



Brasília, DF | Fevereiro de 2025

Relatório de Recomendação

PROTOCOLOS & DIRETRIZES

Nº 980

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Miopatias inflamatórias

2025 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.
A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde
- SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CGPCDT

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração

COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES
TERAPÊUTICAS – CGPCDT/DGITS/SECTICS/MS

Comitê Gestor

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CGPCDT

Grupo Elaborador

Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Universidade Federal de São Paulo, Campus Diadema – NUD

Adriane Lopes Medeiros Simone – NUD

Andréa da Silva Dourado – NUD

Bruna Bento dos Santos – NUD

Daniela Oliveira de Melo – NUD

Daniele Yukari Kawakami – NUD

Elene Paltrinieri Nardi – NUD

Samuel Katsuyuki Shinjo – NUD

Stéfani Sousa Borges – NUD

Tayanny Margarida Menezes Almeida Biase – NUD

Brígida Dias Fernandes- CGPCDT/DGITS/SECTICS/MS

Gláucia Teles de Araújo Bueno- CGPCDT/DGITS/SECTICS/MS

Marta da Cunha Lobo Souto Maior - CGPCDT/DGITS/SECTICS/MS

Revisão

Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CGPCDT

Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

Marta da Cunha Lobo Souto Maior - Coordenadora Geral CGPCDT/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Marta da Cunha Lobo Souto Maior - Coordenadora Geral CGPCDT/DGITS/SECTICS/MS

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que alterou a Lei nº 8.080 de 1990, dispondo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

As diretrizes clínicas são documentos baseados em evidências científicas, que visam a garantir as melhores práticas para o diagnóstico, tratamento e monitoramento dos pacientes no âmbito do SUS, tais como protocolo clínico e diretrizes terapêuticas, protocolo de uso e diretrizes brasileiras ou nacionais. Podem ser utilizadas como materiais educativos aos profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do SUS.

As diretrizes clínicas devem incluir recomendações de condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravamento à saúde de que se trata, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A lei reforçou a análise baseada em evidências científicas para a elaboração desses documentos, destacando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde.

O Anexo XVI Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, instituiu na Conitec uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de analisar os critérios para priorização da atualização de diretrizes clínicas vigentes, contribuir para o aprimoramento das diretrizes metodológicas que norteiam a elaboração de diretrizes clínicas do Ministério da Saúde, acompanhar, em conjunto com as áreas competentes do Ministério da Saúde, a elaboração de diretrizes clínicas, indicar especialistas para elaboração e revisão de diretrizes clínicas, dentre outras.

A Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT é composta por representantes de Secretarias do Ministério da Saúde interessadas na elaboração de diretrizes clínicas: Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria Especial de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde.

Após concluídas as etapas de definição do tema e escopo das diretrizes clínicas, de busca, seleção e análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Comitê de PCDT, com posterior disponibilização deste documento para contribuição de sociedade, por meio de consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias antes da deliberação final e publicação. Esse prazo pode ser reduzido a 10 dias em casos de urgência. A consulta pública é uma importante etapa de revisão externa das diretrizes clínicas.

O Comitê de PCDT é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de diretrizes clínicas. É composto por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS,

Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – CONASEMS, Conselho Federal de Medicina – CFM, Associação Médica Brasileira – AMB e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde – NATS, pertencente à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde - Rebrats. Cabe à Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS), a gestão e a coordenação das atividades da Conitec.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, o Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde deverá submeter as diretrizes clínicas à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a ele relacionado antes da sua publicação e disponibilização à sociedade.

Apresentação

A proposta de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) das Miopatias inflamatórias é uma demanda que cumpre o Decreto nº 7.508 de 28 de junho de 2011 e as orientações previstas no artigo 26, sobre a responsabilidade do Ministério da Saúde de atualizar os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Para esta versão, o nome do documento foi alterado de PCDT de Dermatomiosite e Polimiosite para PCDT de Miopatias Inflamatórias, com o objetivo de descrever os demais subtipos de miopatias inflamatórias.

Este PCDT apresenta as melhores evidências científicas disponíveis sobre o diagnóstico e tratamento de indivíduos com miopatias inflamatórias na rede de cuidados do SUS.

Deliberação inicial

Os membros do Comitê de PCDT, presentes na 135ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada em 06 de novembro de 2024, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação deste Protocolo.

Consulta pública

A Consulta Pública nº 83/2024, do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas das Miopatias Inflamatórias, recebeu 03 (três) contribuições durante o período de 22 de novembro de 2024 a 11 de dezembro de 2024. Todas (100%) foram enviadas por profissionais de saúde. Dos participantes, 2 eram homens cisgênero (67%) e 1 mulher cisgênero (33%), com idades entre 25 e 59 anos. Todos se autodeclararam brancos (100%). Quanto à localização, 2 participantes residiam na região Sudeste (67%) e 1 na região Sul (33%) do Brasil.

Dois participantes ficaram sabendo da consulta pública pelo site da Conitec (67%) e 1 por e-mail (33%). Um anexo foi enviado, cujo conteúdo trata-se de um relatório do *National Health Service (England)* sobre o uso de rituximabe para dermatomiosite e polimiosite em adultos. Em relação à avaliação da proposta, 1 participante a considerou muito boa (33%), 1 a considerou boa (33%) e 1 a avaliou como regular (33%). Houve 1 sugestão de alteração no texto e 1 comentário adicional sobre outro aspecto.

As contribuições foram avaliadas quantitativamente e qualitativamente, considerando as seguintes etapas: i) leitura de todas as contribuições, ii) identificação e categorização das ideias centrais, iii) discussão sobre as contribuições que sugeriam alterações no texto, e iv) adequação do texto do PCDT com base nas contribuições recebidas.

O **Quadro I** apresenta um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/contribuicoes/2024/copy_of_CP_CONITEC_083_2024_Protocolo_Clnico_e.pdf

Quadro I. Contribuições da Consulta Pública nº 83/2024 e respectivas respostas.

| Contribuição | Resposta |
|--|--|
| <i>“Gostaria de sugerir a inclusão das dosagens dos anticorpos miosite específicos. Tal inclusão, apesar de não guiar tratamento, tem importância em seguimento, prognóstico e sistemas acometidos. Além disso, nos casos de sobreposição ou devida diagnóstica é uma ferramenta eficaz. Dessa forma, é sim relevante para a equipe especializada que acompanha o paciente”.</i> | Sugestão não acatada. Agradecemos as contribuições. No entanto, conforme síntese de evidências apresentada no Apêndice 1, não foram encontrados estudos que avaliassem a testagem de anti-Jo1 em comparação com tecnologias disponíveis no Sistema Único de Saúde (não testar o anti-Jo1) ou estudos que demonstrassem a alteração da conduta medicamentosa após a testagem do anticorpo. Assim, não é possível demonstrar o ganho de efetividade de se ter a informação do anticorpo anti-Jo1 positivo ou negativo em pacientes com miopatias inflamatórias. |
| <i>“Sim, gostaria que fosse avaliada a possibilidade de inclusão de micofenolato de mofetila (e/ou sódico) além da reavaliação quanto à incorporação do Rituximabe no tratamento das miopatias autoimunes sistêmicas (baseado na incorporação do Rituximabe para tratamento dessas patologias pelo NICE, já que o uso do mesmo, principalmente após entrada dos diversos biosimilares disponíveis em território nacional, é eficaz e tem um custo menor do que o uso da Imunoglobulina Humana)”.</i> | Também no Apêndice 1 é apresentada a síntese de evidências para o micofenolato e rituximabe. Os resultados obtidos são pouco conclusivos em relação ao uso do rituximabe e micofenolato nas miopatias inflamatórias, com a certeza da evidência avaliada como baixa e muito baixa para os desfechos de interesse. Assim, não foi realizada submissão de avaliação das tecnologias citadas à Conitec. |

Deliberação Final

Os membros do Comitê de PCDT, presentes na 137ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 19 de fevereiro de 2025, deliberaram, por unanimidade, recomendar a aprovação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Miopatias Inflamatórias. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 977/2025. O tema será encaminhado para a decisão do Secretário da SECTICS/MS nos termos do Decreto nº 7.646/2011.



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E DO COMPLEXO ECONÔMICO-
INDUSTRIAL DA SAÚDE

PORTARIA CONJUNTA SAES/SECTICS Nº 9, DE 2 DE JULHO DE 2025

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes
Terapêuticas de Miopatias Inflamatórias.

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE E A SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO E DO COMPLEXO ECONÔMICO-INDUSTRIAL DA SAÚDE, no uso das atribuições que lhes conferem o Decreto nº 11.798, de 28 de novembro de 2023, alterado pelo Decreto nº 12.489, de 4 de junho de 2025, Considerando a necessidade de se atualizarem os parâmetros sobre as Miopatias Inflamatórias no Brasil e as diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando o Registro de Deliberação nº 977/2025 e o Relatório de Recomendação nº 980/2025 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a atualização da busca e a avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SECTICS/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAES/MS), resolvem:

Art. 1º Fica aprovado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Miopatias Inflamatórias.

Parágrafo único. O Protocolo objeto deste artigo, que contém o conceito geral de Miopatias Inflamatórias, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponível no sítio <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizesterapeuticas-pcdt>, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais (efeitos ou eventos adversos) relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento de Miopatias Inflamatórias.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme suas competências e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com essa doença em todas as etapas descritas no Anexo a esta Portaria, disponível no sítio citado no parágrafo único do art. 1º.

Art. 4º Fica revogada a Portaria SAS/MS nº 1.692, de 22 de novembro de 2016, publicada no Diário Oficial da União (DOU) nº 226, de 23 de novembro de 2016, seção 1, página 39.

Art. 5º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

MOZART JULIO TABOSA SALES
Secretário de Atenção Especializada à Saúde

FERNANDA DE NEGRI
Secretária de Ciência, Tecnologia e Inovação e do
Complexo Econômico-Industrial da Saúde

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DE MIOPATIAS INFLAMATÓRIAS

1. INTRODUÇÃO

As miopatias inflamatórias (autoimunes) são um grupo heterogêneo de doenças raras que afetam adultos e crianças, sendo caracterizadas por inflamação crônica dos músculos estriados esqueléticos e com diversas manifestações clínicas, evolutivas e prognósticas^{1,2}. A causa das miopatias inflamatórias é desconhecida, mas há relatos na literatura de processos exógenos, por exemplo, infecções e medicamentos, e susceptibilidade genética como fatores desencadeantes dessas enfermidades³. As miopatias inflamatórias podem ser subdivididas em dermatomiosite, dermatomiosite amiopática (ou clinicamente amiopática), polimiosite, miopatia necrosante imunomediada, síndrome antissintetase e miosite por corpos de inclusão^{1,2}.

Fraqueza, baixa resistência muscular e mialgia são sintomas frequentes das miopatias inflamatórias. Manifestações extramusculares, como erupções cutâneas, disfagia de condução, artrite, doença pulmonar intersticial e envolvimento cardíaco também podem ocorrer, enfatizando a natureza inflamatória sistêmica dessas enfermidades⁴. A dermatomiosite pode ainda apresentar manifestações cutâneas, tais como erupções violáceas periorbitárias - muitas vezes edematosas (heliótropo) e lesões eritematosas nas superfícies extensoras das articulações das mãos (pápulas de Gottron)^{4,5}. A dermatomiosite amiopática ou clinicamente amiopática envolve pacientes que não mostram evidência clínica de doença muscular em exame físico ou análise de enzimas musculares por pelo menos 6 meses⁶. A polimiosite, por sua vez, é definida pela presença de fraqueza muscular progressiva e predominantemente proximal dos membros, além de concentrações elevadas de enzimas musculares (por exemplo: creatinofosfoquinase) e sem as erupções cutâneas comumente observadas na dermatomiosite. A polimiosite raramente ocorre na infância e a maioria dos casos é diagnosticada após a segunda década de vida^{4,7}.

A miopatia necrosante imunomediada é caracterizada por fraqueza muscular intensa, com instalação subaguda, e concentrações altas de enzimas musculares. Do ponto de vista de biópsias musculares, há evidências de necrose das fibras musculares com macrofagia e ausência de infiltrados inflamatórios linfomononucleares. A síndrome antissintetase, por sua vez, é caracterizada por apresentar anticorpos anti-aminoacil-RNAt sintetases (anti-ARS), por exemplo, anti-Jo-1, anti-PL-7 e anti-PL-12, e pelas seguintes manifestações clínicas: miosite, pneumopatia intersticial, artrite, febre de origem desconhecida, fenômeno de Raynaud e “mãos de mecânico”^{8,9}. A miosite por corpos de inclusão é caracterizada por fraqueza muscular insidiosa, com acometimento da musculatura estriada esquelética, tanto proximal quanto distal dos membros, sendo mais comum em pacientes do sexo masculino e com mais de 50 anos^{1,8}.

Em crianças, a dermatomiosite juvenil é o tipo de miopatia mais prevalente, sendo responsável por, aproximadamente, 80% dos casos^{10,11}. A incidência de miopatias inflamatórias em crianças varia consideravelmente entre os diferentes países. No Reino Unido a incidência anual é de 2 casos por milhão, enquanto nos Estados Unidos é estimada em 3,2 casos por milhão^{10,11}. A idade de início da doença é variável, com idade média de 7 anos. Em 25% das crianças, o início é antes dos 5 anos e as meninas são cerca de três vezes mais afetadas do que os meninos^{10,11}. Embora as miopatias inflamatórias compartilhem várias características entre adultos e crianças, incluindo fraqueza muscular proximal e erupções cutâneas, existem diferenças importantes: crianças com miopatias são mais propensas a desenvolver calcinose; a distribuição de autoanticorpos miosite-específicos são diferentes entre crianças e adultos; a doença pulmonar intersticial é menos frequente em crianças; a mortalidade é menor em crianças do que em adultos e o aumento do risco de neoplasias não é observado nas miopatias inflamatórias durante a infância, enquanto essa associação está bem estabelecida em adultos¹².

A incidência estimada de miopatias inflamatórias em adultos é de 1 a 5 casos por 100.000 indivíduos ao redor do mundo¹³. A incidência aumenta com a idade, com um pico em aproximadamente 50 anos tanto na Europa quanto na América do Norte⁴. Particularmente no Brasil, os dados epidemiológicos sobre miopatias inflamatórias são escassos. Os dados disponíveis sugerem que polimiosite, dermatomiosite e miopatia necrosante imunomediada são mais comuns em mulheres e a miopatia por corpos de inclusão é mais comum em homens. Não há sinais claros sugerindo diferenças na incidência e prevalência entre as diferentes regiões ou etnias⁴.

Em geral, o prognóstico de miopatias inflamatórias é favorável. A associação das miopatias com neoplasias prevê um prognóstico ruim para a recuperação e aumenta a mortalidade. Aproximadamente um terço dos indivíduos com dermatomiosite juvenil se recuperam, outra parcela tem um curso recidivante e alguns têm um curso mais crônico da doença. O prognóstico para polimiosite varia. A maioria dos indivíduos responde bem ao tratamento, porém alguns pacientes têm a forma mais grave da doença e não respondem adequadamente às abordagens terapêuticas, podendo desenvolver manifestações significativas^{14,15}.

