

PABLO ARTURO OLIVO PALLO

Caracterização de pacientes com dermatomiosite de acordo com o autoanticorpo anti-MDA-5 (melanoma differentiation associated gene-5) em centros de países latino-americanos: estudo de coorte retrospectivo.

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para a obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Ciências do Sistema
Musculoesquelético

Orientador: Prof. Dr. Samuel Katsuyuki Shinjo

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 5890, de 20 de dezembro de 2010. A versão original está disponível na Biblioteca Central FMUSP)

São Paulo

2021

PABLO ARTURO OLIVO PALLO

Caracterização de pacientes com dermatomiosite de acordo com o autoanticorpo anti-MDA-5 (melanoma differentiation associated gene-5) em centros de países latino-americanos: estudo de coorte retrospectivo.

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para a obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Ciências do Sistema
Musculoesquelético

Orientador: Prof. Dr. Samuel Katsuyuki Shinjo

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 5890, de 20 de dezembro de 2010. A versão original está disponível na Biblioteca Central FMUSP)

São Paulo

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Olivo Pallo, Pablo Arturo

Caracterização de doença pulmonar intersticial em
pacientes com dermatomiosite : estudo coorte
retrospectivo em três centros de países latino-
americanos / Pablo Arturo Olivo Pallo. -- São
Paulo, 2021.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Ciências do Sistema
Musculoesquelético.

Orientador: Samuel Katsuyuki Shinjo.

Descritores: 1.Autoanticorpos 2.Dermatomiosite
3.Doenças pulmonares intersticiais 4.Epidemiologia
5.Miopatia inflamatória 6.Miosite

USP/FM/DBD-027/21

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Nome: Pablo Arturo Olivo Pallo

Título: Caracterização de pacientes com dermatomiosite de acordo com o autoanticorpo anti-MDA-5 (melanoma differentiation associated gene-5) em centros de países latino-americanos: estudo de coorte retrospectivo.

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para a obtenção do
título de Doutor em Ciências

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr.: _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr.: _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr.: _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr.: _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a minha mãe María Luisa Pallo Baño, por me dar a vida, por me ensinar a não desistir, e por ser meu exemplo de luta constante.

Dedico também aos meus irmãos: Alberto, Jaime, Isabel, Víctor, Carlos e Marco, que sempre me apoiaram no meu processo de formação acadêmica no Equador e no Brasil. Sem ajuda de vocês, meus sonhos nunca teriam sido realizados.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador acadêmico da tese, Prof. Dr. Samuel Katsuyuki Shinjo, pela paciência e ajuda constante para conseguir a execução desse projeto, pelos conselhos, pela amizade, pelo exemplo de caráter e ética, estarei eternamente agradecido.

À Profa. Dra. Eloisa Bonfá e Profa. Dra. Rosa Maria Rodrigues Pereira pela abertura e acolhimento no Serviço de Reumatologia, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - SP, durante a residência médica e programa de doutorado.

À Profa. Dra. Amélia Granel do Instituto de Pesquisa Médica Lanari no Hospital San Roque de Gonnet na cidade de Buenos Aires - Argentina, e Prof. Dr. Jiram Torres do Serviço de Reumatologia do Instituto Nacional de Ciências Médicas e Nutrição Salvador Zubirán na cidade de México - México, pela parceria e pelo apoio constante para formar parte do projeto de pesquisa.

Aos meus amigos do Laboratório de Miopatias Inflamatórias da Disciplina de Reumatologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - SP: Isabela Bruna Pires Borges, Alexandre Moura de Santos, Rafael Giovani Missé, Diego Sales de Oliveira, Marilda Guimaraes Silva, Leonardo Santos Hoff, Maria Aurora Gomes da Silva, Maria de Fátima de Almeida, pela amizade e ajuda constante na execução do meu projeto de doutorado.

Aos integrantes da minha banca de qualificação, Prof. Dr. Eduardo Ferreira Borba, Dr. Dawton Yukito Torigoe e Dr. Daniel Brito de Araujo pelo aprendizado e pela colaboração enriquecedora durante a qualificação.

Ao Instituto de Fomento al Talento Humano (IFTH) e o Programa de bolsas Internacionais do Governo do Equador - Registro: ARSEQ-BEC-006118-2018, pelo suporte financeiro durante o processo acadêmico do Doutorado.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de tabelas

RESUMO

ABSTRACT

1. INTRODUÇÃO	1
2. JUSTIFICATIVAS	7
3. OBJETIVOS	9
3.1. Primários	10
3.2. Secundários	10
4. PACIENTES E MÉTODOS	11
4.1. Desenho do estudo	12
4.2. Pacientes	12
4.3. Critérios de inclusão	12
4.4. Critérios de exclusão	13
4.5. Dados dos pacientes	13
4.6. Aut anticorpo anti-MDA-5	14
4.7. Definições	15
4.8. Análise estatística	15
5. RESULTADOS	16
5.1. Características demográficas, clínicas, laboratoriais e exames complementares dos pacientes com dermatomiosite	17
5.2. Características demográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes com dermatomiosite forma clássica, de acordo com a presença ou ausência do auto anticorpo anti-MDA-5	22
5.3. Características demográficas, clínicas e laboratoriais de pacientes com dermatomiosite clinicamente amiópática, de acordo com a presença ou ausência do auto anticorpo anti-MDA-5	27
5.4. Características demográficas, clínicas e laboratoriais de pacientes com dermatomiosite, de acordo com a presença ou ausência de doença pulmonar intersticial e doença pulmonar intersticial rapidamente progressiva	31
6. DISCUSSÃO	35
7. CONCLUSÕES	39

8. REFERÊNCIAS	41
9. ANEXOS	48
9.1. Aprovação do Projeto.....	50
9.2. Graduação de força muscular de acordo com a escala <i>Medical Research Council</i>	52
9.3. Graduação para a dispneia de acordo com a escala de <i>Medical Research Council</i>	52

Lista de abreviaturas e siglas

ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
DM	Dermatomiosite
DMA	Dermatomiosite amiopática
DMc	Dermatomiosite clássica
DMCA	Dermatomiosite clinicamente amiopática
DMH	Dermatomiosite hipomiopática
DPI	Doença pulmonar intersticial
DPIc	Doença pulmonar intersticial crônica
DPI-RP	Doença pulmonar intersticial rapidamente progressiva
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
HMGCR	3-Hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A reductase
IC	Intervalo de confiança
IMACS	<i>International Myositis Assessment & Clinical Studies</i>
MAS	Miopatía autoimune sistêmica
MCI	Miosite por corpos de inclusão
MDA-5	<i>Melanoma differentiation-associated gene 5</i>
MNIM	Miopatía necrosante imunomediada
MMT	<i>Manual Muscle Testing</i>
MRC	<i>Medical Research Council</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
PCR	Proteína C reativa
PM	Polimiosite
SAS	Síndrome antissintetase
SRP	<i>Signal recognition particule</i>
TTAR	Tomografia de tórax de alta resolução

Lista de Tabelas

TABELA 1:	Características demográficas dos pacientes com dermatomiosite .	18
TABELA 2:	Características clínicas e laboratoriais dos pacientes com dermatomiosite	19
TABELA 3:	<i>Status</i> atual e tratamento medicamentoso utilizado pelos pacientes com dermatomiosite	21
TABELA 4:	Características demográficas dos pacientes com dermatomiosite forma clássica, de acordo com a presença ou ausência de autoanticorpo anti-MDA-5	23
TABELA 5:	Características clínicas e laboratoriais dos pacientes com dermatomiosite forma clássica, de acordo com a presença ou ausência de autoanticorpo anti-MDA-5.....	24
TABELA 6:	<i>Status</i> atual e tratamento medicamentoso utilizado pelos pacientes com dermatomiosite forma clássica, de acordo com a presença ou ausência de autoanticorpo anti-MDA-5	26
TABELA 7:	Características demográficas dos pacientes com dermatomiosite clinicamente amiopática, de acordo com a presença ou ausência de autoanticorpo anti-MDA-5.....	28
TABELA 8:	Características clínicas e laboratoriais dos pacientes com dermatomiosite clinicamente amiopática, de acordo com a presença ou ausência de autoanticorpo anti-MDA-5	29

TABELA 9: <i>Status</i> atual e tratamento medicamentoso utilizado pelos pacientes com dermatomiosite clinicamente amiopática, de acordo com a presença ou ausência de autoanticorpo anti-MDA-5	30
TABELA 10: Dados demográficos e tipo de dermatomiosite, de acordo com a presença ou ausência de doença pulmonar intersticial	32
TABELA 11: Dados clínicos e laboratoriais de pacientes com dermatomiosite, de acordo com a presença ou ausência de doença pulmonar intersticial	33
TABELA 12: <i>Status</i> atual e tratamento medicamentoso utilizado pelos pacientes com doença pulmonar intersticial e doença pulmonar intersticial rapidamente progressiva	34

RESUMO

Olivo Pallo PA. *Caracterização de pacientes com dermatomiosite de acordo com o autoanticorpo anti-MDA-5 (melanoma differentiation associated gene-5) em centros de países latino-americanos: estudo de coorte retrospectivo* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.

Introdução: A doença pulmonar intersticial (DPI) e a DPI rapidamente progressiva (DPI-RP) são uma das principais causas de mortalidade em pacientes com dermatomiosite (DM). No primeiro caso, a prevalência de DPI varia de 17% a 36%, chegando a 78% em pacientes asiáticos. No segundo caso, a prevalência de DPI-RP varia de 22% a 75% de todos os casos de DPI, com uma taxa de mortalidade superior a 50%. Em parte, essa enorme variabilidade de frequência pode ser reflexo da população analisada. Além disto, há escassez de estudos que analisaram DPI e DPI-RP em pacientes latino-americanos com DM. **Objetivos:** No presente estudo, objetivamos avaliar o perfil epidemiológico, a prevalência de DPI e DPI-RP e os seus fatores associados em pacientes com DM de três países latino-americanos. **Pacientes e métodos:** Trata-se de um estudo coorte retrospectivo, no período entre 2003 e 2020, com pacientes adultos com DM forma clássica (DMc) definida pelos critérios classificatórios de EULAR/ACR 2017 e DM clinicamente amiopática (DMCA) pelos critérios estabelecidos por Gerami *et al.* 2006, em seguimento em centros terciários da Argentina, México e Brasil. Todos os dados foram coletados de prontuários médicos, com informações pré-padronizadas e parametrizadas. A DPI foi definida como a presença de inflamação e/ou fibrose do interstício pulmonar no início do diagnóstico da DM, enquanto a DPI-RP foi definida como piora aguda e progressiva de dispneia com necessidade de hospitalização, oxigênio suplementar ou insuficiência respiratória e subsequente intubação, nos três meses após o diagnóstico de DPI. A tomografia de tórax de alta resolução foi avaliada em todos os pacientes, durante os primeiros três meses após o diagnóstico da DM (sintomáticos e assintomáticos). Pacientes com autoanticorpos anti-aminoacil-tRNA transferases foram excluídos. **Resultados:** Foram avaliados 270 pacientes, sendo 24 (8,9%), 91 (33,7%) e 155 (57,4%), respectivamente, da Argentina, México e Brasil: 200 (74,1%) pacientes com DMc e 70 (25,9%) pacientes com DMCA. A média de idade de início da doença foi de 42,8±14,8 anos, com predomínio do sexo feminino (70,4%) e etnia parda (49,6%). A mediana do tempo de duração entre o início dos sintomas e o diagnóstico de DM foi de 4,0 (2,0-8,0) meses. A prevalência geral de DPI foi de 25,9%, e a frequência de RP-DPI foi de 1,5%. Não houve diferença estatística na prevalência de DPI e RP-DPI entre os pacientes com DM e DMCA. A prevalência do autoanticorpo anti-MDA-5 foi de 25,4% e 48,6% em DMc e DMCA, respectivamente. Houve alta frequência de "mãos de mecânico", artralguas, artrite e aumento de concentração sérica de creatinofosfoquinase em pacientes DMc e anti-MDA-5 positivo, enquanto que houve

alta frequência de artrite em pacientes com DMCA e anti-MDA-5 positivo. Não houve aumento de frequência de DPI, DPI-RP e outros acometimentos sistêmicos associados à presença do autoanticorpo anti-MDA-5. A dispneia de esforço e a artrite foram fatores associados a DPI e DPI-RP. A mortalidade geral foi de 7,0%, sendo as principais causas de morte a infecção pulmonar em 47,4% e DPI em 31,6% dos casos.

