

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Miopatias inflamatórias idiopáticas: análise de preditores de mau prognóstico

Carla Rafaela de Oliveira Ferreira

M

2021



Miopatias inflamatórias idiopáticas: análise de preditores de mau prognóstico

Mestrado Integrado de Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Carla Rafaela de Oliveira Ferreira

Aluna do 6º ano profissionalizante de Mestrado Integrado em Medicina

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço: Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº228, 4050-313 Porto

Endereço eletrónico: carla.rafaela@sapo.pt

Carla Rafaela de Oliveira Ferreira

Orientadora: Ana Cristina Cerveira Campar Almeida

Assistente Hospitalar Graduada da Unidade de Imunologia Clínica

Colaboradora na docência das disciplinas de Imunologia Clínica do Mestrado Integrado em Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Endereço: Largo Prof. Abel Salazar 4099-001, Porto, Portugal

Ana Cristina Cerveira Campar Almeida

Coorientador: António Aires Pereira Marinho

Assistente Hospitalar Graduado da Unidade de Imunologia Clínica

Professor Convidado do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Colaborador na docência da Unidade Curricular de Medicina Hospitalar do Mestrado Integrado em Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Endereço: Largo Prof. Abel Salazar 4099-001, Porto, Portugal

António Aires Pereira Marinho

Junho 2020

A Autora: Carla Rafaela de Oliveira Ferreira

A Orientadora: Ana Cristina Cerezo Campos Almeida

O Coorientador: Antônio Carlos de Jesus Pereira de Jesus

À minha madrinha Conceição

Agradecimentos

À minha Orientadora, pela total disponibilidade e partilha de conhecimento, bem como pela motivação transmitida. Ao meu Coorientador, por ter aceitado auxiliar e orientar esta dissertação.

À Prof. Dr^a. Carolina Lemos pela ajuda e colaboração na análise estatística dos dados.

Ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar e ao Centro Hospitalar e Universitário do Porto, por terem permitido o desenvolvimento deste trabalho.

À minha família e amigos, pelo infinito e incondicional apoio.

Abreviaturas

ACR – *American College of Rheumatology*

BP – bom prognóstico

CK – creatinina cinase sérica

DAI – doenças autoimunes

DLCO - difusão pulmonar do monóxido de carbono

DM – dermatomiosite

DMAm – dematomiosite amiopática

DMJ – dermatomiosite juvenil

DMTC – doenças mistas do tecido conjuntivo

DIP – doença intersticial pulmonar

EULAR - *European League Against Rheumatism*

HR - *hazard ratio*

IC 95% – Intervalo de Confiança de 95%

LES – lúpus eritematoso sistémico

LSN – limite superior do normal

MP – mau prognóstico

MCI – miosite de corpos de inclusão

MII – miopatias inflamatórias idiopáticas

MDI - *Myositis Damage Index*

n – número

OR – *odds ratio*

PCR – proteína C reativa

PFR – provas de função respiratória

PM – polimiosite

SAS – síndrome anti-sintetase

Scl – esclerose sistémica

SSj – síndrome *Sjögren*

TAC – tomografia computadorizada

VS – velocidade de sedimentação

Índice

Agradecimentos	i
Abreviaturas	ii
Lista de Tabelas	iv
Resumo.....	2
Abstract	3
Introdução.....	4
Material e Métodos.....	5
Resultados	8
Discussão	10
Conclusão	14
Referências.....	15
Tabelas	18

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Características demográficas e clínicas dos doentes com miopatias inflamatórias idiopáticas

Tabela 2 – Características do grupo de doentes com mau prognóstico

Tabela 3 – Análise comparativa entre os grupos de doentes com bom e mau prognóstico

Tabela 4 – Análise multivariada dos fatores de mau prognóstico

Tabela 5 – Preditores de mau prognóstico na literatura recente desde 2010

Miopatias Inflamatórias Idiopáticas: análise de preditores de mau prognóstico

Idiopathic Inflammatory Myopathies: analysis of predictors of poor prognosis

Autoria:

Carla Ferreira¹, Ana Campar², Daniel Ferreira³, Carolina Lemos⁴, António Marinho⁵

1. Estudante do Mestrado Integrado em Medicina no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Porto, Portugal
2. Assistente Hospitalar Graduada da Unidade de Imunologia Clínica no Centro Hospitalar Universitário do Porto; Colaboradora na docência das disciplinas de Imunologia Clínica do Mestrado Integrado em Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Porto, Portugal
3. Interno de Formação Específica no Serviço de Neurologia do Centro Hospitalar Universitário de São João; Colaborador do Departamento de Neurociências Clínicas e Saúde Mental da Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal
4. Professora Auxiliar no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto; Investigadora no i3S – Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Universidade do Porto, Porto, Portugal
5. Assistente Hospitalar Graduado da Unidade de Imunologia Clínica no Centro Hospitalar Universitário do Porto; Professor Convidado do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar; Colaborador na docência da Unidade Curricular de Medicina Hospitalar do Mestrado Integrado em Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar Porto, Portugal

Sem subsídios ou bolsas a contribuir para a realização do trabalho.

Autora correspondente:

Carla Ferreira
Avenida do Palácio, nº 28, Vermoim (V. N. de Famalicão). 4770-760, Braga, Portugal.
carla.rafaela@sapo.pt

Miopatias Inflamatórias Idiopáticas: análise de preditores de mau prognóstico

Resumo

Introdução: As miopatias inflamatórias idiopáticas são doenças autoimunes sistêmicas com elevada morbidade. Este estudo visa avaliar os fatores preditores de mau prognóstico à data de diagnóstico.

Materiais e Métodos: O estudo inclui 60 doentes com seguimento em consulta num centro hospitalar terciário. O mau prognóstico foi definido por: mortalidade, refratariedade, tratamento biológico, dano acumulado (MDI>5) e/ou necessidade de ≥ 3 internamentos. Os doentes do grupo de bom vs. mau prognóstico (n=28 vs. n=32) foram comparados com base em dados sociodemográficos, clínicos e laboratoriais, com recurso a análise univariada e multivariada.

Resultados: Os preditores de mau prognóstico identificados foram: menor atraso no diagnóstico (p=0,025), manifestações cardíacas (p=0,014), manifestações pulmonares (p=0,023), sintomas respiratórios (p=0,047), doença intersticial pulmonar (p=0,012), provas de função respiratória com padrão restritivo (p=0,031), diminuição da DLCO (p=0,039), presença de outras doenças autoimunes (p=0,001), creatinina fosfoquinase sérica total elevada (p=0,007), proteína C reativa elevada (p=0,026), anemia (p=0,022) e anticorpo anti-Ro52 (p<0,001). A concomitância com outras doenças autoimunes (OR: 5,04; p=0,023) e a presença de anti-Ro52 (OR: 176,04; p=0,004) demonstraram ser fatores independentes após análise multivariada.

Discussão: A comparação utilizada entre grupos de bom vs. mau prognóstico permitiu aferir melhor quais os preditores de mortalidade e morbidade desta doença e corroborar a presença do anti-Ro52 e de outras doenças autoimunes como fatores de mau prognóstico.

Conclusão: A identificação atempada destes fatores, em particular quando associados, estratificando a gravidade *ab initio*, deverá resultar numa estratégia terapêutica mais agressiva e de maior vigilância, por forma a alterar o previsível curso desfavorável da doença.

Palavras-chave: Miosites, Prognóstico, Miosites/Complicações

Abstract

Introduction: Idiopathic inflammatory myopathies are systemic autoimmune diseases with high morbidity. This study aims to assess the predictors of poor prognosis at the time of diagnosis.

Material and Methods: The study includes 60 patients with follow-up consultation in a tertiary hospital. Poor prognosis was defined by: mortality, refractoriness, biological treatment, accumulated damage (MDI > 5) and/or the need for ≥ 3 hospitalizations. Good vs. poor prognosis groups (n = 28 vs. n = 32) were compared based on sociodemographic, clinical and laboratory data, using univariate and multivariate analysis.