A identificação de fatores de risco e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Primária um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

Este Protocolo visa a estabelecer os critérios de diagnóstico, tratamento e monitoramento das miopatias inflamatórias.

2. METODOLOGIA

O processo de desenvolvimento desse PCDT seguiu recomendações da Diretriz Metodológica de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde ¹⁶, que preconiza o uso do sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) ¹⁷. O GRADE classifica a qualidade da informação ou o grau de certeza dos resultados disponíveis na literatura em quatro categorias (muito baixo, baixo, moderado e alto) ^{17,18}. Uma descrição mais detalhada da metodologia está disponível no **Apêndice 1**. Além disso, o histórico de alterações deste Protocolo encontra-se descrito no **Apêndice 2**.

3. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- M33.0 Dermatomiosite juvenil
- M33.1 Outras dermatomiosites
- M33.2 Polimiosite

4. DIAGNÓSTICO

A definição do diagnóstico de miopatias inflamatórias é feita quando as manifestações clínicas e laboratoriais típicas estão presentes e outras possíveis causas são excluídas. No entanto, inexistem critérios de diagnóstico formais e os critérios de classificação são usados para orientação clínica⁴.

4.1. Critérios classificatórios de Bohan e Peter

Os critérios usados para a classificação das miopatias inflamatórias são os propostos por Bohan e Peter^{19,20}, publicados em 1975. Essa é uma avaliação desenvolvida para orientar profissionais de saúde no diagnóstico correto por meio da combinação da avaliação de sinais, sintomas e resultados de exames. Esses critérios incluem manifestações musculares e cutâneas e a exclusão de outras condições que causam miopatias, incluindo as metabólicas e hereditárias (por exemplo: distrofias musculares). São propostas definições de diagnóstico “definido”, “provável” ou “possível” para cada subconjunto de miopatias inflamatórias, as quais podem ser diferenciadas

pela presença de erupções cutâneas clássicas da dermatomiosite^{19,20}. O **Quadro 1** resume os critérios classificatórios e os parâmetros de diagnóstico para a condição.

Quadro 1. Critérios classificatórios de Bohan e Peter para miopatias inflamatórias

| Critérios | Definição | |
|---|---|--|
| 1. Fraqueza muscular proximal simétrica | Progride ao longo de semanas a meses com ou sem disfagia ou fraqueza diafragmática | |
| 2. Elevação dos níveis de enzimas musculares esqueléticas | Enzimas elevadas incluem creatinofosfoquinase (CPK), aspartato transaminase (AST/TGO), alanina transaminase (ALT/TGP), aldolase e/ou desidrogenase láctica (DHL) | |
| 3. Eletromiografia anormal | Potenciais de unidade motora polifásico, curto e pequeno; potencial de fibrilação; ondas agudas positivas; aumento da irritabilidade de inserção e descargas repetitivas de alta frequência | |
| 4. Biópsia muscular anormal | Presença de degeneração, regeneração, necrose e infiltrados mononucleares | |
| 5. Erupção cutânea típica da dermatomiosite | Erupção de heliotrópica ou sinal/pápulas de Gottron | |
| Parâmetro diagnóstico | | |
| Diagnóstico | Dermatomiosite | Polimiosite |
| Definido | Presença de três critérios entre 1 e 4 mais o critério “5. Erupção cutânea típica da dermatomiosite” | Presença de todos os critérios entre 1 e 4 |
| Provável | Presença de dois critérios entre 1 e 4 mais o critério “5. Erupção cutânea típica da dermatomiosite” | Presença de três critérios entre 1 e 4 |
| Possível | Presença de um critério entre 1 e 4 mais o critério “5. Erupção cutânea típica da dermatomiosite” | Presença de dois critérios entre 1 e 4 |

Fonte: Adaptado de Findlay et al. (2015)²¹

No entanto, a limitação dos critérios de Bohan e Peter é a baixa especificidade, permitindo inclusão errônea de outros tipos de miopatias, como a metabólica e hereditária, na definição das miopatias inflamatórias²². Assim, este Protocolo também preconiza os critérios classificatórios da *European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology* (EULAR/ACR 2017).

A biópsia muscular demonstra as alterações histológicas características de uma miopatia inflamatória. Além disso, em muitos casos, a biópsia mostrará alterações adicionais e mais específicas, permitindo corroborar na caracterização de miopatias inflamatórias^{23,24}.

As enzimas musculares são elevadas na maioria dos pacientes com doença muscular ativa. Outras enzimas séricas, incluindo CPK, aldolase, DHL, AST/TGO e ALT/TGP, desempenham papéis importantes na caracterização e no acompanhamento da atividade das doenças. No entanto, não são específicas e podem ser elevadas em outros tipos de miopatias, como as não-autoimunes. Qualquer uma dessas enzimas pode ser elevada independentemente das outras; portanto,

recomenda-se que todas as enzimas sejam preferencialmente testadas durante a avaliação da suspeita de uma miopatia inflamatória^{4,7}.

4.2. Critérios classificatórios de EULAR/ACR 2017

Os critérios classificatórios desenvolvidos pela EULAR/ACR²⁵, publicados em 2017, auxiliam não só na caracterização de uma miopatia inflamatória, mas também na identificação dos principais subgrupos: dermatomiosite, dermatomiosite amiópática, polimiosite, miosite por corpos de inclusão, dermatomiosite juvenil ou outro tipo de miosite juvenil. Essa classificação é baseada em seis itens e respectivos subitens (**Quadro 2**):

- (1) idade de início dos primeiros sintomas;
- (2) fraqueza muscular (dos membros superiores e inferiores, e da região cervical);
- (3) manifestações cutâneas;
- (4) outras manifestações;
- (5) características laboratoriais, e
- (6) características da biópsia muscular.

Os resultados com ou sem biópsia muscular estão disponíveis para representar algumas configurações clínicas ou ciclos de vida, como pediatria, na qual a realização de biópsia muscular não é padrão de cuidado.

Quadro 2. Critérios de diagnóstico de EULAR/ACR 2017 para miopatias inflamatórias idiopáticas adultas e juvenis

| Variável | Pontos | | Definição |
|--|----------------------|----------------------|---|
| | Sem biópsia muscular | Com biópsia muscular | |
| 1. Idade de início | | | |
| Idade de início do primeiro sintoma relacionado à doença entre 18 e menos de 40 anos (vide nota 1) | 1,3 | 1,5 | |
| Idade de início do primeiro sintoma que se supõe estar relacionado à doença igual ou maior que 40 anos (vide nota 1) | 2,1 | 2,2 | |
| 2. Fraqueza muscular | | | |
| Fraqueza simétrica objetiva, geralmente progressiva, predominantemente proximal nas extremidades superiores | 0,7 | 0,7 | Fraqueza predominantemente proximal das extremidades superiores, conforme definido por testes musculares manuais ou outros testes objetivos de força, que estão presentes em ambos os lados e geralmente são progressivos ao longo do tempo |
| Fraqueza simétrica objetiva, geralmente progressiva, | 0,8 | 0,5 | Fraqueza predominantemente proximal das extremidades inferiores, conforme definido por testes musculares manuais ou |

| Variável | Pontos | | Definição |
|--|----------------------|----------------------|--|
| | Sem biópsia muscular | Com biópsia muscular | |
| predominantemente proximal nas extremidades inferiores | | | outro teste de força objetivo, que está presente em ambos os lados e geralmente é progressivo ao longo do tempo |
| Os flexores cervicais são relativamente mais fracos que os extensores do pescoço | 1,9 | 1,6 | Os graus musculares para flexores cervicais são relativamente mais baixos do que os extensores do pescoço, conforme definido por testes musculares manuais ou outros testes objetivos de força |
| Nas pernas, os músculos proximais são relativamente mais fracos do que os músculos distais | 0,9 | 1,2 | Os graus musculares para os músculos proximais nas pernas são relativamente mais baixos do que os músculos distais nas pernas, conforme definido por testes musculares manuais ou outros testes objetivos de força |
| 3. Manifestações cutâneas | | | |
| Erupção cutânea (heliotropo) | 3,1 | 3,2 | Manchas roxas, lilás ou eritematosas sobre as pálpebras ou em uma distribuição periorbitária, frequentemente associadas a edema periorbitário |
| Pápulas de Gottron | 2,1 | 2,7 | Pápulas eritematosas a violáceas sobre as superfícies extensoras das articulações, que às vezes são escamosas. Pode ocorrer nas articulações dos dedos, cotovelos, joelhos, maléolos e dedos dos pés |
| Sinal de Gottron | 3,3 | 3,7 | Máculas eritematosas a violáceas sobre as superfícies extensoras das articulações |
| 4. Outras manifestações | | | |
| Disfagia ou dismotilidade esofágica | 0,7 | 0,6 | Dificuldade em engolir ou evidência objetiva de dismotilidade do esôfago |
| 5. Medições laboratoriais clínicas | | | |
| Autoanticorpo anti-Jo-1 (anti-histidil RNA transportadora sintetase) presente | 3,9 | 3,8 | Teste de autoanticorpos no soro realizado com teste padronizado e validado, mostrando resultado positivo |
| Concentrações séricas elevadas de CPK ou DHL ou AST/TGO ou ALT/TGP** (vide nota 2) | 1,3 | 1,4 | Os valores de teste mais anormais durante o curso da doença (nível absoluto mais alto da enzima) acima do limite superior relevante da normalidade |
| 6. Características da biópsia muscular | | | |
| Infiltrado de células mononucleares ao redor, mas não invadindo as miofibras, na região endomisial | - | 1,7 | A biópsia muscular revela células mononucleares endomisiais adjacentes ao sarcolema de fibras musculares não necróticas, de outra forma saudáveis, mas não há invasão clara das fibras musculares |
| Infiltrado de células mononucleares na região perímio e/ou perivascular | - | 1,2 | As células mononucleares estão localizadas no perímio e/ou localizadas ao redor dos vasos sanguíneos (em vasos perimisiais ou endomisiais) |
| Atrofia perifascicular | - | 1,9 | A biópsia muscular revela várias fileiras de fibras musculares que são menores na região perifascicular do que fibras mais localizadas centralmente |
| Vacúolos com bordas marginadas | - | 3,1 | Os vacúolos com aro são azulados por coloração de hematoxilina e eosina e avermelhados por colorações modificadas de tricrômico de Gomori |

Notas:

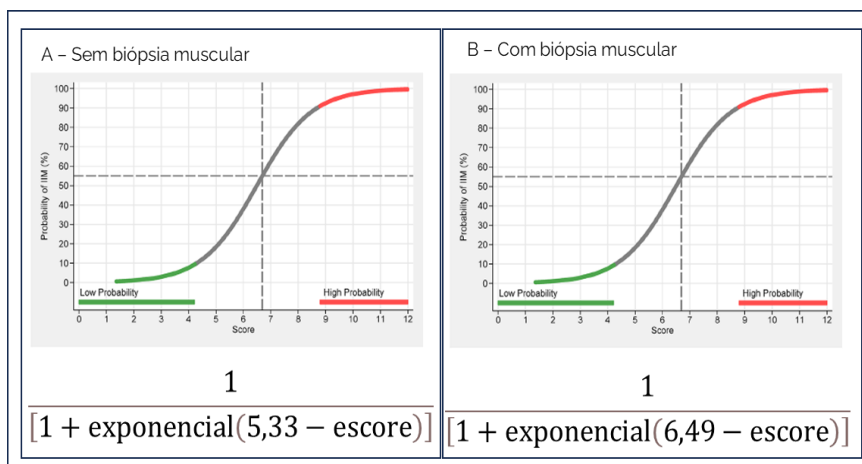
Nota 1: Considerar 0 (zero) caso não se aplique ao paciente em avaliação;

Nota 2: Níveis séricos acima do limite superior da normalidade para estes exames.

Fonte: adaptado de Lundberg et al. (2017) ⁽²³⁾

A pontuação total obtida no EULAR/ACR 2017 é convertida em uma probabilidade de ter miopatias inflamatórias idiopáticas visualmente ou utilizando fórmulas matemáticas (Figura 1) ⁽²⁴⁾.

Figura 1. Ferramenta visual para identificação da probabilidade de ter miopatias inflamatórias idiopáticas.



Nota: Para aplicação desta fórmula, sugere-se à utilização da calculadora web, disponível apenas em língua inglesa (www.imm.ki.se/biostatistics/calculators/iim).

Fonte: Varniet et al (2020)²³, Ahn et al (2022)²⁴

O desempenho muscular é geralmente avaliado por meio de fraqueza muscular, utilizando testes musculares manuais ou por meio de resistência muscular pelo índice funcional²⁵.

A pontuação total no EULAR/ACR 2017 permite assim a classificação dos casos em:

- **Definitivo:** probabilidade maior ou igual a 90%
- **Provável:** probabilidade entre 55% e 89%
- **Possível:** probabilidade entre 50% e 55%
- **Sem miopatia inflamatória idiopática:** probabilidade menor que 50%.

A Figura 2 apresenta a classificação dos casos conforme a EULAR/ACR 2017.

| Definitivo | Provável | Possível | Sem miopatia inflamatória idiopática |
|-------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|
| •probabilidade maior ou igual a 90% | •probabilidade entre 55% e 89% | •probabilidade entre 50% e 55% | •probabilidade menor que 50%. |

Figura 2. Classificação dos casos conforme pontuação total no EULAR/ACR 2017.

4.3. Outros aspectos diagnósticos

Embora a presença de autoanticorpos venha sendo incluída na avaliação de pacientes com miopatias inflamatórias em diretrizes clínicas internacionais, é escassa a evidência de como o conhecimento de sua existência pode impactar no prognóstico dos pacientes. Assim, a pesquisa desses autoanticorpos não é recomendada por este Protocolo.

Os anticorpos podem ser categorizados como autoanticorpos miosite-associados (anti-PM/Scl, anti-Ro52, anti-Ku e anti-U1-RNP) ou autoanticorpos miosite-específicos (anti-Jo-1, anti-Mi-2, anti-MDA-5, anti-TIF1 γ , anti-SAE e anti-NXP-2). A presença de anticorpos anti-Jo-1 foi a primeira a ser descrita e está fortemente associada à doença pulmonar intersticial, além de febre persistente e sem causa aparente, miosite, fenômeno de Raynaud, “mãos de mecânico” e artrite^{3,21,27}, o que foi confirmado na síntese de evidências (**Apêndice 1**). Por ter baixa prevalência na população com miopatias inflamatórias e por estar presente, também, em outras doenças inflamatórias, testar o anti-Jo1, em geral, não é considerado determinante para o diagnóstico das miopatias^{3,21,27}. Entretanto, faltam estudos que demonstrem a alteração da conduta médica e seus benefícios, após se detectar o autoanticorpo.

A ressonância magnética foi incorporada aos critérios do Centro Neuromuscular Europeu (ENMC), que incluem achados de ressonância magnética e alguns autoanticorpos específicos da miosite para ajudar a diferenciar dermatomiosite e polimiosite. Ainda que essa técnica possa contribuir para a avaliação da inflamação muscular em termos de localização, extensão e intensidade, seus achados musculares não são específicos para miosites²³. Portanto, a realização desse exame não é recomendada por este Protocolo. A capilaroscopia periungueal também é um procedimento seguro e não invasivo que permite o diagnóstico do fenômeno de Raynaud²³.