Conclusões: Embora a frequência de DPI em pacientes latino-americanos com DM seja comparável às de pacientes de outras regiões, há uma baixa prevalência de DPI-RP no presente estudo, principalmente em comparação com estudos de pacientes asiáticos. A dispneia de esforço e a artrite estão associadas a DPI em DM. A presença de anti-MDA-5 não se associa com DPI e DPI-RP. Entretanto, os pacientes com presença do autoanticorpo anti-MDA-5 apresentam características que mimetizam a síndrome antissintetase. A infecção pulmonar e DPI são as principais causas de óbito. Nossos dados mostram que a frequência e a gravidade do envolvimento pulmonar no DM podem variar de acordo com a região geográfica.

Descritores: Autoanticorpos; Dermatomiosite; Doença pulmonar intersticial; Epidemiologia; Miopatia inflamatória; Miosite.

ABSTRACT

Olivo Pallo, PA. *Characterization of patients with dermatomyositis according to the anti-MDA-5 autoantibody (melanoma differentiation associated gene-5) in centers in Latin American countries: a retrospective cohort study* [tese]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2021.

Introduction: Interstitial lung disease (ILD) and a rapidly progressive ILD (RP-ILD) are the main causes of mortality in patients with dermatomyositis (DM). In the first case, the prevalence of ILD ranges from 17% to 36%, and until 78% in Asian patients. In the second case, the prevalence of RP-ILD ranges from 22% to 75% of all cases of ILD, with a mortality rate greater than 50%. In part, this huge frequency variability may reflect the population analyzed. In addition, there are few studies that analyzed ILD and RP-ILD in Latin American patients with DM. **Objectives:** In the present study, we aimed to assess the epidemiological profile, the prevalence of ILD and RP-ILD and their associated factors in patients with DM, from three Latin American countries. **Patients and Methods:** This is a retrospective cohort study, between 2003 and 2020, adult patients with classical DM (cDM) defined by the EULAR/ACR 2017 classification criteria and clinically amyopathic DM (CADM) according to criteria established by Gerami *et al.* 2006, followed up in tertiary centers in Argentina, Mexico and Brazil. All data were collected of medical records, with pre-standardized and parameterized information. ILD was defined as the presence of inflammation and/or fibrosis of the interstitial pulmonary at the beginning of the diagnosis of DM, while RP-ILD was defined as acute and progressive worsening of dyspnea, requiring hospitalization, supplemental oxygen or insufficiency respiratory and subsequent intubation, in the three months after ILD diagnosis. High-resolution chest tomography was assessed in all patients during the first three months after DM diagnosis (symptomatic and asymptomatic). Patients with anti-aminoacyl-tRNA transferase autoantibodies were excluded. **Results:** 270 patients were evaluated, 24 (8.9%), 91 (33.7%) and 155 (57.4%), respectively, from Argentina, Mexico and Brazil: 200 (74.1%) cDM patients and 70 (25.9%) CADM patients. The mean age at onset of the disease was 42.8 ± 14.8 years, with a predominance of females (70.4%) and brown ethnicity (49.6%). The median duration between DM diagnosis and the onset of symptoms was 4.0 (2.0-8.0) months. The overall prevalence of ILD was 25.9%, and the frequency of RP-ILD was 1.5%. There was no statistical difference in the prevalence of ILD and RP-ILD between cDM and CADM patients. The prevalence of anti-MDA-5 autoantibody was 25.4% in cDM and 48.6% in CADM patients, respectively. There was a high frequency of "mechanic's hands", arthralgia, arthritis and increased serum creatine phosphokinase in cDM patients and anti-MDA-5 positive, while there was a high frequency of arthritis in DMCA patients and anti-MDA-5 positive. There was no increase of the frequency of ILD, RP-ILD and other systemic involvements associated with the presence of anti-

MDA-5 autoantibody. Exertional dyspnea and arthritis were factors associated with ILD and RP-ILD. Overall mortality was 7.0%, Pulmonary infection in 47,4% and ILD in 31,6% were the main causes of death. **Conclusions:** Although the frequency of ILD in Latin American patients with DM is comparable to patients in other regions, there is a low prevalence of ILD-RP in the present study, mainly in comparison with studies of Asian patients. Exertional dyspnea and arthritis are associated with ILD in DM. Presence of anti-MDA-5 autoantibody is not associated with ILD and RP-DPI. However, patients with presence of anti-MDA-5 autoantibody have features that mimic antisynthetase syndrome. Pulmonary infection and ILD are main causes of death. Our data show that the frequency and severity of pulmonary involvement in DM can vary according to the geographic region.

Descriptors: Autoantibodies; Dermatomyositis; Interstitial lung disease; Epidemiology; Inflammatory myopathy; Myositis.

1. INTRODUÇÃO

As miopatias inflamatórias idiopáticas ou miopatias autoimunes sistêmicas (MAS) são um grupo heterogêneo de doenças caracterizadas primariamente pela inflamação do músculo esquelético, além de manifestações clínicas diversas, com comprometimento cutâneo, articular, pulmonar, cardíaco e/ou do trato gastrointestinal (1-3).

A dermatomiosite (DM) é um subgrupo de MAS que se caracteriza pelas lesões cutâneas típicas denominadas pápula e/ou sinal de Gottron, heliótropo, e por apresentar diverso grau de acometimento muscular (1-5).

De acordo com os critérios classificatórios estabelecidos por Bohan e Peter de 1975 (6,7), pacientes com DM apresentam fraqueza muscular dos membros, simétrica e predominantemente proximal, acompanhada de lesões cutâneas típicas previamente mencionadas, enquanto na polimiosite (PM), os pacientes apresentam fraqueza muscular predominantemente proximal dos membros, porém sem as lesões cutâneas. Entretanto, posteriormente, foram descritos outros grupos e subgrupos de MAS, os quais não tinham sido considerados nos critérios classificatórios de Bohan e Peter (6,7). De uma forma abrangente, a DM pode ser subdividida em:

- a) DM clássica (DMc): lesões cutâneas típicas previamente mencionadas e miosite, evidenciado clinicamente por apresentar fraqueza muscular objetiva dos membros, predominantemente proximal, acompanhado de elevação da concentração sérica de enzimas musculares (6-8);
- b) DM amiopática (DMA): lesões cutâneas típicas e com ausência de acometimento muscular (8,9);
- c) DM hipomiopática (DMH): lesões cutâneas típicas, ausência clínica de fraqueza muscular objetiva, mas durante a avaliação, com discreto acometimento muscular, com presença de: leve aumento da concentração sérica de enzimas musculares, alterações miopáticas evidenciadas pela eletroneuromiografia, biopsia muscular sugestiva de miopatia inflamatória e/ou exames de imagens (por ex.: ressonância magnética) sugestivos de edema muscular (10,11);
- d) DM clinicamente amiopática (DMCA), é uma designação que foi cunhada para agrupar os dois subtipos de DM (DMA e DMH), com o objetivo de reforçar o fato de que a manifestação clínica predominante é o acometimento cutâneo (10,11);

- e) DM *sine* dermatite: lesões cutâneas transitórias, sutis ou ausentes, porém com padrão histológico do tecido muscular sugestivo de DM (11).

Recentemente, os critérios classificatórios de *European League Against Rheumatism / American College of Rheumatology* (EULAR/ACR) 2017 (12) definiram como DM, pacientes com lesões cutâneas patognomônicas (heliótropo, pápulas e/ou sinal de Gottron). Entretanto, estes critérios classificatórios, assim como os critérios de Bohan e Peter (6,7) não consideram uma classificação específica para os pacientes com DMCA.

Em vista desta limitação, são utilizados os critérios classificatórios de Sontheimer *et al.* (13) ou de Gerami *et al.* (11) para a definição de pacientes com DMCA. Além disto, estes autores propuseram classificar a DM em:

- a) DMc: pacientes que apresentam simultaneamente manifestações cutâneas típicas, fraqueza muscular predominantemente proximal dos membros e evidência laboratorial de inflamação muscular;
- b) DMA: pacientes com lesões cutâneas típicas por seis meses ou mais, sem evidência clínica nem laboratorial de miosite, excluindo: (a) pacientes que receberam tratamento com terapia imunossupressora sistêmica por dois meses consecutivos ou mais dentro dos primeiros seis meses após o início das lesões cutâneas (a terapia pode prevenir o desenvolvimento de miosite clinicamente significativa); (b) uso de medicamentos no momento do início das lesões cutâneas que são capazes de produzir alterações cutâneas isoladas semelhantes a DM (por ex.: hidroxiureia);
- c) DMH: pacientes com lesões cutâneas típicas, ausência clínica de fraqueza muscular durante seis meses ou mais, mas com evidência subclínica sugestiva de miosite (leve aumento de níveis séricos de enzimas musculares, padrão miopático na eletroneuromiografia, inflamação na biópsia muscular e evidência de edema na ressonância magnética muscular).

O impacto da extensão do acometimento muscular nesses dois últimos não é bem estabelecido, sendo então classificado como DMCA. Dados de base populacional sugerem que DMCA ocorre em pelo menos 20% dos casos de DM em adultos (13-15).

Além das lesões cutâneas patognomônicas, lesões cutâneas como alterações das cutículas periungueais, úlceras digitais, vasculite cutânea, sinal do "V do decote", sinal do "xale", sinal do "coldre", calcinose, entre outras lesões podem ocorrer em pacientes com DM (15,16). Podem também cursar com outras manifestações como: acometimento articular (artralgias ou artrite), envolvimento cardiovascular (por ex.: arritmias, pericardite, miocardite, insuficiência cardíaca), do trato gastrointestinal (por ex.: dismotilidade, incontinência fecal, disfagia, e vasculite com complicações como hemorragia, perfuração) e pulmonar (doença pulmonar intersticial, pneumotórax, pneumomediastino) (15-17).

A principal forma de envolvimento pulmonar em DM é a doença pulmonar intersticial (DPI) que se caracteriza por infiltrados inflamatórios e fibrose intersticial pulmonar. Constitui uma causa considerável de morbimortalidade em pacientes com MAS (17-27), e em alguns estudos, a mortalidade excede 50% dos casos (14,16,36,50). A DPI pode ser encontrada em 17% a 78% dos casos (17-29), diagnosticada geralmente no início da doença (29,30), e tem duas formas de apresentação clínica:

- a) DPI rapidamente progressiva (DPI-RP): a forma grave de DPI, de curso aguda ou subaguda (< três meses) com piora progressiva da dispneia, evoluindo a insuficiência respiratória, com necessidade de internação, oxigênio suplementar e/ou intubação. A taxa de sobrevivência de DPI-RP em três meses é de 67% (29-31);
- b) DPI crônica (DPIc), com cicatrização do interstício pulmonar de progressão lenta (\geq três meses). É de melhor prognóstico dentro dos tipos de DPI em DM (30).

A frequência de DPI em pacientes com DM é variável, além do método diagnóstico utilizado como radiografia de tórax ou tomografia de tórax de alta resolução (TTAR), a variabilidade de prevalência pode estar associada a fatores demográficos, clínicos, laboratoriais, localização geográfica e subgrupo de DM (20-33).