Results: The predictors of poor prognosis identified were: less delay in diagnosis (p = 0.025), cardiac manifestations (p = 0.014), pulmonary manifestations (p = 0.023), respiratory symptoms (p = 0.047), interstitial lung disease (p = 0.012), respiratory function tests with a restrictive pattern (p = 0.031), decreased DLCO (p = 0.039), presence of other autoimmune diseases (p = 0.001), elevated total serum creatinine phosphokinase (p = 0.007), elevated C-reactive protein (p = 0.026), anemia (p = 0.022) and anti-Ro52 antibody (p $\leq$ 0.001). Concomitance with other autoimmune diseases (OR: 5.04; p = 0.023) and the presence of anti-Ro52 (OR: 176.04; p = 0.004) proved to be independent factors after multivariate analysis.

Discussion: The comparison used between groups of good vs. poor prognosis allowed to better assess what are the predictors of mortality and morbidity of this disease and support the presence of anti-Ro52 and other autoimmune diseases as poor prognostic factors.

Conclusion: The timely identification of these factors, particularly when associated, by stratifying the severity *ab initio*, should result in a more aggressive therapeutic strategy and greater vigilance, in order to modify the predictable unfavorable course of the disease.

Keywords: Myositis, Prognosis, Myositis/complications

Introdução

As miopatias inflamatórias idiopáticas ou miosites (MII) são um grupo heterogéneo de doenças raras que se caracterizam por fraqueza muscular, aumento dos níveis séricos da creatinina cinase (CK) e alterações eletromiográficas.¹ Apresentam frequentemente um envolvimento inflamatório sistémico, com afetação de múltiplos sistemas de órgãos, nomeadamente pulmonar, gastrointestinal e cardíaco. Nas últimas décadas, o diagnóstico precoce com regimes de tratamento adequados tem permitido minorar a grande morbilidade e a mortalidade associadas a estas doenças.^{2, 3}

O prognóstico destas patologias tem vindo a melhorar ao longo dos anos, contudo pelo menos um terço dos doentes desenvolvem manifestações graves da doença através do envolvimento muscular e extra-muscular. Dos doentes tratados, apenas 20 a 40% atingem a remissão e até 80% permanecem com algum grau de incapacidade funcional.^{4, 5} Existem alguns fatores que podem prever o prognóstico do paciente ou a atividade da doença e que se encontram descritos na literatura. Alguns dos fatores clássicos de mau prognóstico são o sexo masculino, a idade avançada ao diagnóstico, o atraso no início do tratamento, o envolvimento bulbar (com disfagia ou disfonia), o envolvimento cardíaco e o envolvimento pulmonar.^{3, 6-8} Sabe-se também que a deteção sérica de autoanticorpos associados a miosite ou específicos de miosite tem um papel importante no diagnóstico e predição de complicações clínicas.⁹ Porém, os estudos realizados no âmbito da determinação de fatores de prognóstico nas MII são francamente discrepantes entre si, como consequência da não padronização dos desenhos dos estudos no que diz respeito aos critérios de inclusão, de diagnóstico e ao tempo de *follow-up*.⁴ Acrescenta o facto de na sua maioria avaliarem apenas a mortalidade e não a morbilidade dos doentes. A sistematização desta informação permitirá a criação de um esquema de seriação dos doentes, que possibilitará, logo no início do tratamento, o escalonamento da gravidade patológica dos doentes e a elaboração de uma estratégia terapêutica individualizada e atempada, com base na evolução mais provável.

O presente estudo visa a determinação de fatores e características à data de diagnóstico que predigam o prognóstico a longo prazo dos doentes com MII, não apenas com base na mortalidade, mas também na morbilidade induzida pela doença, aplicando uma definição clínica de mau prognóstico.

Material e Métodos

Este estudo longitudinal retrospectivo foi realizado no Centro Hospitalar Universitário do Porto e aprovado pela Comissão de Ética institucional, com acesso à informação registada nos processos clínicos eletrónicos dos doentes.

Critérios de Inclusão:

Analizamos os registos clínicos de 107 doentes diagnosticados com miosite entre 1980 e 2020 no Centro Hospitalar Universitário do Porto com seguimento em consulta de Doentes Autoimunes da Unidade de Imunologia Clínica. Destes doentes, foram incluídos no estudo aqueles que cumpriam com os critérios de diagnóstico de dermatomiosite (DM), polimiosite (PM) e dermatomiosite amiopática (DMAm) criados em 2017 pela European League Against Rheumatism (EULAR) e pela American College of Rheumatology (ACR), juntamente com os doentes diagnosticados com síndrome anti-sintetase (SAS; manifestações clínicas típicas de miosite e anticorpos anti-aminoacil tRNA sintetase positivos).¹⁰⁻¹²

Exluímos da análise os doentes que apresentavam os seguintes critérios: diagnóstico de neoplasia no intervalo de 3 anos antes ou 3 anos após o diagnóstico de MII (n=14); sem tempo mínimo de *follow-up* de 3 anos (n=17); ausência de registos clínicos informativos (n=6); doentes com erro no diagnóstico inicial (n=1) ou diagnóstico de outras MII, nomeadamente doentes com dermatomiosite juvenil (DMJ; n=6) e miosite de corpos de inclusão (MCI; n=3). A ausência de doentes com miopatia necrotizante imuno-mediada no estudo deve-se ao facto de nenhum destes doentes cumprir os requisitos de admissão no estudo. Assim sendo, foram incluídos no nosso estudo, para análise estatística, um total de 60 doentes.

Os doentes foram divididos em dois grupos, com base nos registos clínicos de seguimento: um grupo de bom e outro grupo de mau prognóstico. O grupo de mau prognóstico incluiu os doentes que preenchiam um ou mais dos seguintes critérios: mortalidade diretamente relacionada com a doença e/ou o seu tratamento; refratariedade ao tratamento, definida por uma resposta inadequada a pelo menos dois fármacos imunossupressores/imunomoduladores em máxima dose por um período mínimo de 3 meses, em administração sequencial ou concomitante¹³; a necessidade de tratamento biológico; a presença de um elevado dano acumulado, com um *score* “Myositis Damage Index” (MDI) > a 5¹⁴; a necessidade de 3 ou mais internamentos por *flares* ou complicações da MII.

Colheita de dados:

Foram retiradas dos registos clínicos as informações referentes ao perfil sociodemográfico; análises laboratoriais iniciais e perfil de anticorpos; manifestações iniciais de envolvimento músculo-esquelético e envolvimento sistémico, nomeadamente pulmonares (i), cardíacas (ii) e cutâneas (iii); tratamento realizado; comorbilidades associadas e presença de outras doenças autoimunes.

O envolvimento sistémico foi avaliado à data de diagnóstico e definido pela presença de critérios clínicos ou laboratoriais. Nas análises laboratoriais registamos os marcadores inflamatórios: número de vezes o limite superior do normal da velocidade de sedimentação (VS) e/ou da proteína C reativa (PCR); e marcadores de envolvimento cardíaco: número de vezes o limite superior do normal da CK-MB e/ou presença de troponina T. Os anticorpos analisados foram os seguintes: anti-Jo-1, anti-Mi-2, anti-SRP, anti-PL-7, anti-PL-12, anti-OJ, anti-MDA-5, anti-NXP-2, anti-TIF-1gama – anticorpos específicos de miosite; e anti-U1-RNP, anti-SSA, anti-Ro52, anti-SSB, anti-ACL, anti-Centrómero, anti-Ku, anti-PM-Scl10, anti-Scl70 – anticorpos associados a miosite. A manifestação pulmonar (i) foi definida pela presença de um ou mais dos seguintes critérios: sintomas respiratórios, hipoxia ou insuficiência respiratória na gasimetria, doença intersticial pulmonar, doença pulmonar fibrosante, provas de função respiratória com síndrome restritivo, capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLCO) diminuída ou hipertensão pulmonar. A doença intersticial pulmonar definiu-se pela presença na radiografia com um padrão interstício-alveolar difuso ou localizado ou com condensação, e/ou pela presença de opacidades em vidro despolido na TAC (padrão inflamatório) e/ou por um lavado bronco-alveolar com predomínio de linfócitos ou de macrófagos. Doença pulmonar fibrosante foi definida pela existência de um padrão reticular na TAC e/ou pelo predomínio de eosinófilos ou neutrófilos no lavado bronco-alveolar. A manifestação cardíaca (ii) foi definida pela presença de um ou mais dos seguintes critérios: sintomas cardíacos, alterações elétricas registadas na eletrocardiograma ou alterações estruturais visualizadas no ecocardiograma. O envolvimento cutâneo (iii) foi definido pela presença de um ou mais dos seguintes achados do exame físico: nódulos de *Gotttron*, eritema heliotrópico, edema na região periorbital, eritema macular no tórax em forma de “V” ou lesões em mãos de mecânico.¹⁵

