relação sexual foi aos 16 anos. Sexualmente ativo, utilizava preservativo masculino em todas as relações sexuais. Os volumes testiculares direito e esquerdo, avaliados por orquidometria de Prader e por ultra-sonografia, foram normais: 20/20ml e 16,8/7,4ml, respectivamente. Os hormônios séricos foram normais: FSH 5,2U/L, LH

3,7U/L, prolactina 5,1ng/mL e testosterona 671ng/dL. O curso da doença foi monocíclico, com uso de prednisona (dose cumulativa de 8,68g) por 40 meses. No momento do estudo o paciente estava sem atividade e não fazia uso de medicação. Anticorpos anti-espermatozóides foram ausentes e as duas análises seminais foram similares e demonstraram teratozoospermia.

Paciente 2, com idade de 21 anos no momento do estudo, foi diagnosticado com DMJ aos 11 anos. A espermarca, por masturbação, ocorreu aos 12 anos. A sua primeira atividade sexual foi aos 14 anos. Sexualmente ativo, utilizava preservativo masculino em todas as relações sexuais. Este paciente realizou orquidopexia por criptorquidia aos dois anos de idade. Os volumes testiculares direito e esquerdo, avaliados por orquidometria de Prader e por ultra-sonografia, foram 20/10ml e 10,5/4,2ml, respectivamente, evidenciando-se redução do volume testicular esquerdo. Os hormônios foram normais: FSH 1,4U/L, LH 7,2U/L, prolactina 20ng/mL e testosterona 434ng/dL. O curso da doença foi monocíclico, com uso de prednisona (dose cumulativa de 14,9g) por 34 meses. No momento do estudo o paciente estava sem atividade e não fazia uso de medicação. Anticorpos anti-espermatozóides foram ausentes e as duas análises seminais demonstraram teratozoospermia.

Paciente 3, com idade de 16 anos no momento do estudo, foi diagnosticado com DMJ aos 3 anos de idade. A espermarca, por masturbação, ocorreu aos 13 anos. Negava atividade sexual. Os volumes testiculares direito e esquerdo avaliados por orquidometria de Prader e ultra-sonografia, foram normais, 20/20 ml e 8,4/10,9 ml, respectivamente. Os

hormônios foram normais: FSH 3,2U/L, LH 1,6U/L, prolactina 7,7ng/mL e testosterona 298ng/dL. O curso da doença foi policíclico, com calcinose. O paciente fez uso dos seguintes medicamentos: prednisona (dose cumulativa de 31,44g por 88 meses), metotrexato (dose cumulativa de 0,16g por quatro meses) e difosfato de cloroquina (dose cumulativa de 72 g por 32 meses). No momento do estudo recebia 10 mg/dia de prednisona. Anticorpos IgA, IgG e IgM anti-espermatozóides estavam presentes e as duas análises seminais demonstraram teratozoospermia.

Paciente 4, com idade de 20 anos no momento do estudo, foi diagnosticado com DMJ aos 13 anos. A espermarca, por masturbação, ocorreu aos 13 anos. Iniciou vida sexual aos 14 anos, e fazia uso de preservativo masculino em todas as relações sexuais. Os volumes testiculares direito e esquerdo, avaliados por orquidometria de Prader e ultra-sonografia, foram normais, 15/15ml e 10,6/9,8ml, respectivamente. Os hormônios séricos foram normais: FSH 5,8U/L, LH 5,1U/L, prolactina 8,7ng/mL e testosterona 313ng/dL. O curso da doença foi policíclico, com calcinoses, em uso de prednisona (dose cumulativa de 9,4g por 38 meses), metotrexato (dose cumulativa de 0,46 g por 7 meses), difosfato de cloroquina (dose cumulativa de 487,5 g por 65 meses). No momento do estudo estava em atividade cutânea da doença (eritema malar e vasculite periungueal); recebia 30mg/dia de prednisona, 15mg/semana de metotrexato e 250mg/dia de cloroquina. Anticorpos anti-espermatozóides estavam ausentes e as duas análises seminais demonstraram teratozoospermia.

Paciente 5, com idade de 22 anos no momento do estudo, foi diagnosticado com DMJ aos 15 anos. A espermarca, por masturbação, ocorreu aos 13 anos. Referindo início da vida sexual aos 15 anos, encontrava-se sexualmente ativo e fazia uso de preservativo masculino em todas as relações. Os volumes testiculares direito e esquerdo, avaliados por orquidometria de Prader e ultra-sonografia foram normais, 20/20ml e 9,5/10,2ml, respectivamente. Varicocele bilateral grau I foi diagnosticada pela ultra-sonografia. Os hormônios séricos foram normais: FSH 3,3U/L, LH 4,3U/L, prolactina 3,7ng/mL e testosterona 815,5ng/dL. O curso da doença foi monocíclico e durante os três primeiros anos de doença recebeu tratamento combinado com prednisona (dose cumulativa de 25,6g por 38 meses), difosfato de cloroquina (dose cumulativa de 30g por três meses), azatioprina (dose cumulativa de 71,2g por 33 meses) e pulsoterapia endovenosa com ciclofosfamida (14 infusões com dose mensal de 500mg/m² e dose cumulativa de 6,6g (150mg/kg). Aos 17anos estava em uso de prednisona (1,0mg/kg/dia), pulsoterapia com ciclofosfamida (14 infusões de 500mg/m²) e azatioprina (2,5mg/kg/dia). Naquela ocasião, a análise de uma amostra seminal demonstrou oligoastenoteratozoospermia. Aos 22 anos, no momento do estudo encontrava-se sem atividade e sem uso de medicação. Anticorpos anti-espermatozóides estavam ausentes e as duas análises seminais demonstraram teratozoospermia.

Paciente 6, com idade de 18 anos no momento do estudo, foi diagnosticado com DMJ aos 6 anos. A espermarca por masturbação ocorreu aos 14 anos. Início da atividade sexual aos 17 anos. Sexualmente ativo, usava

preservativo masculino em todas as relações sexuais. Os volumes testiculares direito e esquerdo, avaliados por orquidometria de Prader e ultra-sonografia, foram normais, 15ml/15ml e 10,6/12,6ml, respectivamente. A ultra-sonografia testicular evidenciou varicocele grau II à esquerda. Os hormônios séricos foram normais: FSH 2,5U/L, LH 3,5U/L, prolactina 7,1ng/mL e testosterona 394,5ng/dL. O curso da doença foi monocíclico com calcinoses, em uso de prednisona (dose cumulativa de 16,2g por 64 meses) e colchicina (dose cumulativa de 0,78g por 25 meses). No momento do estudo estava em atividade e não recebia medicação. Anticorpos anti-espermatozóides foram ausentes e as análises seminais demonstraram teratozoospermia.

Paciente 7, com idade de 23 anos no momento do estudo, foi diagnosticado com DMJ aos 15 anos. A espermarca, por masturbação, ocorreu aos 11 anos. A sua primeira relação sexual foi aos 12 anos. Sexualmente ativo, usava preservativo masculino em todas as relações. O volume testicular direito, avaliado por orquidometria de Prader e ultra-sonografia apresentou-se normal, 25 e 24ml, respectivamente. Ectopia testicular à esquerda foi evidenciada no exame urológico e confirmada à ultra-sonografia. Os hormônios séricos foram normais: FSH 5,0U/L, LH 4,9U/L, prolactina 6,3ng/mL e testosterona 831ng/dL. O curso da doença foi monocíclico, com uso de prednisona (dose cumulativa de 33,3g por 36 meses) e difosfato de cloroquina (dose cumulativa de 240g por 32 meses). No momento do estudo sem atividade e sem uso de medicação. Anticorpos anti-espermatozóides foram ausentes e as análises seminais demonstraram teratozoospermia.

