

Leonardo Santos Hoff

**Efeitos a longo prazo do uso precoce de pulsoterapia com
metilprednisolona e de imunoglobulina intravenosa em pacientes
com dermatomiosite e polimiosite: um estudo de coorte
retrospectivo**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para 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

Leonardo Santos Hoff

**Efeitos a longo prazo do uso precoce de pulsoterapia com
metilprednisolona e de imunoglobulina intravenosa em pacientes
com dermatomiosite e polimiosite: um estudo de coorte
retrospectivo**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para 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

Hoff, Leonardo Santos

Efeitos a longo prazo do uso precoce de
pulsoterapia com metilprednisolona e de
imunoglobulina intravenosa em pacientes com
dermatomiosite e polimiosite : um estudo de coorte
retrospectivo / Leonardo Santos Hoff. -- 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.Corticosteroides 2.Dermatomiosite
3.Imunoglobulinas 4.Miosite 5.Polimiosite
6.Pulsoterapia

USP/FM/DBD-160/21

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Nome: Leonardo Santos Hoff

Título: Efeitos a longo prazo do uso precoce de pulsoterapia com metilprednisolona e de imunoglobulina intravenosa em pacientes com dermatomiosite e polimiosite: um 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

*À minha **família**, à minha **esposa** e aos meus **amigos**,
que dão sentido à minha vida.*

*Aos **pacientes**, motivo da minha dedicação à medicina e à ciência.*

*Aos **brasileiros** que não tiveram as oportunidades que eu tive, sonho e acredito que
o acesso à educação de qualidade será, um dia, universal*

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. Samuel Katsuyuki Shinjo, pela confiança, paciência e dedicação. Você é uma fonte de inspiração e de orgulho para todos os seus alunos.

Agradeço aos professores, funcionários, alunos e colegas do Serviço de Reumatologia e do Laboratório de Miopatias da Faculdade de Medicina FMUSP da Universidade de São Paulo - SP, pois é graças ao trabalho de todos que podemos oferecer assistência, ensino e pesquisa de excelência à população.

Agradeço ao Prof. Dr. Antônio Carlos Pedroso de Lima e aos alunos Paulo Piva dos Santos e Renato Yoshio Eguti, do Centro de Estatística Aplicada da USP, pela impecável e exaustiva análise estatística exploratória do projeto inicial.

Agradeço à minha esposa Bruna Zavarize Reis pelas ajudas com a análise estatística e com a revisão crítica da tese, além de todo o companheirismo e carinho ao longo de todo este caminho.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoa de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Resumo

Abstract

| | |
|--|----|
| 1. INTRODUÇÃO | 1 |
| 2. OBJETIVOS | 5 |
| 3. PACIENTES E MÉTODO | 7 |
| 3.1. Desenho do estudo e casuística | 8 |
| 3.2. Definições de tratamento | 9 |
| 3.3. Desfechos | 10 |
| 3.4. Covariáveis | 10 |
| 3.5. Análise estatística | 11 |
| 4. RESULTADOS | 13 |
| 4.1. Características da casuística | 14 |
| 4.2. Detalhes do tratamento inicial com MPIV ou IGIV | 17 |
| 4.3. Análise dos desfechos | 19 |
| 5. DISCUSSÃO | 28 |
| 6. CONCLUSÕES | 35 |
| 7. REFERÊNCIAS | 37 |
| 8. ANEXOS | 42 |
| 8.1 Parecer de aprovação do projeto no comitê de ética | 43 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|-------|---|
| ACR | <i>American College of Rheumatology</i> |
| CPK | Creatinofosfoquinase |
| DM | Dermatomiosite |
| DPI | Doença pulmonar intersticial |
| EA | Evento adverso |
| EULAR | <i>European Alliance of Associations for Rheumatology</i> |
| GC | Glicocorticoide |
| HR | <i>Hazard ratio</i> |
| IC | Intervalo de confiança |
| IGIV | Imunoglobulina intravenosa |
| IMACS | <i>International Myositis Assessment and Clinical Studies Group</i> |
| IM | Imunomodulador |
| IQ | Interquartil |
| IS | Imunossupressor |
| MAS | Miopatia autoimune sistêmica |
| MPIV | Metilprednisolona intravenosa |
| MRC | <i>Medical Research Council</i> |
| PM | Polimiosite |
| RCC | Resposta clínica completa |

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1 - Fluxograma de seleção dos pacientes | 15 |
| Figura 2 - Visualização gráfica dos modelos multivariados de regressão de Cox para os desfechos analisados, por grupo de tratamento inicial | 23 |

LISTA DE TABELAS

| | | |
|-------------------|---|----|
| Tabela 1 - | Características gerais da amostra de 204 pacientes e dos quatro grupos iniciais de tratamento | 16 |
| Tabela 2 - | Características das infusões de MPIV e de IGIV recebidas durante o primeiro ano de diagnóstico | 18 |
| Tabela 3 - | Desfechos por grupos iniciais de tratamento | 21 |
| Tabela 4 - | Análise dos desfechos através de regressão de Cox uni e multivariada | 22 |
| Tabela 5 - | Dados completos sobre as regressões de Cox uni e multivariadas para o desfecho resposta clínica completa | 25 |
| Tabela 6 - | Dados completos sobre as regressões de Cox uni e multivariadas para o desfecho suspensão de glicocorticoide | 26 |
| Tabela 7 - | Dados completos sobre as regressões de Cox uni e multivariadas para o desfecho mortalidade | 27 |

RESUMO

HOFF LS. *Efeitos a longo prazo do uso precoce de pulsoterapia com metilprednisolona e de imunoglobulina intravenosa em pacientes com dermatomiosite e polimiosite: um estudo de coorte retrospectivo* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.

Introdução: Dermatomiosite (DM) e polimiosite (PM) são miopatias autoimunes sistêmicas caracterizadas por inflamação muscular crônica e sintomas sistêmicos. O tratamento inicial ideal para DM e PM permanece controverso devido à raridade, à apresentação heterogênea das doenças e aos poucos ensaios clínicos randomizados publicados. As evidências de eficácia da pulsoterapia com metilprednisolona intravenosa (MPIV) e da imunoglobulina intravenosa (IGIV) são provenientes de estudos observacionais ou experimentais com um pequeno número de pacientes, e seus efeitos de longo prazo em diferentes desfechos permanecem indeterminados.

Objetivo: Avaliar os efeitos a longo prazo da pulsoterapia precoce com MPIV ou IGIV em uma grande coorte de pacientes com DM e PM. **Métodos:** Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo unicêntrico no qual pacientes adultos com DM e PM classificados através dos critérios de Bohan e Peter foram acompanhados por até quatro anos, entre os anos de 2000 e 2017. Pulsoterapia com MPIV ou IGIV recebidas no primeiro ano após o diagnóstico da DM ou da PM foram consideradas como intervenções precoces. Foram utilizados modelos de regressão de Cox para avaliar os efeitos da pulsoterapia com MPIV e da IGIV em três desfechos: resposta clínica completa, suspensão do corticosteroide e mortalidade. Os modelos foram ajustados para covariáveis clínicas, laboratoriais e de tratamento, e foram calculados *hazard ratios* (HR) ou razões de risco com um intervalo de confiança (IC) de 95%.

Resultados: Um total de 204 pacientes foram incluídos no estudo e categorizados em quatro grupos de tratamento inicial: pulsoterapia com MPIV (n = 46), pulsoterapia com MPIV + IGIV (n = 55), IGIV (n = 10) e sem MPIV ou IGIV (n = 93). Os pacientes submetidos a pulsoterapia com MPIV ou IGIV apresentaram mais disfagia, fraqueza proximal grave e infecções, além de concentrações séricas basais de creatinofosfoquinase mais elevadas. Os grupos de pulsoterapia com MPIV e de MPIV + IGIV tiveram um risco maior de resposta clínica completa no modelo multivariado: HR = 1,56, IC 95% 1,05 - 2,33, $P = 0,029$, e HR = 1,58, IC 95% 1,02 - 2,45, $P = 0,041$,

respectivamente. Apenas o grupo de pulsoterapia com MPIV + IGIV teve uma associação significativa com a suspensão do corticosteroide na análise multivariada: HR = 1,65, IC 95% 1,02 - 2,68, $P = 0,043$. O uso de pulsoterapia com MPIV ou IGIV não teve associação com mortalidade. **Conclusões:** Apesar de apresentarem um quadro de doença mais grave, pacientes com DM e PM submetidos a pulsoterapia precoce com MPIV ou MPIV + IGIV apresentaram maior HR para resposta clínica completa, e a combinação de pulsoterapia com MPIV + IGIV teve associação com a suspensão de corticosteroides. Estudos prospectivos de longo prazo são necessários para confirmar estes benefícios da pulsoterapia precoce com MPIV e IGIV em pacientes com DM e PM.

Descritores: Corticosteroides; Dermatomiosite; Imunoglobulinas; Miosite; Polimiosite; Pulsoterapia.

ABSTRACT

HOFF LS. *Long-term effects of early pulse intravenous methylprednisolone or intravenous immunoglobulin in patients with dermatomyositis and polymyositis: a large retrospective cohort study* [thesis]. Sao Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de Sao Paulo"; 2021.

Introduction: Dermatomyositis (DM) and polymyositis (PM) are systemic autoimmune myopathies characterized by chronic muscle inflammation and systemic symptoms. The optimal initial treatment of DM and PM remains controversial given their rarity, the heterogeneous presentation of the diseases, and the few randomized controlled trials published so far. Evidence for the efficacy of pulse intravenous methylprednisolone (IVMP) or intravenous immunoglobulin (IVIG) comes from observational or experimental studies with a small number of patients, and their long-term effects on different disease outcomes remain undetermined. **Objective:** To evaluate the long-term effects of early pulse IVMP or IVIG in a large cohort of patients with DM and PM. **Methods:** This is a retrospective single-center cohort study of adult patients with DM and PM classified with the Bohan and Peter criteria and followed for up to four years from 2000 to 2017. Pulse IVMP or IVIG received as an add-on to the usual therapy during the first year of diagnosis were considered early interventions. We used Cox proportional hazard regression models to estimate hazard ratios (HR) with a 95% confidence interval (CI) for three outcomes: complete clinical response, corticosteroid discontinuation, and mortality. The models were adjusted for clinical, laboratory, and treatment covariates. **Results:** A total of 204 patients were included and categorized into four initial treatment groups: pulse IVMP (n = 46), pulse IVMP + IVIG (n = 55), IVIG (n = 10), and without IVMP or IVIG (n = 93). Patients submitted to pulse IVMP or IVIG had more dysphagia, severe proximal weakness, and infections, as well as higher creatine phosphokinase serum levels. The early pulse IVMP and pulse IVMP + IVIG groups had a higher risk for complete clinical response in the multivariate model: HR = 1.56, 95% CI 1.05 - 2.33, $P = 0.029$, and HR = 1.58, 95% CI 1.02 - 2.45, $P = 0.041$, respectively. Only the group of pulse IVMP+IVIG had a significant association with corticosteroid discontinuation in the multivariate analysis: HR = 1.65, 95% CI 1.02 - 2.68, $P = 0.043$. Neither early pulse IVMP nor IVIG influenced mortality. **Conclusions:** Despite having a more severe disease profile, patients with DM and PM submitted to

pulse IVMP or pulse IVMP + IVIG during the first year of diagnosis had a higher HR for complete clinical response, whereas the combination of pulse IVMP + IVIG had an association with corticosteroid discontinuation. Further long-term studies are warranted to confirm these benefits of early pulse IVMP and IVIG on patients with DM and PM.

Descriptors: Adrenal cortex hormones; Dermatomyositis; Immunoglobulins; Myositis; Polymyositis; Pulse therapy, drug.

1. Introdução

Dermatomiosite (DM) e polimiosite (PM) são miopatias autoimunes sistêmicas (MAS) (SHINJO, 2017), também conhecidas como miopatias inflamatórias idiopáticas (LUNDBERG et al., 2017), caracterizadas por inflamação muscular crônica e sintomas sistêmicos. São doenças raras e de causa desconhecida, cuja fisiopatogênese envolve mecanismos autoimunes, genéticos e ambientais (MILLER et al., 2018).