Em pacientes com miopatias inflamatórias, o diagnóstico de doença pulmonar intersticial é geralmente baseado em uma combinação de fatores como: apresentação clínica, testes laboratoriais, tomografia computadorizada e resultados do teste de função pulmonar. Em geral, o resultado da tomografia é usado para determinar o tipo de doença pulmonar. A biópsia pulmonar,

embora não indicada para determinação do tipo de doença pulmonar, pode ser justificada para descartar um processo alternativo, como malignidade²⁸.

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo os pacientes com diagnóstico provável ou definitivo de miopatias inflamatórias, considerando os critérios de Bohan-Peter ou do EULAR/ACR 2017.

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Pacientes que apresentem intolerância, hipersensibilidade ou contraindicação a medicamento neste Protocolo deverão ser excluídos ao uso do respectivo medicamento preconizado.

7. ABORDAGEM TERAPÊUTICA

O tratamento de miopatias inflamatórias é desafiador devido à baixa prevalência, natureza heterogênea e curso variável dessa condição. A recomendação de um plano terapêutico ideal para miopatias inflamatórias é afetada pela falta de consenso sobre classificação, ensaios clínicos relevantes, relatórios e medidas de resultado padronizadas que se correlacionam com mudanças na incapacidade do paciente e na qualidade de vida. O cuidado precisa ser individualizado dependendo da gravidade da fraqueza, duração da doença, presença de manifestações extramusculares (erupção cutânea, disfagia de condução, dispneia, artralgia, febre), malignidade, idade e comorbidades do paciente. Para um prognóstico favorável, o diagnóstico deve ser feito o mais breve possível²⁹. Os objetivos do tratamento são melhora da capacidade de realizar atividades diárias, aumento e melhora da força muscular, prevenção do desenvolvimento de complicações extramusculares e controle das manifestações de pele (dermatomiosite)³⁰⁻³³.

O tratamento de miopatias inflamatórias é multidisciplinar, baseado no uso de glicocorticoides, imunossupressores ou imunomoduladores tradicionais, no monitoramento de eventos adversos dos medicamentos e prevenção de complicações, além de terapias adicionais que incluem: exercícios físicos, profilaxia da aspiração das vias aéreas; proteção solar e apoio psicológico^{21,34}.

7.1. Tratamento não medicamentoso

Exercícios físicos em combinação com o tratamento medicamentoso são fundamentais no tratamento das miopatias inflamatórias. Ensaios clínicos controlados demonstraram melhora da força, condicionamento físico e efeitos moleculares no tecido muscular, sugerindo redução da inflamação, aumento da densidade capilar e melhoria da função mitocondrial dos tecidos musculares^{35,36}. Estudos sugerem fisioterapia e reabilitação com progressão gradual e regimes de exercícios adaptados à gravidade da fraqueza^{37,38}.

A disfagia de transporte pode ser uma manifestação grave para pacientes com miopatias inflamatórias, sendo necessário investigar a causa e definir o cuidado adequado. Algumas intervenções podem reduzir o risco de aspiração, tais como: avaliação com fonoaudiólogo para aconselhamento sobre o risco de aspiração e precauções; manter a cabeceira da cama elevada e avaliação com nutricionista sobre dieta apropriada³⁹.

A fotoproteção também é recomendada, uma vez que as erupções cutâneas são frequentemente relacionadas à fotossensibilidade^{40,41}. Ainda, diretrizes internacionais aconselham o acompanhamento psicológico de pacientes acometidos por miopatias inflamatórias³³.

7.2. Tratamento medicamentoso

O tratamento medicamentoso das miopatias inflamatórias depende em parte do subgrupo específico dessa condição. Por exemplo, pacientes com miosite por corpos de inclusão não costumam responder ao tratamento imunossupressor, enquanto as outras formas de miopatias com maiores graus de inflamação muscular geralmente respondem a estes medicamentos⁴²⁻⁴⁴. Os medicamentos usados para o tratamento de miopatias incluem glicocorticoides, como prednisona e metilprednisolona, imunossupressores ou imunomoduladores tradicionais, como metotrexato, azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida e imunoglobulina humana^{31,32,45}.

Glicocorticoides

Prednisona e metilprednisolona são a base do tratamento inicial para miopatias inflamatórias, apesar da ausência de diretrizes e ensaios clínicos que recomendem a sua utilização. Esses medicamentos normalizam as concentrações séricas das enzimas musculares e melhoram a força muscular. Em pacientes com formas graves de miopatias ou manifestações extramusculares (fraqueza acentuada, disfagia grave ou doença pulmonar intersticial progressiva) é administrada pulsoterapia parenteral com metilprednisona intravenosa. A maioria dos pacientes responde ao tratamento com medicamentos glicocorticoides, outros se tornam resistentes e a adição de

imunossupressor pode ser necessária. A decisão de iniciar tal terapia é baseada em alguns fatores, como: necessidade de um efeito poupador de glicocorticoides, doenças refratárias, duração da terapia com glicocorticoides e eventos adversos associados. Como os efeitos da terapia com glicocorticoides a longo prazo são numerosos, discutir o risco com o paciente e estabelecer um plano de monitoramento são parte integrantes do plano de gerenciamento da doença^{31,32,45,46}.

Imunossupressores

Os medicamentos imunossupressores metotrexato, azatioprina, ciclosporina e ciclofosfamida são comumente associados a glicocorticoides no tratamento das miopatias inflamatórias.

A maioria dos clínicos inicia a terapia com metotrexato ou azatioprina em combinação com glicocorticoides para as miopatias inflamatórias, a menos que o paciente apresente contraindicações^{31,32,45}.

O metotrexato é um antifolato que inibe a proliferação de linfócitos⁴⁷. Estudos retrospectivos sugerem a eficácia do metotrexato em pacientes com miopatias inflamatórias, mesmo para aqueles com falha na monoterapia inicial com glicocorticóides^{48,49}. Embora o metotrexato não seja usado especificamente para tratar a doença pulmonar intersticial associada à miosite, ele deve ser usado com cautela em pacientes que apresentem essa condição, uma vez que, apesar de rara, pode ocorrer toxicidade pulmonar que leva à pneumonite com o uso do medicamento. O monitoramento da toxicidade do metotrexato deve incluir um hemograma completo para avaliar a supressão da medula óssea, juntamente com a avaliação das concentrações séricas de enzimas hepáticas e da função renal⁴⁶.

A azatioprina é um derivado da mercaptopurina que inibe o metabolismo da purina, interferindo assim na replicação celular⁵⁰. A azatioprina é preferível para pacientes em uso de álcool, com doença hepática ou doença pulmonar intersticial⁴⁶ e, geralmente, é eficaz após 4 a 8 meses^{51,52}. A combinação entre azatioprina e metotrexato demonstrou superioridade quando comparado ao tratamento somente com metotrexato em um estudo de miopatias refratárias, porém os resultados foram limitados pelo pequeno número de pacientes e pelo abandono de tratamento de vários desses pacientes⁵³.

A ciclosporina é um inibidor da calcineurina que inibe a produção e liberação das células T⁵⁴. Tem sido usada como segunda linha em pacientes com miopatia refratária e fraqueza muscular ou doença pulmonar intersticial associada⁵⁵. Os efeitos tóxicos de inibidores da calcineurina exigem um plano de monitoramento intenso, incluindo a verificação dos níveis sanguíneos periodicamente⁵⁶.

A ciclofosfamida, um agente alquilante, é usada em casos refratários de miopatias, doença pulmonar intersticial grave ou vasculite sistêmica associada a dermatomiosite ou polimiosite⁴. Um estudo retrospectivo avaliou o uso de ciclofosfamida para doença pulmonar intersticial em uma série de 17 pacientes. Os participantes receberam doses mensais de ciclofosfamida por pelo menos seis meses, além da prednisona diária. Em 11 dos 17 pacientes, a dispneia melhorou; seis dos sete pacientes que necessitavam de oxigênio suplementar foram capazes de suspender o uso suplementar de oxigênio; 12 pacientes apresentaram melhora da capacidade vital forçada em pelo menos 10%⁵⁷. A utilidade da ciclofosfamida é limitada pelo seu potencial de toxicidade, particularmente, a indução de malignidade. Na ausência de doença pulmonar intersticial agressiva ou vasculite sistêmica, a ciclofosfamida deve ser considerada apenas em pacientes que não respondem a outros agentes de segunda linha, como a ciclosporina³⁹.

O medicamento micofenolato de mofetila não é preconizado neste Protocolo, devido a insuficiência de evidências que sustentem a sua utilização para o tratamento de miopatias inflamatórias (**Apêndice 1**).

Imunoglobulinas

A imunoglobulina humana é usada no tratamento de segunda ou terceira linha, em combinação ou após a falha de glicocorticoides ou outros medicamentos imunossupressores³⁹. A eficácia e segurança da imunoglobulina foi relatada pela primeira vez em um ensaio duplo-cego, cruzado e controlado em 15 pacientes com dermatomiosite refratária³⁹. Posteriormente, um ensaio clínico de fase III, randomizado e controlado por placebo, confirmou a eficácia e a segurança da imunoglobulina humana na dermatomiosite refratária com fraqueza muscular e erupção cutânea³⁹. Recentemente, um ensaio clínico fase III randomizado, controlado por placebo envolvendo 95 pacientes adultos com dermatomiosite demonstrou melhora em 79% dos pacientes tratados com imunoglobulina durante 16 semanas³⁹. Em outro estudo prospectivo envolvendo 35 pacientes com polimiosite, o tratamento com imunoglobulina foi associado a uma melhora clínica em 70% dos pacientes, com eficácia estável relatada em metade dos pacientes três anos após a interrupção da imunoglobulina³⁹. Uma das principais vantagens desse medicamento é sua segurança no cenário de uma infecção ativa e seu uso concomitante com outros agentes imunossupressores. Mas o alto custo da imunoglobulina humana e a logística para administração podem influenciar as decisões sobre seu uso a longo prazo^{4,46}.

Antimaláricos

O gerenciamento de manifestações cutâneas da dermatomiosite pode ser desafiador. A melhor abordagem terapêutica para as manifestações cutâneas da dermatomiosite ainda

permanece pouco clara. Os dados sobre terapias são limitados e restritos principalmente a relatos de casos e estudos retrospectivos^{39,58}. A hidroxicloroquina é frequentemente a terapia de primeira linha para dermatomiosite considerando o histórico de seu uso para esta indicação. No entanto, muitos pacientes podem precisar de terapia sistêmica adicional, dado que os antimaláricos são inadequados para outras manifestações comuns da dermatomiosite, como doenças musculares ou pulmonares^{32,33,39}.

Outras formas de tratamento

O uso de inibidores de fator de necrose tumoral alfa (anti-TNF α), como infliximabe e etanercepte, na prática clínica tem sido baseado em poucos estudos com um pequeno número de pacientes e que não demonstraram vantagem frente a outras terapias^{59,60}. O tratamento com esses medicamentos não é habitualmente recomendado em pacientes com miopatias inflamatórias³¹⁻³³ e tampouco é recomendado neste Protocolo.

A calcinose é a apresentação mais grave e desafiadora da dermatomiosite. O controle da doença com agentes imunossupressores tradicionais é necessário, mas muitas vezes não é suficiente para o seu tratamento. Bisfosfonatos, diltiazem, rituximabe, imunoglobulina humana e tiossulfato de sódio também são relatados na literatura como prováveis tratamentos para calcinose, apesar das evidências serem inconclusivas^{32,61,62}. Tocilizumabe e abatacepte estão sendo estudados para o tratamento de miopatias inflamatórias e um número limitado de resultados indica melhora da força muscular^{63,64}. No entanto, as informações disponíveis até o momento não são suficientes para sustentar a recomendação de sua utilização no SUS.

O medicamento rituximabe não é recomendado neste Protocolo, devido à insuficiência de evidências que sustentem a sua utilização para o tratamento de miopatias inflamatórias (Apêndice 1).

7.2.1. Medicamentos

- Azatioprina: comprimidos de 50 mg;
- Ciclofosfamida: pó para solução injetável de 200 mg e 1.000 mg;
- Ciclosporina: cápsulas de 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg e solução oral de 100 mg/mL;
- Imunoglobulina humana: pó para solução injetável ou solução injetável de 0,5 g, 1 g, 2,5 g e 5 g;
- Metilprednisolona: pó para solução injetável de 500 mg;

- Metotrexato: comprimidos de 2,5 mg ou solução injetável de 25 mg/mL;
- Prednisona: comprimidos de 5 e 20 mg;
- Sulfato de hidroxiclороquina: comprimidos de 400 mg.

Nota: Os medicamentos ciclofosfamida e metilprednisolona estão contemplados em procedimentos de pulsoterapia, sendo seu fornecimento de responsabilidade do serviço, não sendo dispensados no âmbito da Assistência Farmacêutica.

7.2.2. 7.2.2 Esquemas de administração

Prednisona

- Adultos: administração via oral, 1 mg/kg/dia (máximo: 80 mg/dia) durante 4-6 semanas. Se houver controle da doença, iniciar diminuição gradual da dose, reduzindo-se até 20% da dose vigente a cada 4 semanas até atingir 10 mg/dia. Manter a corticoterapia conforme evolução clínica até completar 9 a 12 meses de tratamento. Nos casos refratários ou recidivantes, seu uso poderá exceder 12 meses. Em caso de recidiva durante a redução de dose, deve-se retornar à mínima dose efetiva e adicionar azatioprina ou metotrexato (ou ajustar as doses desses medicamentos, se já em uso). Recomenda-se monitoramento cuidadoso, pois o uso de altas doses (1 mg/kg/dia) por mais de 6 semanas pode aumentar o risco de desenvolver miopatia associada a glicocorticoides³⁹.
- Crianças e adolescentes (menores de 18 anos): administração via oral, 1 a 2 mg/kg/dia (máximo: 60 mg/dia) durante 4 semanas. Se houver resposta adequada, iniciar redução gradual (0,5 mg/kg a cada 2 semanas com base na resposta até que a dose seja 0,5 mg/kg/dia). Em seguida, diminuir a cada 4 semanas conforme tolerância³⁹.

Metilprednisona (pulsoterapia)

- Adultos: administração por pulsoterapia em pacientes com envolvimento sistêmico grave ou fraqueza intensa, administrar 1.000 mg por via intravenosa por, pelo menos, 30 minutos durante 3 a 5 dias consecutivos, seguido de glicocorticoide oral³⁹. Repetir mensalmente conforme resposta terapêutica.
- Crianças e adolescentes (menores de 18 anos): administração por via intramuscular ou intravenosa, doses iniciais de 10 a 40 mg. Caso seja necessário o uso de doses elevadas, é recomendado 30 mg/kg por via intravenosa durante 30 minutos, repetido a cada 4 a 6 horas por até 48 horas, chegando ao máximo de 1.000 mg ao dia. Deve-se continuar a

terapia com altas doses até que a condição do paciente se estabilize entre 48 e 72 horas (três dias consecutivos) ⁶⁵.