Tabela 1 - Características demográficas, clínicas, laboratoriais e terapêuticas de sete pacientes do sexo masculino com dermatomiosite juvenil

Variáveis	Pacientes						
	1	2	3	4	5	6	7
Id.início (anos)	9	11	3	13	15	6	15
T ^{po} de dç (anos)	8	10	13	7	7	12	8
Id.1ªejac (anos)	14	12	13	13	13	14	11
Clínica da doença	Fraqueza muscular, heliotropo, Gottron's, ↑enzimas musculares	Fadiga, heliotropo, Gottron's, edema muscular, ↑enzimas musculares	Fraqueza muscular grave, heliotropo, Gottron's, calcinoses, ↑enzimas musculares	Fraqueza muscular grave, heliotropo, Gottron's, calcinoses, febre, perda de peso, vasculite cutânea ulcerada, ↑enzimas musculares	Fraqueza muscular grave, heliotropo, Gottron's, disfagia, febre, vasculite intestinal, ↑enzimas musculares	Fraqueza muscular, febre, heliotropo, Gottron's, perda de peso, fadiga, ↑enzimas musculares	Fraqueza muscular, heliotropo, Gottron's, eritema malar, edema muscular, ↑enzimas musculares
CMAS (0-52)	52	52	52	52	52	52	52
MMT (0-80)	80	80	80	80	80	80	80
DAS (0-20)	0	0	2	5	0	0	0
CHAQ (0-3)	0	nr	0	nr	nr	nr	nr
SF-36 (0-100)	nr	100	nr	100	100	100	100
VASP (0-10)	0	0	3	5	0	0	0
VASM (0-10)	0	0	4	5	0	0	0
Calcinoses	não	não	sim	sim	não	sim	não
Doses de medicações (g)							
Pd	8,68	14,9	31,44	9,4	25,6	16,2	33,3
CFEV	0	0	0	0	6,6	0	0
MTX	0	0	0,16	0,46	0	0	0
AZA	0	0	0	0	71,2	0	0
DFC	0	0	72	487,5	30	0	240
COL	0	0	0	0	0	0,78	0
Med. atual	-	-	Pd10mg/d	Pd30mg/d, MTX15mg/s, DFC250mg/d	-	-	-

Id-idade, T^{po} de dç-tempo de doença, ejac-ejaculação, CMAS-Childhood Myositis Assessment Scale, MMT-Manual Muscle Testing, DAS-Disease Activity Score, CHAQ-Childhood Health Assessment Questionnaire, SF-36-capacidade funcional do Short-form 36, VASP-visual analog scale do paciente, VASM-visual analog scale do medico, nr- não realizado, Pd-prednisona, CFEV-ciclofosfamida endovenosa, MTX-metotrexato, AZA-azatioprina, DFC-difosfato de cloroquina, COL-colchicina, med-medicação, s-semana, d-dia.

Tabela 2 - Média das duas análises seminais e dosagem hormonal de sete pacientes do sexo masculino com dermatomiosite juvenil

Variáveis seminais e hormônios	Limite normal	Pacientes						
		1	2	3	4	5	6	7
Variáveis seminais								
Volume (ml)	2-5	2	5,2	2,8	2,6	2,8	4,3	2
Viscosidade (minutos)	<30	20	25	27,5	22,5	25	20	25
Concentração espermáticaX 10 ⁶ /ml	>20	36	27	201	50	93	47,9	40,6
Número total de espermatozóides X 10 ⁶ /ejaculado	>40	43,4	142	546,5	136,5	250	212	60
Motilidade espermática (%)	>50	62	66	75	72,5	76,5	74	71
Morfologia OMS (%)	>30	15	12	29	19	17,5	21	3
MorfologiaKruger (%)	>14	5	4	10	4	2	5,5	0
Hormônios								
FSH (U/L)	1-10,5	5,2	1,4	3,2	5,8	3,3	2,5	5,0
LH (U/L)	1-8,4	3,7	7,2	1,6	5,1	4,3	3,5	4,9
Prolactina (ng/mL)	0-20	5,1	20	7,7	8,7	3,7	7,1	6,3
Testosterona (ng/dL)	260-980	671	434	298	313	815,5	394,5	831
T3 (ng/dL)	70-204	195	189	200	152	129	148	152
T4 (µg/dL)	4,3-12,5	8,9	10,3	11,7	7,4	8,7	9,6	7,73
T4 livre (ng/dL)	0,4-1,6	1,3	1,4	1,3	1,0	1,1	1,3	1,1
TSH (µU/mL)	0,5-6	2,1	1,95	2,3	2,2	1,21	1,58	1,54

OMS—Organização Mundial da Saúde

5. DISCUSSÃO

Nas últimas décadas, tem se observado um aumento na indicação de esquemas terapêuticos mais agressivos para o tratamento de pacientes com DMJ, com a utilização de imunossupressores em doses bastante altas e via de administração parenteral. Se por um lado, esses novos recursos representam avanços na sobrevida da doença, por outro lado há possibilidade de toxicidade para os vários órgãos e sistemas, com repercussões a médio e longo prazo, que muito preocupam os profissionais de saúde que lidam com esses indivíduos.

Os pacientes sobrevivem à infância, tornam-se adolescentes e adultos jovens com vida sexual ativa, possibilidade de constituir família e questionamentos sobre a capacidade de gerar filhos. Até o presente momento, este é o primeiro estudo que avaliou função gonadal em adolescentes e adultos jovens com essa doença.

A idade da primeira ejaculação percebida pelos pacientes estudados variou entre 11 e 14 anos (mediana de 13 anos), comparável com os dados de adolescentes masculinos normais de Kretser et al. (1988) e de quatro adolescentes portadores de lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ) Silva et al. (2002a).

Seis pacientes eram sexualmente ativos e faziam uso de método contraceptivo de barreira (preservativo masculino) em suas relações sexuais. Britto et al. (2000) estudaram 178 adolescentes portadores de doenças reumatológicas com idade média de 18,1 anos; 33% eram do sexo masculino, 69% apresentavam artrite reumatóide juvenil e 7% DMJ. Apenas 12 (21%) dos 56 pacientes do sexo masculino eram sexualmente ativos. Silva et al. (2001) avaliaram 30 adolescentes com LESJ, sendo cinco do sexo masculino. Destes, três eram sexualmente ativos, com uso freqüente de preservativo masculino e cuja idade da primeira atividade sexual variou de 16 a 17 anos de idade.

Os reumatologistas pediátricos têm um papel fundamental na orientação sexual desses pacientes, com isso necessitam priorizar um momento durante a consulta para discutir aspectos da sexualidade, métodos contraceptivos, gravidez precoce, riscos de doenças sexualmente transmissíveis, assim como a prevenção destes últimos.

A mensuração do volume testicular é de máxima importância quando a função gonadal é avaliada, pois os túbulos seminíferos representam 95% do volume dos testículos. A ultra-sonografia testicular é importante para diagnosticar varicocele mesmo quando o volume testicular for normal (Hudson et al., 1988; Atkinson et al., 1992; Diamond et al., 2000). No presente estudo, o volume testicular foi normal em cinco, reduzido em um paciente com atrofia do testículo esquerdo e ausente em um com ectopia testicular à esquerda. Varicocele foi observada em dois pacientes com volumes testiculares normais. O desenvolvimento de varicocele no decorrer da puberdade parece

estar relacionada às mudanças corporais desta fase é, assim, rara antes dos 10 anos de idade Oster et al. (1971), incidindo mais frequentemente na população adolescente, onde apresenta prevalência entre 6 e 23% (mediana de 15 a 16% na maioria dos estudos) e pode provocar redução gradual da função gonadal (particularmente nos graus II e III) (Alcalay et al., 1984; Meacham et al., 1994; Nussinovitch et al., 2001) Na literatura médica, a associação de varicocele e teratozoospermia é controversa. Haans et al. (1991) não observaram alteração na morfologia espermática de adolescentes com varicocele grau II ou III. Por sua vez, Paduch et al. (1996) evidenciaram diminuição na motilidade e número dos espermatozóides em adolescentes com varicocele versus controles saudáveis.

Neste estudo, todos os pacientes apresentaram hormônios normais e características sexuais secundárias normais. Jiménez et al. (2001), descreveram um paciente com DMJ com hipogonadismo idiopático, criptorquidia bilateral e diminuição do nível de testosterona. Dois dos pacientes desta pesquisa (casos 2 e 7), apesar de apresentarem alterações anatômicas em um dos testículos (atrofia por criptorquidia e ectopia testicular), os seus hormônios foram normais. O hormônio FSH é o principal marcador da função epitelial dos túbulos seminíferos e níveis duplamente elevados sugerem dano testicular definitivo Anderson et al. (1974), conforme foi evidenciado em um paciente com LESJ e azoospermia Silva et al. (2002a).

O diagnóstico inicial de infertilidade depende dos parâmetros seminais (concentração, motilidade e morfologia) (Overstreet et al., 1987; Kruger et al., 1988; OMS, 1999). Todos os sete pacientes apresentaram análises

seminais anormais (teratozoospermia) e foram diagnosticados como disfunção gonadal,. Apesar das presenças normais da concentração de espermatozóides e volume do ejaculado, evidenciado nos sete pacientes deste estudo, pacientes com teratozoospermia podem-se apresentar com dificuldades para procriar. Kruger et al.(1988) evidenciaram que homens que apresentam formas normais de espermatozóides inferiores a 4%, têm uma menor probabilidade de procriação. O paciente 7, portador de ectopia testicular à esquerda, apresentou as menores percentagens de formas normais dos espermatozóides.

As alterações espermáticas podem ocorrer mais freqüentemente na população adolescente, na dependência do estágio do desenvolvimento do aparelho reprodutor. Mori et al. (2002), avaliaram análises seminais de 107 adolescentes saudáveis com idade entre 14 e 20 anos na cidade de São Paulo, evidenciaram teratozoospermia em 81,9% dos adolescentes com maturação sexual G5P5. Paris et al. (1998) estudaram 25 adolescentes italianos saudáveis, com idade entre 14 e 18 anos, e também observaram uma prevalência de formas anormais dos espermatozóides em 58,5%; no entanto , não há descrição do estágio de maturação sexual em que se encontravam os indivíduos estudados.