A DM tem um pico de incidência bimodal, acometendo principalmente crianças entre 5 e 15 anos e adultos entre 40 e 55 anos de idade. A principal característica da DM são as manifestações cutâneas, dentre as quais o heliótropo periorbital (um exantema azulado-violáceo com edema), exantema e pápulas de Gottron (eritema ou pápulas na superfície extensora das articulações, por vezes descamativa), fotossensibilidade cutânea (sinal do “V” do decote, sinal do “xale”), calcinose, ulcerações e fraqueza proximal muscular subaguda de graus variados. A biópsia muscular mostra inflamação perivascular, perimisial e perifascicular, principalmente às custas de linfócitos T CD4+, com atrofia perifascicular. Em adultos, nos primeiros 3 a 5 anos após o diagnóstico da DM, há um risco elevado de surgimento de uma neoplasia maligna. As neoplasias mais comumente descritas são câncer de ovário, de mama, colorretal, melanoma, nasofaríngeo e linfoma não-Hodgkin (DALAKAS, 2015; SHINJO, 2017).

A PM, na sua forma isolada, é uma doença rara, sendo considerada atualmente um diagnóstico de exclusão. Para diagnosticar a PM é fundamental excluir outras doenças autoimunes do tecido conjuntivo, distrofias musculares, miopatias metabólicas, miotoxicidade induzida por medicamentos, miosites virais, endocrinopatias e outras MAS, como a miosite por corpos de inclusão. A PM é caracterizada por fraqueza proximal subaguda decorrente de inflamação do tecido muscular às custas de linfócitos T CD8+, os quais invadem o endomísio e as fibras

saudáveis, conforme visualizado na biópsia muscular (DALAKAS, 2015; SHINJO, 2017).

Pelo fato de serem doenças heterogêneas e de baixa incidência e prevalência, é difícil de realizar ensaios clínicos randomizados para determinar a melhor estratégia terapêutica nas MAS. Desta forma, grande parte da evidência disponível em relação ao tratamento das MAS acaba sendo proveniente de estudos observacionais (MOGHADAM-KIA; AGGARWAL; ODDIS, 2015). O principal desfecho analisado em estudos observacionais de pacientes com MAS, com a finalidade de encontrar possíveis fatores prognósticos ou preditivos de resposta a alguma intervenção, é a mortalidade (DANKÓ et al., 2004; SCHIOPU et al., 2012; GALINDO-FERIA; ROJAS-SERRANO; HINOJOSA-AZAOLA, 2016; SILVA; COGOLLO; ISENBERG, 2016). Contudo, há escassez de trabalhos analisando fatores prognósticos para outros desfechos clinicamente relevantes, como resposta clínica completa (RCC) e suspensão de glicocorticoide (GC) (MARIE, 2012).

O tratamento inicial da DM e da PM consiste em GC via oral associado ou não a diversos imunossuppressores (IS)/imunomoduladores (IM). Formas mais graves de MAS, como os pacientes que apresentam disfagia, doença pulmonar intersticial (DPI) rapidamente progressiva, fraqueza muscular intensa, vasculite secundária ou acometimento cutâneo extenso podem precisar de tratamentos mais agressivos, como pulsoterapia com metilprednisolona intravenosa (MPIV) ou imunoglobulina intravenosa (IGIV) (DE SOUZA et al., 2019). Outras aplicações para a pulsoterapia com MPIV e IGIV são pacientes refratários ao tratamento inicial ou com dificuldade no desmame de GC. IGIV também costuma ser o fármaco de escolha em pacientes com exacerbação da MAS e infecção ativa ou risco infeccioso elevado, já que o uso de imunossuppressores neste episódio de atividade da MAS pode piorar o quadro clínico do paciente, enquanto que a IGIV não apresenta este risco de infecção (WANG et al.,

2012). Um tratamento inicial precoce e agressivo tem sido associado a respostas positivas a curto e a longo prazo (JOFFE et al., 1993; AIRIO; KAUTIAINEN; HAKALA, 2006; DE SOUZA; HOFF; SHINJO, 2019).

As evidências da eficácia da pulsoterapia com MPIV ou de IGIV vêm de estudos observacionais (SCHIOPU et al., 2012; RAGHU et al., 2015) ou experimentais (MATSUBARA; HIRAI; SAWA, 1997; BOLOSIU; MAN; REDNIC, 1999; WANG et al., 2012) com um pequeno número de pacientes. Seus efeitos a longo prazo sobre os diferentes desfechos da doença permanecem indeterminados, com alguns estudos sugerindo que a IGIV precoce pode estar associada à remissão de longo prazo e à descontinuação dos GC (CHERIN et al., 2002; DANIELI et al., 2002).

As MAS estão associadas com elevada morbidade e mortalidade, as quais podem ser decorrentes da evolução da própria doença ou do tratamento utilizado (MARIE, 2012). Portanto, estudos que avaliem a melhor estratégia de tratamento, principalmente durante a fase inicial das MAS, são fundamentais para diminuir a incidência destas complicações. Neste contexto, o presente estudo pretende avaliar os efeitos a longo prazo do uso precoce de pulsoterapia com MPIV e IGIV, duas opções terapêuticas amplamente utilizadas no tratamento dos pacientes com MAS (tanto de forma isolada como combinadas), contudo que carecem de evidências robustas quanto ao seu impacto em desfechos relevantes do ponto de vista clínico, como RCC, descontinuação de GC e mortalidade.

2. Objetivos

Os objetivos do presente estudo foram:

Primário:

Avaliar, em pacientes com DM e PM, os efeitos a longo prazo do uso precoce de pulsoterapia com MPIV e IGIV em relação a três desfechos: RCC, descontinuação de GC e mortalidade.

Secundário:

Avaliar o esquema (dosagem, intervalo e dose total) das infusões recebidas de MPIV e IGIV no primeiro ano do diagnóstico e os eventos adversos (EAs) associados às infusões.

3. Pacientes e Método

3.1. Desenho do estudo e casuística

Trata-se de um estudo coorte retrospectivo, de um único centro, de pacientes acompanhados no ambulatório de miopatias autoimunes sistêmicas do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) - SP, durante janeiro de 2001 a dezembro de 2017. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética do HCFMUSP - SP (CAAE 68523717.1.0000.0068).

Foram elegíveis ao estudo todos os pacientes atendidos de forma consecutiva no ambulatório, com o diagnóstico na idade adulta (a partir dos 18 anos) de DM ou PM (provável ou definida) de acordo com os critérios de Bohan e Peter (BOHAN; PETER, 1975a, 1975b). Para serem considerados portadores de MAS e classificados de acordo com os critérios de Bohan e Peter, os pacientes foram rastreados de forma ativa para outras causas de elevação da creatinofosfoquinase (CPK) e de miopatias, como doenças do neurônio motor, distrofia muscular, miosite granulomatosa, miosite infecciosa, miosite por fármacos ou toxinas, rabdomiólise, miopatias metabólicas e endocrinopatias.

Pacientes com as seguintes características foram excluídos da análise: DM amiopática conforme os critérios de Sontheimer (SONTHEIMER, 2002), miosite por corpos de inclusão conforme os critérios de Griggs (GRIGGS et al., 1995), sobreposição com outras doenças autoimunes do tecido conjuntivo (como lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide e esclerose sistêmica), miosite associada ao câncer (qualquer neoplasia maligna detectada um ano antes ou após o diagnóstico da MAS), seguimento inferior a seis meses não atribuídos à morte e pacientes com dados clínicos fundamentais ausentes (como dados relativos ao tratamento inicial e ao atingimento dos desfechos analisados).

Todas as informações relativas aos pacientes foram recuperadas através de revisão do prontuário médico no seu formato eletrônico e físico (impresso ou registrado em papel).

3.2 Definições de tratamento

Pulsoterapia com MPIV ou IGIV recebidos durante o primeiro ano de diagnóstico foram consideradas como intervenções precoces. Para avaliar o efeito deste tratamento inicial nos desfechos a longo prazo, os pacientes foram divididos em quatro diferentes grupos de tratamento:

- a) Grupo de pacientes que receberam pulsoterapia com MPIV;
- b) Grupo de pacientes que receberam pulsoterapia com MPIV e IGIV;
- c) Grupo de pacientes que receberam IGIV;
- d) Grupo de pacientes que não receberam pulsoterapia com MPIV ou IGIV.

MPIV na dosagem de 1,5 g a 5 g infundida ao longo de 2 a 5 dias foi considerada um pulso único. IGIV na dosagem de 2 g/kg/dia infundida ao longo de 2 a 5 dias foi considerada uma infusão única. Infusões tardias (recebidas após um ano do diagnóstico) de pulsoterapia com MPIV ou IGIV também foram registradas e analisadas como covariáveis. O número total de infusões de MPIV e IGIV e quaisquer EAs graves atribuídos à infusão também foram registrados. Um EA foi considerado relacionado à infusão se ocorresse durante ou nos primeiros 30 dias após a infusão; um EA foi considerado grave se exigisse hospitalização, hospitalização prolongada ou resultasse em óbito.

Todos os pacientes foram inicialmente tratados com uma dose de GC equivalente a 0,5 a 1,0 mg/kg/dia de prednisona, que foi reduzida de acordo com a

resposta do paciente, e IS/IM adicionais foram adicionados ao tratamento a critério médico.

3.3. Desfechos

Três desfechos principais foram analisados:

- a) Resposta clínica completa (RCC): definida de acordo com os critérios do *International Myositis Assessment and Clinical Studies Group (IMACS)*, como um período de seis meses contínuos sem sinais de atividade da doença, mesmo que na vigência de IS/IM (ODDIS et al., 2005);
- b) Suspensão do GC: definida como um período de três meses consecutivos sem o uso de GC via oral ou parenteral;
- c) Óbitos e suas causas: descritos de acordo com as informações recuperadas nos prontuários. Foi considerado como precoce o óbito ocorrido nos primeiros três meses após o diagnóstico.

3.4. Covariáveis

As seguintes características clínicas, laboratoriais e de tratamento foram avaliadas como covariáveis na análise dos desfechos: idade no diagnóstico da doença, sexo, cor de pele autodeclarada (cor branca, parda ou preta), tipo de MAS (DM e PM), disfagia (definida como dificuldade para deglutição relatada pelo paciente ou visualizada em exame de imagem), DPI (definida como alteração característica visualizada em tomografia computadorizada do tórax em pacientes assintomáticos ou sintomáticos) (BALDI et al., 2012), fraqueza intensa (força dos membros inferiores proximais classificada como ≤ 3 na escala do *Medical Research Council*) (RIDDOCH,

1975), artrite (documentada durante exame físico ou em exame de imagem), dosagem inicial de CPK, presença de autoanticorpos anti-Jo-1, infecções graves (tuberculose em qualquer sítio ou infecções com necessidade de tratamento parenteral), uso de metotrexato, azatioprina, ciclofosfamida, rituximabe, e pulsoterapia com MPIV ou IGIV tardias (após o primeiro ano de diagnóstico).

3.5. Análise estatística

As características dos pacientes dos quatro grupos iniciais de tratamento foram comparadas através do teste de qui-quadrado de *Pearson* para variáveis categóricas, e dos testes de *one-way* ANOVA (em caso de distribuição normal) ou de *Kruskal-Wallis* (em caso de distribuição não normal) para variáveis contínuas, seguido pelos testes *post hoc* de *Tukey* (*one-way* ANOVA) ou de *Dunn-Bonferroni* (*Kruskal-Wallis*). O teste de *Shapiro-Wilk* foi utilizado para avaliar a normalidade de distribuição entre as variáveis contínuas. Variáveis categóricas foram descritas com a sua frequência absoluta e sua respectiva porcentagem em relação ao total de casos. Idade no diagnóstico foi relatada como média e desvio padrão. Nível de concentração sérica de CPK no diagnóstico, tempo para atingir os desfechos de interesse e tempo de seguimento total foram descritos como mediana e intervalo interquartil (25% - 75%).

