MIOPATIAS AUTOIMUNES SISTÊMICAS

RISCO DE NEOPLASIAS

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.

As miopatias autoimunes sistêmicas (MAS) constituem grupo de condições raras e heterogêneas de etiologia desconhecida, assinaladas pela presença de infiltrado inflamatório no tecido muscular esquelético. O objetivo **desta diretriz é apresentar aos médicos, especialistas e estabelecimentos de saúde informações sobre neoplasias 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, Indicador de neoplasia e Desfecho de diagnostico**. Feita sem restrição de período, na base de dados MEDLINE, foram recuperados 36547 trabalhos, sendo que destes 18 foram selecionados para responder às dúvidas clínicas: Na fase inicial e tardia, quais os tipos de neoplasias devem ser pesquisados nas MAS? Com que frequência deve ser feito o rastreamento? Os detalhes da metodologia e dos resultados dessa diretriz estão expostos do** Anexo I.

INTRODUÇÃO

Evidências originadas a partir de estudos observacionais retrospectivos e de base populacional confirmam a associação entre malignidade e miopatias autoimunes sistêmicas (MAS) [1](**D**) [2-6](**B**). Esta associação, sugerida já no início do século 20, quando do relato da ocorrência simultânea de carcinoma gástrico em paciente com polimiosite, foi confirmada anos mais tarde em estudo caso controle [7,8](**C**). Subsequentemente, estudos conduzidos em diferentes populações reiteraram de maneira contundente o risco elevado de malignidade na população portadora de MAS, com taxas de prevalência variando desde 10% chegando até 60% em algumas séries [9,10](**B**).

RESULTADOS

Em estudo de revisão sistemática com metanálise desenhada com o intuito de estimar o risco de malignidade em pacientes portadores das MAS (dermatomiosite e polimiosite), onde mais de 4.500 indivíduos foram analisados, verificou-se maior risco de malignidade nesta população. Neste estudo foi possível observar ainda que indivíduos com dermatomiosite apresentaram maior risco de malignidade em comparação àqueles diagnosticados com polimiosite (risco relativo de global de 4,6 e 1,7 respectivamente) [11](**A**). Por outro lado, alguns pesquisadores têm hipotetizado que tal aumento verificado na incidência de neoplasias nestes pacientes pode ser atribuído de certa forma aos inúmeros exames solicitados para investigação destes indivíduos, particularmente durante o primeiro ano após o diagnóstico [12](**B**). No entanto, evidências têm apontado para um real aumento na incidência de neoplasias mesmo antes do estabelecimento do diagnóstico, sugerindo, portanto verdadeira associação entre o diagnóstico de MAS e neoplasia [13](**A**). Apesar do reconhecimento desta associação, os tipos de neoplasias relacionadas às MAS permanecem um tanto controversos incluindo amplo espectro de malignidades como câncer de mama, pulmão e colorretal, sendo influenciado significativamente pela origem étnica dos pacientes.

Estudo multicêntrico de base populacional conduzido na Escandinávia que analisou mais de 600 pacientes com diagnóstico de dermatomiosite verificou risco significativamente elevado para ocorrência de câncer de pulmão, ovário, pâncreas, gástrico, colorretal e linfoma não-Hodgkin. Nos pacientes com polimiosite, foi verificado risco aumentado para surgimento de linfoma não-Hodgkin, câncer de pulmão e bexiga [14](**B**). O tipo de câncer mais comum foi o adenocarcinoma, responsável por 70% de todos os tumores associados em ambos os pacientes (dermatomiosite e polimiosite) [14](**B**).

Por outro lado, estudo asiático conduzido em Taiwan verificou que a neoplasia mais comumente observada foi a de ocorrência na nasofaringe, sugerindo, portanto significativa heterogeneidade que pode ser verificada nos tipos de neoplasias associadas às MAS, mas que também pode refletir diferenças em risco de malignidade em diferentes populações [5](**B**). Outros dois estudos também analisando a população asiática verificaram que as neoplasias de corpo do útero, carcinoma pulmonar e câncer gástrico estiveram mais comumente associadas às MAS [15,16](**B**). Outras séries conduzidas no sudeste da Ásia, China e norte da África destacam diferenças nos tipos de neoplasias associadas, presumivelmente com base em diferenças étnicas [17,18](**B**).