Segundo uma revisão sistemática com meta-análise de 23 estudos, que incluíram 824 pacientes com DM (34), encontraram como fatores associados a maior frequência de DPI em DM: idade avançada, presença de artrite/artralgias, febre, presença de autoanticorpos anti-Jo-1 ou *anti-melanoma differentiation-associated gene 5* (anti-MDA-5), aumento de reagentes de fase aguda (proteína C-reativa e velocidade de

hemossedimentação). Entretanto, este estudo não considerou pacientes com suspeita ou diagnóstico de síndrome antissintetase (SAS), e não avaliou outros autoanticorpos miosite-específicos. Vários fatores de risco clínicos incluídos neste estudo e o autoanticorpo anti-Jo-1 positivo são característicos de SAS.

Em outro estudo (35), a idade avançada e a presença de anti-MDA-5 foram corroboradas como fatores preditores iniciais para desenvolvimento de DPI e DPI-RP em DM. Além disto, a diminuição da quantidade de linfócitos periféricos, alterações periungueais, úlceras cutâneas e enfisema subcutâneo/mediastinal também estavam associados a alta frequência de DPI-RP, porém em relação ao aumento de linfócitos periféricos não determinaram o momento específico de contagem, podendo ser de causa multifatorial, incluindo o uso de medicação como glicocorticoides sistêmicos.

Uma alta prevalência (23% a 75%) de anti-MDA-5, assim como a sua forte associação com DPI e DPI-RP, tem sido observada principalmente na população asiática com DM (japoneses, chineses e coreanos) (36-42). Além disto, como característica adicional nos pacientes japoneses, a associação foi maior principalmente entre os pacientes com DMCA quando comparados com DMc (36,39,40).

Em uma meta-análise, Chen *et al.* (42) incluíram 270 casos com DM, mostrou que anti-MDA-5 têm uma sensibilidade de 77% e especificidade de 86% para identificar risco de desenvolvimento de DPI-RP neste grupo de pacientes.

Devido à relevância do auto anticorpo anti-MDA-5 em pacientes com DM e sua associação com DPI ou DPI-RP, outros estudos foram realizados em diferentes populações (43-50).

Um estudo realizado na população europeia do mediterrâneo (43) observou uma baixa prevalência de anti-MDA-5 (12%). Entretanto, nos pacientes com positividade para anti-MDA-5 teve associação com DPI-RP. Outro estudo europeu, não observou a presença desse auto anticorpo em 73 pacientes húngaros com DM (44).

Nos Estados Unidos (45-47), a prevalência do autoanticorpo anti-MDA-5 variou de 6,9% a 13,1%, sem encontrar diferença de frequência entre DMc e DMCA (46). Porém, os pacientes com anti-MDA-5 positivo apresentavam maior taxa de DPI (45-47). Entretanto, apenas em um estudo (46), foi evidenciada alta prevalência de DPI-RP, além de maior frequência de úlceras cutâneas, *puffy fingers*. Nos outros dois

(45,47), houve pacientes com DM que mimetizavam quadro de síndrome antissintetase (SAS).

Na América Latina, a frequência de DPI foi de 33,3% em um estudo com 15 pacientes chilenos com DM (48). Este estudo não observou casos de DPI-RP e todos apresentavam ausência de autoanticorpo anti-MDA-5. Entretanto, como limitações, este estudo incluiu um pequeno número de pacientes e a análise do autoanticorpo anti-MDA-5 foi realizada em amostras de sangue coletadas com uma média de 8,9 meses após início do diagnóstico e tratamento medicamentoso, que poderia alterar os resultados.

No Brasil, em um estudo de 117 pacientes com DM, Ortigosa *et al.* (49), encontraram uma prevalência de DPI de 16,5% e não houve casos de DPI-RP. Como limitação, este estudo não analisou o autoanticorpo anti-MDA-5. E em outro estudo de coorte com 133 pacientes com DM, Borges *et al.* (50) encontraram uma frequência de DPI de 22,2%, sem casos de DPI-RP, e a prevalência do autoanticorpo anti-MDA-5 realizado pelo método *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA), foi de 14,7% em DMc e 22,7% em DMCA respectivamente, neste estudo, não foram determinados os fatores associados a DPI.

Em síntese, o acometimento pulmonar, principalmente DPI e DPI-RP, cuja prevalência pode atingir até 78% dos casos, é uma complicação com alta morbimortalidade em pacientes com DM. Diversos parâmetros clínicos e laboratoriais (incluindo o autoanticorpo anti-MDA-5) têm sido associados a DPI e DPI-RP em pacientes com DM. Entretanto, ainda não há unanimidade nessas informações, pois, é possível que haja também a influência de distribuição geográfica/regional das populações avaliadas.

De fato, diferente dos estudos que incluíram pacientes de origem asiática, a prevalência de DPI e sobretudo de DPI-RP parece ser menor em pacientes com DM provenientes da América latina. Entretanto, ainda há escassez de estudos e de informações robustas sobre a prevalência de DPI e DPI-RP e os seus fatores associados (incluindo o autoanticorpo anti-MDA-5) na população de países latino-americanos, o que nos motivou a realizar o presente estudo.

Essas informações serão relevantes para que possamos determinar o prognóstico e adequar melhor a intervenção medicamentosa.

2. JUSTIFICATIVAS

Estudos de MAS têm mostrado que o perfil epidemiológico dos pacientes com DMc e DMCA varia entre as populações de diferentes localizações geográficas. Além disto, os estudos apontam que o principal determinante de prognóstico e a maior causa de morbimortalidade dos pacientes com DM é o acometimento pulmonar. A DPI e a DPI-RP são as formas mais frequentes de acometimento pulmonar, e a sua frequência e gravidade também variam de acordo com a população estudada e diversos fatores clínicos e laboratoriais associados.

Nos países latino-americanos, há informação insuficiente do perfil epidemiológico, além da avaliação de DPI e DPI-RP, e de prevalência e reatividade do auto anticorpo anti-MDA-5.

O conhecimento do perfil epidemiológico, da magnitude e da gravidade dos pacientes com DM e DPI em América Latina, e o conhecimento dos fatores associados a DPI neste grupo de pacientes, auxiliarão no estabelecimento do prognóstico e do direcionamento da intervenção terapêutica. Diante disso, temos as seguintes lacunas de conhecimento para investigar em pacientes latino-americanos com DMc e DMCA:

- Perfil epidemiológico e fenótipo dos pacientes com DM;
- Prevalência de DPI e DPI-RP em DM;
- Fatores associados a DPI e DPI-RP em DM;
- Prevalência e reatividade do auto anticorpo anti-MDA-5;
- Fenótipo dos pacientes com presença do auto anticorpo anti-MDA-5.

2. OBJETIVOS

3.1. Primários

Determinar em pacientes de centros de países latino-americanos com DM:

- O perfil epidemiológico;
- A prevalência de DPI e DPI-RP;
- A prevalência do autoanticorpo anti-MDA-5;
- Os fatores associados a DPI e DPI-RP nesses pacientes;
- A associação do autoanticorpo anti-MDA-5 com DPI e DPI-RP.

3.2 Secundários

Avaliar nesses pacientes latino-americanos com DM:

- O fenótipo dos pacientes com autoanticorpo anti-MDA-5 positivos.

4. PACIENTES E MÉTODOS

4.1. Desenho do estudo

Trata-se de um estudo multicêntrico, de coorte retrospectivo, realizado em três centros de países latino-americanos, do período de 2003 a 2020.

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética local (HCFMUSP, CAAE: 01717318.5.1001.0068).

4.2. Pacientes

Foram incluídos pacientes adultos com DMc e DMCA provenientes de três centros terciários especializados em doenças autoimunes sistêmicas:

- a) Brasil: Serviço de Reumatologia, Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo;
- b) México: Servicio de Reumatología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Subirán, cidade do México;
- c) Argentina: Grupo de investigación de Miopatías de la Sociedad Argentina de Reumatología, Instituto de Investigaciones Médicas Lanari, Hospital San Roque de Gonnet, Buenos Aires.

Todos os pacientes preenchem os critérios classificatórios de EULAR/ACR 2017 (12) para DMc, e os critérios de Gerami *et al.* (11) para DMCA.

4.3. Critérios de inclusão

- Pacientes com DMc e DMCA > de 18 anos de idade na ocasião do diagnóstico da doença.

4.4. Critérios de exclusão

- Miopatias associadas a neoplasias;
- Miosite ou miopatias associadas a outras doenças autoimunes sistêmicas;
- Pacientes com autoanticorpos anti-aminoacil-tRNA sintetases positivos (anti-Jo-1, -P-12, -PL-7, -OJ, -EJ);
- Pacientes com antecedentes de doenças pulmonares, não DM que podem evoluir a doença pulmonar intersticial pulmonar e fibrose pulmonar (por ex.: tuberculose e aspergilose);
- Trabalhadores com exposição, com risco de desenvolver pneumoconiose (por ex.: silicose, asbestose, beriliose).

4.5. Dados dos pacientes

As informações dos pacientes foram obtidas dos prontuários médicos eletrônicos e/ou físicos com informações previamente padronizadas e parametrizadas. Os seguintes dados foram coletados:

- sexo, etnia e país de origem;
- idade no diagnóstico da doença;
- tempo entre o início dos sintomas e diagnóstico da doença;
- tipo de diagnóstico (DMc ou DMCA);
- tempo de seguimento ambulatorial;
- sintomas constitucionais: febre, emagrecimento, fenômeno de Raynaud;
- acometimento cutâneo: rash/eritema facial; heliótropo; sinal/pápulas de Gottron; sinal do "V" do decote; sinal de "xale"; vasculite; calcinose; úlceras digitais; "mãos de mecânico";
- acometimento muscular: fraqueza muscular de membros superiores e inferiores; graduação da força muscular segundo *Medical Research Council* (MRC) (51). Foram registrados os piores valores por paciente e mialgias;
- acometimento articular (artralgia/artrite);
- acometimento do trato gastrointestinal (disfagia alta, vasculite);

- acometimento pulmonar: alterações de imagens pulmonares nos primeiros três meses de acompanhamento após o diagnóstico de DM, obtidas pela tomografia computadorizada de tórax de alta resolução (TTAR), realizada de rotina ambulatorial (doença pulmonar intersticial, doença pulmonar intersticial rapidamente progressiva, pneumotórax, pneumomediastino);
- concentração sérica de enzima muscular: creatinofosfoquinase. Foram registrados os maiores valores observados por paciente durante o acompanhamento;
- *status* da doença (DM): foi baseado nos questionários de *International Myositis Assessment & Clinical Studies Group* (IMACS): Atividade global do médico e do paciente (escala visual analógica), avaliação da força muscular pelo MMT-8, *Myositis Disease Activity Assessment Tool* (53);
- tratamento medicamentoso inicial e cumulativo, incluindo glicocorticoide sistêmico, imunossupressores e imunomoduladores;
- número de imunossupressores utilizados;
- óbitos;
- Para análise de subgrupos foram dicotomizados pacientes DMc *versus*. DMCA, e pacientes com presença de DPI *versus*. ausência de DPI.

4.6. Autanticorpo anti-MDA-5

Para identificar anti-MDA-5 foi utilizado o *kit* comercial (Myositis Profile, Euroimmun, Alemanha).

Nos centros do México e da Argentina os testes foram realizados em amostras de sangue coletados no início do acompanhamento dos pacientes com DM. No centro do Brasil, a identificação do autoanticorpo anti-MDA-5 foi realizada usando amostras de soro previamente armazenadas no Laboratório de Miopatias Inflamatórias, Faculdade de Medicina FMUSP, Universidade de São Paulo, São Paulo, em alíquotas a -20°C, coletadas durante os exames complementares em pacientes com atividade clínica e laboratorial. A positividade foi definida segundo um estudo prévio (54).

