



MIOPATIAS AUTOIMUNES SISTÊMICAS

MONITORAMENTO E SEGUIMENTO

SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

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

ELABORAÇÃO: 29 DE SETEMBRO DE 2018.

O OBJETIVO DESTA DIRETRIZ É APRESENTAR AOS MÉDICOS, ESPECIALISTAS E ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE QUAIS OS ÓRGÃOS E/OU SISTEMAS DEVEM SER REAVALIADOS REGULARMENTE NAS CONSULTAS DE ROTINA EM PACIENTES COM MIOPATIA INFLAMATÓRIA. PARA ISSO FOI REALIZADA UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA, FEITA SEM RESTRIÇÃO DE PERÍODO, NA BASE DE DADOS MEDLINE, RECUPERANDO 36892 TRABALHOS, SENDO QUE DESTES 20 FORAM SELECIONADOS PARA RESPONDER À DÚVIDA CLÍNICA. OS DETALHES DA METODOLOGIA E DOS RESULTADOS DESSA DIRETRIZ ESTÃO EXPOSTOS NO ANEXO I.

RESULTADOS

As miopatias autoimunes sistêmicas (MAS) são grupo de condições raras e heterogêneas de etiologia desconhecida, que englobam a dermatomiosite, a polimiosite, a miopatia necrosante imunomediada e a miosite por corpúsculo de inclusão. São assinaladas pela presença de infiltrado inflamatório no tecido muscular esquelético e clinicamente têm o diagnóstico suspeitado quando do início insidioso de fraqueza muscular predominantemente proximal e progressiva e de característica simétrica. Manifestações extra musculares também são relatadas com estudos demonstrando a concomitância do comprometimento de órgãos e sistemas tais como o sistema cardiovascular, respiratório, digestório, rins, sistema nervoso central, endócrino, ocular, dermatológico e hematológico ¹⁻⁴(B). Dentre as manifestações cardíacas, por exemplo, lista-se a ocorrência de arritmia, insuficiência cardíaca congestiva, miocardite, pericardite, angina e fibrose, muitas das quais assintomáticas ⁵(A). Não obstante, pacientes podem demonstrar combinações de mais de um tipo de cardiopatia ⁶(D). Complicações pulmonares, por outro lado, representam uma das principais causas de óbito neste grupo de pacientes, sendo os principais tipos de comprometimento representados pela hipoventilação, pneumonia intersticial e aspirativa ⁷(D) ⁸(B).

Por conseguinte, estudos têm revelado pobre prognóstico quando do diagnóstico de MAS com taxas de sobrevivência em cinco e dez anos estimadas ao redor de 70% e 60%, respectivamente, com mortes principalmente relacionadas ao comprometimento cardíaco e pulmonar, além da ocorrência de neoplasias e infecções, que acometem principalmente o sistema respiratório e o trato gastrointestinal ^{9,10}(B). A causa da morte nos indivíduos com MAS depende da duração da doença, sendo que óbito

relacionado às complicações pulmonares ocorrem em geral no primeiro ano de doença, enquanto complicações cardíacas são causa mais comum de morte cinco anos após o diagnóstico ¹¹(**B**). Desta maneira, todos os indivíduos devem ser, no momento do diagnóstico das miopatias, encaminhados para avaliação cardiológica e da função pulmonar, sendo imprescindível avaliação clínica incluindo anamnese e exame físico detalhados. Alguns exames são recomendados como o eletrocardiograma e avaliação da função pulmonar objetivando verificar se há envolvimento cardíaco com presença de arritmias e anormalidades de condução e comprometimento da função pulmonar como redução da capacidade vital, manifestações comuns em pacientes com miosites ^{8,9,12,13}(**B**) ¹⁴(**C**) ¹⁵(**D**).

Não devemos nos esquecer ainda dos distúrbios gastrointestinais que comprometem a orofaringe, esôfago, estômago, fígado, intestino delgado, cólon e reto, e do substancial aumento no risco de ocorrência de malignidades ocultas incluindo aqui os cânceres gastrointestinais, verificados principalmente no primeiro ano após diagnóstico ¹⁶⁻¹⁸(**B**). Desta maneira, anamnese e exame físico abrangentes são obrigatórios em pacientes com MAS recém-diagnosticada, devendo-se manter elevado índice de suspeita de malignidade subjacente. Estudos identificaram características de alto risco para malignidade, como idade avançada, miopatia refratária ao tratamento com corticosteroides e presença de *rash* cutâneo grave. Evidências apontam ainda para a possibilidade de utilização de painel de anticorpos direcionado para identificação de indivíduos sob risco para o desenvolvimento de neoplasias, como verificado em estudo observacional que identificou que pacientes negativos para os autoanticorpos anti-Jo-1, anti-PM-Scl, anti-U1-RNP, anti-U3-RNP e anti-Ku, apresentavam maior risco para a ocorrência de neoplasia ^{19,20}(**B**). Portanto, pacientes que se enquadram na categoria de alto risco podem precisar de uma avaliação mais completa, quando se trata do rastreamento e vigilância de câncer.

