

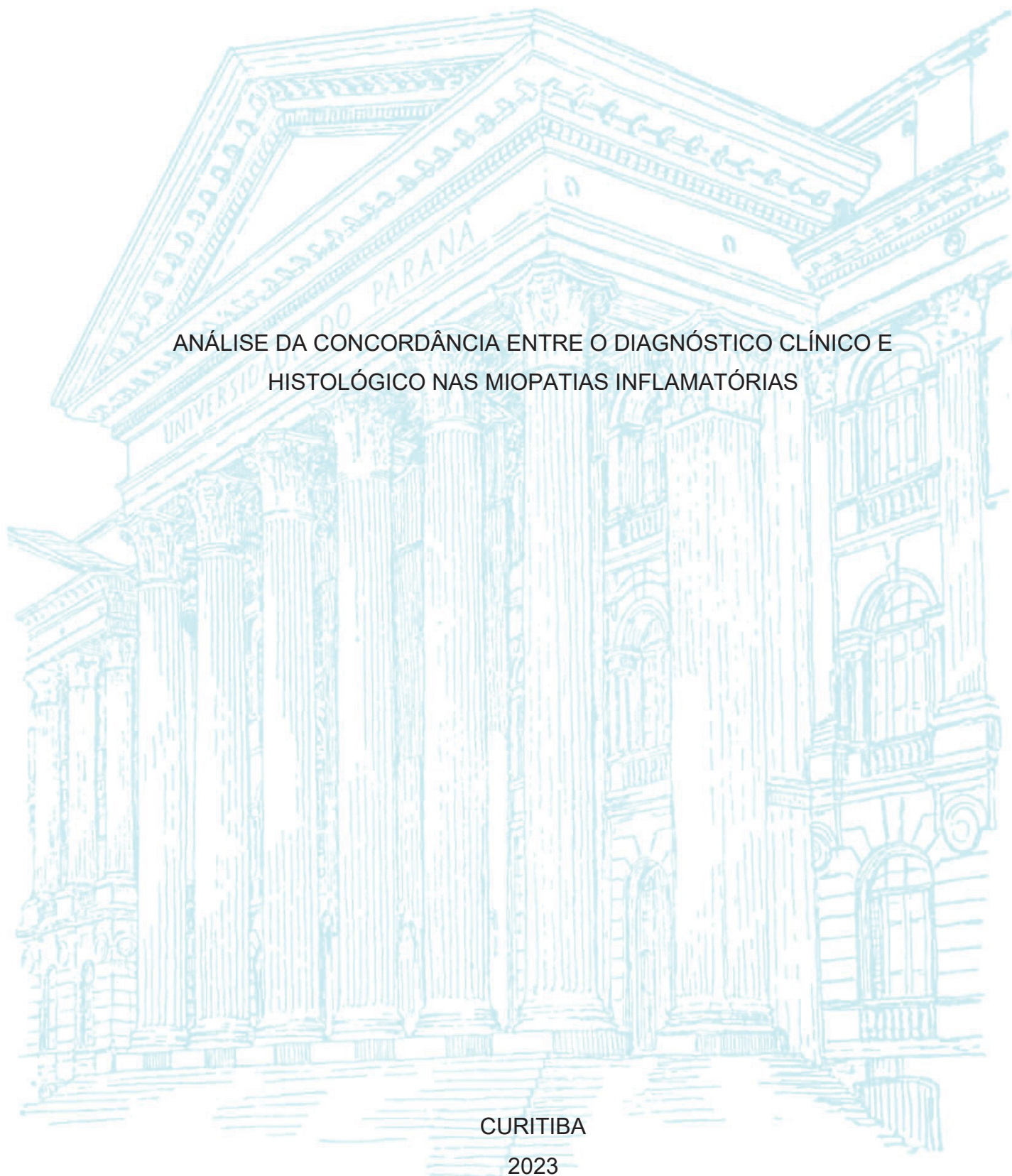
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

JULIANA MAZINI ALVES

ANÁLISE DA CONCORDÂNCIA ENTRE O DIAGNÓSTICO CLÍNICO E
HISTOLÓGICO NAS MIOPATIAS INFLAMATÓRIAS

CURITIBA

2023



JULIANA MAZINI ALVES

ANÁLISE DA CONCORDÂNCIA ENTRE O DIAGNÓSTICO CLÍNICO E
HISTOLÓGICO NAS MIOPATIAS INFLAMATÓRIAS

Projeto submetido como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Medicina Interna e Ciências da Saúde no curso de Pós-Graduação em Medicina Interna, Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Rosana Herminia Scola

CURITIBA

2023

A474 Alves, Juliana Mazini
Análise da concordância entre o diagnóstico clínico e
histológico nas miopatias inflamatórias [recurso eletrônico] /
Juliana Mazini Alves. – Curitiba, 2023.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação
em Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde.
Universidade Federal do Paraná.
Orientadora: Profa. Dra. Rosana Herminia Scola

1. Miosite. 2. Biopsia muscular. 3. Doenças musculares.
I. Scola, Rosana Herminia. II. Programa de Pós-Graduação em
Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde. Universidade
Federal do Paraná. III. Título.



TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **JULIANA MAZINI ALVES** intitulada: "**ANÁLISE DA CONCORDÂNCIA ENTRE O DIAGNÓSTICO CLÍNICO E HISTOLÓGICO NAS MIOPATIAS INFLAMATÓRIAS.**", sob orientação da Profa. Dra. ROSANA HERMINIA SCOLA, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestra está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

Curitiba, 22 de Setembro de 2023.

Assinatura

Eletrônica

02/10/2023

21:30:17.0

ROSANA

HERMINIA

SCOLA

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura

Eletrônica

26/09/2023

10:32:12.0

CARLOS EDUARDO SOARES
SILVADO

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura

Eletrônica

10/10/2023

13:43:40.0

MARILIA BARRETO GAMEIRO SILVA

Avaliador Externo (FACULDADE EVANGÉLICA MACKENZIE DO PARANÁ)

Rua General Carneiro, 181 - Prédio Central - 11º Andar - Curitiba - Paraná - Brasil

CEP 80060-150 - Tel: (41) 3360-1099 - E-mail: ppgmedicina@ufpr.br

Documento assinado eletronicamente de acordo com o disposto na legislação federal Decreto 8539 de 08 de outubro de 2015.

Gerado e autenticado pelo SIGA-UFPR, com a seguinte identificação única: 317832

Para autenticar este documento/assinatura, acesse <https://siga.ufpr.br/siga/visitante/autenticacaoassinaturas.jsp> e insira o código 317832

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço aos pacientes, pois apenas através deles este estudo foi possível, sendo verdadeiramente destes qualquer contribuição que esse estudo apresente no diagnóstico das miopatias inflamatórias.

À minha família: aos meus pais, Renata e Wanderley, agradeço pelo apoio e amor incondicional nos momentos nebulosos, pelo exemplo e paciência diários e por não me deixarem esquecer de celebrar os bons momentos. À minha irmã, Laura, por ser uma inspiração de coragem em seguir seus sonhos, abrindo caminhos para Mundos completamente diferentes. Ao meu companheiro de vida, Gabriel, obrigada por tudo, desde o auxílio gráfico na tese ao acalento nos dias necessários, enxergando mais possibilidades do que eu.

À minha professora e orientadora Prof.^a Dr^a. Rosana Herminia Scola, que foi a responsável por plantar a semente deste projeto, cultivá-la e orientar todo o caminho, sempre estimulando e sempre disponível, sobrepondo adversidades como pandemia e distância. Seus ensinamentos vão além da residência e da pós-graduação, auxiliando-me até hoje nos desafios da Neurologia.

Também agradeço ao Prof. Dr. Luciano de Paola, que, no epicentro da pandemia, proporcionou um ambiente em que, mesmo com essa adversidade, eu pudesse terminar os estágios da residência e estar redigindo hoje essa tese.

À minha amiga Bruna Maria Stofela Sarolli, companheira de Mestrado, agradeço a parceria, os cafés (mesmo à distância) em manhãs de aula e noites de escrita, do início ao fim.

Às minhas amigas Raquel da Silva Padilha e Natalia Costa Arroyo, além de terem sido essenciais para que eu pudesse terminar a residência, seu apoio foi determinante para a minha entrada nesse Mestrado.

E, por fim, meus agradecimentos à equipe do Serviço de Doenças Neuromusculares do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná CHC-UFPR, pela elaboração e interpretação dos exames realizados, cujos resultados foram utilizados neste estudo: Cláudia Suemi Kamoi Kay, Paulo José Lorenzoni, Renata Dal Pra Ducci, Otto Jesus Hernandez Fustes e Lineu Cesar Werneck; às técnicas do laboratório do Serviço de Doenças Neuromusculares, Nyvia Hrysay e Raquel Arndt; e à equipe do Arquivo do CHC-UFPR, que não mediu esforços para conseguirmos os dados necessários.

"One day, you will be old enough to start reading fairytales again."

CS Lewis

RESUMO

INTRODUÇÃO: As miopatias inflamatórias (MI) compreendem um grupo heterogêneo entre as miosites, constituindo o maior grupo de miopatias potencialmente tratáveis. Várias condições patológicas podem mimetizar as MI. Nesse contexto, além da alta suspeição clínica, são necessários exames complementares confirmatórios. Apesar do avanço na identificação de autoanticorpos específicos e associados às MI, a biópsia muscular permanece sendo um dos exames complementares mais importantes na investigação das miopatias inflamatórias.

OBJETIVOS: Este estudo tem o propósito de analisar a concordância entre o diagnóstico clínico e histológico das MI, determinando a acurácia, sensibilidade e especificidade da biópsia muscular no diagnóstico das MI. Além disso, analisamos as diferenças clínico-epidemiológicas, laboratoriais, neurofisiológicas e radiológicas entre os pacientes com MI e sem MI no diagnóstico final. Deste modo, visamos contribuir para o aprimoramento do diagnóstico das miopatias inflamatórias.

METODOLOGIA: Foram incluídos (1) todos os pacientes com hipótese diagnóstica de MI que realizaram biópsia muscular, independente do resultado desta e (2) todos os pacientes com biópsia muscular sugestiva de MI, independente da hipótese diagnóstica inicial, no período de 10 anos (2010-2020), acompanhados pelo Serviço de Doenças Neuromusculares do Complexo Hospital de Clínicas/UFPR. A seleção desses pacientes foi realizada por meio da revisão dos prontuários e conclusões das biópsias musculares destes. Além da análise da concordância entre a biópsia muscular e o diagnóstico final, foram comparados os perfis clínico-epidemiológicos e os resultados dos exames complementares dos grupos das Miopatias Inflamatórias (MI) e o grupo denominado Não-Miopatias Inflamatórias (NMI).

RESULTADOS: Dos 132 pacientes selecionados, 8 foram excluídos devido indisponibilidade de dados ou diagnóstico incerto, resultando no total de 124 pacientes incluídos nas análises. Desses, 78 (62,9%) possuíam diagnóstico final de MI e 46 (37,1%) diagnóstico diferente de MI (grupo NMI). O número de casos apresentando concordância entre a biópsia e o diagnóstico final foi de 112, enquanto 12 casos foram discordantes. A sensibilidade e especificidade da biópsia muscular para miopatias inflamatórias foi de 89,7% (IC95%: 83,0% - 96,5%) e 91,3% (IC95%: 83,2% - 99,4%), respectivamente. A acurácia da biópsia muscular foi de 90,3% (IC95%: 85,1% - 95,5%). Também foram identificadas as diferenças clínico-epidemiológicas, laboratoriais, neurofisiológicas e radiológicas entre os dois grupos, sendo preditores de MI: ausência de história familiar de miopatia ($p=0,003$; OR 0,09); presença de tetraparesia proximal ($p<0,001$), presença de lesões cutâneas ($p=0,018$), presença de disfagia ($p=0,003$), ausência de hipoestesia/parestesia ($p<0,001$); CPK (creatinofosfoquinase) elevada ($p=0,007$; OR 4,01); eletroneuromiografia com padrão miopático ($p=0,001$; OR 3,91); e ressonância nuclear magnética muscular demonstrando sinais inflamatórios ($p=0,027$; OR 4,52).

CONCLUSÃO: Este estudo evidencia que a biópsia muscular é sensível e específica no diagnóstico das MI, tendo alta acurácia neste diagnóstico. Além disso, demonstra significantes diferenças clínicas e de exames complementares à biópsia muscular entre os pacientes com MI e sem MI. A alta acurácia da biópsia demonstra sua importância para o diagnóstico das miopatias inflamatórias.

Palavras-chave: 1. Miopatia Inflamatória 2. Biópsia Muscular 3. Miosite Autoimune

ABSTRACT

INTRODUCTION: Inflammatory myopathies (IM) comprise a heterogeneous group among myositis, constituting the largest group of potentially treatable myopathies. Several pathological conditions can mimic IM. In this context, in addition to high clinical suspicion, confirmatory complementary tests are necessary. Despite the progress in the identification of specific autoantibodies associated with IM, muscle biopsy remains one of the most important complementary tests in the investigation of inflammatory myopathies. **OBJECTIVES:** This study aims to analyze the agreement between the clinical and histological diagnosis of IM, determining the accuracy, sensitivity and specificity of muscle biopsy in the diagnosis of IM. In addition, we analyzed the clinical-epidemiological, laboratory, neurophysiological and radiological differences between patients with and without IM at the final diagnosis. Thus, we aim to contribute to the improvement of the diagnosis of inflammatory myopathies. **METHODS:** We included (1) all patients with a diagnostic hypothesis of IM who underwent muscle biopsy, regardless of its result, and (2) all patients with muscle biopsy suggestive of IM, regardless of the initial diagnostic hypothesis, in the period of 10 years (2010-2020), followed by the Neuromuscular Diseases Service of the Complexo Hospital de Clínicas/UFPR. The selection of these patients was performed by reviewing their medical records and muscle biopsy final reports. In addition to the analysis of the agreement between the muscle biopsy and the final diagnosis, the clinical-epidemiological profiles, and the results of the complementary exams of the groups of Inflammatory Myopathies (IM) and the group called Non-Inflammatory Myopathies (NMI) were compared. **RESULTS:** Of the 132 patients selected, 8 were excluded due to unavailability of data or uncertain diagnosis, resulting in a total of 124 patients included in the analyses. Of these, 78 (62.9%) had a final diagnosis of IM and 46 (37.1%) had a diagnosis different from IM (NMI group). The number of cases presenting agreement between the biopsy and the final diagnosis was 112, while 12 cases were discordant. The sensitivity and specificity of muscle biopsy for inflammatory myopathies were 89.7% (95%CI: 83.0% - 96.5%) and 91.3% (95%CI: 83.2% - 99.4%), respectively. The accuracy of muscle biopsy was 90.3% (95%CI: 85.1% - 95.5%). Clinical-epidemiological, laboratory, neurophysiological and radiological differences between the two groups were also identified, being predictors of IM: absence of family history of myopathy ($p=0.003$; OR 0.09); presence of proximal tetraparesis ($p<0.001$), presence of skin lesions ($p=0.018$), presence of dysphagia ($p=0.003$), absence of hypoesthesia/paresthesia ($p<0.001$); elevated CPK (creatine phosphokinase) ($p=0.007$; OR 4.01); electroneuromyography with myopathic pattern ($p=0.001$; OR 3.91); and muscle magnetic resonance imaging showing inflammatory signs ($p=0.027$; OR 4.52). **CONCLUSION:** This study shows that muscle biopsy is sensitive and specific in the diagnosis of IM, with high accuracy in this diagnosis. In addition, it demonstrates significant clinical and complementary tests differences prior to muscle biopsy between patients with IM and without IM. The high accuracy of the biopsy demonstrates its importance for the diagnosis of inflammatory myopathies.

Keywords: 1. Inflammatory Myopathy 2. Muscle Biopsy 3. Autoimmune Myositis

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Protocolo para coleta de dados de todos os pacientes do estudo.....	26
TABELA 2 – Protocolo para análise dos laudos finais das biópsias.....	28
TABELA 3 – Protocolo de análise da biópsia muscular para divisão histológica das miopatias inflamatórias.....	28
TABELA 4 – Sexo, história familiar de miopatia, comorbidades reumatológicas e hipótese inicial.....	32
TABELA 5 – Idade de início da doença e tempo de doença até a biópsia.....	32
TABELA 6 – Padrão de alteração muscular.....	33
TABELA 7 – Padrão de acometimento extramuscular	33
TABELA 8 – Exames complementares.....	34
TABELA 9 – Biópsia muscular (análise histológica).....	35
TABELA 10 – Diagnóstico final de subgrupos	36
TABELA 11 – Miopatia por sobreposição.....	37
TABELA 12 – Tratamento.....	38
TABELA 13 – Sensibilidade e especificidade da biópsia muscular em miopatia inflamatória.....	38
TABELA 14 – Acurácia e medidas de qualidade da biópsia no diagnóstico final de MI.....	39
TABELA 15 – Fatores associados à probabilidade de ter miopatia inflamatória.....	39
TABELA 16 – Comparação do quadro clínico com e sem MI (diagnóstico final).....	40
TABELA 17 – Dados de concordância diagnóstica de todos os pacientes incluídos no estudo.....	52

* Todas as tabelas são de autoria da própria autora.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – Fluxograma com as duas vias de seleção dos pacientes.....	23
FIGURA 2 – Algoritmo para o diagnóstico final em miopatia inflamatória ou não – miopatia inflamatória.....	25
FIGURA 3 – Fluxograma de seleção dos pacientes.....	31
FIGURA 4 – Alterações nas biópsias musculares.....	72
FIGURA 5 – Alterações cutâneas em dermatomiosite e síndrome antissintetase	73

* Todas as figuras são de autoria da própria autora.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

MI – Miopatia Inflamatória

NMI – Não Miopatia Inflamatória

EULAR/ACR – *European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology*

VHS – Velocidade de Hemossedimentação

PCR – Proteína C Reativa

CPK – Creatinofosfoquinase

LES – Lúpus Eritematoso Sistêmico

LE – Lúpus Eritematoso

AI – Alterações Inespecíficas

SAAF – Síndrome do Anticorpo Anti-Fosfolípide

MII – Miopatia Inflamatória Idiopática

MIV – Miopatia Inflamatória associada a Vasculite

ENMG – Eletroneuromiografia

RNM – Ressonância Nuclear Magnética

VCP – *Valosin-Containing Protein*

NGS – *Next Generation Sequencing*

PNP – Polineuropatia

MG – Miastenia Gravis

MMII – Membros Inferiores

MMSS – Membros Superiores

NA – Não Aplicável

EUA – Estados Unidos da América

HE – Hematoxilina e eosina

TG – Tricrômico de Gomori

PAS - Ácido periódico de *Schiff*

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	12
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	13
2.1 AS MIOPATIAS INFLAMATÓRIAS.....	13
2.2 O DIAGNÓSTICO CLÍNICO, LABORATORIAL, NEUROFISIOLÓGICO E HISTOLÓGICO.....	13
2.2.2 DERMATOMIOSITE.....	18
2.2.3 POLIMIOSITE.....	19
2.2.4 MIOSITE POR CORPOS DE INCLUSÃO.....	19
2.2.5 SÍNDROME ANTISSINTETASE E SÍNDROME DE SOBREPOSIÇÃO.....	19
2.2.6 MIOPATIA NECROTIZANTE IMUNOMEDIADA.....	20
3 JUSTIFICATIVA E IMPORTÂNCIA DO ESTUDO.....	21
4 OBJETIVOS.....	21
4.1.1 OBJETIVO GERAL.....	21
4.1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	22
5 METODOLOGIA.....	21
5.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	22
5.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	22
5.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	23
5.4 MATERIAIS E MÉTODOS.....	23
5.4.1 Dados clínico-epidemiológicos.....	25
5.4.2 Dados dos exames complementares.....	27
5.4.2.1 Dados histológicos (biópsia muscular).....	27
5.4.2.2 Dados laboratoriais.....	28
5.4.2.3 Dados neurofisiológicos (eletroneuromiografia).....	29
5.4.2.4 Dados radiológicos (ressonância nuclear magnética).....	30
5.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	30
6 RESULTADOS.....	31
6.1 DADOS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS DA POPULAÇÃO ESTUDADA.....	31