4.7. Definições

- DPI: inflamação e/ou cicatrização do interstício pulmonar observada pela tomografia computadorizada de tórax de alta resolução como presença de padrão reticular, opacidades de vidro fosco e/ou espessamento septal, confirmada pelo médico radiologista e/ou médico pneumologista (23-28);
- DPI-RP: agravamento agudo ou subagudo e progressivo da dispneia que requer hospitalização, oxigênio suplementar ou insuficiência respiratória e subsequente intubação, dentro de três meses após o diagnóstico de DPI (33,36);
- Recidiva e atividade da doença: recidiva clínica (manifestações musculares e/ou dermatológicas) e/ou recidiva laboratorial (aumento de concentração sérica de enzimas musculares) - sem uma causa aparente (52,53);
- Remissão clínica: ausência de evidência de atividade da doença em um período contínuo maior que seis meses, sem receber medicamentos para MAS (52,53);
- Resposta clínica completa: ausência de evidência de atividade da doença em um período contínuo maior que seis meses, porém ainda em uso de glicocorticoide e/ou imunossupressores para a MAS (52,53).

4.8. Análise estatística

O teste de Kolmogorov-Smirnov será utilizado para avaliar a distribuição de cada uma das variáveis contínuas. Os resultados serão apresentados como média \pm desvio padrão para variáveis contínuas, e número (%) para variáveis categóricas. Os valores de mediana (interquartil 25% - 75%) serão calculados para variáveis contínuas que não apresentassem uma distribuição normal. Os dados dos pacientes com a presença e a ausência de anti-MDA-5 serão comparados pelos testes *t*-Student ou Mann-Whitney para variáveis contínuas. Para as variáveis categóricas, as diferenças serão calculadas pelo chi-quadrado de Pearson ou teste de Fisher. Valores com $P < 0,05$ foram considerados significantes.

5. RESULTADOS

5.1. Características demográficas, clínicas, laboratoriais e exames complementares dos pacientes com dermatomiosite

Foram incluídos 270 pacientes, sendo 200 (74,1%) com DMc e 70 (25,9%) com DMCA. Do total dos pacientes, 24 (8,9%) eram da Argentina, 91 (33,7%) do México e 155 (57,4%) do Brasil. A média de idade dos pacientes foi de $42,8 \pm 14,8$ anos, com predomínio do sexo feminino (70,4%). Em relação à etnia, 134 (49,6%) eram pardos, 115 (42,6%) brancos, 11 pretos (4,1%), 6 amarelos (2,2%) e 4 indígenas (1,5%).

Cinquenta e cinco (20,4%) pacientes apresentavam dispneia, (predominantemente grau II) no momento do diagnóstico da doença. Do ponto de vista tomográfico, a DPI foi observada em 70 (25,9%) dos pacientes com DM e, 4 (1,5%) pacientes apresentavam critérios de DPI-RP, sendo 5,7% de todos os pacientes com DPI.

Em relação ao grupo DMc, a média de idade dos pacientes foi de $42,7 \pm 15,2$ anos, com predomínio do sexo feminino (72,5%) e etnia parda (54,0%). A mediana entre o início dos sintomas e diagnóstico da doença foi de 4,0 (2,0 - 7,0) meses. A mediana de tempo de acompanhamento dos pacientes foi 51,5 (24,8 - 79,3) meses (**Tabela 1**).

O sintoma constitucional predominante no grupo DMc foi emagrecimento, e as manifestações cutâneas mais frequentes foram as pápulas/sinal de Gottron (92%) e heliótropo (82%). A fraqueza muscular esteve presente em todos os pacientes, e o nível de concentração sérica de creatinofosfoquinase de 722 (173 - 6124) U/L. A prevalência de DPI e DPI-RP foi respectivamente de 51 (25,5%) e 3 (1,5%) (**Tabela 2**).

No grupo com DMCA, a média de idade dos pacientes foi de $43,0 \pm 13,4$ anos, com predomínio do sexo feminino (64,3%) e etnia branca (51,4%). A mediana entre o início dos sintomas e diagnóstico da doença foi de 5,5 (2,3 - 16,5) meses. A mediana de tempo de acompanhamento nesse grupo foi de 59,0 (22,0 - 93,3) meses (**Tabela 1**).

O emagrecimento foi o sintoma constitucional predominante no grupo DMCA, e as lesões cutâneas mais frequentes foram as pápulas/sinal de Gottron (88,6%) e heliótropo (75,7%). Nenhum paciente apresentava fraqueza muscular objetiva, e a

concentração sérica de creatinofosfoquinase foi de 143 (100 - 230) U/L. A prevalência de DPI e DPI-RP foi, respectivamente, de 19 (27,1%) e 1 (1,4%) (**Tabela 2**).

Dos 270 pacientes, o autoanticorpo anti-MDA-5, foi testado em 157 pacientes (122 com DMc e 35 com DMCA), sendo positivo em 31 (25,4%) dos pacientes com DMc e 17 (48,6%) dos pacientes com DMCA, com uma prevalência geral em DM de 30,6%.

As características clínicas e acometimento cumulativo de outros órgãos dos pacientes com DMc e DMCA estão apresentadas na (**Tabela 2**).

TABELA 1: Características demográficas dos pacientes com dermatomiosite

Variáveis	Total n=270	DMc n=200	DMCA n=70
Idade no dg (anos)	42,8±14,8	42,7±15,2	43,0±13,4
Tempo início sintomas e dg (meses)	4,0 (2,0-8,0)	4,0 (2,0-7,0)	5,5 (2,3-16,5)
Tempo de acompanhamento (meses)	52,5 (23,0-82,5)	51,5 (24,8-79,3)	59,0 (22,0-93,3)
Sexo feminino	190 (70,4)	145 (72,5)	45 (64,3)
Etnia			
Branco	115 (42,6)	79 (39,5)	36 (51,4)
Pardos	134 (49,6)	108 (54,0)	26 (37,1)
Pretos	11 (4,1)	7 (3,5)	4 (5,7)
Amarelos	6 (2,2)	4 (2,0)	2 (2,9)
Indígenas	4 (1,5)	2 (1,0)	2 (2,9)

Dados apresentados em média ± desvio padrão, mediana (interquartil 25% - 75%) ou número (%).

dg: diagnóstico; DMc: dermatomiosite forma clássica; DMCA: dermatomiosite clinicamente amiopática.

TABELA 2: Características clínicas e laboratoriais dos pacientes com dermatomiosite

Variáveis	Total n=270	DMc n=200	DMCA n=70
Febre	88 (32,6)	71 (35,5)	17 (24,3)
Perda ponderal	172 (63,7)	134 (67,0)	38 (54,3)
Fenômeno de Raynaud	111 (41,1)	79 (39,5)	32 (45,7)
Pápula/sinal de Gottron	246 (91,1)	184 (92,0)	62 (88,6)
Heliótopo	217 (80,4)	164 (82,0)	53 (75,7)
Alterações periungueais	169 (62,6)	133 (66,5)	36 (51,4)
<i>Rash</i> / eritema facial	158 (58,5)	121 (60,5)	37 (52,9)
Sinal do "V" do decote	168 (62,2)	132 (66,0)	36 (51,4)
Sinal do "xale"	136 (50,8)	106 (53,0)	30 (42,9)
Vasculite cutânea	94 (34,8)	72 (36,0)	22 (31,4)
Calcinose	37 (13,7)	21 (10,5)	16 (22,9)
Úlceras cutâneas	72 (26,7)	54 (27,0)	18 (25,7)
"Mãos de mecânico"	38 (14,1)	26 (13,0)	12 (17,1)
Artralgias	117 (43,3)	86 (43,0)	31 (44,3)
Artrite	73 (27,0)	50 (25,0)	23 (32,9)
Disfagia	115 (42,6)	104 (52,0)	11 (15,7)
Vasculite do TGI	2 (0,7)	2 (1,0)	0 (0,0)
Mialgias	74 (27,4)	63 (31,5)	11 (15,7)
Fraqueza muscular	200 (74,1)	200 (100)	0 (0,0)
Membros superiores			
Grau V	70 (25,9)	0	70 (100)
Grau IV	133 (49,6)	133 (66,5)	0 (0,0)
Grau III	55 (20,4)	55 (27,5)	0 (0,0)
Grau II	9 (3,6)	9 (4,5)	0 (0,0)
Grau I	3 (1,1)	3 (0,8)	0 (0,0)
Membros inferiores			
Grau V	70 (25,9)	0	70 (100)
Grau IV	120 (44,6)	43,9 (60,0)	0 (0,0)
Grau III	63 (23,9)	63 (31,5)	0 (0,0)
Grau II	14 (5,2)	14 (7,0)	0 (0,0)
Grau I	3 (1,1)	3 (1,5)	0 (0,0)
CPK (U/L)	326 (134-3013)	722 (173-6124)	143 (100-230)
Dispneia ao esforço	55 (20,4)	43 (21,5)	12 (17,1)
Grau V	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Grau IV	7 (2,6)	5 (2,5)	2 (2,9)
Grau III	17 (6,3)	14 (7)	3 (4,3)
Grau II	25 (9,3)	19 (9,5)	6 (8,6)
Grau I	6 (2,2)	5 (2,5)	1 (1,4)
DPI	70 (25,9)	51 (25,5)	19 (27,1)
DPI-RP	4 (1,5)	3 (1,5)	1 (1,4)

Pneumomediastino	10 (3,7)	5 (2,5)	5 (7,1)
Pneumotórax	11 (4,1)	7 (3,5)	4 (5,7)
Anti-MDA-5 (+)	48/157 (30,6)	31/122 (25,4)	17/35 (48,6)

Dados apresentados em mediana (interquartil 25% - 75%) ou número (%).

CPK: creatinofosfoquinase; DMc: dermatomiosite forma clássica; DMCA: dermatomiosite clinicamente amiópática; DPI: doença pulmonar intersticial; DPI-RP: doença pulmonar rapidamente progressiva; MDA-5: *melanoma differentiation-associated gene 5*; TGI: trato gastrintestinal.

Do total dos pacientes até a sua última consulta médica, 133 (49,3%) pacientes apresentavam resposta clínica completa, 78 (28,9%) estavam em remissão e 40 (14,8%) apresentavam atividade da doença.

Durante o seguimento, houve 19 casos de óbitos (7,0%) do total dos pacientes (**Tabela 3**). As causas de morte foram, infecção pulmonar (47,9%), exacerbação de DPI (21,1%), exacerbação de DPI acompanhada de infecção pulmonar (10,5%, sepse de partes moles (15,8%) e câncer (5,3%) (**Tabela 3**).

Durante o seguimento, várias medicações foram usadas, incluindo glicocorticoides sistêmicos, imunoglobulina intravenosa humana e diversos imunomoduladores/imunossupressores: (hidroxi)cloroquina, metotrexato, azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida, leflunomida, micofenolato de mofetila, tacrolimo e/ou rituximabe. Além disto, metade dos pacientes fez uso simultaneamente de dois ou mais imunomoduladores/imunossupressores (**Tabela 3**).