Doentes com outras doenças autoimunes foram aqueles cujo diagnóstico de MII era concomitante com o diagnóstico de lúpus eritematoso sistémico (LES), doença mista do tecido conjuntivo (DMTC)¹⁶, esclerose sistémica (Scl), síndrome de Sjögren (SSj) e/ou artrite reumatóide (AR), de acordo com as respetivas classificações da ACR/EULAR.¹⁷⁻²⁰

Follow up:

O período de *follow-up* compreende o intervalo de tempo desde a data de diagnóstico até à data da morte, data de perda para *follow-up* ou data de colheita dos dados para o presente estudo (31 de novembro de 2020).

Análise estatística:

As variáveis qualitativas foram apresentadas sob a forma de frequência absoluta e relativa. As variáveis quantitativas com distribuição não-normal foram apresentadas como mediana e amplitude interquartil. Os testes não-paramétricos de Mann-Whitney U e Kruskal-Wallis foram utilizados para comparação de variáveis contínuas entre dois grupos com duas ou mais que duas amostras independentes, respetivamente. A comparação de variáveis categóricas entre dois ou mais grupos foi realizada com o teste Qui-quadrado. No caso em que >20% das células apresentaram uma contagem esperada <5, foi executado o teste exato de Fisher.

A análise univariada e multivariada foi realizada por meio de regressão logística, esta última dada a possibilidade de associações confundidoras entre as variáveis estatisticamente significativas, com um intervalo de confiança de 95%.

Foi utilizado um nível de significância de 0,05 em todas as análises. Recorreu-se ao Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) ® versão. 26.0 para realização da análise estatística.

Resultados

As características clínicas e demográficas da coorte de doentes ao diagnóstico encontram-se descritas na tabela 1. No que concerne à distribuição por subgrupos de miopatias inflamatórias idiopáticas, esta foi a seguinte: dermatomiosite (51,7%), polimiosite (25%), síndrome anti-sintetase (15%) e dermatomiosite amiopática (8,3%). Obtivemos um rácio feminino: masculino de cerca de 5:1. Todos os pacientes presentes no estudo eram de raça caucasiana. As alterações mais prevalentes ao diagnóstico foram a fraqueza muscular (88,3%), a presença de marcadores inflamatórios elevados (81,8%) e a presença de manifestações cutâneas (73,3%), sendo que a fraqueza muscular estava presente em todos os doentes com SAS. Os marcadores inflamatórios encontravam-se aumentados em 45 doentes, 25 dos quais apresentavam dermatomiosite. Registamos uma mediana de atraso de 5 meses (IQR:8) no diagnóstico de MII após a instalação de sintomas.

Na tabela 2 temos a descrição do grupo de mau prognóstico. Neste grupo, 30 doentes apresentavam fraqueza muscular. Cerca de 70% dos doentes com mau prognóstico tinham anti-Ro52 positivo. Ainda neste grupo, de notar que a doença intersticial pulmonar estava presente em metade dos doentes ao diagnóstico e a insuficiência respiratória em 16,1% dos doentes, sendo que as alterações inflamatórias eram visíveis por radiografia em apenas 25% dos casos. A TAC de tórax aumenta a sensibilidade deste envolvimento *ab initio* com imagem sugestiva em 40% dos doentes, aliada às provas de função respiratória que estão alteradas na maioria dos doentes, em particular, a redução da DLCO em quase metade destes.

A análise comparativa entre os grupos de doentes com bom e mau prognóstico encontra-se discriminada na tabela 3. A distribuição dos doentes pelos grupos de bom e mau prognóstico deu-se de forma homogénea (n=28 vs. n=32 doentes). A mediana de idades ao diagnóstico foi 48 anos nos doentes com bom prognóstico e 45 anos nos doentes com mau prognóstico. Metade dos doentes com mau prognóstico tinham dermatomiosite. De notar que 20 doentes com mau prognóstico tinham outras doenças autoimunes concomitantes e 12 tinham manifestações cardíacas (vs. n=3 no grupo de bom prognóstico). Os seguintes parâmetros foram identificados como potenciais preditores de mau prognóstico à data de diagnóstico: um menor atraso no diagnóstico [bom prognóstico (BP): 7,5 anos, IQR:12 vs. mau prognóstico (MP): 4 anos, IQR: 4; p=0,025], a presença de manifestações cardíacas (BP: 3 doentes vs. MP: 12 doentes; p=0,014), a presença de outras doenças autoimunes (BP: 6 doentes vs. MP: 20 doentes; p=0,001), valores de CK total elevado (BP: 2,25>1x LSN, IQR:9,25 vs. MP: 13,05 >1x LSN, IQR:38,58; p=0,007), PCR elevada

(BP: sem elevação acima do LSN, IQR:0,75 vs. MP:1,8 >1x LSN, IQR:8 p=0,026), anemia (BP: 7 doentes vs. MP:13 doentes; p=0,022) e anticorpos anti-Ro52 presentes (BP: 3 doentes vs. MP: 17 doentes; p<0,001). A presença de manifestações pulmonares ao diagnóstico demonstrou ser um fator de mau prognóstico no nosso estudo (BP: 12 doentes vs. MP:23 doentes; p=0,023). Estas manifestações incluíam uma série de fatores, dos quais alguns demonstraram ter, de forma isolada, impacto no prognóstico, sendo eles a presença de sintomas respiratórios (BP: 7 doentes vs. MP: 16 doentes; p=0,047), a diminuição da DLCO (BP: 6 doentes vs. MP: 20 doentes; p=0,039), a presença de DIP (BP: 6 doentes vs. MP: 17 doentes; p=0,012) e a presença de provas de função respiratória com padrão restritivo (BP: 3 doentes vs. MP: 11 doentes; p=0,031).

No grupo de mau prognóstico (n=32) a mediana de *follow-up* foi substancialmente menor quando comparada com os de bom prognóstico (10 anos vs. 15 anos), contudo essa diferença não se revelou estatisticamente significativa. A presença de anticorpos específicos ou presença de um maior número de anticorpos associados não se revelou estatisticamente significativa no grupo de mau prognóstico.

A análise de regressão logística multivariada presente na tabela 4 foi realizada com base em dois grupos de dados (grupo 1: CK sérica, Anti-Ro52 e PCR; grupo 2: atraso no diagnóstico, manifestações cardíacas, manifestações pulmonares e outras DAI). Os fatores independentes de mau prognóstico ao diagnóstico identificados após a análise multivariada do primeiro grupo foi a presença de anti-Ro52 positivo (OR: 176,04; IC 95% 5,411 – 5727,211); o segundo grupo destacou a concomitância com outras doenças autoimunes (OR: 5,04; IC 95% 1,498 - 16,956).

A par do trabalho de investigação, os autores realizaram uma revisão bibliográfica sumária da informação publicada sobre fatores de mau prognóstico nas MII, que teve por base os artigos de descrição de coorte publicados na plataforma *Pubmed* (tabela 5). Damos relevo aos artigos mais recentes, que incidiam na descrição de coortes com um número significativo de participantes (mínimo de 50 doentes), excluindo metanálises, e usando palavras-chave como “*myosites*”, “*drug resistance*”, “*mortality*”, “*myositis/complications*”, “*prognosis*” e “*symptoms*”. A maioria dos estudos relata fatores de prognóstico que influenciam a mortalidade. Esta revisão resultou numa lista de 11 estudos clínicos.