RECOMENDAÇÃO

A principal manifestação da MAS é a fraqueza muscular, contudo, envolvimento extramuscular é frequentemente observado. Além da considerável heterogeneidade na apresentação e prognóstico da doença, a extensão e gravidade do comprometimento de órgãos sistêmicos também variam substancialmente em cada categoria (dermatomiosite, polimiosite, miopatia necrosante imunomediada e miosite por corpúsculo de inclusão). Portanto, avaliações cardiológica, pulmonar e gastrointestinal devem ser realizadas rotineiramente. Deve-se também assegurar programa de rastreamento de neoplasias que contemple todas as idades devendo este ser individualizado com solicitação de exames específicos.

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, Ioannou 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. 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. PubMed PMID: 22847365
6. Diederichsen LP. Cardiovascular involvement in myositis. *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29(6):598-603. Review. PubMed PMID: 28841590.
7. 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.
8. 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.
9. Nuño-Nuño L, Joven BE, Carreira PE, Maldonado-Romero V, Larena-Grijalba C, Cubas IL, Tomero EG, Barbadillo-Mateos MC, De la Peña Lefebvre PG, Ruiz-Gutiérrez L, López-Robledillo JC, Moruno-Cruz H, Pérez A, Cobo-Ibáñez T, Almodóvar González R, Lojo L, García De Yébenes MJ, López-Longo FJ. Mortality and prognostic factors in idiopathic inflammatory myositis: a retrospective analysis of a large multicenter cohort of Spain. *Rheumatol Int*. 2017;37(11):1853-1861. PubMed PMID: 28866745.
10. Amaral Silva M, Cogollo E, Isenberg DA. Why do patients with myositis die? A retrospective analysis of a single-centre cohort. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(5):820-826. PubMed PMID: 27494511.
11. 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.

12. 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.
13. Deveza LM, Miossi R, de Souza FH, Shimabuco AY, Favarato MH, Grindler J, Shinjo SK. Electrocardiographic changes in dermatomyositis and polymyositis. *Rev Bras Reumatol Engl Ed*. 2016;*56*(2):95-100. PubMed PMID: 27267520.
14. Stern R, Godbold JH, Chess Q, Kagen LJ. ECG abnormalities in polymyositis. *Arch Intern Med*. 1984;*144*(11):2185-9. PubMed PMID: 6497519.
15. Chen F, Peng Y, Chen M. Diagnostic Approach to Cardiac Involvement in Idiopathic Inflammatory Myopathies. *Int Heart J*. 2018;*59*(2):256-262. PubMed PMID: 29563381.
16. Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, Pukkala E, Mellekjaer L, Airio A, Evans SR, Felson DT. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *Lancet*. 2001;*357*(9250):96-100. PubMed PMID: 11197446.
17. Buchbinder R, Forbes A, Hall S, Dennett X, Giles G. Incidence of malignant disease in biopsy-proven inflammatory myopathy. A population-based cohort study. *Ann Intern Med*. 2001;*134*(12):1087-95. PubMed PMID: 11412048.
18. András C, Ponyi A, Constantin T, Csiki Z, Szekanecz E, Szodoray P, Dankó K. Dermatomyositis and polymyositis associated with malignancy: a 21-year retrospective study. *J Rheumatol*. 2008;*35*(3):438-44. PubMed PMID: 18203322.
19. Ceribelli A, Isailovic N, De Santis M, Generali E, Fredi M, Cavazzana I, Franceschini F, Cantarini L, Satoh M, Selmi C. Myositis-specific autoantibodies and their association with malignancy in Italian patients with polymyositis and dermatomyositis. *Clin Rheumatol*. 2017;*36*(2):469-475. PubMed PMID: 27761751.
20. Chinoy H, Fertig N, Oddis CV, Ollier WE, Cooper RG. The diagnostic utility of myositis autoantibody testing for predicting the risk of cancer-associated myositis. *Ann Rheum Dis*. 2007;*66*(10):1345-9. PubMed PMID: 17392346.
21. Levels of Evidence and Grades of Recommendations - Oxford Centre for Evidence Based Medicine. Disponível em URL: http://cebm.jr2.ox.ac.uk/docs/old_levels.htm
22. Goldet G, Howick J. Understanding GRADE: an introduction. *J Evid Based Med* 2013; *6*:50-4.

ANEXO I

1. Dúvida Clínica

Quais os órgãos e/ou sistemas devem ser reavaliados regularmente nas consultas de rotina 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	Órgãos , sistemas
C	
O	Resposta ao tratamento

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 Polymyositis OR Dermatomyositides OR Dermatopolymyositis OR Dermatopolymyositides OR Myositides OR Inflammatory Muscle Diseases OR Inflammatory Muscle Disease 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.

4.2. Confiabilidade – 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 Oxford²¹ (**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

5. Método de Extração e Análise 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 02**).

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

Tabela 02 - Planilha utilizada para descrição e exposição dos resultados de cada estudo

6. Resultados

Trabalhos recuperados (09/2018)

BASE DE INFORMAÇÃO	NÚMERO DE TRABALHOS
Primária	
PubMed-Medline	36892

Tabela 03 – 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 (Oxford²¹/GRADE²²) 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