

**MARIA DE FÁTIMA RODRIGUES DINIZ**

**Estudo ecocardiográfico de função ventricular esquerda em  
pacientes com dermatomiosite juvenil pela técnica de *speckle-  
tracking* bidimensional**

Tese apresentada à Faculdade de  
Medicina da Universidade de São Paulo  
para obtenção do título de Doutor em  
Ciências

Programa de Pediatria

Orientadora: Dra. Gabriela Nunes Leal

**São Paulo  
2020**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

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

©reprodução autorizada pelo autor

Diniz, Maria de Fátima Rodrigues  
Estudo ecocardiográfico de função ventricular  
esquerda em pacientes com dermatomiosite juvenil  
pela técnica de speckle-tracking bidimensional /  
Maria de Fátima Rodrigues Diniz. -- São Paulo, 2020.  
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo.  
Programa de Pediatria.  
Orientadora: Gabriela Nunes Leal.

Descritores: 1.Dermatomiosite 2.Ventrículos do  
coração 3.Função ventricular esquerda  
4.Ecocardiografia 5.Criança 6.Adolescente  
7.Pediatria

USP/FM/DBD-271/20

## **DEDICATÓRIA**

Esse trabalho é dedicado aos meus amados pais Francisco e Luiza (in memoriam), que são os meus exemplos de vida.

## AGRADECIMENTOS

A realização deste trabalho só foi possível porque sempre estive cercada de pessoas muito especiais

Agradeço imensamente meu companheiro de vida Marcos, sempre me encorajando, com todo amor, paciência e amizade.

Agradeço aos meus pais, irmãos, cunhadas, cunhados, sogra e especialmente, aos meus sobrinhos e sobrinhas, tão amorosos, incentivadores e presentes.

À minha orientadora Gabriela Nunes Leal, que soube sublimemente me guiar, e orientar o projeto, em todos os momentos, com paciência, confiança, sabedoria e amizade. Muito obrigada Professora.

Aos queridos professores Clovis Artur Silva, Kátia Tomie Kozu e Adriana Maluf Elias, pelo incentivo, carinho e contribuições valiosas ao estudo.

Aos funcionários da Pós-Graduação do ICr, especialmente Mônica, pelo apoio e disponibilidade.

À Mariza Kazue, bibliotecária e patrimônio do ICr, sempre muito atenciosa, alegre e dedicada.

Aos amigos da Universidade Federal do Piauí, do Instituto Materno Infantil Professor Fernando Figueira (IMIP-PE), do Instituto do Coração do HCFMUSP e por fim, do Instituto da Criança do HCFMUSP, com quem tive a honra de conviver por estes anos, agradeço a todos pelos ensinamentos e pelos suportes profissional e emocional.

Minha eterna gratidão a todos os pacientes e voluntários que, ao concordar espontaneamente com esse estudo, tornaram-no possível.

À Deus por permitir que tudo se concretizasse.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3<sup>a</sup> ed. São Paulo. Divisão de Biblioteca e Documentação: 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

# SUMÁRIO

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

## LISTA DE FIGURAS

## LISTA DE TABELAS

## Resumo

## Abstract

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
<b>2. JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>9</b>
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>11</b>
<b>4. MÉTODOS.....</b>	<b>13</b>
4.1. Desenho do Estudo e População.....	14
4.2. Dados Demográficos, Manifestações Clínicas, Atividade, Dano Acumulado da Doença e Terapêutica.....	14
4.3. Ecocardiografia Convencional.....	17
4.4. Ecocardiografia 2DST.....	18
4.5 Análise Estatística.....	20
<b>5. RESULTADOS.....</b>	<b>22</b>
5.1 Índices de Atividade da Doença.....	23
5.2 Índices de Dano Acumulado.....	24
5.3 Avaliação das Habilidades Funcionais e dos Parâmetros de Qualidade de Vida Relacionados à Saúde.....	24
5.4 Laboratório.....	24
5.5 Tratamento.....	24

5.6 Ecocardiografia Convencional.....	25
5.7 Ecocardiografia 2DST.....	26
5.8 Reprodutibilidade das Medidas de <i>Strain</i> .....	31
<b>6. DISCUSSÃO.....</b>	<b>33</b>
<b>7. CONCLUSÕES.....</b>	<b>38</b>
<b>8. REFERÊNCIAS.....</b>	<b>40</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- 2D= Bidimensional
- 2DST= Speckle-tracking bidimensional
- ALT= Alanino aminotransferase
- ASC= Área de superfície corporal
- AST= Aspartamo aminotransferase
- BNP= Peptídeo natriurético cerebral
- CHAQ= Childhood health assessment questionnaire
- CMAS= Childhood myositis assessment scale
- CPK= Creatinínofosfoquinase
- CS= Strain de pico sistólico circunferencial de ventrículo esquerdo, obtido ao nível dos músculos papilares da valva mitral
- DAS= Disease activity score
- DHL= Desidrogenase láctica
- DMJ= Dermatomiosite juvenil
- EULAR/ACR= European League Against Rheumatism/ American College of Rheumatology
- F= Feminino
- FE= Fração de ejeção
- GLS= Strain global de pico sistólico longitudinal de ventrículo esquerdo
- M= Masculino
- MDI= Myositis damage index
- MMT Manual muscle testing
- PCR= Proteína C reativa
- PedsQLTM4.0= Pediatric Quality of Life inventorytm 4.0
- RNM= Ressonância nuclear magnética
- VE= Ventrículo esquerdo
- VHS= Velocidade de hemossedimentação

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1-	Modelo da “banda muscular única de Torrent-Guasp”.....	4
Figura 2-	Disposição das fibras miocárdicas na parede ventricular esquerda.....	5
Figura 3-	O software rastreia os pixels de uma área como se fosse uma impressão digital, avaliando sua deformação ( <i>strain</i> ).....	6
Figura 4-	<i>Strain</i> pelo Speckle-Tracking 2D.....	19
Figura 5-	A: Correlação entre GLS do VE (em valores absolutos) e o número de parâmetros alterados por paciente, incluindo atividade da doença (DAS > 3, CMAS < 48, MMT < 78), dano acumulado (MDI-extensão > 0, MDI-gravidade > 0, presença de calcinose) e índices de qualidade de vida (CHAQ > 0, PedsQL™ do paciente < 78 and PedsQL™ dos pais < 78). B: Correlação entre GLS do VE (valores absolutos) e dose acumulada de prednisona (g). C: Correlação entre GLS do VE (valores absolutos) e dose acumulada de metotrexato (g).....	30

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1-	Dados demográficos.....	23
Tabela 2-	Ecocardiograma convencional e estudo da deformação miocárdica através do <i>speckle-tracking</i> bidimensional em pacientes com DMJ e controles.....	26
Tabela 3-	<i>Strain</i> longitudinal e circunferencial do ventrículo esquerdo de acordo com os índices de atividade de doença (DAS) e dano acumulado (MDI e calcinose) na DMJ.....	28
Tabela 4-	Associação entre o uso da Azatioprina x GLS do VE na DMJ.....	31

## RESUMO

Diniz MFR. *Estudo ecocardiográfico de função ventricular esquerda em pacientes com dermatomiosite juvenil pela técnica de speckle-tracking bidimensional* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2020.

**OBJETIVOS:** Este estudo teve como objetivo investigar a disfunção sistólica subclínica do ventrículo esquerdo (VE) na dermatomiosite juvenil (DMJ) por meio da ecocardiografia bidimensional com speckle-tracking (2DST). Também foram avaliadas as possíveis associações entre o comprometimento da deformação do VE e a atividade da doença e dano cumulativo. **MÉTODOS:** 35 pacientes consecutivos com DMJ sem sintomas cardíacos e 35 voluntários saudáveis foram incluídos. Os dados clínicos foram coletados dos prontuários médicos e os ecocardiogramas foram realizados por um cardiologista pediátrico, sem conhecimento das condições dos pacientes. **RESULTADOS:** Pacientes e controles tinham idades semelhantes ( $12,6 \pm 0,7$  vs.  $12,5 \pm 0,6$ ;  $p = 0,97$ ) e sexo (11F: 24M vs. 11F: 24M;  $p = 1,0$ ). A mediana da duração da DMJ foi de 4,6 (0,04-17,6) anos e apenas 6/35 (17%) tinham doença ativa (escore de atividade da doença - DAS > 3). O ecocardiograma convencional revelou fração de ejeção do VE preservada ( $\geq 55\%$ ) em todos os indivíduos. Na DMJ, o 2DST identificou redução do strain de pico sistólico longitudinal do VE [ $-22$  ( $-17,2$  a  $-27,9$ )% vs.  $-23$  ( $-20,8$  a  $-27,4$ )%;  $p = 0,028$ ] e do strain de pico sistólico circunferencial ( $-23,9 \pm 2,8\%$  vs.  $-26,7 \pm 2,9\%$ ;  $p = 0,0002$ ). O menor strain longitudinal foi associado a DAS > 3 [ $-19,9$  ( $-17,2$  a  $-26,5$ )% vs.  $-22,1$  ( $-18,9$  a  $-27,9$ )%;  $p = 0,046$ ], MDI extensão > 0 [ $-19$  ( $-17,2$  a  $-22,5$ )% vs.  $-22,1$  ( $-19,2$  a  $-27,9$ )%;  $p = 0,0008$ ], MDI gravidade > 0 [ $-19$  ( $-17,2$  a  $-22,1$ )% vs.  $-22,3$  ( $-20,3$  a  $-27,9$ )%;  $p = 0,0001$ ] e calcinose [ $-20,6$  ( $-17,2$  a  $-23$ )% vs.  $-22,3$  ( $-20,3$  a  $-27,9$ )%;  $p = 0,03$ ]. O menor strain de pico sistólico circunferencial foi associado ao MDI extensão > 0 ( $-22,1 \pm 3,87\%$  vs.  $-24,4 \pm 2,3\%$ ;  $p = 0,039$ ), MDI gravidade > 0 ( $-21,7 \pm 3\%$  vs.  $-24,7 \pm 2,3\%$ ;  $p = 0,004$ ) e calcinose ( $-22,5 \pm 3,3\%$  vs.  $-24,8 \pm 2,1\%$ ;  $p = 0,02$ ). Houve correlação negativa entre o strain de pico sistólico longitudinal e dose cumulativa de prednisona ( $r = -0,44$ ;  $p = 0,009$ ) e metotrexate ( $r = -0,33$ ;  $p = 0,0008$ ). **CONCLUSÕES:** O 2DST do VE detectou comprometimento miocárdico sistólico precoce em pacientes pediátricos com DMJ assintomáticos, com FE preservada. O comprometimento da deformação longitudinal foi associado à atividade da doença e aos índices de danos cumulativos, enquanto o comprometimento da deformação circunferencial foi associado exclusivamente aos índices de danos cumulativos.