TABELA 3: *Status* atual e tratamento medicamentoso utilizado pelos pacientes com dermatomiosite

Variáveis	Total n=270	DMc n=200	DMCA n=70
<i>Status</i> atual			
Resposta clínica completa	133 (49,3)	101 (50,5)	32 (42,7)
Doença em atividade	40 (14,8)	30 (15,0)	10 (14,3)
Remissão	78 (28,9)	55 (27,5)	23 (32,9)
Óbitos	19 (7,0)	14 (7,0)	5 (7,1)
Infecção pulmonar	9 (3,3)	6 (3,0)	3 (4,3)
Exacerbação de DPI	4 (1,5)	3 (1,5)	1 (1,4)
Exacerbação de DPI e infecção	2 (0,7)	1 (0,5)	1 (1,4)
Sepse de partes moles	3 (1,1)	3 (1,5)	0
Câncer (gástrico)	1 (0,4)	1 (0,5)	0
Tratamento			
Glicocorticoide sistêmico	264 (97,8)	197 (98,5)	67 (95,7)
Imunoglobulina intravenosa humana	78 (28,9)	62 (31,0)	16 (22,9)
(Hidroxi)cloroquina	134 (49,6)	104 (52,0)	30 (42,9)
Metotrexato	208 (77,0)	158 (79,0)	50 (71,4)
Azatioprina	191 (70,7)	147 (73,5)	44 (62,9)
Ciclosporina	58 (21,5)	36 (18,0)	22 (31,4)
Leflunomida	38 (14,1)	25 (12,5)	13 (18,6)
Tacrolimo	3 (1,1)	2 (1,0)	1 (1,4)
Ciclofosfamida	24 (8,9)	17 (8,5)	7 (10,0)
Micofenolato de mofetila	46 (17,0)	32 (16,0)	14 (20,0)
Rituximabe	40 (14,8)	30 (15,0)	10 (14,3)
Outros biológicos	1 (0,4)	1 (0,5)	0
Número de imunossupressores			
Um	39 (14,4)	24 (12,0)	15 (21,4)
Dois	96 (35,6)	74 (37,0)	22 (31,4)
> Dois	135 (50,0)	102 (51,0)	33 (47,1)

Dados apresentados em número (%).

DMc: dermatomiosite forma clássica; DMCA: dermatomiosite clinicamente amiopática; DPI: doença pulmonar intersticial.

5.2. Características demográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes com dermatomiosite forma clássica, de acordo com a presença ou ausência do autoanticorpo anti-MDA-5

A distribuição de idade, sexo e tempo da doença foram semelhantes entre os pacientes com DMc com a presença e ausência do autoanticorpo anti-MDA-5 (**Tabela 4**). Entretanto, houve alta frequência de etnia parda e menor frequência de etnia branca em pacientes com autoanticorpo anti-MDA-5 (+).

O tempo de acompanhamento dos pacientes foi maior nos pacientes com autoanticorpo anti-MDA-5 (-).

Nos pacientes com autoanticorpo anti-MDA-5 (+) houve maior frequência de "mãos de mecânico", artralguas, artrite e baixa concentração sérica de creatinofosfoquinase (**Tabela 5**). Entretanto, não houve aumento de frequência de DPI, DPI-RP e outros acometimentos sistêmicos nestes pacientes.

TABELA 4: Características demográficas dos pacientes com dermatomiosite forma clássica de acordo com a presença ou ausência de autoanticorpo anti-MDA-5

Variáveis	Anti-MDA-5 (+)	Anti-MDA-5 (-)	P
	n=31	n=91	
Idade no dg (anos)	43,7±13,5	41,6±14,8	0,38
Tempo início sintomas e dg (meses)	4,0 (1,0-8,0)	4,0 (2,5-7,0)	0,29
Tempo de acompanhamento (meses)	25,0 (10,0-65,0)	65,0 (41,5-89,0)	0,01
Sexo feminino	25 (80,6)	60 (65,9)	0,17
Etnia			
Branços	8 (25,8)	50 (54,9)	0,01
Pardos	22 (71,0)	31 (34,1)	0,01
Pretos	0	5 (5,5)	-
Amarelos	0	4 (4,4)	-
Indígenas	1 (3,1)	1 (1,1)	0,44

Dados apresentados em média \pm desvio padrão, mediana (interquartil 25% - 75%) ou número (%).
dg: diagnóstico; MDA-5: *melanoma differentiation-associated gene 5*.

TABELA 5: Características clínicas e laboratoriais dos pacientes com dermatomiosite forma clássica, de acordo com a presença ou ausência de autoanticorpo anti-MDA-5

Variáveis	Anti-MDA-5 (+)	Anti-MDA-5 (-)	P
	n=31	n=91	
Febre	11 (35,5)	42 (46,2)	0,40
Perda ponderal	20 (64,5)	59 (64,8)	1,00
Fenômeno de Raynaud	12 (38,7)	36 (39,6)	1,00
Pápula/sinal de Gottron	28 (90,3)	87 (95,7)	0,36
Heliótropo	23 (74,2)	80 (87,9)	0,08
Alterações periungueais	20 (64,5)	58 (63,7)	1,00
Rash / eritema facial	17 (54,8)	64 (70,3)	0,12
Sinal do "V" do decote	21 (67,7)	51 (56,0)	0,66
Sinal do "xale"	16 (51,6)	39 (42,9)	0,41
Vasculite cutânea	11 (35,5)	29 (31,9)	0,82
Calcinose	5 (16,1)	9 (9,9)	0,34
Úlceras cutâneas	31 (25,5)	23 (25,3)	1,00
"Mãos de mecânico"	10 (32,3)	9 (9,9)	0,01
Artralgias	22 (71,0)	29 (31,9)	0,01
Artrite	13 (41,9)	18 (19,8)	0,01
Disfagia	12 (38,7)	52 (57,1)	0,09
Vasculite do TGI	0	2 (2,2)	-
Mialgias	13 (41,9)	25 (27,5)	0,17
Fraqueza muscular	31 (100)	91 (100)	1,00
Membros superiores			
Grau V	0	0	-
Grau IV	21 (67,7)	63 (69,2)	1,00
Grau III	8 (25,8)	23 (25,3)	1,00
Grau II	1 (3,2)	4 (4,4)	1,00
Grau I	1 (3,2)	1 (1,1)	0,44
Membros inferiores			
Grau V	0	0	-
Grau IV	16 (51,6)	57 (62,6)	0,29
Grau III	13 (41,9)	25 (27,5)	0,17
Grau II	1 (3,2)	8 (8,8)	0,44
Grau I	1 (3,2)	1 (1,1)	0,44
CPK (U/L)	173 (78-3378)	267 (1104-8392)	0,01
Dispneia ao esforço	9 (29,0)	23 (25,3)	0,81
Grau V	0	0	-
Grau IV	3 (9,7)	1 (1,1)	0,06
Grau III	3 (9,7)	6 (6,6)	0,69
Grau II	3 (9,7)	12 (13,3)	0,75
Grau I	0	4 (4,4)	-
DPI	11 (35,5)	25 (27,5)	0,49

DPI RP	2 (6,5)	1 (1,1)	0,15
Pneumomediastino	3 (9,7)	2 (2,2)	0,10
Pneumotórax	3 (9,7)	2 (2,2)	0,10

Dados apresentados em mediana (interquartil 25% - 75%) ou número (%).

CPK: creatinofosfoquinase; DPI: doença pulmonar intersticial; DPI-RP: doença pulmonar rapidamente progressiva; MDA5: *melanoma differentiation-associated gene 5*; TGI: trato gastrintestinal.

Não houve diferença do *status* atual da doença, taxa de óbitos e medicamentos usados entre os pacientes com presença e ausência do autoanticorpo anti-MDA- 5 com DMc (**Tabela 6**).

TABELA 6: *Status* atual e tratamento medicamentoso utilizado pelos pacientes com dermatomiosite forma clássica, de acordo com a presença ou ausência de autoanticorpo anti-MDA-5

Variáveis	Anti-MDA-5 (+)	Anti-MDA-5 (-)	<i>p</i>
	n=31	n=91	
<i>Status</i> atual			
Resposta clínica completa	18 (58,1)	38 (41,8)	0,14
Atividade da doença	7 (22,6)	14 (15,4)	0,26
Remissão	5 (16,1)	29 (31,9)	0,34
Óbitos	1 (3,2)	10 (11,0)	0,28
Infecção pulmonar	1 (3,2)	3 (3,3)	1,00
Exacerbação de DPI	0	5 (5,5)	-
Exacerbação de DPI e infecção	0	0	-
Sepse de partes moles	0	2 (2,2)	-
Câncer	0	0	-
Tratamento			
Glicocorticoide sistêmico	31 (100,0)	88 (96,7)	0,57
Imunoglobulina intravenosa humana	8 (25,8)	38 (41,8)	0,13
Hidroxi(cloroquina)	17 (54,8)	42 (46,2)	0,42
Metotrexato	21 (67,7)	72 (79,1)	0,22
Azatioprina	22 (71,0)	77 (84,6)	0,11
Ciclosporina	4 (12,9)	9 (9,9)	0,74
Leflunomida	2 (6,5)	17 (18,7)	0,15
Tacrolimo	1 (3,2)	0	-
Ciclofosfamida	5 (16,1)	9 (9,9)	0,34
Micofenolato de mofetil	7 (22,6)	17 (18,7)	0,41
Rituximabe	5 (16,1)	17 (18,7)	1,00
Outros biológicos	0	1 (1,1)	-
Número de imunossupressores			
Um	5 (16,1)	8 (8,8)	0,31
Dois	10 (32,3)	28 (30,8)	1,00
> Dois	16 (51,6)	55 (60,4)	0,40

Dados apresentados em número (%).

DPI: doença pulmonar intersticial, MDA-5: *melanoma differentiation-associated gene 5*.

5.3. Características demográficas, clínicas e laboratoriais de pacientes com dermatomiosite clinicamente amiopática, de acordo com a presença ou ausência do autoanticorpo anti-MDA-5

A distribuição de idade, sexo, etnia e tempo de doença foi comparável entre os pacientes com DMCA com presença ou ausência do autoanticorpo anti-MDA-5 (**Tabela 7**).

Entretanto, os pacientes com a presença desse autoanticorpo apresentaram maior frequência de artrite.

Não houve diferença de distribuição de DPI, DPI-RP e outros acometimentos sistêmicos entre os pacientes com presença e ausência do autoanticorpo anti-MDA-5 (**Tabela 8**).

TABELA 7: Características demográficas dos pacientes com dermatomiosite clinicamente amiopática, de acordo com a presença ou ausência de autoanticorpo anti-MDA-5

Variáveis	Anti-MDA-5 (+) n=17	Anti-MDA-5 (-) n=18	P
Idade no dg (anos)	40,4±13,4	38,6±12,7	0,63
Tempo início sintomas e dg (meses)	6,0 (3,0-9,0)	6,5 (3,0-18,0)	0,61
Tempo de acompanhamento (meses)	36,0 (16,0-62,0)	67,0 (26,0-131,8)	0,11
Sexo feminino	9 (52,9)	11 (61,1)	0,73
Etnia			
Branços	9 (52,9)	12 (66,7)	0,49
Pardos	6 (35,3)	3 (16,7)	0,26
Pretos	0	1 (5,6)	-
Amarelos	0	2 (11,1)	-
Indígenas	2 (11,8)	0	-

Dados apresentados em média ± desvio padrão, mediana (interquartil 25% - 75%) ou número (%).
dg: diagnóstico. MDA-5: *melanoma differentiation-associated gene 5*.