Entretanto, a presença de teratozoospermia pode também ocorrer em jovens e adultos com doença inflamatória intestinal (DII), reduzindo o seu potencial de fertilidade. Mahadevan et al. (2005) estudaram 10 homens com DII e idade média de 31 anos (variação de 25 a 35 anos). Teratozoospermia foi observada em todos, com média de 8% de formas normais, nas duas

análises seminais, de acordo com o critério estrito de Kruger. Destes, paternidade ocorreu em quatro (no total de sete gestações), ressaltando que a capacidade reprodutora pode ser adequada mesmo com alteração da morfologia espermática.

A função gonadal dos pacientes com DMJ pode estar alterada pela atividade e gravidade da doença, pela presença de anticorpos anti-espermatozóides (auto-imunidade) e pelo uso de drogas imunossupressoras.

No presente estudo, apenas dois pacientes estavam em atividade da DMJ no momento da sua realização, porém nenhum dos sete apresentava calcinoses e vasculites em testículos. Apesar da doença crônica, na época do estudo todos apresentaram força muscular normal e capacidade funcional adequada. Jalleh et al. (1990) relataram um paciente com DMJ, sexo masculino, sete anos de idade com presença de vasculite necrosante testicular. Em outro estudo, Reichlin et al. (1985) evidenciaram presença de anticorpos anti-espermatozóides em 10 de 24 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, a qual foi correlacionada com títulos de anticorpos anti-DNA e atividade da doença. Na presente casuística, um dos pacientes com atividade cutânea da DMJ (paciente 3) apresentou anticorpos anti-espermatozóides com localização em peça intermediária. Silva et al. (2002), utilizando o mesmo teste direto de *immunobead*, não evidenciaram anticorpos anti-espermatozóides em quatro pacientes com LESJ.

Os testículos são altamente susceptíveis aos eventos adversos da terapia imunossupressora, podendo produzir dano permanente nas células espermáticas, determinando oligozoospermia ou azoospermia. Em

pacientes com neoplasias Jaffe et al. (1988), síndrome nefrótica Latta et al. (2001) ou LESJ Silva et al. (2002), o uso de imunossupressores pode ocasionar redução do epitélio germinativo, diminuindo a produção de espermatozóides de acordo com a idade de início do tratamento, dose cumulativa e época de administração da droga (pré ou pós-puberal). Estudos têm revelado que a disfunção gonadal é rara em adolescentes do sexo masculino que receberam dose cumulativa de ciclofosfamida menor que $7,5\text{g/m}^2$, com maior risco nas doses acima de 9g/m^2 (Kenney et al., 2001; Riley et al., 2004). Querish et al. (1972), evidenciaram oligozoospermia e azoospermia na vigência de doses relativamente baixas de pulsoterapia com ciclofosfamida ($<200\text{mg/kg}$). O paciente 5 apresentou oligoastenoteratozoospermia durante as infusões da pulsoterapia com ciclofosfamida (dose cumulativa de 150mg/kg), com normalização do número e motilidade após cinco anos, porém permanecendo com teratozoospermia.

Azatioprina, habitualmente, não apresenta efeito sobre a fertilidade. Entretanto metotrexato pode produzir alterações na espermatogênese, alterações estas temporárias e reversíveis com a suspensão da droga Clements et al. (1986). Por sua vez, tratamento com ciclofosfamida ou clorambucil pode diminuir a concentração, alterar a motilidade e morfologia espermática (Quereshi et al., 1972; Jaffe et al., 1988; Anderson et al., 1995; Latta et al., 2001). Geralmente ocorre supressão da espermatogênese entre uma a três semanas com o uso de ciclofosfamida, resultando em análise seminal anormal Anderson et al. (1995).

Embora o efeito gonadotóxico dos agentes imunossupressores dependa do mecanismo de ação, número de ciclos e dose, não é possível prever se os pacientes tornar-se-ão inférteis ou recuperarão a sua função gonadal após o tratamento (Jaffe et al., 1988; Latta et al., 2001)

Recentemente, a pulsoterapia com ciclofosfamida tem sido utilizada em pacientes com formas graves e refratárias da DMJ. Riley et al. (2004) estudaram 12 pacientes com DMJ (seis do sexo masculino) que receberam pulsoterapia com ciclofosfamida nos últimos seis anos, com melhora significativa do CMAS, força muscular, escore global de doença e DHL. O presente estudo sugere que todos os casos que usam ciclofosfamida deveriam criopreservar o sêmen antes de sua administração.

A criopreservação do sêmen deverá ser discutida na rotina do tratamento de adolescentes e adultos jovens que receberão drogas imunossupressoras. O banco de sêmen está indicado para todos os adolescentes e jovens com doenças crônicas e câncer que serão submetidos à quimioterapia, radiação e cirurgia, que ainda não tenham filhos e que gostariam de constituir uma futura prole (Hallak et al., 1999; Silva et al., 2002a; The Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine., 2005).

Apesar do volume do ejaculado e das características puberais terem sido normais em todos os sete casos desta pesquisa, todos apresentaram disfunção gonadal, sugerindo que avaliação seminal macroscópica e microscópica deve ser realizada em todos os jovens com DMJ em uso de imunossupressores.

Entretanto, o termo infertilidade não se aplica à população estudada nesta pesquisa. O diagnóstico de infertilidade, segundo o conceito da Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva, é reservado apenas para os casais com incapacidade de engravidar após 12 meses de atividade sexual, sem a utilização de método contraceptivo eficaz. Mosher e Pratt (1991).

A despeito da pequena casuística do presente estudo, a disfunção gonadal desses pacientes com DMJ pode ser multifatorial, incluindo fase do desenvolvimento puberal, alterações anatômicas testiculares, terapia imunossupressora e auto-imunidade. Avaliações seminais seriadas e evolutivas são necessárias para confirmar se estas alterações são transitórias ou definitivas. A fertilidade desses pacientes, a médio e longo prazo, é incerta.

6. CONCLUSÕES

1. Todos os pacientes com DMJ apresentaram disfunção gonadal com teratozoospermia.
2. Disfunção gonadal esteve, possivelmente, associada com um ou mais dos seguintes fatores: estágio do desenvolvimento puberal, alterações anatômicas testiculares, assim como auto-imunidade espermática e uso de drogas imunossupressoras para a DMJ.

7. ANEXOS

ANEXO 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO

Instituto da Criança
Prof. Pedro de Alcantara
Hospital das Clínicas - FMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA O ADOLESCENTE COM DERMATOMIOSITE JUVENIL

(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO ADOLESCENTE DA PESQUISA E/OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº

APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE:

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº

APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE:

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA : AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO GONADAL EM PACIENTES DO SEXO MASCULINO COM DERMATOMIOSITE JUVENIL.

2. PESQUISADOR: Clóvis Artur Almeida da Silva

CARGO/FUNÇÃO: **Médico Responsável- Unidade de Reumatologia** INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº **64734**

UNIDADE DO HCFMUSP: **Unidade de Reumatologia Pediátrica do ICr-HC-FMUSP**

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO ☒ RISCO MÍNIMO ☐ RISCO MÉDIO ☐

RISCO BAIXO ☐

RISCO MAIOR ☐

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : fevereiro de 2005 a maio de 2005.

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

Atualmente, com a melhora do tratamento da dermatomiosite juvenil, os pacientes estão crescendo e ficando adolescentes, com dúvidas sobre os seus espermatozoides e a capacidade de ter filhos. Convidamos você a participar de uma pesquisa cujo objetivo é avaliar os seus testículos e espermatozoides. Para isto será realizada uma consulta com urologista, duas coletas de exame do sêmen por sua própria masturbação (intervalo de um mês entre as coletas), ultra-sonografia dos testículos e dosagem de sangue para avaliar os hormônios. Caso você concorde em participar deste estudo, conversaremos após com os seus pais.

Será realizado também um questionário que avalia a sua doença. Os pais acompanharão sempre o exame urológico nos adolescentes abaixo de 18 anos. Independente da idade, a coleta do sêmen será realizada em uma sala reservada só para o paciente.

Os exames irão mostrar se o paciente tem testículos e espermatozoides normais e, de acordo com o resultado, o paciente continuará o acompanhamento com o urologista para o tratamento adequado. A coleta do sangue para avaliar os hormônios poderá causar uma leve dor local, sendo difícil ocorrer sangramento.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

O paciente terá acesso a esclarecimento sobre o estudo. Será informado como será a consulta com o urologista e como serão realizados os exames (exame do sêmen, ultra-sonografia dos testículos e dosagem dos hormônios).

O paciente poderá retirar seu consentimento a qualquer tempo, sem prejuízo do seu seguimento no nosso Serviço.

O estudo é sigiloso e privativo. O consentimento será também aplicado aos pais ou responsável legal caso o adolescente concorde em participar. Os pais acompanharão sempre o exame urológico nos adolescentes abaixo de 18 anos. Independente da idade, a coleta do sêmen será realizada em uma sala reservada só para o paciente.