**Descritores:** Dermatomiosite; Ventrículos do coração; Função ventricular esquerda; Ecocardiografia; Criança; Adolescente; Pediatria.

## ABSTRACT

Diniz MFR. *Subclinical left ventricular dysfunction in juvenile dermatomyositis patients: a two-dimensional speckle-tracking echocardiographic study* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2020.

**OBJECTIVES:** This study aimed to investigate subclinical left ventricle (LV) systolic dysfunction in juvenile dermatomyositis (JDM) using two-dimensional speckle-tracking echocardiography(2DST). Possible associations between LV deformation impairment and disease activity/cumulative damage were also evaluated. **METHODS:** 35 consecutive JDM patients without cardiac symptoms and 35 healthy volunteers were enrolled. Clinical data were collected from medical records and echocardiograms were performed by a pediatric cardiologist, unaware of patients' conditions. **RESULTS:** Patients and controls had similar age ( $12.6\pm 0.7$  vs.  $12.5\pm 0.6$ ;  $p=0.97$ ) and gender (11F:24M vs. 11F:24M;  $p=1.0$ ). Median of JDM duration was 4.6 (0.04-17.6) years and only 6/35 (17%) had active disease (Disease activity score-DAS>3). Conventional echocardiogram revealed preserved LV ejection fraction-EF ( $\geq 55\%$ ) in all individuals. In JDM, 2DST identified reduction of LV longitudinal [ $-22(-17.2$  to  $-27.9)$  % vs.  $-23(-20.8$  to  $-27.4)$  %;  $p=0.028$ ] and circumferential ( $-23.9\pm 2.8\%$  vs.  $-26.7\pm 2.9\%$ ;  $p=0.0002$ ) strain. Lower longitudinal strain was associated with DAS>3 [ $-19.9(-17.2$  to  $-26.5)$ % vs.  $-22.1(-18.9$  to  $-27.9)$ %;  $p=0.046$ ], MDI extent>0 [ $-19(-17.2$  to  $-22.5)$ % vs.  $-22.1(-19.2$  to  $-27.9)$ %;  $p=0.0008$ ], MDI severity>0 [ $-19(-17.2$  to  $-22.1)$ % vs.  $-22.3(-20.3$  to  $-27.9)$ %;  $p=0.0001$ ] and calcinosis [ $-20.6(-17.2$  to  $-23)$ % vs.  $-22.3(-20.3$  to  $-27.9)$ %;  $p=0.03$ ]. Lower circumferential strain was associated with MDI extent>0 ( $-22.1\pm 3.87\%$  vs.  $-24.4\pm 2.3\%$ ;  $p=0.039$ ), MDI severity>0 ( $-21.7\pm 3\%$  vs.  $-24.7\pm 2.3\%$ ;  $p=0.004$ ) and calcinosis ( $-22.5\pm 3.3\%$  vs.  $-24.8\pm 2.1\%$ ;  $p=0.02$ ). There was a negative correlation between longitudinal strain and cumulative dose of prednisone ( $r=-0.44$ ;  $p=0.009$ ) and methotrexate ( $r=-0.33$ ;  $p=0.0008$ ). **CONCLUSIONS:** LV 2DST detected early systolic myocardial compromise in asymptomatic pediatric JDM patients, with preserved EF. Longitudinal strain impairment was associated with disease activity and cumulative damage, whereas circumferential strain impairment was associated exclusively with cumulative damage.

**Descriptors:** Dermatomyositis; Heart ventricles; Ventricular function, left; Echocardiography; Child; Adolescent; Pediatric.

## **1. INTRODUÇÃO**

---

A dermatomiosite juvenil (DMJ) é uma doença muscular inflamatória autoimune e uma vasculopatia que afeta crianças e adolescentes menores de 18 anos. Difere da doença do adulto pela maior incidência de vasculopatia, por proliferação da camada íntima de pequenos vasos e pela menor frequência de auto-anticorpos. A inflamação perivascular também afeta o trato gastrointestinal, pulmões e coração, causando trombose e infarto tecidual<sup>1</sup>.

Dentre as miopatias inflamatórias da infância é a mais frequente, representando 85% dos casos nesta faixa etária. Sua incidência é de aproximadamente 3,2 casos/1.000.000 habitantes, com predomínio no sexo feminino (2,8:1)<sup>2</sup>. O padrão de acometimento da doença é bimodal, com maiores incidências entre 2 e 5 anos e na adolescência, na faixa entre 12 e 13 anos de idade<sup>1</sup>.

O comprometimento cardiovascular na DMJ é insidioso, com curso subclínico longo e envolve miocardite, vasculite, isquemia macro e microvascular, vasorreatividade coronariana anormal, fibrose miocárdica, valvulite e pericardite<sup>2,3</sup>. A miocardite é detectada em até 30% dos pacientes autopsiados, com ou sem vasculite coronariana concomitante. Miocardite linfocítica ou gigantocelular comprovada por biópsia pode ser encontrada em pacientes com ou sem auto-anticorpos específicos e é um fator prognóstico negativo<sup>4</sup>.

A detecção precoce do envolvimento miocárdico na DMJ é uma tarefa árdua, pois os sinais e sintomas clínicos são frequentemente inexistentes ou não específicos. O comprometimento miocárdico torna-se clinicamente evidente em estágios avançados da doença, geralmente com prognóstico desfavorável. A mortalidade cardiovascular varia de 5 a 17%, na maioria das vezes causada por infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca<sup>5</sup>. A maioria dos

---

parâmetros ecocardiográficos rotineiramente utilizados para avaliar a função ventricular carece de sensibilidade em um cenário subclínico, o que certamente contribui para subestimar a prevalência de envolvimento miocárdico em pacientes com DMJ<sup>3,5</sup>.

O estudo da deformação miocárdica, conhecida como *strain*, surgiu como ferramenta mais sensível de avaliação da função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo. O *strain* é a medida de porcentagem de encurtamento ou de estiramento da fibra miocárdica ao longo do ciclo cardíaco<sup>6</sup>.

A base conceitual para o estudo da deformação miocárdica vem da teoria de Torrent-Guasp<sup>7</sup>. Em 1969 este autor demonstrou que o coração é formado por uma banda muscular única, com extremidades aderidas ao anel aórtico e pulmonar, que se dobra formando uma dupla hélice (Figura 1).

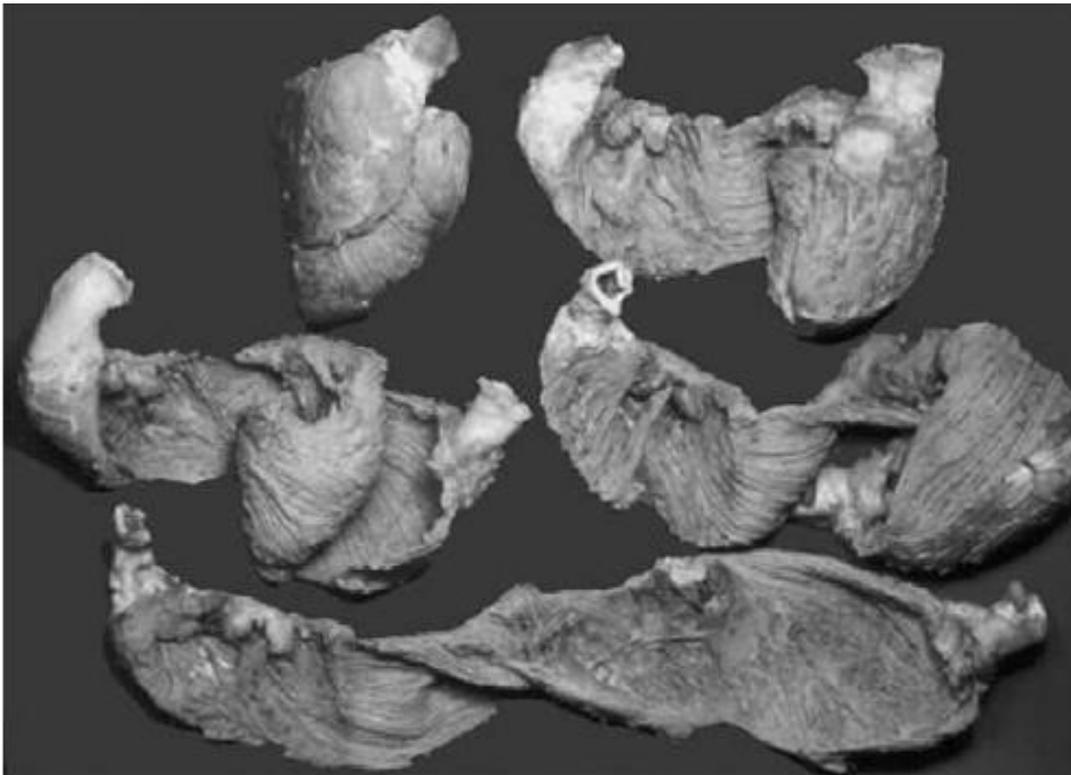


Figura 1-. Modelo da “banda muscular única de Torrent-Guasp”

AP: anel pulmonar; AO: anel aórtico.

Fonte: Manel Ballester-Rodés et al, European Journal of Cardio-Thoracic Surgery 29S (2006) S139-S144

Em decorrência desta disposição helicoidal, o miocárdio do ventrículo esquerdo apresenta fibras dispostas em sentido longitudinal (subendocárdicas), radial (miocárdicas) e circunferencial (subepicárdicas) (Figura 2). Desta forma, faz-se necessário determinar a deformação miocárdica (*strain*) nas direções longitudinal, radial e circunferencial, para que se possa avaliar a função ventricular de forma mais refinada<sup>8</sup>.