Para avaliar o impacto dos quatro tipos de tratamentos iniciais sobre o tempo de atingimento dos desfechos de interesse, eles foram analisados sob regressão de *Cox* univariada e multivariada para estimar *Hazard Ratios* (HR), ou razões de risco, com um intervalo de confiança de 95% (IC 95%). Os modelos multivariados foram ajustados para idade, sexo, diagnóstico (DM ou PM) e qualquer covariável com $P < 0,10$ na análise univariada.

Com a finalidade de simplificar a análise estatística da regressão de *Cox* e

facilitar a interpretação dos resultados do ponto de vista médico, as covariáveis contínuas foram transformadas em covariáveis categóricas de três níveis (com base nos seus tercis de distribuição). Para avaliar se cada uma de variáveis incluída no modelo multivariado respeitava a suposição de riscos proporcionais da regressão de Cox, foi utilizado o teste qui-quadrado dos resíduos de *Schoenfeld*. Caso alguma variável violasse a suposição de riscos proporcionais da regressão de Cox, ela permaneceria no modelo não como covariável, mas sim como uma variável estratificadora do mesmo.

Um valor $P < 0,05$ bicaudal foi considerado como estatisticamente significativo. As análises foram realizadas utilizando o software *IBM SPSS Statistics for Windows* (versão 24.0, IBM Corp, Armonk, NY, EUA).

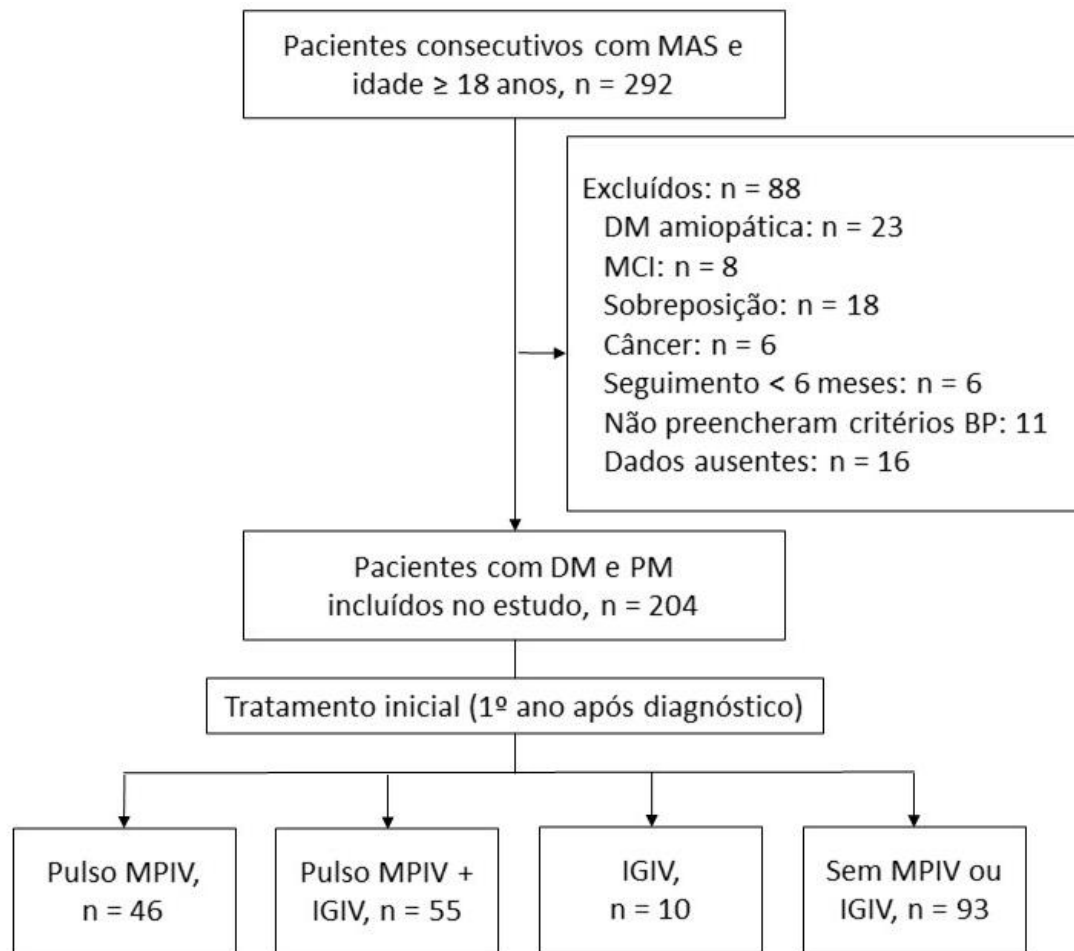
4. Resultados

4.1. Características da casuística

Dos 292 pacientes elegíveis ao presente estudo, foram excluídos 88, dentre os quais: 23 apresentavam diagnóstico de DM amiofálica; 18 pacientes tinham MAS sobreposta a outra doença autoimune; oito apresentavam diagnóstico de miosite por corpos de inclusão; seis apresentaram diagnóstico de câncer no ano anterior ou no ano seguinte ao diagnóstico; seis tiveram perda de seguimento antes de 6 meses (sem ser devido a óbito); 11 não preencheram os critérios de Bohan e Peter; e 16 tinham informações fundamentais ausentes, como dados do tratamento de indução e dados sobre o atingimento dos desfechos. Assim sendo, 204 pacientes foram incluídos no estudo, conforme o fluxograma da **Figura 1**.

A caracterização de todos os pacientes incluídos no estudo e dos pacientes que compunham os quatro grupos iniciais de tratamento estão apresentadas na **Tabela 1**. A maioria dos pacientes era do sexo feminino (157; 77,0%), de cor branca (147; 72,1%), com diagnóstico de DM (147; 72,1%) e com uma idade média de 43,8 anos.

Pulsoterapia precoce com MPIV, IGIV ou a combinação de ambos foi o tratamento de escolha utilizado em 46 (22,6%), 10 (4,9%) e 55 (26,9%) pacientes, respectivamente. A comparação das características mostrou que pacientes que receberam pulsoterapia com MPIV ou IGIV tinham mais disfagia, fraqueza proximal, infecções graves e concentrações séricas de CPK mais elevadas em comparação com o grupo de pacientes que não recebeu estas intervenções. A presença de artrite foi mais comum no grupo que não recebeu MPIV e IGIV. O uso de ciclofosfamida foi mais comum no grupo que recebeu pulsoterapia com MPIV, e o uso de rituximabe foi mais comum nos grupos MPIV e MPIV + IGIV. As demais características foram estatisticamente semelhantes entre os grupos (**Tabela 1**).

Figura 1 - Fluxograma de seleção dos pacientes

BP: critérios de Bohan e Peter; DM: dermatomiosite; IGIV: imunoglobulina intravenosa; MAS: miopatias autoimunes sistêmicas; MCI: miosite por corpos de inclusão; PM: polimiosite.

Tabela 1 - Características gerais da amostra de 204 pacientes e dos quatro grupos iniciais de tratamento

| Parâmetros | Total (n = 204) | Pulso MPIV (n = 46) | Pulso MPIV+IGIV (n = 55) | IGIV (n = 10) | Sem Pulso MPIV ou IGIV (n = 93) | P ^a |
|--------------------------------|--------------------|-----------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|---------------------|
| Idade (anos), média ± DP | 43,8 ± 14,9 | 42,0 ± 13,9 | 41,9 ± 15,2 | 49,0 ± 14,8 | 45,2 ± 15,2 | 0,334 ^b |
| Sexo feminino, n (%) | 157 (77,0) | 34 (73,9) | 41 (74,5) | 6 (60,0) | 76 (81,7) | 0,357 |
| Cor, n (%) | | | | | | |
| Branca | 147 (72,1) | 33 (71,7) | 37 (67,3) | 8 (80,0) | 69 (74,2) | 0,765 |
| Parda ou preta | 57 (27,9) | 13 (28,3) | 18 (32,7) | 2 (20,0) | 24 (25,8) | |
| Diagnóstico, n (%) | | | | | | |
| Polimiosite | 57 (27,9) | 14 (30,4) | 20 (36,4) | 2 (20,0) | 21 (22,6) | 0,117 |
| Dermatomiosite | 147 (72,1) | 32 (69,6) | 35 (63,6) | 8 (80,0) | 72 (77,4) | |
| Fraqueza muscular grave, n (%) | 82 (40,2) | 25 (54,3) | 37 (67,3) | 5 (50,0) | 15 (16,1) | <0,001 |
| Disfagia, n (%) | 111 (54,4) | 30 (65,5) | 41 (74,5) | 6 (60,0) | 34 (36,6) | <0,001 |
| DPI, n (%) | 68 (33,3) | 13 (28,3) | 14 (25,5) | 3 (30,0) | 38 (40,9) | 0,213 |
| Artrite, n (%) | 84 (41,2) | 15 (32,6) | 16 (29,1) | 4 (40,0) | 49 (52,7) | 0,020 |
| CPK (UI/L), mediana (IQ) | 2782 (578 - 8068) | 3961 (1219 - 9867) ^{c,d} | 7532 (3031 - 14759) ^{e,f} | 219 (133 - 1419) ^{c,e} | 1021 (242 - 4122) ^{d,f} | <0,001 ^b |
| Anti-Jo-1, n (%) | 35 (17,2) | 11 (23,9) | 9 (16,4) | 0 | 15 (16,1) | 0,303 |
| Infecções graves, n (%) | 55 (27,0) | 10 (21,7) | 20 (36,4) | 7 (70,0) | 18 (19,4) | 0,002 |
| Terapia adjuvante, n (%) | | | | | | |
| Metotrexato | 154 (75,5) | 31 (67,4) | 44 (80,0) | 8 (80,0) | 71 (76,3) | 0,497 |
| Azatioprina | 167 (81,9) | 41 (89,1) | 44 (80,0) | 7 (70,0) | 75 (80,6) | 0,423 |
| Ciclofosfamida | 27 (13,2) | 15 (32,6) | 4 (7,3) | 1 (10,0) | 7 (7,5) | <0,001 |
| Rituximabe | 34 (16,7) | 9 (19,6) | 15 (27,3) | 1 (10,0) | 9 (9,7) | 0,040 |
| Pulso MPIV após 1 ano | 25 (12,3) | 8 (17,4) | 3 (5,5) | 0 | 14 (15,1) | 0,135 |
| IGIV após 1 ano | 28 (13,7) | 8 (17,4) | 6 (10,9) | 2 (20,0) | 12 (12,9) | 0,735 |

CPK: creatinofosfoquinase; DP: desvio padrão; DPI: doença pulmonar intersticial; IGIV: imunoglobulina intravenosa; IQ: interquartil; MPIV: metilprednisolona intravenosa.

^a Valor P do teste de qui-quadrado de *Pearson*, exceto se indicado o contrário.

^b Teste de *Kruskal-Wallis*. Letras idênticas na mesma linha (c, d, e, f) indicam um valor P significativo (<0,05) no teste *post hoc* de *Dunn-Bonferroni*.

4.2. Detalhes do tratamento inicial com MPIV ou IGIV

A **Tabela 2** mostra as características detalhadas sobre como os pacientes receberam a pulsoterapia precoce com MPIV e a IGIV, e quais EAs foram descritos durante ou após as infusões. Pulsoterapia com MPIV e IGIV foram aplicadas na sua maioria em pulso único (71,7% e 58,2%, respectivamente), no esquema de 1 g/dia de MPIV por três dias consecutivos (70,3%) e 2 g/kg de IGIV ao longo de 2 a 5 dias (100%), e a maioria da primeira destas infusões foi administrada nos primeiros 30 dias de diagnóstico (71,7% e 81,8%, respectivamente).

EAs graves ocorreram em 14 de 154 (9,1%) pulsoterapias com MPIV e em nove de 89 (10,1%) infusões de IGIV. A infecção foi a principal complicação associada à MPIV: ocorreram quatro infecções cutâneas, quatro pneumonias bacterianas e um episódio de estrogiloidíase disseminada. Dois pacientes morreram de sepse associada a MPIV: uma sepse pulmonar e uma espondilodiscite. Um paciente sofreu um infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST durante uma infusão de MPIV e foi tratado com sucesso com intervenção coronária percutânea. Nove EAs graves foram associados a IGIV, dos quais três foram embolia pulmonar. Um paciente teve uma parada cardiorrespiratória durante uma infusão de IGIV e foi ao óbito. A **Tabela 2** lista estes eventos adversos associados ao uso de MPIV e IGIV, e divide as ocorrências entre os diferentes grupos de tratamento inicial.