Em caso de danos à saúde decorrentes da pesquisa, o paciente terá acesso ao Centro de Reprodução Humana do HC-FMUSP e Unidade de Reumatologia Pediátrica do ICr do HC-FMUSP, para tratamento adequado.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Dra. Ana Julia Pantoja de Moraes ou Dr. Clovis Artur Almeida da Silva

Ambulatório de Reumatologia Pediátrica do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas – FMUSP

Av. Dr. Enéas de Carvalho, 250

Telefone: 3069-8675/3069-8510

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, ____ de _____ de 200__.

assinatura do adolescente com Dermatomiosite Juvenil

assinatura do pesquisador
(Dra. Ana Julia P. Moraes)

Instituto da Criança
Prof. Pedro de Alcantara
Hospital das Clínicas - FMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA OS PAIS OU RESPONSÁVEIS LEGAIS PELO ADOLESCENTE COM DERMATOMIOSITE JUVENIL

(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO ADOLESCENTE DA PESQUISA E/OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE :
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº
APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE:
2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: Nº
APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE:

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

3. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA : **AValiação da função gonadal em pacientes do sexo masculino com dermatomiosite juvenil.**
4. PESQUISADOR: **Clóvis Artur Almeida da Silva**
CARGO/FUNÇÃO: **Médico Responsável- Unidade de Reumatologia** INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº **64734**
UNIDADE DO HCFMUSP: **Unidade de Reumatologia Pediátrica do ICr-HC-FMUSP**

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO ☒ RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO
RISCO BAIXO RISCO MAIOR

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : fevereiro de 2005 a maio de 2005.

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

Atualmente, com a melhora do tratamento da dermatomiosite juvenil, os pacientes estão crescendo e ficando adolescentes, com dúvidas sobre os seus espermatozoides e a capacidade de ter filhos. Convidamos você a participar de uma pesquisa cujo objetivo é avaliar os seus testículos e espermatozoides. Para isto será realizada uma consulta com urologista, duas coletas de exame do sêmen por sua própria masturbação (intervalo de um mês entre as coletas), ultra-sonografia dos testículos e dosagem de sangue para avaliar os hormônios. Caso você concorde em participar deste estudo, conversaremos após com os seus pais.

Será realizado também um questionário que avalia a sua doença. Os pais acompanharão sempre o exame urológico nos adolescentes abaixo de 18 anos. Independente da idade, a coleta do sêmen será realizada em uma sala reservada só para o paciente.

Os exames irão mostrar se o paciente tem testículos e espermatozóides normais e, de acordo com o resultado, o paciente continuará o acompanhamento com o urologista para o tratamento adequado. A coleta do sangue para avaliar os hormônios poderá causar uma leve dor local, sendo difícil ocorrer sangramento.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

O paciente terá acesso a esclarecimento sobre o estudo. Será informado como será a consulta com o urologista e como serão realizados os exames (exame do sêmen, ultra-sonografia dos testículos e dosagem dos hormônios).

O paciente poderá retirar seu consentimento a qualquer tempo, sem prejuízo do seu seguimento no nosso Serviço.

O estudo é sigiloso e privativo. O consentimento será também aplicado aos pais ou responsável legal caso o adolescente concorde em participar. Os pais acompanharão sempre o exame urológico nos adolescentes abaixo de 18 anos. Independente da idade, a coleta do sêmen será realizada em uma sala reservada só para o paciente.

Em caso de danos à saúde decorrentes da pesquisa, o paciente terá acesso ao Centro de Reprodução Humana do HC-FMUSP e Unidade de Reumatologia Pediátrica do ICr do HC-FMUSP, para tratamento adequado.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Dra. Ana Julia Pantoja de Moraes ou Dr. Clovis Artur Almeida da Silva

Ambulatório de Reumatologia Pediátrica do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas – FMUSP

Av. Dr. Enéas de Carvalho, 250

Telefone: 3069-8675/3069-8510

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, ____ de _____ de 200__.

assinatura do responsável pelo adolescente com Dermatômiosite Juvenil

assinatura do pesquisador
(Dra. Ana Julia P. Moraes)

**ANEXO 2 - PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO GONADAL EM
PACIENTES COM DERMATOMIOSITE JUVENIL**

Instituto da Criança
Prof. Pedro de Alcantara
Hospital das Clínicas - FMUSP

PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO GONADAL EM PACIENTES COM DERMATOMIOSITE JUVENIL

IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____ Registro: _____
Pai: _____ Mãe: _____
Data de nascimento: _____ Idade de início do DMJ: _____
Idade atual: _____ Tempo de duração do DMJ: _____
Data da 1ª consulta: _____ Data avaliação: _____
Raça: _____ Sexo: _____ Procedência atual: _____
Naturalidade: _____ Telefone: _____
Endereço: _____
CEP: _____ Bairro: _____ Cidade: _____ Estado: _____
Escolaridade: _____ Profissão: _____

HISTÓRIA UROLÓGICA

Doenças familiares: _____
Doenças anteriores: _____
Criptoquirdia: _____ Hidrocele: _____ Caxumba: _____ Infecções: _____ DST: _____
Dor testicular: _____ orquite/epididimite: _____ alterações urinárias: _____
Tumores: _____
Primeira ejaculação: masturbação () poluição noturna () atividade sexual ()
Atividade sexual/primeira vez/frequência: _____
Libido/ereção/ ejaculação/ orgasmo: _____
Contracepção: _____
Tanner: _____

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA DMJ

Sintomas constitucionais	sim ()	não ()
Febre	sim ()	não ()
Perda de peso	sim ()	não ()
Sistema retículo-endotelial	sim ()	não ()
Adenomegalia	sim ()	não ()
Hepatomegalia	sim ()	não ()
Esplenomegalia	sim ()	não ()
Cutâneo-mucoso	sim ()	não ()
Eritema malar	sim ()	não ()
Vasculite cutânea	sim ()	não ()
Gotron	sim ()	não ()
Heliotropo	sim ()	não ()
Hiperemia ungueal	sim ()	não ()
Músculo-esquelético	sim ()	não ()
Artrite	sim ()	não ()
Fraqueza muscular	sim ()	não ()
Calcinose	sim ()	não ()
Cardíaco	sim ()	não ()
Pericardite	sim ()	não ()
Miocardite	sim ()	não ()
Derrame pericárdico	sim ()	não ()
Pulmonar	sim ()	não ()
Pleurite	sim ()	não ()
Pneumonite intersticial	sim ()	não ()
Esôfago	sim ()	não ()
Refluxo	sim ()	não ()
Esofagite	sim ()	não ()
Rim	sim ()	não ()
Hipertensão arterial	sim ()	não ()

MANIFESTAÇÕES LABORATORIAIS DA DMJ

Hematológico	sim ()	não ()
Anemia	sim ()	não ()
Leucopenia	sim ()	não ()
Linfopenia	sim ()	não ()
Plaquetopenia	sim ()	não ()
Enzimas musculares ↑	sim ()	não ()
Aldolase ↑	sim ()	não ()
TGO ↑	sim ()	não ()
TGP ↑	sim ()	não ()
CK ↑	sim ()	não ()
Autoanticorpos	sim ()	não ()
Anti Mi2	sim ()	não ()
Anti Jo1	sim ()	não ()
FAN	sim ()	não ()
Eletroneuromiografia	sim ()	não ()

Padrão: _____

Raio-X : _____

Biópsia Muscular : _____

TRATAMENTO UTILIZADO

- corticosteróides (prednisona/deflazacort/metilprednisolona/hidrocortisona)
dose total _____ tempo de uso _____
efeitos colaterais _____
- pulsoterapia com ciclofosfamida
n° pulsos (dose/indução) _____
n° pulsos (dose/manutenção) _____
dose total _____ tempo de uso _____
indicação _____
efeitos colaterais _____
- metotrexate
dose semanal: _____ dose total: _____
via de administração (VO,IM,SC): _____ tempo de uso: _____
efeitos colaterais: _____
- ciclosporina
dose diária: _____ dose total: _____
tempo de uso: _____
efeitos colaterais: _____
- outras drogas:
dose diária: _____ dose total: _____
tempo de uso: _____
efeitos colaterais: _____

EXAMES FÍSICO E LABORATORIAIS

EXAME FÍSICO Urológico		EXAMES LABORATORIAIS	
Pênis		FSH	
Escroto		LH	
Epidídimos D	Cons/alt:	Testosterona	
E	Cons/alt:	Prolactina	
Testículos (Prader) D		Sêmen:	
E		Volume/ pH/ cor/ viscosidade/ liquefação	
Vaso deferente D		Concentração	
E		Nº total de espermatozóides/ móveis	
Varicocele/grau D		Motilidade (VCL, ADL, LIN)	
E		Morfologia (Kruger)	
Orquidometria(Prader) D		Morfologia (OMS)	
E			

ULTRASSONOGRAFIA TESTICULAR:

Hidrocele: _____ Varicocele: _____ Cordões espermáticos: _____

Testículos (orquidometria): _____ Epidídimos: _____

Fluxometria com Döppler da artéria testicular _____

Outras alterações: _____

ANEXO 3 – DISEASE ACTIVITY SCORE (DAS)