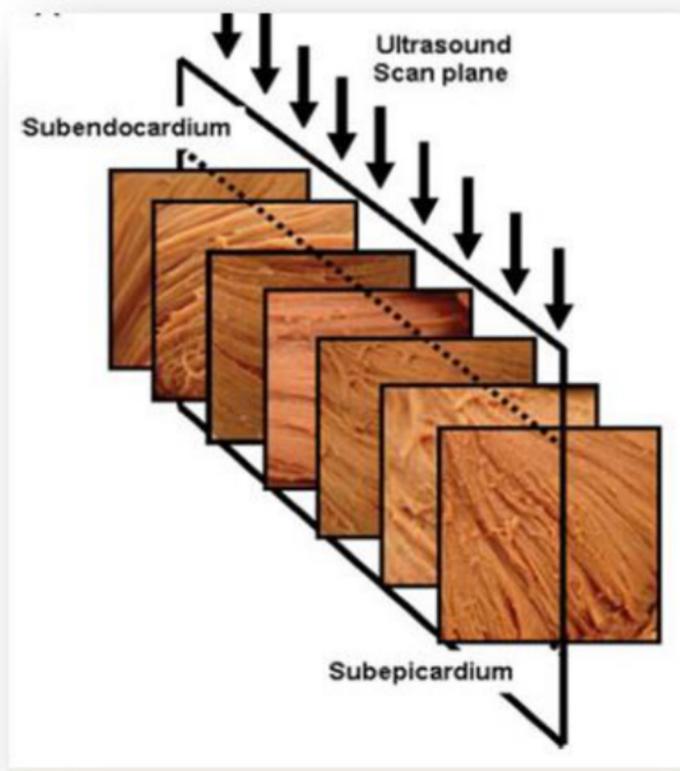


Figura 2-. Disposição das fibras miocárdicas na parede ventricular esquerda  
Fonte: Mor-Avi V et al, J Am Soc Echocardiogr 2011; 24:277-313

Inicialmente a deformação miocárdica foi medida através da ressonância nuclear magnética (RNM). A técnica de Speckle-Tracking bidimensional, para estudo da deformação miocárdica ao ecocardiograma, surgiu recentemente e apresenta excelente correlação com os dados obtidos com a ressonância magnética e baixa variação intra e interobservador<sup>9</sup>. A melhor reprodutibilidade na literatura é encontrada nas medidas de *strain* sistólico longitudinal e circunferencial<sup>10</sup>.

Quando avaliado pelo ultrassom, cada porção do miocárdico apresenta um padrão fixo de distribuição de pontos com diversas tonalidades de cinza. Esse padrão de distribuição funciona como uma “impressão digital” do músculo. Isso significa que, se a posição de um determinado segmento miocárdico mudar, o padrão de cinza irá se deslocar no espaço. A técnica de *Speckle-Tracking* baseia-se na capacidade do software de reconhecer e rastrear essa “impressão digital” do miocárdio, quantificando assim a deformação do segmento analisado ao longo da sístole e da diástole<sup>8</sup> (Figura 3).



Figura 3-. O software rastreia os pixels de uma área como se fosse uma impressão digital, avaliando sua deformação (*strain*).

Fonte: Luciano Belém et al, Ecocardiograma atual – Manual de novas tecnologias (2011)

Esta ferramenta tem se mostrado mais acurada na detecção de disfunção subclínica de VE do que o ecocardiograma convencional em uma série de doenças, tanto em adultos como na faixa etária pediátrica<sup>8</sup>.

É sabido que os valores de referência para deformação miocárdica sofrem discreta variação em função do equipamento utilizado e também da faixa etária da população estudada. Em 2015, foi publicada uma meta-análise que incluiu 43 estudos realizados com diferentes marcas de equipamentos (com 2325 crianças e adolescentes saudáveis)<sup>11</sup>. Após esse estudo foi possível estabelecer uma faixa de valores normais para os parâmetros de deformação miocárdica em pediatria, fortalecendo a introdução desta técnica na rotina de avaliação de função ventricular em crianças e adolescentes.

O 2DST vem se firmando como método útil na detecção precoce de disfunção ventricular em diversos quadros que podem cursar com acometimento miocárdico como na distrofia muscular de Duchenne, após o uso de antracíclicos em pacientes oncológicos, nas doenças de depósito, na amiloidose, na cardiomiopatia isquêmica, entre outros<sup>12</sup>. Já foi demonstrada a correlação entre o grau de atividade inflamatória e os valores de strain do VE em pacientes com doenças reumatológicas, como lúpus eritematoso sistêmico juvenil e artrite reumatóide juvenil<sup>13,14</sup>. O diagnóstico feito em pacientes assintomáticos e ainda com fração de ejeção do ventrículo esquerdo preservada, tem propiciado intervenções terapêuticas oportunas, modificando o prognóstico nestas patologias.

Em uma publicação recente, Guerra et al documentaram a redução do strain longitudinal do ventrículo esquerdo (VE) na polimiosite e dermatomiosite, em pacientes com FE do VE ainda preservada<sup>15</sup>. No entanto, esses autores

não encontraram nenhuma correlação entre o strain do VE e a atividade da doença ou o dano cumulativo. Além disso, a investigação de uma eventual relação entre o dano miocárdico precoce e os parâmetros de qualidade de vida relacionados à saúde nas miopatias inflamatórias ainda não foi estudada.

## **2. JUSTIFICATIVA**

A maior parte dos estudos ecocardiográficos em pacientes com DMJ utilizaram medidas convencionais de avaliação da função ventricular esquerda, nem sempre eficientes para a detecção de comprometimento miocárdico subclínico.

Uma vez que a DMJ é uma doença de evolução crônica, faz-se necessário investigar e caracterizar a disfunção miocárdica já na infância, com vistas a propiciar um melhor manejo cardiovascular ao longo do desenvolvimento destes pacientes e reduzir a morbimortalidade cardiovascular na vida adulta. Para tanto, o estudo da deformação miocárdica através da técnica de *Speckle-Tracking* bidimensional surge como ferramenta diagnóstica mais sensível, ainda inexplorada nesta população particular.

### **3. OBJETIVOS**

---

- a. Investigar a presença de disfunção sistólica subclínica em pacientes com DMJ através do estudo da deformação miocárdica pela técnica de 2DST;
- b. Pesquisar as possíveis associações entre o comprometimento da deformação miocárdica do ventrículo esquerdo e: dados demográficos, manifestações clínicas, atividade da doença, índices de dano acumulado, terapêutica e parâmetros de qualidade de vida em pacientes com DMJ.



#### **4.1 Desenho do Estudo e População**

De junho de 2017 a dezembro de 2018, 35 pacientes consecutivos de DMJ foram recrutados durante suas visitas ambulatoriais de rotina à Unidade de Reumatologia Pediátrica de nosso Hospital Universitário. Todos os pacientes preencheram os critérios de Bohan & Peter para DMJ<sup>16</sup> e nenhum deles apresentou sintomas de insuficiência cardíaca (*New York Heart Association classe I*)<sup>17</sup>. O grupo de controle foi composto por 35 voluntários saudáveis de clínicas de atenção primária à saúde. As cardiopatias congênitas foram excluídas em todos os pacientes e controles por meio de avaliações ecocardiográficas anteriores. O Comitê de Ética de nossa instituição aprovou este estudo transversal, e o consentimento informado por escrito foi obtido de todos os participantes e de seus responsáveis legais.

Os ecocardiogramas convencional e 2DST foram obtidos pelo mesmo cardiologista pediátrico (MFRD), cego quanto à atividade e danos da doença e aos parâmetros de qualidade de vida relacionados à saúde.

#### **4.2 Dados Demográficos, Manifestações Clínicas, Atividade, Dano Acumulado da Doença e Terapêutica**

Os dados demográficos incluíram sexo, idade ao diagnóstico, idade no momento do exame e tempo de duração da doença. Peso e altura foram obtidos de cada paciente e controle antes do ecocardiograma para cálculo da área de superfície corporal (ASC) pela fórmula de Haycock<sup>18</sup>.

Os seguintes escores foram utilizados para a avaliação clínica:

- 
- *Childhood Myositis Assessment Scale (CMAS)*<sup>19</sup> – avalia diversos grupos musculares através de 14 manobras (exercícios). O CMAS varia de 0 a 52 pontos, sendo que os valores são inversamente proporcionais ao grau de atividade da doença. Segundo critérios do grupo internacional PRINTO (*Pediatric Rheumatology International Trials Organization*), CMAS < 48 indica doença ativa.
  - *Disease Activity Score (DAS)*<sup>20</sup> – avalia os seguintes parâmetros: A – estado funcional, B – fraqueza muscular, C – Tipo de envolvimento cutâneo, D – distribuição do envolvimento cutâneo, E – vasculites, F – pápulas de Gottrons. Este escore clínico varia de 0 (mínima atividade) a 20 (máxima atividade). No curso da DMJ, é um importante indicador de doença aguda. Na literatura, DAS > 3 indica doença ativa [21].
  - *Manual Muscle Testing (MMT)*<sup>21</sup> – avalia a força muscular pela escala manual de Kendal, com a determinação de força em 8 grupos musculares, podendo variar entre 0 (mínima força muscular) a 80 (máxima força muscular). Segundo critérios de PRINTO, MMT < 78 indica doença ativa.
  - *Myositis Damage Index (MDI)*<sup>22</sup> – é uma ferramenta que avalia a extensão e gravidade dos danos acumulados em diferentes órgãos e sistemas. É composto por duas partes. Uma parte refere-se aos itens de dano que se desenvolvem em diferentes órgãos ou sistemas (MDI extensão). A outra parte, consiste em uma série de escalas analógicas visuais de 10 cm para quantificar a gravidade do dano no mesmo órgão/sistemas (MDI gravidade). MDI > 0 indica dano acumulado de doença.

Já para a avaliação da habilidade funcional e independência, utilizamos o *Childhood Health Assessment Questionnaire* (CHAQ), que é uma ferramenta que avalia a habilidade funcional e independência nas atividades diárias de crianças e adolescentes. A pontuação zero indica que não há limitação física, enquanto 3 indica limitação grave<sup>23-25</sup>.

Outra ferramenta utilizada foi o *Pediatric Quality of Life Inventory*<sup>TM</sup> 4.0 (PedsQL<sup>TM</sup>4.0) que avalia a qualidade de vida de crianças e adolescentes com ou sem doenças crônicas, de forma genérica, incluindo uma auto-avaliação para a criança/adolescente e uma avaliação para os pais, sobre a criança/adolescente. Os questionários incluem problemas em 4 domínios multidimensionais: capacidade física, aspectos emocionais, aspectos sociais e atividades escolares, referentes ao último mês. Esta ferramenta foi traduzida, adaptada e validada para diferentes países, incluindo o Brasil<sup>26-29</sup>. Valores inferiores a 78 são indicativos de que cuidados especiais são necessários ao paciente.