Tabela 2 - Características das infusões de MPIV e de IGIV recebidas durante o primeiro ano de diagnóstico

| Parâmetros | Pulso MPIV (n = 46) | Pulso MPIV + IGIV (n = 55) | IGIV (n = 10) |
|--|------------------------|-------------------------------|------------------|
| Pulsos com MPIV por paciente, n (%) | | | |
| Um | 33 (71,7) | 32 (58,2) | - |
| Dois | 11 (23,9) | 18 (32,7) | - |
| Três ou mais | 2 (4,4) | 5 (9,1) | - |
| Total de pulsos com MPIV, n (% infusões totais) | 64 (100) | 90 (100) | - |
| Infusões de IGIV por paciente, n (%) | | | |
| Um | - | 46 (83,6) | 9 (90,0) |
| Dois | - | 5 (9,1) | 1 (10,0) |
| Três ou mais | - | 4 (7,3) | 0 |
| Total de infusões de IGIV, n (% infusões totais) | - | 78 (100) | 11 (100) |
| Dose, n (% infusões totais) | | | |
| MPIV 0,5 g/dia, 3 dias | 3 (4,7) | 3 (3,3) | - |
| MPIV 1 g/dia, 2 dias | 2 (3,1) | 6 (6,7) | - |
| MPIV 1 g/dia, 3 dias | 45 (70,3) | 68 (75,6) | - |
| MPIV 1 g/dia, 5 dias | 14 (21,9) | 13 (14,4) | - |
| IGIV 2 g/kg, 2 a 5 dias | - | 78 (100) | 11 (100) |
| Δt entre diagnóstico e 1ª pulso com MPIV, n (%) | | | |
| 0 a 30 dias | 33 (71,7) | 45 (81,8) | - |
| 31 a 180 dias | 7 (15,2) | 9 (16,4) | - |
| 181 a 365 dias | 6 (13,0) | 1 (1,8) | - |
| Δt entre diagnóstico e 1ª infusão de IGIV, n (%) | | | |
| 0 a 30 dias | - | 30 (54,5) | 4 (40,0) |
| 31 a 180 dias | - | 19 (34,5) | 5 (50,0) |
| 181 a 365 dias | - | 6 (10,9) | 1 (10,0) |
| EAs relacionados com MPIV, n (% total infusões) | | | |
| Infecção | 4 (6,3) | 5 (5,6) | - |
| Sepse e óbito | 0 | 2 (2,2) | - |
| Diabetes mellitus descompensado | 1 (1,6) | 0 | - |
| Tromboembolismo pulmonar | 0 | 1 (1,1) | - |
| Síndrome coronariana aguda | 0 | 1 (1,1) | - |
| Total | 5 (7,8) | 9 (10,0) | - |
| EAs relacionados com IGIV, n (% total infusões) | | | |
| Insuficiência renal aguda | - | 0 | 1 (9,1) |
| Congestão (sobrecarga volêmica) | - | 2 (2,6) | 0 |
| Anemia hemolítica | - | 1 (1,3) | 0 |
| Cefaleia intensa | - | 1 (1,3) | 0 |
| Tromboembolismo pulmonar | - | 3 (3,8) | 0 |
| Morte súbita | - | 1 (1,3) | 0 |
| Total | - | 8 (10,3) | 1 (9,1) |

Δt : intervalo de tempo; EA: evento adverso; IGIV: imunoglobulina intravenosa; MPIV: metilprednisolona intravenosa.

4.3. Análise dos desfechos

A **Tabela 3** mostra os desfechos da população estudada em geral e discriminado por grupos de tratamento inicial. A RCC, a suspensão de GC e a mortalidade não foram estatisticamente diferentes entre os grupos. No entanto, os pacientes do grupo pulsoterapia com MPIV + IGIV obtiveram resposta clínica completa em menos tempo em comparação com o grupo que não recebeu MPIV ou IGIV. O seguimento médio foi de $40,1 \pm 13,2$ meses, sendo mais curto em usuários de MPIV + IGIV em comparação com usuários de MPIV ou não usuários de MPIV ou IGIV.

A **Tabela 4** mostra a análise de regressão de Cox univariada e multivariada para os desfechos de interesse por grupo de tratamento. Os tratamentos iniciais com pulsoterapia de MPIV ou pulsoterapia de MPIV + IGIV foram associados a uma taxa maior de resposta clínica completa, em comparação com o grupo que não recebeu pulso de MPIV ou IGIV como tratamento inicial. Esta associação também foi encontrada no modelo multivariado (grupo MPIV, HR = 1,56 [IC 95% 1,05 - 2,33, $P = 0,029$] e grupo MPIV + IGIV, HR = 1,58 [IC 95% 1,02 - 2,45, $P = 0,041$]), o qual foi ajustado para as covariáveis pré-estabelecidas (sexo, idade e tipo de miosite) e outras covariáveis com um $P < 0,10$ na análise univariada (CPK basal, rituximabe e pulso com MPIV ou IGIV após o primeiro ano de diagnóstico). Informações adicionais sobre os dados de análise univariada e multivariada de todas as covariáveis são descritas na **Tabelas 5 a 7**.

Os tratamentos iniciais com pulsoterapia de MPIV ou pulsoterapia de MPIV + IGIV tiveram uma associação positiva com a suspensão do GC na análise univariada. Após ajuste para covariáveis no modelo multivariado (níveis séricos de CPK basal, uso de azatioprina, ciclofosfamida, rituximabe e pulso com MPIV ou IGIV após o primeiro ano de diagnóstico), apenas o tratamento inicial com pulso de MPIV + IGIV

manteve esta associação positiva (HR = 1,65, IC 95% 1,02 - 2,68, $P = 0,043$).

A mortalidade não diferiu entre os grupos de tratamento inicial, tanto na análise univariada quanto na multivariada. O uso de metotrexato teve um $P < 0,10$ no modelo univariado, mas não respeitou a suposição de riscos proporcionais; portanto, o modelo foi estratificado para esta covariável. A análise multivariada de mortalidade foi ajustada para CPK basal, infecções graves e uso de azatioprina. A visualização gráfica das estimativas de 4 anos ajustadas por modelo multivariado para os diferentes resultados é mostrada na **Figura 2**.

Vinte e três pacientes morreram durante o acompanhamento, dos quais 16 por sepse, dois por câncer (câncer colorretal primário e câncer de pulmão não-pequenas células), dois por causas desconhecidas, dois por complicações decorrentes de DPI progressiva e um por uma parada cardíaca súbita. As causas de sepse que culminaram em óbito foram: sete casos de pneumonia bacteriana, três casos de infecção da corrente sanguínea ou do cateter venoso central, dois casos de infecção cutânea e um caso de infecção abdominal.

Tabela 3 – Desfechos por grupos iniciais de tratamento

| Desfechos | Total (n = 204) | Pulso MPIV (n = 46) | Pulso MPIV + IGIV (n = 55) | IGIV (n = 10) | Sem MPIV ou IGIV (n = 93) | P |
|----------------------------------|--------------------|--------------------------|-------------------------------|-----------------------|--------------------------------|---------------------|
| Resposta clínica completa, n (%) | 168 (82,4) | 43 (93,5) | 42 (76,4) | 9 (90,0) | 74 (79,6) | 0,103 ^a |
| Tempo (meses), mediana (IQ) | 10,0 (6,0 - 17,0) | 11,0 (6,0 - 18,0) | 8,5 (4,8 - 11,8) ^c | 15,0 (7,0 - 29,0) | 12,0 (7,8 - 20,3) ^c | 0,012 ^b |
| Suspensão de GC, n (%) | 134 (65,7) | 35 (76,1) | 36 (65,5) | 7 (70,0) | 56 (60,2) | 0,317 ^a |
| Tempo (meses), mediana (IQ) | 20,5 (14,0 - 31,3) | 22,0 (16,0 - 33,0) | 18,0 (11,3 - 31,3) | 19,0 (11,0 - 23,0) | 21,5 (16,0 - 30,8) | 0,328 ^b |
| Óbito, n (%) | 23 (11,3) | 3 (6,5) | 7 (12,7) | 2 (20,0) | 11 (11,8) | 0,584 ^a |
| Tempo (meses), mediana (IQ) | 17,0 (3,0 - 33,0) | 6,0 (^e) | 7,0 (1,0 - 23,0) | 16,5 (^f) | 28,0 (10,0 - 42,0) | 0,224 ^b |
| Seguimento (meses), média ± DP | 40,1 ± 13,2 | 43,9 ± 11,0 ^c | 33,6 ± 15,2 ^{c,d} | 37,1 ± 14,4 | 42,4 ± 11,3 ^d | <0,001 ^b |

DP: desvio padrão; GC: glicocorticoide; IGIV: imunoglobulina intravenosa; IQ: interquartil; MPIV: metilprednisolona intravenosa.

^a Teste de qui-quadrado de *Pearson*

^b Teste de *Kruskal-Wallis*. Letras idênticas na mesma linha (c, d) indicam um valor P significativo (<0,05) no teste *post hoc* de *Dunn-Bonferroni*

^e Intervalo IQ não disponível. Os eventos ocorreram em 2, 6 e 16 meses de seguimento

^f Intervalo IQ não disponível. Os eventos ocorreram em 2 e 31 meses de seguimento

Tabela 4 – Análise dos desfechos através de regressão de Cox uni e multivariada

| Desfecho | Tratamento inicial | Cox Univariada | | | Cox Multivariada | | |
|---|--------------------|----------------|-------------|-------|------------------|-------------|-------|
| | | HR | IC 95% | P | HR | IC 95% | P |
| Resposta clínica completa ^a | Sem MPIV ou IGIV | | Referência | | | Referência | |
| | Pulso MPIV | 1,58 | 1,08 - 2,31 | 0,018 | 1,56 | 1,05 - 2,33 | 0,029 |
| | Pulso MPIV + IGIV | 1,57 | 1,07 - 2,31 | 0,021 | 1,58 | 1,02 - 2,45 | 0,041 |
| | IGIV | 1,30 | 0,65 - 2,59 | 0,462 | 1,70 | 0,80 - 3,63 | 0,168 |
| Suspensão do glicocorticoide ^b | Sem MPIV ou IGIV | | Referência | | | Referência | |
| | Pulso MPIV | 1,53 | 1,00 - 2,34 | 0,049 | 1,53 | 0,95 - 2,47 | 0,077 |
| | Pulso MPIV + IGIV | 1,70 | 1,12 - 2,59 | 0,014 | 1,65 | 1,02 - 2,68 | 0,043 |
| | IGIV | 1,63 | 0,74 - 3,57 | 0,226 | 1,71 | 0,73 - 4,00 | 0,217 |
| Mortalidade geral ^c | Sem MPIV ou IGIV | | Referência | | | Referência | |
| | Pulso MPIV | 0,54 | 0,15 - 1,92 | 0,337 | 0,40 | 0,09 - 1,72 | 0,220 |
| | Pulso MPIV + IGIV | 1,32 | 0,51 - 3,41 | 0,568 | 1,20 | 0,37 - 3,86 | 0,764 |
| | IGIV | 1,90 | 0,42 - 8,57 | 0,405 | 0,40 | 0,07 - 2,37 | 0,314 |

HR: *Hazard ratio*; IC: intervalo de confiança; IGIV: imunoglobulina intravenosa; MPIV: metilprednisolona intravenosa.

Todas as análises multivariadas foram ajustadas para idade, sexo, tipo de miopatia autoimune (dermatomiosite ou polimiosite) e qualquer covariável com $P < 0,1$ na análise univariada.