Discussão

Este estudo retrospectivo visou a comparação de fatores presentes ao diagnóstico de 60 doentes com doença muscular inflamatória idiopática que, após um *follow-up* mínimo de 3 anos, foram categorizados com bom ou mau prognóstico, tendo por base uma definição clínica. Esta coorte de doentes segue uma distribuição clínica e epidemiológica semelhante à de outras séries descritas na literatura.^{4, 6, 8, 21} Obtivemos uma percentagem de mulheres (83,3%) que diverge com a percentagem de outras séries (64,5%-74,3%).^{4, 21-25}

A razão pela qual a presença de neoplasia foi critério de exclusão no nosso estudo deve-se ao facto de, na maioria das séries de doentes com MII, estar demonstrada uma forte correlação entre malignidade e mortalidade, principalmente no primeiro ano após o diagnóstico da miosite,²⁶⁻³⁰ o que conduz a uma elevada variabilidade nas taxas de sobrevivência, consoante os critérios de inclusão. Uma vez que o prognóstico e a esperança de vida destes doentes são fortemente determinados pela malignidade e não pela MII, advoga-se exclusão destes doentes dos estudos.^{21, 31} A maioria dos estudos publicados na área estabelece os fatores de mau prognóstico através de curvas de sobrevivência por anos de *follow-up*.^{8, 21, 31, 32} O nosso estudo difere destes, no sentido em que não avalia o mau prognóstico com base apenas na mortalidade, incluindo neste conceito os doentes com elevada afetação da sua qualidade de vida e alta morbilidade (maior número de internamentos, maior dano acumulado, refratariedade e necessidade de tratamento biológico).

O nosso estudo foi incapaz de identificar alguns fatores de risco extensamente validados na literatura, nomeadamente a idade de apresentação, o sexo masculino, a presença de manifestações cutâneas e o aumento da velocidade de sedimentação.

O nosso estudo não reportou diferenças de prognóstico entre os subtipos clínicos de MII considerados. Em alguns estudos, a dermatomiosite encontra-se associada a vários tipos de malignidades e a menor taxa de sobrevivência,^{30, 33} sendo que nos estudos em que foram incluídos os doentes com diagnóstico de cancro, os pacientes com dermatomiosite apresentaram um pior prognóstico.³¹ No que diz respeito ao subgrupo de miosite de *overlap*, este não entra na classificação de Lundberg et. al,¹¹ sendo definido clinicamente pela presença de outras doenças autoimunes num doente com MII. A associação entre miosite de *overlap* e mau prognóstico tem ainda pouca evidência na literatura, dada a heterogeneidade das séries e os baixos números de participantes. Num estudo de Carmen Torres et. al, (107 pacientes, dos quais 15 apresentavam miosite de *overlap*), a sobrevivência a cinco anos no grupo miosite de *overlap* foi baixa, com uma média de sobrevivência de 17 anos (IC: 17-23), apenas superada pela miosite associada a cancro,

com uma sobrevivência média de 9 anos (IC: 5-13), sem que tenha sido detetada uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos.²¹ Um estudo com 24 pacientes diagnosticados com esclerose sistémica demonstrou que aqueles que tinham concomitantemente o diagnóstico de MII apresentavam um pior prognóstico, com um HR de 2,34 (IC: 95%, 1,09-5,02) para esclerose sistémica associada a MII comparada com esclerose sistémica isoladamente.³⁴ No estudo de Nuño-Nuño et. al, a miosite de *overlap* apresentou um maior risco de mortalidade, com HR: 12.⁴ Por fim, no estudo de Danieli et al. de 2014, o subtipo clínico com pior prognóstico foi a miosite de *overlap*, que se apresentou com uma sobrevivência a 5 anos significativamente menor (63-67%) e uma mediana de sobrevivência de apenas 50 meses.³⁵ O nosso estudo vai ao encontro destes dados publicados, dado que demonstrou que a concomitância com outras doenças autoimunes é um fator independente na evolução para mau prognóstico, com OR: 5,04, com particular destaque em termos de significância para a sobreposição das miopatias com o Síndrome de *Sjögren* e a Esclerose Sistémica.

A análise de anticorpos é uma ferramenta importante de diagnóstico, uma vez que ajuda à identificação de subgrupos de MII, prediz a evolução da doença e pode influenciar a escolha terapêutica.³⁶ O anti-Ro52 é o marcador serológico mais comum nos pacientes com MII.³⁷ A sua presença está associada a um fenótipo mais grave da síndrome anti-sintetase,³⁸ com uma baixa resposta ao tratamento imunossupressor.³⁹ No estudo de L. Li et al., a prevalência de anti-Ro52 foi significativamente maior em pacientes com DM/PM com DIP do que nos pacientes com DM/PM sem DIP (60,72% vs. 26,09%, $p < 0,001$). A co-existência de anti-Jo1 e anti-Ro52 é comum, sendo que a presença de ambos associa-se a um fenótipo mais severo da doença, com maior risco de cancro e maior mortalidade.³⁸ Porém, a presença de anti-Jo1 isolada não causa impacto na sobrevivência.⁴⁰ No estudo de Shu et al., a presença de anti-SSA revelou-se como um fator de bom prognóstico, presente no grupo de sobreviventes ($p = 0,048$), mas sem confirmação na análise multivariada.³² A nossa análise demonstrou que a presença de anticorpos anti-Ro52 é um fator independente para aquisição de mau prognóstico (OR: 176,04; $p = 0,004$).

Não obstante o debate vigente sobre o valor de CK sérica como fator de prognóstico, é atualmente consensual que este não apresenta um valor de prognóstico valorizável.^{41, 42} Alguns estudos advogam que um nível de CK sérica baixo ao diagnóstico é indicativo de malignidade, e portanto, de mau prognóstico.^{43, 44} Os estudos de Yamasaki, et al. e Woo et. al demonstraram que doentes com MII e DIP, com níveis baixos de CK sérico, apresentavam uma maior mortalidade.^{45,29} Pelo contrário, no nosso estudo, a CK sérica apresentou-se tendencialmente elevada ($p = 0,055$) nos doentes com mau prognóstico, não sendo esta diferença significativa na análise multivariada. Ou seja, dado que os doentes com malignidade foram excluídos do estudo, níveis altos de CK na

ausência de malignidade predizem um mau prognóstico para o doente. Sabe-se também que o aumento dos níveis de CK está relacionado com uma maior atividade da doença, a manifestações mais graves *ab initio* e a um curso de doença rapidamente progressivo.² Isto conduz à procura atempada dos cuidados de saúde por parte dos doentes durante o *flare* da doença, altura em que é realizado o diagnóstico.

Esta procura atempada de cuidados de saúde nos casos de doença mais grave pode justificar, de igual forma, o menor atraso de diagnóstico nos doentes com pior prognóstico (4 meses, IQR:4 vs. 7,5 meses, IQR:12; $p=0,025$) reportado no nosso estudo.

No que concerne à doença intersticial pulmonar, esta é reconhecida como um fator de mau prognóstico e de elevada morbilidade da doença.^{6, 31, 45, 46} A definição de envolvimento pulmonar varia consoante os estudos. Ela ocorre em 5-65% dos doentes com PM e DM.^{47, 48} No que diz respeito à sobrevivência, no estudo de Yu, et. al com 192 pacientes com DM e PM, a mortalidade foi significativamente maior nos doentes com DIP do que naqueles sem DIP (HR: 1,98, 95%, IC 1,11-3,51; $p = 0,0182$).²⁵ No presente estudo, a DIP foi observada em 23 doentes, dos quais 6 (21,4%) tinham bom prognóstico, e 17 (53,1%) apresentavam mau prognóstico ($p=0,012$), não tendo sido demonstrada a sua significância como fator independente, provavelmente pela dimensão reduzida da amostra. Ademais, constatamos que os doentes com diminuição da DLCO têm pior prognóstico, reforçando as conclusões do estudo de Dobloug et. al.⁴⁹ Doentes com provas de função respiratória com padrão restritivo desenvolviam um pior prognóstico ($p=0,031$), assim como os doentes que à data de diagnóstico se apresentavam com sintomas respiratórios ($p=0,047$). Estes últimos dados não se encontram ainda descritos, e como tal, seria interessante a condução de novos estudos com um maior número de participantes, de forma a estudar este possível fator de prognóstico.