Instituto da Criança

Prof. Pedro de Alcântara
Hospital das Clínicas - FMUSP

DISEASE ACTIVITY SCORE (DAS)

1. ESTADO FUNCIONAL	
Função normal	0
Limitação leve	1
Limitação moderada	2
Limitação grave	3

2. FRAQUEZA MUSCULAR	NÃO	SIM
Fraqueza da musculatura flexora do pescoço	0	1
Fraqueza da musculatura abdominal	0	1
Fraqueza da musculatura proximal superior	0	1
Fraqueza da musculatura proximal inferior	0	1
Sinal de Gowers	0	1
Andar anormal	0	1
Dificuldade de engolir	0	1
Voz anasalada	0	1

3. TIPO DE ENVOLVIMENTO CUTÂNEO	
Ausente ou resolvido completamente	0
Apenas atrofia (incluindo pápulas de Gottrons)	1
Eritema leve	2
Eritema moderado	3
Eritema grave	4

4. DISTRIBUIÇÃO DO ENVOLVIMENTO CUTÂNEO	
Nenhum	0
Focal (incluindo pele ao redor das articulações)	1
Difuso (incluindo superfícies extensoras dos braços)	2
Generalizado (incluindo tronco)	3

5. VASCULITE	Ausente	Presente
Eritema palpebral	0	1
Dilatação vascular palpebral	0	1
Trombose palpebral	0	1
Eritema periungueal	0	1
Telangiectasia ungueal	0	1
Dilatação em palato	0	1
Outros	0	1

6. PÁPULAS DE GOTTRONS	
Ausente	0
Leve	1
Moderado	2
Grave	3

A SOMA DOS VALORES OBTIDOS VARIA DE 0 (VALOR MÍNIMO) E 20 (VALOR MÁXIMO).

ANEXO 4 - VISUAL ANALOG SCALE (VAS)

Instituto da Criança
Prof. Pedro de Alcantara
Hospital das Clínicas - FMUSP

VISUAL ANALOG SCALE (VAS)

AVALIAÇÃO GLOBAL: indique como você/seu filho está passando e coloque uma marca vertical na linha abaixo:

MUITO BEM 0 ————— **10 MUITO MAL**

ANEXO 5 - CHILDHOOD MYOSITIS ASSESSMENT SCALE (CMAS)

Instituto da Criança
Prof. Pedro de Alcântara
Hospital das Clínicas - FMUSP

CHILDHOOD MYOSITIS ASSESSMENT SCALE (CMAS)

1. Elevação da cabeça (flexão do pescoço)

- 0= Incapaz
1= 1-9 segundos
2= 10-29 segundos
3= 30-59 segundos
4= 10-119 segundos
5= ≥ 2 minutos # segundos

2. Elevação das Pernas/Alcançar e tocar Objeto

- 0= Incapaz de elevar a perna acima da mesa de exame
1= Capaz de elevar a perna, mas não consegue tocar objeto (mão do examinador)
2= capaz de levar a perna e tocar objeto (mão do examinador)

3. Duração da manobra de pernas elevadas e estendidas

- 0= Incapaz
1= 1-9 segundos
2= 10-29 segundos
3= 30-59 segundos

4. 'Virar de bruços' Do decúbito dorsal ao ventral.

- 0= Incapaz. Tem dificuldade até para virar de lado, capaz de liberar os braços do tronco parcialmente ou incapaz de liberar o braço.
1= Vira-se de lado com relativa facilidade, mas não consegue liberar os braços do tronco e não consegue assumir o decúbito ventral completo.
2= Vira-se de lado facilmente, tem alguma dificuldade para liberar os braços do tronco, mas libera-os completamente e assume o decúbito ventral.
3= Vira-se de bruços facilmente, libera os braços sem nenhuma dificuldade.

5. "Abdominais" / Flexão do tronco

- Mãos apoiadas nas coxas, com contrabalanço _____
Mãos cruzadas no peito, com contrabalanço _____
Mãos na nuca, com contrabalanço _____
Mãos apoiadas nas coxas, sem contrabalanço _____
Mãos cruzadas no peito, sem contrabalanço _____
Mãos na nuca, sem contrabalanço _____

6. 'Sentar-se' - Do decúbito dorsal à posição sentada

- 0= Incapaz de sentar-se sem ajuda
1= Muita dificuldade. Muito lento, esforça-se e quase não consegue
2= Alguma dificuldade. Capaz de fazer, mas lentamente e com certo esforço.
3= Nenhuma dificuldade

7. Elevação dos braços estendidos

- 0= Não consegue elevar os punhos até o nível da articulação acromio-clavicular (AC)
1= Consegue elevar os punhos acima da articulação AC, mas não acima do topo da cabeça
2= Consegue elevar os punhos acima do topo da cabeça, mas não consegue elevar os braços com extensão completa dos cotovelos
3= Eleva os braços completamente estendidos acima da cabeça

8. Elevação dos braços/ Duração

- 0= Incapaz
1= 1-9 segundos
2= 10-29 segundos
3= 30-59 segundos
4= ≥ 60 segundos # segundos

9.Sentar-se no chão. (Partindo da posição ortostática, sentar-se no chão)

- 0= Incapaz. Temeroso até de tentar, mesmo com o apoio de uma cadeira (A criança tem medo de cair e machucar-se durante a manobra)
- 1= Muita dificuldade. Consegue, mas precisa de apoio da cadeira durante a descida. Incapaz, recusa-se a fazer o exercício sem o apoio de uma cadeira.
- 2= Alguma dificuldade. Consegue, estando em pé abaixar-se e sentar no chão, mas tem alguma dificuldade na descida. Pode fazer a 'manobra de Gower'. Abaixa-se lentamente ou apressadamente, pode não ter controle completo do equilíbrio para assumir posição sentada.
- 3= Nenhuma dificuldade. Não requer nenhuma manobra compensatória.

10.Posição de quatro / “Engatinhar”

- 0= Incapaz de partir do decúbito ventral para a posição de quatro
- 1= Capaz de assumir e manter a posição de quatro com muita dificuldade. Incapaz de elevar a cabeça e olhar para frente.
- 2= Capaz de manter a posição de quatro com o dorso estendido e a cabeça elevada (olhando para frente), mas não consegue arrastar para engatinhar para frente.
- 3= Capaz de manter a posição de quatro, olhar para frente e engatinhar.
- 4= Mantém o equilíbrio enquanto eleva e estende uma perna.

11.Levantar-se do chão

- 0= Incapaz, mesmo se for permitido usar a cadeira como apoio.
- 1= Muita dificuldade. Capaz de levantar-se, mas precisa apoiar-se na cadeira (incapaz, se não for permitido apoiar na cadeira)
- 2= Dificuldade moderada. Capaz de levantar-se sem o apoio da cadeira, mas precisa apoiar uma ou ambas as mãos nas coxas/joelhos ou no chão (Incapaz sem apoiar as mãos)
- 3= Pouca dificuldade. Não necessita de apoio das mãos nos joelhos, coxas ou no chão, mas mostra alguma dificuldade durante a subida.
- 4= nenhuma dificuldade

12.Levantar-se da cadeira

- 0= Incapaz de levantar-se da cadeira, mesmo se for permitido apoiar as mãos nas laterais do assento.
- 1= Muita dificuldade. Capaz, mas necessita apoio das mãos nas laterais do assento.
- 2= Dificuldade moderada. Capaz, mas apoia as mãos nos joelhos/coxas. Não precisa apoiar nas laterais do assento.
- 3= Pouca dificuldade. Não necessita de apoio das mãos nas laterais do assento, joelhos ou coxas, mas tem alguma dificuldade durante a subida.
- 4= nenhuma dificuldade

13.Subir um degrau no banquinho ou escadinha

- 0= Incapaz
- 1= Muita dificuldade. Capaz, mas necessita de apoiar as mãos na mesa de exame (ou na mão do examinador)
- 2= Alguma dificuldade. Não necessita apoiar na mesa de exame (ou na mão do examinador) mas apoia as mãos nos seus joelhos/coxa.
- 3= Capaz. Não necessita apoiar na mesa de exame, ou colocar as mãos nos seus joelhos/coxas.

14.Apanhar um objeto no chão

- 0= incapaz de curvar-se e abaixar para apanhar o objeto no chão.
- 1= Muita dificuldade. Capaz, mas precisa muito do apoio das mãos nos joelhos/coxas
- 2= Alguma dificuldade. Tem alguma dificuldade (mas não excessiva). Precisa de um apoio mínimo das mãos sobre os joelhos/coxas, e um pouco lento.
- 3= Nenhuma dificuldade. Não requer nenhuma manobra compensatória.

A pontuação máxima possível para os 14 exercícios (manobras) é de 52.