^a Modelo multivariado ajustado para creatinofosfoquinase basal, rituximabe, MPIV após o primeiro ano e IGIV após o primeiro ano

^b Modelo multivariado ajustado para creatinofosfoquinase basal, azatioprina, ciclofosfamida, rituximabe, MPIV após o primeiro ano e IGIV após o primeiro ano

^c Modelo multivariado estratificado para o uso de metotrexato e ajustado para nível basal de creatinofosfoquinase, infecções graves e azatioprina

Figura 2 – Visualização gráfica dos modelos multivariados de regressão de Cox para os desfechos analisados, por grupo de tratamento inicial

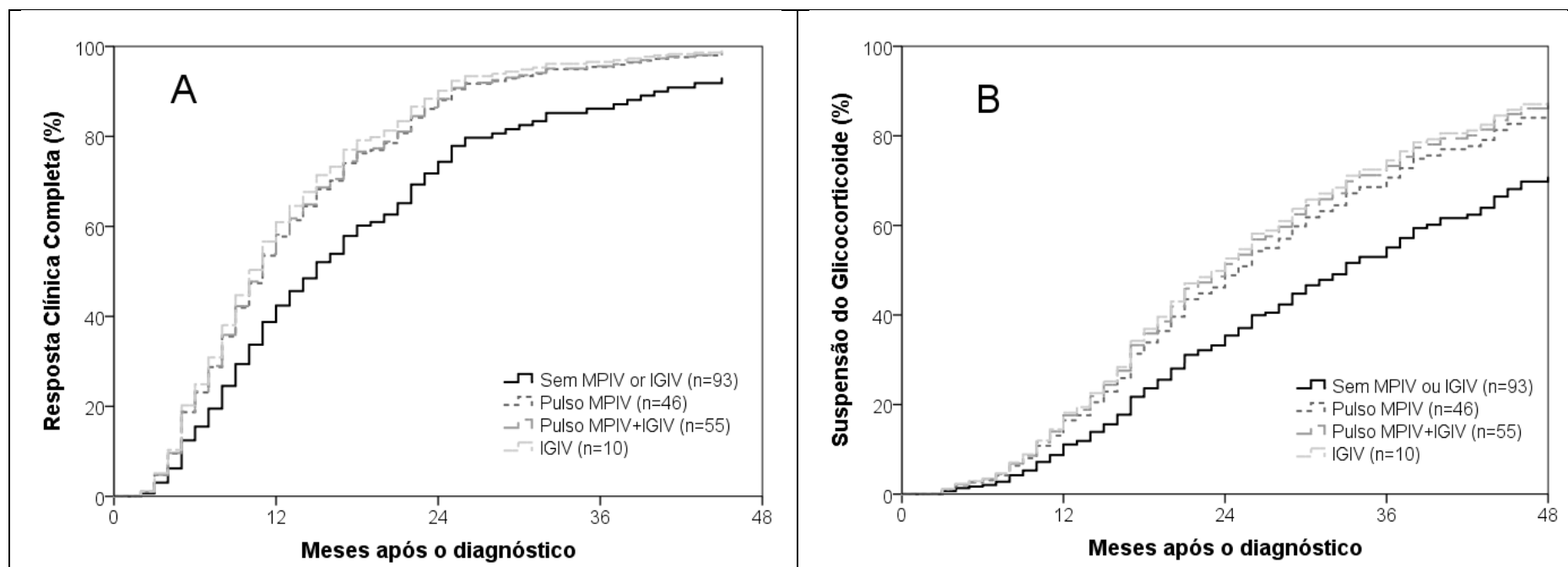
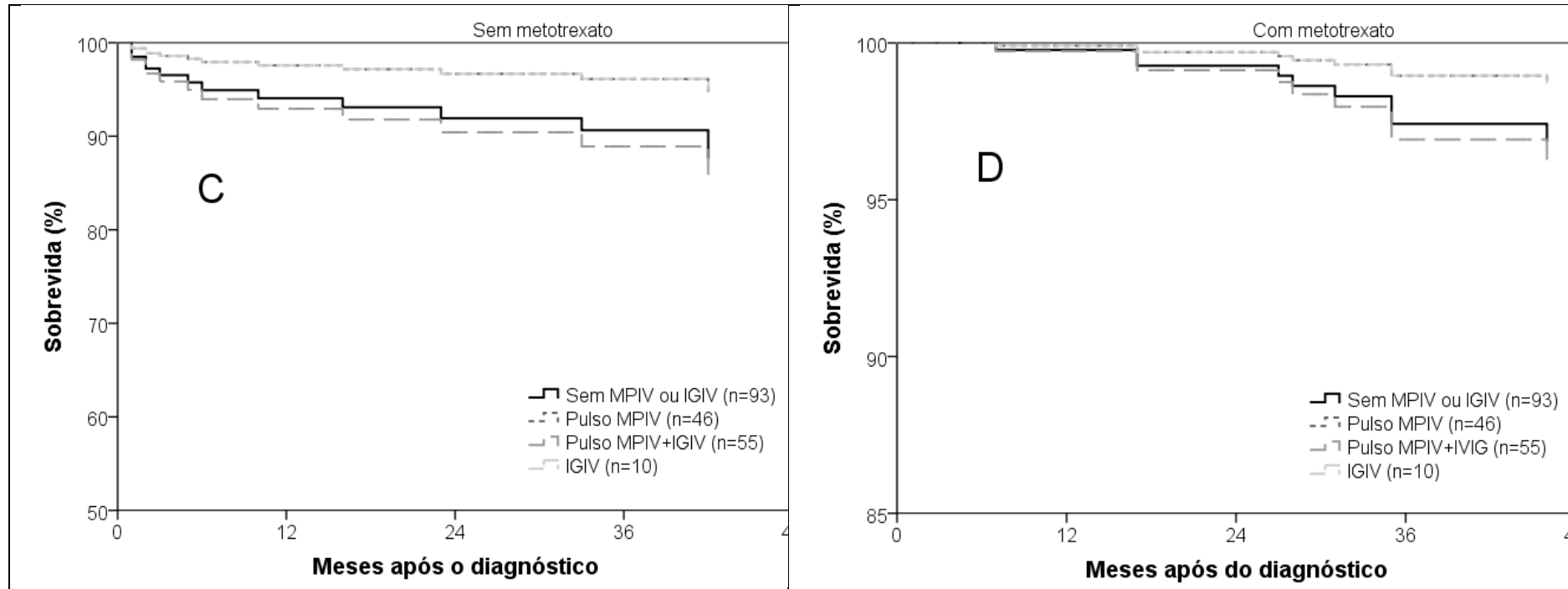


Figura 2 – Visualização gráfica dos modelos multivariados de regressão de Cox para os desfechos analisados, por grupo de tratamento inicial (continuação)



Visualização gráfica dos modelos multivariados para resposta clínica completa (A), suspensão do glicocorticoide (B) e mortalidade (C e D) por grupos de tratamento inicial. Os gráficos são baseados em modelos de riscos proporcionais de Cox ajustados para a idade, sexo, tipo de miopatia autoimune sistêmica (dermatomiosite ou polimiosite) e covariáveis com $P < 0,1$ na análise univariada. O uso de metotrexato não respeitou a suposição de riscos proporcionais; portanto, o modelo de mortalidade foi estratificado para esta covariável (C e D). Em comparação com o grupo que não recebeu pulso precoce de metilprednisolona intravenosa (MPIV) ou imunoglobulina intravenosa (IGIV), os grupos que receberam pulso precoce de MPIV ou pulso de MPIV + IGIV tiveram uma diferença estatisticamente significativa na resposta clínica completa (linhas sobrepostas, $P = 0,029$ e $P = 0,041$, respectivamente). O grupo que recebeu pulso precoce de MPIV + IGIV teve uma diferença estatisticamente significativa na suspensão de glicocorticoide ($P = 0,043$) em comparação com o grupo que não recebeu MPIV ou IGIV no primeiro ano. A mortalidade não diferiu entre os grupos (as linhas dos grupos pulso MPIV e do grupo IGIV se sobrepõem em C e D).

Tabela 5 – Dados completos sobre as regressões de Cox uni e multivariadas para o desfecho resposta clínica completa

| Parâmetros | Cox Univariada | | | Cox Multivariada | | |
|-------------------------|----------------|-------------|-------|------------------|-------------|--------|
| | HR | IC 95% | P | HR | IC 95% | P |
| Sexo | | | | | | |
| Feminino | Referência | Referência | | Referência | Referência | |
| Masculino | 1,16 | 0,81 - 1,65 | 0,42 | 0,94 | 0,64 - 1,38 | 0,746 |
| Idade | | | | | | |
| 18 - 30 anos | Referência | Referência | | Referência | Referência | |
| 31 - 60 anos | 1,33 | 0,91 - 1,96 | 0,146 | 1,28 | 0,87 - 1,90 | 0,212 |
| > 60 anos | 1,55 | 0,94 - 2,57 | 0,086 | 1,31 | 0,77 - 2,21 | 0,322 |
| Cor / raça | | | | | | |
| Branca | Referência | Referência | | | | |
| Parda ou preta | 0,79 | 0,56 - 1,12 | 0,183 | | | |
| Diagnóstico | | | | | | |
| Dermatomiosite | Referência | Referência | | Referência | Referência | |
| Polmiosite | 0,95 | 0,68 - 1,33 | 0,772 | 0,68 | 0,47 - 0,98 | 0,037 |
| Fraqueza proximal grave | 1,26 | 0,92 - 1,71 | 0,148 | | | |
| Disfagia | 1,13 | 0,83 - 1,53 | 0,442 | | | |
| DPI | 1,01 | 0,73 - 1,39 | 0,964 | | | |
| Artrite | 1,02 | 0,75 - 1,39 | 0,893 | | | |
| CPK basal | | | | | | |
| 0 - 1000 UI/L | Referência | Referência | | Referência | Referência | |
| 1001 - 5000 UI/L | 1,55 | 1,05 - 2,29 | 0,028 | 2,10 | 1,33 - 3,32 | 0,001 |
| > 5000 UI/L | 1,82 | 1,26 - 2,65 | 0,002 | 2,30 | 1,45 - 3,64 | <0,001 |
| Anti-Jo-1 | 0,91 | 0,61 - 1,35 | 0,648 | | | |
| Infecção grave | 0,83 | 0,58 - 1,20 | 0,323 | | | |
| Tratamento inicial | | | | | | |
| Sem MPIV ou IGIV | Referência | Referência | | Referência | Referência | |
| Pulso MPIV | 1,58 | 1,08 - 2,31 | 0,018 | 1,56 | 1,05 - 2,33 | 0,029 |
| Pulso MPIV e IGIV | 1,57 | 1,07 - 2,31 | 0,021 | 1,58 | 1,02 - 2,45 | 0,041 |
| IGIV | 1,30 | 0,65 - 2,59 | 0,462 | 1,7 | 0,80 - 3,63 | 0,168 |
| Outros tratamentos | | | | | | |
| Metotrexato | 0,82 | 0,57 - 1,18 | 0,295 | | | |
| Azatioprina | 1,03 | 0,67 - 1,59 | 0,882 | | | |
| Ciclofosfamida | 0,86 | 0,56 - 1,33 | 0,512 | | | |
| Rituximabe | 0,53 | 0,35 - 0,81 | 0,003 | 0,45 | 0,28 - 0,73 | 0,001 |
| Pulso MPIV pós 1 ano | 0,62 | 0,39 - 0,99 | 0,045 | 1,14 | 0,63 - 2,06 | 0,668 |
| IGIV pós 1 ano | 0,46 | 0,29 - 0,74 | 0,001 | 0,47 | 0,25 - 0,86 | 0,015 |

CPK: creatinofosfoquinase; DPI: doença pulmonar intersticial; HR: *Hazard ratio*; IC: intervalo de confiança; IGIV: imunoglobulina intravenosa; MPIV: metilprednisolona intravenosa.

