

MIOPATIAS AUTOIMUNES SISTÊMICAS

DIAGNÓSTICO DE COMORBIDADES

SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

SOUZA FHC, ARAUJO DB, VILELA VS, BEZERRA MC, SIMOES RS, BERNARDO WM, MIOSSI R, CUNHA BM, SHINJO SK.

ELABORAÇÃO: 20 DE JULHO DE 2018.

INÚMEROS ESTUDOS TÊM DEMONSTRADO A CONCOMITÂNCIA DO COMPROMETIMENTO DE ÓRGÃOS E SISTEMAS EM INDIVÍDUOS COM DIAGNÓSTICO DE MIOPATIA AUTOIMUNE SISTÊMICA (MAS). O OBJETIVO DESTA DIRETRIZ É APRESENTAR AOS MÉDICOS, ESPECIALISTAS E ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE INFORMAÇÕES SOBRE COMORBIDADES NAS MIOPATIAS AUTOIMUNES SISTÊMICAS. PARA ISSO FOI REALIZADA UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA, COM OS DESCRITORES DE ACORDO COMO PICO: PACIENTE COM MIOPATIA AUTOIMUNE SISTÊMICA E DESFECHO DE COMORBIDADES. FEITA SEM RESTRIÇÃO DE PERÍODO, NA BASE DE DADOS MEDLINE, FORAM RECUPERADOS 36547 TRABALHOS, SENDO QUE DESTES 22 FORAM SELECIONADOS PARA RESPONDER À DÚVIDA CLÍNICA: QUAIS AS COMORBIDADES QUE DEVEM SER (RE)AVALIADAS REGULARMENTE EM PACIENTES COM MAS? OS DETALHES DA METODOLOGIA E DOS RESULTADOS DESSA DIRETRIZ ESTÃO EXPOSTOS DO ANEXO I.

INTRODUÇÃO

Inúmeros estudos têm demonstrado a concomitância do comprometimento de órgãos e sistemas tais como o sistema musculoesquelético, cardiovascular, respiratório, digestório, rins, sistema nervoso central, endócrino, ocular, dermatológico e hematológico, em indivíduos com diagnóstico de miopatia autoimune sistêmica (MAS). No entanto, permanece a dúvida se estas manifestações subjacentes encontram-se diretamente associadas ou não ao desenvolvimento da miopatia ¹⁻⁴(**B**). A seguir, serão apresentadas as principais comorbidades que devem ser avaliadas regularmente nestes indivíduos.

RESULTADOS

DISTÚRBIO ESQUELÉTICO

Dado que a manutenção da densidade mineral óssea (DMO) aparentemente encontra-se relacionada diretamente ao componente de força muscular, praticamente todos os indivíduos que apresentam condições associadas à fraqueza muscular, como o que é evidenciado nos casos das MAS, encontram-se suscetíveis ao desenvolvimento de osteopenia ou osteoporose 5- 7 (B) 8,9 (A). Além do mais, estes indivíduos estão sujeitos a fator de risco complementar no que diz respeito ao comprometimento da DMO, uma vez que a corticoterapia representa o tratamento de primeira linha nestes casos ¹⁰(**B**) ^{11,12}(**D**). Nos indivíduos onde se observa importante deterioração da DMO e comprometimento da microarquitetura óssea, o risco de fratura torna-se iminente ¹³(A). Desta maneira, apesar dos dados escassos a respeito da avaliação da DMO e risco de fratura em indivíduos com diagnóstico de MAS, torna-se imperativo a investigação periódica da DMO destes pacientes com a utilização do método de densitometria por dupla emissão de raios-X (DEXA) 14(B). Estudo observacional conduzido com o objetivo de avaliar a prevalência de osteoporose e ocorrência de fraturas em adultos com MAS analisou 40 indivíduos com diagnóstico de polimiosite/dermatomiosite comparando-os a 78 indivíduos sadios pareados para idade, sexo e índice de massa corpórea (IMC). Avaliação quanto aos dados demográficos e clínicos, incluindo atividade da doença, doses cumulativas de corticosteroides, idade da menarca e menopausa além da ocorrência de fraturas foram conduzidas. Densidade mineral óssea reduzida, avaliada por meio da DEXA em coluna lombar e colo do fêmur, foram verificadas entre indivíduos portadores de MAS $(0.902 \pm 0.136 \text{g/cm}^2 \text{ versus } 0.965 \pm 0.141 \text{g/cm}^2 \text{ e } 0.729 \pm 0.12 \text{g/cm}^2 \text{ versus } 0.784 \pm 0.127 \text{g/cm}^2, \text{ respective mente})$.