ANEXO 6 - MANUAL MUSCLE TESTING (MMT)

Instituto da Criança

Prof. Pedro de Alcantara
Hospital das Clínicas - FMUSP

MANUAL MUSCLE TESTING (MMT)

INSTRUÇÕES PARA A AVALIAÇÃO DA FORÇA MUSCULAR PELA ESCALA DE KENDALL

(Com a permissão do “International Myositis Outcome Assessment Collaborative Study Group”)

A avaliação da força muscular utilizando a escala de Kendall modificada da escala original de 0-5 será aplicada para crianças acima de 4 anos. Abaixo da faixa etária de 4-5 anos há limitações para cooperação e entendimento dos comandos para a realização do teste. Sinta-se à vontade para realizar a avaliação de crianças menores que se mostrarem cooperativas com os comandos para as tarefas. A força muscular proximal e distal será avaliada considerando o grau da amplitude dos movimentos.

[A modificação de Kendall permite desdobrar em (+) e (-) as determinações a partir do grau 2 da escala padrão de 0-5, desta forma convertendo-a para uma ‘escala expandida’ de 0-10.]

O teste manual de avaliação da força muscular será realizado UNILATERALMENTE (somente do lado direito) para os seguintes grupos musculares: flexores do pescoço, deltóide, bíceps, extensores do punho, glúteus maximus, glúteus medius, quadríceps, dorsiflexores dos tornozelos (Veja as instruções na próxima página).

CÁLCULO DA PONTUAÇÃO FINAL

Número total de músculos (ou grupos musculares) testados 8

Pontuação final (0-10) 80

Referência: Legg AT, Merrill JB: Physical Therapy in Infantile Paralysis, reprinted from ‘Principles and Practice of Physical Therapy’. Edited by Mock Pemberton and Coulter, Hagerstown, MD WF Prior Co., Inc. 1932; 45-71.

PONTUAÇÃO PARA A AVALIAÇÃO DA FORÇA MUSCULAR PELA ESCALA DE KENDALL		
	FUNÇÃO DO MÚSCULO	Escala de 0-10
Ausência de movimento	Nenhuma contração (ou fasciculações) palpáveis	0
	Tendões tornam-se proeminentes ou têm contração muscular palpável	
Teste de Movimento	MOVIMENTOS NO PLANO HORIZONTAL	
	Movimenta-se com amplitude parcial dos movimentos	1
	Movimenta-se com amplitude total dos movimentos	2
	Apresenta amplitude total dos movimentos contra resistência ou apresenta amplitude dos movimentos total contra a pressão	3
	POSIÇÃO ANTIGRAVITACIONAL	
	Movimentos anti-gravitacionais com amplitude parcial	
Teste das Posições	Liberação gradual da posição testada	4
	Permanece na posição testada (sem nenhuma pressão)	5
	Permanece na posição testada contra uma pressão leve	6
	Permanece na posição testada contra uma pressão leve a moderada	7
	Permanece na posição testada contra uma pressão moderada	8
	Permanece na posição testada contra uma pressão moderada a intensa	9
	Permanece na posição testada contra uma pressão intensa	10

PADRONIZAÇÃO DOS COMANDOS PARA O TESTE DE AVALIAÇÃO DA FORÇA MUSCULAR MANUAL (MMT)

“QUEREMOS VER SE VOCE ESTÁ FORTE DE VERDADE! Quando eu disser para você segurar e não deixar que eu te empurre, tente segurar com força para não me deixar vencer. Você tem que ser forte como um ‘power ranger’ (pode ser sugerido qualquer herói nacional ou personagem popular, veja o que cai bem para motivar os seus pacientes).

**ANEXO 7 - CHILDHOOD HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE
(CHAQ)**

Instituto da Criança
Prof. Pedro de Alcântara
Hospital das Clínicas - FMUSP

CHILDHOOD HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE (CHAQ)

Nesta seção estamos interessados em avaliar como a doença do seu filho(a) afeta as suas atividades diárias. Esteja à vontade para escrever quaisquer comentários no verso desta página. Nas questões seguintes, por favor marque a resposta que melhor descreve as atividades habituais do seu filho(a) (em média durante um dia inteiro) **DURANTE A SEMANA PASSADA. ASSINALE SÓ AQUELAS DIFICULDADES OU LIMITAÇÕES QUE SÃO DEVIDAS À DOENÇA.** Se a maioria das crianças da idade do seu filho não fazem uma certa atividade, por favor marque-a como “Não Aplicável”. **Por exemplo, se o seu filho tem dificuldade ou é incapaz de desempenhar uma certa atividade porque é muito novo e não porque esteja LIMITADO PELA DOENÇA, por favor marque-a como “Não Aplicável”.**

	Sem NENHUMA dificuldade	Com ALGUMA dificuldade	Com MUITA dificuldade	INCAPAZ de fazer	Não Aplicável
VESTIR-SE E ARRUMAR-SE (APRONTAR)					
O seu filho é capaz de:					
- Vestir-se, incluindo amarrar os sapatos e abotoar os botões ?	•	•	•	•	•
- Lavar o cabelo ?	•	•	•	•	•
- Tirar as meias ?	•	•	•	•	•
- Cortar as unhas das mãos ?	•	•	•	•	•
LEVANTAR-SE					
O seu filho é capaz de:					
- Levantar-se de uma cadeira baixa ou do chão ?	•	•	•	•	•
- Deitar ou levantar-se da cama ou berço?	•	•	•	•	•
ALIMENTAR-SE					
O seu filho é capaz de :					
- Cortar a carne ?	•	•	•	•	•
- Levar uma xícara ou um copo à boca?	•	•	•	•	•
- Abrir uma caixa nova de Maizena ?	•	•	•	•	•
ANDAR					
O seu filho é capaz de:					
- Andar na rua, em terreno plano ?	•	•	•	•	•
- Subir cinco degraus ?	•	•	•	•	•
* Por favor marque qualquer APOIO ou APARELHOS (Instrumentos) que o seu filho use habitualmente para alguma das atividades acima indicadas:					
- Bengala	•	- Instrumentos ou aparelhos usados para se vestir (gancho de botões, puxador de fechos, calçadeira comprida, etc.)	•		
- Andador	•	- Adaptador de lápis ou utensílios especiais	•		
- Muleta	•	- Cadeira mais alta	•		
- Cadeira de rodas	•	- Outros (Indique:.....)	•		

*** Por favor indique em que tipo de atividades o seu filho habitualmente necessita da ajuda de outra pessoa, DEVIDO À DOENÇA:**

- Vestir-se e arrumar-se	•	- Alimentar-se	•
- Levantar-se	•	- Andar	•

HIGIENE

O seu filho é capaz de:

- Lavar e enxugar o corpo inteiro?	•	•	•	•	•
- Tomar um banho de banheira (entrar e sair da banheira)?	•	•	•	•	•
- Sentar-se e levantar-se do vaso sanitário?	•	•	•	•	•
- Escovar os dentes?	•	•	•	•	•
- Pentear/escovar o cabelo ?	•	•	•	•	•

ALCANÇAR

O seu filho é capaz de:

- Alcançar e pegar um objeto pesado, como um jogo grande ou livro, situado em local um pouco acima da sua cabeça ?	•	•	•	•	•
- Dobrar-se para apanhar roupa ou um papel do chão?	•	•	•	•	•
- Vestir uma camiseta pela cabeça ?	•	•	•	•	•
- Virar o pescoço para olhar para trás por cima do ombro ?	•	•	•	•	•

APANHAR

O seu filho é capaz de:

- Escrever ou rabiscar com uma caneta ou um lápis ?	•	•	•	•	•
- Abrir portas de carros ?	•	•	•	•	•
- Abrir garrafas ou potes que já tenham sido abertos antes ?	•	•	•	•	•
- Abrir e fechar torneiras ?	•	•	•	•	•
- Abrir uma porta quando tem que rodar a maçaneta?	•	•	•	•	•

ATIVIDADES

O seu filho é capaz de:

- Fazer compras e levar recados ?	•	•	•	•	•
- Entrar e sair de um carro, de um carro de brincar ou do ônibus escolar?	•	•	•	•	•
- Andar de bicicleta ou triciclo ?	•	•	•	•	•
- Fazer tarefas domésticas (lavar pratos, fazer a cama, limpar o quarto, aspirar, despejar o lixo, etc.)	•	•	•	•	•
- Correr e brincar ?	•	•	•	•	•

*** Por favor marque qualquer APOIO ou INSTRUMENTO que o seu filho use nas atividades acima indicadas:**

- Assento de sanitário elevado	•	- Barra de apoio na banheira e sanitário	•
- Assento de banheira	•	- Utensílios de cabo longo para apanhar objetos	•
- Dispositivo para abrir garrafas e potes (que tenham sido anteriormente abertos)	•	- Escova de cabo longo para tomar banho	•

*** Por favor indique em que tipo de atividades o seu filho habitualmente necessita de ajuda de outra pessoa, DEVIDO À DOENÇA:**

- Higiene	•	- Apanhar e abrir coisas	•
- Alcançar	•	- Recados e pequenas tarefas domésticas	•

1990 © Original version Singh G et al. 1994

1999 © Cross-cultural adapted version Machado C et al Clin Exp Rheumatol Suppl 2001, 19: S25-9.