6.2 DADOS LABORATORIAIS, RADIOLÓGICOS, NEUROFISIOLÓGICOS E HISTOPATOLÓGICOS DA POPULAÇÃO ESTUDADA	34
6.3 DADOS DOS DIAGNÓSTICOS FINAIS DA POPULAÇÃO ESTUDADA.....	36
6.3.1 ANÁLISE DA SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE DA BIÓPSIA MUSCULAR NO DIAGNÓSTICO FINAL.....	38
6.4 ANÁLISE INFERENCIAL COMPARANDO OS GRUPOS COM DIAGNÓSTICO FINAL DE MIOPATIA INFLAMATÓRIA (N=78) X NÃO-MIOPATIA INFLAMATÓRIA (N=46).....	39
7 DISCUSSÃO.....	41
8 LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	47
9 CONCLUSÃO.....	48
10 REFERÊNCIAS.....	49
11 APÊNDICE 1.....	52
12 APÊNDICE 2.....	70
13 APÊNDICE 3.....	73
14 ANEXO 1.....	74

**ANÁLISE DA CONCORDÂNCIA ENTRE O DIAGNÓSTICO CLÍNICO E
HISTOLÓGICO NAS MIOPATIAS INFLAMATÓRIAS**

Aluno: JULIANA MAZINI ALVES

Professor Orientador: ROSANA HERMINIA SCOLA

1 INTRODUÇÃO

As miopatias inflamatórias (MI) compreendem um grupo heterogêneo e complexo entre as miosites (DALAKAS MC, 2015; MAMMEN AL, 2016). Historicamente, uma variedade de critérios foi elaborada com o objetivo de englobar e classificar da melhor forma esse grupo de doenças (CAI C, *et al*, 2018; BENVENISTE O, *et al*, 2016). Os critérios mais conhecidos são os de Bohan e Peter, de 1975, porém com limitações, já que alguns subgrupos, como a miosite por corpos de inclusão e a miopatia necrotizante imunomediada, foram relatados apenas anos depois (CAI C, *et al*, 2018; BENVENISTE O, *et al*, 2016; LUNDBERG I, *et al*, 2017). Apesar das propostas já publicadas, não há critérios padronizados e validados para o diagnóstico das miopatias inflamatórias, o que contribui para que este ainda seja um desafio. Os critérios mais aceitos são aqueles de 2017, da *European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology* (EULAR/ACR) e, atualmente, propostas incluindo mais autoanticorpos (LUNDBERG I, *et al*, 2017; Olivier PA, *et al*, 2019; SWAIN M, UPPIN M, 2022).

A suspeita clínica de miopatia inflamatória deve ser considerada em casos de fraqueza muscular, principalmente com padrão de acometimento proximal, podendo ser acompanhada por mialgia, frequentemente com envolvimento extramuscular, como cutâneo, pulmonar ou articular (DALAKAS MC, 2015; MEYER A, SIBILIA J, 2019). Atualmente são conhecidos 6 subgrupos, cada um com características clínicas e histológicas específicas (DALAKAS MC, 2015; MAMMEN AL, 2016; LUNDBERG I, *et al*, 2017; GREENBERG AS, 2016).

Além da ausência de critérios bem estabelecidos e da diversidade de subgrupos das MI, a variedade de doenças que podem mimetizá-las também contribui para o desafio diagnóstico desse grupo de doenças (LUNDBERG I, *et al*, 2017). Este diagnóstico, apesar do avanço da pesquisa com autoanticorpos, para a maioria dos subgrupos das MI, ainda é baseado na avaliação clínica e na análise laboratorial, radiológica, neurofisiológica e histológica (DALAKAS MC, 2015; MAMMEN AL, 2016). O diagnóstico assertivo dentro das miopatias é essencial, considerando que as MI constituem o maior grupo de miopatias potencialmente tratáveis em crianças e adultos (DALAKAS MC, 2015).

O presente estudo tem o propósito de analisar a concordância entre o diagnóstico clínico e histológico das MI, analisando sua acurácia diagnóstica. Além disso, analisamos as diferenças clínico-epidemiológicas, laboratoriais, neurofisiológicas e radiológicas entre os pacientes com MI e sem MI no diagnóstico final. Deste modo, visamos contribuir para o aprimoramento do diagnóstico das miopatias inflamatórias.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 AS MIOPATIAS INFLAMATÓRIAS

As miopatias inflamatórias são evidentemente doenças sistêmicas, acometendo mais do que o músculo esquelético (CAI C, *et al*, 2018). Alguns fatores que comprovam esse envolvimento extramuscular são: a presença de lesões cutâneas, pulmonares e articulares em vários subgrupos dessas miopatias; o aumento da incidência de neoplasias malignas em alguns subgrupos; e a presença de autoanticorpos relacionados às miopatias inflamatórias. Além do prejuízo relacionado à atrofia muscular, o envolvimento extramuscular é capaz de demonstrar a importância do diagnóstico e tratamento adequado dessas doenças (DALAKAS MC, 2015; MAMMEN AL, 2016).

Além da ausência de critérios bem estabelecidos, o diagnóstico diferencial das miopatias inflamatórias é bastante amplo. Entre as doenças que podem apresentar um quadro clínico semelhante às miopatias inflamatórias encontram-se: distrofias musculares, doenças dermatológicas e do tecido conjuntivo, miopatias por drogas ou toxinas, neuropatias e doenças do neurônio motor, miopatias metabólicas e endócrinas, infecciosas e mitocondriais, entre outras miopatias (DALAKAS MC, 2015; MAMMEN AL, 2016; RIETVELD A, *et al*, 2019).

2.2 O DIAGNÓSTICO CLÍNICO, LABORATORIAL, NEUROFISIOLÓGICO E HISTOLÓGICO

O diagnóstico das miopatias inflamatórias ainda é baseado na avaliação clínica e na análise laboratorial, radiológica, neurofisiológica e na confirmação histológica por meio de biópsia muscular (DALAKAS MC, 2015). Os critérios mais conhecidos são os de Bohan e Peter, de 1975, baseados em (1) fraqueza muscular simétrica e proximal progressiva em semanas a meses, (2) enzimas marcadoras de lesão muscular elevadas, principalmente creatinofosfoquinase (CPK), (3) padrão miopático em eletroneuromiografia (ENMG), (4) evidência de padrão inflamatório em biópsia muscular e (5) lesões cutâneas características (BOHAN A, PETER JB, 1975). Estes seguem um modelo de pontuação em definitivo, provável ou possível, porém dividem as miopatias inflamatórias apenas em dermatomiosite – caso lesões cutâneas

presentes – ou polimiosite, se ausência de lesões cutâneas (CAI C, *et al*, 2018; BENVENISTE O, *et al*, 2016; LUNDBERG I, *et al*, 2017). Novos subgrupos foram identificados, e os critérios precisaram ser atualizados. Diversas classificações surgiram (LUNDBERG I, *et al*, 2017; Olivier PA, *et al*, 2019; SWAIN M, UPPIN M, 2022).

Por essa razão, a EULAR/ACR formulou novos critérios em 2017, com o objetivo de (1) otimizar a diferenciação entre miopatias inflamatórias e condições mimetizantes e (2) aumentar a assertividade da classificação dos pacientes com miopatias inflamatórias dentro de seus subgrupos (LUNDBERG I, *et al*, 2017).

Os critérios da EULAR/ACR de 2017 seguem um modelo de probabilidade, conforme a pontuação final, baseada em 16 variáveis com pesos diferentes. Por exemplo: idade de início, distribuição da fraqueza muscular, presença de lesões cutâneas, achados laboratoriais e de biópsia muscular estão entre as variáveis. O valor dessa pontuação indica a probabilidade de ser compatível com miopatia inflamatória, onde uma pontuação entre 50-55% equivale a uma possível miosite, >55% a miosite provável e $\geq 90\%$ indica diagnóstico definitivo (RAZZAK M, 2017).

A suspeita clínica das miopatias inflamatórias deve ser considerada em casos de fraqueza muscular, principalmente com padrão de acometimento proximal, podendo ser acompanhada por mialgia, frequentemente com envolvimento extramuscular, como cutâneo, pulmonar ou articular (DALAKAS MC, 2015; MEYER A, SIBILIA J, 2019). Pacientes com fraqueza muscular proximal simétrica de início subagudo ou progressivo, preferencialmente dos 4 membros, porém também podendo acometer apenas MMSS ou MMII, entram em suspeita de MI. Também são considerados suspeitos os pacientes com fraqueza de flexores dos dedos e punhos, quadríceps e dorsiflexores dos pés, além de pouca ou nenhuma resposta ao tratamento, contemplando o subgrupo de MI chamada de miosite por corpos de inclusão (MCI), que apresenta esse padrão de fraqueza muscular (RIETVELD A, *et al*, 2019; MANOUSAKIS G, 2022).

Das manifestações extramusculares, as mais frequentes são disfagia e disfonia – indicativos de fraqueza muscular da região faríngea – e lesões cutâneas específicas, principalmente heliótropo e pápulas de Gottron. Se presentes, essas lesões cutâneas são indicativas do tipo de MI chamado dermatomiosite. Casos de fraqueza muscular ocorrendo de forma aguda e grave, principalmente após uso de estatinas, entram em suspeita de MI, pela forma de miopatia necrotizante autoimune. Classicamente, as MI,

com exceção da MCI, possuem boa resposta ao tratamento com imunossupressor (DALAKAS MC, 2015; MEYER A, SIBILIA J, 2019; MAMMEN AL, 2016; MANOUSAKIS G, 2022; BAIG S, PAIK JJ 2019; ASHTON C, *et al*, 2020; O'CALLAGHAN AS, *et al*, 2018; SCHMIDT J, 2018).

Com base apenas nas características clínicas é improvável que se estabeleça um diagnóstico preciso, com exceção da dermatomiosite, que possui um padrão de lesões cutâneas bastante específico (RIETVELD A, *et al*, 2019). Por esta razão, os exames complementares fazem parte da investigação diagnóstica, contemplando principalmente a dosagem de enzimas musculares (CPK), a eletroneuromiografia, a ressonância magnética nuclear muscular e, por fim, a biópsia muscular (RIETVELD A, *et al*, 2019; MANOUSAKIS G, 2022).

Em relação aos exames complementares, marcadores de lesão muscular elevados, sendo a principal a CPK, são descritos como indicativos de acometimento muscular (MANOUSAKIS G, 2022). Níveis moderados de CPK (>2000 U/L) aumentam a chance de diagnóstico de miopatia inflamatória, enquanto níveis discretamente aumentados (<10 vezes o limite superior) são inespecíficos, podendo estar relacionados a outras causas, como trauma muscular, desinervação, outras miopatias, efeito colateral medicamentoso ou infecção sistêmica. Níveis extremamente elevados (>10000 U/L) geralmente estão associados à miopatia necrotizante autoimune. Entretanto, também são encontradas miopatias inflamatórias com este marcador inalterado (SIDDIQUI SH, *et al*, 2019; FINSTERER J, 2020; FILOSTO M, *et al*, 2017).

A eletroneuromiografia é um exame neurofisiológico capaz de registrar a atividade elétrica muscular, além de registrar a condução elétrica dos nervos, auxiliando assim na diferenciação de doenças neuropáticas e miopáticas. Em estudo recente avaliando a eletroneuromiografia em doenças miopáticas, esse exame chegou a apresentar um valor preditivo positivo em miopatia de 77,2% (SIDDIQUI SH, *et al*, 2019; FINSTERER J, 2020). Em outro estudo, a concordância da eletroneuromiografia e da biópsia muscular foi de 70,7%, apresentando maior concordância quando identificado padrão miopático grave na eletroneuromiografia (CONSTANTINIDES VC, *et al*, 2018). Alterações sugestivas de padrão miopático incluem potenciais de unidade motora polifásicos curtos, rápidos e de baixa amplitude e atividade espontânea e insercional aumentada na forma de: (1) fibrilações (2) ondas agudas positivas (3) descargas complexas repetitivas de alta frequência (WEISS L, *et al*, 2014).

Outro método diagnóstico complementar que vem ganhando espaço e auxiliando, tanto no diagnóstico de subgrupo, quanto na escolha do músculo a ser biopsiado, é a ressonância nuclear magnética (RNM). A RNM é o método de imagem mais sensível e específico na detecção de anormalidades relacionadas a doenças musculares. A aquisição das imagens pode ser feita com o uso de bobinas de corpo inteiro, ou específicas para cada segmento. Os protocolos incluem sequências ponderadas em T1 e em T2 com saturação de gordura (T2 FS) – por vezes substituída pela sequência ponderada em *Short TI Inversion Recovery* (STIR) – nos planos coronal, sagital e axial. (11,12). Em mais de 85% dos casos, a apresentação inicial das miopatias inflamatórias é de edema muscular na RM, achado comum nos estágios iniciais da doença. Em casos crônicos, a liposs substituição e atrofia predominam (SCHULZE M, *et al*, 2009; FILLI L, *et al*, 2017; QI L, *et al*, 2019).

O processo inflamatório muscular nas suas fases aguda/subaguda é traduzido como hipersinal ou realce nas imagens em T2 FS e STIR. Nos processos crônicos o edema é quase inexistente, tornando a sequência T1 mais importante, com alta resolução anatômica, o que nos permite determinar e classificar o grau do trofismo muscular. Ademais, a gordura tem hipersinal nessa ponderação, característica ideal para demonstrar o grau de substituição gordurosa do músculo: quanto maior o sinal em T1, mais liposs substituído o ventre muscular (SCHULZE M, *et al*, 2009; FILLI L, *et al*, 2017; QI L, *et al*, 2019).

A biópsia muscular, por sua vez, fornece informações histológicas estruturais e moleculares do tecido muscular estudado, auxiliando no diferencial entre miopatia e demais diagnósticos, além do diferencial entre os subgrupos das miopatias (OLIVIER PA, *et al*, 2019). Ela deve ser analisada em relação a 4 domínios de análise da lâmina (fibras musculares, inflamação, tecido conectivo e vasculatura) e pode ser submetida à análise imunohistoquímica, onde, em caso de miopatia inflamatória pode apresentar aumento da expressão de MHC-1 (complexo de histocompatibilidade) ou MAC (complexo de ataque à membrana) nas fibras perifasciculares. Em relação ao diagnóstico final, a interpretação da lâmina como um todo é o fator mais importante na análise das biópsias (OLIVIER PA, *et al*, 2019).

As características consideradas relevantes na estrutura das biópsias musculares para suspeição de miopatias inflamatórias são (LUNDBERG I, *et al*, 2017):

- a. Infiltrado mononuclear endomisial acometendo o sarcolema de fibras musculares, não necróticas, porém sem invasão das fibras musculares pelo infiltrado celular; podendo apresentar invasão das fibras em polimiosite.
- b. Infiltrado mononuclear no perimísio ou em região perivascular.
- c. Atrofia perifascicular (várias colunas de fibras musculares menores na região perifascicular do que na região central).
- d. Vacúolos marginados (corpúsculos de inclusão citoplasmática).

Poucos estudos analisaram a acurácia da biópsia em doenças neuromusculares, porém, em estudo com 123 pacientes direcionado à análise da biópsia em doenças neuromusculares em geral, a sensibilidade e especificidade chegam a 86% e 97%, respectivamente, nos casos de miopatia (CONSTANTINIDES VC, *et al*, 2018).

Além dos aspectos clínicos e histológicos, tem se apresentado cada vez mais importante a inclusão de autoanticorpos, divididos em miosite-específicos ou miosite-associados (CHEETI, *et al*, 2023). Atualmente, os autoanticorpos têm sido considerados nas novas propostas de critérios de classificação dessas miopatias, porém ainda não estão amplamente disponíveis (MARIAMPILLAI, *et al*, 2018; RIETVELD A, *et al*, 2019). Em 2018, a *European Neuromuscular Centre* (ENMC) propôs novos critérios para o diagnóstico da dermatomiosite, MI para a qual foram identificados mais autoanticorpos atualmente. Segundo esta classificação, se além do quadro clínico clássico de fraqueza proximal e lesões cutâneas, forem identificados autoanticorpos miosite-específicos relacionados à dermatomiosite, o diagnóstico pode ser feito sem a necessidade de biópsia muscular (SWAIN M, UPPIN M, 2022). Outros anticorpos, como anti-RO, anti-LA, e *anti-ribonucleoprotein* (anti-U1 RNP) não são miosite-específicos, mas miosite-associados, frequentemente associados às miopatias inflamatórias, que podem ser encontrados nas síndromes ou miopatias por sobreposição (CHEETI, *et al*, 2023).

Entretanto, algumas características dos testes imunológicos (anticorpos) limitam seu uso, como a falta de ampla disponibilidade e a ocorrência de casos soronegativos, em que não há identificação de autoanticorpos positivos (MARIAMPILLAI, *et al*, 2018; RIETVELD A, *et al*, 2019). Por exemplo, em um estudo com 217 pacientes, 40% dos pacientes com MI, mesmo aqueles com manifestações clínicas de síndrome antissintetase, testaram negativo para os autoanticorpos miosite-específicos conhecidos (PREGER C, *et al*, 2022). Carvalho AAS, *et al* (2018) também

demonstraram, em análise de 85 pacientes, que os anticorpos anti-partícula de reconhecimento de sinal (anti-SRP) e anti-3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A redutase (anti-HMGCR) não são 100% específicos para miopatia necrotizante imunomediada, como suposto após exposição a estatinas (CARVALHO AAS, *et al*, 2018).

Com isso, a biópsia muscular permanece sendo o principal exame complementar na investigação das miopatias inflamatórias (DALAKAS MC, 2015; MAMMEN AL, 2016). No entanto, poucos estudos analisaram a acurácia, sensibilidade e especificidade deste teste, especificamente em casos de MI. Idealmente, para otimizar a contribuição da biópsia para o diagnóstico, deve-se ter um alto nível de suspeição com base nas características mais relevantes de cada padrão e, ainda, analisar individualmente qual o melhor músculo a ser biopsiado (DALAKAS MC, 2015; MAMMEN AL, 2016; MANOUSAKIS G, 2022; RIETVELD A, *et al*, 2019).

Mesmo em relação aos critérios da EULAR/ACR, que demonstraram sensibilidade e especificidade de 87% e 82%, respectivamente, quando incluindo o resultado da biópsia muscular nos critérios, estes aumentaram seus valores de sensibilidade e especificidade para 93% e 88%, respectivamente (SWAIN M, UPPIN M, 2022).

As características clínicas, laboratoriais, neurofisiológicas, radiológicas e histológicas de cada subgrupo são essenciais para a classificação adequada. Vide abaixo os principais grupos (DALAKAS MC, 2015; MAMMEN AL, 2016).