Azatioprina

- Adultos: administração via oral, iniciar com 50 mg uma vez ao dia em combinação com um glicocorticoide. A dose pode ser alterada a partir de 6 a 8 semanas para 1,5 mg/kg/dia. Em casos de resposta insatisfatória em 3 meses, o aumento de dose gradual, em intervalos de 4 semanas, pode ser realizado até 2,5 a 3 mg/kg/dia. Os incrementos de dose devem ser de 0,5 mg/kg ou, aproximadamente, 25 mg diariamente ^{39,66}.
- Crianças e adolescentes (menores de 18 anos): administração via oral, a dose inicial, geralmente, é de 1 a 3 mg/kg/dia, e deve ser ajustada dentro desses limites de acordo com a resposta clínica e com a tolerância hematológica. Não exceder 150 mg/dia ^{33,50}.

O início da resposta clínica à azatioprina pode demorar 4 a 6 meses. Quando a resposta terapêutica for evidente, considerar a redução da dose de manutenção até o nível mais baixo compatível com a manutenção da resposta. ^{33,39,50}.

Metotrexato

- Adultos: administração via oral, subcutânea ou intramuscular - dose inicial de 7,5 a 15 mg uma vez por semana. A dose pode ser ajustada em 2,5 mg/semana, a cada 2 a 4 semanas, com base na resposta clínica, até 25 mg/semana ³⁹.
- Crianças e adolescentes (menores de 18 anos): administração por via oral, subcutânea ou intramuscular - dose inicial de 15 a 20 mg/m² ou 1 mg/kg uma vez por semana. A dose máxima é de 40 mg/dose ³⁹.

A associação de ácido fólico (5 a 10 mg/semana) após 24 a 48 horas da última dose é recomendada para minimizar os eventos adversos do metotrexato ^{39, 47, 65}.

O metotrexato é utilizado em combinação com glicocorticoides ou como alternativa à terapia inicial em pacientes que não podem usar glicocorticoides ³⁹.

A bula do metotrexato injetável recomenda a administração pelas vias intravenosa, intramuscular ou intratecal ⁴⁷. Porém, seu uso por via subcutânea no tratamento de miopatias inflamatórias está de acordo com orientações de bases de dados sobre medicamentos ^{39,65 67,68}, pois essa via reduz a intolerância gástrica e tem melhor biodisponibilidade em doses elevadas. A

administração do metotrexato por via oral pode ter absorção errática devido à saturação do mecanismo de transporte ativo do fármaco no intestino, razão pela qual não é a preferível^{39,69,70}.

Ciclosporina

- Adultos: administração via oral, dose de 3 a 6 mg/kg/dia divididos em duas doses^{15,21,54,47,65}.
- Crianças e adolescentes (menores de 18 anos): administração via oral, dose de 3 a 5 mg/kg/dia divididos em duas doses⁷¹, podendo-se aumentar até a dose máxima de 6 mg/kg/dia⁵⁴.

Ciclofosfamida (pulsoterapia)

- Adultos: administração por via intravenosa - doses de 500 a 750 mg/m² a cada 4 semanas; sugere-se não exceder 1.200 mg/dose³⁹.
- Crianças e adolescentes (menores que 18 anos): administração por via intravenosa - doses de 500 a 750 mg/m² a cada 4 semanas³⁹.

Este medicamento é utilizado como adjuvante de glicocorticoides e outros agentes imunossupressores em pacientes com doença grave refratária a outras terapias preferíveis ou como parte da terapia inicial combinada em pacientes com insuficiência respiratória iminente³⁹.

Imunoglobulina humana

- Adultos:
 - Administração por via intravenosa – dose de 1 g/kg/dia, por 2 dias consecutivos, a cada 4 semanas OU 2 g/kg a cada 4 semanas, divididos em doses iguais administradas durante 2 a 5 dias consecutivos (dose mensal total: 2 g/kg, velocidade de infusão entre 1 e 4 mg/kg/minuto, conforme tolerância do paciente). Para pacientes com intolerância, alguns especialistas sugerem reduzir a dose para 1 g/kg, a cada 2 semanas. O intervalo de dose pode se espaçado assim que a resposta clínica completa for alcançada³⁹.
 - Em ambos os casos, a resposta clínica completa pode ocorrer em até 6 meses e pode haver recaída após a interrupção do tratamento. Pode ser necessário tratamento contínuo para manter o controle da doença³⁹.

- Crianças e adolescentes (menores que 18 anos):
 - Os dados disponíveis são limitados. Administração por via intravenosa com dose de 1 g/kg/dia por 2 dias consecutivos. Caso a terapia de manutenção seja necessária, a dose e a frequência devem ser baseadas na resposta clínica e as doses não devem exceder 2 g/kg por ciclo de tratamento (dose total: 2 g/kg a cada quatro semanas)³⁹.

Sulfato de hidroxicloroquina

- Adultos: administração via oral, 400 mg por dia em dose única diária. Avaliar a resposta ao tratamento após 3 meses. Devido ao risco de toxicidade retiniana, não administrar uma dose diária maior que 5 mg/kg/dia³⁹.
- Crianças a partir de seis anos e adolescentes (menores que 18 anos): Administração por via oral, dose de 5 mg/kg/dia. A dose total diária pode ser administrada integralmente (uma vez por dia) ou fracionada (dividida em duas administrações por dia). Dose diária máxima de 400 mg/dia³⁹. O medicamento está aprovado para uso a partir de 6 anos⁷². Os dados disponíveis são limitados e a pertinência da indicação deve ser avaliada individualmente pelo médico assistente. As apresentações comerciais disponíveis no Brasil não devem ser partidas, abertas ou mastigadas⁷².

7.2.3. 7.2.3 Contraindicações

As contraindicações aos medicamentos preconizados neste Protocolo são:

- Azatioprina: pacientes com hipersensibilidade conhecida a mercaptopurina⁵⁰;
- Ciclofosfamida: mulheres em idade fértil sem uso de contraceptivo, gravidez e lactação, portadores de problemas da medula óssea (especialmente em pacientes tratados com agentes citotóxicos - substâncias tóxicas para as células e/ou radioterapia), catapora ou Herpes zoster⁷³;
- Hidroxicloroquina: pacientes com maculopatias (retinopatias) pré-existent, com hipersensibilidade conhecida aos derivados da 4-aminoquinolina (como, por exemplo a cloroquina)⁷²;
- Imunoglobulina humana: deficiência seletiva de IgA, hiperprolinemia⁷⁴;

- Metotrexato: mulheres em idade fértil sem uso de contraceptivo, gravidez e lactação, insuficiência renal grave (Doença Renal Crônica Estágio 4 – Taxa de Filtração Glomerular entre 15 e 29 mL/min/1,73m² e Doença Renal Crônica Estágio 5 N/D (não dialítico) - Taxa de Filtração Glomerular abaixo de 15 mL/min/1,73m²)⁹², insuficiência hepática grave, abuso de álcool, infecções graves, agudas ou crônicas, como tuberculose, HIV ou outras síndromes de imunodeficiência, úlceras da cavidade oral e doença ulcerosa gastrointestinal ativa conhecida, discrasias sanguíneas preexistentes, tais como hipoplasia da medula óssea, leucopenia (contagem de leucócitos menor que 4.000/mm), trombocitopenia (contagem de plaquetas menor que 150.000/mm)⁵⁰ ou anemia severa (Tabela 1) e vacinação concomitante com vacinas vivas/de vírus atenuados⁴⁷.

Tabela 1. Pontos de corte de hemoglobina para definir anemia severa em indivíduos⁹³.

| População | Concentração de hemoglobina (g/L) - Anemia severa |
|--|---|
| Crianças, 6-59 meses | < 70 |
| Crianças, 5-14 anos Adultos do sexo masculino e feminino (não grávidas), 15-65 anos | < 80 |
| Adultos do sexo feminino, grávidas | < 70 |

- Prednisona e metilprednisolona: pacientes com infecções sistêmicas por fungos, hipersensibilidade a outros corticosteroides^{75,76}.

7.2.4. 7.2.4 Tratamento em populações específicas

Gestantes

Na maioria dos casos, a gestação em mulheres com miopatia inflamatória em remissão é bem-sucedida, razão pela qual o ideal é que a concepção seja planejada. Por outro lado, grávidas com doença ativa possuem risco de abortar, o feto nascer prematuro ou não se desenvolver⁷⁷. Inclusive, quanto mais ativa a doença, maior é o risco de perda fetal. Complicações fetais estão mais frequentemente associadas com a miopatia necrosante imunomediada do que à dermatomiosite^{29,77,78}.

O acompanhamento médico adequado é essencial durante a gestação, para detecção precoce do surto da doença e tratamento oportuno. É aconselhável que as mulheres com miopatias

inflamatórias sejam acompanhadas por uma equipe multidisciplinar, sendo o parto realizado em uma maternidade com assistência de uma unidade de terapia intensiva neonatal. Há risco de complicações obstétricas, como pré-eclâmpsia e eclâmpsia, e hospitalização mais longa após o trabalho de parto. Também é recomendado aumento da vigilância após o parto, pois as pacientes podem apresentar agravamento da doença⁷⁷⁻⁷⁹.

No **Quadro 3** constam os medicamentos para miopatias inflamatórias e as respectivas categorias de risco na gravidez.

Quadro 3. Medicamentos para miopatias inflamatórias e as categorias de risco na gravidez.

| Medicamento | Categoria de risco na gravidez (*) |
|-----------------------|------------------------------------|
| Azatioprina | D |
| Ciclofosfamida | X |
| Ciclosporina | C |
| Hidroxiclороquina | D |
| Imunoglobulina humana | D |
| Metilprednisolona | C |
| Metotrexato | X |
| Prednisona | B |

(*) Quanto à descrição das categorias de risco na gravidez, conforme legislação sanitária vigente - RDC Nº 770, de 12 de dezembro de 2022⁸⁰.

B- Os estudos em animais não demonstraram risco fetal, mas também não há estudos controlados em mulheres grávidas.

C- Não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas.

D- O fármaco demonstrou evidências positivas de risco fetal humano, no entanto os benefícios potenciais para a mulher podem, eventualmente, justificar o risco, como por exemplo, em casos de doenças graves ou que ameaçam a vida, e para as quais não existem outros medicamentos mais seguros.

X- Em estudos em animais e mulheres grávidas, o fármaco provocou anomalias fetais, havendo clara evidência de risco para o feto que é maior do que qualquer benefício possível para a paciente. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Fonte: Autoria própria^{47,50,54,72-76}.

O tratamento de miopatias inflamatórias em mulheres grávidas consiste basicamente no uso de corticoides, em doses habituais ou preferencialmente reduzidas, pelo menor tempo possível, conforme avaliação clínica⁷⁵⁻⁷⁷. As crianças expostas aos corticoides no útero devem ser acompanhadas para observação de sinais de insuficiência adrenal, embora seja rara a ocorrência de insuficiência adrenal neonatal⁷⁶.

Sobre o uso de imunoglobulina humana em pacientes grávidas é de que o uso, se necessário, seja feito com cautela, mediante juízo clínico e na ausência de alternativas mais seguras⁷⁴, sendo uma opção para segunda linha de tratamento e podendo ser utilizada em monoterapia por mulheres grávidas²¹.

Imunossupressores geralmente são contraindicados durante a gestação, por atravessarem a placenta em algum grau. Ao atingirem a circulação fetal através do sistema intestinal trazem

algum risco de toxicidade. Por outro lado, há grande quantidade de dados de registro voluntário acumulados nas últimas seis décadas, especialmente em imunossupressão em transplantes (*National Transplantation Pregnancy Registry* – NTPR, dos Estados Unidos), que sugere que a ciclosporina e a azatioprina podem ser usadas em grávidas com pouco risco de eventos adversos fetal. Embora haja maior incidência de parto prematuro, restrição de crescimento fetal e baixo peso ao nascer na população exposta aos imunossupressores no ambiente intrauterino, nenhum aumento na porcentagem de defeitos congênitos foi demonstrado com exposição à azatioprina ou ciclosporina^{81,82}. Ainda, um estudo demonstrou que a azatioprina administrada às mães durante a gravidez aparece no sangue fetal como metabólitos inativos, pois a placenta metaboliza a azatioprina em ácido tiúrico⁸³.

Um estudo de coorte realizado no Canadá, com o acompanhamento de gestantes em uso de hidroxicloroquina no período de 1998 a 2015 (*Quebec Pregnancy Cohort*) constatou que, para a maioria das pacientes, os benefícios do tratamento superam os riscos potenciais. Foram acompanhadas gestantes com malária, artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico, sendo verificado que a exposição fetal não demonstrou aumentar o risco de prematuridade, baixo peso ao nascer e malformações congênitas⁸⁴. Apesar da hidroxicloroquina atravessar a barreira placentária, inexistência de toxicidade fetal significativa com o uso do medicamento em doses usuais previstas em bula⁸⁴⁻⁸⁶. A hidroxicloroquina pode ser utilizada durante a gravidez para o tratamento de miopatias inflamatórias, em caráter de excepcionalidade e a critério médico, se os benefícios potenciais individuais superarem os riscos⁷².

Destaca-se que a ciclofosfamida e o metotrexato apresentam um alto potencial teratogênico. São classificados na categoria X e não devem ser utilizados por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento. Em pacientes grávidas, há risco de causar óbito fetal, embriotoxicidade, malformações congênitas, aborto ou efeitos teratogênicos. Assim, para ambos os sexos, é recomendada a adoção de medidas adequadas para evitar a gravidez durante e seis meses após o término do tratamento^{47,54}.

Lactação

No **Quadro 4** são apresentadas as recomendações quanto à compatibilidade do uso dos medicamentos para o tratamento de miopatias inflamatórias durante a amamentação.

Quadro 4. Compatibilidade do uso dos medicamentos para o tratamento de miopatias inflamatórias durante a amamentação.

| Medicamento | Compatibilidade com amamentação | Recomendações |
|-------------|---------------------------------|---|
| Azatioprina | Sim | O metabólito da azatioprina (6-mercaptopurina) está presente no leite materno, porém em quantidades baixas ou |

| Medicamento | Compatibilidade com amamentação | Recomendações |
|---------------------------------|---------------------------------|--|
| | | imensuráveis, sendo seguro o uso do medicamento durante a amamentação. |
| Ciclofosfamida | Não | A ciclofosfamida e seus metabólitos altamente tóxicos estão presentes no leite materno. Devido ao potencial de eventos adversos graves no lactente, a amamentação é contraindicada durante e após o tratamento (as recomendações variam entre de 1 semana e seis meses após o uso). |
| Ciclosporina | Sim (*) | A ciclosporina é transferida para o leite materno. Provavelmente segura para uso durante a amamentação. Os lactentes para descartar possível toxicidade. |
| Hidroxicloroquina | Sim | Pequenas quantidades do medicamento estão presentes no leite materno. Diretrizes internacionais(**) indicam que a hidroxicloroquina é aceitável durante a amamentação. |
| Imunoglobulina humana | Sim | Imunoglobulinas são excretadas no leite materno, podendo contribuir para a transferência de anticorpos protetores para o recém-nascido. Uso seguro durante a amamentação |
| Metotrexato | Não | O metotrexato foi detectado no leite humano e é contraindicado durante a lactação, devido ao potencial de eventos adversos. |
| Prednisona Metilprednisolona | Sim | A concentração dos medicamentos no leite materno é muito baixa. Apesar da ausência de registros de eventos adversos até o momento, recomenda-se o monitoramento dos lactentes, pois os medicamentos podem suprimir o crescimento e interferir na produção endógena de corticoides pelo bebê. |

(*) Baseado em evidência limitada.