A monitorização laboratorial da atividade da doença foi feita através dos níveis séricos de enzimas que demonstram o comprometimento muscular: creatinofosfoquinase (CPK), desidrogenase láctica (DHL), aspartato aminotransferase (AST) e alanino aminotransferase (ALT). Além disso, inferiu-se a atividade da doença através da mensuração da velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C reativa (PCR)<sup>30-32</sup>.

Por fim, foram investigadas as drogas utilizadas ao longo do tratamento (corticosteroides, difosfato de cloroquina, sulfato de hidroxicloroquina, metotrexato, azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida, micofenolato mofetil, colchicina, etc.), assim como suas doses no momento do estudo.

Os prontuários dos pacientes foram então cuidadosamente revisados para dados clínicos, laboratoriais e terapêuticos pelo médico assistente. DAS > 3, CMAS <48 e MMT <78 foram usados como parâmetros de doença ativa. MDI extensão > 0 e MDI gravidade > 0 foram usados como parâmetros de dano cumulativo, bem como a presença de calcinose<sup>33-35</sup>. Por fim, CHAQ > 0, PedsQL TM relatado pelo paciente <78 e um PedsQL TM relatado pelos pais <78 foram indicativos de comprometimento das habilidades funcionais e parâmetros de deterioração da qualidade de vida relacionados à saúde, respectivamente<sup>24,29,36</sup>.

### 4.3 Ecocardiografia Convencional

O ecocardiograma transtorácico convencional foi realizado de acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia e incluiu modo M, bidimensional, avaliação do Doppler convencional e tecidual no anel mitral septal e lateral<sup>37</sup>. O equipamento utilizado foi um Philips Affiniti 70 (Andover, MA 01810 USA), com transdutores multifrequenciais (S 5-1 e S 8-3 MHz).

As dimensões das câmaras cardíacas foram obtidas pelo modo bidimensional e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FE VE) foi calculada pelo método de Simpson<sup>37</sup>. A massa do VE (g) foi estimada usando a fórmula de *Devereaux* de acordo com a convenção de Penn e indexada para a altura (m) elevada 2,7<sup>37</sup>.

A avaliação da função diastólica do VE incluiu parâmetros de Doppler transvalvar mitral e de Doppler tecidual: velocidades das ondas E e A, relação

E / A e relação E / E', sendo E' o resultado da média entre os valores obtidos em anel mitral septal e lateral<sup>38</sup>. O volume do átrio esquerdo foi calculado através da fórmula área-comprimento e os valores foram indexados à ASC<sup>37</sup>.

#### 4.4 Ecocardiografia 2DST

O conceito fundamental do ecocardiograma 2DST é que cada segmento de tecido miocárdico exibe um padrão específico de escala de cinza na imagem de ultrassom, comumente referido como padrão de *speckles*. O rastreamento desse padrão acústico durante o ciclo cardíaco permite ao observador acompanhar o movimento do miocárdio e avaliar diretamente a deformação ventricular<sup>8</sup>.

Com o intuito de avaliar a deformação miocárdica sistólica do VE no sentido longitudinal, foram adquiridos clips ao corte apical quatro, três e duas câmaras, contendo três ciclos consecutivos, sempre com registro simultâneo de eletrocardiograma, e armazenadas para análise. De forma semelhante, foram adquiridos clips ao corte paraesternal eixo curto ao nível dos músculos papilares, para a avaliação da deformação circunferencial. Utilizou-se uma frequência de 60 a 90 quadros por segundo e ângulo do setor entre 30° e 60°. O traçado endocárdico e epicárdico foi gerado automaticamente pelo algoritmo do computador e ajustado manualmente para cobrir toda a parede do miocárdio, quando necessário (software Qlab™, Philips). Foi calculado o strain global de pico sistólico longitudinal do VE (GLS), representado pelos valores médios de todos os segmentos ventriculares analisados nas três incidências (Figura 4 a, b e c). As visualizações do eixo curto paraesternal no nível do

músculo papilar foram obtidas para avaliar o strain de pico sistólico circunferencial (CS) (Figura 4 d)<sup>11</sup>.

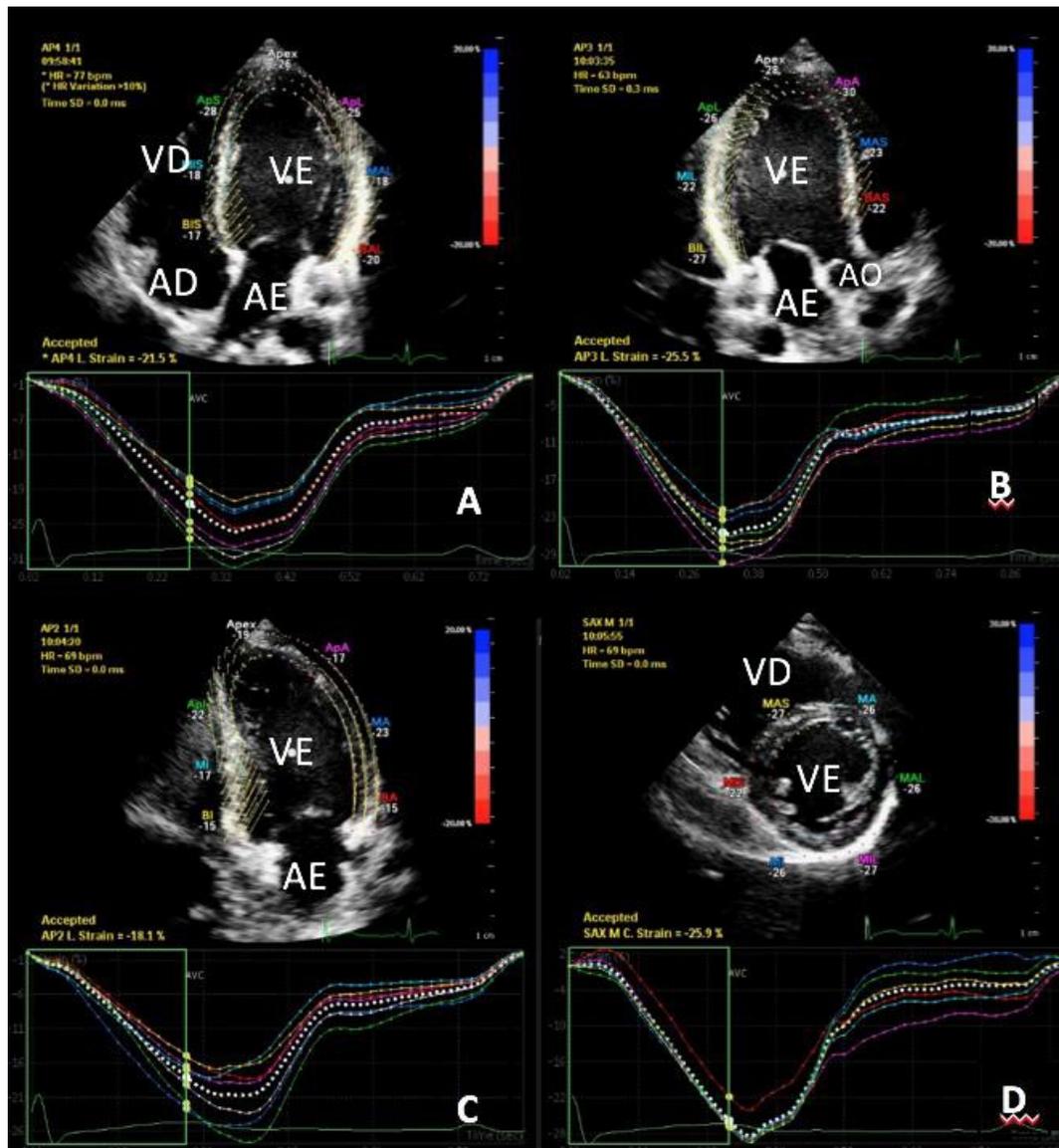


Figura 4- *Strain* pelo Speckle-Tracking 2D

**A:** janela apical 4C; **B:** janela apical 3C; **C:** janela apical 2C; **D:** eixo curto ao nível dos músculos papilares.

VD: ventrículo direito; AD: átrio direito; VE: ventrículo esquerdo, AE: átrio esquerdo; AO: aorta.

A deformação miocárdica (strain) nas direções longitudinal e circunferencial ao longo do ciclo cardíaco foi apresentada em porcentagem. Como esses parâmetros de deformação refletem o encurtamento miocárdico, eles foram expressos em valores negativos<sup>11</sup>.

Sempre que um ou mais segmentos ventriculares eram inadequadamente rastreados devido à má qualidade da imagem, o indivíduo era excluído da avaliação 2DST.

A reprodutibilidade intra e interobservador foi testada em relação às medidas 2DST. O primeiro examinador (MFRD) repetiu a análise de 5 pacientes com DMJ e 5 controles saudáveis selecionados aleatoriamente, 12 meses após a aquisição das imagens. Um segundo observador (GNL), sem conhecimento dos resultados prévios, também realizou análises off-line dos mesmos indivíduos.

#### **4.5 Análise Estatística**

A análise estatística foi realizada no SPSS versão 13.0 (SPSS Inc, Chicago IL, EUA). As variáveis categóricas foram expressas em números (porcentagens) e variáveis contínuas como média  $\pm$  desvio padrão ou mediana (valor mínimo - valor máximo). O teste-t *de Student* foi usado para analisar variáveis contínuas com distribuição normal e o teste *Mann-Whitney* para aquelas que não apresentaram distribuição normal. O teste exato de Fisher foi escolhido para comparar variáveis categóricas. A correlação de *Pearson* foi utilizado para investigar a relação entre o strain de pico sistólico longitudinal do VE e os parâmetros de atividade da doença, dano acumulado, qualidade de

vida relacionada à saúde e tratamento. O nível de significância foi estabelecido em 5% ( $p < 0,05$ ). A variação intra e interobservador para medidas de strain foram avaliadas por meio do coeficiente de correlação intraclassa (ICC), com boa correlação, sendo definida como  $ICC > 0,8$ .

## **5. RESULTADOS**

---

Pacientes com DMJ e controles tinham idade semelhante ( $12,6 \pm 0,7$  vs.  $12,5 \pm 0,6$ ;  $p = 0,97$ ) e distribuição de sexo idêntica (11F: 24M vs. 11F: 24M;  $p = 1,0$ ). Outros parâmetros demográficos também foram comparados (Tabela 1).