TABELA 8: Características clínicas e laboratoriais dos pacientes com dermatomiosite clinicamente amiopática, de acordo com a presença ou ausência de autoanticorpo anti-MDA-5

Variáveis	Anti-MDA-5 (+)	Anti-MDA-5 (-)	P
	n=17	n=18	
Febre	6 (35,3)	4 (22,2)	0,47
Perda ponderal	12 (70,6)	7 (38,9)	0,09
Fenômeno de Raynaud	8 (47,1)	12 (66,7)	0,31
Pápula/sinal de Gottron	17 (100,0)	16 (88,9)	0,48
Heliótopo	14 (82,4)	16 (88,9)	0,65
Alterações periungueais	8 (47,1)	13 (72,2)	0,30
Rash / eritema facial	7 (41,2)	13 (72,2)	0,09
Sinal do "V" do decote	8 (47,1)	11 (61,1)	0,51
Sinal do "xale"	7 (41,7)	5 (27,8)	0,50
Vasculite cutânea	5 (29,4)	8 (44,4)	0,48
Calcinose	3 (17,6)	5 (27,8)	0,69
Úlceras cutâneas	8 (47,1)	6 (33,3)	0,49
"Mãos de mecânico"	4 (17,6)	2 (11,1)	0,40
Artralgias	12 (70,6)	10 (55,6)	0,48
Artrite	12 (70,6)	5 (27,8)	0,02
Disfagia	0	6 (33,3)	-
Vasculite do TGI	0	0	-
Mialgias	2 (11,8)	2 (11,1)	1,00
Fraqueza muscular	0	0	-
CPK (U/L)	103 (79–1188)	142 (89–2208)	0,15
Dispneia ao esforço	4 (17,6)	3 (16,7)	0,69
Grau V	0	0	-
Grau IV	0	1 (5,6)	-
Grau III	1 (5,9)	0	-
Grau II	3 (17,6)	2 (11,1)	0,65
Grau I	0	0	-
DPI	6 (35,3)	2 (11,1)	0,19
DPI RP	1 (5,9)	0	-
Pneumomediastino	2 (11,8)	1 (5,6)	0,60
Pneumotórax	1 (5,9)	1 (5,6)	1,00

Dados apresentados em mediana (interquartil 25% - 75%) ou número (%).

CPK: creatinofosfoquinase; DPI: doença pulmonar intersticial; DPI-RP: doença pulmonar rapidamente progressiva; MDA-5: *melanoma differentiation-associated gene 5*; TGI: trato gastrointestinal.

Não houve diferença do *status* atual da doença, taxa de óbitos e medicamentos usados entre os pacientes com DMc e com presença ou ausência do autoanticorpo anti-MDA-5 (**Tabela 9**).

TABELA 9: *Status* atual e tratamento medicamentoso utilizado pelos pacientes com dermatomiosite clinicamente amiopática, de acordo com a presença ou ausência de autoanticorpo anti-MDA-5

Variáveis	Anti-MDA-5 (+)	Anti-MDA-5 (-)	<i>P</i>
	n=17	n=18	
<i>Status</i> atual			
Resposta clínica completa	9 (52,9)	7 ((38,9)	0,50
Doença em atividade	3 (17,6)	2 (11,1)	0,65
Remissão	3 (17,6)	6 (33,3)	0,44
Óbitos	2 (11,8)	3 (16,7)	1,00
Infecção pulmonar	1 (5,9)	3 (16,7)	-
Exacerbação de DPI	0	0	-
Exacerbação de DPI e infecção	1 (5,9)	0	-
Sepse de partes moles	0	0	-
Câncer	0	0	-
Tratamento			
Glicocorticoide sistêmico	14 (82,4)	18 (100,0)	0,10
Imunoglobulina intravenosa humana	5 (29,4)	3 (16,7)	0,44
(Hidroxi)cloroquina	7 (41,2)	10 (55,6)	0,50
Metotrexato	8 (47,1)	14 (77,8)	0,08
Azatioprina	12 (70,6)	14 (77,8)	0,71
Ciclosporina	7 (41,2)	9 (50,0)	0,73
Leflunomida	2 (11,8)	4 (22,2)	0,65
Tacrolimo	0	0	-
Ciclofosfamida	3 (17,6)	1 (5,6)	0,32
Micofenolato de mofetila	4 (23,5)	4 (22,2)	1,00
Rituximabe	2 (11,8)	4 (22,2)	0,65
Outros biológicos	0	0	-
Número de imunossupressores			
Um	3 (17,6)	3 (16,7)	1,00
Dois	6 (35,3)	3 (16,7)	0,26
> Dois	8 (47,1)	12 (66,7)	0,31

Dados apresentados em número (%).

DPI: doença pulmonar intersticial. MDA-5: *melanoma differentiation-associated gene 5*.

5.4. Características demográficas, clínicas e laboratoriais de pacientes com dermatomiosite, de acordo com a presença ou ausência de doença pulmonar intersticial e doença pulmonar intersticial rapidamente progressiva

Não houve diferença de idade, sexo, etnia, e tempo entre o diagnóstico e o início dos sintomas da doença, ao compararmos os fatores demográficos associados a frequência de DPI (**Tabela 10**).

Ao comparar fatores clínicos associados à DPI, houve maior frequência de acometimento articular (artrite) no subgrupo dos pacientes com DM e DPI. Em pacientes com DPI também foi observado quadro de pneumotórax e pneumomediastino em 10 (14,3%) e 11 (15,7%) dos casos respectivamente.

A diferença de outros acometimentos não foi estatisticamente significativa (**Tabela 11**).

TABELA 10: Dados demográficos e tipo de dermatomiosite, e de acordo com a presença ou ausência de doença pulmonar intersticial

Variável	DPI (+) n=70	DPI (-) n=200	P
Idade ao dg (anos)	46,9±14,8	41,3±14,5	0,56
Tempo entre o dg e o início de sintomas (meses)	4,0 (2,0-8,8)	4,0 (2,0-8,0)	0,39
Tempo de acompanhamento (meses)	34,0 (11,3-75,5)	60,5 (31,0-89,0)	0,01
Sexo feminino	39 (55,7)	151 (75,5)	0,07
Etnia			
Branços	36 (51,4)	78 (39,0)	0,17
Pardos	31 (44,3)	103 (51,5)	0,44
Pretos	3 (4,3)	8 (4,0)	0,51
Amarelos	0	6 (3,0)	-
Indígenas	0	4 (2,0)	-
Diagnóstico			
DMc	51 (72,9)	149 (75,4)	0,82
DMCA	19 (27,1)	51 (24,6)	0,70

Dados apresentados em média ± desvio padrão, mediana (interquartil 25% - 75%) ou número (%).
 Dg: diagnóstico; DMc: dermatomiosite forma clássica; DMCA: dermatomiosite clinicamente amiopática;
 DPI: doença pulmonar intersticial.

TABELA 11: Dados clínicos e laboratoriais de pacientes com dermatomiosite, de acordo com a presença ou ausência de doença pulmonar intersticial

Variáveis	DPI (+) n=70	DPI (-) n=200	P
Febre	29 (41,4)	59 (29,5)	0,24
Perda ponderal	52 (74,3)	120 (60,0)	0,22
Fenômeno de Raynaud	37 (52,9)	74 (37,0)	0,06
Pápula/sinal de Gottron	63 (90,0)	183 (91,5)	0,91
Heliótopo	55 (78,6)	162 (81,0)	0,67
Alterações periungueais	47 (67,1)	122 (61,0)	0,58
Rash /eritema facial	39 (55,7)	119 (59,5)	0,69
Sinal do "V" do decote	46 (65,7)	122 (61,0)	0,75
Sinal do "xale"	37 (52,9)	99 (49,5)	0,82
Vasculite cutânea	28 (40,0)	66 (33,0)	0,36
Calcinose	10 (14,3)	27 (13,5)	0,91
Úlceras cutâneas	16 (22,9)	56 (28,0)	0,43
"Mãos de mecânico"	15 (21,4)	25 (12,5)	0,07
Artralgias	34 (48,6)	83 (41,5)	0,38
Artrite	28 (40,0)	45 (22,5)	0,04
Disfagia	29 (41,4)	86 (43,0)	0,79
Vasculite do TGI	0	2 (1,0)	-
Mialgias	22 (31,4)	52 (26,0)	0,47
Fraqueza muscular	51 (72,9)	149 (74,5)	0,82
Dispneia ao esforço	28 (40,0)	27 (13,5)	0,01
Pneumomediastino	10 (14,3)	0	-
Pneumotórax	11 (15,7)	0	-
Creatinofosfoquinase (U/L)	296 (122-2213)	340 (147-3115)	0,51
Anti-MDA-5 (+)	13/34 (38,2)	35/123 (28,5)	0,29

Dados apresentados em mediana (interquartil 25% - 75%) ou número (%).

DPI: doença pulmonar intersticial; MDA-5: *melanoma differentiation-associated gene 5*; TGI: trato gastrointestinal.

A taxa de óbitos nos pacientes com DPI foi de 12 (17,1%). A principal causa de morte neste grupo foi a infecção pulmonar. Dos quatro pacientes com DPI-RP, um morreu por exacerbação de DPI, um entrou em remissão e dois apresentavam resposta clínica completa (**Tabela 11**).

TABELA 12: *Status* atual e tratamento medicamentoso utilizado pelos pacientes com doença pulmonar intersticial e doença pulmonar intersticial rapidamente progressiva

Variáveis	Total n=70	DPI n=66	DPI-RP n=4
Tipo de doença			
DMc	48 (68,6)	45 (68,2)	3 (75,0)
DMCA	22 (31,4)	21 (31,8)	1 (25,0)
<i>Status</i> atual			
Resposta clínica completa	35 (50,0)	33 (50,0)	2 (50,0)
Doença em atividade	9 (12,9)	9 (13,6)	0
Remissão	14 (20,0)	13 (19,7)	1 (25,0)
Óbitos	12 (17,1)	11 (16,7)	1 (25,0)
Infecção pulmonar	6 (8,6)	5 (7,6)	0
Exacerbação de DPI	3 (4,3)	3 (4,6)	1 (25,0)
Exacerbação de DPI e infecção	2 (2,9)	2 (3,0)	0
Sepse de partes moles	1 (1,4)	1 (1,5)	0
Câncer	0	0	0
Tratamento			
Glicocorticoide sistêmico	67 (97,7)	63 (95,5)	4 (100)
Imunoglobulina intravenosa humana	26 (37,1)	25 (37,9)	1 (25,0)
Hidroxi(cloroquina)	25 (35,7)	23 (34,9)	2 (50,0)
Metotrexato	4 (5,7)	44 (66,7)	2 (50,0)
Azatioprina	56 (80,0)	54 (81,8)	2 (50,0)
Ciclosporina	22 (31,4)	22 (33,3)	0
Leflunomida	11 (15,7)	11 (16,7)	0
Tacrolimo	1 (1,4)	1 (1,5)	0
Ciclofosfamida	15 (21,4)	14 (21,2)	1 (25,0)
Micofenolato de mofetila	19 (27,1)	18 (27,3)	1 (25,0)
Rituximabe	14 (20,0)	13 (19,7)	1 (25,0)
Outros biológicos	0	0	0
Número de imunossupressores			
Um	0	0	0
Dois	9 (12,9)	8 (12,5)	1 (25,0)
> Dois	61 (87,1)	58 (87,9)	3 (75,0)

Dados apresentados em número (%).

DMc: dermatomiosite forma clássica; DMCA: dermatomiosite clinicamente amiopática; DPI: doença pulmonar intersticial; DPI-RP: doença pulmonar rapidamente progressiva.

6. DISCUSSÃO

No presente estudo, a DPI estava presente em aproximadamente um quarto dos pacientes com DM e, portanto, com uma prevalência comparável às descritas na literatura. Entretanto, houve baixa frequência de DPI-RP nestes pacientes, independente do subtipo de DM (DMc ou DMCA). A presença do autoanticorpo anti-MDA-5 esteve associada a aumento de frequência de artrite em DMc e DMCA, além de maior prevalência de artralguas, "mãos de mecânico" e baixa concentração sérica de creatinofosfoquinase em DMc. A presença de dispneia de esforço e artrite foram fatores associados a aumento de frequência de DPI em DM e a positividade do autoanticorpo anti-MDA-5 não teve associação com presença de DPI e DPI-RP.