Com relação a osteoporose, esta foi mais frequentemente diagnosticada entre pacientes com MAS em comparação aos controles. Além disso, elevada prevalência de fraturas foram observadas entre indivíduos com MAS em comparação aos pacientes saudáveis ¹⁴(**B**).

DISTÚRBIO DO SISTEMA CARDIOVASCULAR

Apesar de raramente sintomáticas, manifestações cardíacas subclínicas usualmente são identificadas em pacientes com miopatias. A frequência do comprometimento cardíaco varia amplamente de acordo com a forma com a qual o paciente é investigado (eletrocardiograma, ecocardiograma, holter, ressonância magnética cardíaca) sendo as anormalidades mais encontradas, a cardiomiopatia dilatada, insuficiência cardíaca, miocardite, pericardite, defeitos de condução e arritmias ¹⁵(A) 16(D). É relatada ainda ocorrência de doença microvascular arterial associada ao infarto agudo do miocárdio. Não obstante, pacientes podem demonstrar combinações de mais de um tipo de cardiopatia. Desta maneira, todos os indivíduos devem ser, no momento do diagnóstico das miopatias, encaminhados para avaliação cardiológica. Avaliação clínica incluindo anamnese e exame físico detalhados são de importância ímpar no momento do diagnóstico. Alguns exames são recomendados como o eletrocardiograma objetivando verificar se há envolvimento cardíaco com presença de arritmias e anormalidades de condução, manifestações comuns em pacientes com miosites ¹⁷(C). Outras investigações como ecocardiograma, cintilografia miocárdica e ressonância magnética, são indicadas quando clinicamente relevante tanto no momento do diagnóstico quanto durante o período de seguimento 18(C). Outro aspecto importante a ser considerado, refere-se a avaliação do comprometimento cardíaco em membros da família de paciente com diagnóstico de miopatia. Nestes casos, avaliação inicial com eletrocardiograma é indispensável na investigação precoce de indivíduos com alto risco.

DISTÚRBIO DO SISTEMA RESPIRATÓRIO

O pulmão é o órgão mais frequentemente acometido nas MAS, sendo também a principal causa de óbito neste grupo de pacientes. Os principais tipos de comprometimento pulmonar são: hipoventilação devido a fraqueza da musculatura respiratória; pneumonia intersticial e aspirativa ¹⁹(**D**) ²⁰(**B**). Desta forma, pacientes com miopatia devem ser submetidos a avaliação da função pulmonar no momento do diagnóstico. Aqueles que apresentam elevado risco de comprometimento da função pulmonar como redução da capacidade vital, por exemplo, devem ser monitorados com maior frequência ²⁰⁻²²(**B**). Nestes casos, a avaliação da oxigenação não invasiva dos pacientes por meio da oximetria pode ser indicada. A avaliação da função pulmonar pode também incluir a realização de radiografia de tórax, eletrocardiografia e avaliação dos índices hematimétricos.

RECOMENDAÇÃO

O manejo dos pacientes com miopatia deve considerar, além do tratamento farmacológico, cuidados conservadores visando limitar os efeitos que a fraqueza muscular determina sobre as articulações, ossos e outros sistemas. Além disso, comorbidades associadas à doença devem ser rastreadas, e quando necessário, tratadas, otimizando a capacidade funcional dos pacientes e, por conseguinte melhorando a qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