Tabela 1- Dados demográficos

<b>Parâmetros demográficos</b>	<b>Casos (n = 35)</b>	<b>Controles (n = 35)</b>	<b>P</b>
<b>Gênero (masculino)</b>	11/35	11/35	1
<b>Idade (anos)</b>	$12.6 \pm 0.7$	$12.5 \pm 0.7$	0.97
<b>Peso (kg)</b>	$42.6 \pm 16.7$	$47.6 \pm 15.6$	0.2
<b>Altura (m)</b>	1.46 (1-1.76)	1.5 (1 -1.8)	0.14
<b>Área de superfície corpórea (m<sup>2</sup>)</b>	$1.3 \pm 0.3$	$1.4 \pm 0.3$	0.14
<b>Índice de massa corporal (kg/m<sup>2</sup>)</b>	$57.8 \pm 17.7$	$62 \pm 15.4$	0.3

Valores expressos como média  $\pm$  DP ou mediana (intervalo).

A mediana de idade no diagnóstico de DMJ era de 6,2 (2,1-13,6) anos e a duração da doença no momento do ecocardiograma era de 4,6 (0,04-17,6) anos. Nenhum paciente ou controle apresentou fatores de risco cardiovascular adicionais, como hipertensão arterial ou dislipidemia, de acordo com registros médicos de ambulatórios. Dois pacientes (5,7%) apresentavam acometimento pulmonar, dois (5,7%) disfagia e um (2,8%) disfonia.

### 5.1 Índices de Atividade da Doença

Seis (17%) pacientes apresentaram DAS > 3; 8 (22,8%) tinham CMAS <48 e 3 (8,5%) tinham MMT <78.

## **5.2 Índices de Dano Acumulado**

Oito (22,8%) pacientes apresentavam MDI extensão > 0; 9 (25,7%) apresentaram MDI gravidade > 0 e 14 (40%) apresentaram calcinose.

## **5.3 Avaliação das Habilidades Funcionais e dos Parâmetros de Qualidade de Vida Relacionados à Saúde**

Dezoito (51,4%) pacientes apresentaram CHAQ > 0; 11 (31,4%) tinham PedsQL TM relatado pelo paciente <78 e 11 (31,4%) tinham PedsQL™ relatado pelos pais <78.

## **5.4 Laboratório**

O valor médio da creatina fosfoquinase (CPK) dos pacientes foi 100 (36 – 1579) IU / L, da desidrogenase láctica (LDH) foi 200 (119 – 511) IU / L, da taxa de hemossedimentação (VHS) foi 12 (3-47) mm / 1ª h, da proteína C reativa (PCR) foi 1,0 (0-10) mg / ml, da alanino aminotransferase (ALT) foi 17 (9 – 32) e do aspartato aminotransferase (AST) foi 21 (11- 45) U / L.

## **5.5 Tratamento**

No momento do ecocardiograma, dezoito (51%) pacientes estavam em uso de hidroxicloroquina, 8 (23%) prednisona, 4 (11%) azatioprina, 16 (45%)

metotrexato, 3 (8%) micofenolato mofetil, 1 (3 %) ciclosporina e 12 (34,3%) não recebiam nenhum medicamento.

Treze (37%) pacientes receberam imunoglobulina intravenosa e 10 (28,5%) azatioprina em algum momento de seu acompanhamento clínico.

## 5.6 Ecocardiografia Convencional

O diâmetro ventricular esquerdo, bem como a espessura do septo interventricular e da parede posterior, não se mostraram diferentes na comparação entre pacientes e controles. O mesmo ocorreu com a massa ventricular e o volume atrial esquerdo ( $p > 0,05$ ). A fração de ejeção do VE mostrou-se preservada ( $> 55\%$ ) em todos os indivíduos, embora menor nos pacientes com DMJ do que nos controles ( $67,5 \pm 4\%$  vs.  $69,5 \pm 3,9\%$ ;  $p = 0,04$ ) (Tabela 2).

A análise de Doppler convencional através da valva mitral também resultou em valores semelhantes nos dois grupos (Tabela 2). O Doppler tecidual revelou menores velocidades da onda e' em anel mitral septal [ $0,12$  ( $0,08 - 0,18$ ) vs.  $0,14$  ( $0,10 - 0,17$ );  $p = 0,0032$ ] e em anel mitral lateral [ $0,18$  ( $0,10 - 0,27$ ) vs.  $0,21$  ( $0,16 - 0,35$ );  $p = 0,0003$ ] no grupo de pacientes. De maneira semelhante, a onda S também foi menor entre os pacientes [ $0,07$  ( $0,06 - 0,12$ ) vs.  $0,08$  ( $0,06 - 0,11$ );  $p = 0,034$ ]. No entanto, todos estes valores ainda se encontram na faixa de normalidade para crianças e adolescentes<sup>39</sup> (Tabela 2).

Tabela 2- Ecocardiograma convencional e estudo da deformação miocárdica através do *speckle-tracking* bidimensional em pacientes com DMJ e controles

Parâmetros ecocardiográficos	Casos (n = 35)	Controles (n = 35)	P
<b>Modo M e bidimensional</b>			
DDVE (mm/m <sup>2</sup> )	30.7 (23.9 to 52.5)	29.4 (25.3 to 50.3)	0.2
Fração de ejeção de VE (%)	67.5 ± 4	69.5 ± 3.9	<b>0.04</b>
Septo (mm/m <sup>2</sup> )	6.1 (4 to 9.2)	5.3 (4.2 to 9.4)	0.06
Parede posterior do VE (mm/m <sup>2</sup> )	6 ± 1.2	5.7 ± 1	0.2
Índice de massa do VE (g/m <sup>2.7</sup> )	27.1 ± 6.6	25 ± 5.2	0.14
Volume átrio esquerdo (ml/m <sup>2</sup> )	21.8 ± 3.5	22.9 ± 2.7	0.14
<b>Doppler convencional</b>			
E mitral (m/s)	0.9 ± 0.16	1.1 ± 0.14	0.07
A mitral (m/s)	0.56 ( 0.35 to 1)	0.51 (0.35 to 0.75)	0.54
E/A mitral	1.84 ± 0.44	2 ± 0.44	0.06
<b>Doppler tecidual</b>			
e' septal (m/s)	0.12 ( 0.08 to 0.18 )	0.14(0.10 to 0.17)	<b>0.0032</b>
a' septal (m/s)	0.08 (0.05 to 0.9)	0.07 (0.05 to 1)	0.32
S septal(m/s)	0.07 (0.06 to 0.12)	0.08 (0.06 to 0.11)	<b>0.034</b>
e' mitral lateral (m/s)	0.18 ( 0.10 to 0.27)	0.21 (0.16 to 0.35)	<b>0.0003</b>
a' mitral lateral (m/s)	0.12 ( 0.05 to 0.8)	0.08 (0.05 to 0.13)	0.78
S mitral lateral (m/s)	0.11 (0.07 to 0.17)	0.11 (0.08 to 0.8)	0.28
E/e' mitral	6.1 (4.2 to 11.9)	5.9 (4.3 to 8)	0.28
Índice de Tei VE (Doppler tecidual)	0.28 ± 0.05	0.26 ± 0.05	0.06
<b>Ecocardiograma bidimensional speckle-tracking</b>			
GLS de VE (%)	-22 (-17.2 to -27.9)	-23(-20.8 to -27.4)	<b>0.028</b>
CS de VE (%)	-23.9 ± 2.8	-26.7± 2.9	<b>0.0002</b>

VE: ventrículo esquerdo. DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo. GLS: *strain* global de pico sistólico longitudinal de ventrículo esquerdo. CS: *strain* de pico sistólico circunferencial de ventrículo esquerdo, obtido ao nível dos músculos papilares da valva mitral.

## 5.7 Ecocardiografia 2DST

Imagens satisfatórias foram obtidas de todos os pacientes com DMJ e controles, e nenhum indivíduo foi excluído da análise de deformação miocárdica.

O GLS mostrou-se menor no grupo de pacientes do que no grupo controle [-22 (-17,2 a -27,9) % x - 23 (- 20,8 a - 27,4) %; p = 0,028], assim como

---

o CS obtido ao nível dos músculos papilares da valva mitral ( $-23,9 \pm 2,8\%$  x  $-26,7 \pm 2,9\%$ ;  $p = 0,0002$ ) (Tabela 2).

Os valores de GLS de VE foram menores nos pacientes com doença ativa: DAS > 3 [ $-19,9$  ( $-17,2$  a  $-26,5$ ) % vs.  $-22,1$  ( $-18,9$  a  $-27,9$ )%];  $p = 0,046$ . Os pacientes com danos acumulados também apresentaram menores valores de GLS de VE: MDI extensão > 0 [ $-19$  ( $-17,2$  a  $-22,5$ ) % vs  $-22,1$  ( $-19,2$  a  $-27,9$ )%];  $p = 0,0008$ , MDI gravidade > 0 [ $-19$  ( $-17,2$  a  $-22,1$ )% vs  $-22,3$  ( $-20,3$  a  $-27,9$ )%];  $p = 0,0001$ ] e com a presença de calcinose [ $-20,6$  ( $-17,2$  a  $-23$ ) % vs  $-22,3$  ( $-20,3$  a  $-27,9$ ) %];  $p = 0,003$ ] (Tabela 3).