Tal como na CK sérica, também a elevação da VS se encontra associada a uma maior probabilidade de desenvolver malignidade.^{50, 51} O nosso estudo reportou a elevação da PCR ($p=0,026$) como indicador de mau prognóstico na análise univariada. A exclusão do cancro como fator confundidor, entre outras causas, pode estar na génese deste resultado.

A presença de manifestações cardíacas é a principal causa de morte nos pacientes com MII,⁵² sendo um fator de mau prognóstico amplamente descrito na literatura.^{7, 21, 31} No presente estudo, foi encontrada uma associação entre manifestações cardíacas e mau prognóstico ($p=0,014$) não confirmada na análise multivariada, talvez porque o envolvimento cardíaco é muitas vezes subclínico e não conduz a afetação do estado geral do doente, não contribuindo substancialmente para a morbilidade da doença.

Este estudo apresentou algumas limitações, algumas delas inerentes ao facto de se tratar de um estudo retrospectivo conduzido num único centro, em que toda a informação clínica dos doentes foi colhida com base nos registos médicos, com falha de alguma informação e períodos de *follow-up* discrepantes. Trata-se uma patologia bastante rara, sendo difícil chegar a conclusões sólidas com um número baixo de participantes. Este facto levou a que na análise estatística não fosse possível a inclusão de todos os preditores de mau prognóstico numa única regressão logística. Para além disso, alguns doentes tiveram o seu diagnóstico da doença numa altura em a maioria dos autoanticorpos específicos não estavam identificados ou o acesso aos métodos da sua determinação era limitado e, portanto, não foi possível fazer a sua avaliação ao diagnóstico. Por fim, a construção de um paralelismo entre o nosso estudo e a literatura vigente não é linear, uma vez que aplicamos um algoritmo de mau prognóstico abrangente, que não se cinge apenas à taxa de mortalidade e que nunca havia sido aplicado. Este último fator, aliado ao baixo número de participantes, podem ser a razão pela qual muitos dos fatores consistentemente descritos na literatura como geradores de mau prognóstico não foram confirmados pela nossa análise.

Conclusão

Em suma, este estudo para além de corroborar a associação entre o anticorpo anti-Ro52 e a presença de outras doenças autoimunes com um mau prognóstico nas MII, reformula a interpretação do valor de CK sérico e acrescenta à lista de preditores as provas de função respiratória com padrão restritivo. O estudo abre portas para que a avaliação do prognóstico destes doentes seja feita não apenas com base na mortalidade, mas também na morbilidade que a doença acarreta. A magnitude, comprovada por este estudo, em termos de mau prognóstico, da presença do anticorpo Ro52 é só por si significativa para confirmar este como um dos fatores independentes de maior impacto no prognóstico destes doentes, elevando este facto como uma das principais implicações na estratégia terapêutica dos doentes com MII desde o diagnóstico, em particular nos que têm envolvimento pulmonar e/ou concomitância de outras DAI. Um limiar mais baixo para uma estratégia terapêutica mais agressiva em termos de imunossupressão e um *follow-up* mais apertado nestes doentes é justificado e recomendável. A identificação atempada de fatores de mau prognóstico permitirá uma estratificação da gravidade *ab initio* dos doentes, com delineação de uma estratégia terapêutica individualizada que tem por base a evolução clínica mais provável, o que permitirá diminuir o risco de progressão e evolução da doença, com limitação funcional estabelecida.

Referências

1. Milone M. Diagnosis and Management of Immune-Mediated Myopathies. *Mayo Clin Proc.* 2017;92:826-37.
2. Sultan SM, Ioannou Y, Moss K, Isenberg DA. Outcome in patients with idiopathic inflammatory myositis: morbidity and mortality. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41:22-6.
3. Love LA, Leff RL, Fraser DD, Targoff IN, Dalakas M, Plotz PH, et al. A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis-specific autoantibodies define useful homogeneous patient groups. *Medicine (Baltimore)*. 1991;70:360-74.
4. Nuño-Nuño L, Joven BE, Carreira PE, Maldonado-Romero V, Larena-Grijalba C, Cubas IL, et al. Mortality and prognostic factors in idiopathic inflammatory myositis: a retrospective analysis of a large multicenter cohort of Spain. *Rheumatol Int.* 2017;37:1853-61.
5. Marie I. Morbidity and mortality in adult polymyositis and dermatomyositis. *Curr Rheumatol Rep.* 2012;14:275-85.
6. Benbassat J, Gefel D, Larholt K, Sukenik S, Morgenstern V, Zlotnick A. Prognostic factors in polymyositis/dermatomyositis. A computer-assisted analysis of ninety-two cases. *Arthritis Rheum.* 1985;28:249-55.
7. Hochberg MC. Epidemiology of polymyositis/dermatomyositis. *Mt Sinai J Med.* 1988;55:447-52.
8. Maugars YM, Berthelot JM, Abbas AA, Mussini JM, Nguyen JM, Prost AM. Long-term prognosis of 69 patients with dermatomyositis or polymyositis. *Clin Exp Rheumatol.* 1996;14:263-74.
9. Li L, Wang H, Wang Q, Wu C, Liu C, Zhang Y, et al. Myositis-specific autoantibodies in dermatomyositis/polymyositis with interstitial lung disease. *J Neurol Sci.* 2019;397:123-8.
10. Connors GR, Christopher-Stine L, Oddis CV, Danoff SK. Interstitial lung disease associated with the idiopathic inflammatory myopathies: what progress has been made in the past 35 years? *Chest.* 2010;138:1464-74.
11. Lundberg IE, Tjärnlund A, Bottai M, Werth VP, Pilkington C, Visser M, et al. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1955-64.
12. Witt LJ, Curran JJ, Strek ME. The Diagnosis and Treatment of Antisynthetase Syndrome. *Clinical pulmonary medicine.* 2016;23:218-26.
13. de Souza FHC, Miossi R, de Moraes JCB, Bonfá E, Shinjo SK. Favorable rituximab response in patients with refractory idiopathic inflammatory myopathies. *Adv Rheumatol.* 2018;58:31.
14. Rider LG, Lachenbruch PA, Monroe JB, Ravelli A, Cabalar I, Feldman BM, et al. Damage extent and predictors in adult and juvenile dermatomyositis and polymyositis as determined with the myositis damage index. 2009;60:3425-35.
15. Lundberg IE, Miller FW, Tjärnlund A, Bottai M. Diagnosis and classification of idiopathic inflammatory myopathies. *J Intern Med.* 2016;280:39-51.
16. Bennett RJKsToR. Mixed connective tissue disease and other overlap syndromes. 2001.
17. Van Den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. 2013;65:2737-47.
18. AJ ADNTSJAR. JFunovits J. Felson D. Bingham C. Birnbaum N. Burmester GR. "et al". 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria. 2010;62:2569-81.

19. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. 2019;71:1400-12.
20. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: a consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. 2017;76:9-16.
21. Torres C, Belmonte R, Carmona L, Gómez-Reino FJ, Galindo M, Ramos B, et al. Survival, mortality and causes of death in inflammatory myopathies. *Autoimmunity*. 2006;39:205-15.
22. Ishizuka M, Watanabe R, Ishii T, Machiyama T, Akita K, Fujita Y, et al. Long-term follow-up of 124 patients with polymyositis and dermatomyositis: Statistical analysis of prognostic factors. *Mod Rheumatol*. 2016;26:115-20.
23. Taborda AL, Azevedo P, Isenberg DA. Retrospective analysis of the outcome of patients with idiopathic inflammatory myopathy: a long-term follow-up study. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32:188-93.
24. Cobo-Ibáñez T, López-Longo FJ, Joven B, Carreira PE, Muñoz-Fernández S, Maldonado-Romero V, et al. Long-term pulmonary outcomes and mortality in idiopathic inflammatory myopathies associated with interstitial lung disease. *Clin Rheumatol*. 2019;38:803-15.
25. Yu KH, Wu YJ, Kuo CF, See LC, Shen YM, Chang HC, et al. Survival analysis of patients with dermatomyositis and polymyositis: analysis of 192 Chinese cases. *Clin Rheumatol*. 2011;30:1595-601.
26. Qiang JK, Kim WB, Baibergenova A, Alhusayen R. Risk of Malignancy in Dermatomyositis and Polymyositis. *J Cutan Med Surg*. 2017;21:131-6.
27. Yang Z, Lin F, Qin B, Liang Y, Zhong R. Polymyositis/dermatomyositis and malignancy risk: a metaanalysis study. *J Rheumatol*. 2015;42:282-91.
28. Kuo CF, See LC, Yu KH, Chou IJ, Chang HC, Chiou MJ, et al. Incidence, cancer risk and mortality of dermatomyositis and polymyositis in Taiwan: a nationwide population study. *Br J Dermatol*. 2011;165:1273-9.
29. Woo JH, Kim YJ, Kim JJ, Choi CB, Sung YK, Kim TH, et al. Mortality factors in idiopathic inflammatory myopathy: focusing on malignancy and interstitial lung disease. *Mod Rheumatol*. 2013;23:503-8.
30. Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, Pukkala E, Mellemkjaer L, Airio A, et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *Lancet*. 2001;357:96-100.
31. Dankó K, Ponyi A, Constantin T, Borgulya G, Szegedi G. Long-term survival of patients with idiopathic inflammatory myopathies according to clinical features: a longitudinal study of 162 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2004;83:35-42.
32. Shu XM, Lu X, Xie Y, Wang GC. Clinical characteristics and favorable long-term outcomes for patients with idiopathic inflammatory myopathies: a retrospective single center study in China. *BMC Neurol*. 2011;11:143.
33. Galindo-Feria AS, Rojas-Serrano J, Hinojosa-Azaola A. Clinical and Prognostic Factors Associated With Survival in Mexican Patients With Idiopathic Inflammatory Myopathies. 2016;22:51-6.
34. Bhansing KJ, van Riel PL, van Engelen BG, Fransen J, Vonk MC. Patients with Systemic Sclerosis/polymyositis Overlap Have a Worse Survival Rate Than Patients Without It. *J Rheumatol*. 2016;43:1838-43.
35. Danieli MG, Gambini S, Pettinari L, Logullo F, Veronesi G, Gabrielli A. Impact of treatment on survival in polymyositis and dermatomyositis. A single-centre long-term follow-up study. *Autoimmun Rev*. 2014;13:1048-54.

36. Merlo G, Clapasson A, Cozzani E, Sanna L, Pesce G, Bagnasco M, et al. Specific autoantibodies in dermatomyositis: a helpful tool to classify different clinical subsets. *Arch Dermatol Res.* 2017;309:87-95.
37. Dugar M, Cox S, Limaye V, Gordon TP, Roberts-Thomson PJ. Diagnostic utility of anti-Ro52 detection in systemic autoimmunity. *Postgrad Med J.* 2010;86:79-82.
38. Marie I, Hatron PY, Dominique S, Cherin P, Mouthon L, Menard JF, et al. Short-term and long-term outcome of anti-Jo1-positive patients with anti-Ro52 antibody. *Semin Arthritis Rheum.* 2012;41:890-9.
39. Bauhammer J, Blank N, Max R, Lorenz HM, Wagner U, Krause D, et al. Rituximab in the Treatment of Jo1 Antibody-associated Antisynthetase Syndrome: Anti-Ro52 Positivity as a Marker for Severity and Treatment Response. *J Rheumatol.* 2016;43:1566-74.
40. Douglas WW, Tazelaar HD, Hartman TE, Hartman RP, Decker PA, Schroeder DR, et al. Polymyositis-dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:1182-5.
41. Airio A, Kautiainen H, Hakala M. Prognosis and mortality of polymyositis and dermatomyositis patients. *Clin Rheumatol.* 2006;25:234-9.
42. Chen YJ, Wu CY, Shen JL. Predicting factors of interstitial lung disease in dermatomyositis and polymyositis. *Acta Derm Venereol.* 2007;87:33-8.
43. Lakhanpal S, Bunch TW, Ilstrup DM, Melton LJ, 3rd. Polymyositis-dermatomyositis and malignant lesions: does an association exist? *Mayo Clin Proc.* 1986;61:645-53.
44. Lee SW, Jung SY, Park MC, Park YB, Lee SK. Malignancies in Korean patients with inflammatory myopathy. *Yonsei Med J.* 2006;47:519-23.
45. Yamasaki Y, Yamada H, Ohkubo M, Yamasaki M, Azuma K, Ogawa H, et al. Longterm survival and associated risk factors in patients with adult-onset idiopathic inflammatory myopathies and amyopathic dermatomyositis: experience in a single institute in Japan. *J Rheumatol.* 2011;38:1636-43.
46. Marie I, Hachulla E, Hatron PY, Hellot MF, Levesque H, Devulder B, et al. Polymyositis and dermatomyositis: short term and longterm outcome, and predictive factors of prognosis. *J Rheumatol.* 2001;28:2230-7.
47. Shappley C, Paik JJ, Saketkoo LA. Myositis-Related Interstitial Lung Diseases: Diagnostic Features, Treatment, and Complications. *Curr Treatm Opt Rheumatol.* 2019;5:56-83.
48. Fathi M, Lundberg IE. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol.* 2005;17:701-6.
49. Dobloug GC, Garen T, Brunborg C, Gran JT, Molberg Ø. Survival and cancer risk in an unselected and complete Norwegian idiopathic inflammatory myopathy cohort. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;45:301-8.
50. Lu X, Yang H, Shu X, Chen F, Zhang Y, Zhang S, et al. Factors predicting malignancy in patients with polymyositis and dermatomyositis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9:e94128.
51. Sparsa A, Liozon E, Herrmann F, Ly K, Lebrun V, Soria P, et al. Routine vs Extensive Malignancy Search for Adult Dermatomyositis and Polymyositis: A Study of 40 Patients. *Archives of Dermatology.* 2002;138:885-90.
52. Lundberg IE. The heart in dermatomyositis and polymyositis. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45 Suppl 4:iv18-21.
53. Schiopu E, Phillips K, MacDonald PM, Crofford LJ, Somers EC. Predictors of survival in a cohort of patients with polymyositis and dermatomyositis: effect of corticosteroids, methotrexate and azathioprine. *Arthritis Res Ther.* 2012;14:R22.

Tabelas

Tabela 1 – Características demográficas e clínicas dos doentes com miopatias inflamatórias idiopáticas

	Total n=60	PM n=15 (25%)	DM n=31 (51,7%)	DMAm n=5 (8,3%)	SAS n=9 (15%)
Sexo feminino, n (%)	50 (83,3)	12 (80)	27 (87,1)	4 (80)	7 (77,8)
Idade, mediana (IQR)	48 (22)	48 (21)	46 (25)	44 (40)	49,5 (24)
Atraso diagnóstico, mediana (IQR)	5 (8)	4 (11)	5 (7)	8 (26)	3,5 (19)
Fraqueza muscular, n (%)	53 (88,3)	14 (93,3)	29 (93,5)	1 (20)	9 (100)
Manifestações cutâneas, n (%)	44 (73,3)	2 (13,3)	31 (100)	5 (100)	6 (66,7)
Manifestações articulares, n (%)	28 (46,7)	8 (53,3)	11 (35,5)	3 (60)	6 (66,7)
Manifestações cardíacas, n (%)	15 (25,4)	3 (21,4)	10 (32,3)	0 (0)	2 (22,2)
Manifestações pulmonares, n (%)	35 (58,3)	6 (40)	19 (61,3)	2 (40)	8 (88,9)
Envolvimento bulbar, n (%)	35 (58,3)	7 (46,7)	21 (67,7)	2 (40)	5 (55,6)
Outras DAI, n (%)	26 (43,3)	7 (46,7)	13 (41,9)	2 (40)	4 (44,4)
CK, mediana (IQR)	4,55 (29)	25,5 (36)	3 (12,5)	1 (0,7)	34,9 (41,2)
Marcadores inflamatórios >1xN, n (%)	45 (81,8)	9 (64,3)	25 (86,2)	4 (80)	7 (100)
Anticorpos associados, n (%)	36 (60)	11 (73,7)	14 (45,2)	3 (60)	8 (88,9)
Anticorpos específicos, n (%)	26 (43,3)	5 (33,3)	11 (35,5)	1 (20)	9 (100)
Tratamento com biológicos, n (%)	8 (13,3)	1 (6,7)	4 (12,9)	0 (0,0)	3 (33,3)
Refratariedade, n (%)	8 (13,6)	1 (6,7)	4 (13,3)	0 (0,0)	3 (33,3)
Internamentos por doença, n (%)	28 (46,7)	6 (40,0)	13 (41,9)	3 (60,0)	6 (66,7)
Dano (MDI), mediana (IQR)	5 (6)	7 (7)	5 (10)	3 (6)	5 (4)
Comorbilidades, n*	124	27	69	10	18