(**) LactMed do U.S. Department of Health and Human Services; The British Society for Rheumatology and British Health Professionals, acreditado pelo National Institute for Health and Care Excellence (NICE).

Fonte: ANVISA, UpToDate, LactMed e Diretriz BSR e BHPR sobre prescrição de medicamentos durante a gravidez e amamentação^{39,87-89}.

Crianças e adolescentes

O **Quadro 5** apresenta os medicamentos para o tratamento de miopatias inflamatórias padronizados no SUS, e as respectivas informações sanitárias relativas ao uso na população pediátrica.

Quadro 5. Medicamentos para miopatias inflamatórias e o registro sanitário para a população pediátrica.

| Medicamento | Registro sanitário |
|-----------------------|--|
| Azatioprina | Aprovado para uso pediátrico |
| Ciclofosfamida | Aprovado para uso pediátrico |
| Ciclosporina | Aprovado para uso pediátrico |
| Hidroxicloroquina | Aprovado para uso pediátrico acima de 6 anos |
| Imunoglobulina humana | Aprovado para uso pediátrico |
| Metilprednisolona | Aprovado para uso pediátrico |
| Metotrexato | Aprovado para uso pediátrico |
| Prednisona | Aprovado para uso pediátrico |

Fonte: Autoria própria^{47,50,54,72-76}.

O *British Society for Rheumatology*, acreditado pelo *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), recomenda o tratamento da miopatia inflamatória ativa na população pediátrica com glicocorticoide oral ou pulsos de metilprednisolona intravenosa, no momento de indução e manutenção da remissão, do tratamento da miosite²⁹.

Ainda, pode-se considerar o uso de metilprednisolona quando existe uma possibilidade de má-absorção gastrointestinal ou pacientes que respondem mal a prednisona oral, assim, apresentando maior efeito terapêutico e menor toxicidade²⁹.

Na maioria dos casos, a combinação de altas doses de glicocorticoide e metotrexato é utilizada como primeira linha de tratamento ou, em alguns casos, glicocorticoide com azatioprina ou ciclosporina. Contudo, a associação com o metotrexato é favorecida devido ao perfil de segurança^{29,90,91}. Nos casos graves ou refratários, preconiza-se o uso de imunoglobulina e ciclofosfamida^{29,91}.

Os principais eventos adversos do uso prolongado de glicocorticoides são falhas de crescimento, obesidade, osteoporose, pancreatite, aumento da pressão intracraniana, catarata e inibir a produção endógena de corticosteroides^{75,91}. A Anvisa também orienta que os pacientes pediátricos sob corticoterapia prolongada sejam acompanhados por especialistas. Em geral, a terapia com glicocorticoide em dias alternados minimiza os eventos adversos⁷⁵.

7.2.5. 7.2.5 Critérios de interrupção

Inexiste um período estabelecido para a duração do tratamento. Após se controlar a doença de acordo com os objetivos pretendidos, as doses dos medicamentos podem ser reduzidas gradualmente, sob monitorização sistemática da atividade da doença. Inicialmente, sugere-se diminuir a dose da prednisona ou metilprednisolona visando ao controle da doença, devido aos eventos adversos associados aos glicocorticoides. Posteriormente, com a manutenção dos parâmetros clínicos e laboratoriais, pode-se tentar a redução da dose do imunossupressor lentamente, em intervalos mensais ao longo de, aproximadamente, seis meses^{33,39}.

Em relação à ciclofosfamida, após 6 meses de tratamento, recomenda-se avaliar a transição para um medicamento imunossupressor alternativo para manter a remissão³⁹.

8. MONITORAMENTO

Sugere-se o monitoramento periódico da força muscular nos quadríceps, deltoides e flexores do pescoço, bem como das enzimas musculares. As enzimas mais comumente avaliadas

são as CPK, aldolase, DHL, AST/TGO e ALT/TGP. A melhora clínica tem maior valor na avaliação da resposta terapêutica do que as enzimas musculares séricas. Ajustes nas doses do glicocorticoide com o objetivo de normalizá-las podem determinar doses cumulativas desnecessariamente aumentadas³⁹.

Além da triagem de doenças infecciosas antes do início do tratamento, a toxicidade dos imunossupressores deve ser cuidadosamente monitorizada.

- Prednisona e metilprednisolona: glicemia de jejum, potássio, perfil lipídico e aferição da pressão arterial devem ser avaliados no início do tratamento³⁹. Anualmente, o perfil lipídico deve ser reavaliado^{39,65}. As miopatias inflamatórias podem cursar com Osteoporose, sendo recomendada avaliação e cuidado conforme **PCDT de Osteoporose vigente**, contemplando densitometria óssea inicial na primeira avaliação, e repetindo-se o exame a cada 1 a 2 anos, até que a massa óssea esteja estável. Realizar avaliação oftalmológica em casos de terapia prolongada^{39,65,75,76}.
- Azatioprina: hemograma e plaquetas, testes de função hepática (fosfatase alcalina, AST/TGO e ALT/TGP) devem ser avaliados quinzenalmente até o terceiro mês de tratamento e, após, mensalmente. A azatioprina deve ser suspensa ou ter a dose reduzida em pacientes que desenvolvem leucopenia (contagem de leucócitos menor que 4.000/mm³), trombocitopenia (contagem de plaquetas menor que 150.000/mm³) ou qualquer elevação de TGO, TGP ou fosfatase alcalina acima do limite superior de referência ^{39,50,65}.
- Metotrexato: provas de função hepática (AST/TGO e ALT/TGP), hemograma, contagem de plaquetas, dosagens de ureia e creatinina séricas devem ser realizadas antes do início do tratamento, e mensalmente nos primeiros 6 meses e, após esse período, a cada 2 a 3 meses durante seu uso ou conforme necessidade clínica. Se houver elevação de TGO e TGP de duas vezes o valor do limite superior de referência, o medicamento deve ser suspenso por 2 semanas, sendo reavaliado o retorno ao seu uso com nova aferição de enzimas hepáticas. O consumo de bebidas alcoólicas é desaconselhado ao longo do tratamento com metotrexato. Se houver diminuição da contagem de leucócitos ou de plaquetas ou se houver o surgimento de úlceras orais ou estomatite, a dose do metotrexato deve ser reduzida. Em caso de insuficiência renal aguda (caracterizada como o aumento mínimo de 0,3 mg/dL da creatinina sérica basal ou 150% a 200% do seu valor basal associada ou não a uma diurese abaixo de 0,5 mL/kg/h por 6 horas), deve-se suspender o medicamento. Devido ao potencial risco de pneumonite, tosse e dispneia, deve-se avaliar radiografia simples de tórax e testes de função pulmonar; portanto, o medicamento deve ser usado com cautela em pacientes pneumopatas. Náusea e vômitos respondem à redução da dose do metotrexato ou incremento da dose semanal de ácido fólico, podendo ser utilizado antiemético ou ingestão com as refeições para tentar

diminuir essas queixas. As causas mais comuns de toxicidade aguda do metotrexato são a insuficiência renal aguda e a administração concomitante de sulfametoxazol+trimetoprima. **A associação de ácido fólico (5 a 10 mg/semana) após 24 a 48 horas da última dose é recomendada para minimizar os eventos adversos**^{39,47,65}. São necessários exames de gravidez (Beta HCG quantitativo) periódicos durante o tratamento, além do uso de métodos contraceptivos sem interrupção - pelo menos um método contraceptivo eficaz e único (como dispositivo intrauterino) ou dois métodos complementares de contracepção, incluindo um método de barreira (preservativos).

- Ciclofosfamida: hemograma, contagem de plaquetas e exame comum de urina com microscopia devem ser avaliados 10 a 14 dias após cada infusão. A redução da dose da ciclofosfamida poderá ser necessária em caso de leucopenia menor que 4.000/mm³. No surgimento de hematúria, a hipótese de cistite hemorrágica deverá ser considerada, assim como sua investigação. Além da imunossupressão com consequente aumento de risco de infecções, aumento de risco de neoplasias, infertilidade, toxicidade hematológica e cistite hemorrágica são outros eventos adversos potenciais. **Para prevenir a cistite hemorrágica, recomenda-se hidratação vigorosa e se sugere a administração de mesna parenteral ou oral (1 mg para cada mg de ciclofosfamida) dividida em três doses: 30 minutos antes da infusão, 30 minutos após a infusão e 4 horas após o término da infusão**^{39,65,73}. São necessários exames de gravidez (Beta HCG quantitativo) periódicos durante o tratamento, além do uso de métodos contraceptivos sem interrupção - pelo menos um método contraceptivo eficaz e único (como dispositivo intrauterino) ou dois métodos complementares de contracepção, incluindo um método de barreira (preservativos).
- Imunoglobulina humana: pacientes devem ser monitorados quanto às reações infusionais. Entre outros eventos descritos, citam-se meningite asséptica, insuficiência renal, hiperproteinemia, edema pulmonar e eventos trombóticos^{50,74}.
- Ciclosporina: seu perfil de toxicidade restringe sua utilização. Monitorar a pressão arterial sistêmica e função renal (dosagem sérica de creatinina) antes do início do tratamento e repetir a cada 2 semanas nos primeiros 3 meses de tratamento e, após, mensalmente se o paciente estiver clinicamente estável. Se houver o desenvolvimento de hipertensão arterial, deve ser realizada redução de 25% a 50% da dose de ciclosporina; persistindo a hipertensão após essa redução, o tratamento deve ser suspenso. Também o perfil lipídico e de eletrólitos séricos, em especial potássio (devido ao risco de hipercalemia), devem ser avaliados periodicamente. Na ocorrência de hipercalemia, deve-se considerar a interrupção do medicamento e uso de antilipemiantes para controle do perfil lipídico. A

ciclosporina está contraindicada em pacientes com alteração da função renal, hipertensão arterial não controlada ou neoplasia⁵⁴.

- Sulfato de hidroxicloroquina: deve ser realizado exame oftalmológico no início do tratamento e a cada 12 meses. Dosagem de enzimas musculares (CPK e aldolase) também são indicadas. Em caso de evidência de maculopatia na avaliação oftalmológica ou suspeita de miopatia, o medicamento deverá ser suspenso⁷².

Diversos instrumentos podem ser usados para avaliar a atividade da doença (Quadro 6). As principais incluem: atividade global da doença avaliada pelo médico - escala visual analógica (EVA); atividade global da doença avaliada pelo paciente; *Manual Muscle Testing* (MMT), função física medida pelo *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) e melhora cutânea medida pela escala *Cutaneous Dermatomyositis Disease Area and Severity Index* (CDASI)²⁷.

Quadro 6. Principais instrumentos para avaliação da atividade de miopatias inflamatórias

| Instrumento | Definição |
|--|---|
| Atividade global da doença avaliada pelo médico | Classificação geral da atividade da doença considerando todas as medidas clínicas e laboratoriais disponíveis no momento da avaliação |
| Atividade global da doença avaliada pelo paciente | Classificação geral da atividade da doença |
| <i>Manual Muscle Testing</i> (MMT) | Mede a força muscular pela capacidade do músculo testado agir contra a gravidade ou contra a resistência aplicada pelo examinador |
| <i>Health Assessment Questionnaire</i> (HAQ) | Avalia a função física por 9 domínios da atividade diária |
| <i>Cutaneous Dermatomyositis Disease Area and Severity Index</i> (CDASI) | Mede características-chave da atividade e danos cutâneos na dermatomiosite |

Fonte: Adaptado de Baig et al. (2020)²⁷.

Pacientes com miopatias inflamatórias apresentam risco elevado de neoplasia, sendo maior em pacientes com dermatomiosite. Câncer de pulmões, mamas, ovários e linfoma são as neoplasias mais comuns que acometem essa população. Em caso de suspeita, a investigação do câncer deve incluir exames físicos, avaliação da pele, tomografia do tórax, abdômen e pelve, ultrassonografia do abdômen, endoscopia digestiva alta e colonoscopia e, em mulheres, ultrassonografia ginecológica e mamografia⁴.

9. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes deste Protocolo, a duração e o monitoramento do tratamento, bem como a verificação periódica das doses de

medicamentos prescritas e dispensadas e da adequação das condutas indicadas e do acompanhamento pós-tratamento. Sempre que disponível, a confirmação do diagnóstico, o tratamento e o acompanhamento dos pacientes com miopatias inflamatórias devem ser realizados em serviços especializados com clínica médica e reumatologia.

O monitoramento dos exercícios físicos por profissionais especializados (fisioterapeuta e/ou terapeuta ocupacional) é recomendado. A avaliação oftalmológica para pacientes em uso de antimaláricos deve ser realizada em serviços especializados em oftalmologia.

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

Os estados, DF e municípios deverão manter atualizadas as informações referentes aos registros de estoque, distribuição e dispensação dos medicamentos e encaminhar estas informações ao Ministério da Saúde via Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (BNAFAR), conforme as normativas vigentes.

Ressalta-se a importância do acompanhamento dos usuários em relação ao uso dos medicamentos preconizados neste PCDT para que alcancem os resultados positivos em relação à efetividade do tratamento e para monitorar o surgimento de problemas relacionados à segurança. Nesse aspecto, a prática do Cuidado Farmacêutico, por meio de orientação, educação em saúde e acompanhamento contínuo, contribui diretamente para o alcance dos melhores resultados em saúde, ao incentivar o uso apropriado dos medicamentos que sejam indicados, seguros e efetivos, ao estimular a adesão ao tratamento, ao fornecer apoio e informações que promovam a autonomia e o autocuidado dos pacientes. Como a adesão ao tratamento é essencial para que o usuário alcance os resultados esperados, é fundamental que sejam fornecidas, no momento da dispensação dos medicamentos, informações acerca do processo de uso do medicamento, interações medicamentosas e possíveis reações adversas. A integração do Cuidado Farmacêutico aos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas é, portanto, fundamental para proporcionar uma assistência à saúde mais segura, efetiva e centrada na pessoa, abordando de forma abrangente as necessidades de cada indivíduo.

Os procedimentos diagnósticos (Grupo 02), terapêuticos clínicos (Grupo 03) e terapêuticos cirúrgicos (Grupo 04 e os vários subgrupos cirúrgicos por especialidade e complexidade) da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS, a Tabela do SUS, podem ser acessados, por código ou nome do procedimento e por código da CID-10 para a respectiva doença, por meio do SIGTAP – Sistema de

Gerenciamento dessa Tabela (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>), com versão mensalmente atualizada e disponibilizada.

As administrações endovenosas de metilprednisolona e de ciclofosfamida são compatíveis, isto é, passíveis de serem realizadas simultaneamente, por meio, respectivamente, dos procedimentos 03.03.02.001-6 - PULSOTERAPIA I (POR APLICAÇÃO) e 03.03.02.002-4 - PULSOTERAPIA II (POR APLICAÇÃO), da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS.

10. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

Recomenda-se informar o paciente ou seu responsável legal sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade (TER).

11. REFERÊNCIAS

- 1 Selva-O'Callaghan, A. et al. Classification and management of adult inflammatory myopathies. *Lancet Neurol* 17, 816-828 (2018). [https://doi.org:10.1016/s1474-4422\(18\)30254-0](https://doi.org:10.1016/s1474-4422(18)30254-0)
- 2 Ashton, C., Paramalingam, S., Stevenson, B., Brusch, A. & Needham, M. Idiopathic inflammatory myopathies: a review. *Intern Med J* 51, 845-852 (2021). <https://doi.org:10.1111/imj.15358>
- 3 Cheeti, A., Brent, L. H. & Panginikkod, S. in *StatPearls* (2024).
- 4 Lundberg, I. E. et al. Idiopathic inflammatory myopathies. *Nature Reviews Disease Primers* 7 (2021). <https://doi.org:10.1038/s41572-021-00321-x>
- 5 Selva-O'Callaghan, A. et al. Pharmacologic Treatment of Anti-MDA5 Rapidly Progressive Interstitial Lung Disease. *Current Treatment Options in Rheumatology* 7, 319-333 (2021). <https://doi.org:doi:10.1007/s40674-021-00186-x>
- 6 Bailey, E. E. & Fiorentino, D. F. Amyopathic dermatomyositis: definitions, diagnosis, and management. *Curr Rheumatol Rep* 16, 465 (2014). <https://doi.org:10.1007/s11926-014-0465-0>
- 7 Lazarou, I. N. & Guerne, P. A. Classification, diagnosis, and management of idiopathic inflammatory myopathies. *J Rheumatol* 40, 550-564 (2013). <https://doi.org:10.3899/jrheum.120682>
- 8 Tanboon, J. & Nishino, I. Classification of idiopathic inflammatory myopathies: pathology perspectives. *Curr Opin Neurol* 32, 704-714 (2019). <https://doi.org:10.1097/wco.0000000000000740>

- 9 Opinc, A. H. & Makowska, J. S. Antisynthetase syndrome - much more than just a myopathy. *Semin Arthritis Rheum* 51, 72-83 (2021). <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.09.020>
- 10 Stenzel, W., Goebel, H. H., Bader-Meunier, B. & Gitiaux, C. Inflammatory myopathies in childhood. *Neuromuscul Disord* 31, 1051-1061 (2021). <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2021.08.007>
- 11 Muller-Felber, W., Wanschitz, J., Vill, K. & Baumann, M. Pediatric idiopathic inflammatory myopathies: an update on diagnostic and treatment strategies. *Neuropediatrics* 44, 314-323 (2013). <https://doi.org/10.1055/s-0033-1358600>
- 12 Huber, A. M. Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathies. *Pediatr Clin North Am* 65, 739-756 (2018). <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.04.006>
- 13 Jacobson, D. L., Gange, S. J., Rose, N. R. & Graham, N. M. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. *Clin Immunol Immunopathol* 84, 223-243 (1997). <https://doi.org/10.1006/clin.1997.4412>
- 14 National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Inflammatory Myopathies, <<https://www.ninds.nih.gov/health-information/disorders/inflammatory-myopathies>> (2022).
- 15 Dimachkie, M. M., Barohn, R. J. & Amato, A. A. Idiopathic inflammatory myopathies. *Neurol Clin* 32, 595-628, vii (2014). <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2014.04.007>
- 16 BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde Diretrizes metodológicas : elaboração de diretrizes clínicas/ Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – Brasília : Ministério da Saúde, 2023; 138 p.
- 17 BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília, 72 p.; ISBN 978-85-334-2186-8; Ministério da Saúde, 2014.
- 18 Schünemann, H. J. et al. GRADE guidelines: 21 part 2. Test accuracy: inconsistency, imprecision, publication bias, and other domains for rating the certainty of evidence and presenting it in evidence profiles and summary of findings tables. *Journal of clinical epidemiology* 122, 142-152 (2020).
- 19 Bohan, A. & Peter, J. B. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* 292, 344-347 (1975). <https://doi.org/10.1056/nejm197502132920706>
- 20 Bohan, A. & Peter, J. B. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med* 292, 403-407 (1975). <https://doi.org/10.1056/nejm197502202920807>
- 21 Findlay, A. R., Goyal, N. A. & Mozaffar, T. An overview of polymyositis and dermatomyositis. *Muscle Nerve* 51, 638-656 (2015). <https://doi.org/10.1002/mus.24566>
- 22 Iaccarino, L. et al. The clinical features, diagnosis and classification of dermatomyositis. *J Autoimmun* 48-49, 122-127 (2014). <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2013.11.005>

- 23 Leclair, V. & Lundberg, I. E. New Myositis Classification Criteria-What We Have Learned Since Bohan and Peter. *Curr Rheumatol Rep* 20, 18 (2018). <https://doi.org/10.1007/s11926-018-0726-4>
- 24 Lundberg, I. E., de Visser, M. & Werth, V. P. Classification of myositis. *Nat Rev Rheumatol* 14, 269-278 (2018). <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2018.41>
- 25 Lundberg, I. E. et al. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Ann Rheum Dis* 76, 1955-1964 (2017). <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211468>
- 26 Correction: European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Ann Rheum Dis* 77, e64 (2018). <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211468corr1>
- 27 Baig, S. & Paik, J. J. Inflammatory muscle disease - An update. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 34, 101484 (2020). <https://doi.org/10.1016/j.berh.2019.101484>
- 28 UpToDate. Interstitial lung disease in dermatomyositis and polymyositis: Clinical manifestations and diagnosis, <<https://www.uptodate.com/contents/search>>
- 29 Oldroyd, A. G. S. et al. British Society for Rheumatology guideline on management of paediatric, adolescent and adult patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Rheumatology (Oxford)* 61, 1760-1768 (2022). <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac115>
- 30 Lundberg, I. Current classification and management of myositis. *International Journal of Rheumatic Diseases* 22, 20-21 (2019). <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13538>
- 31 de Souza, F. H. C. et al. Guidelines of the Brazilian Society of Rheumatology for the treatment of systemic autoimmune myopathies. *Adv Rheumatol* 59, 6 (2019). <https://doi.org/10.1186/s42358-019-0048-x>
- 32 Kohsaka, H. et al. Treatment consensus for management of polymyositis and dermatomyositis among rheumatologists, neurologists and dermatologists. *J Dermatol* 46, e1-e18 (2019). <https://doi.org/10.1111/1346-8138.14604>
- 33 Bader-Meunier B and Benveniste O. Dermatomyosite de l'enfant et de l'adulte. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS). Centre de Référence pour les Maladies Rhumatologiques et Inflammatoires Rares Pédiatriques. 2016. Disponível em: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-09/pnds_-_dermatomyosite_de_lenfant_et_de_ladulte.pdf.
- 34 Ogata, A. & Tanaka, T. Tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis and other systemic autoimmune diseases: current perspectives and future directions. *Int J Rheumatol* 2012, 946048 (2012). <https://doi.org/10.1155/2012/946048>
- 35 Munters, L. A. et al. Endurance Exercise Improves Molecular Pathways of Aerobic Metabolism in Patients With Myositis. *Arthritis Rheumatol* 68, 1738-1750 (2016). <https://doi.org/10.1002/art.39624>
- 36 Alemo Munters, L. et al. Improved exercise performance and increased aerobic capacity after endurance training of patients with stable polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Res Ther* 15, R83 (2013). <https://doi.org/10.1186/ar4263>

- 37 Dastmalchi, M. et al. Effect of physical training on the proportion of slow-twitch type I muscle fibers, a novel nonimmune-mediated mechanism for muscle impairment in polymyositis or dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 57, 1303-1310 (2007). <https://doi.org:10.1002/art.22996>
- 38 Ernste, F. C. et al. Functional Index-3: A Valid and Reliable Functional Outcome Assessment Measure in Patients With Dermatomyositis and Polymyositis. *J Rheumatol* 48, 94-100 (2021). <https://doi.org:10.3899/jrheum.191374>
- 39 UpToDate®. Lexicomp online. Drug Information. 2023. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/pt/table-of-contents/drug-information>.
- 40 Callen, J. P. & Wortmann, R. L. Dermatomyositis. *Clin Dermatol* 24, 363-373 (2006). <https://doi.org:10.1016/j.clindermatol.2006.07.001>
- 41 Mainetti, C., Terziroli Beretta-Piccoli, B. & Selmi, C. Cutaneous Manifestations of Dermatomyositis: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol* 53, 337-356 (2017). <https://doi.org:10.1007/s12016-017-8652-1>
- 42 Greenberg, S. A. Inclusion body myositis: clinical features and pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol* 15, 257-272 (2019). <https://doi.org:10.1038/s41584-019-0186-x>
- 43 Dimachkie, M. M. & Barohn, R. J. Inclusion body myositis. *Neurol Clin* 32, 629-646, vii (2014). <https://doi.org:10.1016/j.ncl.2014.04.001>
- 44 Oh, T. H. et al. Dysphagia in inflammatory myopathy: clinical characteristics, treatment strategies, and outcome in 62 patients. *Mayo Clin Proc* 82, 441-447 (2007). <https://doi.org:10.4065/82.4.441>
- 45 Bader-Meunier, B. & Benveniste, O. Dermatomyosite de l'enfant et de l'adulte-Protocole National de Diagnostic et de Soins [Internet]. 2016. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-09/pnds_-_dermatomyosite_de_lenfant_et_de_ladulte.pdf
- 46 Moghadam-Kia, S., Aggarwal, R. & Oddis, C. V. Treatment of inflammatory myopathy: emerging therapies and therapeutic targets. *Expert Rev Clin Immunol* 11, 1265-1275 (2015). <https://doi.org:10.1586/1744666x.2015.1082908>
- 47 ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Metotrexato [Bula]. Acesso em: 30 de Janeiro de 2023. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=metotrexato>.
- 48 Newman, E. D. & Scott, D. W. The Use of Low-dose Oral Methotrexate in the Treatment of Polymyositis and Dermatomyositis. *J Clin Rheumatol* 1, 99-102 (1995). <https://doi.org:10.1097/00124743-199504000-00007>
- 49 Joffe, M. M. et al. Drug therapy of the idiopathic inflammatory myopathies: predictors of response to prednisone, azathioprine, and methotrexate and a comparison of their efficacy. *Am J Med* 94, 379-387 (1993). [https://doi.org:10.1016/0002-9343\(93\)90148-i](https://doi.org:10.1016/0002-9343(93)90148-i)
- 50 ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Azatioprina [Bula]. Acesso em: 30 de Janeiro de 2023. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=FURP-AZATIOPRINA>.
- 51 Ramírez, G. et al. Adult-onset polymyositis-dermatomyositis: description of 25 patients with emphasis on treatment. *Semin Arthritis Rheum* 20, 114-120 (1990). [https://doi.org:10.1016/0049-0172\(90\)90024-a](https://doi.org:10.1016/0049-0172(90)90024-a)

- 52 Bunch, T. W. Prednisone and azathioprine for polymyositis: long-term followup. *Arthritis Rheum* 24, 45-48 (1981). <https://doi.org/10.1002/art.1780240107>
- 53 Villalba, L. et al. Treatment of refractory myositis: a randomized crossover study of two new cytotoxic regimens. *Arthritis Rheum* 41, 392-399 (1998). [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(199803\)41:3<392::AID-ART3>3.0.CO;2-X](https://doi.org/10.1002/1529-0131(199803)41:3<392::AID-ART3>3.0.CO;2-X)
- 54 ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Ciclosporina [Bula]. Acesso em: 30 de Janeiro de 2023. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=CICLOSPORINA>.
- 55 Kotani, T. et al. Combination with corticosteroids and cyclosporin-A improves pulmonary function test results and chest HRCT findings in dermatomyositis patients with acute/subacute interstitial pneumonia. *Clin Rheumatol* 30, 1021-1028 (2011). <https://doi.org/10.1007/s10067-011-1713-6>
- 56 Kotani, T. et al. Early intervention with corticosteroids and cyclosporin A and 2-hour postdose blood concentration monitoring improves the prognosis of acute/subacute interstitial pneumonia in dermatomyositis. *J Rheumatol* 35, 254-259 (2008).
- 57 Yamasaki, Y. et al. Intravenous cyclophosphamide therapy for progressive interstitial pneumonia in patients with polymyositis/dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 46, 124-130 (2007). <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kel112>
- 58 Pinard, J. et al. Systemic Treatment for Clinically Amyopathic Dermatomyositis at 4 Tertiary Care Centers. *JAMA Dermatol* 155, 494-496 (2019). <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2018.5215>
- 59 Iannone, F., Scioscia, C., Falappone, P. C., Covelli, M. & Lapadula, G. Use of etanercept in the treatment of dermatomyositis: a case series. *J Rheumatol* 33, 1802-1804 (2006).
- 60 Dastmalchi, M. et al. A high incidence of disease flares in an open pilot study of infliximab in patients with refractory inflammatory myopathies. *Ann Rheum Dis* 67, 1670-1677 (2008). <https://doi.org/10.1136/ard.2007.077974>
- 61 Traineau, H. et al. Treatment of calcinosis cutis in systemic sclerosis and dermatomyositis: A review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 82, 317-325 (2020). <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.07.006>
- 62 Reiter, N., El-Shabrawi, L., Leinweber, B., Berghold, A. & Aberer, E. Calcinosis cutis: part II. Treatment options. *J Am Acad Dermatol* 65, 15-22; quiz 23-14 (2011). <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.08.039>
- 63 Ogata, A. & Tanaka, T. Tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis and other systemic autoimmune diseases: Current perspectives and future directions. *International Journal of Rheumatology* 2012 (2012). <https://doi.org/10.1155/2012/946048>
- 64 Arabshahi, B., Silverman, R. A., Jones, O. Y. & Rider, L. G. Abatacept and sodium thiosulfate for treatment of recalcitrant juvenile dermatomyositis complicated by ulceration and calcinosis. *J Pediatr* 160, 520-522 (2012). <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.11.057>
- 65 Micromedex. Drug information; 2023. Disponível em: <https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/>.
- 66 FDA. Food and Drug Administration. IMURAN (azathioprine). May 2011. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/016324s034s035lbl.pdf.