2.2.2 DERMATOMIOSITE

Clinicamente é constituído por fraqueza simétrica e proximal de início subagudo, por lesões cutâneas características, sendo elas as pápulas de Gottron (pápulas róseas ou violáceas nas faces extensoras das articulações), heliótropo (edema periorbital violáceo), sinal-V e sinal da serra (eritema em regiões foto-expostas do peito/região cervical e dorso, respectivamente) e calcinose (depósito de sais de cálcio no subcutâneo ou pele) – vide figura 5 em apêndice 3, letras A e B. Pode apresentar níveis normais ou moderadamente elevados de CPK. Na biópsia muscular, a característica típica é a presença de fibras musculares de tamanho reduzido em região perifascicular quando comparadas à região central da lâmina, chamada atrofia perifascicular. Infiltrados celulares tipicamente estão concentrados no perimísio e

dominados por linfócitos T CD4 e linfócitos B CD20. Há também aumento de complexo de histocompatibilidade I em fibras perifasciculares (DALAKAS MC, 2015; MAMMEN AL, 2016; MANOUSAKIS G, 2022; O'CALLAGHAN AS, *et al*, 2018; SCHMIDT J, 2018).

Esse grupo pode estar associado a neoplasias, principalmente ginecológicas (ovários), próstata, pulmão e gastrointestinais, estando indicado rastreio paraneoplásico para pacientes acima de 40 anos (DALAKAS MC, 2015; MAMMEN AL, 2016).

Quando diante de caso clínico típico, com as lesões cutâneas descritas, não é necessária biópsia muscular para a confirmação do diagnóstico. Ainda, podem ser identificados anticorpos miosite-específicos e miosite-associados (LUNDBERG I, *et al*, 2017).

2.2.3 POLIMIOSITE

Atualmente é um diagnóstico de exclusão. Clinicamente apresenta início subagudo de fraqueza proximal simétrica. A CPK encontra-se moderada ou altamente elevada. Histologicamente, há acometimento das fibras musculares por linfócitos T CD8, podendo haver inclusive invasão das fibras, sendo essa última característica muito típica da polimiosite. Atrofia perifascicular não é encontrada (MANOUSAKIS G, 2022; O'CALLAGHAN AS, *et al*, 2018; SCHMIDT J, 2018).

2.2.4 MIOSITE POR CORPOS DE INCLUSÃO

Clinicamente destacada pela fraqueza evidente e atrofia de quadríceps, flexores de punho e dedos e dorsiflexores de tornozelo. O curso da doença é lento, insidioso, o acometimento geralmente é assimétrico e a incidência é maior acima dos 50 anos e em homens. Os níveis de CPK podem ser normais ou discretamente elevados. Apresenta pouca resposta a tratamento imunossupressor. Na biópsia, o infiltrado celular é marcado por linfócitos T CD8 ao redor ou invadindo fibras musculares. O achado característico é a presença de vacúolos marginados, que correspondem a corpúsculos de inclusão de agregados proteicos citoplasmáticos, os quais são tingidos de vermelho pela coloração de Gomori (DALAKAS MC, 2015; MAMMEN AL, 2016; LUNDBERG I, *et al*, 2017; GREENBERG AS, 2016).

2.2.5 SÍNDROME ANTISSINTETASE E SÍNDROME DE SOBREPOSIÇÃO

Na síndrome antissintetase há evidência de relação com autoanticorpos, principalmente anti Jo-1. Anticorpos miosite-específicos foram identificados com forte associação às MI, como anti-Jo-1, anti-Mi-2, anti-SRP, anti-PL7 e anti-PL12 e anti-Mi2. Porém, segundo a EULAR/ACR, o único anticorpo utilizado de forma oficial nos critérios diagnósticos foi o anti-Jo1 (*anti-histidyl-tRNA synthetase*) (CHEETI, *et al*, 2023; SWAIN M, UPPIN M, 2022).

Os pacientes tipicamente apresentam fraqueza proximal simétrica e acometimento extramuscular com doença pulmonar intersticial, *rash* hiperkeratótico nos dedos, com fissura em polpas digitais, denominado de “mãos de mecânico” (vide figura 5 em apêndice 3, letra C), fenômeno de *Raynaud* e/ou artralgias. Há menos associação com neoplasias do que a dermatomiosite. Os níveis de CPK podem ser normais ou discretamente elevados. A biópsia muscular possui características semelhantes à biópsia da dermatomiosite, porém apresentam mais necrose do que atrofia perifascicular. Pode ocorrer fragmentação do tecido conectivo no perimísio. No infiltrado celular, além de linfócitos, pode haver macrófagos e este se estende do perimísio ao endomísio. A síndrome ou miopatia por sobreposição é agrupada com a síndrome antissintetase em alguns estudos. Em outros é considerada a presença de miopatia associada a uma doença do tecido conjuntivo, como lúpus, esclerose sistêmica, entre outras (DALAKAS MC, 2015; MAMMEN AL, 2016; LUNDBERG I, *et al*, 2017; CHEETI, *et al*, 2023).

2.2.6 MIOPATIA NECROTIZANTE IMUNOMEDIADA

Clinicamente caracterizada por início agudo, curso rápido, com mialgia intensa, fraqueza generalizada e importante, com níveis muito altos de CPK. Também pode estar associada a neoplasias. Miopatia classicamente encontrada em casos de uso de estatina associados a rabdomiólise. Na biópsia, são encontradas várias fibras musculares em diferentes estágios de necrose e pouco ou nenhum infiltrado inflamatório (DALAKAS MC, 2015; MAMMEN AL, 2016; LUNDBERG I, *et al*, 2017; SENEAL JL, *et al.*, 2017).

Os anticorpos anti-SRP e anti-HMGCR são os anticorpos mais associados a esse tipo de MI (CARVALHO AAS, *et al*, 2018). A associação destes é maior em casos pós-exposição a estatinas, porém é importante lembrar da associação com neoplasias, com taxa semelhante aos casos de dermatomiosite (DALAKAS MC, 2015; MAMMEN AL, 2016; LUNDBERG I, *et al*, 2017; SENEAL JL, *et al.*, 2017)

3 JUSTIFICATIVA E IMPORTÂNCIA DO ESTUDO

O diagnóstico assertivo dentro das miopatias é essencial, considerando que as miopatias inflamatórias constituem o maior grupo de miopatias potencialmente tratáveis em crianças e adultos (DALAKAS MC, 2015; MAMMEN AL, 2016; MANOUSAKIS G, 2022). Portanto, o aprimoramento do diagnóstico e investigação das miopatias inflamatórias é de suma importância para melhorar o tratamento e prognóstico desses pacientes, uma vez que o atraso no tratamento acarreta morbidade importante. Deste modo visamos contribuir com o diagnóstico das miopatias inflamatórias, analisando quais características clínico-epidemiológicas, laboratoriais e radiológicas foram maiores preditores para o diagnóstico correto e qual a sensibilidade e especificidade da biópsia para esse diagnóstico. Ainda, a prevalência mundial encontra-se entre 15-32/100.000 pessoa/ano (MAMMEN AL, 2016), constituindo doença rara, porém com prevalência maior que outras doenças neuromusculares, como Esclerose Lateral Amiotrófica ou Distrofias Musculares.

4 OBJETIVOS

Aprimoramento do diagnóstico das miopatias inflamatórias, por meio da análise do perfil clínico e epidemiológico das suspeitas clínicas levantadas no Complexo Hospital de Clínicas/UFPR que culminam no Serviço de Doenças Neuromusculares do Complexo Hospital de Clínicas/UFPR, estudando quais características devem servir de sinal de alarme para considerar essa suspeita, e da avaliação crítica da biópsia como método diagnóstico.

4.1.1 Objetivo geral

O presente estudo tem o propósito de analisar a concordância entre o diagnóstico clínico e histológico das miopatias inflamatórias no Serviço de Doenças Neuromusculares do Complexo Hospital de Clínicas/UFPR, avaliando a real importância da biópsia para o diagnóstico correto, analisando sua sensibilidade e especificidade nestes casos.

4.1.2 Objetivos específicos

Também comparamos as diferenças clínico-epidemiológicas, laboratoriais e radiológicas entre o grupo com diagnóstico final de MI e o grupo com diagnóstico diferente de MI. Deste modo visamos contribuir com o diagnóstico das miopatias inflamatórias, analisando quais características clínicas foram preditores estatisticamente significativos para o diagnóstico correto.

5 METODOLOGIA

5.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo, único-cêntrico, de amostra não probabilística por conveniência.

5.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos todos os pacientes com (1) hipótese diagnóstica inicial de miopatia inflamatória que foram submetidos à biópsia muscular pelo Serviço de Doenças Neuromusculares do Complexo Hospital de Clínicas/UFPR, independentemente da idade de início, que chamamos de **grupo 1**; e (2) pacientes com laudo de biópsia muscular compatível com miopatia inflamatória, independente da hipótese diagnóstica inicial e idade, pelo Banco de Dados de Biópsias Musculares do Serviço de Doenças Neuromusculares do Complexo Hospital de Clínicas/UFPR, chamado de **grupo 2**. Vide diagrama na Figura 1.

Não houve restrição de idade, sendo incluídos todos os pacientes que satisfaziam os critérios, independente da idade.

Figura 1. Fluxograma com as duas vias de seleção dos pacientes

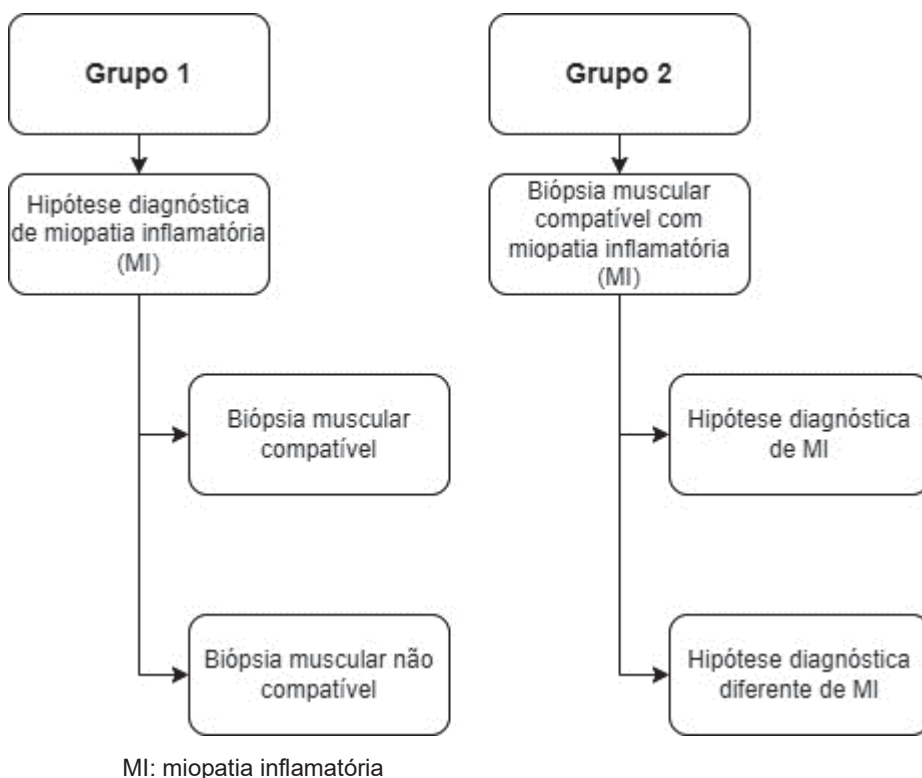


Figura 1. Fluxograma com as duas vias de seleção dos pacientes: Grupo 1. Todos os pacientes com hipótese diagnóstica de miopatia inflamatória (MI), que tenham sido submetidos à biópsia muscular pelo Serviço de Doenças Neuromusculares do Complexo Hospital de Clínicas/UFPR. Grupo 2. Todos os pacientes com biópsia muscular demonstrando miopatia inflamatória, independentemente da hipótese diagnóstica inicial. Porém, se a suspeita clínica era de MI, esse paciente já foi incluído pela hipótese diagnóstica de MI (grupo 1).

5.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- (1) Foram excluídos pacientes com indisponibilidade de dados completos em prontuários para as análises
- (2) E aqueles cujo diagnóstico ainda se apresentasse incerto ou em investigação no momento da coleta, não podendo ser classificado em um dos 2 grupos finais.

5.4 MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo CEP/HC em 11/09/2020 com o CAAE 36559920.7.0000.0096 (anexo 1).

Os dados clínico-epidemiológicos, laboratoriais, neurofisiológicos e radiológicos foram obtidos por meio de revisão de prontuários de pacientes acompanhados pelo Serviço de Doenças Neuromusculares do Complexo Hospital de Clínicas/UFPR nos últimos 10 anos (janeiro/2010 – julho/2020), totalizando, 132 pacientes e, após exclusão dos pacientes sem dados suficientes ou com diagnóstico incerto, 124 casos. Os dados referentes à análise das biópsias musculares foram obtidos por meio de revisão das conclusões das biópsias musculares desses mesmos pacientes, arquivados no setor de Serviço de Doenças Neuromusculares do Complexo Hospital de Clínicas/UFPR. Os prontuários foram selecionados conforme os critérios de inclusão descritos acima.

Os protocolos de coleta de dados de prontuários (clínico-epidemiológicos e de exames complementares) e o protocolo para análise dos laudos das biópsias estão representados abaixo (tabela 1; tabela 2). O algoritmo completo utilizado para o diagnóstico final está representado na figura 3. Os dados finais de concordância de todos os pacientes estão disponíveis no apêndice 1.

Foram realizadas análises da amostra geral, para conhecimento da nossa população estudada. Após, foram realizadas as análises estatísticas comparando dois grandes grupos conforme o diagnóstico final: **(1) Miopatias Inflamatórias (grupo MI) e (2) Não-Miopatias Inflamatórias (grupo NMI)**. Para o diagnóstico final foram utilizadas as características clínicas, laboratoriais, neurofisiológicas, radiológicas e histológicas, conforme o algoritmo abaixo (figura 2). Dentro do **grupo MI (Miopatias Inflamatórias)**, dividimos o resultado descrito nos laudos das biópsias musculares em subgrupos: dermatomiosite, polimiosite, miosite por corpos de inclusão, miopatia necrotizante imunomediada e miopatia de sobreposição, conforme tabela 1.

Figura 2. Algoritmo para o diagnóstico final em miopatia inflamatória ou não – miopatia inflamatória.

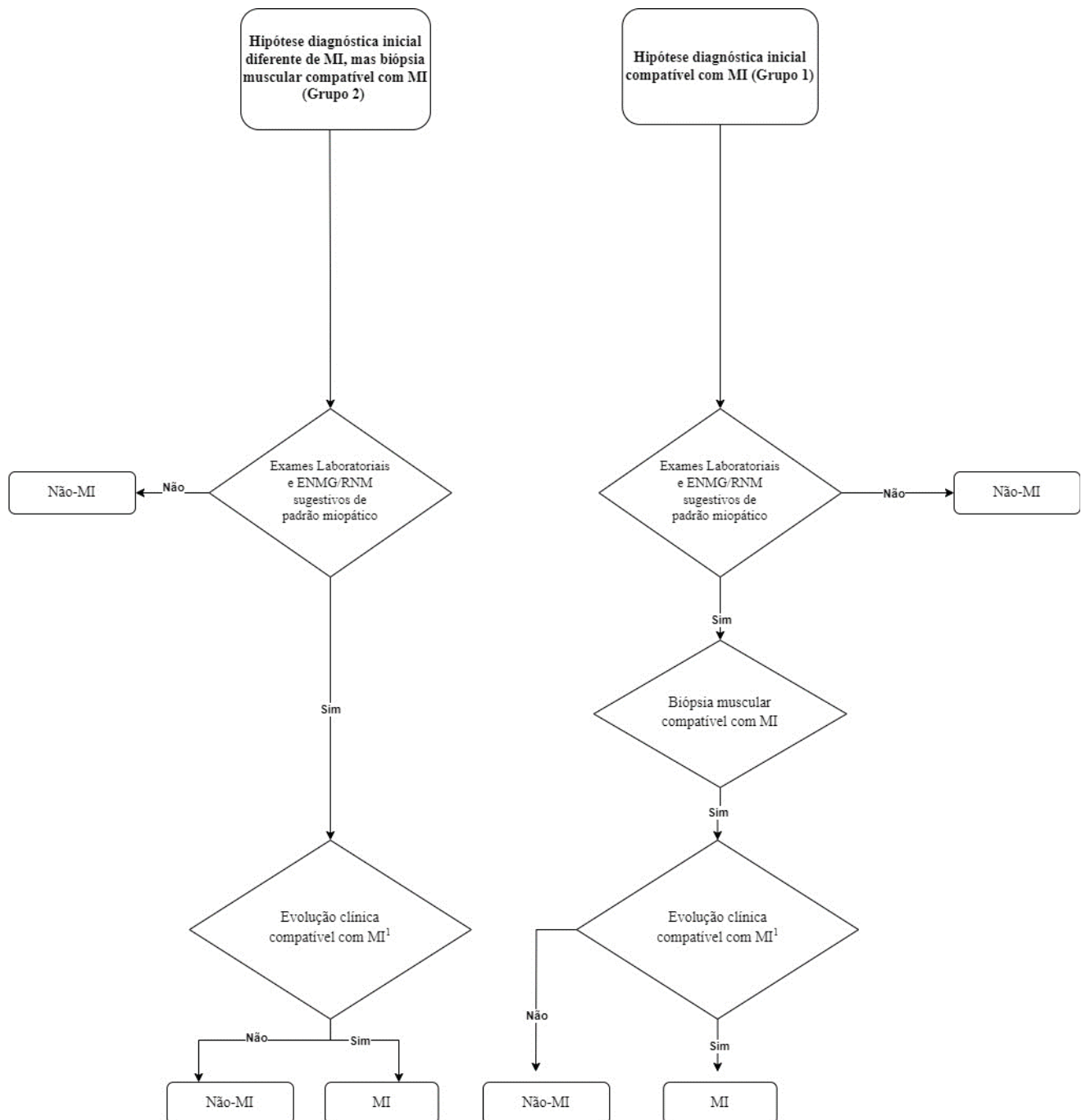


Figura 2. Algoritmo para o diagnóstico final em: MI – miopatia inflamatória ou Não-MI (NMI) – diagnóstico diferente de miopatia inflamatória. ENMG: eletroneuromiografia; RNM: ressonância nuclear magnética; 1 – Piora clínica progressiva, subaguda a lenta, se não tratada. Se tratada, melhora dos sintomas (diminuição da intensidade de manifestação ou estabilização da doença) ou remissão dos sintomas (resolução completa dos sintomas). Pacientes com miosite por corpos de inclusão podem apresentar pouca ou nenhuma resposta ao tratamento (DALAKAS MC, 2015; MAMMEN AL, 2016; LUNDBERG I, *et al*, 2017).

5.4.1 Dados clínico-epidemiológicos

Tabela 1 – Protocolo para coleta de dados de todos os pacientes do estudo: 1. Dados epidemiológicos. 2. Dados clínicos. 3. Dados de exames complementares.

Dados epidemiológicos	Dados clínicos	Dados de exames complementares
<ul style="list-style-type: none"> • Sexo • Idade de início da doença • Tempo de doença até a biópsia 	<ul style="list-style-type: none"> • Presença e padrão de distribuição da fraqueza muscular • Presença de mialgia • Presença e distribuição de atrofia muscular • Padrão de evolução da doença • Presença e tipos de lesões cutâneas • Outros acometimentos extramusculares • Presença de comorbidades • História familiar de miopatia • Tratamento e responsividade 	<ul style="list-style-type: none"> • Exames laboratoriais: <ul style="list-style-type: none"> ○ Valores de CPK, VHS e PCR; ○ Anticorpos reumatológicos em miopatia de sobreposição, sendo eles: FAN, anti-Ro, anti-LA, anti-SM, p-ANCA. • Laudo final da eletroneuromiografia • Análise muscular na ressonância de músculo

CPK: creatinofosfoquinase; VHS: velocidade de hemossedimentação; PCR: proteína C reativa.