Ponto importante a ser considerado quando da análise destas séries que avaliam associação de neoplasia e MAS refere-se quanto a possibilidade de ocorrência de vieses. Quase todos os estudos foram conduzidos em pacientes atendidos em centros de atenção terciária e, portanto, estavam sujeitos ao viés de seleção. Ponto interessante que também deve ser salientado é que pacientes com neoplasia oculta e MAS associada apresentam maior chance de serem hospitalizados em comparação aos pacientes com neoplasia oculta sem MAS. Estes vieses apresentados aumentam a suspeição e, por conseguinte suscitam uma maior investigação. Finalmente, alguns estudos apresentam falta de uniformidade na definição de associação temporal entre a neoplasia e o diagnóstico de MAS.

Alguns pontos devem ser considerados na identificação de pacientes que podem se beneficiar de ampla investigação para malignidade. A idade parece ser um destes fatores sendo identificado maior risco de ocorrência de neoplasias entre indivíduos com maior idade [3,4](**B**). Por outro lado, a boa prática clínica exige que todos os pacientes, independente da idade e que apresentem diagnóstico de MAS, devem ser minuciosamente analisados quanto a história clínica, exame físico, bem como exames laboratoriais, para o rastreamento de neoplasias relevantes para a idade e gênero. Esta avaliação deve incluir exame testicular em homens, exame das mamas e pélvico em mulheres e retal em todos os pacientes.

Mulheres com diagnóstico recente de MAS devem ser extensivamente examinadas e submetidas a avaliação imagiológica das mamas, com mamografia, e da pelve por meio da ultrassonografia pélvica. Algumas neoplasias podem ainda não ser identificadas em programa de rastreamento tais como câncer de ovário, pâncreas, pulmão e linfoma. Desta maneira, solicitação de tomografia computadorizada do tórax, abdome e pelve pode ser considerada em subgrupo de pacientes com diagnóstico de MAS em idade avançada ou que tenham fatores de risco para tipos específicos de neoplasia como história familiar positiva para câncer de ovário e mama, por exemplo.

Ponto relevante que deve ser considerado quanto ao programa de rastreamento instituído nesta população faz referência ao rigor com que a busca pelo diagnóstico de neoplasia deve ser perseguido. Embora a maioria das malignidades possa ser identificada com programa de rastreamento detalhado, alguns cânceres não são diagnosticados e não se tornam clinicamente identificados até o óbito do paciente pelo próprio curso clínico da doença.

RECOMENDAÇÃO

O rastreamento das neoplasias em indivíduos diagnosticados com MAS permanece assunto controverso, não havendo na atualidade consenso de quando, como e com qual periodicidade este rastreamento deve ser conduzido. Todavia, o consenso geral é de que adultos com este diagnóstico devem ser submetidos a programa de rastreamento direcionados para idade e gênero. Embora evidências demonstrem que o risco de malignidade aumente com a idade, este risco é verificado também entre indivíduos jovens em comparação àqueles da população geral. Desta maneira, deve-se assegurar programa de rastreamento que contemple todas as idades devendo este ser individualizado com solicitação de exames específicos de acordo com a região geográfica analisada.

REFERÊNCIAS

1. Buchbinder R, Hill CL. Malignancy in patients with inflammatory myopathy. Curr Rheumatol Rep. 2002;4(5):415-26. Review. PubMed PMID: 12217247.
2. 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.
3. Chow WH, Gridley G, Mellemkjaer L, McLaughlin JK, Olsen JH, Fraumeni JF Jr. Cancer risk following polymyositis and dermatomyositis: a nationwide cohort study in Denmark. Cancer Causes Control. 1995;6(1):9-13. PubMed PMID: 7718740.
4. Airio A, Pukkala E, Isomäki H. Elevated cancer incidence in patients with dermatomyositis: a population based study. J Rheumatol. 1995;22(7):1300-3. PubMed PMID: 7562762.
5. Chen YJ, Wu CY, Huang YL, Wang CB, Shen JL, Chang YT. Cancer risks of dermatomyositis and polymyositis: a nationwide cohort study in Taiwan. Arthritis Res Ther. 2010;12(2):R70. PubMed PMID: 20398365.
6. Kuo CF, See LC, Yu KH, Chou IJ, Chang HC, Chiou MJ, Luo SF. Incidence, cancer risk and mortality of dermatomyositis and polymyositis in Taiwan: a nationwide population study. Br J Dermatol. 2011;165(6):1273-9. PubMed PMID: 21895620.
7. Stertz O (1916) Polymyositis. Berl Klin Wochenschr 53:489.
8. Manchul LA, Jin A, Pritchard KI, Tenenbaum J, Boyd NF, Lee P, Germanson T, Gordon DA. The frequency of malignant neoplasms in patients with polymyositis-dermatomyositis. A controlled study. Arch Intern Med. 1985;145(10):1835-9. PubMed PMID: 3876087.
9. Sigurgeirsson B, Lindelöf B, Edhag O, Allander E. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. A population-based study. N Engl J Med. 1992;326(6):363-7. PubMed PMID: 1729618.
10. 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.
11. Qiang JK, Kim WB, Baibergenova A, Alhusayen R. Risk of Malignancy in Dermatomyositis and Polymyositis. J Cutan Med Surg. 2017;21(2):131-136. Review. PubMed PMID: 27534779.
12. Zantos D, Zhang Y, Felson D. The overall and temporal association of cancer with polymyositis and dermatomyositis. J Rheumatol. 1994;21(10):1855-9. PubMed PMID: 7837150.