ANEXO 8 - SHORT-FORM 36

Instituto da Criança

Prof. Pedro de Alcantara
Hospital das Clínicas - FMUSP

Versão Brasileira do questionário de qualidade de vida SF-36

Instruções: Esta pesquisa questiona você sobre sua saúde. Estas informações nos manterão informados de como você se sente e quão bem você é capaz de fazer suas atividades de vida diária. Responda cada questão marcando a resposta como indicado. Caso você esteja inseguro ou em dúvida em como responder, por favor tente responder o melhor que puder.

1. Em geral, você diria que sua saúde é :

(circule uma)

Excelente	Muito boa	Boa	Ruim	Muito Ruim
1	2	3	4	5

2. Comparada a um ano atrás, como você classificaria sua saúde em geral, agora ?

(circule uma)

Muito melhor	Um pouco melhor	Quase a mesma	Um pouco pior	Muito pior
1	2	3	4	5

3. Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. **Devido a sua saúde**, você teria dificuldade para fazer essas atividades? Neste caso, quanto?

(circule um número em cada linha)

Atividades	Sim. Dificulta muito	Sim. Dificulta um pouco	Não.Não dificulta de modo algum
a. Atividades vigorosas , que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos	1	2	3
b. Atividades moderadas , tais como mover uma mesa , passar aspirador de pó; jogar bola, varrer a casa	1	2	3
c. Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d. Subir vários lances de escada	1	2	3
e. Subir um lance de escada	1	2	3
f. Curvar-se , ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g. Andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
h. Andar vários quarteirões	1	2	3
i. Andar um quarteirão	1	2	3
j. Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4. Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou com alguma atividade diária regular, como consequência de sua saúde física?

(circule uma em cada linha)

	Sim	Não
a. Você diminuiu a quantidade de tempo que dedicava-se ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b. Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c. Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou em outras atividades?	1	2
d. Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (p.ex: necessitou de um esforço extra)?	1	2

5. Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como sentir-se deprimido ou ansioso)?

(circule uma em cada linha)

	Sim	Não
a. Você diminuiu a quantidade de tempo que dedicava-se ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b. Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c. Não trabalhou ou não fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz?	1	2

6. Durante as **últimas 4 semanas**, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação a família, vizinhos, amigos ou em grupo?

(circule uma)

De forma nenhuma	Ligeiramente	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

7. Quanta dor **no corpo** você teve durante as **últimas 4 semanas**?

(circule uma)

Nenhuma	Muito leve	Leve	Moderada	Grave	Muito Grave
1	2	3	4	5	6

8. Durante as **últimas 4 semanas**, quanto a dor interferiu com o seu trabalho normal (incluindo tanto o trabalho, fora de casa e dentro de casa)?

(circule uma)

De maneira alguma	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

9. Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as **últimas 4 semanas**. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxime da maneira como você se sente. Em relação as **últimas 4 semanas**.

(circule um número para cada linha)

	Todo tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a. Quanto tempo você tem se sentido cheio de vigor, cheio de vontade, cheio de força?	1	2	3	4	5	6
b. Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c. Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode animá-lo?	1	2	3	4	5	6
d. Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranquilo?	1	2	3	4	5	6
e. Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f. Quanto tempo você tem se sentido desanimado e abatido?	1	2	3	4	5	6
g. Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h. Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i. Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10. Durante as últimas **4 semanas**, quanto do seu tempo a sua **saúde física ou problemas emocionais** interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc.)?

(circule uma)

Todo o tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nenhuma parte do tempo
1	2	3	4	5

11. O quanto **verdadeiro** ou **falso** é cada uma das afirmações para você?

(circule um número em cada linha)

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falsa	Definitivamente falsa
a. Eu costumo adoecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b. Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c. Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d. Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

ANEXO 9 - Estágios puberais de TANNER (1962)

Figura1 - Graus de desenvolvimento de genitália externa

Figura 2 - Graus de desenvolvimento de pilosidade pubiana

8. REFERÊNCIAS

- Alcalay J, Sayfan J. Prevalence of varicocele in young Israeli men. *Isr J Med Sci.* 1984;10:1099-100.
- Amato AA, Griggs RC. Treatment of idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Neurol.* 2003;16:569-75.
- Anderson D, Bispop JB, Garner RC, Ostrosky-Wegman P, Selby PB. Cyclophosphamide: review of its mutagenicity for an assessment of potencial germ cell risks. *Mutat Res.* 1995;330:115-81.
- Anderson DC. Sex hormone binding globulin. *Clin Endocrinol.* 1974;3:69.
- Ansell BM. Juvenile dermatomyositis. *J Rheumatol.* 1992;19:60-2.
- Ascherman DP. Pulmonary complications of inflammatory myopathy. *Curr Rheumatol Rep.* 2002;4:409-14.
- Atkinson GO, Patrick LE, Ball TI. The normal and abnormal scrotum in children: evaluation with color Doppler sonography. *Am J Roentgenol.* 1992;158:613-7.
- Atreya BH, Rafferty JH, Sehgal GS, Lahita RG. Adenohypophyseal and sex hormones in pediatric rheumatic diseases. *J Rheumatol.* 1993;20:725-30.
- Bode RK, Klein-Gitelman MS, Miller ML, Lechman TS, Pachman LM. Disease activity score for children with juvenile dermatomyositis: reliability and validity evidence. *Arthritis Rheum.* 2003;49:7-15.
- Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med.* 1975;292:344-7.
- Bong GW, Koo HP. The adolescent varicocele: to treat or not treat. *Urol Clin North Am* 2004;31:509-15.
- Brito MT, Rosenthal SL, Taylor JRN, Passo MH. Improving Rheumatologists' Screening for alcohol use and sexual activity. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:478-83.
- Cassidy JT. Dermatomyositis in children. In: Hicks RV, editor. *Vasculopathies of childhood.* Massachusetts: PSG. Publishing; 1988. p.205-42.

Clements PJ, Davis J. Cytotoxic drugs: their clinical application to the rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum*. 1986;15:231-54.

Colli AS, Berquió ES, Marques RM. Crescimento e desenvolvimento pubertário em crianças e adolescentes brasileiros: IV Volume testicular. São Paulo: Brasileira de Ciências; 1984.

Compeyrot-Lacassagne S, Feldman BM. Inflammatory myopathies in children. *Pediatr Clin North Am*. 2005;52:493-520.

Crowe WE. Dermatomyositis and polymyositis. In: Gershwin ME, Robbins DL. Musculoskeletal diseases of children. New York: Grune e Stratton; 1983. p.113-37.

da Mota F, Ciconelli RM, Ferraz MB. Translation and cultural adaptation of quality of life questionnaires: an evaluation of methodology. *J Rheumatol* 2003;30:379-85.

de Kretser DM, Kerr JB. The cytology of the testis. In: Knobil E, Neil J, editors. The physiology of reproduction. New York: Raven Press; 1988. p.837-932.

Diamond DD, Paltiel HJ, Dicanzio J, Zurakowsky D, Bauer SB, Atala A, et al. Comparative assessment of pediatric testicular volume: orchidometer versus ultrasound. *J Urol*. 2000;164:1111-4.

Dubin L, Amelar RD. Varicocele size and results of varicocelectomy in selected subfertile men with varicocele. *Fertil Steril*. 1970;21:606-9.

Ginsburg KA, Mohissi KS, Abel EL. Computer-assisted human semen analysis. Sampling errors and reproducibility. *J Androl*. 1998;9:82-90.

Goncalves FG, Chimelli L, Sallum AM, Marie SK, Kiss MH, Ferriani VP. Immunohistological analysis of CD59 and membrane attack complex of complement in muscle in juvenile dermatomyositis. *J Rheumatol*. 2002;29:1301-7.

Haans LC, Laven JS, Mali WP, te Velde ER, Wensing CJ. Testis volumes, semen quality, and hormonal patterns in adolescents with and without a varicocele. *Fertil Steril*. 1991;56:731-6.

Hallak J, Hendin BN, Thomas Jr AJ, Agarwal A. Investigation of the fertilizing capacity of cryopreserved spermatozoa from patients with cancer. *J Urol* 1998a;159:1217-9.

Hallak J, Hendin BN, Thomas Jr AJ, Agarwal A. Why cancer patients request disposal of cryopreserved semen specimens posttherapy: a retrospective study. *Fertil Steril*. 1998b;69:889-93.