- Em relação às comorbidades reumatológicas, foram considerados os diagnósticos registrados em prontuário pela equipe de reumatologia, conforme os critérios vigentes na época do diagnóstico (2010-2020). Para os fins deste estudo, os critérios diagnósticos das comorbidades reumatológicas não foram individualmente revisados, estando fora do escopo deste estudo.
- Considerada fraqueza muscular quando força muscular grau 4 ou menos de força conforme a graduação de *Medical Research Council* (MRC) onde: 0 – ausência de contração visível; 1 – contração muscular visível, ausência de movimento do membro; 2 – movimento ativo, mas não contra a gravidade; 3 – movimento ativo contra a gravidade; 4 – movimento ativo contra a gravidade e

contra alguma resistência; 5 – movimento ativo contra a gravidade e contra toda resistência (MENDELL JR, FLORENCE J, 1990). Quanto à atrofia muscular, esta é definida como diminuição do volume muscular, conseqüente à diminuição do volume das fibras (SATORI R, 2021).

5.4.2 Dados dos exames complementares

5.4.2.1 Dados histológicos (biópsia muscular)

A análise deste estudo se restringiu ao laudo final, com descrição das características morfológicas e histoquímicas das amostras selecionadas. Analisamos assim as conclusões sobre compatibilidade com MI e características em laudo final para divisão em subgrupos de MI. Todas as biópsias musculares foram realizadas no laboratório de Histoquímica do Serviço de Doenças Neuromusculares do Complexo Hospital de Clínicas/UFPR. O músculo biopsiado foi escolhido individualmente conforme o músculo mais acometido pela doença – usualmente grau 3 a 4 de força conforme a graduação de *Medical Research Council* (MRC) (MENDELL JR, FLORENCE J, 1990) – ou com alterações eletroneuromiográficas sugestivas de padrão miopático ou com ressonância magnética demonstrando acometimento muscular. Após a eletroneuromiografia, um tempo mínimo de 3 semanas para biópsia do músculo acometido foi respeitado, ou o lado contralateral foi biopsiado, se doença simétrica, conforme protocolo do Serviço (ROSS L, *et al*, 2023; JOYCE NC, *et al*, 2012).

A técnica do laboratório de Histoquímica do Serviço de Doenças Neuromusculares do Complexo Hospital de Clínicas/UFPR consiste em coletar o fragmento muscular em centro cirúrgico, montar em suporte especial com adraganth 7%, recoberta com talco em pó, congelada em nitrogênio líquido a -170°C, cortado em criostato com 8 a 12 micra de espessura. Estes fragmentos foram submetidos às técnicas de coloração e histoquímica conforme descritas em literatura (DUBOWITZ V, 1985). As colorações de rotina do Serviço incluem: Hematoxilina e eosina (HE), Tricrômico de Gomori (TG), *Oil Red O* (óleo vermelho O), ácido periódico de *Schiff* (PAS), cresil violeta e sirius *red*. Quanto às reações histoquímicas, estas incluem: ATPase pré-incubada em diferentes pHs (9,4; 4,6 e 4,3), nicotinamida adenina dinucleotídeo – tetrazolium redutase (NADH-TR), esterase inespecífica, miofosforilase, fosfatase ácida (FA) fosfatase alcalina (FAL), succinato desidrogenase

(SDH), citocromo C oxidase (COX), e adenilato ademinase. A análise morfológica e histoquímica da amostra destes fragmentos foi realizada em microscópio óptico marca Nikon Eclipse 80i, nas objetivas de aumento (100X, 200X, 400X) (WERNECK LC, 1981).

Tabela 2 – Protocolo para análise dos laudos das biópsias

Características analisadas pelo Serviço de Doenças Neuromusculares do Complexo Hospital de Clínicas/UFPR para considerar o resultado final da biópsia muscular sugestiva de miopatia inflamatória:	
a.	Infiltrado mononuclear endomisial acometendo o sarcolema de fibras musculares, porém sem invasão das fibras musculares pelo infiltrado celular; podendo haver invasão das fibras em polimiosite.
b.	Infiltrado mononuclear no perimísio ou em região perivascular.
c.	Atrofia perifascicular (várias colunas de fibras musculares menores na região perifascicular do que na região central).
d.	Vacúolos marginados (corpúsculos de inclusão citoplasmática).

Baseado nos critérios de 2017 da EULAR/ACR (LUNDBERG I, *et al*, 2017)

Tabela 3 – Protocolo de análise da biópsia muscular para divisão histológica das miopatias inflamatórias

Tipo de Miosite	Achados específicos na biópsia muscular
Dermatomiosite	Atrofia perifascicular; infiltrado celular perimisial.
Polimiosite	Acometimento das fibras musculares por infiltrado celular, podendo haver invasão destas.
Síndrome antissintetase/síndrome de sobreposição	Necrose perifascicular; discreta atrofia perifascicular; fragmentação do tecido conjuntivo perimisial; infiltrado celular do perimísio ao endomísio.
Miosite por corpos de inclusão	Vacúolos marginados (corpúsculos de inclusão citoplasmáticos); pode haver invasão das fibras por infiltrado mononuclear.
Miopatia necrotizante imunomediada	Muitas fibras musculares com necrose em diferentes estágios; pouco ou nenhum processo inflamatório.

Vide biópsias do Serviço de Doenças Neuromusculares do Complexo Hospital de Clínicas/UFPR com as características descritas acima no apêndice 2, Figura 4.

5.4.2.2 Dados laboratoriais

A dosagem sérica da CPK, VHS e PCR foi realizada pelo laboratório do Complexo Hospital de Clínicas/UFPR. Os níveis normais de CPK varia entre 55,0 a 170,0 U/L para homens e entre 30,0 a 135,0 U/L para mulheres (JACOBS, *et al*, 2001); no Complexo Hospital de Clínicas (CHC) da UFPR, o valor de referência normal é entre 29 e 168 U/L. E PCR < 10 mg/L e VHS até 20mm/hora em homens e 30mm/hora em mulheres (JACOBS, *et al*, 2001) e o mesmo no CHC-UFPR. Para estes últimos, valores acima do normal foram considerados elevados. Como a CPK é uma enzima suscetível a interferências como exercícios físicos realizados próximos à coleta ou relativa ao índice de massa muscular do indivíduo, e tendo os estudos considerado até 200U/L um limite superior normal, foram considerados significativos neste estudo, os valores apresentados estando pelo menos 1,5 vezes acima do limite superior de normalidade, considerando 200U/L o limite superior de normalidade (ALVES M, *et al*, 2019). Para padronizar os pontos de corte, estipulamos valor alterado a partir de 300 U/L, independentemente do sexo e idade. E os valores de CPK foram divididos em 4 níveis: normal (<300 U/L), nível 1 (> 300 U/L), nível 2 (> 1000 U/L) e nível 3 (> 5000 U/L) (MANOUSAKIS G, 2022).

O momento de coleta dos exames laboratoriais ocorreu durante a suspeita diagnóstica, variando individualmente, sendo utilizado para este estudo o maior valor registrado em prontuário durante a investigação.

Em relação aos anticorpos registrados (FAN, anti-Ro, anti-LA, anti-SM, p-ANCA), foram registrados como positivos nos casos identificados pela equipe de Reumatologia, registrados em prontuário como positivos, sem registro de titulação.

5.4.2.3 Dados neurofisiológicos (eletroneuromiografia)

Todos os exames de eletroneuromiografia analisados foram realizados conforme as técnicas de rotina estabelecidas no Serviço de Eletroneuromiografia do Complexo Hospital de Clínicas da UFPR, segundo as descrições de literatura

(WERNECK LC, LIMA JCG, 1988). Os achados dos estudos de condução nervosa e da eletromiografia de agulha de uso rotineiro no Serviço de Eletroneuromiografia do Complexo Hospital de Clínicas da UFPR foram divididos em padrão normal, miopático, neurogênico ou misto (achados miopáticos e neurogênicos no mesmo indivíduo) (WEISS L, *et al*, 2004).

5.4.2.4 Dados radiológicos (ressonância nuclear magnética)

Foram realizados exames de imagem do membro considerado mais afetado para investigação diagnóstica do paciente ou quando havia dúvida de qual músculo biopsiar. A ressonância nuclear magnética do segmento corporal foi o exame escolhido. O Setor de Ressonância Magnética do serviço de Radiologia do Complexo Hospital de Clínicas aplica um protocolo com as ponderações tradicionais: T1, T2 FS e *short time inversion recovery* (STIR) nos planos axial e coronal, utilizando o aparelho SIGNA™ Explorer 1.5 Tesla da GE HealthCare.

Foram consideradas características de processo inflamatório muscular para análise: hipersinal ou realce nas imagens em T1 e STIR em MI aguda/subaguda; também foi analisada e comparada a lipossustituição e atrofia muscular entre os dois grupos, pela presença dessas características em MI tardia (SCHULZE M, *et al*, 2009; FILLI L, *et al*, 2017; QI L, *et al*, 2019).

5.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram organizados em planilha Excel® e analisados com o programa computacional IBM SPSS *Statistics* v.20.0. Os resultados de variáveis quantitativas foram descritos por média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo. Variáveis categóricas foram descritas por frequências e percentuais. Para avaliação da qualidade da biópsia muscular na predição do diagnóstico final de MI (padrão ouro) foram estimados os valores de sensibilidade, especificidade, acurácia e valores preditivos positivo e negativo. Para cada um desses índices foi apresentado o intervalo de confiança de 95%. A comparação entre casos com e sem MI, em relação às variáveis categóricas, foi feita usando-se o teste exato de Fisher ou teste de Qui-quadrado. Para a análise univariada de fatores associados à probabilidade de ter MI foram ajustados modelos de Regressão Logística e aplicado o teste de Wald para

avaliação da significância de cada fator. A medida de associação estimada foi a *odds ratio* com intervalos de confiança de 95%.

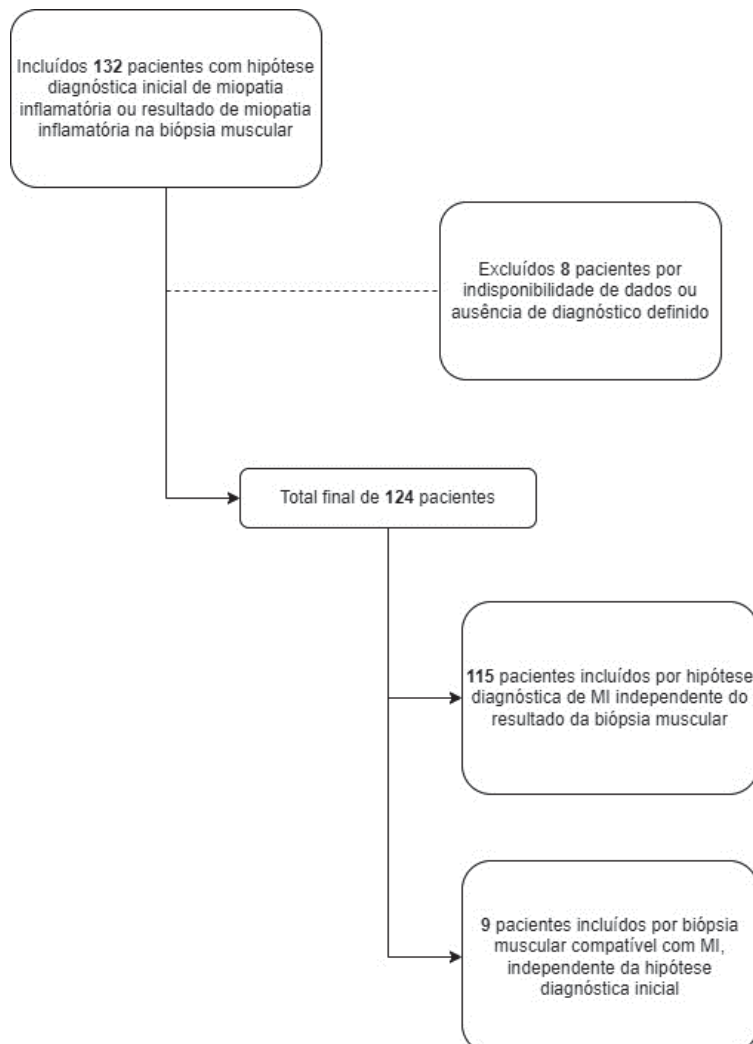
6 RESULTADOS

6.1 DADOS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS DA POPULAÇÃO ESTUDADA

Dados da amostra populacional **total** do estudo

Foram selecionados 132 pacientes totais com base nos critérios de inclusão descritos anteriormente. Como 8 foram excluídos devido diagnóstico incerto ou dados insuficientes, o total de 124 pacientes foram incluídos no estudo (Figura 3). Os dados clínicos e demográficos da amostra total (os 124 pacientes selecionados, independente do diagnóstico final) são apresentados nas tabelas seguintes.

Figura 3. Fluxograma de seleção dos pacientes.



MI: Miopatia inflamatória

Tabela 4 – Sexo, história familiar de miopatia, comorbidades reumatológicas e hipótese inicial

Variável	Classificação	N total = 124	%
Sexo	Feminino	87	70,2%
	Masculino	37	29,8%
História familiar de miopatia	Não	112	90,3%
	Sim	12	9,7%
Miopatia inflamatória como hipótese inicial	Não	9	7,3%
	Sim	115	92,7%
Comorbidades reumatológicas	Não	93	75,0%
	Sim	31	25,0%

N total = número total de pacientes

Tabela 5 – Idade de início da doença e tempo de doença até a biópsia

Variável	n	Média	Desvio padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
Idade de início da doença (anos)	124	40,3	17,9	41,5	4	75
Tempo de doença até a biópsia (meses)	124	46,0	72,6	24	1	564

n = número total de pacientes

Dos 124 pacientes totais, 115 pacientes (91,9%) apresentaram hipótese diagnóstica inicial de miopatia inflamatória (grupo 1), enquanto os outros 9 pacientes (grupo 2) foram selecionados por apresentarem biópsia compatível com miopatia inflamatória durante a investigação, independentemente da hipótese inicial. As hipóteses iniciais dos pacientes do grupo 2 foram: (1) distrofia facioescápulo umeral; (2) distrofia muscular do tipo cinturas; (3) hanseníase; (4) lipodistrofia; (5) miopatia tóxica ou isquêmica; (6) vasculite; (7) mitocondriopatia; (8) miastenia gravis; (9) miopatia metabólica ou doença de *Rippling*.

A amostra total (grupo 1 + grupo 2) é predominantemente feminina (70,2%), com média de idade de início das manifestações da doença em torno de 40 anos. O tempo médio de doença até realização da biópsia muscular, que usualmente é o tempo até o diagnóstico, foi de 40 meses. Apenas 12% apresentavam história familiar de miopatia. Comorbidades reumatológicas estavam presentes em 25% dos pacientes totais (tabela 4 e 5).

Em relação ao padrão de fraqueza, 87,9% da amostra total apresentavam algum padrão de fraqueza muscular, com maior prevalência de tetraparesia proximal,

com padrão lento e progressivo (77,1%). Mialgia foi relatada por 59,7% dos pacientes. Apenas 21,8% apresentavam algum padrão de atrofia muscular (estes também com predomínio proximal), enquanto 65,3% tiveram algum acometimento extramuscular. Esses achados são apresentados na tabela 6.

Tabela 6 – Padrão de alteração muscular

Variável	Classificação	n	%	Total
Fraqueza muscular	Não	15	12,1%	124
	Sim	109	87,9%	
Padrão de fraqueza muscular	Tetraparesia Proximal	84	77,1%	109
	Outra distribuição	25	22,9%	
Padrão de evolução	Lenta e progressiva (anos)	84	77,1%	109
	Rápida (meses)	11	10,1%	
	Após exercícios*	6	5,5%	
	Rápida (semanas ou dias)	8	7,3%	
Presença de mialgia	Não	50	40,3%	
	Sim	74	59,7%	
Presença de atrofia muscular**	Não	97	78,2%	124
	Sim	27	21,8%	
Distribuição da atrofia muscular	Proximal	21	77,8%	27
	Distal	6	22,2%	
Outros acometimentos extramusculares	Não	43	34,7%	124
	Sim	81	65,3%	

n = número de pacientes; Total = número total de pacientes

*Após exercícios: sintomatologia intermitente = apenas após os exercícios, com resolução após cessar estímulo.

**Atrofia muscular por padrão clínico

Quanto aos acometimentos extramusculares na amostra total, as lesões cutâneas predominaram, estando presentes em 33,1%, seguidas por disfagia (21%) e dispneia (19,4%). Os demais acometimentos estão detalhados na tabela 7. Das lesões cutâneas, a mais frequente foram as pápulas de Gottron, presentes em 31,7% dos pacientes, seguidas pelos heliótropos, em 24,3% dos pacientes.

Tabela 7 – Padrão de acometimento extramuscular

Variável	Classificação	N = 124	%
Dispneia	Não	100	80,6%
	Sim	24	19,4%
Disfagia	Não	98	79,0%
	Sim	26	21,0%
Disfonia	Não	121	97,6%
	Sim	3	2,4%
Artralgia	Não	104	83,9%
	Sim	20	16,1%
Diarreia	Não	121	97,6%

	Sim	3	2,4%
Febre	Não	119	96,0%
	Sim	5	4,0%
Perda ponderal	Não	110	88,7%
	Sim	14	11,3%
Ptose	Não	121	97,6%
	Sim	3	2,4%
Diplopia	Não	120	96,8%
	Sim	4	3,2%
Confusão mental	Não	123	99,2%
	Sim	1	0,8%
Hipoestesia/parestesia	Não	112	90,3%
	Sim	12	9,7%
Colúria	Não	122	98,4%
	Sim	2	1,6%
Doença pulmonar intersticial	Não	115	92,7%
	Sim	9	7,3%
Lesão cutânea	Não	83	66,9%
	Sim	41	33,1%

N = número total de pacientes

6.2 DADOS LABORATORIAIS, RADIOLÓGICOS, NEUROFISIOLÓGICOS E HISTOPATOLÓGICOS DA POPULAÇÃO ESTUDADA

Dados da amostra populacional **total** do estudo

Da amostra total, 122 pacientes apresentaram registro dos dados laboratoriais. 69,4% dos pacientes apresentaram CPK elevada, com a maioria dos pacientes apresentando valores acima de 300 U/L, mas abaixo de 5000 U/L. Em contrapartida, a maioria não apresentou elevação de provas inflamatórias (69,7%).

Todos os pacientes deste estudo realizaram eletroneuromiografia. Desses, 66,9% apresentaram padrão miopático (50% padrão miopático e 16,9% padrão misto).

Apenas 52 pacientes realizaram ressonância nuclear magnética (RNM) muscular. Desses, 71,2% apresentaram hipersinal muscular ou realce do músculo ao contraste, 50% apresentaram liposs substituição e apenas 32,7% apresentaram sinais de atrofia muscular ao exame. Estes dados são apresentados na tabela 8.