13. Yang Z, Lin F, Qin B, Liang Y, Zhong R. Polymyositis/dermatomyositis and malignancy risk: a metaanalysis study. J Rheumatol. 2015;42(2):282-91. PubMed PMID: 25448790.

14. Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, Pukkala E, Mellemkjaer 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.

15. Azuma K, Yamada H, Ohkubo M, Yamasaki Y, Yamasaki M, Mizushima M, Ozaki S. Incidence and predictive factors for malignancies in 136 Japanese patients with dermatomyositis, polymyositis and clinically amyopathic dermatomyositis. Mod Rheumatol. 2011;21(2):178-83. PubMed PMID: 20922453.

16. Wakata N, Kurihara T, Saito E, Kinoshita M. Polymyositis and dermatomyositis associated with malignancy: a 30-year retrospective study. Int J Dermatol. 2002;41(11):729-34. PubMed PMID: 12452993.

17. Toumi S, Ghnaya H, Braham A, Harrabi I, Laouani-Kechrid C; Groupe tunisien d'étude des myosites inflammatoires. [Polymyositis and dermatomyositis in adults. Tunisian multicentre study]. Rev Med Interne. 2009;30(9):747-53. PubMed PMID: 19683369.

18. Diallo M, Fall AK, Diallo I, Diédhiou I, Ba PS, Diagne M, Ndiaye B, Ndiaye A, Niang A, Gning SB, Ba FK, Fall F, Mbaye PS. [Dermatomyositis and polymyositis: 21 cases in Senegal]. Med Trop (Mars). 2010;70(2):166-8. PubMed PMID: 20486354.

19. 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

20. 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.

21. 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

22. Goldet G, Howick J. Understanding GRADE: an introduction. J Evid Based Med 2013; 6:50-4.

ANEXO I

1. Dúvida Clínica

Na fase inicial e tardia, quais os tipos de neoplasias devem ser pesquisados nas MAS?

Com que frequência deve ser feito o rastreamento?

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	Neoplasia
C	
O	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 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 durante o diagnóstico e rastreamento de neoplasias da MAS.

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 Oxford[19] (**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 JADAD[20], 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 SCALE[21], 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 Critérios de inclusão e exclusão	**Pacientes** Recrutados, randomizados, diferenças prognósticas
Randomização Descrição e alocação vendada	**Seguimento dos pacientes** Tempo, perdas, migração
Protocolo de tratamento Intervenção, controle e cegamento	**Análise** Intenção de tratamento, analisados intervenção e controle
Desfechos considerados Principal, secundário, instrumento de medida do desfecho de interesse	**Resultado** Benefício ou dano em dados absolutos, benefício ou dano em média

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

Representatividade dos expostos e seleção dos não expostos (máx. 2 pontos)	**Definição da exposição (máx. 1 ponto)**	**Demonstração de que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo (máx. 1 ponto)**	**Comparabilidade na base do desenho ou da análise (máx. 2 pontos)**	**Avaliação do desfecho (máx. 1 ponto)**	**Tempo apropriado de seguimento (máx. 2 pontos)**	**Escore e nível da evidência**

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[19]/GRADE[22]) 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.

AMB

Associação Médica Brasileira

APOIO AMB E SOCIEDADES DE ESPECIALIDADES