Tabela 6 – Dados completos sobre as regressões de Cox uni e multivariadas para o desfecho suspensão de glicocorticoide

| Parâmetros | Cox Univariada | | | Cox Multivariada | | |
|-------------------------|----------------|-------------|-------|------------------|-------------|-------|
| | HR | IC 95% | P | HR | IC 95% | P |
| Sexo | | | | | | |
| Feminino | Referência | Referência | | Referência | Referência | |
| Masculino | 1,51 | 1,02 - 2,22 | 0,039 | 1,31 | 0,86 - 1,98 | 0,207 |
| Idade | | | | | | |
| 18 - 30 anos | Referência | Referência | | Referência | Referência | |
| 31 - 60 anos | 1,09 | 0,71 - 1,65 | 0,702 | 0,94 | 0,64 - 1,53 | 0,977 |
| > 60 anos | 1,63 | 0,96 - 2,77 | 0,073 | 1,47 | 0,82 - 2,63 | 0,198 |
| Cor / raça | | | | | | |
| Branca | Referência | Referência | | | | |
| Parda ou preta | 0,83 | 0,56 - 1,25 | 0,372 | | | |
| Diagnóstico | | | | | | |
| Dermatomiosite | Referência | Referência | | Referência | Referência | |
| Polmiosite | 0,94 | 0,64 - 1,38 | 0,754 | 0,82 | 0,53 - 1,26 | 0,359 |
| Fraqueza proximal grave | 1,21 | 0,86 - 1,70 | 0,286 | | | |
| Disfagia | 0,99 | 0,71 - 1,39 | 0,953 | | | |
| DPI | 0,79 | 0,59 - 1,15 | 0,220 | | | |
| Artrite | 1,06 | 0,75 - 1,49 | 0,743 | | | |
| CPK basal | | | | | | |
| 0 - 1000 UI/L | Referência | Referência | | Referência | Referência | |
| 1001 - 5000 UI/L | 1,43 | 0,92 - 2,24 | 0,116 | 1,46 | 0,87 - 2,44 | 0,152 |
| > 5000 UI/L | 1,64 | 1,08 - 2,50 | 0,020 | 1,74 | 1,03 - 2,94 | 0,040 |
| Anti-Jo-1 | 0,88 | 0,56 - 1,39 | 0,574 | | | |
| Infecção grave | 0,96 | 0,64 - 1,44 | 0,829 | | | |
| Tratamento inicial | | | | | | |
| Sem MPIV ou IGIV | Referência | Referência | | Referência | Referência | |
| Pulso MPIV | 1,53 | 1,00 - 2,34 | 0,049 | 1,53 | 0,95 - 2,47 | 0,077 |
| Pulso MPIV e IGIV | 1,70 | 1,12 - 2,59 | 0,014 | 1,65 | 1,02 - 2,68 | 0,043 |
| IGIV | 1,63 | 0,74 - 3,57 | 0,226 | 1,71 | 0,73 - 4,00 | 0,217 |
| Outros tratamentos | | | | | | |
| Metotrexato | 0,8 | 0,54 - 1,19 | 0,274 | | | |
| Azatioprina | 0,64 | 0,40 - 1,03 | 0,068 | 0,59 | 0,35 - 1,01 | 0,054 |
| Ciclofosfamida | 0,64 | 0,38 - 1,09 | 0,099 | 0,71 | 0,41 - 1,25 | 0,234 |
| Rituximabe | 0,68 | 0,43 - 1,07 | 0,094 | 0,71 | 0,41 - 1,23 | 0,222 |
| Pulso MPIV pós 1 ano | 0,50 | 0,28 - 0,89 | 0,019 | 0,78 | 0,38 - 1,59 | 0,493 |
| IGIV pós 1 ano | 0,53 | 0,31 - 0,92 | 0,022 | 0,70 | 0,34 - 1,40 | 0,309 |

CPK: creatinofosfoquinase; DPI: doença pulmonar intersticial; HR: *Hazard ratio*; IC: intervalo de confiança; IGIV: imunoglobulina intravenosa; MPIV: metilprednisolona intravenosa.

Tabela 7 – Dados completos sobre as regressões de Cox uni e multivariadas para o desfecho mortalidade

| Parâmetros | Cox Univariada | | | Cox Multivariada | | |
|-------------------------|----------------|--------------|--------|------------------|--------------|--------|
| | HR | IC 95% | P | HR | IC 95% | P |
| Sexo | | | | | | |
| Feminino | Referência | Referência | | Referência | Referência | |
| Masculino | 0,96 | 0,36 - 2,59 | 0,939 | 0,42 | 0,13 - 1,36 | 0,149 |
| Idade | | | | | | |
| 18 - 30 anos | Referência | Referência | | Referência | Referência | |
| 31 - 60 anos | 1,67 | 0,48 - 5,82 | 0,418 | 0,83 | 0,22 - 3,32 | 0,795 |
| > 60 anos | 2,91 | 0,73 - 11,65 | 0,131 | 2,14 | 0,46 - 9,89 | 0,331 |
| Cor / raça | | | | | | |
| Branca | Referência | Referência | | | | |
| Parda ou preta | 1,43 | 0,61 - 3,38 | 0,412 | | | |
| Diagnóstico | | | | | | |
| Dermatomiosite | Referência | Referência | | Referência | Referência | |
| Polimiosite | 0,94 | 0,37 - 2,39 | 0,901 | 0,73 | 0,22 - 2,46 | 0,615 |
| Fraqueza proximal grave | 1,40 | 0,62 - 3,17 | 0,420 | | | |
| Disfagia | 0,97 | 0,43 - 2,19 | 0,934 | | | |
| DPI | 1,85 | 0,82 - 4,19 | 0,14 | | | |
| Artrite | 0,72 | 0,30 - 1,69 | 0,448 | | | |
| CPK basal | | | | | | |
| 0 - 1000 UI/L | Referência | Referência | | Referência | Referência | |
| 1001 - 5000 UI/L | 0,51 | 0,19 - 1,34 | 0,169 | 0,37 | 0,12 - 1,12 | 0,078 |
| > 5000 UI/L | 0,26 | 0,09 - 0,81 | 0,020 | 0,37 | 0,10 - 1,45 | 0,154 |
| Anti-Jo-1 | 1,61 | 0,63 - 4,08 | 0,318 | | | |
| Infecção grave | 15,13 | 5,20 - 45,05 | <0,001 | 15,23 | 4,45 - 51,02 | <0,001 |
| Tratamento inicial | | | | | | |
| Sem MPIV ou IGIV | Referência | Referência | | Referência | Referência | |
| Pulso MPIV | 0,54 | 0,15 - 1,92 | 0,337 | 0,40 | 0,09 - 1,72 | 0,220 |
| Pulso MPIV e IGIV | 1,32 | 0,51 - 3,41 | 0,568 | 1,20 | 0,37 - 3,86 | 0,764 |
| IGIV | 1,90 | 0,42 - 8,57 | 0,405 | 0,40 | 0,07 - 2,37 | 0,314 |
| Outros tratamentos | | | | | | |
| Metotrexato | 0,18 | 0,08 - 0,42 | <0,001 | - | - | - |
| Azatioprina | 0,22 | 0,10 - 0,50 | <0,001 | 0,23 | 0,09 - 0,59 | 0,002 |
| Ciclofosfamida | 0,91 | 0,27 - 3,08 | 0,884 | | | |
| Rituximabe | 0,20 | 0,03 - 1,50 | 0,118 | | | |
| Pulso MPIV pós 1 ano | 0,58 | 0,14 - 2,47 | 0,461 | | | |
| IGIV pós 1 ano | 0,84 | 0,25 - 2,82 | 0,773 | | | |

CPK: creatinofosfoquinase; DPI: doença pulmonar intersticial; HR: *Hazard ratio*; IC: intervalo de confiança; IGIV: imunoglobulina intravenosa; MPIV: metilprednisolona intravenosa.

5. Discussão

Ao nosso conhecimento, este é o maior estudo a analisar a resposta a longo prazo de pacientes com DM e PM tratados inicialmente com pulsoterapia de MPIV ou IGIV como terapia complementar ao tratamento usual (GC orais e outros medicamentos IS/IM). No atual estudo, os pacientes inicialmente tratados com pulso de MPIV apresentaram maior HR para RCC, enquanto os pacientes inicialmente tratados com pulso de MPIV + IGIV apresentaram maior HR para RCC e descontinuação de GC. Apesar de apresentarem um perfil de doença mais grave, pacientes com DM e PM submetidos a pulso de MPIV e/ou IGIV durante o primeiro ano de diagnóstico tiveram mortalidade semelhante aos pacientes que não foram submetidos a estas intervenções.

A justificativa em realizar um tratamento inicial precoce e agressivo para pacientes com DM e PM vem de estudos observacionais que sugerem que uma intervenção precoce (JOFFE et al., 1993; AIRIO; KAUTIAINEN; HAKALA, 2006) e uma dosagem inicial mais alta de GC (AIRIO; KAUTIAINEN; HAKALA, 2006) estão associadas a uma sobrevida mais longa ou ao atingimento de uma RCC. Este conceito parece plausível em outros tipos de MAS também, pois estudos recentes mostraram que MPIV ou IGIV precoces foram associados a resultados de curto prazo favoráveis em miopatia necrosante imunomediada (DE SOUZA; HOFF; SHINJO, 2019), e uma terapia de indução tripla com corticosteroides, IGIV e um IS poupador de GC teve uma taxa de falha de apenas 10% na miopatia associada ao anticorpo anti-HMGCR e induzida por estatina (MEYER et al., 2020).

Em nosso estudo, 93,5% do grupo tratado inicialmente com pulso de MPIV alcançou RCC após uma mediana de 11,0 (6,0 - 18,0) meses, e este grupo teve um HR significativamente maior para este resultado tanto na análise univariada quanto na regressão multivariada. Séries de caso com poucos pacientes tratados com MPIV

também relataram uma alta taxa de RCC: de 71% a 90% após seis meses de acompanhamento (MATSUBARA et al., 1994; RAGHU et al., 2015). No entanto, estudos com séries maiores, incluindo pacientes submetidos a pulso de MPIV associado a outras terapias imunossupressoras, relataram taxas de remissão de 25% a 70% (MARIE, 2012). Essas taxas de resposta contraditórias podem ser explicadas por vários fatores, como viés de publicação, onde pequenos estudos tendem a estimar uma grande magnitude de efeito das intervenções. Além disso, os critérios que os autores utilizam para avaliar a RCC e a remissão também variam entre os estudos, comprometendo, portanto, comparações precisas entre eles. Um ponto forte de nosso estudo é nossa avaliação da RCC usando os critérios estabelecidos pelos critérios IMACS de 2005 (ODDIS et al., 2005), a qual é uma definição padronizada e qualifica nossos achados para comparação com outros estudos de longo prazo.

A dosagem mais utilizada de pulso de MPIV no atual estudo foi de 1 g por três dias consecutivos aplicado nos primeiros 30 dias do diagnóstico, e apenas uma minoria de pacientes necessitou de pulsos mensais subsequentes. Outros estudos com PM e DM descreveram dosagem variando de 0,5 g (MATSUBARA et al., 1994; BOLOSIU; MAN; REDNIC, 1999) a 1 g (YANAGISAWA et al., 1983) por três dias consecutivos, repetida semanalmente (YANAGISAWA et al., 1983; MATSUBARA et al., 1994) ou mensalmente (BOLOSIU; MAN; REDNIC, 1999), mas alguns autores nem mesmo especificam o regime de MPIV (SCHIOPU et al., 2012; MATHUR et al., 2015; RAGHU et al., 2015). Observamos incidência de 9,1% de EAs graves relacionados ao pulso de MPIV, o que é mais do que o descrito anteriormente na literatura em pacientes com miosite (YANAGISAWA et al., 1983; MATSUBARA et al., 1994; BOLOSIU; MAN; REDNIC, 1999; RAGHU et al., 2015) ou em pacientes com doenças reumáticas (BAETHGE; LIDSKY; GOLDBERG, 1992). A maioria dos eventos

foram relacionados à infecção ou à sepse, mas determinar a real influência do pulso de MPIV é difícil, pois todos os pacientes faziam uso de outras drogas imunossupressoras e muitos apresentavam condições que poderiam colocá-los em risco de infecções, como disfagia e úlceras cutâneas.

IGIV foi estudada principalmente em pacientes com miosites refratárias ao GC ou a outras terapias, os quais receberam o medicamento geralmente de forma mais tardia, conforme descrito em dois ensaios clínicos randomizados (DALAKAS et al., 1993; MIYASAKA et al., 2012) e em estudos observacionais (CHERIN et al., 1991, 2002; MASTAGLIA, 1998; DANIELI et al., 2002, 2009; HELMERS et al., 2007), com resultados positivos em geral. No entanto, os estudos com IGIV como terapia de primeira linha e de forma precoce são escassos, indicando uma taxa de resposta de 27% a 42% (CHERIN et al., 1994; GÖTTFRIED et al., 2000; LIM et al., 2020). No atual estudo retrospectivo de longo prazo, a RCC foi alcançada em 76,4% do grupo tratado inicialmente com MPIV e IGIV e em 90% do grupo tratado inicialmente com IGIV, após uma mediana de 8,5 (4,8 - 11,8) meses e de 15,0 (7,0 - 29,0) meses, respectivamente.