Tabela 8 – Exames complementares

Variável	Classificação	n	%	n total
Creatinofosfoquinase (CPK) U/L	Normal (<300)	38	30,6%	122
	CPK > 300	32	25,8%	
	CPK > 1000	34	27,4%	
	CPK > 5000	18	14,5%	
Provas inflamatórias (VHS, PCR) elevadas	Não	85	69,7%	122

	Sim	37	30,3%	
Eletroneuromiografia (ENMG) alterada	Não	27	21,8%	124
	Sim	97	78,2%	
Padrão ENMG	Normal	27	21,8%	124
	Miopático	62	50%	
	Misto	21	16,9%	
	Neurogênico	13	10,5%	
	<i>Rippling</i>	1	0,8%	
ENMG com padrão miopático	Não	41	33,1%	124
	Sim	83	66,9%	
Descargas miotônicas em ENMG	Não	121	97,6%	124
	Sim	3	2,4%	
Padrão RNM inflamatório (hipersinal/realce)	Não	15	28,8%	52
	Sim	37	71,2%	
Padrão RNM com lipossustituição	Não	26	50,0%	52
	Sim	26	50,0%	
Padrão RNM com atrofia	Não	35	67,3%	52
	Sim	17	32,7%	

RNM: ressonância nuclear magnética; ENMG: eletroneuromiografia; CPK: creatinofosfoquinase; VHS: velocidade de hemossedimentação; PCR: proteína C reativa; n = número de pacientes; n total = número total de pacientes

Em relação à biópsia muscular, em relação à amostra total (grupo 1 + grupo 2), 118 apresentaram alteração na biópsia, enquanto 6 tiveram biópsia com resultado normal. Esses 6 pacientes estão dentro do grupo 1 – incluídos via hipótese diagnóstica de MI, pois os 9 incluídos por apresentarem biópsia muscular compatível com MI, já possuem biópsia muscular alterada. Desses 118 totais, 74 apresentaram alterações histológicas sugestivas de miopatia inflamatória. Os demais resultados obtidos estão descritos na tabela 9. Em relação aos subgrupos de MI observados na biópsia muscular, a dermatomiosite foi o subgrupo mais frequente (35,1%) – vide demais subgrupos na tabela 9. Além disso, 25% dos pacientes totais estavam em uso de imunossupressor antes da biópsia muscular.

Tabela 9 – Biópsia muscular (análise histológica)

Variável	Classificação	n	%	n total
MI na biópsia (sim ou não)	Não	50	40,3%	124
	Sim	74	59,7%	
Biópsia alterada	Não	6	4,8%	124
	Sim	118	95,2%	
Alteração na biópsia	Sugestiva de MI	70	59,3%	118
	Inespecífica	22	18,6%	
	Desinervação	10	8,5%	
	Sugestiva de distrofia	6	5,1%	
	Sugestiva de MI e desinervação	4	3,4%	
	Desinervação e vacúolos	1	0,8%	
	Sugestiva de miopatia isquêmica	1	0,8%	

	Sugestiva de deficiência lisossomal	1	0,8%	
	Sugestiva de glicogenose	1	0,8%	
	Sugestiva de miopatia centronuclear	1	0,8%	
	Sugestiva de miopatia tóxica	1	0,8%	
Tipo de MI na biópsia	Dermatomiosite	26	35,1%	74
	Polimiosite	12	16,2%	
	Vasculite	8	10,8%	
	Miopatia necrotizante imunomediada	2	2,7%	
	Miosite por corpos de inclusão	1	1,4%	
	MI inespecífica	25	33,8%	

MI: miopatia inflamatória; n = número de pacientes; n total = número total de pacientes

6.3 DADOS DOS DIAGNÓSTICOS FINAIS DA POPULAÇÃO ESTUDADA

Dados da amostra populacional **total** do estudo

Quanto ao diagnóstico final, 78 pacientes (62,9%) foram diagnosticados com miopatia inflamatória. Desses, 2 tiveram diagnóstico concomitante com outra doença, porém, como apresentaram miopatia inflamatória, permaneceram neste grupo. Um deles foi diagnosticado com polineuropatia e o outro com Miastenia Gravis, além da miopatia inflamatória. Os diagnósticos dos demais 46 pacientes sem miopatia inflamatória estão detalhados na tabela 10. Dos 78 pacientes com miopatia inflamatória, 33,3% tiveram diagnóstico de dermatomiosite, 29,5% de miopatia por sobreposição, 24,4% de polimiosite, 7,7% de miopatia necrotizante imunomediada, 3,8% de miopatia inflamatória associada a vasculite sistêmica e 1 paciente com miosite por corpos de inclusão (vide tabela 10). Também foram detalhadas as doenças reumatológicas ou anticorpos identificados nas miopatias por sobreposição (tabela 11). Dos 23 pacientes este subtipo de miopatia, 7 foram identificados com lúpus eritematoso sistêmico, 4 com esclerose sistêmica, 4 com esclerodermia e 3 com síndrome de Sjögren. Os demais estão detalhados na tabela 11.

Tabela 10 – Diagnóstico final e subgrupos

Variável	Classificação	n	%	n total
Miopatia inflamatória (diagnóstico final)	Não	46	37,1%	124
	Sim	78	62,9%	
Diagnóstico final	Miopatia inflamatória	76	61,3%	124
	Polineuropatia	10	8,1%	
	Distrofia muscular	9	7,3%	
	Sem alteração neuromuscular	7	5,6%	
	Fibromialgia	6	4,8%	
	Miopatia tóxica	3	2,4%	

	Hanseníase	2	1,6%	
	Doença de Pompe	1	0,8%	
	Glicogenose (miopatia vacuolar)	1	0,8%	
	Má formação crânio-cervical	1	0,8%	
	Miastenia gravis	1	0,8%	
	Miastenia gravis e miopatia inflamatória	1	0,8%	
	Miopatia congênita centronuclear	1	0,8%	
	Miopatia isquêmica	1	0,8%	
	Miopatia por mutação genética (vacúolos + doença de <i>Paget</i>)	1	0,8%	
	Miopatia viral	1	0,8%	
	Polineuropatia e miopatia inflamatória	1	0,8%	
	Doença de <i>Rippling</i>	1	0,8%	
Tipo de miopatia inflamatória (diagnóstico final)	Dermatomiosite	26	33,3%	78
	Miopatia por sobreposição	23	29,5%	
	Polimiosite	19	24,4%	
	Miopatia necrotizante imunomediada	6	7,7%	
	Miopatia inflamatória associada a vasculite	3	3,8%	
	Miosite por corpos de inclusão	1	1,3%	

n = número de pacientes; n total = número total de pacientes

Tabela 11 – Miopatia por sobreposição

Variável	Classificação	n	%	n total
Doença reumatológica associada em miopatia por sobreposição	Não	101	81,5%	124
	Sim	23	18,5%	
Qual doença reumatológica associada	Lúpus eritematoso sistêmico	7	30,4%	23
	Esclerose sistêmica	4	17,4%	
	Esclerodermia	4	17,4%	
	Síndrome de Sjögren	3	13,0%	
	<i>AntiSM+</i> , <i>AntiLA+</i> , <i>AntiRO+</i>	1	4,3%	
	Disfalangismo, PTI, <i>p-ANCA+</i>	1	4,3%	
	DPI e FAN+	1	4,3%	
	Lúpus eritematoso cutâneo	1	4,3%	
SAAF	1	4,3%		

PTI: púrpura idiopática trombocitopênica; DPI: doença pulmonar intersticial; SAAF: síndrome do anticorpo antifosfolípide. *AntiSM+*, *AntiLA+*, *AntiRO+*, *p-ANCA+*: anticorpos miosite-associados; n = número de pacientes; n total = número total de pacientes

Quanto ao tratamento, apenas 77 pacientes apresentavam informações disponíveis sobre resposta ao tratamento e 69 sobre o tipo de tratamento instituído. Dos 77 pacientes, 24,7% apresentaram remissão completa dos sintomas, enquanto 57,1% apresentaram alguma melhora e apenas 18,2% não responderam ao tratamento. Essas informações estão detalhadas na tabela 12.

Tabela 12 – Tratamento

Variável	Classificação	n	%	N total
Tratamento	Imunossupressão	61	88,4%	69
	Otimização do tratamento da doença de base	3	4,3%	
	TARV e imunossupressão	2	2,9%	
	Quimioterapia e imunossupressão	1	1,4%	
	Suspensão estatina	1	1,4%	
	Suspensão estatina e imunossupressão	1	1,4%	
Resposta	Remissão	19	24,7%	77
	Melhora	44	57,1%	
	Sem resposta	14	18,2%	

TARV: terapia antirretroviral

n = número de pacientes; n total = número total de pacientes

Remissão: remissão completa dos sintomas; melhora: melhora dos sintomas, sem remissão completa.

6.3.1 Análise da sensibilidade e especificidade da biópsia muscular no diagnóstico final

O número de casos com concordância entre biópsia e diagnóstico final foi de 112 (90,3%; IC95%: 85,1% - 95,5%), enquanto o número de casos com discordância entre biópsia e diagnóstico final foi de 12 (9,7%; IC95%: 4,5% - 14,9%). Na tabela 13 apresentamos o cálculo de especificidade e sensibilidade da biópsia muscular em miopatia inflamatória, sendo a sensibilidade de 89,7% (IC95%: 83,0% - 96,5%) e a especificidade de 91,3% (IC95% 83,2% - 99,4%).

Tabela 13 – Sensibilidade e especificidade da biópsia muscular em miopatia inflamatória

MI na biópsia	MI (diagnóstico final)	
	Não	Sim
Não	42 91,3%*	8 10,3%
Sim	4 8,7%	70 89,7%**
Total	46	78

* Especificidade; ** Sensibilidade

Na tabela 14 são apresentadas medidas de qualidade da biópsia considerando-se o diagnóstico final como padrão-ouro. Para estimar os valores preditivos positivo e negativo foi considerada a prevalência de miopatia inflamatória estimada pela amostra do estudo (diagnóstico final de MI foi visto em 62,9% dos casos). A acurácia da biópsia para miopatia inflamatória foi de 90,3% (IC95%: 85,1%-95,5%).

Tabela 14 – Acurácia e medidas de qualidade da biópsia no diagnóstico final de MI

Biópsia	Resultado	IC 95%
Sensibilidade	89,7%	83,0% - 96,5%
Especificidade	91,3%	83,2% - 99,4%
Acurácia	90,3%	85,1% - 95,5%
PF+:	8,7%	0,6% - 16,8%
PF-:	10,3%	3,5% - 17,0%
VP+:	94,6%	89,4% - 99,7%
VP-:	84,0%	73,8% - 94,2%

IC: intervalo de confiança; VP+: valor preditivo positivo; VP-: valor preditivo negativo; PF+: falso-positivo; PF-: falso-negativo;

6.4 ANÁLISE INFERENCIAL COMPARANDO OS GRUPOS COM DIAGNÓSTICO FINAL DE MIOPATIA INFLAMATÓRIA (n=78) X NÃO-MIOPATIA INFLAMATÓRIA (n=46)

Em relação aos fatores associados à probabilidade de ter miopatia inflamatória (tabela 15), foi avaliada a significância de cada fator, não havendo significância estatística em relação a sexo, comorbidades reumatológicas ou alteração em provas inflamatórias. Porém, a presença de história familiar positiva para miopatia, mais frequente no grupo NMI, aumenta a chance do diagnóstico final ser diferente de MI ($p=0,003$; $OR=0,09$ (IC 0,02 - 0,45)). Em contrapartida, CPK elevada ($p=0,004$; $OR=3,28$ (IC 1,47 - 7,29)), em especial >1000 U/L e abaixo de 5000 U/L ($p=0,007$; $OR=4,01$ (IC 1,45 - 11,1)), possui associação positiva, aumentando o risco de miopatia inflamatória. A mesma associação positiva como fator de risco foi encontrada em eletroneuromiografia com padrão miopático ($p=0,001$; $OR=3,91$ (IC 1,78 - 8,62)) e ressonância nuclear magnética muscular com padrão inflamatório ($p=0,027$; $OR=4,52$ (IC 1,18 - 17,2)).

Tabela 15 – Fatores associados à probabilidade de ter miopatia inflamatória (MI)

Variável	Classificação	Total (100%)	MI (diagnóstico final)		p*	OR (IC95%)
			Não	Sim		
			n (%)	n (%)		
Idade de início da doença (anos)	(média ± dp)		39,9 ± 18,4	40,6 ± 17,7	0,833	1 (0,98 - 1,02)
Tempo de doença até a biópsia (anos)	(mediana; min-max)		3,5 (0,17 - 25)	1 (0,08 - 47)	0,080	0,94 (0,88 - 1,01)
Sexo	Feminino	87	31 (35,6%)	56 (64,4%)	0,605	0,81 (0,37 - 1,79)
	Masculino	37	15 (40,5%)	22 (59,5%)		
História familiar de miopatia	Não	112	36 (32,1%)	76 (67,9%)	0,003	0,09 (0,02 - 0,45)
	Sim	12	10 (83,3%)	2 (16,7%)		

Comorbidades reumatológicas	Não	93	36 (38,7%)	57 (61,3%)		
	Sim	31	10 (32,3%)	21 (67,7%)	0,520	1,33 (0,56 - 3,14)
CPK (U/L)	Normal (<300)	38	21 (55,3%)	17 (44,7%)		
	1 (>300)	32	11 (34,4%)	21 (65,6%)	0,083	2,36 (0,89 - 6,22)
	2 (>1000)	34	8 (23,5%)	26 (76,5%)	0,007	4,01 (1,45 - 11,1)
	3 (>5000)	11	3 (27,3%)	8 (72,7%)	0,113	3,29 (0,76 - 14,4)
	4 (>10000)	7	1 (14,3%)	6 (85,7%)	0,076	7,41 (0,81 - 67,7)
CPK (U/L)	Normal (<300)	38	21 (55,3%)	17 (44,7%)		
	1,2,3 ou 4	84	23 (27,4%)	61 (72,6%)	0,004	3,28 (1,47- 7,29)
Provas inflamatórias elevadas (VHS, PCR)	Não	85	34 (40%)	51 (60%)		
	Sim	37	12 (32,4%)	25 (67,6%)	0,429	1,39 (0,62 - 3,13)
ENMG com padrão miopático	Não	41	24 (58,5%)	17 (41,5%)		
	Sim	83	22 (26,5%)	61 (73,5%)	0,001	3,91 (1,78 - 8,62)
Padrão RNM inflamatório (hipersinal/realce)	Não	15	7 (46,7%)	8 (53,3%)		
	Sim	37	6 (16,2%)	31 (83,8%)	0,027	4,52 (1,18 - 17,2)
Padrão RNM com lipossustituição	Não	26	4 (15,4%)	22 (84,6%)		
	Sim	26	9 (34,6%)	17 (65,4%)	0,117	0,34 (0,09 - 1,31)
Padrão RNM com atrofia	Não	35	9 (25,7%)	26 (74,3%)		
	Sim	17	4 (23,5%)	13 (76,5%)	0,865	1,12 (0,29 - 4,35)
Uso de imunossupressor antes da biópsia	Não	93	33 (35,5%)	60 (64,5%)		
	Sim	31	13 (41,9%)	18 (58,1%)	0,520	0,72 (0,33 - 1,75)

*Modelo de Regressão Logística e teste de Wald, $p < 0,05$; OR: *Odds Ratio*; IC: intervalo de confiança; dp: desvio-padrão; MI: miopatia inflamatória; CPK: creatinofosfoquinase; ENMG: eletroneuromiografia; RNM: ressonância nuclear magnética.

Comparando a apresentação clínica dos pacientes diagnosticados com miopatia inflamatória com o grupo de pacientes com diagnóstico diferente de miopatia inflamatória (NMI – grupo não miopatia inflamatória), houve diferença estatística em relação ao padrão de fraqueza muscular: a tetraparesia proximal foi mais frequente no grupo MI, enquanto outra distribuição de fraqueza muscular foi mais frequente no grupo NMI ($p < 0,001$). A presença de lesões cutâneas ($p = 0,018$) e disfagia ($p = 0,003$) também foi mais frequente no grupo MI. Em contrapartida, a presença de hipoestesia/parestesia foi mais frequente no grupo NMI ($p < 0,001$). As demais características clínicas não tiveram diferença com significância estatística (vide tabela 16).

Tabela 16 – Comparação do quadro clínico com e sem MI (diagnóstico final)

Variável	Classificação	MI (diagnóstico final)				p*
		Não (n=46)		Sim (n=78)		
		n	%	n	%	
Fraqueza muscular	Não	9	19,6%	6	7,7%	

	Sim	37	80,4%	72	92,3%	0,084
Padrão de fraqueza muscular	Tetraparesia proximal	19	51,4%	65	90,3%	
	Outra distribuição de fraqueza	18	48,6%	7	9,7%	<0,001
Padrão de evolução	Lenta e progressiva	28	75,7%	55	76,4%	
	Rápida	9	24,3%	17	23,6%	1
Presença de mialgia	Não	17	37,0%	33	42,3%	
	Sim	29	63,0%	45	57,7%	0,576
Presença de atrofia muscular	Não	36	78,3%	61	78,2%	
	Sim	10	21,7%	17	21,8%	1
Presença de lesões cutâneas	Não	37	80,4%	46	59,0%	
	Sim	9	19,6%	32	41,0%	0,018
Outros acometimentos extramusculares	Não	19	41,3%	24	30,8%	
	Sim	27	58,7%	54	69,2%	0,248
Dispneia	Não	41	89,1%	59	75,6%	
	Sim	5	10,9%	19	24,4%	0,098
Disfagia	Não	43	93,5%	55	70,5%	
	Sim	3	6,5%	23	29,5%	0,003
Disfonia	Não	46	100,0%	75	96,2%	
	Sim	0	0,0%	3	3,8%	0,294
Artralgia	Não	40	87,0%	64	82,1%	
	Sim	6	13,0%	14	17,9%	0,615
Diarreia	Não	45	97,8%	76	97,4%	
	Sim	1	2,2%	2	2,6%	1
Febre	Não	45	97,8%	74	94,9%	
	Sim	1	2,2%	4	5,1%	0,650
Perda ponderal	Não	43	93,5%	67	85,9%	
	Sim	3	6,5%	11	14,1%	0,250
Ptose	Não	44	95,7%	77	98,7%	
	Sim	2	4,3%	1	1,3%	0,555
Diplopia	Não	44	95,7%	76	97,4%	
	Sim	2	4,3%	2	2,6%	0,627
Confusão mental	Não	45	97,8%	78	100,0%	
	Sim	1	2,2%	0	0,0%	0,371
Hipoestesia/parestesia	Não	36	78,3%	76	97,4%	
	Sim	10	21,7%	2	2,6%	<0,001
Colúria	Não	46	100,0%	76	97,4%	
	Sim	0	0,0%	2	2,6%	0,530
Doença pulmonar intersticial	Não	44	95,7%	71	91,0%	
	Sim	2	4,3%	7	9,0%	0,482

*Teste exato de Fisher ou teste de Qui-quadrado, $p < 0,05$; (-) Teste não aplicável; MI: miopatia inflamatória

7 DISCUSSÃO

A amostra do presente estudo apresenta número total significativo, considerando que se trata de doença rara, estimada em 15-32/100.000 pessoa/ano

mundialmente (MAMMEN AL, 2016), e que há poucos estudos publicados analisando a acurácia da biópsia muscular, especificamente em miopatia inflamatória. Na revisão sistemática de Ross L. *et al* (2023), sobre biópsia muscular em doenças neuromusculares em geral, foram analisados 64 estudos na área. A média de número amostral ficou entre 100-200 pacientes, com a maioria permanecendo abaixo de 100 pacientes, com exceção de poucos estudos com duração maior que 10 anos e de centros maiores (ROSS L, *et al*, 2023). Dentre estes, destaca-se o estudo de Shaibani A. *et al* (2014), que incluiu todas as biópsias musculares realizadas em suspeita de qualquer tipo de miopatia, durante 15 anos (1997-2012) no Centro Neuromuscular do Texas, EUA. Neste estudo, foram incluídos 698 pacientes com miopatias em geral (SHAIBANI A, *et al*, 2014).