- 67 BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Psoríase. 2021. Disponível em:
https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2019/PortariaConjuntan18de14102021_PCDT_Psoríase.pdf.
- 68 BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatóide. 2021. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2021/20210623_relatorio_pcdt_artrite_reumatoide.pdf.
- 69 Senbel, E. et al. Benefits of Switch from Oral to Subcutaneous Route on Adherence to Methotrexate in Patients with Rheumatoid Arthritis in Real Life Setting. *Patient Prefer Adherence* 15, 751-760 (2021). <https://doi.org/10.2147/PPA.S301010>
- 70 Stamp, L. K. et al. Effects of changing from oral to subcutaneous methotrexate on red blood cell methotrexate polyglutamate concentrations and disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 38, 2540-2547 (2011). <https://doi.org/10.3899/jrheum.110481>
- 71 Uptodate. Lexicomp. Drug Information, <<https://www.uptodate.com/contents/pt/table-of-contents/drug-information>> (2022).
- 72 ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Hidroxicloroquina [Bula]. Acesso em: 30 de Janeiro de 2023. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=sulfato%20de%20hidroxicloroquina>.
- 73 ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Ciclofosfamida [Bula]. Acesso em: 30 de Janeiro de 2023. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=GENUXAL>.
- 74 ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Imunoglobulina Humana [Bula]. Acesso em: 30 de Janeiro de 2023. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=IMUNOGLOBULIN>.
- 75 ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Prednisona [Bula]. Acesso em: 30 de Janeiro de 2023. Disponível em:
<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Prednisona>.
- 76 ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Metilprednisolona [Bula]. Acesso em: 30 de Janeiro de 2023. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Succinato%20S%C3%B3dico%20de%20Metilprednisolona>.
- 77 Dimitri, D. & Pagnoux, C. [Pregnancy and inflammatory myopathies]. *Presse Med* 37, 1652-1656 (2008). <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2008.07.009>
- 78 Zagorda, B., Camdessanche, J. P. & Feasson, L. Pregnancy and myopathies: Reciprocal impacts between pregnancy, delivery, and myopathies and their treatments. A clinical review. *Rev Neurol (Paris)* 177, 225-234 (2021). <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2020.09.014>
- 79 Kolstad, K. D., Fiorentino, D., Li, S., Chakravarty, E. F. & Chung, L. Pregnancy outcomes in adult patients with dermatomyositis and polymyositis. *Semin Arthritis Rheum* 47, 865-869 (2018). <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.11.005>
- 80 BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). RDC Nº 770, de 12 de Dezembro de 2022. Estabelece frases de alerta para substâncias, classes terapêuticas e listas de controle em bulas e embalagem de medicamentos. Ministério da Saúde (MS), Diretoria Colegiada. Publicado em: 14/12/2022; Edição: 234; Seção: 1; Página: 154.

- 81 Chandra, A., Midtvedt, K., Asberg, A. & Eide, I. A. Immunosuppression and Reproductive Health After Kidney Transplantation. *Transplantation* 103, e325-e333 (2019). <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002903>
- 82 Coscia, L. A., Constantinescu, S., Davison, J. M., Moritz, M. J. & Armenti, V. T. Immunosuppressive drugs and fetal outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 28, 1174-1187 (2014). <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2014.07.020>
- 83 Saarikoski, S. & Seppala, M. Immunosuppression during pregnancy: transmission of azathioprine and its metabolites from the mother to the fetus. *Am J Obstet Gynecol* 115, 1100-1106 (1973). [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(73\)90559-0](https://doi.org/10.1016/0002-9378(73)90559-0)
- 84 Berard, A. et al. Chloroquine and Hydroxychloroquine Use During Pregnancy and the Risk of Adverse Pregnancy Outcomes Using Real-World Evidence. *Front Pharmacol* 12, 722511 (2021). <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.722511>
- 85 Parke, A. & West, B. Hydroxychloroquine in pregnant patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 23, 1715-1718 (1996).
- 86 Buchanan, N. M. et al. Hydroxychloroquine and lupus pregnancy: review of a series of 36 cases. *Ann Rheum Dis* 55, 486-488 (1996). <https://doi.org/10.1136/ard.55.7.486>
- 87 ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Ministério da Saúde (MS). Brasil. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br>.
- 88 LactMed®. Drugs and Lactation Database. National Institute of Child Health and Human Development. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501922/>.
- 89 Flint, J. et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology* (Oxford) 55, 1693-1697 (2016). <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev404>
- 90 McCann, L. J., Livermore, P., Wilkinson, M. G. L. & Wedderburn, L. R. Juvenile dermatomyositis. Where are we now? *Clin Exp Rheumatol* 40, 394-403 (2022). <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/56ilob>
- 91 Kobayashi, I. et al. Clinical practice guidance for juvenile dermatomyositis (JDM) 2018-Update. *Mod Rheumatol* 30, 411-423 (2020). <https://doi.org/10.1080/14397595.2020.1718866>
- 92 BRASIL. Portaria Conjunta SAES/SECTICS Nº 011, de 16 de setembro de 2024. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas das Estratégias para Atenuar a Progressão da Doença Renal Crônica. DOU de 26.09.2024 – pág. 152 – Seção 1. Brasília – DF; 2024.
- 93 Guideline on haemoglobin cutoffs to define anaemia in individuals and populations. Geneva: World Health Organization; 2024. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240088542>.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

AZATIOPRINA, METOTREXATO, HIDROXICLOROQUINA, CICLOSPORINA, IMUNOGLOBULINA HUMANA, PREDNISONA, METILPREDNISOLONA E CICLOFOSFAMIDA

Eu _____
(nome do [a] paciente), declaro ter sido informado(a) sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais eventos adversos relacionados ao uso de **azatioprina, metotrexato, hidroxicloroquina, ciclosporina, imunoglobulina humana, prednisona, metilprednisolona e ciclofosfamida**, indicados para o tratamento de miopatias inflamatórias.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram esclarecidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado (a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer os seguintes benefícios:

- melhora da capacidade de realizar atividades diárias;
- aumento da força muscular;
- prevenção do desenvolvimento de complicações extramusculares;
- controle das manifestações da pele na dermatomiosite.

Fui também claramente informado (a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos:

- Medicamento prednisona: medicamento classificado na gestação como categoria B (os estudos em animais não demonstraram risco fetal, mas também não há estudos controlados em mulheres grávidas). Contraindicado para pacientes com infecções sistêmicas por fungos e hipersensibilidade a outros corticosteroides.
- Medicamentos metilprednisolona: medicamento classificado na gestação como categoria C (não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas). Contraindicado para pacientes com infecções sistêmicas por fungos e hipersensibilidade a outros corticosteroides.
- Medicamentos ciclosporina: medicamento classificado na gestação como categoria C (não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas);
- Medicamento azatioprina: medicamento classificado na gestação como categoria D (o fármaco demonstrou evidências positivas de risco fetal humano, no entanto os benefícios potenciais para a mulher podem, eventualmente, justificar o risco, como por exemplo, em casos de doenças graves ou que ameaçam a vida, e para as quais não existem outros medicamentos mais seguros). Contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida a mercaptopurina.

- Medicamento hidroxicloroquina: medicamento classificado na gestação como categoria D (o fármaco demonstrou evidências positivas de risco fetal humano, no entanto os benefícios potenciais para a mulher podem, eventualmente, justificar o risco, como por exemplo, em casos de doenças graves ou que ameaçam a vida, e para as quais não existem outros medicamentos mais seguros). Contraindicado para pacientes com maculopatias (retinopatias) pré-existent, com hipersensibilidade conhecida aos derivados da 4-aminoquinolina.

- Medicamento imunoglobulina humana: medicamento classificado na gestação como categoria D (o fármaco demonstrou evidências positivas de risco fetal humano, no entanto os benefícios potenciais para a mulher podem, eventualmente, justificar o risco, como por exemplo, em casos de doenças graves ou que ameaçam a vida, e para as quais não existem outros medicamentos mais seguros). Contraindicado em casos de deficiência seletiva de IgA e hiperprolinemia.

- Medicamento ciclofosfamida: medicamento classificado na gestação como categoria X (em estudos em animais e mulheres grávidas, o fármaco provocou anomalias fetais, havendo clara evidência de risco para o feto que é maior do que qualquer benefício possível para a paciente. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento). São necessários exames de gravidez (Beta HCG quantitativo) periódicos durante o tratamento, além do uso de métodos contraceptivos sem interrupção - pelo menos um método contraceptivo eficaz e único (como dispositivo intrauterino) ou dois métodos complementares de contracepção, incluindo um método de barreira (preservativos). Contraindicado para mulheres em idade fértil sem uso de contraceptivo, gravidez e lactação, portadores de problemas da medula óssea (especialmente em pacientes tratados com agentes citotóxicos - substâncias tóxicas para as células e/ou radioterapia), catapora ou Herpes zoster⁷³

- Medicamento metotrexato: medicamento classificado na gestação como categoria X (em estudos em animais e mulheres grávidas, o fármaco provocou anomalias fetais, havendo clara evidência de risco para o feto que é maior do que qualquer benefício possível para a paciente. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento). São necessários exames de gravidez (Beta HCG quantitativo) periódicos durante o tratamento, além do uso de métodos contraceptivos sem interrupção - pelo menos um método contraceptivo eficaz e único (como dispositivo intrauterino) ou dois métodos complementares de contracepção, incluindo um método de barreira (preservativos). Contraindicado para mulheres em idade fértil sem uso de contraceptivo, gravidez e lactação, insuficiência renal grave, insuficiência hepática grave, abuso de álcool, infecções graves, agudas ou crônicas, como tuberculose, HIV ou outras síndromes de imunodeficiência, úlceras da cavidade oral e doença ulcerosa gastrointestinal ativa conhecida, discrasias sanguíneas preexistentes, tais como hipoplasia da medula óssea, leucopenia, trombocitopenia ou anemia severa e vacinação concomitante com vacinas vivas/de vírus atenuados.

Os eventos adversos mais comumente relatados para os medicamentos são:

- para a azatioprina: diminuição das células brancas, vermelhas e plaquetas do sangue, náusea, dor abdominal, fezes com sangue, problemas no fígado, febre, calafrios, diminuição de apetite, vermelhidão de pele, perda de cabelo, aftas, dores nas juntas, problemas nos olhos (retinopatia), falta de ar e pressão baixa;

- para ciclofosfamida (pulsoterapia): mielossupressão, imunossupressão e infecções, toxicidade urinária e renal, cardiotoxicidade (doenças cardíacas) toxicidade pulmonar, malignidades secundárias, doença hepática veno oclusiva, genotoxicidade, efeitos na fertilidade,

reações anafiláticas, sensibilidade cruzada com outros agentes alquilantes, prejuízo na cicatrização de feridas, alopecia, náusea, vômitos e estomatite.

- para a ciclosporina: disfunção renal, tremores, aumento da quantidade de pelos no corpo, pressão alta, hipertrofia gengival, aumento dos níveis de colesterol e triglicerídeos, formigamentos, dor no peito, infarto do miocárdio, batimentos rápidos do coração, convulsões, confusão, ansiedade, depressão, fraqueza, dores de cabeça, unhas e cabelos quebradiços, coceira, espinhas, náusea, vômitos, perda de apetite, gastrite, úlcera péptica, soluços, inflamação na boca, dificuldade para engolir, hemorragias, inflamação do pâncreas, prisão de ventre, desconforto abdominal, síndrome hemolítico-urêmica, diminuição das células brancas do sangue, linfoma, calorões, hiperpotassemia, hipomagnesemia, hiperuricemia, toxicidade para os músculos, disfunção respiratória, sensibilidade aumentada a temperatura e reações alérgicas, toxicidade renal e hepática e ginecomastia (aumento das mamas no homem);

- para a hidroxicloroquina: distúrbios visuais com visão borrada e fotofobia, edema macular, pigmentação anormal, retinopatia, atrofia do disco óptico, escotomas, diminuição da acuidade visual e nistagmo; outras reações: problemas emocionais, dores de cabeça, tonturas, movimentos involuntários, cansaço, branqueamento e queda de cabelos, mudanças da cor da pele e alergias leves a graves, náusea, vômitos, perda de apetite, desconforto abdominal, diarreia, parada na produção de sangue pela medula óssea (anemia aplásica), parada na produção de células brancas pela medula óssea (agranulocitose), diminuição de células brancas do sangue e de plaquetas, destruição das células do sangue (hemólise); reações raras: miopatia, paralisia, zumbido e surdez;

- para a imunoglobulina humana: dor de cabeça, calafrios, febre, e reações no local de aplicação da injeção, incluindo dor, coceira e vermelhidão, e problemas renais que incluem aumento de creatinina e ureia no sangue, insuficiência renal aguda, necrose tubular aguda, nefropatia tubular proximal, nefrose osmótica.

- para o metotrexato: convulsões, encefalopatia, febre, calafrios, sonolência, queda de cabelo, espinhas e furúnculos, alergias de pele, sensibilidade à luz, alterações da pigmentação da pele e de mucosas, náusea, vômitos, perda de apetite, inflamação na boca, úlceras de trato gastrointestinal, hepatite, cirrose e necrose hepática, diminuição das células brancas do sangue e das plaquetas, insuficiência renal, fibrose pulmonar, diminuição das defesas imunológicas do organismo com ocorrência de infecções;

- para a metilprednisolona (pulsoterapia): retenção de líquidos, aumento da pressão arterial, problemas no coração, fraqueza nos músculos, problema nos ossos (osteoporose), problemas de estômago (úlceras), inflamação do pâncreas (pancreatite), dificuldade de cicatrização de feridas, pele fina e frágil, irregularidades na menstruação, e manifestação de diabetes melito;

- para prednisona: aumento do apetite, úlcera gástrica com possível perfuração e sangramento, inflamação do pâncreas, cansaço, insônia, catarata, aumento da pressão dentro do olho, glaucoma, olhos inchados, aumento da ocorrência de infecção do olhos por fungos e vírus. Pode surgir também diabetes e aumento dos valores de colesterol;

Esses medicamentos podem causar eventos adversos. Consultas e exames durante o tratamento são necessários.

Todos esses medicamentos são contraindicados em casos de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos ou aos componentes da fórmula.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido (a), inclusive em caso de desistência do uso do medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

() Sim () Não

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

() azatioprina

() ciclosporina

() ciclofosfamida

() hidroxicloroquina

() imunoglobulina humana

() metilprednisolona

() metotrexato

() prednisona

| | | | |
|---|--|-------|-----|
| Local: | | Data: | |
| Nome do paciente: | | | |
| Cartão Nacional de Saúde: | | | |
| Nome do responsável legal: | | | |
| Documento de identificação do responsável legal: | | | |
| _____ Assinatura do paciente ou do responsável legal | | | |
| Médico responsável: | | CRM: | UF: |
| _____ Assinatura e carimbo do médico | | | |
| Data: _____ | | | |

Nota 1: Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

Nota 2: A administração endovenosa de metilprednisolona e de ciclofosfamida é compatível, respectivamente, com os procedimentos 03.03.02.001-6 - PULSOTERAPIA I (POR APLICAÇÃO) e 03.03.02.002-4 - PULSOTERAPIA II (POR APLICAÇÃO), da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS.

APÊNDICE 1- METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

1. Escopo e finalidade do Protocolo

O presente Apêndice consiste no documento de trabalho do grupo elaborador do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Miopatias Inflamatórias contendo a descrição da metodologia de busca de evidências científicas e a síntese das evidências, tendo como objetivos embasar o texto do PCDT, aumentar a transparência e prover considerações adicionais para profissionais da saúde, gestores e demais potenciais interessados.

O grupo desenvolvedor desta diretriz foi composto por um painel de especialistas sob coordenação do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (DGITS/SECTICS/MS). O painel de especialistas incluiu médicos reumatologistas, além de representantes do Ministério da Saúde, universidades, hospitais de excelência e sociedades médicas.

Todos os participantes do processo de elaboração do PCDT preencheram o formulário de Declaração de Conflitos de Interesse, que foram enviados ao Ministério da Saúde para análise prévia às reuniões de escopo e formulação de recomendações.