- 1. Ng KP, Ramos F, Sultan SM, Isenberg DA. Concomitant diseases in a cohort of patients with idiopathic myositis during long-term follow-up. Clin Rheumatol. 2009;28(8):947-53. PubMed PMID: 19387765.
- 2. Sultan SM, loannou Y, Moss K, Isenberg DA. Outcome in patients with idiopathic inflammatory myositis: morbidity and mortality. Rheumatology (Oxford). 2002;41(1):22-6. PubMed PMID: 11792875.
- 3. Ríos G. Retrospective review of the clinical manifestations and outcomes in Puerto Ricans with idiopathic inflammatory myopathies. J Clin Rheumatol. 2005;11(3):153-6. PubMed PMID: 16357735.
- 4. Torres C, Belmonte R, Carmona L, Gómez-Reino FJ, Galindo M, Ramos B, Cabello A, Carreira PE. Survival, mortality and causes of death in inflammatory myopathies. Autoimmunity. 2006;39(3):205-15. PubMed PMID: 16769654.
- 5. Heinonen A, Kannus P, Sievänen H, Pasanen M, Oja P, Vuori I. Good maintenance of high-impact activity-induced bone gain by voluntary, unsupervised exercises: An 8-month follow-up of a randomized controlled trial. J Bone Miner Res. 1999;14(1):125-8. PubMed PMID: 9893074.
- 6. Kalluru R, Hart H, Corkill M, Ng KP. Long-term follow-up of patients with idiopathic inflammatory myopathy at Waitemata District Health Board. N Z Med J. 2016;129(1429):50-6. PubMed PMID: 26914299.
- 7. So H, Yip ML, Wong AK. Prevalence and associated factors of reduced bone mineral density in patients with idiopathic inflammatory myopathies. Int J Rheum Dis. 2016;19(5):521-8. PubMed PMID: 24848429.
- 8. Martyn-St James M, Carroll S. Effects of different impact exercise modalities on bone mineral density in premenopausal women: a meta-analysis. J Bone Miner Metab. 2010;28(3):251-67. Review. PubMed PMID: 20013013.
- 9. Marques EA, Mota J, Carvalho J. Exercise effects on bone mineral density in older adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. Age (Dordr). 2012;34(6):1493-515. PubMed PMID: 21922251.
- 10. van de Vlekkert J, Hoogendijk JE, de Haan RJ, Algra A, van der Tweel I, van der Pol WL, Uijtendaal EV, de Visser M; Dexa Myositis Trial. Oral dexamethasone pulse therapy versus daily prednisolone in sub-acute onset myositis, a randomized clinical trial. Neuromuscul Disord. 2010;20(6):382-9. PubMed PMID: 20423755
- 11. Compston J. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. Endocrine. 2018;61(1):7-16. Review. PubMed PMID: 29691807.
- 12. Sato AY, Peacock M, Bellido T. GLUCOCORTICOID EXCESS IN BONE AND MUSCLE. Clin Rev Bone Miner Metab. 2018;16(1):33-47. PubMed PMID: 29962904.
- 13. Health Quality Ontario. Utilization of DXA Bone Mineral Densitometry in Ontario: An Evidence-Based Analysis. Ont Health Technol Assess Ser. 2006;6(20):1-180. PubMed PMID: 23074491.