A média de idade da amostra geral em Ross L. *et al* (2023) variou conforme estudo, mas, quando o estudo incluía todas as idades, permaneceu entre 41,6 anos e 57,4 anos (ROSS L, *et al*, 2023), semelhante à média de idade do presente estudo. Poucos incluíram informações sobre a prevalência por sexo no estudo, porém, em Shaibani A., *et al* (2014), 50,14% da amostra era do sexo feminino (SHAIBANI A, *et al*, 2014). No presente estudo, o tamanho amostral e média de idade encontra-se dentro do descrito em literatura, com exceção da proporção de mulheres, que é maior do que a encontrada em literatura. Isto se deve provavelmente à maior frequência de miopatias inflamatórias idiopáticas em mulheres do que em homens, com exceção da miosite por corpos de inclusão (O'CALLAGHAN AS, *et al*, 2018; SCHMIDT J, 2018). Em um estudo de 13 anos (2003-2016) do Centro de Doenças Neuromusculares de Paris, França, com 260 pacientes especificamente com diagnóstico de miopatia inflamatória, a proporção do sexo feminino ficou mais próxima da encontrada neste estudo, com a taxa de 62,7% (MARIAMPILLAI, *et al*, 2018). Em outro estudo com 3067 pacientes europeus com MI, 69% eram mulheres (LILLEKER JB, *et al*, 2017).

A maioria dos casos descritos em literatura de miopatias, incluindo as miopatias inflamatórias, apresenta relato de padrão clínico de fraqueza motora proximal, de padrão subagudo ou progressivo (DALAKAS MC, 2015; MAMMEN AL, 2016; MANOUSAKIS G, 2022; BAIG S, PAIK JJ 2019; ASHTON C, *et al*, 2020; O'CALLAGHAN AS, *et al*, 2018; SCHMIDT J, 2018). Este foi o principal achado de manifestação clínica nos pacientes deste estudo. No estudo de Mariampillai *et al* (2018), 95% dos pacientes apresentaram fraqueza muscular proximal, todos com miopatia inflamatória idiopática (MARIAMPILLAI, *et al*, 2018). No presente estudo a

proporção de fraqueza proximal foi mais baixa na amostra geral, porém aumentando proporcionalmente quando analisamos o subgrupo com diagnóstico final de MI, chegando a valores semelhantes ao estudo de Mariampillai et al (2018). Provavelmente essa diferença ocorreu, pois na amostra geral (todos os pacientes antes do diagnóstico final) há pacientes com outros diagnósticos além de MI, diminuindo a taxa de padrão clínico típico de MI.

Em relação às manifestações extramusculares, a principal manifestação extramuscular descrita nas MI são as lesões cutâneas (DALAKAS MC, 2015; MANOUSAKIS G, 2022; BAIG S, PAIK JJ 2019; ASHTON C, *et al*, 2020; O'CALLAGHAN AS, *et al*, 2018; SCHMIDT J, 2018), sendo que 69% dos pacientes no estudo de Mariampillai *et al* (2018) apresentaram alguma lesão cutânea, sendo 18% heliótropo e 22,3% *rash* cutâneo, incluindo pápulas de Gottron (MARIAMPILLAI, *et al*, 2018). No presente estudo, as lesões cutâneas também predominaram, e os 2 tipos de lesões mais frequentes também foram pápulas de Gottron e heliótropo. Estas são as duas lesões cutâneas mais descritas em casos de dermatomiosite (DALAKAS MC, 2015; MANOUSAKIS G, 2022).

Em relação às demais manifestações extramusculares, neste estudo observamos taxas menores, porém na mesma ordem de frequência às encontradas em Mariampillai *et al* (2018), onde 58% dos pacientes apresentaram disfagia, 39% apresentaram alguma comorbidade reumatológica e 26,9% envolvimento pulmonar (doença intersticial pulmonar), com dispneia (MARIAMPILLAI, *et al*, 2018). Em Lilleker JB, *et al* (2017), 64% dos pacientes apresentaram lesões cutâneas, 39% dos pacientes apresentaram disfagia e 30% doença pulmonar intersticial com dispneia (LILLEKER JB, *et al*, 2017). Em um estudo brasileiro de Lorenzoni PJ, *et al* (2011), com pacientes pediátricos com MI, 14,8% apresentaram dispneia e disfagia, enquanto 70,3% apresentaram mialgia (LORENZONI PJ, *et al*, 2011), semelhante aos valores encontrados neste estudo, mesmo com pacientes de todas as idades.

Poucos anticorpos foram analisados neste estudo, sendo detalhados apenas os anticorpos miosite-associados em miopatia por sobreposição. A associação de doenças reumatológicas e anticorpos miosite-associados com as miopatias inflamatória é bem descrita na literatura (CHEETI, *et al*, 2023; MANOUSAKIS G, 2022; LIU Y, *et al*, 2021). Em Mariampillai *et al* (2018) 95% dos pacientes com miopatia por sobreposição apresentaram algum anticorpo associado a miosite (MARIAMPILLAI, *et al*, 2018). Em Schmidt J (2018) foi descrita uma frequência de 25% a 12%,

respectivamente, para a presença de anticorpos anti-RO e anti-LA em miopatia por sobreposição. E usualmente entre 20-30% dos pacientes com miopatia inflamatória apresentam diagnóstico de síndrome de Sjögren, esclerose sistêmica ou LES (SCHMIDT J, 2018). Em Lilleker JB, *et al* (2017), esclerose sistêmica foi identificada em 39% dos casos de MI, síndrome de Sjögren em 15%, doença mista do tecido conjuntivo em 15%, artrite reumatoide em 9% e LES em 9% (LILLEKER JB, *et al*, 2017). No presente estudo, a frequência de LES foi maior, sendo a principal comorbidade reumatológica encontrada nas miopatias por sobreposição, seguida por esclerose sistêmica/esclerodermia e síndrome de Sjögren.

Em relação aos subgrupos de MI, em Mariampillai *et al* (2018), a miopatia inflamatória mais frequente foi miosite por corpos de inclusão, seguida por dermatomiosite, miopatia necrotizante imunomediada, miopatia por sobreposição/antissintetase e, por último, polimiosite (MARIAMPILLAI, *et al*, 2018). Provavelmente a frequência aumentada de miosite por corpos de inclusão no estudo de Mariampillai se deve pela divisão em *clusters*, concentrando em um grupo específico os pacientes com predomínio masculino, idade superior a 50 anos e caucasianos, assim a miosite por corpos de inclusão teve maior prevalência. Na maioria dos estudos, a miopatia por sobreposição, dermatomiosite e miopatia necrotizante imunomediada são as formas mais comuns de miopatia inflamatória, nesta ordem, sendo responsável por 90% dos casos de MI (SCHMIDT J, 2018; SENECAJL JL, *et al.*, 2017). O estudo europeu com 3067 pacientes com MI identificou dermatomiosite como a forma de MI mais frequente (LILLEKER JB, *et al*, 2017). No presente estudo, a proporção de subgrupos de MI é compatível com o registrado na literatura, com dermatomiosite sendo a mais frequente.

No presente estudo, a taxa de remissão dos sintomas foi maior que a encontrada em Mariampillai *et al* (2018), onde apenas 16,5% dos pacientes tratados tiveram remissão da doença. O principal tratamento é baseado em imunossupressão (MARIAMPILLAI, *et al*, 2018). Em Lilleker JB *et al* (2017), 98% dos pacientes tratados utilizaram corticoterapia via oral, mas não houve registro sobre melhora ou remissão dos sintomas (LILLEKER JB, *et al*, 2017). Há poucos dados sobre taxa de remissão dos sintomas na literatura, porém há relatos de até 83% de melhora após imunossupressão em casos de pacientes com dermatomiosite refratária após uso de rituximabe (ASHTON C, *et al*, 2020).

Comparando o grupo de pacientes com diagnóstico final de miopatia inflamatória com o grupo sem miopatia inflamatória (NMI), a presença de história familiar positiva para miopatia foi mais frequente no grupo NMI, aumentando a chance do diagnóstico final ser diferente de MI, ou seja, é um fator de risco para outras miopatias, principalmente as de cunho genético/hereditário. Na maioria dos estudos não há registro de história familiar em casos de miopatia inflamatória (DALAKAS MC, 2015; MANOUSAKIS G, 2022; BAIG S, PAIK JJ 2019; ASHTON C, *et al*, 2020; O'CALLAGHAN AS, *et al*, 2018; SCHMIDT J, 2018), porém um estudo de Rothwell S, *et al* (2016), estima uma herdabilidade de cerca de 5% em dermatomiosite (Rothwell S, *et al*, 2016).

Quanto às características clínicas, este estudo observou que a tetraparesia proximal foi consideravelmente mais frequente no grupo MI, enquanto outra distribuição de fraqueza muscular foi mais frequente no grupo NMI ($p < 0,001$), compatível com a descrição de distribuição simétrica e de acometimento de cinturas típica de casos de MI (DALAKAS MC, 2015; MANOUSAKIS G, 2022; BAIG S, PAIK JJ 2019; ASHTON C, *et al*, 2020; O'CALLAGHAN AS, *et al*, 2018; SCHMIDT J, 2018).

A presença de lesões cutâneas e disfagia também foi mais frequente no grupo MI. As lesões cutâneas, como heliótropo e pápulas de Gottron, estão tão relacionadas à dermatomiosite, que, se observadas no contexto de fraqueza muscular com padrão simétrico e proximal, pode-se fechar o diagnóstico de dermatomiosite sem biópsia muscular (RAZZAK M, 2017). Disfagia é frequente em casos de MI, como já discutido acima (MARIAMPILLAI, *et al*, 2018; LILLEKER JB, *et al*, 2017; LORENZONI PJ, *et al*, 2011), quando há fraqueza da musculatura faríngea, podendo facilitar a ocorrência de pneumonia aspirativa (MANOUSAKIS G, 2022), e mais frequente em dermatomiosite, quando comparada com polimiosite (SCOLA RH, *et al*, 2000).

Em contrapartida, a presença de hipoestesia/parestesia foi mais frequente no grupo NMI, provavelmente pelo maior número de pacientes com achados neuropáticos, como polineuropatia, neste grupo. Em doenças puramente miopáticas, sem acometimento de nervos periféricos, não há alteração sensitiva (MANOUSAKIS G, 2022).

Apesar de descrito como frequente em pacientes com miopatia inflamatória, a presença de atrofia muscular e mialgia não foi estatisticamente diferente entre os grupos neste estudo, provavelmente por estarem incluídos casos de miopatia não inflamatória no grupo NMI, que também apresentam esses padrões. Também não é

necessária a presença de mialgia em padrões miopáticos; e casos com atrofia muscular são usualmente observados apenas em estágios mais avançados da doença (DALAKAS MC, 2015; MANOUSAKIS G, 2022; BAIG S, PAIK JJ 2019; ASHTON C, *et al*, 2020; O'CALLAGHAN AS, *et al*, 2018; SCHMIDT J, 2018).

Em contrapartida, CPK elevada, em especial >1000 U/L e abaixo de 5000 U/L, apresentou associação positiva neste estudo, aumentando o risco de miopatia inflamatória. Em revisão recente, foi descrita a mesma correlação, com níveis moderados de CPK aumentando a chance de diagnóstico de miopatia inflamatória, enquanto níveis discretamente aumentados são inespecíficos e níveis extremamente elevados geralmente estão associados à miopatia necrotizante autoimune (MANOUSAKIS G, 2022).

A mesma associação positiva foi encontrada no presente estudo em eletroneuromiografia com padrão miopático e ressonância nuclear magnética muscular com padrão inflamatório, constituído por realce ao contraste ou hipersinal muscular. A Federação Europeia da Sociedade Neurológica (EFNS) revisou o papel da biópsia muscular na investigação de mialgia e mostrou que o valor preditivo positivo (VPP) para biópsia alterada em casos de hiperCPKemia foi de 86% e o da ENMG anormal foi de 82%. Dos 240 pacientes deste estudo, 48% apresentaram CPK elevada em níveis que variam de 2 a 10 vezes o limite superior de normalidade (FILOSTO M, *et al*, 2007). Em estudo prévio do Serviço de Doenças Neuromusculares no Complexo Hospital de Clínicas UFPR entre 1976 e 1998, com 102 pacientes com polimiosite ou dermatomiosite, 88,2% dos pacientes com diagnóstico definitivo de dermatomiosite apresentaram padrão miopático nas ENMGs (SCOLA RH, *et al*, 2000).

Exames aumentando a probabilidade de uma biópsia muscular com alterações patológicas foram relatados na literatura, como aumento moderado a grave da CPK (>2000 U/L) ou padrão miopático grave na eletroneuromiografia (SIDDIQUI SH, *et al*, 2019; FINSTERER J, 2020). Em relação à imagem muscular (ressonância nuclear magnética muscular), além da importância para definir o músculo a ser biopsiado, o padrão inflamatório descrito como relevante para o diagnóstico de miopatia inflamatória é o hipersinal muscular ou realce ao contraste, sendo apenas edema muscular ou lipossustituição características inespecíficas, presentes em várias doenças musculares (SCHULZE M, *et al*, 2009). Hipersinal muscular ou realce ao contraste foram os padrões com significância para o diagnóstico de MI encontrados neste estudo.

No presente estudo, a sensibilidade e especificidade da biópsia muscular em miopatia inflamatória foram, respectivamente, 89,7% e 91,3%, com acurácia de 90,3%, demonstrando alta acurácia da biópsia muscular em miopatia inflamatória. Além disso, 25% estavam em uso de imunossupressor antes da biópsia muscular, o que pode alterar o nível e até mesmo existência de inflamação na biópsia, porém essa análise está fora do escopo deste estudo (MANOUSAKIS G, 2022).

Poucos estudos analisaram especificamente a acurácia da biópsia muscular nas miopatias inflamatórias, analisando apenas como subgrupo de miopatias em geral. Constantinides *et al.* (2018) analisou a acurácia da biópsia muscular em doenças neuromusculares em geral, em um estudo com 123 pacientes. A acurácia da biópsia muscular foi de 80,4%, comparado com 70,7% da eletroneuromiografia, sendo considerada específica e sensível para todas as doenças neuromusculares estudadas (CONSTANTINIDES, *et al.*, 2018). Especificamente em miopatias, tendo MI apenas como subgrupo, outro estudo analisou a biópsia muscular, sendo que essa foi determinante em 85,5% dos diagnósticos definitivos, incluindo alterações no diagnóstico prévio (40,6%) e definindo o subtipo de miopatia (49,3%) (WU MJ, *et al.*, 2022). No estudo de Scola RH, *et al* (2000), com 102 pacientes com polimiosite ou dermatomiosite, 81% das biópsias musculares nestes pacientes apresentaram padrão de miopatia inflamatória (SCOLA RH, *et al*, 2000).

8 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Trata-se de estudo retrospectivo, que se deteve a analisar o laudo final/conclusões das biópsias. Para estudo futuro, uma sugestão seria considerar revisar as lâminas das biópsias, incluindo análise imunohistoquímica, adicionando novo dado aos critérios de classificação e revisando os diagnósticos. Também fora do escopo deste estudo, comparar os pacientes que estavam em uso de imunossupressor quando a biópsia foi realizada, para analisar a interferência do tratamento no resultado das biópsias.

Considerando que muitos profissionais avaliaram cada paciente, a variabilidade interexaminador pode ter ocorrido, o que tentamos minimizar verificando os dados da forma mais padronizada possível. Em estudo futuro, um revisor único ou estudo prospectivo com protocolo para análise da biópsia especificamente para o estudo poderia ser utilizado para eliminar essa variabilidade.

Também não estavam disponíveis os anticorpos miosite-específicos, apenas alguns miosite-associados. Os miosite-específicos estão entrando em algoritmos mais atualizados, e, quando disponíveis, podem ser adicionados no algoritmo diagnóstico para as miopatias inflamatórias em estudo futuro.

A análise das comorbidades reumatológicas e dos anticorpos reumatológicos foi realizada conforme o registro em prontuário, não sendo revistos os critérios reumatológicos e não sendo analisada a titulação e subtipo dos anticorpos, apenas sua positividade. Para próximo estudo, visto a forte associação das miosites com comorbidades reumatológicas, essa análise poderia ser considerada.

Este estudo não foi desenhado com objetivo de analisar a resposta dos pacientes ao tratamento. Um estudo específico para avaliar esse tema é necessário, considerando a importância desse assunto.

9 CONCLUSÃO

Com este estudo, demonstramos que a biópsia muscular possui elevada sensibilidade e especificidade no diagnóstico das miopatias inflamatórias, reiterando que a biópsia muscular possui alta acurácia, contribuindo de forma significativa para o diagnóstico das miopatias inflamatórias.

Além disso, comparamos os pacientes com diagnóstico final de miopatia inflamatória *versus* aqueles com diagnóstico diferente de miopatia inflamatória, e encontramos diferenças clínico-epidemiológicas, laboratoriais e radiológicas entre os dois grupos. Como preditores clínicos de miopatia inflamatória, encontramos a presença de tetraparesia proximal, de lesões cutâneas e de disfagia; e a ausência de hipoestesia/parestesia e de história familiar de miopatia. Em relação às diferenças encontradas entre os exames complementares além da biópsia muscular, foram preditores de miopatia inflamatória a CPK elevada, a eletroneuromiografia com padrão miopático e a ressonância nuclear magnética muscular demonstrando sinais inflamatórios.

Desta forma, a alta suspeição clínica, baseada nas características apresentadas, juntamente com os exames complementares descritos acima, possuem evidência de contribuir significativamente para o diagnóstico das miopatias inflamatórias. E, por fim, a biópsia muscular, que possui alta acurácia no diagnóstico desta forma de miopatia.

10 REFERÊNCIAS

Alves, MSR; Nakagome, BHY; Traldi, MCC; *et al.* Critical Analysis Of The Creatine Phosphoquinase Dosage In The Emergency Department Of Sao Paulo's Santa Casa De Misericordia Hospital. Arquivos Médicos Dos Hospitais E Da Faculdade De Ciências Médicas Da Santa Casa De São Paulo, [S.L.], V. 64, N. 1, P. 1, 2019. [Http://Dx.Doi.Org/10.26432/1809-3019.2019.64.1.001](http://dx.doi.org/10.26432/1809-3019.2019.64.1.001).

Ashton, C; Paramalingam, S; Stevenson, B; *et al.* Idiopathic Inflammatory Myopathies: A Review. Internal Medicine Journal, [S.L.], V. 51, N. 6, P. 845-852, Jun. 2021. Wiley. [Http://Dx.Doi.Org/10.1111/Imj.15358](http://dx.doi.org/10.1111/Imj.15358).

Baig, S; Paik, JJ. Inflammatory Muscle Disease – An Update. Best Practice & Research Clinical Rheumatology, [S.L.], V. 34, N. 1, P. 101484, Fev. 2020. Elsevier Bv. [Http://Dx.Doi.Org/10.1016/J.Berh.2019.101484](http://dx.doi.org/10.1016/J.Berh.2019.101484).

Benveniste O, Stenzel W, Allenbach Y. Advances In Serological Diagnostics Of Inflammatory Myopathies. Curr Opin Neurol. 2016; 29:662-673.

Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). N Engl J Med. 1975 Feb 13;292(7):344-7.

Cai C, Anthony DC, Pytel P. A Pattern-Based Approach To The Interpretation Of Skeletal Muscle Biopsies. Modern Pathology. 2018.

Carvalho AAS, Silva VGD, Vieira TF, *et al.* Proposed cut-off for reactivity of anti-HMGCR and anti-SRP antibodies in patients statin-exposed and statin-unexposed. Medicine (Baltimore). 2018 Aug;97(35):e11858. doi: 10.1097/MD.00000000000011858. PMID: 30170376; PMCID: PMC6392535.