O grupo que recebeu pulso de MPIV + IGIV no primeiro ano de diagnóstico apresentou um risco maior de RCC e de descontinuação de GC tanto na análise univariada quanto na multivariada, sugerindo um benefício sinérgico destas terapias. A exposição sistêmica de longo prazo aos corticosteroides está associada a muitos EAs, como hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, fraturas ósseas e infecções (RICE et al., 2017). Portanto, terapias e estratégias que promovam a suspensão mais precoce dos GC são uma prioridade no tratamento de pacientes com MAS, e o desfecho de suspensão de GC deve ser ativamente buscado em pacientes com DM e PM.

Em nosso estudo, a IGIV foi usada na dosagem de 2 g/kg/dia durante 2 a 5 dias, principalmente como dose única no primeiro ou no segundo mês após o diagnóstico, mas também repetida mensalmente conforme necessário. Outros estudos descreveram doses únicas ou repetidas por três meses ou mais e a incidência de EAs graves relacionados à IGIV foi de 10,1%, o que é mais do que os 7,3% de incidência de EAs leves relatados anteriormente em infusões de IGIV (WANG et al., 2012). Um terço dos eventos foi embolia pulmonar, evidenciando a importância da prevenção do tromboembolismo venoso em pacientes com DM e PM, uma vez que muitos pacientes apresentam múltiplos fatores de risco para essa complicação, como infecção, diminuição da mobilidade e intensa inflamação sistêmica. Embora os grupos que receberam tratamento inicial com IGIV tenham apresentado número absoluto maior de infecções que os demais grupos, não houve nenhum caso de infecção associada à infusão de IGIV. Este achado de mais infecções em pacientes que receberam IGIV representa um viés de prescrição, pois é justamente em pacientes com exacerbação aguda da MAS e infecção ativa concomitantes que a IGIV é escolhida como forma de tratamento preferencial.

Ao final do seguimento, a mortalidade não diferiu entre os grupos de tratamento, apesar de os grupos MPIV e IGIV apresentarem maior número de manifestações graves ao diagnóstico do que o grupo que não recebeu essas intervenções. Um estudo de longo prazo de pacientes com PM e DM constatou que pulsoterapia com MPIV foi associada a maior mortalidade, mas os autores atribuem esse achado a um viés de prescrição, no qual os pacientes com a doença mais grave foram justamente os que receberam MPIV (SCHIOPU et al., 2012). Estudos de coorte que avaliaram o uso de IGIV não encontraram nenhuma associação de longo prazo com mortalidade (YU et al., 2011; DANIELI et al., 2014).

O atual estudo apresenta diversas limitações. Os pacientes não foram alocados aleatoriamente em grupos de tratamento; portanto, os grupos são heterogêneos e suscetíveis a um viés de prescrição. Uma maneira de superar parcialmente esse problema é ajustar a análise para fatores de confusão, mas isso tem limitações e não substitui a randomização. Esta é uma coorte retrospectiva de um único centro terciário; portanto, nossos achados estão sujeitos a um viés de referência e precisam ser confirmados por outros centros. Escolhemos os critérios clássicos de classificação de Bohan e Peter (BOHAN; PETER, 1975a, 1975b) para classificar e incluir os pacientes com DM e PM pois, embora não sejam os mais precisos para diagnosticar e diferenciar as MAS, são critérios que já foram e costumam ser amplamente utilizados na literatura, permitindo a comparação dos nossos achados com demais estudos e fortalecendo a validade externa do atual estudo. Além disso, coletamos dados de pacientes acompanhados em sua maioria antes de 2017, ou seja, antes da publicação dos critérios novos do *American College of Rheumatology* (ACR) / *European Alliance of Associations for Rheumatology* (EULAR) (LUNDBERG et al., 2017); portanto, informações necessárias para classificar os pacientes de acordo com os critérios do ACR / EULAR de 2017 provavelmente não estariam registradas nos prontuários. Tanto os critérios de Bohan e Peter como os critérios do ACR/EULAR de 2017 não diferenciam alguns subtipos de MAS, como a miopatia necrosante imunomediada e síndrome antissintetase, os quais também não foram subclassificados no presente estudo; a inclusão destes subtipos no atual estudo talvez permitisse uma análise mais detalhada sobre a resposta de outras MAS aos quatro tratamentos iniciais avaliados. Também categorizamos a resposta clínica de forma dicotômica (ODDIS et al., 2005) em vez de classificá-la em resposta mínima, moderada ou maior de acordo com os critérios de resposta à miosite ACR/EULAR de

2016 (AGGARWAL et al., 2017), o que compromete a comparação de nossos achados com alguns estudos mais recentes. Finalmente, o grupo que recebeu apenas IGIV como terapia complementar no primeiro ano de diagnóstico é muito pequeno (10 pacientes), portanto, os achados referentes a este grupo específico devem ser interpretados com cautela.

6. Conclusões

Nesta grande coorte retrospectiva e de longo prazo de pacientes com DM e PM, identificamos que pacientes tratados com pulsoterapia de MPIV ou pulsoterapia de MPIV + IGIV no primeiro ano de diagnóstico apresentaram maior HR para RCC. A associação de pulsoterapia de MPIV + IGIV no primeiro ano de diagnóstico resultou em maior HR para suspensão de GC. Estes achados foram confirmados após ajuste para múltiplas covariáveis. A maioria das infusões com MPIV e IGIV foram aplicadas em pulso único, nos primeiros 30 dias do diagnóstico da miopatia, na dose de MPIV 1 g/dia por 3 dias e IGIV 2 g/kg por 2 a 5 dias. EAs graves ocorreram em torno de 10% das infusões de cada um dos medicamentos, sendo sepse (no caso da MPIV) e eventos tromboembólicos (no caso da IGIV) os EAs mais comuns.

Apesar de apresentarem um perfil de doença mais grave, pacientes com DM e PM submetidos a pulsoterapia com MPIV ou IGIV durante o primeiro ano de diagnóstico apresentaram mortalidade semelhante aos pacientes que não foram submetidos a estas intervenções. Estudos prospectivos e multicêntricos são necessários para confirmar estes benefícios da pulsoterapia com MPIV e da IGIV no atingimento da RCC e na suspensão do GC, e também para avaliar melhor o perfil de segurança destes medicamentos em pacientes com MAS.

7. Referências

- AGGARWAL, R.; RIDER, L. G.; RUPERTO, N.; BAYAT, N.; ERMAN, B.; FELDMAN, B. M. et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria for minimal, moderate, and major clinical response in adult dermatomyositis and polymyositis: An International Myositis Assessment and Clinical Studies Group/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 76, n. 5, p. 792–801, 2017.
- AIRIO, A.; KAUTIAINEN, H.; HAKALA, M. Prognosis and mortality of polymyositis and dermatomyositis patients. **Clinical Rheumatology**, v. 25, n. 2, p. 234–239, 2006.
- BAETHGE, B. A.; LIDSKY, M. D.; GOLDBERG, J. W. A study of adverse effects of high-dose intravenous (pulse) methylprednisolone therapy in patients with rheumatic disease. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 26, n. 3, p. 316–320, 1992.
- BALDI, B. G.; PEREIRA, C. A. D. C.; RUBIN, A. S.; SANTANA, A. N. D. C.; COSTA, A. N.; CARVALHO, C. R. R. et al. Diretrizes de doenças pulmonares intersticiais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 38, n. suppl. 2, p. S1–S133, 2012.
- BOHAN, A.; PETER, J. B. Polymyositis and Dermatomyositis (First of Two Parts). **New England Journal of Medicine**, v. 292, n. 7, p. 344–347, 1975a.
- BOHAN, A.; PETER, J. B. Polymyositis and dermatomyositis (Second of Two Parts). **New England Journal of Medicine**, v. 292, n. 8, p. 403–407, 1975b.
- BOLOSIU, H. D.; MAN, L.; REDNIC, S. The effect of methylprednisolone pulse therapy in polymyositis/dermatomyositis. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 455, p. 349–357, 1999.
- BRONNER, I. M.; VAN DER MEULEN, M. F. G.; DE VISSER, M.; KALMIJN, S.; VAN VENROOIJ, W. J.; VOSKUYL, A. E. et al. Long-term outcome in polymyositis and dermatomyositis. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 65, n. 11, p. 1456–1461, 2006.
- CHERIN, P.; HERSON, S.; WECHSLER, B.; PIETTE, J. C.; BLETRY, O.; COUTELLIER, A. et al. Efficacy of intravenous gammaglobulin therapy in chronic refractory polymyositis and dermatomyositis: an open study with 20 adult patients. **The American Journal of Medicine**, v. 91, n. 0002-9343 (Print), p. 162–168, 1991.
- CHERIN, P.; PIETTE J.C.; WECHSLER, B.; BLETRY, O.; ZIZA, J.M.; LARAKI, R. et al. Intravenous gamma globulin as first line therapy in polymyositis and dermatomyositis: An open study in 11 adult patients. **Journal of Rheumatology**, v. 21, n. 6, p. 1092–1097, 1994.
- CHERIN, P.; PELLETIER, S.; TEIXEIRA, A.; LAFORET, P.; GENEREAU, T.; SIMON, A. et al. Results and long-term followup of intravenous immunoglobulin infusions in chronic, refractory polymyositis: An open study with thirty-five adult patients. **Arthritis & Rheumatism**, v. 46, n. 2, p. 467–474, 2002.
- DALAKAS, M. C.; ILLA, I.; DAMBROSIA, J.M.; SOUEIDAN, S.A.; STEIN, D.P.; OTERO, C. et al. A Controlled Trial of High-Dose Intravenous Immune Globulin Infusions as Treatment for Dermatomyositis. **New England Journal of Medicine**, v. 329, n. 27, p. 1993–2000, 1993.
- DALAKAS, M. C. Inflammatory Muscle Diseases. **New England Journal of Medicine**, v. 372, n. 18, p. 1734–1747, 2015.

- DANIELI, M. G.; MALCANGI, G.; PALMIERI, C.; LOGULLO, F.; SALVI, A.; PIANI, M. et al. Cyclosporin A and intravenous immunoglobulin treatment in polymyositis / dermatomyositis. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 61, n. 1, p. 37–41, 2002.
- DANIELI, M. G.; CALCABRINI, L.; CALABRESE, V.; MARCHETTI, A.; LOGULLO, F.; GABRIELLI, A. Intravenous immunoglobulin as add on treatment with mycophenolate mofetil in severe myositis. **Autoimmunity Reviews**, v. 9, n. 2, p. 124–127, 2009.
- DANIELI, M. G.; GAMBINI, S.; PETTINARI, L.; LOGULLO, F.; VERONESI, G.; GABRIELLI, A. Impact of treatment on survival in polymyositis and dermatomyositis. A single-centre long-term follow-up study. **Autoimmunity Reviews**, v. 13, n. 10, p. 1048–1054, 2014.
- DANKÓ, K.C; PONYI, A.; CONSTANTIN, T.; BORGULYA, G.; SZEGEDI, G. Long-term survival of patients with idiopathic inflammatory myopathies according to clinical features: a longitudinal study of 162 cases. **Medicine**, v. 83, n. 1, p. 35–42, 2004.
- DE SOUZA, F. H. C.; DE ARAÚJO, D. B.; VILELA, V. S.; BEZERRA, M. C.; SIMÕES, R. S.; BERNARDO, W. M. et al. Guidelines of the Brazilian Society of Rheumatology for the treatment of systemic autoimmune myopathies. **Advances in Rheumatology**, v. 59, n. 6, 2019.
- DE SOUZA, J. M.; HOFF, L. S.; SHINJO, S. K. Intravenous human immunoglobulin and/or methylprednisolone pulse therapies as a possible treat-to-target strategy in immune-mediated necrotizing myopathies. **Rheumatology International**, v. 39, n. 7, 2019.
- GÖTTFRIED, I. SEEBER, A.; ANEGG, B.; RIEGER, A.; STINGL, G.; VOLC-PLATZER, B. High dose intravenous immunoglobulin (IVIG) in dermatomyositis: Clinical responses and effect on sIL-2R levels. **European Journal of Dermatology**, v. 10, n. 1, p. 29–35, 2000.
- GRIGGS, R. C.; ASKANAS, V.; DIMAURO, S.; ENGEL, A.; KARPATI, G.; MENDELL, J. R. et al. Inclusion body myositis and myopathies. **Annals of Neurology**, v. 38, n. 5, p. 705–713, 1995.
- HELMERS, S. B.; DASTMALCHI, M.; ALEXANDERSON, H.; NENNESMO, I.; ESBJÖRNSSON, M.; LINDVALL, B. et al. Limited effects of high-dose intravenous immunoglobulin (IVIG) treatment on molecular expression in muscle tissue of patients with inflammatory myopathies. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 66, n. 10, p. 1276–1283, 2007.
- JOFFE, M. M.; LOVE, L. A.; LEFF, R. L.; FRASER, D. D.; TARGOFF, I. N.; HICKS, J. E. et al. Drug therapy of the idiopathic inflammatory myopathies: predictors of response to prednisone, azathioprine, and methotrexate and a comparison of their efficacy. **The American Journal of Medicine**, v. 94, n. 4, p. 379–87, 1993.
- LIM, J.; EFTIMOV, F.; VERHAMME, C.; BRUSSE, E.; HOOGENDIJK, J. E.; SARIS, C. et al. Intravenous immunoglobulins as first-line treatment in idiopathic inflammatory myopathies: a pilot study. **Rheumatology**, v. 60, n. 4, 2020.