- 14. de Andrade DC, de Magalhães Souza SC, de Carvalho JF, Takayama L, Borges CT, Aldrighi JM, Pereira RM. High frequency of osteoporosis and fractures in women with dermatomyositis/polymyositis. Rheumatol Int. 2012;32(6):1549-53. PubMed PMID: 21327426.
- **15.** Zhang L, Wang GC, Ma L, Zu N. Cardiac involvement in adult polymyositis or dermatomyositis: a systematic review. Clin Cardiol. 2012;35(11):686-91. Review. PubMed PMID: 22847365.
- **16.** Lundberg IE. The heart in dermatomyositis and polymyositis. Rheumatology (Oxford). 2006;45 Suppl 4:iv18-21. Review. PubMed PMID: 16980718.
- 17. Stern R, Godbold JH, Chess Q, Kagen LJ. ECG abnormalities in polymyositis. Arch Intern Med. 1984;144(11):2185-9. PubMed PMID: 6497519.
- 18. Allanore Y, Vignaux O, Arnaud L, Puéchal X, Pavy S, Duboc D, Legmann P, Kahan A. Effects of corticosteroids and immunosuppressors on idiopathic inflammatory myopathy related myocarditis evaluated by magnetic resonance imaging. Ann Rheum Dis. 2006;65(2):249-52. PubMed PMID: 16410529.
- 19. Fathi M, Lundberg IE, Tornling G. Pulmonary complications of polymyositis and dermatomyositis. Semin Respir Crit Care Med. 2007;28(4):451-8. Review. PubMed PMID: 17764062.
- 20. Obert J, Freynet O, Nunes H, Brillet PY, Miyara M, Dhote R, Valeyre D, Naccache JM. Outcome and prognostic factors in a French cohort of patients with myositis-associated interstitial lung disease. Rheumatol Int. 2016;36(12):1727-1735. PubMed PMID: 27722793.
- 21. Fujisawa T, Hozumi H, Kono M, Enomoto N, Hashimoto D, Nakamura Y, Inui N, Yokomura K, Koshimizu N, Toyoshima M, Shirai T, Yasuda K, Hayakawa H, Suda T. Prognostic factors for myositis-associated interstitial lung disease. PLoS One. 2014;9(6):e98824. PubMed PMID: 24905449.
- 22. Fujisawa T, Hozumi H, Kono M, Enomoto N, Nakamura Y, Inui N, Nakashima R, Imura Y, Mimori T, Suda T. Predictive factors for long-term outcome in polymyositis/dermatomyositis-associated interstitial lung diseases. Respir Investig. 2017;55(2):130-137. PubMed PMID: 28274528.
- 23. Levels of Evidence and Grades of Recommendations Oxford Centre for Evidence Based Medicine. Disponivel em URL: http://cebm.jr2.ox.ac.uk/docs/old_levels. Htm
- 24. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials 1996; 17:1-12.
- **25.** Wells G, Shea B, O'Connell D, Robertson J, Peterson J, Welch V, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Disponível em: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
- 26. Goldet G, Howick J. Understanding GRADE: an introduction. J Evid Based Med 2013; 6:50-4.

ANEXO I

1. Dúvida Clínica

Quais as comorbidades que devem ser (re)avaliadas regularmente em pacientes com MAS?

2. Critérios de elegibilidade

Os principais motivos de exclusão foram: não respondiam ao PICO e desenho de estudo.

Revisões narrativas, relatos de casos, séries de casos, trabalhos com apresentação de resultados preliminares foram, a princípio, excluídos.

3. Busca de Artigos

3.1. Bases de Dados

A base de informação científica consultada foi Medline (via PubMed) e em referências dos estudos selecionados.

3.2. Identificação de descritores

P	Paciente com miopatia autoimune sistêmica
I	Distúrbio esquelético, Distúrbio do sistema cardiovascular, Distúrbio do sistema respiratório
С	
0	Diagnóstico

3.3. Estratégia de Pesquisa

Medline-Pubmed:

(Muscular Disease OR Myopathies OR Myopathy OR Muscle Disorders OR Muscle Disorder OR Myopathic Conditions OR Myopathic Condition) AND (Autoimmune OR Autoimmune Disease OR Autoimmune Diseases OR Systemic OR Polymyositides OR Idiopathic Polymyositides OR Idiopathic Polymyositides OR Idiopathic Polymyositides OR Dermatomyositides OR Dermatomyositides OR Dermatomyositides OR Myositides OR Inflammatory Muscle Diseases OR Inflammatory Myopathy OR Inflammatory Myopathies OR Inclusion Body Myositides OR Inclusion Body Myopathy, Sporadic)

Busca manual

Referência das referências.

4. Avaliação Crítica

4.1. Relevância – importância clínica

Essa diretriz foi preparada por meio de uma pergunta clinicamente relevante a fim de reunir informações em medicina para padronizar a conduta e ajudar na tomada de decisões durante o diagnóstico e rastreamento de neoplasias da MAS.

4.2. Configbilidade - Validade interna

A seleção dos estudos, a avaliação dos títulos e resumos obtidos com a estratégia de busca nas bases de informação consultadas foi conduzida de forma independente e cegada, obedecendo aos critérios de inclusão e exclusão, separando-se por fim os trabalhos com potencial relevância. Quando o título e o resumo não fossem esclarecedores, buscou-se o artigo na íntegra. Somente os trabalhos cujos textos completos encontravam-se disponíveis foram considerados para avaliação crítica. Não foi feita restrição quanto ao ano de publicação.

Idiomas: português, inglês, espanhol.

4.3. Aplicação dos resultados - Validade externa

O nível de Evidência Científica foi classificado por tipo de estudo segundo Oxford²³ (tabela 01).