Cheeti A, Brent Lh, Panginikkod S. Autoimmune Myopathies. [Updated 2023 May 25]. In: Statpearls [Internet]. Treasure Island (FL): Statpearls Publishing; 2023 Jan-. Available From: [Https://Www.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/Books/Nbk532860/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/Nbk532860/)

Constantinides Vc, Papahatzaki Mm, Papadimas Gk, *et al.* Diagnostic Accuracy Of Muscle Biopsy And Electromyography In 123 Patients With Neuromuscular Disorders. In Vivo. 2018 Nov-Dec;32(6):1647-1652. Doi: 10.21873/Invivo.11427. Pmid: 30348729; Pmcid: Pmc6365764.

Dalakas MC. Inflammatory Muscle Diseases. N Engl J Med. 2015;372(18):1734-1747.

Dubowitz, V. Histological And Histochemical Stains And Reactions. Muscle Biopsy: Practical Approach. London, P. 19-40, 1985

Filli L, Winklhofer S, Andreisek G, Del Grande F. Imaging Of Myopathies. Radiologic Clinics Of North America, V. 55, N. 5, P. 1055–1070, 2017. Elsevier Inc.

Filosto M, Tonin P, Vattedi G, Bertolasi L, Simonati A, Rizzuto N, et al. The Role Of Muscle Biopsy In Investigating Isolated Muscle Pain. *Neurology* 2007;68:181–186.

Finsterer, J. Electromyography And Muscle Biopsy Should Be Supplemented By More Sophisticated Tools To Diagnose Myopathy. *Journal Of Neurosciences In Rural Practice*, [S.L.], V. 11, P. 671-672, 2 Jul. 2020. Scientific Scholar. [Http://Dx.Doi.Org/10.1055/S-0040-1713714](http://Dx.Doi.Org/10.1055/S-0040-1713714).

Greenberg Sa. Inclusion Body Myositis. *Continuum (Minneap Minn)*. 2016; 22(6):1871-1888.

Joyce NC, Oskarsson B, Jin LW. Muscle biopsy evaluation in neuromuscular disorders. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2012;23(3):609-631. doi:10.1016/j.pmr.2012.06.006

Lilleker Jb, Vencovsky J, Wang G, Wedderburn Lr, Diederichsen Lp, Schmidt J, et al. The Euromyositis Registry: An International Collaborative Tool To Facilitate Myositis Research. *Ann Rheum Dis*. 2018; 77(1):30-9.

Lorenzoni, PJ; Scola, RH; Kay, CSK; Prevedello, PG; *et al*. Idiopathic Inflammatory Myopathies In Childhood: A Brief Review Of 27 Cases. *Pediatric Neurology*, [S.L.], V.45,N.1,P.17-22,Jul.2011. <http://Dx.Doi.Org/10.1016/J.Pediatrneurol.2011.01.018>.

Lundberg I, Tjärnlund A, Bottai M, *et al*. Eular/Acr Classification Criteria For Adult And Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathies And Their Major Subgroups. *Arthritis Rheumatol*. 2017; 69(12): 2271-2282.

Mammen Al. Autoimmune Myopathies. *Continuum (Minneap Minn)*. 2016; 22(6):1852-1870.

Manousakis G. *Continuum (Minneap Minn)* 2022;28 (Muscle And Neuromuscular Junction Disorders):1643–1662.

Mariampillai K, Granger B, Amelin D, *et al*. Development Of A New Classification System For Idiopathic Inflammatory Myopathies Based On Clinical Manifestations And Myositis-Specific Autoantibodies. *Jama Neurol*. 2018; 75(12):1528-1537.

Meyer A, Sibilia J. Strategy For Suspected Myositis. *Joint Bone Spine*. 2019; 568-575. Olivier Pa, De Paepe B, Aronica E, et al. Idiopathic Inflammatory Myopathy: Interrater Variability In Muscle Biopsy Reading. *Neurology*. 2019; 93:E889-E894.

Preger, C; Notarnicola, A; Hellström, C; *et al*. Autoantigenic Properties Of The Aminoacyl Trna Synthetase Family In Idiopathic Inflammatory Myopathies. *Journal Of Autoimmunity*, [S.L.], V. 134, P. 102951, Jan. 2023. Elsevier Bv. [Http://Dx.Doi.Org/10.1016/J.Jaut.2022.102951](http://Dx.Doi.Org/10.1016/J.Jaut.2022.102951).

Qi L, Xu L, Wang Wt, *et al*. Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging In Denervated Skeletal Muscle: Experimental Study In Rabbits. *Plos One*, V. 14, N. 4, P. 1–12, 2019.

Razzak, M. New Classification Criteria Developed For Research. *Nat Rev Rheumatol* 13, 694 (2017). <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2017.192>

Rietveld A, Lim J, De Visser M, *et al.* Autoantibody Testing In Idiopathic Inflammatory Myopathies. *Pract Neurol*. 2019; 19:284-294.

Ross, L; Mckelvie, P; Reardon, K; *et al.* Muscle Biopsy Practices In The Evaluation Of Neuromuscular Disease: A Systematic Literature Review. *Neuropathology And Applied Neurobiology*, [S.L.], V. 49, N. 1, Fev. 2023. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/nan.12888>.

Rothwell S, Lamb JA, Chinoy H. New developments in genetics of myositis. *Curr Opin Rheumatol* 2016;28:651–6.

Sartori, R., Romanello, V. & Sandri, M. Mechanisms of muscle atrophy and hypertrophy: implications in health and disease. *Nat Commun* 12, 330 (2021).

Schmidt, J. Current Classification And Management Of Inflammatory Myopathies. *Journal Of Neuromuscular Diseases*, [S.L.], V. 5, N. 2, P. 109-129, 29 Maio 2018. Ios Press. <http://dx.doi.org/10.3233/jnd-180308>.

Schulze M, Kötter I, Ernemann U. Mri Findings In Inflammatory Muscle Diseases And Their Noninflammatory Mimics. *Ajr Am J Roentgenol* 2009;192(6):1708-1716. [Doi:10.2214/ajr.08.176](https://doi.org/10.2214/ajr.08.176)

SCOLA, RH; WERNECK, LC; PREVEDELLO, DMS; *et al.* Diagnosis of dermatomyositis and polymyositis: a study of 102 cases. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, [S.L.], v. 58, n. 3, p. 789-799, set. 2000. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-282x2000000500001>

Selva-O'callaghan A, Pinal-Fernandez I, Trallero-Araguás E, Milisenda Jc, Grau-Junyent Jm, Mammen Al. Classification And Management Of Adult Inflammatory Myopathies. *Lancet Neurol*. 2018 Sep;17(9):816-828. [Doi: 10.1016/S1474-4422\(18\)30254-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30254-0). [Pmid: 30129477](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30129477/).

Senecal JI, Raynauld Jp, Troyanov Y. Editorial: A New Classification Of Adult Autoimmune Myositis. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(5):878-84.

Shaibani, Aziz; Jabari, Duaa; Jabbour, Moussa; *et al.* Diagnostic Outcome Of Muscle Biopsy. *Muscle & Nerve*, [S.L.], V. 51, N. 5, P. 662-668, 31 Mar. 2015. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/mus.24447>.

Siddiqui Sh, Ahmed R, Awan S, *et al.* Yield Of Muscle Biopsy In Patients With Findings Of Myopathy On Electrodiagnostic Testing. *J Neurosci Rural Pract*. 2019 Jul;10(3):489-493. [Doi: 10.1055/S-0039-1698301](https://doi.org/10.1055/S-0039-1698301). Epub 2019 Oct 7. [Pmid: 31595122](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31595122/); [Pmcid: Pmc6779540](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6779540/)

Swain M, Uppin M. Evolving Classification And Role Of Muscle Biopsy In Diagnosis Of Inflammatory Myopathies. *Indian J Pathol Microbiol* 2022;65, Suppl S1:241-51

Weiss L, Silver J, Weiss J. Easy Emg. A Guide To Performing Nerve Conduction Studies And Electromyography. Elsevier Inc., Londres. 2004.

Werneck, L.C. The Value Of Muscle Biopsy In Neurology: A Study Of 290 Biopsies. Revista Brasileira De Clínica E Terapêutica , V.10, P. 2-24, 1981.

Werneck, L.C.; Lima, J.C.G. Muscle Biopsy Correlated With Electromyography: Study Of 100 Cases. Arquivos De Neuro-Psiquiatria, São Paulo, V. 46, N.2, P.156-165, 1988. Doi. <https://Doi.Org/10.1590/S0004-282x1988000200006>

Wu Mj, Liao Wa, Lin Py, Sun Yt. Muscle Biopsy: A Requirement For Precision Medicine In Adult-Onset Myopathy. J Clin Med. 2022 Mar 13;11(6):1580. Doi: 10.3390/Jcm11061580. Pmid: 35329906; Pmcid: Pmc8951002.

11 APÊNDICE 1 – TABELA COM DADOS DE CONCORDÂNCIA DIAGNÓSTICA DE TODOS OS PACIENTES INCLUÍDOS NO ESTUDO

	A	B	C	D	E	F	G
	NOME	MI COMO HIPÓTESE INICIAL (sim ou não)	MI NA BIÓPSIA (sim ou não)	MIOPATIA INFLAMATORIA (DIAGNOSTICO FINAL sim ou não)	CONCORDÂNCIA BIÓPSIA COM O DIAGNOSTICO INICIAL	CONCORDÂNCIA BIÓPSIA COM O DIAGNOSTICO FINAL (MI ou não MI)	CONCORDÂNCIA DIAGNOSTICO INICIAL E FINAL
1							
2	Paciente 1	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
3	Paciente 2	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
4	Paciente 3	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
5	Paciente 4	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
6	Paciente 5	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
7	Paciente 6	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
8	Paciente 7	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
9	Paciente 8	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM

	A	B	C	D	E	F	G
	NOME	MI COMO HIPÓTESE INICIAL (sim ou não)	MI NA BIÓPSIA (sim ou não)	MIOPATIA INFLAMATÓRIA (DIAGNÓSTICO FINAL sim ou não)	CONCORDÂNCIA BIÓPSIA COM O DIAGNÓSTICO INICIAL	CONCORDÂNCIA BIÓPSIA COM O DIAGNÓSTICO FINAL (MI ou não MI)	CONCORDÂNCIA DIAGNÓSTICO INICIAL E FINAL
1							
10	Paciente 9	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
11	Paciente 10	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
12	Paciente 11	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
13	Paciente 12	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
14	Paciente 13	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
15	Paciente 14	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
16	Paciente 15	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
17	Paciente 16	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO

A	B	C	D	E	F	G
NOME	MI COMO HIPÓTESE INICIAL (sim ou não)	MI NA BIÓPSIA (sim ou não)	MIOPATIA INFLAMATÓRIA (DIAGNÓSTICO FINAL sim ou não)	CONCORDÂNCIA BIÓPSIA COM O DIAGNÓSTICO INICIAL	CONCORDÂNCIA BIÓPSIA COM O DIAGNÓSTICO FINAL (MI ou não MI)	CONCORDÂNCIA DIAGNÓSTICA INICIAL E FINAL
1						
17	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
18	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
19	NÃO	SIM	SIM	NÃO	SIM	NÃO
20	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
21	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
22	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
23						
24	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
25	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM

A	B	C	D	E	F	G
NOME	MI COMO HIPÓTESE INICIAL (sim ou não)	MI NA BIÓPSIA (sim ou não)	MIOPATIA INFLAMATÓRIA (DIAGNÓSTICO FINAL sim ou não)	CONCORDÂNCIA BIÓPSIA COM O DIAGNÓSTICO INICIAL	CONCORDÂNCIA BIÓPSIA COM O DIAGNÓSTICO FINAL (MI ou não MI)	CONCORDÂNCIA DIAGNÓSTICO INICIAL E FINAL
1						
26	Paciente 25 SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
27	Paciente 26 SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
28	Paciente 27 SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
29	Paciente 28 NÃO	SIM	SIM	NÃO	SIM	NÃO
30	Paciente 29 SIM	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	SIM
31	Paciente 30 SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
32	Paciente 31 SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
33	Paciente 32 NÃO	NÃO	NÃO	SIM	SIM	SIM

	A	B	C	D	E	F	G
	NOME	MI COMO HIPÓTESE INICIAL (sim ou não)	MI NA BIÓPSIA (sim ou não)	MIOPATIA INFLAMATORIA (DIAGNÓSTICO FINAL sim ou não)	CONCORDÂNCIA BIÓPSIA COM O DIAGNÓSTICO INICIAL	CONCORDÂNCIA BIÓPSIA COM O DIAGNÓSTICO FINAL (MI ou não MI)	CONCORDÂNCIA DIAGNÓSTICO INICIAL E FINAL
1							
34	Paciente 33	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
35	Paciente 34	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
36	Paciente 35	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
37	Paciente 36	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
38	Paciente 37	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
39	Paciente 38	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
40	Paciente 39	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
41	Paciente 40	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO

	A	B	C	D	E	F	G
	NOME	MI COMO HIPÓTESE INICIAL (sim ou não)	MI NA BIÓPSIA (sim ou não)	MIOPATIA INFLAMATORIA (DIAGNÓSTICO FINAL sim ou não)	CONCORDÂNCIA BIÓPSIA COM O DIAGNÓSTICO INICIAL	CONCORDÂNCIA BIÓPSIA COM O DIAGNÓSTICO FINAL (MI ou não MI)	CONCORDÂNCIA DIAGNÓSTICO INICIAL E FINAL
1							
42	Paciente 41	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
43	Paciente 42	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
44	Paciente 43	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
45	Paciente 44	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
46	Paciente 45	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
47	Paciente 46	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
48	Paciente 47	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
49	Paciente 48	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM

	A	B	C	D	E	F	G
	NOME	MI COMO HIPÓTESE INICIAL (sim ou não)	MI NA BIÓPSIA (sim ou não)	MIOPATIA INFLAMATÓRIA (DIAGNÓSTICO FINAL sim ou não)	CONCORDÂNCIA BIÓPSIA COM O DIAGNÓSTICO INICIAL	CONCORDÂNCIA BIÓPSIA COM O DIAGNÓSTICO FINAL (MI ou não MI)	CONCORDÂNCIA DIAGNÓSTICO INICIAL E FINAL
1							
50	Paciente 49	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
51	Paciente 50	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
52	Paciente 51	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
53	Paciente 52	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
54	Paciente 53	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
55	Paciente 54	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
56	Paciente 55	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
57	Paciente 56	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO

A	B	C	D	E	F	G
NOME	MI COMO HIPÓTESE INICIAL (sim ou não)	MI NA BIÓPSIA (sim ou não)	MIOPATIA INFLAMATÓRIA (DIAGNÓSTICO FINAL sim ou não)	CONCORDÂNCIA BIÓPSIA COM O DIAGNÓSTICO INICIAL	CONCORDÂNCIA BIÓPSIA COM O DIAGNÓSTICO FINAL (MI ou não MI)	CONCORDÂNCIA DIAGNÓSTICO INICIAL E FINAL
1						
58	Paciente 57	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	SIM
59	Paciente 58	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
60	Paciente 59	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
61	Paciente 60	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
62	Paciente 61	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
63	Paciente 62	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
64	Paciente 63	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM
65	Paciente 64	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	SIM

	A	B	C	D	E	F	G
	NOME	MI COMO HIPÓTESE INICIAL (sim ou não)	MI NA BIÓPSIA (sim ou não)	MIOPATIA INFLAMATÓRIA (DIAGNÓSTICO FINAL sim ou não)	CONCORDÂNCIA BIÓPSIA COM O DIAGNÓSTICO INICIAL	CONCORDÂNCIA BIÓPSIA COM O DIAGNÓSTICO FINAL (MI ou não MI)	CONCORDÂNCIA DIAGNÓSTICO INICIAL E FINAL
1							
65	Paciente 65	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM
66	Paciente 66	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
67	Paciente 67	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
68	Paciente 68	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
69	Paciente 69	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
70	Paciente 70	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
71	Paciente 71	SIM	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	SIM
72	Paciente 72	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	SIM	SIM
73							

A	B	C	D	E	F	G
NOME	MI COMO HIPÓTESE INICIAL (sim ou não)	MI NA BIÓPSIA (sim ou não)	MIOPATIA INFLAMATÓRIA (DIAGNÓSTICO FINAL sim ou não)	CONCORDÂNCIA BIÓPSIA COM O DIAGNÓSTICO INICIAL	CONCORDÂNCIA BIÓPSIA COM O DIAGNÓSTICO FINAL (MI ou não MI)	CONCORDÂNCIA DIAGNÓSTICO INICIAL E FINAL
1	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
74	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
75	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
76	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
77	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
78	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
79	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM
80	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
81	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM

A	B	C	D	E	F	G
NOME	MI COMO HIPÓTESE INICIAL (sim ou não)	MI NA BIÓPSIA (sim ou não)	MIOPATIA INFLAMATÓRIA (DIAGNÓSTICO FINAL sim ou não)	CONCORDÂNCIA BIÓPSIA COM O DIAGNÓSTICO INICIAL	CONCORDÂNCIA BIÓPSIA COM O DIAGNÓSTICO FINAL (MI ou não MI)	CONCORDÂNCIA DIAGNÓSTICO INICIAL E FINAL
1	Paciente 81	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
82	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
83	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
84	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
85	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
86	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
87	SIM	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	SIM
88	SIM	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	SIM
89	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM

	A	B	C	D	E	F	G
	NOME	MI COMO HIPÓTESE INICIAL (sim ou não)	MI NA BIÓPSIA (sim ou não)	MIOPATIA INFLAMATÓRIA (DIAGNOSTICO FINAL sim ou não)	CONCORDÂNCIA BIÓPSIA COM O DIAGNÓSTICO INICIAL	CONCORDÂNCIA BIÓPSIA COM O DIAGNÓSTICO FINAL (MI ou não MI)	CONCORDÂNCIA DIAGNÓSTICO INICIAL E FINAL
1							
90	Paciente 89	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
91	Paciente 90	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
92	Paciente 91	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
93	Paciente 92	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
94	Paciente 93	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
95	Paciente 94	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
96	Paciente 95	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
97	Paciente 96	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO

A	B	C	D	E	F	G
NOME	MI COMO HIPÓTESE INICIAL (sim ou não)	MI NA BIÓPSIA (sim ou não)	MIOPATIA INFLAMATORIA (DIAGNÓSTICO FINAL sim ou não)	CONCORDÂNCIA BIÓPSIA COM O DIAGNÓSTICO INICIAL	CONCORDÂNCIA BIÓPSIA COM O DIAGNÓSTICO FINAL (MI ou não MI)	CONCORDÂNCIA DIAGNÓSTICO INICIAL E FINAL
1						
98	Paciente 97	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
99	Paciente 98	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM
100	Paciente 99	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
101	Paciente 100	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
102	Paciente 101	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
103	Paciente 102	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
104	Paciente 103	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
105	Paciente 104	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM

A	B	C	D	E	F	G
NOME	MI COMO HIPÓTESE INICIAL (sim ou não)	MI NA BIÓPSIA (sim ou não)	MIOPATIA INFLAMATÓRIA (DIAGNÓSTICO FINAL sim ou não)	CONCORDÂNCIA BIÓPSIA COM O DIAGNÓSTICO INICIAL	CONCORDÂNCIA BIÓPSIA COM O DIAGNÓSTICO FINAL (MI ou não MI)	CONCORDÂNCIA DIAGNÓSTICO INICIAL E FINAL
1						
Paciente 105	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
106						
Paciente 106	NÃO	SIM	SIM	NÃO	SIM	NÃO
107						
Paciente 107	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
108						
Paciente 108	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
109						
Paciente 109	SIM	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	SIM
110						
Paciente 110	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
111						
Paciente 111	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
112						
Paciente 112	SIM	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	SIM
113						