- LUNDBERG, I. E.; TJÄRNLUND, A.; BOTTAL, M.; WERTH, V. P.; PILKINGTON, C.; DE VISSER, M. et al. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Adult and Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathies and Their Major Subgroups. **Arthritis and Rheumatology**, v. 69, n. 12, p. 2271–2282, 2017.
- MARIE, I. Morbidity and mortality in adult polymyositis and dermatomyositis. **Current Rheumatology Reports**, v. 14, n. 3, p. 275–285, 2012.
- MASTAGLIA, F. L. Immunoglobulin therapy in inflammatory myopathies. **Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry**, v. 65, n. 1, p. 107–110, 1998.
- MATHUR, T.; MANADAN, A. M.; THIAGARAJAN, S.; HOTA, B.; BLOCK, J. A. Corticosteroid Monotherapy Is Usually Insufficient Treatment for Idiopathic Inflammatory Myopathy. **American Journal of Therapeutics**, v. 22, n. 5, p. 350–354, 2015.
- MATSUBARA, S.; SAWA, Y.; TAKAMORI, M.; YOKOYAMA, H.; KIDA, H. Pulsed intravenous methylprednisolone combined with oral steroids as the initial treatment of inflammatory myopathies. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 57, n. 8, p. 1008, 1994.
- MATSUBARA, S.; HIRAI, S.; SAWA, Y. Pulsed intravenous methylprednisolone therapy for inflammatory myopathies: Evaluation of the effect by comparing two consecutive biopsies from the same muscle. **Journal of Neuroimmunology**, v. 76, n. 1–2, p. 75–80, 1997.
- MEDSGER, T. A.; ROBINSON, H.; MASI, A. T. Factors Affecting Survivorship in Polymyositis. A Life-Table Study of 124 Patients. **Arthritis & Rheumatism**, v. 14, n. 2, p. 249–258, 1971.
- MEYER, A.; TROYANOV, Y.; DROUIN, J.; OLIGNY-LONGPRÉ, G.; LANDON-CARDINAL, O.; HOA, S. et al. Statin-induced anti-HMGCR myopathy: Successful therapeutic strategies for corticosteroid-free remission in 55 patients. **Arthritis Research and Therapy**, v. 22, n. 1, 2020.
- MILLER, F. W.; LAMB, J. A.; SCHMIDT, J.; NAGARAJU, K. Risk factors and disease mechanisms in myositis. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 14, n. 5, p. 255–268, 2018.
- MIYASAKA, N.; HARA, M.; KOIKE, T.; SAITO, E.; YAMADA, M.; TANAKA, Y et al. Effects of intravenous immunoglobulin therapy in Japanese patients with polymyositis and dermatomyositis resistant to corticosteroids: A randomized double-blind placebo-controlled trial. **Modern Rheumatology**, v. 22, n. 3, p. 382–393, 2012.
- MOGHADAM-KIA, S.; AGGARWAL, R.; ODDIS, C. V. Treatment of inflammatory myopathy: emerging therapies and therapeutic targets. **Expert Review of Clinical Immunology**, v. 11, n. 11, p. 1265–1275, 2015.
- ODDIS, C. V.; RIDER, L. G.; REED, A. M.; RUPERTO, N.; BRUNNER, H. I.; KONERU, B. et al. International consensus guidelines for trials of therapies in the idiopathic inflammatory myopathies. **Arthritis & Rheumatism**, v. 52, n. 9, p. 2607–2615, 2005.

- RAGHU, P.; MANADAN, A. M.; SCHMUKLER, J.; MATHUR, T.; BLOCK, J. A. Pulse dose methylprednisolone therapy for adult idiopathic inflammatory myopathy. **American Journal of Therapeutics**, v. 22, n. 4, p. 244–247, 2015.
- RICE, J. B.; WHITE, A. G.; SCARPATI, L. M.; WAN, G.; NELSON, W. W. Long-term Systemic Corticosteroid Exposure: A Systematic Literature Review. **Clinical Therapeutics**, v. 39, n. 11, p. 2216–2229, 2017.
- RIDDOCH, G. Medical Research Council. Aids to the Examination of the Peripheral Nervous System. **Memorandum no. 45. Her Majesty's Stationery Office, London**, p. 1–2, 1975.
- SCHIOPU, E.; PHILLIPS, K.; MACDONALD, P. M.; CROFFORD, L. J.; SOMERS, E. C. Predictors of survival in a cohort of patients with polymyositis and dermatomyositis: effect of corticosteroids, methotrexate and azathioprine. **Arthritis Research & Therapy**, v. 14, n. 1, p. R22, 2012.
- SHINJO, S. K. Miopatas autoimunes sistêmicas. **Revista Paulista de Reumatologia**, v. 16, n. 4, p. 6–11, 2017.
- SONTHEIMER, R. D. Would a new name hasten the acceptance of amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis sine myositis) as a distinctive subset within the idiopathic inflammatory dermatomyopathies spectrum of clinical illness? **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 46, n. 4, p. 626–636, 2002.
- WANG, D. X.; SHU, X. M.; TIAN, X. L.; CHEN, F.; ZU, N.; MA, L. et al. Intravenous immunoglobulin therapy in adult patients with polymyositis/dermatomyositis: a systematic literature review. **Clinical Rheumatology**, v. 31, n. 5, p. 801–806, 2012.
- YANAGISAWA, T.; SUEISHI, M.; NAWATA, Y.; AKIMOTO, T.; NOZAKI, T.; KOIKE, T. et al. Methylprednisolone pulse therapy in dermatomyositis. **Dermatologica**, v. 167, n. 1, p. 47–51, 1983.
- YU, K. H.; WU, Y. J.; KUO, C. F.; SEE, L. C.; SHEN, Y. M.; CHANG, H. C. et al. Survival analysis of patients with dermatomyositis and polymyositis: Analysis of 192 Chinese cases. **Clinical Rheumatology**, v. 30, n. 12, p. 1595–1601, 2011.

8. Anexos

8.1 Parecer de aprovação do projeto no comitê de ética



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Fatores prognósticos em pacientes com miopatias inflamatórias idiopáticas

Pesquisador: Samuel Katsuyuki Shinjo

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 68523717.1.0000.0068

Instituição Proponente: HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P

Patrocinador Principal: FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO

DADOS DO PARECER

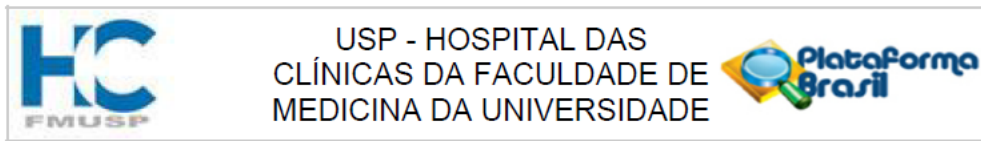
Número do Parecer: 2.126.458

Apresentação do Projeto:

O projeto apresentado é tema de Tese de Doutorado do Dr. Leonardo Santos Hoff, sob a orientação do Dr. Samuel Shinjo e visa avaliar uma coorte de pacientes com Miopatias inflamatórias idiopáticas (MII) da Unidade de Miopatias Inflamatórias do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, atendidos no período de janeiro de 2001 a janeiro de 2017, com a finalidade de identificar fatores prognósticos relacionados com a resposta ao tratamento medicamentoso inicial. Também serão analisados o impacto do uso de IGIV na fase inicial da doença em pacientes graves, assim como a evolução de pacientes refratários (incluindo a resposta ou não ao rituximabe). Tanto o estudo dos fatores prognósticos relacionados ao tratamento das MII em coortes de pacientes, como a posterior aplicação prática destes conceitos em ensaios clínicos randomizados, serão fundamentais para a melhora do tratamento dos pacientes com MII.

Trata-se de um estudo coorte retrospectivo, onde serão avaliados, aproximadamente, 320 prontuários, de onde serão avaliados dados demográficos, clínico-laboratoriais, terapia medicamentosa, evolução clínica e status atual da doença e comorbidades.

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



Continuação do Parecer: 2.126.458

Objetivo da Pesquisa:

Os objetivos do estudo são definir fatores prognósticos nos pacientes com MII, com enfoque nas seguintes características da coorte:

- a. Avaliação da resposta ao tratamento após 12 meses, identificando características demográficas, clínicas e laboratoriais associadas com a resposta ou não ao tratamento inicial realizado;
- b. Avaliação dos pacientes refratários ao tratamento inicial, inclusive com necessidade de uso de rituximabe;
- c. Comparar o desfecho entre pacientes inicialmente graves tratados com ou sem IGIV;
- d. Identificar características demográficas, clínicas e laboratoriais associadas com mortalidade, incidência de infecções e de neoplasias.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não há risco direto ao paciente, apesar os inerentes ao manuseio dos documentos.

O benefício da pesquisa é o de identificação de fatores que podem predizer a evolução favorável ou desfavorável da dermatomiosite (DM)/ polimiosite (PM).

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa interessante, apresentada de maneira clara e objetiva, com embasamento científico, que poderá trazer benefícios aos futuros pacientes.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O pesquisador apresentou o projeto adequadamente e solicita dispensa do TCLE, uma vez que a pesquisa envolve somente avaliação de dados de prontuários de pacientes de seu Serviço.

O pesquisador compromete-se a manter sigilo e anonimato em relação à identificação dos dados e documentos.

Recomendações:

Não há.

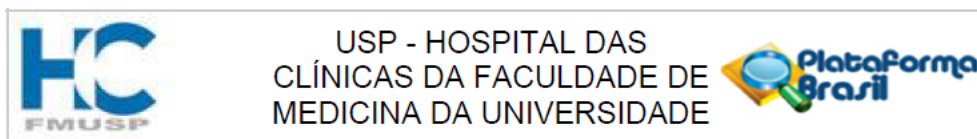
Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há impedimentos éticos.

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

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



Continuação do Parecer: 2.126.458

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_909507.pdf | 17/05/2017 10:30:32 | | Aceito |
| Outros | Anexo_II.pdf | 14/05/2017 06:35:34 | Samuel Katsuyuki Shinjo | Aceito |
| Folha de Rosto | FolhaDeRosto.pdf | 14/05/2017 06:34:44 | Samuel Katsuyuki Shinjo | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | Projeto.docx | 26/04/2017 00:50:01 | Samuel Katsuyuki Shinjo | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 20 de Junho de 2017

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador)

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