*doentes podem apresentar 1 ou mais comorbilidades

CK – creatinina cinase sérica, **DAI** – doenças autoimunes, **DM** – dermatomiosite, **DMAm** – dermatomiosite amiopática, **IQR** - âmbito interquartil, **MDI** – “myositis damage index”, **PM** – polimiosite, **SAS** - síndrome anti-sintetase

Tabela 2 – Características do grupo de doentes com mau prognóstico (n=32)

		Mau Prognóstico n (%)
Sexo, n (%)	Feminino/Masculino	27/ 5 (84/16)
Apresentação, n (%)		
	Aguda ou Subaguda	21 (65,6)
	Crónica	11 (37,9)
Fraqueza muscular, n (%)		30 (93,8)
	Fraqueza proximal	30 (93,8)
	Fraqueza distal	2(6,3)
	Fraqueza assimétrica	2(6,3)
Manifestações cutâneas, n (%)		22 (68,8)
	Nódulos <i>Gotttron</i>	13 (40,6)
	Eritema heliotropo	13 (40,6)
	Mãos mecânico	6 (18,8)
Manifestações cardíacas, n (%)		12 (38,7)
	Marcadores (>5xN)	11 (64,7)
Manifestações pulmonares, n (%)		23 (71,9)
	Sintomas	16 (50)
	Insuficiência respiratória	5 (16,1)
	DIP	17 (53,1)
	Rx PID	8 (25,0)
	TAC inflamatório	13 (40,6)
	DIF	9 (28,1)
	PFR restritivo	11 (34,4)
	DLCO ↓	15 (46,9)
	HTP	4 (12,5)
Envolvimento bulbar, n (%)		19 (59,4)
Fenómeno <i>Raynaud</i> , n (%)		13 (40,6)
FR, n (%)		7 (28)
Anticorpos específicos, n (%)		15 (46,9)
	Anti-Jo1	7 (22,6)
Anticorpos associados, n (%)		22 (68,8)
	Anti-Ro52	17 (70,8)

DLCO - difusão pulmonar do monóxido de carbono, **DIP** – doença pulmonar intersticial, **FR** – fator reumatóide, **DIF** – doença intersticial fibrosante, **HTP** – hipertensão pulmonar, **PFR** – provas de função respiratória, **Rx PID**– radiografia com padrão interstício—alveolar difuso, **TAC** – tomografia computadorizada

Tabela 3 – Análise comparativa entre os grupos de doentes com bom e mau prognóstico

<i>Total de doentes (N)</i>	Bom Prognóstico n(%) n=28	Mau Prognóstico n(%) n=32	Valor de prova
Dados demográficos			
Sexo masculino, n (%)	5 (17,9)	5 (15,6)	1
Idade diagnóstico, mediana (IQR)	48 (25)	45 (22)	0,917
Atraso diagnóstico, mediana (IQR)	7,5 (12)	4 (4)	0,025
Follow-up, mediana (IQR)	15,3 (13,1)	9,75 (9,6)	0,093
Diagnóstico			
PM	6 (21,4)	9 (28,1)	0,365
DM	15 (53,6)	16 (50)	0,365
DMAm	4 (14,3)	1 (3,1)	0,365
SAS	3 (10,7)	6 (18,8)	0,365
Clínica			
Fraqueza muscular, n (%)	23 (82,1)	30 (93,8)	0,235
Manifestações cutâneas, n (%)	22 (78,6)	22 (68,8)	0,391
Manifestações articulares, n (%)	12 (42,9)	16 (50)	0,58
Manifestações cardíacas, n (%)	3 (10,7)	12 (38,7)	0,014
Manifestações pulmonares, n (%)	12 (42,9)	23 (71,9)	0,023
Sintomas respiratórios	7 (25)	16 (50)	0,047
DIP	6 (21,4)	17 (53,1)	0,012
Rx PID	2 (7,1)	8 (25,0)	0,088
PFR restritivo	3 (10,7)	11 (34,4)	0,031
DLCO ↓	6 (21,4)	15 (46,9)	0,039
Outras DAI, n (%)	6 (21,4)	20 (62,5)	0,001
Scl	1 (3,6)	6 (18,8)	0,109
LES	0	3 (9,4)	0,241
DMTC	1 (3,6)	1 (3,1)	1
SSj	2 (7,1)	8 (25,0)	0,088
AR	2 (7,1)	2 (6,3)	1
Alterações laboratoriais			
CK (xN), mediana (IQR)	2,25 (9,25)	13,05 (38,58)	0,007
Marcadores Cardíacos (>5xN), n (%)	5 (31,3)	11 (64,7)	0,055
VS (xN), mediana (IQR)	1,3 (1,45)	2,6 (3,5)	0,125
PCR (xN), mediana (IQR)	1 (0,75)	1,8 (8)	0,026
Anemia, n (%)	7 (35)	13 (72,2)	0,022
ANA, n (%)	24 (85,7)	24 (77,4)	0,414
Anticorpos específicos, n (%)	11 (39,3)	15 (46,9)	0,609
Anticorpos associados*, n (%)	21	51	-
Sem anticorpos (n=24)	14	10	
1 anticorpo (n=16)	8	8	
≥2 anticorpos (n=20)	6	14	0,169
Anti-Ro52	3 (14,3)	17 (70,8)	<0,001

* A maioria dos doentes apresenta ≥1 anticorpo associado

ANA – anticorpos anti-nucleares, **AR** – artrite reumatóide, **CK** – creatinina cinase sérica, **DAI** – doenças autoimunes, **DLCO** – difusão pulmonar do monóxido de carbono, **DM** – dermatomiosite, **DMAm** – dematomiosite amiopática, **DMTC** – doenças mistas do tecido conjuntivo, **DIP** – doença intersticial pulmonar, **IQR** – âmbito inter-quartil, **LES** – lúpus eritematoso sistêmico, **PCR** – proteína C reativa, **PFR** – provas de função respiratória, **PM** – polimiosite, **Rx PID** – radiografia com padrão interstício—alveolar difuso, **SAS** – síndrome anti-sintetase, **Scl** – esclerose sistêmica, **SSj** – síndrome *Sjögren*, **TAC** – tomografia computadorizada, **VS** – velocidade de sedimentação

Tabela 4 – Análise multivariada dos fatores de mau prognóstico

	OR	IC 95%	Valor de prova
CK*	1,11	0,1-1,24	0,055
Anti-Ro52*	176,04	5,41-5727,21	0,004
PCR*	1,06	0,9-1,25	0,46
Atraso diagnóstico†	1	0,98-1,02	0,947
Manifestações cardíacas†	3,55	0,73-17,15	0,116
Manifestações pulmonares†	2,03	0,56-7,31	0,279
Outras DAI†	4,29	1,23-14,96	0,023

* análise multivariada com os fatores CK, Anti-Ro52, PCR (grupo 1)