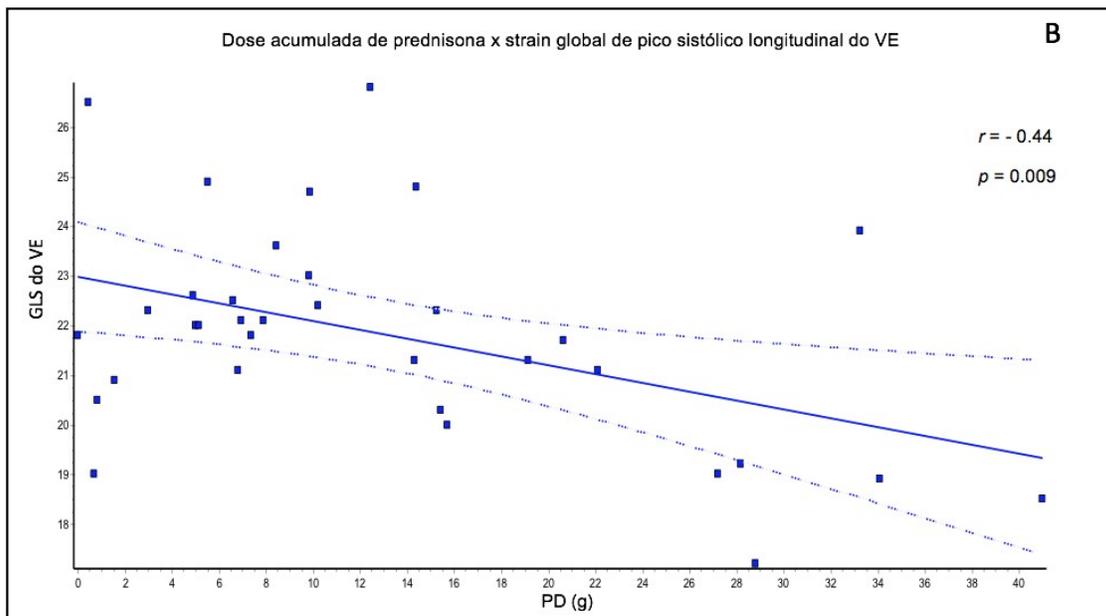
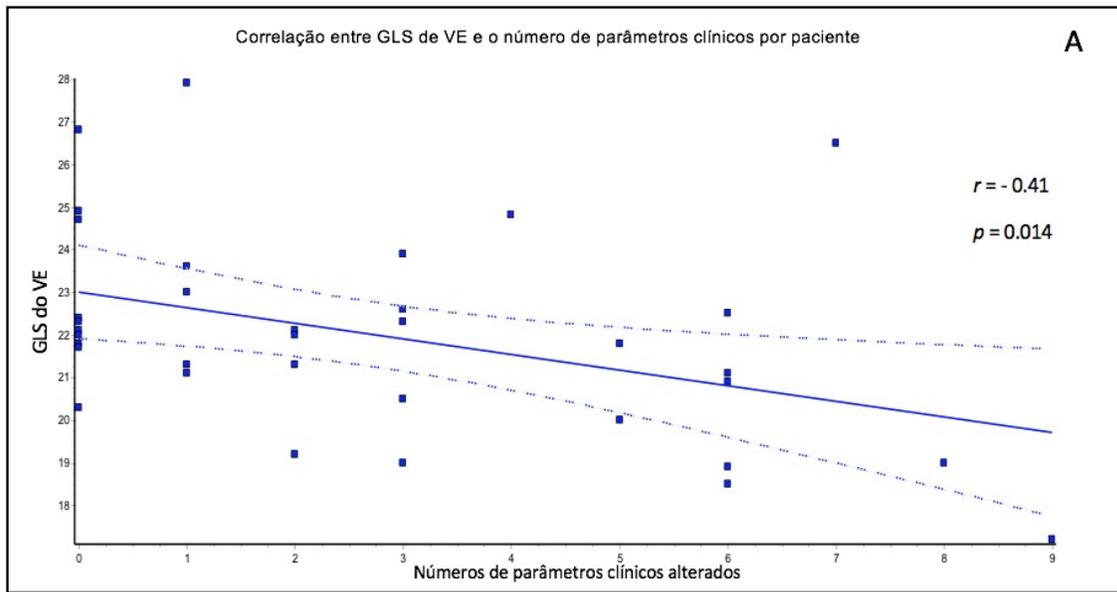
Os valores de CS de VE foram menores nos pacientes com dano acumulado de doença: MDI extensão > 0 ( $-22,1 \pm 3,87$  vs  $-24,4 \pm 2,3$ ;  $p = 0,039$ ), MDI gravidade > 0 ( $-24,7 \pm 2,3\%$  x  $-21,7 \pm 3\%$ ;  $p = 0,004$ ) e com a presença de calcinose ( $-22,5 \pm 3,3\%$  vs  $-24,8 \pm 2,1\%$ ;  $p = 0,02$ ) (Tabela 3).

Tabela 3- *Strain* longitudinal e circunferencial do ventrículo esquerdo de acordo com os índices de atividade de doença (DAS) e dano acumulado (MDI e calcinose) na DMJ

<b>Escore de atividade da doença</b>			
	<b>DAS &gt; 3 (n= 6)</b>	<b>DAS ≤ 3 (n= 29)</b>	<b>P</b>
<b>GLS de VE (%)</b>	-19.9 (-17.2 to -26.5)	-22.1 (-18.9 to -27.9)	<b>0.046</b>
<b>CS de VE (%)</b>	-22.4 ± 3.4	-24.3 ± 2.6	0.14
<b>Índices de dano acumulado</b>			
	<b>MDI extensão &gt; 0 (n=8)</b>	<b>MDI extensão = 0 (n=27)</b>	<b>P</b>
<b>GLS de VE (%)</b>	-19 (-17.2 to -22.5)	-22.1(-19.2 to -27.9)	<b>0.0008</b>
<b>CS de VE (%)</b>	-22.1± 3.87	-24.4 ± 2.3	<b>0.039</b>
	<b>MDI gravidade &gt; 0 (n=9)</b>	<b>MDI gravidade =0 (n=26)</b>	<b>P</b>
<b>GLS de VE (%)</b>	-19 (-17.2 to -22.1)	-22.3 (-20.3 to -27.9)	<b>0.0001</b>
<b>CS de VE (%)</b>	-21.7 ± 3	-24.7± 2.3	<b>0.004</b>
	<b>Calcinose + (n= 14)</b>	<b>Calcinose – (n = 11)</b>	<b>P</b>
<b>GLS de VE (%)</b>	-20.6 (-17.2 to -23)	-22.3 (-20.3 to -27.9)	<b>0.003</b>
<b>CS de VE (%)</b>	-22.5 ± 3.3%	-24.8 ± 2.1%	<b>0.02</b>

VE: ventrículo esquerdo. GLS: *strain* global de pico sistólico longitudinal de ventrículo esquerdo. CS: *strain* de pico sistólico circunferencial de ventrículo esquerdo, obtido ao nível dos músculos papilares da valva mitral. DAS: Disease Activity Score; MDI: Myositis Damage Index.

Como demonstrado Figura 5 A, identificou-se correlação negativa entre o número de parâmetros clínicos alterados por paciente (CHAQ > 0, PedsQL pais < 78, PedsQL paciente < 78, CMAS < 48, MMT < 78, DAS > 3, MDI severidade > 0, MDI extensão > 0, presença de calcinose) e os valores de GLS de VE ( $r = -0.41$ ;  $p = 0.014$ ).



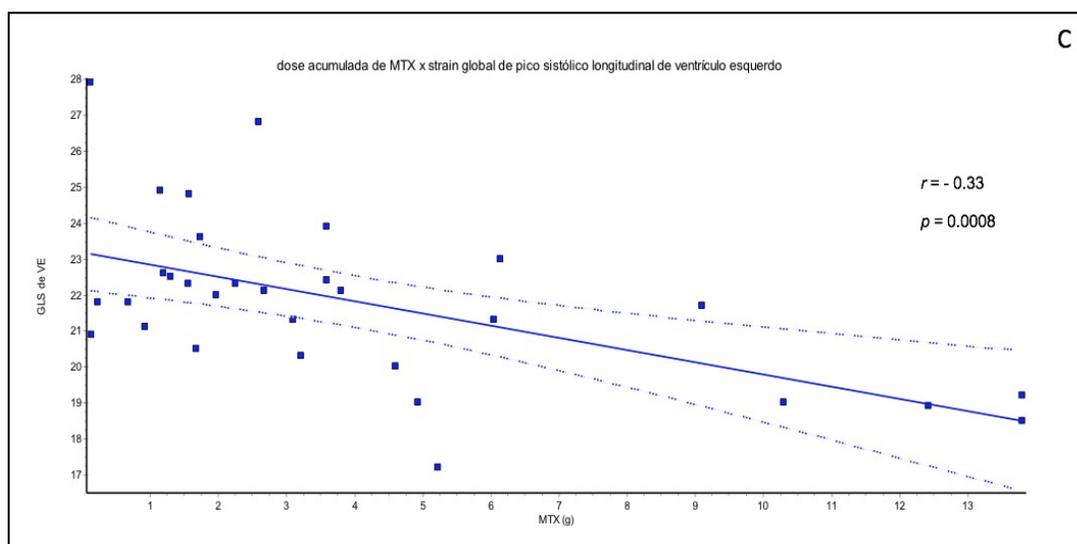


Figura 5- A: Correlação entre GLS do VE (em valores absolutos) e o número de parâmetros alterados por paciente, incluindo atividade da doença (DAS > 3, CMAS < 48, MMT < 78), dano acumulado (MDI-extensão > 0, MDI-gravidade > 0, presença de calcinose) e índices de qualidade de vida (CHAQ > 0, PedsQL<sup>TM</sup> do paciente < 78 and PedsQL<sup>TM</sup> dos pais < 78). B: Correlação entre GLS do VE (valores absolutos) e dose acumulada de prednisona (g). C: Correlação entre GLS do VE (valores absolutos) e dose acumulada de metotrexato (g)

DMJ: dermatomiosite juvenil; GLS do VE: strain de pico sistólico longitudinal do ventrículo esquerdo; DAS: Disease Activity Score; CMAS: Childhood Myositis Assessment Score; MMT: Manual Muscle Strength Test; MDI: Myositis Damage Index; CHAQ: Childhood Health Assessment Questionnaire; PedsQL<sup>TM</sup>: Pediatric Quality of Life inventory. MTX: metotrexato

Houve uma correlação negativa entre o GLS do VE e a dose acumulada de prednisona e metotrexato (Figura 5 B e C). O valor médio de GLS no grupo de pacientes foi -22%. A frequência de indivíduos com uso anterior ou recente de azatioprina entre os indivíduos com valores menores de GLS (< -22%) foi

maior do que a frequência identificada entre os pacientes com valores maiores de GLS do VE ( $\geq -22\%$ ): 8 / 17 (47%) vs. 2/18 (11%);  $p = 0,027$  (Tabela 4).

Tabela 4- Associação entre o uso da Azatioprina x GLS do VE na DMJ

GLS	Droga		Total
	Azatioprina (+)	Azatioprina (-)	
GLS de VE $\geq 22\%$	2 (6%)	16(46%)	18 (51%)
GLS de VE $< 22\%$	8 (23%)	9 (26%)	17 (49%)
<b>Total</b>	10 (29%)	25 (71%)	35

Teste exato de Fisher  $p= 0,027$

VE: ventrículo esquerdo. GLS: *strain* global de pico sistólico longitudinal de ventrículo esquerdo

Não houve correlação entre os níveis séricos das enzimas que demonstram o comprometimento muscular (CPK, LDH, AST, ALT) ou dos marcadores inflamatórios (PCR, VHS) e os parâmetros de deformação miocárdica do VE (GLS e CS) ( $p > 0,05$ ).