- Hallak J, Kolettis PN, Sekhon VS, Thomas Jr AJ, Agarwal A. Sperm cryopreservation in patients with testicular cancer. *Urology*. 1999;54:894-9.
- Howell SJ, Shalet SM. Pharmacological protection of the gonads. *Med Pediatr Oncol*. 1999;33:41-5.
- Hudson RW. The endocrinology of varicoceles. *Fertil Steril*. 1988;49:199-208.
- Jaffe N, Sullivan MP, Ried H, Boren H, Marshall R, Meistrich M, Maor M, da Cunha M. Male reproductive function in long-term survivors of childhood cancer. *Med Pediatr Oncol*. 1988;16:241-7.
- Jalleh RP, Swift RI, Sundaresan M, Toma A, Wood CB. Necrotising testicular vasculitis associated with dermatomyositis. *Br J Urol*. 1990;66:660.
- Jiménez-Balderas FJ, Tápia-Serrano R, Fonseca ME, Arellano J, Beltrán A, Tánez P, Camargo-Coronel A, Fraga. High frequency of association of rheumatic/autoimmune diseases and untreated male hypogonadism with severe testicular dysfunction. *Arthritis Res*. 2001;3:362-7.
- Kenney LB, Lauter MR, Grant FD, Grier H, Diller L. High risk of infertility and long term gonadal damage in males treated with high dose cyclophosphamide for sarcoma during childhood. *Cancer*. 2001;91:613-21.
- Kruger TF, Acosta AA, Simmons KF, Swanson RJ, Matta JF, Oehninger S. Predictive value of abnormal sperm morphology in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 1988;49:112-7.
- Latta K, Von Schnakenburg C, Ehrich JHH. A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephritic syndrome in children. *Pediatr Nephrol*. 2001;16:271-82.
- Legg AT, Merrill JB: *Physical therapy in infantile paralysis, reprinted from "Principles and practice of physical therapy"*. Edited by Mock Pemberton and Coulter, Hagerstown, MD WF Prior; 1932. p.45-71.
- Longhi A, Macchiagodena M, Vitali G, Bacci G. Fertility in male patients treated with neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003;25:292-96.
- Lovell DJ, Lindslev CB, Rennebohm RM, Ballinger SH, Bowyer SL, Giannini EH, Hicks JE et al. Development of validated disease activity and damage indices for the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. II. The Childhood Myositis Assessment Scale (CMAS): a quantitative tool for the evaluation of muscle function. The Juvenile Dermatomyositis Disease Activity Collaborative Study Group. *Arthritis Rheum*. 1999;42:2213-9.

Machado CS, Ruperto N, Silva CHM, Ferriani VPL, Roscoe I, Campos LMA et al. The Brazilian version of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ). *Clin Exp Rheumatol*. 2001;19:S25-9.

Mahadevan U, Terdiman JP, Aron J, Jacobsohn S, Turek P. Infliximab and semen quality in men with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11:395-99.

Malleson P. Juvenile dermatomyositis: a review. *J R Soc Med*. 1982;75:33-7.

Mastaglia FL, Ojeda VJ. Inflammatory myopathies. Part I. *Ann Neurol*. 1985;17:215-27.

Mastaglia FL, Ojeda VJ. Inflammatory myopathies. Part II. *Ann Neurol*. 1985;17:317-23.

Maymon BBS, Yogev L, Marks A, Hauser R, Botchan A, Yavetz H. Sertoli cell inactivation by cytotoxic damage to the human testis after cancer chemotherapy. *Fertil Steril*. 2004;81:1391-93.

Meacham RB, Townsend RR, Rademacher D, Drose JA. The incidence of varicocele in the general population when evaluated by physical examination, ray scale sonography and color Doppler sonography. *J Urol*. 1994;151:1535-38.

Mendez EP, Lipton R, Ramsey-Goldman R, Roettcher P, Bowyer S, Dyer A et al. US incidence of juvenile dermatomyositis, 1995-1998: results from the National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases Registry. *Arthritis Rheum*. 2003;49:300-5.

Meistrich ML, Wilson MS, Brown BW, Cunha MF, Lipshultz LI. Impact of cyclophosphamide on long term reduction in sperm count in men treated with combination chemotherapy for Ewing and soft tissue sarcomas. *Cancer*. 1992;70:2703-12.

Miller FW. Inflammatory myopathies. Annual Review Course 55th Annual Scientific Meeting, Boston, Massachusetts, november, 1991.

Mok CC, Lau CS. Profile of sex hormones in male patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2000;9:252-7.

Mori MM, Cedenho AP, Koifman S, Srougi M. Sperm characteristics in a sample of healthy adolescents in São Paulo, Brazil. *Cad Saúde Pública*. 2002;18:525-30.

Mosher, WD, Pratt WF. Fecundity and infertility in the United States: incidence and trends. *Fertil. Steril*. 1991;56:1992-3.

- Mustieles C, Munoz A, Alonso M. Male gonadal function after chemotherapy in survivors of childhood malignancy. *Med Pediatr Oncol*. 1995;24:347-51.
- Nudell DM, Monoski MM, Lipshultz LI. Common medications and drugs: how they affect male fertility. *Urol Clin North Am*. 2002;29:965-73.
- Nussinivitch M, Greenbaum E, Amir J, Volovitz B. Prevalence of Adolescent Varicocele. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2001;155:855-56.
- Oster J. Varicocele in children and adolescents. An investigation of the incidence among Danish school children. *Scand J Urol Nephrol*. 1971;5:27-32.
- Overstreet JW, Katz DF. Semen analysis. *Urol Clin North Am*. 1987;14:441-9.
- Ozgomen S, Kocakoc E, Ardicoglu A, Ardicoglu O. Incidence of varicoceles in patients with ankylosing spondylitis evaluated by physical examination and color duplex sonography. *Urology*. 2002;59:919-22.
- Pachman LM. Juvenile dermatomyositis. Natural history and susceptibility factors. In: Woo,P; White,P; Ansell BM (eds).*Paediatric rheumatology*. Oxford: Oxford University Press;1990. p.171-81.
- Pachman LM, Hayford JR, Chung A, Daugherty, Pallansch MA, Fink CW et al. Juvenile dermatomyositis at diagnosis: clinical characteristics of 79 children. *J Rheumatol*. 1998;25:1198-204.
- Paduch DA, Niedzielski J. Semen analysis in young men with varicocele: preliminary study. *J Urol*. 1996;156:788-90.
- Paris E, Menchetti A, De Lazzaro L, Marrocco M, Nuzzo C, Radicioni A. The spermogram in adolescence. *Minerva Pediatr*. 1998;50:303.
- Prader A. Testicular size: assessment and clinical importance. *Triangle*. 1966;7:240-3.
- Quereshi MS, Pennigton JH, Goldsmith HJ, Cox PE. Cyclophosphamide therapy and sterility. *Lancet*. 1972;2:1290-1.
- Reichlin M, Gilbert G, Hass GG Jr. Association of anti-sperm antibodies with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1985;28:76.
- Rider LG, Feldman BA, Perez MD, Rennebohm RM, Lindsley CB, Zemel LS, et al. Development of validated disease activity and damage indices for the juvenile idiopathic inflammatory myopathies: I. Physician, parent and patient global assessments. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1976-83.

Riley P, Maillard SM, Wedderburn LR, Woo P, Murray KJ, Pilkington CA. Intravenous cyclophosphamide pulse therapy in juvenile dermatomyositis. A review of efficacy and safety. *Rheumatology*. 2004;43:491-96.

Saito OC, Cerri GG. Bolsa scrotal. In: Salto OC, Cerri GG. led. *Ultrasonografia. pequenas partes*. São Paulo: Sarvier; 1999. p.116-76.

Sallum AM, Kiss MH, Sachetti S, Resende MB, Moutinho KC, Carvalho MDE, Silva CAA, Marie SK. Juvenile dermatomyositis: clinical, laboratorial, histological, therapeutical and evolutive parameters of 35 patients. *Arq Neuropsiquiatr*. 2002;60:889-99.

Sallum AM, Marie SK, Wakamatsu A, Sachetti S, Vianna MA, Silva CAA, Kiss MH. Immunohistochemical analysis of adhesion molecule expression on muscle biopsy specimens from patients with juvenile dermatomyositis. *J Rheumatol*. 2004;31:801-7.

Silva CAA, Hallak J, Pasqualotto FF, Barba MF, Salto MI, Kiss MHB. Gonadal function in adolescents and young men with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2002a;29:2000-5.

Silva CAA, Leal MM, Campos LMMA, Liphaus BL, Barros VIPVL, Takiuti AD, Saito MI, Kiss MHB. Aspectos da sexualidade e gravidez de adolescentes e adultos jovens com lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LES). *Rev Bras Reumatol*. 2001;41:213-9.

Silva CAA, Leal MM, Simone VP, Leone C, Takiuti AD, Saito MI, Kiss MHB. Gonadal function in adolescents and young female with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2002b;11:419-25.

Singsen BH. Rheumatic diseases of childhood. *Rheum Dis North Am*. 1990;16:581-99.

Spencer CH, Hanson V, Singsen BH, Bernstein BH, Kornreich HK, King KK. Course of treated juvenile dermatomyositis. *J Pediatr*. 1984;105:399-408.

Sullivan DB, Cassidy JT, Petty R E. Dermatomyositis in pediatric patient. *Arthritis Rheum*. 1977;20:327-31.

Symmons DPM, Sills JA, Davis SM. The incidence of juvenile dermatomyositis: results from a nation-wide study. *Br J Rheumatol*. 1995;34:732-6.

Tanner JM. *Growth at adolescence*. 2nd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1962.

The Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation and reproduction in cancer patients. *Fertil Steril*. 2005;83:1622-8.

Vilarinho ST, Costallat LT. Evaluation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in males with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1998;25:1097-103.

World Health Organization (WHO). *Laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction*. 4th ed. New York: Cambridge University Press; 1999. p.4-22.