- A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C: Relatos de casos / estudos não controlados.
- **D**: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

Tabela 01: Grau de recomendação e força de evidência

A evidência selecionada foi definida como ensaio clínico controlado randomizado (ECR), era submetida a um Check-list apropriado de avaliação crítica (**Tabela 2**). A avaliação crítica do ECR permite classificá-lo segundo o escore JADAD²⁴, considerando os ensaios JADAD < três (3) como inconsistentes (grau B), e aqueles com escore ≥ três (3), consistentes (grau A).

Quando a evidência selecionada foi definida como estudo comparativo (coortes observacionais ou ensaio clínico não randômico), esta era submetida a um Check-list apropriado de avaliação crítica (**Tabela 3**), permitindo a classificação do estudo, segundo o escore NEW CASTLE OTAWA SCALE²⁵, considerando os estudos coortes consistentes com escore ≥ 6 e inconsistentes < 6.

Dados do estudo Referência, Desenho de estudo, JADAD, força da evidência	Cálculo da amostra Diferenças estimadas, poder, nível de significância, total de pacientes
Seleção dos pacientes	Pacientes
Critérios de inclusão e exclusão	Recrutados, randomizados, diferenças prognósticas
Randomização	Seguimento dos pacientes
Descrição e alocação vendada	Tempo, perdas, migração
Protocolo de tratamento	Análise
Intervenção, controle e cegamento	Intenção de tratamento, analisados intervenção e controle
Desfechos considerados	Resultado
Principal, secundário, instrumento de medida do	Benefício ou dano em dados absolutos, benefício ou
desfecho de interesse	dano em média

Tabela 2 - Roteiro de avaliação crítica de ensaios clínicos controlados randomizados

Representativida de dos expostos e seleção dos não expostos (máx. 2 pontos)	exposi ção (máx. 1	interesse não estava presente no início do	Comparabilid ade na base do desenho ou da análise (máx. 2 pontos)	 Tempo apropriado de seguimento (máx. 2 pontos)	Escore e nível da evidência
	ponto)	estudo (máx. 1 ponto)	pomoc,	points,	

Tabela 3 - Roteiro de avaliação crítica de estudos coortes

5. Método de Extração e Analise dos resultados

Para resultados com evidência disponível serão definidos de maneira específica, sempre que possível, a população, a intervenção, os desfechos, a presença ou ausência de benefício e/ou dano e as controvérsias.

Os resultados serão expostos preferencialmente em dados absolutos, risco absoluto, número necessário para tratar (NNT), ou número para produzir dano (NNH), e eventualmente em média e desvio padrão (tabela 4).

Evidência incluída			
Desenho do estudo			
População selecionada			
Tempo de seguimento			
Desfechos considerados			
Expressão dos resultados: porcentagem, risco, odds, hazard ratio, média			

Tabela 4 - Planilha utilizada para descrição e exposição dos resultados de cada estudo

6. Resultados

Trabalhos recuperados (05/2018)

BASE DE INFORMAÇÃO	NÚMERO DE TRABALHOS				
Primária					
PubMed-Medline	36547				

Tabela 5 – Número de trabalhos recuperados com as estratégias de busca utilizadas para cada base de informação científica

7. Aplicação da evidencia - Recomendação

As recomendações serão elaboradas pelos autores da revisão, com a característica inicial de síntese da evidência, sendo submetida a validação por todos os autores participantes da elaboração da Diretriz.

A evidência disponível seguirá alguns princípios de exposição:

- Será pelo desfecho;
- Terá como componentes: o número de pacientes, o tipo de comparação, a magnitude e a precisão (desvio padrão e IC95%).

Terá a sua força estimada ($Oxford^{23}/GRADE^{26}$) em 1b e 1c (graus A) ou forte e em 2a, 2b e 2c (graus B) ou moderada ou fraca ou muito fraca.

8. Conflito de interesse

Não há nenhum conflito de interesse relacionado a esta revisão a ser declarado por nenhum dos autores.

9. Declaração final

O Projeto Diretrizes, iniciativa da Associação Médica Brasileira em conjunto com as Sociedades de Especialidades, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.



APOIO AMB E SOCIEDADES DE ESPECIALIDADES