A	B	C	D	E	F	G
NOME	MI COMO HIPÓTESE INICIAL (sim ou não)	MI NA BIÓPSIA (sim ou não)	MIOPATIA INFLAMATÓRIA (DIAGNÓSTICO FINAL sim ou não)	CONCORDÂNCIA BIÓPSIA COM O DIAGNÓSTICO INICIAL	CONCORDÂNCIA BIÓPSIA COM O DIAGNÓSTICO FINAL (MI ou não MI)	CONCORDÂNCIA DIAGNÓSTICO INICIAL E FINAL
1						
1114	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
1115	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
1116	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
1117	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
1118	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
1119	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
120	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
121	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM

	A	B	C	D	E	F	G
	NOME	MI COMO HIPÓTESE INICIAL (sim ou não)	MI NA BIÓPSIA (sim ou não)	MIOPATIA INFLAMATÓRIA (DIAGNÓSTICO FINAL sim ou não)	CONCORDÂNCIA BIÓPSIA COM O DIAGNÓSTICO INICIAL	CONCORDÂNCIA BIÓPSIA COM O DIAGNÓSTICO FINAL (MI ou não MI)	CONCORDÂNCIA DIAGNÓSTICO INICIAL E FINAL
1							
121	Paciente 121	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
122	Paciente 122	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
123	Paciente 123	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
124	Paciente 124	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
125							

12 APÊNDICE 2 – FIGURA 4 – ALTERAÇÕES NAS BIÓPSIAS MUSCULARES

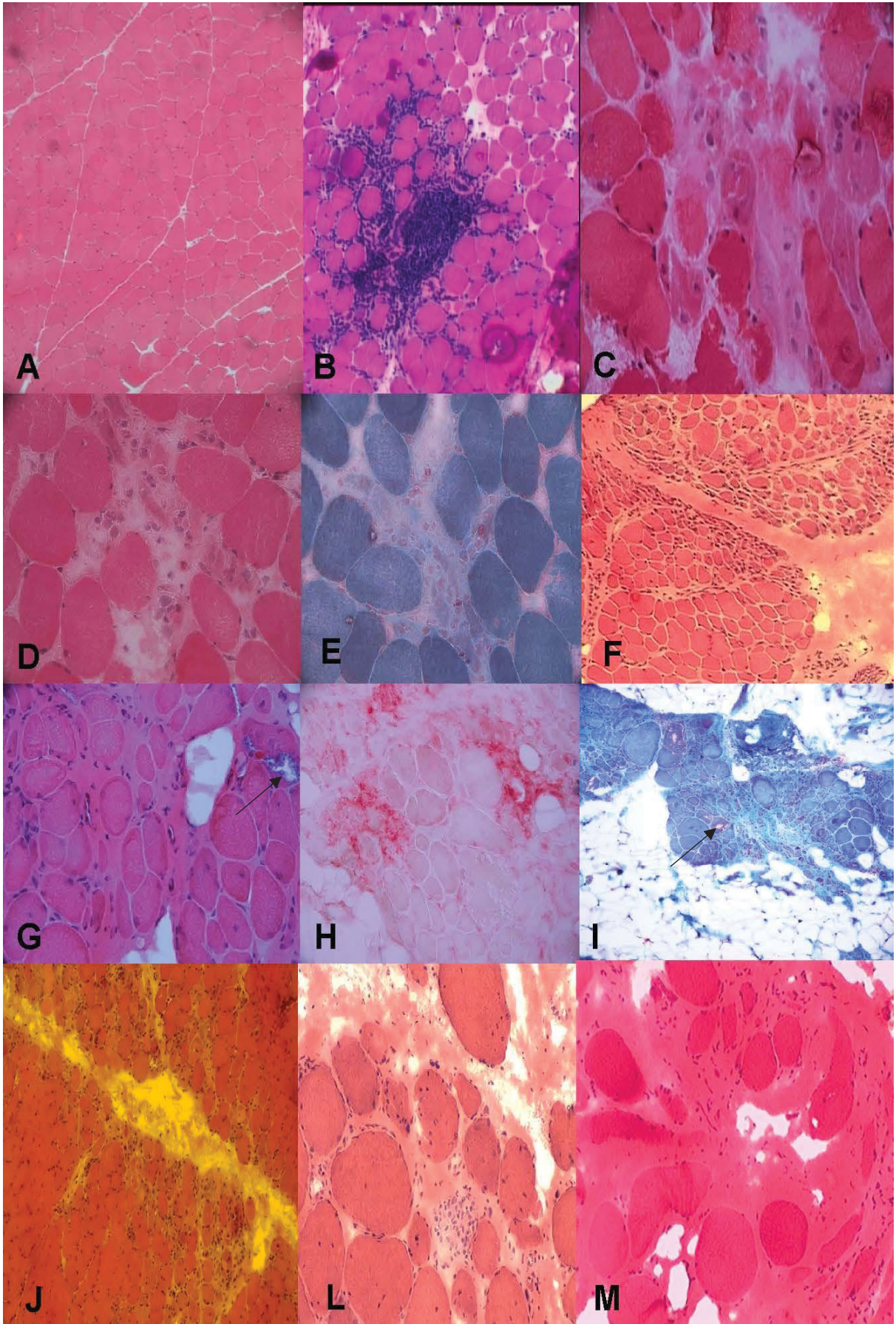


Figura 4 - Alterações nas biópsias musculares: (A) biópsia muscular normal (HE; aumento 100xs); (B) Caso de polimiosite com infiltrado mononuclear intersticial intenso, desproporcional à necrose de fibras musculares (HE; aumento 100xs); (C) e (D) Caso de miosite necrotizante imunomediada com evidente necrose de fibras musculares, com pouco infiltrado inflamatório (HE; aumento 400xs e 200xs, respectivamente); (E) Caso de miosite necrotizante imunomediada com evidente necrose de fibras musculares, com pouco infiltrado inflamatório (TG; aumento 200xs); (F) Caso de dermatomiosite, com evidente atrofia de fibras musculares em padrão perifascicular e infiltrado inflamatório intersticial (HE; aumento 40xs); (G), (H) e (I) Caso de miosite por corpos de inclusão com presença de corpos de inclusão citoplasmáticos em diferentes colorações (setas) e atividade aumentada da fosfatase ácida, evidenciando padrão inflamatório (HE; aumento 200xs; Fosfatase ácida; aumento 200xs; TG; aumento 40xs, respectivamente). (J) Biópsia muscular em caso de miopatia por sobreposição; nesta biópsia observa-se padrão de MI compatível com dermatomiosite – com atrofia e necrose das fibras musculares perifasciculares e infiltrado inflamatório mononuclear perifascicular (HE; aumento 100xs); (L) e (M) Biópsias musculares em distrofia muscular, apresentando hipertrofia de fibras musculares e variabilidade importante de tamanho entre as fibras, além de infiltrado mononuclear invadindo as fibras musculares. Trata-se de um diagnóstico diferencial com MI (HE; aumento de 400xs).

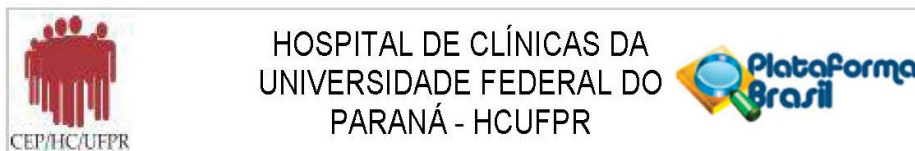
* Todas as biópsias apresentadas foram realizadas pelo Serviço de Doenças Neuromusculares do Complexo Hospital de Clínicas/UFPR.

13 APÊNDICE 3 – FIGURA 5 – ALTERAÇÕES CUTÂNEAS EM DERMATOMIOSITE E SÍNDROME ANTISSINTETASE



Figura 5 – Alterações cutâneas em Dermatomiosite e Síndrome Antissintetase: (A) pápulas de Gottron (pápulas róseas ou violáceas nas faces extensoras das articulações das mãos) em caso de dermatomiosite; (B) calcinose cutânea (depósito de sais de cálcio na pele ou subcutâneo) em caso de dermatomiosite. (C) Lesão hiperqueratótica, com fissura em polpa digital, denominada “mãos de mecânico”, em caso de Síndrome Antissintetase.

14 ANEXO 1 - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP (COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA)



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ANÁLISE DA CONCORDÂNCIA ENTRE O DIAGNÓSTICO CLÍNICO E HISTOLÓGICO NAS MIOPATIAS INFLAMATÓRIAS

Pesquisador: ROSANA HERMINIA SCOLA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 36559920.7.0000.0096

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.272.248

Apresentação do Projeto:

Projeto apresentado como requisito para a conclusão da Residência Médica em Neurologia.

Residente: Juliana Mazini Alves Professor Orientador: Rosana Hermínia Scola Colaboradores: Cláudia Suemi Kamoi Kay, Paulo José Lorenzoni, Renata Dal Pra Ducci, Otto Jesus Hernandez Fustes e Lineu Cesar Werneck.

Estudo observacional retrospectivo descritivo analisando a concordância entre a suspeita clínica e o diagnóstico histológico nos (1) pacientes com suspeita clínica de miopatia inflamatória que realizaram biópsia muscular e (2) nos pacientes com suspeita de outra miopatia que realizaram biópsia muscular e obtiveram o diagnóstico histológico de miopatia inflamatória no Serviço de Doenças Neuromusculares nos últimos 10 anos no Hospital de Clínicas da UFPR (janeiro/2010 – julho/2020). O estudo será realizado por meio de revisão de prontuários e laudos de biópsias musculares, comparando o diagnóstico clínico e o histológico de cada paciente. Serão incluídos cerca de 100-150 pacientes, conforme os critérios de inclusão/exclusão descritos abaixo. Não haverá intervenção clínica, alteração do diagnóstico por meio dessa pesquisa ou qualquer contato direto com o paciente.

As miopatias inflamatórias compreendem um grupo heterogêneo e complexo entre as miosites. Seu diagnóstico constitui um desafio visto a variedade de patologias que podem mimetizar esse quadro. Nesse contexto, além da alta suspeição clínica, a biópsia muscular permanece um dos

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181
Bairro: Alto da Glória **CEP:** 80.060-900
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3360-1041 **Fax:** (41)3360-1041 **E-mail:** cep@hc.ufpr.br



HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ - HCUFPR



Continuação do Parecer: 4.272.248

pilares na investigação das miopatias inflamatórias. O estudo tem o propósito de analisar a concordância entre a suspeita clínica e o diagnóstico histológico no contexto das miopatias inflamatórias, além de descrever quais características clínicas e epidemiológicas apresentaram maior grau de assertividade em relação à confirmação histológica. Visa contribuir com o aprimoramento do diagnóstico das miopatias inflamatórias. A pesquisa será realizada por meio de revisão de prontuários e laudos de biópsias musculares de pacientes do ambulatório de doenças neuromusculares do Hospital de Clínicas da UFPR nos últimos 10 anos conforme os critérios de inclusão descritos no estudo.

Além da ausência de critérios bem estabelecidos e da diversidade de subgrupos das miopatias inflamatórias, a variedade de patologias que podem mimetizar um quadro de miopatia inflamatória também contribui para o desafio diagnóstico desse grupo de doenças. Este diagnóstico, apesar do avanço da pesquisa com autoanticorpos, ainda é baseado na avaliação clínica e na análise histológica. O diagnóstico assertivo dentro das miopatias é essencial, considerando que as miopatias inflamatórias constituem o maior grupo de miopatias potencialmente tratáveis em crianças e adultos. Portanto, o aprimoramento do diagnóstico e investigação das miopatias inflamatórias é de suma importância para melhorar o tratamento e o prognóstico desses pacientes. O presente estudo tem o propósito de analisar a concordância entre a suspeita clínica e o diagnóstico histológico no contexto das miopatias inflamatórias. Também descrever quais características clínicas e epidemiológicas apresentaram maior grau de concordância em relação à confirmação histológica. Deste modo, visa contribuir com o aprimoramento do diagnóstico das miopatias inflamatórias.

As miopatias inflamatórias são de fato doenças sistêmicas, acometendo mais do que o músculo esquelético. Alguns fatores que comprovam esse envolvimento extramuscular são: a presença de lesões cutâneas, pulmonares e articulares em vários subgrupos dessas miopatias; o aumento da incidência de neoplasias malignas em alguns subgrupos; e a presença de autoanticorpos relacionados às miopatias inflamatórias. Além do prejuízo relacionado à atrofia muscular quando não identificada, o envolvimento extramuscular é capaz de demonstrar a importância do diagnóstico e tratamento adequado dessas patologias. O diagnóstico das miopatias inflamatórias ainda é baseado na suspeita clínica e na confirmação histológica por meio de biópsia muscular. Os autoanticorpos têm sido considerados nas novas propostas de critérios de classificação dessas miopatias, porém ainda não estão disponíveis amplamente.

Com base apenas nas características clínicas é improvável que se estabeleça um diagnóstico preciso, com exceção da dermatomiosite, que possui um padrão de lesões cutâneas bastante

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br



HOSPITAL DE CLÍNICAS DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARANÁ - HCUFPR



Continuação do Parecer: 4.272.248

específico. Por esta razão, a biópsia muscular permanece o principal exame complementar e um dos pilares na investigação das miopatias inflamatórias. Idealmente, para otimizar a contribuição da biópsia no diagnóstico, deve-se ter um alto nível de suspeição com base nas características mais relevantes de cada padrão e, ainda, analisar individualmente qual o melhor músculo a ser biopsiado.

Os dados clínicos e epidemiológicos serão obtidos por meio de revisão de prontuários de pacientes do ambulatório de doenças neuromusculares do Hospital de Clínicas da UFPR nos últimos 10 anos (janeiro/2010 – julho/2020). Os dados referentes à análise das biópsias musculares serão obtidos por meio de revisão dos laudos das biópsias desses mesmos pacientes, arquivados no setor de doenças neuromusculares no Hospital de Clínicas da UFPR.

A hipótese é que o grau de concordância será alto, porém, devido às semelhanças clínicas entre as diversas miopatias e outras doenças, não haverá concordância absoluta.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário

- de analisar a concordância entre a suspeita clínica e o diagnóstico histológico no contexto das miopatias inflamatórias, analisando de forma crítica a assertividade do diagnóstico clínico realizado dentro do HC-UFPR.

Objetivo Secundário

- descrever quais características clínicas e epidemiológicas apresentaram maior grau de concordância em relação à confirmação histológica. Visa contribuir com o diagnóstico das miopatias inflamatórias, analisando quais características clínicas foram mais assertivas para o diagnóstico correto.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

BENEFÍCIOS Aprimoramento do diagnóstico, principalmente em relação à parte clínica, das miopatias inflamatórias, diminuindo a chance de erros diagnósticos, por meio da análise crítica das suspeitas clínicas levantadas pelo Serviço. E, por meio dessa análise, também indicar quais características clínicas devem servir de sinal de alarme para considerar a suspeita de miopatia inflamatória.

RISCOS Como a pesquisa será realizada por meio de análise de prontuários, os riscos inerentes à pesquisa são constituídos por perda de confidencialidade e extravio de dados e documentos. A possibilidade de ocorrência é baixa e as medidas para minimização serão tomadas, como: a

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br

análise dos prontuários ocorrerá no próprio arquivo, evitando extravio de documentos. Apenas os pesquisadores terão acesso aos dados coletados com todo o cuidado em relação ao sigilo médico, evitando assim perda da confidencialidade ou extravio de dados.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

É uma pesquisa relevante pois o diagnóstico assertivo dentro das miopatias é essencial, considerando que as miopatias inflamatórias constituem o maior grupo de miopatias potencialmente tratáveis em crianças e adultos. Portanto, o aprimoramento do diagnóstico e investigação das miopatias inflamatórias é de suma importância para melhorar o tratamento e prognóstico desses pacientes. Deste modo visa contribuir com o diagnóstico das miopatias inflamatórias, analisando quais características clínicas foram mais assertivas para o diagnóstico correto

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos obrigatórios foram apresentados.

A solicitação da dispensa do Termo de Consentimento Livre esclarecido procede pois trata-se de uma pesquisa retrospectiva que fará análise de prontuários, sem interferência clínica, alteração de diagnóstico ou contato com os pacientes.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pesquisa relevante, delineou bem seus objetivos, riscos e benefícios.

Apresentou os termos de apresentação obrigatória.

A pesquisa está aprovada.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012 e na Norma Operacional Nº 001/2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto, conforme proposto, para início da Pesquisa. Solicitamos que sejam apresentados a este CEP relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos. Os documentos da pesquisa devem ser mantidos arquivados.

É dever do CEP acompanhar o desenvolvimento dos projetos por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1594181.pdf	13/08/2020 13:30:52		Aceito
Outros	Declaracao_ausencia_custos.pdf	13/08/2020 13:30:00	JULIANA MAZINI ALVES	Aceito
Folha de Rosto	Folha_Rosto_GEP.pdf	09/08/2020 15:36:16	JULIANA MAZINI ALVES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	DISPENSA_TERMOS_CONSENTIMENTO.docx	19/07/2020 17:24:09	JULIANA MAZINI ALVES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DECLARACOES_COMPROMISSO_EQUIPE_PESQUISA.doc	19/07/2020 17:23:30	JULIANA MAZINI ALVES	Aceito
Outros	DECLARACAO_ORIENTADOR_ALUNO.pdf	19/07/2020 17:11:19	JULIANA MAZINI ALVES	Aceito
Declaração de concordância	CONCORDANCIA_UNIDADES_SERVICOS_ENVOLVIDOS.pdf	19/07/2020 17:09:20	JULIANA MAZINI ALVES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DECLARACAO_COMPROMISSO_CONSENTIMENTO_FINAL.pdf	19/07/2020 17:08:22	JULIANA MAZINI ALVES	Aceito
Brochura Pesquisa	CHECKLIST_DOCUMENTAL_FINAL.pdf	19/07/2020 17:06:48	JULIANA MAZINI ALVES	Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	ENCAMINHAMENTO_PESQUISADOR_AO_CEP.pdf	19/07/2020 17:05:58	JULIANA MAZINI ALVES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	DISPENSA_TERMOS_CONSENTIMENTO_FINAL.pdf	19/07/2020 17:04:20	JULIANA MAZINI ALVES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_VERSAO_FINAL.pdf	19/07/2020 17:03:27	JULIANA MAZINI ALVES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_VERSAO_FINAL.docx	19/07/2020 17:02:33	JULIANA MAZINI ALVES	Aceito

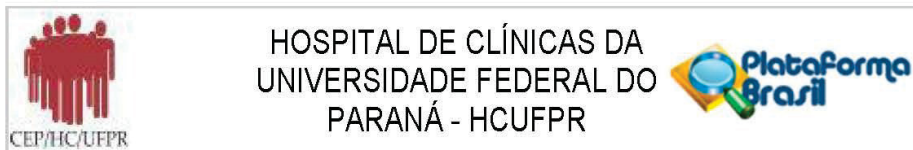
Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181
Bairro: Alto da Glória **CEP:** 80.060-900
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3360-1041 **Fax:** (41)3360-1041 **E-mail:** cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 4.272.248

CURITIBA, 11 de Setembro de 2020

Assinado por:
maria cristina sartor
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181
Bairro: Alto da Glória **CEP:** 80.060-900
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3360-1041 **Fax:** (41)3360-1041 **E-mail:** cep@hc.ufpr.br