### 5.8 Reprodutibilidade das Medidas de *Strain*

Em relação ao GLS do VE, o ICC obtido foi de 0,81 (intervalo de confiança de 95%: 0,78 – 0,95;  $p = 0,0042$ ) para a variabilidade interobservador e 0,94 (intervalo de confiança de 95%: 0,77 – 0,98;  $p < 0,0001$ ) para a variabilidade intraobservador. Em relação ao CS do VE, o ICC obtido foi de 0,87 (intervalo de confiança de 95% 0,6 – 0,96;  $p = 0,001$ ) para a variabilidade

interobservador e 0,95 (intervalo de confiança de 95% 0,80 – 0,98;  $p < 0,0001$ ) para a variabilidade intraobservador.



O presente estudo destaca-se pela identificação do comprometimento miocárdico subclínico na DMJ por meio da ecocardiografia 2DST, mesmo em uma população com baixa atividade da doença (DAS > 3 em apenas 17%) e ecocardiogramas convencionais normais. Além disso, foi possível demonstrar correlação significativa entre os parâmetros de deformação miocárdica do VE e a atividade do DMJ, dano cumulativo e os parâmetros de avaliação das habilidades funcionais e dos parâmetros de qualidade de vida relacionados à saúde, um achado inovador.

Semelhantemente aos nossos resultados, Guerra e cols. encontraram parâmetros convencionais comparáveis de função sistólica e diastólica entre pacientes com dermatomiosite e controles, corroborando que o ecocardiograma convencional não é uma ferramenta sensível para detectar envolvimento miocárdico em indivíduos assintomáticos<sup>15</sup>. Por outro lado, Schwartz e cols. identificaram disfunção diastólica do VE em pacientes com DMJ por ecocardiograma convencional, com relação E / é anormal em 22% dos indivíduos. Deve-se ressaltar, entretanto, que sua população incluía indivíduos mais velhos e com maior duração da doença que a nossa. Alguns de seus pacientes também tinham hipertensão arterial, conhecida por contribuir para a disfunção diastólica do VE<sup>3</sup>.

Embora Guerra e cols. também tenham demonstrado comprometimento sistólico subclínico do VE em pacientes com dermatomiosite por meio do ecocardiograma 2DST, eles não encontraram nenhuma associação entre o strain longitudinal do VE e a atividade da doença, dano cumulativo ou tratamento da doença<sup>15</sup>. O presente estudo não apenas demonstrou associação entre parâmetros de deformação reduzidos e os índices de

atividade e dano da doença, mas também documentou correlações negativas entre GLS e doses cumulativas de prednisona e metotrexato em pacientes com DMJ, provavelmente um reflexo da gravidade e duração da doença. Em adição, o uso de azatioprina também foi associado a valores reduzidos de deformação longitudinal do VE, sugerindo maior lesão miocárdica nas apresentações mais graves de DMJ.

É interessante notar que apenas o comprometimento GLS global do VE foi associado tanto à atividade da doença de DMJ quanto aos escores de dano da doença. Tal achado pode ser justificado pelo fato de que as camadas subendocárdicas do miocárdio, principalmente responsáveis pela deformação longitudinal do VE, são as primeiras a serem lesadas em um cenário inflamatório<sup>40</sup>. Devido ao seu comprometimento precoce e persistente na DMJ, o GLS do VE pode representar uma ferramenta mais sensível do que a ecocardiografia convencional para detecção de lesão miocárdica subclínica.

As camadas miocárdicas subepicárdicas, responsáveis pela deformação circunferencial do VE, são comprometidas posteriormente na progressão da doença e são conhecidas por manter a fração de ejeção do VE preservada até os estágios sintomáticos<sup>41</sup>. Não surpreende que a redução do CS foi associada exclusivamente aos índices de danos cumulativos (MDI) na DMJ. Paralelamente aos nossos resultados, estudos prévios de ressonância magnética cardíaca (RNM) documentaram realce tardio com gadolínio predominantemente nas camadas subepicárdicas do miocárdio, indicando fibrose das fibras circunferenciais em pacientes com DMJ com doença inativa, mas comprovado dano cumulativo<sup>42,43</sup>. É importante salientar que não houve correlação entre enzimas musculares ou marcadores de doença na fase aguda

e a deformação miocárdica, corroborando a hipótese de que lesão miocárdica sutil pode passar despercebida em um cenário de biomarcadores séricos baixos<sup>44,45</sup>.

Finalmente, demonstramos que o GLS do VE teve uma correlação negativa com o número de índices clínicos anormais de DMJ por paciente, incluindo os parâmetros de avaliação das habilidades funcionais e de qualidade de vida relacionados à saúde na análise, achado que surge pela primeira vez na literatura. Esses resultados certamente ampliam a contribuição GLS do VE para a avaliação geral dos pacientes com DMJ ao longo de seu acompanhamento clínico.

A viabilidade e reprodutibilidade da ecocardiografia 2DST foram ambas claramente demonstradas pelo presente estudo, favorecendo sua incorporação na rotina de seguimento de pacientes com DMJ.

As possíveis limitações incluem que esse foi um estudo observacional com um pequeno número de pacientes incluídos e conduzido em um único centro de atendimento, o que pode prejudicar a generalização de nossas conclusões para populações maiores. Além disso, todos os 35 pacientes foram diagnosticados com dermatomiosite juvenil no período anterior à publicação dos critérios de classificação EULAR / ACR (publicado pela primeira vez em 14 de novembro de 2017)<sup>46</sup> e usamos os critérios de Peter e Bohan para o diagnóstico.

Infelizmente, não incluímos eletrocardiogramas e níveis séricos de troponina e BNP no presente estudo, uma vez que eles não são solicitados rotineiramente pelos médicos em nosso ambulatório. Esses exames podiam ter

---

ajudado a detectar comprometimento miocárdico sutil associado ao comprometimento da deformação miocárdica.

Além disso, teria sido interessante investigar possíveis correlações entre as medidas de deformação miocárdica obtidas pela ecocardiografia 2DST e a RNM com contraste, considerada o método padrão-ouro para identificar inflamação e fibrose miocárdica. No entanto, deve-se enfatizar que a RNM cardíaca não está disponível atualmente em todos os serviços de saúde e frequentemente implica procedimentos anestésicos na população pediátrica.

Estudos futuros devem ser realizados a fim de estabelecer se a detecção precoce de lesão miocárdica por 2DST pode impactar nas decisões terapêuticas e nos desfechos cardiovasculares em pacientes com DMJ.

## **7. CONCLUSÕES**

---

- 
- a. O presente estudo detectou, pelo ecocardiograma 2DST, o comprometimento miocárdico subclínico em pacientes com DMJ, mesmo antes do ecocardiograma convencional;
  - b. Foi evidenciada associação entre parâmetros de atividade da doença, índices de dano acumulado e parâmetros de qualidade de vida relacionados à saúde e o comprometimento da deformação miocárdica avaliada pelo *Speckle-Tracking* bidimensional.

## **8. REFERÊNCIAS**

---

1. Compeyrot-Lacassagne S, Feldman BM. Inflammatory Myopathies in Children. *Rheum Dis Clin North Am*. 2007;33(3):525-53.
2. Feldman BM, Rider LG, Reed AM, Pachman LM: Juvenile dermatomyositis and other idiopathic inflammatory myopathies of childhood. *Lancet*. 2008;371:2201-12.
3. Schawartz T, Sanner H, Husebye T, Flato B, Sjaastad I. Cardiac dysfunction in juvenile dermatomyositis: a case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:766-71.
4. Caforio A, Adler Y, Agostini C, Allanore Y, Anastasakis A, Arad M, Bohm M, Charron P, Elliott PM, Eriksson U, Felix S B, Garcia-Pavia P, Hachulla E, Heymans S, Imazio M, Klingel K, Marcolongo R, Cerinic M M, Pantazis A, Plein S, Poli V, Rigopoulos A, Seferovic P, Shoenfeld Y, Zamorano J L, and Linhart A. Diagnosis and management of myocardial involvement in systemic immune-mediated diseases: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Disease. *Eur Heart J*. 2017;38:2649-62.
5. Schwartz T, Sanner H, Gjesdal O, Flato B, Sjaastad I. In juvenile dermatomyositis, cardiac systolic dysfunction is present after long-term follow-up and is predicted by sustained early skin activity. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(10):1805-10.
6. Del Castillo JM, Pena JLB. *Strain e Speckle-Tracking: avaliação; ecocardiográfica*. In: Hotta VT, Vieira MLC. *Técnicas avançadas em ecocardiografia*. Rio de Janeiro: Elsevier; 2015.
7. Torrent-Guasp F. Sobre morfologia y funcionalismo cardiacos. *Rev Esp Cardiol*. 1967;20:14.

- 
8. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, Galderisi M, Marwick T, Nagueh SF, Sengupta PP, Sicari R, Smiseth OA, Smulevitz B, Takeuchi M, Thomas JD, Vannan M, Voigt JU, Zamorano JL. Current and Evolving Echocardiographic Techniques for the Quantitative Evaluation of Cardiac Mechanics: ASE/EAE Consensus Statement on Methodology and Indications Endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24:277-313.
  9. Amudsen BH, Helle-Valle T, Edvarsen T, Torp H, Crosby J, Lyssegen E, Støylen A, Ihlen H, Lima JA, Smiseth OA, Slørdahl SA. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle-tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:789-93.
  10. Almeida ALC, Gjesdal O, Mewton N, Choi EY, Tura GT, Yoneyama K, Lima JAC. Speckle-Tracking pela ecocardiografia bidimensional – aplicações clínicas. *Rev Bras Ecocardiogr Imagem Cardiovasc*. 2013;26(1):38-49.
  11. Levy PT, Machefsky A, Sanchez AA, Patel MD, Rogal S, Fowler S, Yaeger L, Hardi A, Holland MR, Hamvas A, Singh GK. Reference Ranges of Left Ventricular Strain Measures by Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(3):209-25.
  12. Leal GN. Applications of the Myocardial Strain Study using Two-Dimensional Speckle Tracking in Pediatrics. *Arq Bras Cardiol: Imagem Cardiovasc*. 2019;32:29-33.
  13. Leal GN, Silva KF, Lianza AM, Giacomini MF, Andrade JL, Kozu K, Bonfa