A vantagem do presente estudo, foi a inclusão de uma amostragem representativa de pacientes com DM de três países latino-americanos, que é considerada uma doença autoimune sistêmica rara. Embora seja um estudo retrospectivo, os dados foram coletados de informações previamente parametrizados e padronizados dos centros participantes. Por fim, entre os critérios de exclusão, não foram incluídos pacientes com autoanticorpos anti-aminoacil-tRNA sintetases positivos, os quais poderiam interferir na interpretação dos dados coletados.

Corroborando com os dados da literatura (14-16, 36-50), a DM afetou principalmente ao sexo feminino. Além disto, no presente estudo, houve predomínio de pardos e brancos. Entretanto, é importante salientar que a população de América latina é altamente miscigenada (59) e, portanto, não foi realizada uma análise comparando as etnias.

Na DM, o espectro clínico cutâneo, acometimentos do sistema cardiovascular, trato gastrointestinal e articular variam em cada série de estudos (14,16, 36-50), e a prevalência de DPI varia entre 17% a 78% (36-50), sendo maior principalmente na população japonesa e subgrupo de DMCA. No presente estudo, a frequência de DPI foi de 25,9% e, portanto, comparável a outros estudos, mas sem diferença de prevalência entre os subgrupos DMc e DMCA.

Vários fatores têm sido associados a DPI em DM, em uma revisão sistemática com meta-análise (34) e em um estudo populacional (36), a idade avançada, presença de artrite/artralguas, febre, presença de autoanticorpos anti-Jo-1 ou anti-MDA-5, aumento de reagentes de fase aguda (proteína C-reativa e velocidade de hemossedimentação), diminuição de linfócitos periféricos, alterações periungueais,

úlceras cutâneas e enfisema subcutâneo/mediastinal estavam associados a alta prevalência de DPI e DPI-RP em pacientes com DM. No nosso estudo, a presença de artrite e a dispnéia de esforço estava associada com DPI em pacientes com DM.

A prevalência do autoanticorpo anti-MDA-5 em DM varia de 8,6% a 15,6% nos pacientes norte-americanos e europeus (43,45), podendo atingir 75% nos pacientes asiáticos, principalmente japoneses (36-40). Na América Latina, em um estudo realizada na população brasileira (50), a frequência do autoanticorpo anti-MDA-5 realizado pelo método de ELISA - foi de 14,7% e 22,7%, respectivamente, em pacientes com DMc e DMCA. Entretanto, no presente estudo a análise de anti-MDA-5 foi baseado em método de *immunoblotting* em uma amostra representativa de pacientes. Neste contexto, a presença desse autoanticorpo estava presente em 25,4% e 48,6%, respectivamente, em pacientes com DMc e DMCA.

A presença do autoanticorpo anti-MDA-5 associado a DPI, especialmente a forma grave como DPI-RP, tem sido motivo de estudos em várias populações. Assim, na população asiática, tem mostrando uma forte associação da positividade do autoanticorpo anti-MDA-5 com DPI e DPI-RP em DM, principalmente no subgrupo DMCA (36-40). No entanto, não há unanimidade dessa associação em estudos com diferentes populações, (europeia e norte-americana) (44-47), pelo que dita associação poderia variar de acordo à localização geográfica. O nosso trabalho que avaliou uma amostra representativa de pacientes latino-americanos não encontrou associação da presença do autoanticorpo anti-MDA5 com DPI e DPI-RP em pacientes com DMc e DMCA.

Em nosso estudo, a presença do autoanticorpo anti-MDA-5 estava associada a artralgia, artrite, "mãos de mecânico" e concentração sérica elevada de creatinofosfoquinase em pacientes com DMc, assim como alta frequência de artrite em pacientes com DMCA; portanto, estes pacientes com DM com autoanticorpo anti-MDA-5 (+) podem apresentar quadros que mimetizam SAS, corroborando com os dados do estudo de Hall et al. (45).

O DPI-RP, representa 22% de todos os casos de DPI em DM (24,43-47), mas em asiáticos pode atingir 75% de todos os casos de DPI (36-40). Estudos em centros latino-americanos tem observado uma prevalência de DPI de 16,5% a 33,3% (48-50), porém nenhum desses estudos tem relatado casos de DPI-RP. Entretanto, a

característica mais marcante no presente estudo é a baixa frequência de DPI-RP (1,5%), que corresponde a 5,7% de todos os pacientes com DPI; portanto, o nosso estudo corrobora com os poucos estudos disponíveis e realizados com indivíduos de países latino-americanos.

Por fim, a DPI em DM constitui uma causa considerável de morbimortalidade em pacientes com MAS (17-27). Em alguns estudos, a mortalidade excede 50% dos casos (17-29), principalmente nos casos de DPI-RP que requer internação hospitalar, suplementação de oxigênio e/ou ventilação mecânica. No presente estudo, a mortalidade geral dos pacientes com DM foi de 7,0% durante uma mediana de 52,5 meses de acompanhamento, sendo as principais causas de morte, a infecção pulmonar em 47,4%, seguida de DPI em 31,6% dos casos.

7. CONCLUSÕES

- A prevalência de DPI nos pacientes de três centros latino-americanos com DM é comparável às descritas na literatura, porém a frequência de DPI-RP é relativamente baixa nesta região;
- A presença de dispneia de esforço e artrite está associada a DPI em DM;
- Os pacientes com presença do autoanticorpo anti-MDA-5 apresentam quadros que mimetizam SAS;
- A presença do autoanticorpo anti-MDA-5 não está associada com DPI e DPI-RP nos pacientes com DM desta região;
- As principais causas de óbito em DM foram a infecção pulmonar e DPI.

8. REFERÊNCIAS

1. Malemud C, Askari A. Idiopathic inflammatory myopathies: A review of the classification and impact of pathogenesis. *Int J Mol Sci* 2017;18:E1084.
2. Vencovský J, Alexanderson H, Lundberg IE. Idiopathic inflammatory myopathies. *Rheum Dis Clin North Am* 2019;45:569-581.
3. Dalakas MC. Inflammatory muscle diseases. *N Engl J Med* 2015;372:1734-1747.
4. Leclair V and Lundberg IE, New myositis classification criteria - what we have learned since Bohan and Peter. *Curr Rheumatol Rep* 2018;20:18.
5. Schmidt J. Current classification and management of inflammatory myopathies. *J Neuromusc Dis* 2018;5:109-129.
6. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* 1975;292:344-347.
7. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med* 1975;292:403-407.
8. Euwer RL, Sontheimer RD. Amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis sine myositis): presentation of six new cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:959-966.
9. Bailey E, Fiorentino DF. amyopathic dermatomyositis: definitions, diagnosis, and management. *Curr Rheumatol Rep* 2014;16:465-472.
10. Sato S, Kuwana M. Clinically amyopathic dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol* 2010;22:639-643.
11. Gerami P, Schope JM, McDonald L, Alling HW, Sontheimer RD. A systematic review of adult-onset clinically amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis sine myositis): a missing link within the spectrum of the idiopathic inflammatory myopathies. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:597-613.
12. Lundberg IE, Tjärnlund A, Bottai M, Werth V, Pilkington C, de Visser M, Alfredsson L et al. European League Against Rheumatism / American College of Rheumatology Classification Criteria for Adult and Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathies and Their Major Subgroups. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1955-1964.
13. Sontheimer RD. Dermatomyositis: an overview of recent progress with emphasis on dermatologic aspects. *Dermatol Clin* 2002;20:387-408.

14. Bendewald MJ, Wetter DA, Li X, Davis MD. Incidence of dermatomyositis and clinically amyopathic dermatomyositis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Arch Dermatol* 2010;146:26-30.
15. Dourmishev LA, Dourmishev AL, Schwartz RA. Dermatomyositis: cutaneous manifestations of its variants. *Int J Dermatol* 2002;41:625-630.
16. Muro Y, Sugiura K, Akiyama M. Cutaneous manifestations in dermatomyositis: key clinical and serological features - a comprehensive. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016;51:293-302.
17. DeWane ME, Waldman R, Lu J. Dermatomyositis Part I: Clinical Features and Pathogenesis. *J Am Acad Dermatol* 2020;82:267-281.
18. Danko K, Ponyi A, Constantin TS, Borgulya GB, Szegedi G. Longterm survival of patients with idiopathic inflammatory myopathies according to clinical features: a longitudinal study of 162 cases. *Medicine* 2004;83:35-42.
19. Khan S, Christopher-Stine L. Polymyositis, dermatomyositis, and autoimmune necrotizing myopathy: clinical features. *Rheum Dis Clin N Am* 2011;37:143-158.
20. Hirakata M, Nagai S. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12:501-508.
21. Fathi M, Dastmalchi M, Rasmussen E, Lundberg IE, Tornling G et al. Interstitial lung disease, a common manifestation of newly diagnosed polymyositis and dermatomyositis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:297-301.
22. Tani K, Tomioka R, Sato K, Furukawa C, Nakajima T, Toyota Y, Shimizu T, et al. Comparison of clinical course of polymyositis and dermatomyositis: a follow-up study in Tokushima University Hospital. *J Med Invest* 2007;54:295-302.
23. Kang EH, Lee EB, Shin KC, Chung DH, Han SK, Song YW. Interstitial lung disease in patients with polymyositis, dermatomyositis and amyopathic dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:1282-1286.
24. Connors GR, Christopher-Stine L, Oddis CV, Danoff SK. Interstitial lung disease associated with the idiopathic inflammatory myopathies: what progress has been made in the past 35 years? *Chest* 2010;138:1464-1474.
25. Mimori T, Nakashima R, and Hosona Y. Interstitial lung disease in myositis: clinical subsets, biomarkers, and treatment," *Curr Rheumatol Rep* 2012;14:264-274.

26. Lega JC, Reynaud Q, Belot A, Fabien N, Durieu I, Cottin V. Idiopathic inflammatory myopathies and the lung. *Eur Respir Rev* 2015;24:216-238.
27. Cottin V, Thivolet-Béjui F, Reynaud-Gaubert M, et al. Interstitial lung disease in amyopathic dermatomyositis, dermatomyositis and polymyositis. *Eur Respir J* 2003;22:245-250.
28. Saketkoo LA, Ascherman DP, Cottin V, Christopher-Stine L, Danoff SK, Oddis CVI. Interstitial lung disease in idiopathic inflammatory myopathy. *Curr Rheumatol Rev* 2010;6:108-119.
29. Grundtman C, Malmström V, Lundberg IE. Immune mechanisms in the pathogenesis of idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Res Ther* 2007;9:1-12.
30. Hozumi H, Fujisawa T, Nakashima R, Johkoh T, Sumikawa H, Murakami A, Enomoto N et al. Comprehensive assessment of myositis-specific autoantibodies in polymyositis / dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Respir Med* 2016;121:91-99.
31. Li L, Wang Q, Yang F, Wu C, Chen S, Wen X Liu C et al. Anti-MDA-5 antibody as a potential diagnostic and prognostic biomarker in patients with dermatomyositis. *Oncotarget* 2017;8:26552-26564.
32. Li J, Liu Y, Li Y, Li F, Wang K, Pan W, Meng D. Associations between anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody and demographics, clinical characteristics and laboratory results of patients with dermatomyositis: A systematic meta-analysis. *J Dermatol* 2018;45:46-52.
33. Sato S, Hirakata M, Kuwana M, Suwa A, Inada S, Mimori T, Nishikawa T, et al. Autoantibodies to a 140-kDa polypeptide, CADM-140, in Japanese patients with clinically amyopathic dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2005;52:1571-1576.
34. Zhang L, Wu G, Gao D, Liu G, Pan L, Ni L, Li Z et al. Factors associated with interstitial lung disease in patients with polymyositis and dermatomyositis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2016;11:1-15.
35. Li Y, Gao X, Li Y, Jia X, Zhang X, Xu Y, Gan Y, Li S, et al. Predictors and mortality of rapidly progressive interstitial lung disease in patients with idiopathic inflammatory myopathy: a series of 474 patients. *Front Med* 2020;1-9.