† - análise multivariada com os fatores atraso sintomas, manif cardíacas, manifestações pulmonares, outras DAI (grupo 2)

CK – creatinina cinase sérica, **DAI** – doenças autoimunes, **PCR** – proteína C reativa, **OR** - *Odds Ratio*, **IC** – intervalo de confiança

Tabela 5 – Preditores de mau prognóstico na literatura recente desde 2010

Primeiro Autor, Ano	Nº indivíduos	Subgrupo clínico	Fatores de mau prognóstico						
			Fatores demográficos			Fatores clínicos			
			Raça não caucasiana	Idade avançada	Sexo masculino	Subgrupo clínico	Pat. cardíaca	Pat. pulmonar	Fraq. muscular
Nuño-Nuño, 2017 ⁴	417	PM, DM, MAC, DMJ, MO		+		MAC, MO, DM		DIP	
Dobloug, 2015 ⁴⁹	326	DM, PM, MCI						↓ DLCO (PM, DM); ↓ CVF (DM)*	
Ishizuka, 2015 ²²	124	PM, DM, DMAm		+					
Woo, 2012 ²⁹	162	PM, DM, DMAm		+				RPDIP	
Yamasaki, 2011 ⁴⁵	197	PM, DM, DMAm, MAC, MO		+				DIP (DM)	
Galindo-Feria, 2016 ³³	333	PM, DM							+ (DM)
Danieli, 2014 ³⁵	91	PM, DM (MAC, MO)			+		+	DIP	
Taborda, 2014 ²³	90	PM, DM, DMJ, MO						+	
Schiopu, 2012 ⁵³	160	PM, DM	+	+					
Ming Shu, 2011 ³²	188	PM, DM, DMAm, MO, DMJ		+					
Yu, 2011 ²⁵	192	PM, DM, MAC, DMJ, MO						DIP	

Primeiro Autor, Ano	Nº indivíduos	Fatores de mau prognóstico								
		Fatores clínicos				Fatores analíticos				
		Úlceras dérmicas	Infeções severas	Artrite	Cancro	Trombocitopenia	Diabetes mellitus	CK sérica	Presença anticorpos	EMI
Nuño-Nuño, 2017 ⁴	417		+							+
Dobloug, 2015 ⁴⁹	326								anti-SSA (PM)	
Ishizuka, 2015 ²²	124									↑ ferritina
Woo, 2012 ²⁹	162				+			↓		
Yamasaki, 2011 ⁴⁵	197	+						↓ (DM)		
Galindo-Feria, 2016 ³³	333				+ (PM)	+ (DM)				
Danieli, 2014 ³⁵	91			+						
Taborda, 2014 ²³	90									
Schiopu, 2012 ⁵³	160									
Ming Shu, 2011 ³²	188				+					↑ IgA
Yu, 2011 ²⁵	192				+	+	+			

* valores da análise univariada

CK – creatinina cinase sérica, **CCT** – corticoterapia, **CVF** - capacidade vital forçada, **DLCO** - difusão pulmonar do monóxido de carbono, **DM** – dermatomiosite, **DMAm** – dematomiosite amiopática, **DMJ** – dermatomiosite juvenil, **DIP** – doença intersticial pulmonar, **DIPRP** – doença intersticial pulmonar rapidamente progressiva, **EMI** – elevação dos marcadores inflamatórios, **Fraq.** – fraqueza, **IS** – imunossuppressores, **IV** – intravenosa, **MAC** - miosite associada a cancro, **MCI** – miosite de corpos de inclusão, **MO** – miosite de *overlap*, **Pat.** – patologia, **PM** – polimiosite, **RC** – raça caucasiana, **VS** – velocidade de sedimentação

Exma. Sra. Carla Ferreira

Estudante do ICBAS

ASSUNTO: Trabalho Académico - MIM - “Análise de preditores de mau prognóstico em miopatias inflamatórias idiopáticas” – N/ REF.ª 2021.017(014-DEFI/014-CE)

O Conselho de Administração do CHUP autoriza a realização do estudo acima mencionado, a realizar na Unidade de Imunologia Clínica desta Instituição e tendo como Investigador Principal Carla Ferreira, estudante do ICBAS.

O estudo foi previamente analisado pela Comissão de Ética do CHUP|ICBAS, pelo Serviço de Investigação Clínica, pela Direção do Departamento de Ensino, Formação e Investigação do CHUP e pelo Presidente do Conselho de Administração, tendo obtido parecer favorável.

Cumprimentos,

CONSELHO DE ADMINISTRAÇÃO
17/2/2021
Dr. PAULO BARBOSA Dr.ª RITA MOREIRA
Presidente Vogal Executiva
Prof. Doutor JOSÉ BARROS Dr.ª RITA VELOSO
Diretor Clínico Vogal Executiva
Enf.º EDUARDO ALVES
Enfermeiro Diretor

* Em todas as eventuais comunicações posteriores sobre este estudo é indispensável indicar a nossa ref.ª.

APRECIÇÃO E PARECER PARA A REALIZAÇÃO DE **TRABALHO ACADÉMICO - MIM**

Título: "Análise de preditores de mau prognóstico em miopatias inflamatórias idiopáticas"		Ref.º: 2021.017(014-DEFI/014-CE)
		Investigador: Carla Ferreira Estudante do ICBAS

DIREÇÃO DE ENFERMAGEM: ☒ NÃO SE APLICA ☐ PARECER FAVORÁVEL ☐ PARECER NÃO FAVORÁVEL Data: _____	PRESIDENTE DO CONSELHO DE ADMINISTRAÇÃO: ☒ PARECER FAVORÁVEL ☐ PARECER NÃO FAVORÁVEL Data: 16 FEV. 2021 _____ Dr. PAULO BARBOSA Presidente do Conselho de Administração do CHUP
---	---

Deferido pelo RAI (Responsável pelo Acesso à Informação) a 09 de fevereiro de 2021.

PARECER FAVORÁVEL

16 FEV. 2021

Dr. SEVERO TORRES
Assessor do Presidente do Conselho de Administração

Em conformidade. Pode ser autorizado.

Prof.ª Doutora Luísa Lobato
Diretora do DEFI

Luísa Lobato
Diretora do DEFI

12/02/2021

PA



SNS SERVIÇO NACIONAL
DE SAÚDE

centro hospitalar
do Porto



COMISSÃO DE ÉTICA CHUP / ICBAS

APRECIÇÃO E VOTAÇÃO DO PARECER

Deliberação	Data: 3 2 2021	Órgão: Reunião Plenária
Título: "Análise de preditores de mau prognóstico em miopatias inflamatórias idiopáticas"		Ref.ª: 2021.017(014-DEFI/014-CE)
Protocolo/Versão: MIM	Promotor: o(a) próprio(a)	Investigador / Local: Carla Ferreira Serviço de UIC - CHUP

A Comissão de Ética CHUP / ICBAS, ao abrigo do disposto no Decreto-Lei n.º 80/2018, de 15 de Outubro, em reunião realizada nesta data, apreciou a fundamentação do relator sobre o pedido de parecer para a realização do **MIM** acima referenciado:

Ouvido o Relator, o processo foi votado pelos Membros da Comissão de Ética CHUP / ICBAS presentes:

Presidente: Prof. Doutor João Nuno Melo Beirão

Vice-Presidente: Dr.ª Paulina Aguiar

Dr. Aníbal Albuquerque, Prof.ª Doutora Carla Teixeira, Dr.ª ~~Cármen de Carvalho~~, Dr.ª ~~Fernanda Manuela Costa~~, Dr. Gonçalo Senra, Prof. Doutor José António Pinho, Prof.ª Doutora Margarida Araújo, Prof.ª Doutora Maria Strecht, Prof.ª ~~Doutora Paula Cristina Pereira~~

Resultado da votação:

PARECER FAVORÁVEL

A deliberação foi aprovada por unanimidade.

Pelo que se submete à consideração superior.

Data 3 | 2 | 2021

O Presidente da Comissão de Ética CHUP / ICBAS

Prof. Doutor João Nuno Melo Beirão

Imp.10/2019