- 
- E, Silva CA. Subclinical left ventricular dysfunction in childhood-onset systemic lupus erythematosus: a two-dimensional speckle-tracking echocardiographic study. *Scand J Rheumatol*. 2016;45(3):202-9.
14. AbdelMassih AF, Salem A, Arabi S, Malak L, Marzouk H. Intensity of inflammation as the most important predictor of myocardial involvement in JIA. A 3D echocardiographic study. *Acta Reumatol Port*. 2019;44(4):296-302
15. Guerra F, Gelardi C, Capucci A, Gabrielli A, Danieli MG. Subclinical Cardiac Dysfunction in Polymyositis and Dermatomyositis: A Speckle-tracking Case-control Study. *J Rheumatol*. 2017;44(6):815-21.
16. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med*. 1975;292(7):344-7.
17. Russell SD, Saval MA, Robbins JL, Ellestad MH, Gottlieb SS, Handberg EM, Zhou Y, Chandler B; HF-ACTION Investigators. New York Heart Association functional class predicts exercise parameters in the current era. *Am Heart J*. 2009;158(4 Suppl):S24-30.
18. Haycock GB, Schwartz GJ, Wisotsky DH. Geometric method for measuring body surface area: a height-weight formula validated in infants, children, and adults. *J Pediatr*. 1978;93(1):62-6.
19. Lovell DJ, Lindsley CB, Rennebohm RM, Ballinger SH, Bowyer SL, Giannini EH, Hicks JE, Levinson JE, Mier R, Pachman LM, Passo MH, Perez MD, Reed AM, Schikler KN, Smith M, Zemel LS, Rider LG. 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(10):2213-9.
20. 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(1):7-15.
21. Hicks J, Wesley R, Koziol D, Smith M, Jain M, Cintas H, et al. Validation of manual muscle testing (MMT) in the assessment of juvenile dermatomyositis (JDM). *Arthritis Rheum.* 2000;43(Suppl):S194.
22. Isenberg DA, Allen E, Farewell V, Ehrenstein MR, Hanna, I E Lundberg, C Oddis, C Pilkington, P Plotz, D Scott, J Vencovsky, R Cooper, L Rider, F Miller, International Myositis and Clinical Studies Group (IMACS). International consensus outcome measures for patients with idiopathic inflammatory myopathies. Development and initial validation of myositis activity and damage indices in patients with adult onset disease. *Rheumatology.* 2004;43(1):49-54.
23. Apaz MT, Saad-Magalhães C, Pistorio A, Ravelli A, Sato JO, Marcantoni MB, Meiorin S, Filocamo G, Pilkington C, Maillard S, Al-Mayouf S, Prahalad S, Fasth A, Joos R, Schikler K, Mozolova D, Landgraf JM, Martini A, Ruperto N; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. Health-Related Quality of Life of Patients with Juvenile Dermatomyositis: Results from the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Multinational Quality of Life Cohort Study. *Arthritis Rheum.* 2009;61(4):509-17.
24. Machado CS, Ruperto N, Silva CH, Ferriani VP, Roscoe I, Campos LM, Oliveira SK, Kiss MH, Bica BE, Sztajn bok F, Len CA, Melo-Gomes JA;

- 
- Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. The Brazilian version of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ). *Clin Exp Rheumatol*. 2001;19(4 Suppl 23):S25-9.
25. Moorthy LN, Peterson MG, Harrison MJ, Onel KB, Lehman TJ. Physical function assessment tools in pediatric rheumatology. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2008;6:9.
26. Pereira EF, Teixeira CS, Santos A. Qualidade de vida: abordagens, conceitos e avaliação. *Rev Bras Educ Fis Esporte*. 2012;26(2):241-50.
27. Luca NJ, Feldman BM. Health outcomes of pediatric rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2014;28(2):331-50.
28. Varni JW, Seid M, Kurtin PS. PedsQL 4.0: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 generic core scales in healthy and patient populations. *Med Care*. 2001;39(8):800-12.
29. Klatchoian DA, Len CA, Terreri MT, Silva M, Itamoto C, Ciconelli RM, Varni JW, Hilário MO. Quality of life of children and adolescents from São Paulo: reliability and validity of the Brazilian version of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 Generic Core Scales. *J Pediatr (Rio J)*. 2008;84(4):308-15.
30. Sato JO, Sallum AM, Ferriani VP, Marini R, Sacchetti SB, Okuda EM, Carvalho JF, Pereira RM, Len CA, Terreri MT, Lotufo SA, Romanelli PR, Ramos VC, Hilario MO, Silva CA, Corrente JE, Saad-Magalhães C; Rheumatology Committee of the São Paulo Paediatrics Society. A Brazilian registry of juvenile dermatomyositis: onset features and classification of 189 cases. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(6):1031-8.

- 
31. Sallum AME, Pivato FCMM, Doria-Filho U, Aikawa NE, Liphaut BL, Marie SKN, Silva CAA. Risk factors associated with calcinosis of juvenile dermatomyositis. *J Pediatric (Rio J)*. 2008;84(1):68-74.
32. Sogabe T, Silva CA, Kiss MHB. Clinical and laboratory characteristics of 50 children with dermatopolymyositis. *Rev Bras.Reumatol*. 1996;36:351-9.
33. Huber AM, Feldman BM, Rennebohm RM, Hicks JE, Lindsley CB, Perez MD, Zemel LS, Wallace CA, Ballinger SH, Passo MH, Reed AM, Summers RM, White PH, Katona IM, Miller FW, Lachenbruch PA, Rider LG; Juvenile Dermatomyositis Disease Activity Collaborative Study Group. Validation and clinical significance of the Childhood Myositis Assessment Scale for assessment of muscle function in the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Rheum*. 2004;50(5):1595-603.
34. Lazarevic D, Pistorio A, Palmisani E, Miettunen P, Ravelli A, Pilkington C, Wulffraat NM, Malattia C, Garay SM, Hofer M, Quartier P, Dolezalova P, Penades IC, Ferriani VP, Ganser G, Kasapcopur O, Melo-Gomes JA, Reed AM, Wierzbowska M, Rider LG, Martini A, Ruperto N; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The PRINTO criteria for clinically inactive disease in juvenile dermatomyositis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(5):686-93.
35. Rider LG, Werth VP, Huber AM, Alexanderson H, Rao AP, Ruperto N, Herbelin L, Barohn R, Isenberg D, Miller FW. Measures of adult and juvenile dermatomyositis, polymyositis, and inclusion body myositis: Physician and Patient/Parent Global Activity, Manual Muscle Testing

- (MMT), Health Assessment Questionnaire (HAQ)/Childhood Health Assessment Questionnaire (C-HAQ), Childhood Myositis Assessment Scale (CMAS), Myositis Disease Activity Assessment Tool (MDAAT), Disease Activity Score (DAS), Short Form 36 (SF-36), Child Health Questionnaire (CHQ), physician global damage, Myositis Damage Index (MDI), Quantitative Muscle Testing (QMT), Myositis Functional Index-2 (FI-2), Myositis Activities Profile (MAP), Inclusion Body Myositis Functional Rating Scale (IBMFRS), Cutaneous Dermatomyositis Disease Area and Severity Index (CDASI), Cutaneous Assessment Tool (CAT), Dermatomyositis Skin Severity Index (DSSI), Skindex, and Dermatology Life Quality Index (DLQI). *Arthritis Care Res.* 2011;63(Suppl 11):S118-S157.
36. Kountz-Edwards S, Aoki C, Gannon C, Gomez R, Cordova M, Packman W. The family impact of caring for a child with juvenile dermatomyositis. *Chronic Illn.* 2017;13(4):262-74.
37. Lopez L, Colan SD, Frommelt PC, Ensing GJ, Kendall K, Younoszai AK, Lai WW, Geva T. Recommendations for quantification methods during the performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Pediatric Measurements Writing Group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(5):465-95.
38. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelista A. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22(2):107-33.

- 
39. Eidem BW, McMahon CJ, Cohen RR, Wu J, Finkelshteyn I, Kovalchin JP, Ayres NA, Bezold LI, O'Brian Smith E, Pignatelli RH. Impact of cardiac growth on Doppler tissue imaging velocities: a study in healthy children. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004;17(3):212-21.
40. Gupta R, Wayangankar SA, Targoff IN, Hennebry TA. Clinical cardiac involvement in idiopathic inflammatory myopathies: a systematic review. *Int J Cardiol.* 2011;148(3):261-70.
41. Geyer H, Caracciolo G, Abe H, Wilansky S, Carerj S, Gentile F, Nesser HJ, Khandheria B, Narula J, Sengupta PP. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010; 23(4):351-69.
42. Mavrogeni S, Douskou M, Manoussakis MN. Contrast-Enhanced CMR Imaging Reveals Myocardial Involvement in Idiopathic Inflammatory Myopathy Without Cardiac Manifestations *JACC Cardiovasc Imaging.* 2011; 4:1324-25.
43. Schwartz T, Diederichsen LP, Lundberg IE, Sjaastad I, Sanner H. Cardiac involvement in adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *RMD Open.* 2016;2(2):e000291.
44. Wienke J, Deakin CT, Wedderburn LR, van Wijk F, van Royen-Kerkhof A. Systemic and Tissue Inflammation in Juvenile Dermatomyositis: From Pathogenesis to the Quest for Monitoring Tools. *Front Immunol.* 2018;9:2951.
45. Rosa Neto NS, Goldenstein-Schainberg C. Juvenile dermatomyositis: review and update of the pathogenesis and treatment. *Rev Bras Reumatol.* 2010;50(3):299-312.

- 
46. Bottai M, Tjärnlund A, Santoni G, Werth VP, Pilkington C, de Visser M, Alfredsson L, Amato AA, Barohn RJ, Liang MH, Singh JA, Aggarwal R, Arnardottir S, Chinoy H, Cooper RG, Danko K, Dimachkie MM, Feldman BM, García-De La Torre I, Gordon P, Hayashi T, Katz JD, Kohsaka H, Lachenbruch PA, Lang BA, Li Y, Oddis CV, Olesinka M, Reed AM, Rutkowska-Sak L, Sanner H, Selva-O'Callaghan A, Wook Song Y, Vencovsky J, Ytterberg SR, Miller FW, Rider LG, Lundberg IE; International Myositis Classification Criteria Project consortium, the Euromyositis register and the Juvenile Dermatomyositis Cohort Biomarker Study and Repository (JDRG) (UK and Ireland). EULAR/ACR classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups: a methodology report. *RMD Open*. 2017;3(2):e000507.