36. Sato S, Hoshino K, Satoh T, Fujita T, Kawakami Y, Fujita T, Kuwana M. RNA helicase encoded by melanoma differentiation-associated gene 5 is a major autoantigen in patients with clinically amyopathic dermatomyositis: Association with rapidly progressive interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* 2009;60:2193-2200.
37. Gono T, Kawaguchi Y, Satoh T, Kuwana M, Katsumata Y, Takagi K, Masuda I et al. Clinical manifestation and prognostic factor in anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody-associated interstitial lung disease as a complication of dermatomyositis. *Rheumatology* 2010;49:1713-1719.
38. Cao H, Pan M, Kang Y, Xia K, Li X, Zhao X, Shi R et al. Clinical manifestations of dermatomyositis and clinically amyopathic dermatomyositis patients with positive expression of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64: 1602-1610.
39. Koga T, Fujikawa K, Horai Y, Okada A, Kawashiri SY, Iwamoto N, et al. The diagnostic utility of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody testing for predicting the prognosis of Japanese patients with DM. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:1278-1284.
40. Hoshino K, Muro Y, Sugiura K, Tomita Y, Nakashima R, Mimori T. Anti-MDA-5 and anti-TIF1-gamma antibodies have clinical significance for patients with dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:1726-1733.
41. Xu Y, Yang CS, Li YJ, Liu XD, Wang JN, Zhao Q, et al. Predictive factors of rapidly progressive-interstitial lung disease in patients with clinically amyopathic dermatomyositis. *Clin Rheumatol* 2016;35:113-116.
42. Chen Z, Cao M, Plana MN, Liag J, Cai H, Kuwana M, Sun L. Utility of anti-melanoma differentiation - associated gene 5 antibody measurement in identifying patients with dermatomyositis and a high risk for developing rapidly progressive interstitial lung disease: a review of the literature and a meta-analysis. *Arthritis Care Res* 2013;65:1316-1324.
43. Labrador-Horrillo M, Martinez MA, Selva-O'Callaghan A, Trallero-Araguas E, Balada E, Villardell-Tarres M, Juárez C. Anti-MDA-5 antibodies in a large mediterranean population of adults with dermatomyositis. *J Immunol Res*;2014:1-8.

44. Bodoki L, Nagy-Vincze M, Griger Z, Betteridge Z, Szöllősi L, Dankó K. Four dermatomyositis-specific autoantibodies-anti-TIF1gamma, anti-NXP2, anti-SAE and anti-MDA-5 in adult and juvenile patients with idiopathic inflammatory myopathies in a Hungarian cohort. *Autoimmun Rev* 2014;13:1211-1219.
45. Hall JC, Casciola-Rosen L, Samedy LA, Wernwr J, Owoyemi K, Danoff SK, Christopher-Stine L, et al. Anti-melanoma differentiation-associated protein 5-associated dermatomyositis: expanding the clinical spectrum. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65:1307-1315.
46. Moghadam-Kia S, Oddis CV, Sato S, Kuwana M, Aggarwal R. Anti-melanoma differentiation-associated gene 5. Is associated with rapidly progressive lung disease and poor survival in US patients with amyopathic and myopathic dermatomyositis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016;68:689-694.
47. Fiorentino D, Chung L, Zwerner J, Rosen A, Casciola-Rosen L. The mucocutaneous and systemic phenotype of dermatomyositis patients with antibodies to MDA-5 (CADM-140): a retrospective study. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:25-34.
48. Maraví Z, Burgos P, Prieto-González S. Clinical manifestations and antibody profile in 15 patients with dermatomyositis. *Rev Med Chile* 2020;148:160-167.
49. Ortigosa LCM and Reis VMS. Dermatomyositis: analysis of 109 patients surveyed at the Hospital das Clínicas (HCFMUSP), São Paulo, Brazil. *An Bras Dermatol*. 2014;89:719-727.
50. Borges IBP, Silva MG, Shinjo SK. Prevalence and reactivity of anti-melanoma differentiation - associated gene 5 (anti-MDA-5) autoantibody in Brazilian patients with dermatomyositis. *An Bras Dermatol* 2018;93:517-523.
51. Medical Research Council: Aids to the investigation of peripheral nerve injuries. War Memorandum No 7, 2. Ed. London: Her Majesty's Stationery Office, 1943.
52. Lisa G, Rider LG, Deloris K, Edward h. Giannini EH, Jain MS, Smith MR et al. Validation of Manual Muscle Testing and a subset of eight muscles for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Care Res* 2010;62:465-472.
53. Rider LG, Werth VP, Huber AM, Alexanderson H, Rao AP, Ruperto N, Herbelin L, et al. Measures of adult and juvenile dermatomyositis, polymyositis, and inclusion body myositis: Physician and Patient/Parent Global Activity, Manual Muscle Testing (MMT), Health Assessment Questionnaire (HAQ)/Childhood Health Assessment

- Questionnaire (C-HAQ), Childhood Myositis Assessment Scale (CMAS), Myositis Disease Activity Assessment Tool (MDAAT), Disease Activity Score (DAS), Short Form 36 (SF-36), Child Health Questionnaire (CHQ), physician global damage, Myositis Damage Index (MDI), Quantitative Muscle Testing (QMT), Myositis Functional Index-2 (FI-2), Myositis Activities Profile (MAP), Inclusion Body Myositis Functional Rating Scale (IBMFRS), Cutaneous Dermatomyositis Disease Area and Severity Index (CDASI), Cutaneous Assessment Tool (CAT), Dermatomyositis Skin Severity Index (DSSI), Skindex, and Dermatology Life Quality Index (DLQI). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63:S118-157.
54. Cruellas M, Viana V, Levy-Neto M, de Souza FHC, Shinjo SK. Myositis-specific and myositis-associated autoantibody profiles and their clinical associations in a large series of patients with polymyositis and dermatomyositis. *Clinics* 2013;68:909-914.
 55. Jablonski R, Bhorade S, Streck ME, Dematte J. Recognition and management of myositis-associated rapidly progressive interstitial lung disease. *Chest* 2020;158:252-263.
 56. Hervier B, Uzunhan Y. Inflammatory myopathy related interstitial lung disease: from pathophysiology to treatment. *Front Med* 2020;6:1-11.
 57. Morisset J, Johnson C, Rich E, Collard HR, Lee JS. Management of myositis related interstitial lung disease. *Chest* 2016, 150:1118-1128.
 58. Vuillard C, Pineton de Chambrun M, de Prost N, Guérin C, Schmidt M, Dargent A, et al. Clinical features and outcome of patients with acute respiratory failure revealing anti-synthetase or anti-MDA-5 dermatopulmonary syndrome: a French multicenter retrospective study. *Ann Int Care* 2018;8:1-12.
 59. Adhikari K, Mendoza-Revilla J, Chacón-Duque JC, Fuentes-Guajardo M & Ruiz-Linares A. Admixture in Latin America. *Current Opinion in Genetics & Development* 2016, 41:106-114.

9. ANEXOS

9.1. Aprovação do Projeto



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Prevalência e reatividade dos autoanticorpos miosite-específicos em pacientes com dermatomiosite: estudo multicêntrico latino-americano

Pesquisador: Samuel Katsuyuki Shinjo

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 01717318.5.1001.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.007.716

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo coorte retrospectivo multicêntrico internacional latino-americano, composto pelas Universidade Federal de São Paulo, Universidade do Estado de Rio de Janeiro, Instituto de Investigaciones Médicas Lanari - Hospital San Roque de Gonnet, La Plata, Buenos Aires; e Hospital Carlos Andrade Marín, e como centro coordenador o Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da FMUSP. Com o objetivo de avaliar a prevalência e a reatividade do autoanticorpo anti-MDA em pacientes latino-americanos com dermatomiosite (DM) e dermatomiosite clinicamente amiopática (DMCA), e analisar a suas características clínicas e laboratoriais.

Objetivo da Pesquisa:

Determinar as características clínicas e laboratoriais dos pacientes latino-americanos com DM e DMCA. Determinar a prevalência e reatividade dos autoanticorpos miosite-específicos, em especial, o anti-MDA-5, em pacientes latino-americanos com DM e DMCA.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos estão associados com a perda do sigilo, porém os pesquisadores afirmam manter o sigilo na identificação e nos dados dos pacientes. Os benefícios estão relacionados a melhor caracterização fenotípica dos pacientes com miopatias autoimunes sistêmicas, permitindo melhor uniformidade quanto ao diagnóstico e o tratamento dos pacientes.

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
 Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappelq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 3.007.716

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto está bem escrito.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Dispensa TCLE, pois se trata de um estudo de análise de prontuários de pacientes nos centros participantes.

Recomendações:

Nenhuma.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Adequado para aprovação.

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_1239092.pdf	22/10/2018 16:24:39		Aceito
Folha de Rosto	FolhaRosto.pdf	22/10/2018 16:24:15	Samuel Katsuyuki Shinjo	Aceito
Outros	Declaracao.pdf	15/10/2018 21:13:24	Samuel Katsuyuki Shinjo	Aceito
Outros	Questionarios.doc	15/10/2018 21:11:37	Samuel Katsuyuki Shinjo	Aceito
Outros	Centros.docx	15/10/2018 21:07:12	Samuel Katsuyuki Shinjo	Aceito
Outros	Anuencia4.pdf	15/10/2018 21:06:49	Samuel Katsuyuki Shinjo	Aceito
Outros	Anuencia3.pdf	15/10/2018 21:06:36	Samuel Katsuyuki Shinjo	Aceito
Outros	Anuencia2.JPG	15/10/2018 21:06:22	Samuel Katsuyuki Shinjo	Aceito

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
 Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappelq.adm@hc.fm.usp.br



USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE



Continuação do Parecer: 3.007.716

Outros	Anuencia1.pdf	15/10/2018 21:06:05	Samuel Katsuyuki Shinjo	Aceito
Orçamento	Financiamento.pdf	15/10/2018 10:20:18	Samuel Katsuyuki Shinjo	Aceito
Outros	Departamento.pdf	15/10/2018 10:20:11	Samuel Katsuyuki Shinjo	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.docx	15/10/2018 10:19:59	Samuel Katsuyuki Shinjo	Aceito
TCLE / Temos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	15/10/2018 10:19:50	Samuel Katsuyuki Shinjo	Aceito
Cronograma	Cronograma.docx	15/10/2018 10:19:39	Samuel Katsuyuki Shinjo	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 08 de Novembro de 2018

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

9.2. Graduação de força muscular de acordo com a escala *Medical Research Council*

GRAU 0	Ausência de contração muscular
GRAU I	Esboço de contração muscular
GRAU II	Movimento ativo que não consegue superar a força de atividade
GRAU III	Movimento ativo contra a gravidade, sem a resistência do examinador
GRAU IV	Movimento ativo contra a gravidade e algum grau de resistência do examinador
GRAU V	Força muscular normal contra resistência completa

9.3. Graduação para a dispneia de acordo com a escala de *Medical Research Council*

GRAU I	Falta de ar surge quando realiza atividade física intensa (correr, nadar, praticar esporte).
GRAU II	Falta de ar surge quando caminha de maneira apressada no plano ou quando caminha em subidas
GRAU III	Anda mais devagar do que pessoas da mesma idade devido à falta de ar; ou quando caminha no plano, no próprio passo, para respirar
GRAU IV	Após andar menos de 100 metros ou alguns minutos no plano, para respirar
GRAU V	Falta de ar impede que saia de sua casa