O processo de elaboração do PCDT de Miopatias Inflamatórias iniciou-se com a demanda de atualização do PCDT de Dermatomiosite e polimiosite. A reunião para delimitação do escopo de atualização do referido PCDT ocorreu no dia 14 de julho de 2022. A dinâmica da reunião incluiu a discussão de cada seção do PCDT publicado pela Portaria SAS/MS nº 1692, de 22 de novembro de 2016, bem como das condutas clínicas e tecnologias que poderiam ser priorizadas para que fosse realizada revisão sistemática das evidências com ou sem formulação de recomendações – sendo norteadas por uma revisão prévia de diretrizes internacionais e revisões sistemáticas recentemente publicadas. Na reunião, foram identificadas a necessidade de sínteses de evidências sobre os medicamentos rituximabe e micofenolato, uma vez que eles não possuem indicação aprovada pela Anvisa para tratamento de miopatias. Além disso, discutiu-se a utilização do anticorpo anti-Jo1 na avaliação de diagnóstico e/ou prognóstico das miopatias. Sendo assim, foram estabelecidas perguntas de pesquisa a serem respondidas sobre três tecnologias: (i) rituximabe; (ii) micofenolato de mofetila e; (iii) anticorpo anti-Jo1. Adicionalmente, os especialistas sugeriram a alteração do título do documento para PCDT de Miopatias Inflamatórias, para descrever melhor todas as formas de apresentação da doença.

2. Equipe de elaboração e partes interessadas

Colaboração externa

O Protocolo foi atualizado pelo NATS Unifesp Diadema. Os participantes das reuniões de elaboração do referido PCDT estão descritos no **Quadro A**.

Quadro A. Participantes das reuniões virtuais.

| Participantes |
|---|
| Adriane Lopes Medeiros Simone** |
| Aline Garcia Islabão* |
| Andréa da Silva Dourado** |
| Brígida Dias Fernandes |
| Bruna Bento dos Santos** |
| Daniel Brito de Araujo* |
| Daniela Oliveira de Melo** |
| Daniele Yukari Kawakami** |
| Emanuelle Correa Peres |
| Elene Paltrinieri Nardi** |
| Gabriela Laforga |
| Gláucia Teles Araújo |
| Leonardo Santos Hoff* |
| Maria Teresa de Sande e Lemos Ramos Ascensão Terreri* |
| Marta da Cunha Lobo Souto Maior |
| Nathalia Siqueira Sardinha da Costa |
| Samuel Katsuyuki Shinjo* |
| Simone Appenzeller* |
| Stéfani Sousa Borges** |
| Tayanny Margarida Menezes Almeida Biase** |
| Thais Conceição Borges |

*Membros votantes na reunião de escopo e/ou recomendação; **Metodologistas.

Declaração e Manejo de Conflitos de Interesse

Todos os membros votantes e metodologistas do Grupo Elaborador declararam seus conflitos de interesse, utilizando a Declaração de Potenciais Conflitos de Interesse (**Quadro B**).

Quadro B. Questionário de conflitos de interesse diretrizes clínico-assistenciais.

| | |
|--|--------------------|
| 1. Você já aceitou de uma instituição que pode se beneficiar ou se prejudicar financeiramente algum dos benefícios abaixo? | |
| a) Reembolso por comparecimento a eventos na área de interesse da diretriz | () Sim () Não |
| b) Honorários por apresentação, consultoria, palestra ou atividades de ensino | () Sim |

| | |
|--|--------------------|
| | () Não |
| c) Financiamento para redação de artigos ou editorias | () Sim () Não |
| d) Suporte para realização ou desenvolvimento de pesquisa na área | () Sim () Não |
| e) Recursos ou apoio financeiro para membro da equipe | () Sim () Não |
| f) Algum outro benefício financeiro | () Sim () Não |
| 2. Você possui apólices ou ações de alguma empresa que possa de alguma forma ser beneficiada ou prejudicada com as recomendações da diretriz? | () Sim () Não |
| 3. Você possui algum direito de propriedade intelectual (patentes, registros de marca, royalties) de alguma tecnologia ligada ao tema da diretriz? | () Sim () Não |
| 4. Você já atuou como perito judicial na área tema da diretriz? | () Sim () Não |
| 5. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo citado abaixo cujos interesses possam ser afetados pela sua atividade na elaboração ou revisão da diretriz? | |
| a) Instituição privada com ou sem fins lucrativos | () Sim () Não |
| b) Organização governamental ou não-governamental | () Sim () Não |
| c) Produtor, distribuidor ou detentor de registro | () Sim () Não |
| d) Partido político | () Sim () Não |
| e) Comitê, sociedade ou grupo de trabalho | () Sim () Não |
| f) Outro grupo de interesse | () Sim () Não |
| 6. Você poderia ter algum tipo de benefício clínico? | () Sim () Não |
| 7. Você possui uma ligação ou rivalidade acadêmica com alguém cujos interesses possam ser afetados? | () Sim () Não |
| 8. Você possui profunda convicção pessoal ou religiosa que pode comprometer o que você irá escrever e que deveria ser do conhecimento público? | () Sim () Não |
| 9. Existe algum aspecto do seu histórico profissional, que não esteja relacionado acima, que possa afetar sua objetividade ou imparcialidade? | () Sim () Não |
| 10. Sua família ou pessoas que mantenha relações próximas possui alguns dos conflitos listados acima? | () Sim () Não |

O resumo dos conflitos de interesse dos membros do Grupo Elaborador está na **Quadro C**.

Quadro C. Declaração de conflitos de interesse dos membros do Grupo Elaborador do PCDT.

| Participante | Conflitos de interesses declarados | | Decisão tomada |
|-------------------------------|------------------------------------|--|-----------------------|
| | Questão | Descrição geral | |
| Adriane Lopes Medeiros Simone | - | Declarou não possuir conflito de interesse | Declarar e participar |
| Aline Garcia Islabão | - | Declarou não possuir conflito de interesse | Declarar e participar |
| Andréa da Silva Dourado | - | Declarou não possuir conflito de interesse | Declarar e participar |

| Participante | Conflitos de interesses declarados | | Decisão tomada |
|--|------------------------------------|--|-----------------------|
| | Questão | Descrição geral | |
| Bruna Bento dos Santos | - | Declarou não possuir conflito de interesse | Declarar e participar |
| Daniel Brito de Araujo | 1b, 5a, 5b, 5c | Declarou ser professor adjunto em Universidade Federal e médico e diretor técnico em clínica privada onde são tratados pacientes com doenças autoimunes, incluindo miopatias inflamatórias; também faz parte da Comissão de Miopatias Inflamatórias da Sociedade Brasileira de Reumatologia e parte da Sociedade Gaúcha de Reumatologia; já recebeu honorários por apresentação/consultoria/atividades de ensino, mas sem relação com a área de interesse desta diretriz | Declarar e participar |
| Daniela Oliveira de Melo | - | Declarou não possuir conflito de interesse | Declarar e participar |
| Daniele Yukari Kawakami | - | Declarou não possuir conflito de interesse | Declarar e participar |
| Elene Paltrinieri Nardi | - | Declarou não possuir conflito de interesse | Declarar e participar |
| Leonardo Santos Hoff | 1a, 5c | Declarou ter recebido financiamento para participação em congressos de reumatologia pela UCB Pharma e Janssen Farmacêutica; também é membro efetivo da Sociedade Brasileira de Reumatologia e das comissões de Epidemiologia e Miopatias | Declarar e participar |
| Maria Teresa de Sande e Lemos Ramos Ascensão Terreri | - | Declarou não possuir conflito de interesse | Declarar e participar |
| Samuel Katsuyuki Shinjo | - | Declarou não possuir conflito de interesse | Declarar e participar |
| Simone Appenzeller | - | Declarou não possuir conflito de interesse | Declarar e participar |
| Stéfani Sousa Borges | - | Declarou não possuir conflito de interesse | Declarar e participar |
| Tayanny Margarida Menezes Almeida Biase | - | Declarou não possuir conflito de interesse | Declarar e participar |

3. Avaliação da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

A proposta de atualização do PCDT das Miopatias inflamatórias foi apresentada na 119ª Reunião da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, realizada em 15 de outubro de 2024. A reunião teve a presença de representantes da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) e da Secretaria de Atenção Especializada em Saúde (SAES). O PCDT foi aprovado para avaliação da CONITEC e a proposta foi apresentada aos membros do Comitê de PCDT da CONITEC em sua 135ª Reunião Ordinária, os quais recomendaram favoravelmente ao texto.

4. Consulta pública

A Consulta Pública nº 83/2024, do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas das Miopatias Inflamatórias, recebeu 3 contribuições durante o período de 22 de novembro de 2024 a 11 de dezembro de 2024. O conteúdo integral das contribuições pode ser verificado em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/contribuicoes/2024/copy_of_CP_CONITEC_083_2024_Protocolo_Clnico_e.pdf.

5. Busca da evidência e recomendações

O processo de desenvolvimento desse PCDT seguiu recomendações das Diretrizes Metodológicas de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde, que preconiza o uso do sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), que classifica a qualidade da informação ou o grau de certeza dos resultados disponíveis na literatura em quatro categorias (muito baixo, baixo, moderado e alto), conforme **Quadro D**¹.

Quadro D. Níveis de evidências de acordo com o sistema GRADE

| Nível | Definição | Implicações |
|--------------------|---|--|
| Alto | Há forte confiança de que o verdadeiro efeito esteja próximo daquele estimado | É improvável que trabalhos adicionais irão modificar a confiança na estimativa do efeito. |
| Moderado | Há confiança moderada no efeito estimado. | Trabalhos futuros poderão modificar a confiança na estimativa de efeito, podendo, inclusive, modificar a estimativa. |
| Baixo | A confiança no efeito é limitada. | Trabalhos futuros provavelmente terão um impacto importante em nossa confiança na estimativa de efeito. |
| Muito baixo | A confiança na estimativa de efeito é muito limitada. Há importante grau de incerteza nos achados. | Qualquer estimativa de efeito é incerta. |

Fonte: Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014².

Para a atualização do PCDT, foram consideradas as recomendações de diretrizes clínicas de maior qualidade metodológica de acordo com a segunda versão do instrumento *Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation* (AGREE II)³. O texto foi complementado com a citação de outras fontes como revisões sistemáticas, estudos de prevalência e outros que pudessem contribuir para um documento mais informativo.

Dessa forma, foi conduzida busca na literatura para identificar as diretrizes clínicas

disponíveis sobre miopatias, conforme descrito no **Quadro E**. Depois da elegibilidade por leitura de título e resumos, e pela leitura de texto completo - todas essas etapas foram realizadas por dois pesquisadores de forma independente e com as discrepâncias sendo discutidas junto a um terceiro pesquisador.

Quadro E. Estratégia de busca para identificação de diretrizes clínicas sobre miopatias inflamatórias

| Bases de dados | Estratégia de busca | Número de resultados encontrados |
|----------------|--|----------------------------------|
| Pubmed | ("Myositis"[Mesh] OR (Myositides) OR (Myopathy, Inflammatory) OR (Muscle Diseases, Inflammatory) OR (Inflammatory Muscle Diseases) OR (Inflammatory Muscle Disease) OR (Muscle Disease, Inflammatory) OR (Inflammatory Myopathy) OR (Inflammatory Myopathies) OR (Myopathies, Inflammatory) OR (Myositis, Proliferative) OR (Myositides, Proliferative) OR (Proliferative Myositides) OR (Proliferative Myositis) OR (Myositis, Infectious) OR (Infectious Myositides) OR (Myositides, Infectious) OR (Infectious Myositis) OR (Idiopathic Inflammatory Myopathies) OR (Myopathy, Idiopathic Inflammatory) OR (Inflammatory Myopathy, Idiopathic) OR (Idiopathic Inflammatory Myopathy) OR (Idiopathic Inflammatory Myositis) OR (Inflammatory Myopathies, Idiopathic) OR (Myopathies, Idiopathic Inflammatory) OR (Myositis, Focal) OR (Focal Myositides) OR (Focal Myositis) OR (Myositides, Focal) OR "Polymyositis"[Mesh] OR (Polymyositides) OR (Myositis, Multiple) OR (Multiple Myositis) OR (Myositides, Multiple) OR (Polymyositis, Idiopathic) OR (Idiopathic Polymyositides) OR (Idiopathic Polymyositis) OR (Polymyositides, Idiopathic) OR (Polymyositis Ossificans) OR (Ossificans, Polymyositis) OR "Dermatomyositis"[Mesh] OR (Dermatopolymyositis) OR (Polymyositis-Dermatomyositis) OR (Polymyositis Dermatomyositis) OR (Dermatomyositis, Adult Type) OR (Adult Type Dermatomyositis) OR (Dermatomyositis, Childhood Type) OR (Childhood Type Dermatomyositis) OR (Juvenile Dermatomyositis) OR (Dermatomyositis, Juvenile) OR (Juvenile Myositis) OR (Myositis, Juvenile)) AND AND ("Guideline" [Publication Type] OR "Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Practice Guideline" [Publication Type] OR "Health Planning Guidelines"[Mesh]OR Guidelines as Topics OR Clinical Practice Guideline OR "Clinical Protocols"[Mesh] OR Protocol, Clinical OR Clinical Protocol OR Protocols, Clinical OR Treatment Protocols OR Treatment Protocol OR Protocols, Treatment OR Clinical Research Protocol OR Research Protocols, Clinical OR Protocols, Clinical Research OR Research Protocol, Clinical OR Clinical Research Protocols OR Protocol, Clinical Research OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conference, NIH" [Publication Type] OR "Consensus Development Conference" [Publication Type] OR "Consensus Development Conferences, NIH as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Standard of Care"[Mesh] OR Care Standard OR Care Standards OR Standards of Care) | 946 |
| Embase | ('myositis'/exp OR (allergic AND myositis) OR (idiopathic AND inflammatory AND myopathy) OR | 1266 |

| Bases de dados | Estratégia de busca | Número de resultados encontrados |
|----------------|--|----------------------------------|
| | (inflammatory AND myopathy) OR (muscle AND infection) OR (muscle AND inflammation) OR (myopathy, AND inflammatory) OR (myositis, AND allergic) OR neuromyositis OR 'dermatomyositis'/exp OR dermatomyositis OR dermatomyositides OR (petges AND clegat AND syndrome) OR poikilodermatomyositis OR (polymyositis AND arthropathica) OR (wegner AND hepp AND unverricht AND disease) OR 'polymyositis'/exp OR fibromyositis OR inomyositis OR (myositis, AND poly)) AND ('practice guideline'/exp OR (clinical AND practice AND guidelines) OR guidelines OR (guidelines AND as AND topic) OR (practice AND guidelines) OR (practice AND guidelines AND as AND topic) OR 'clinical protocol'/exp OR 'consensus'/exp) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND (2017:py OR 2018:py OR 2019:py OR 2020:py OR 2021:py OR 2022:py OR 2023:py) | |
| Total | | 2.212 |

Os resultados do processo de elegibilidade são apresentados na **Figura A**. Das 40 publicações triadas, 17 foram excluídas na elegibilidade por leitura de texto completo (**Quadro F**) e 23 foram incluídas para avaliação com o AGREE II.

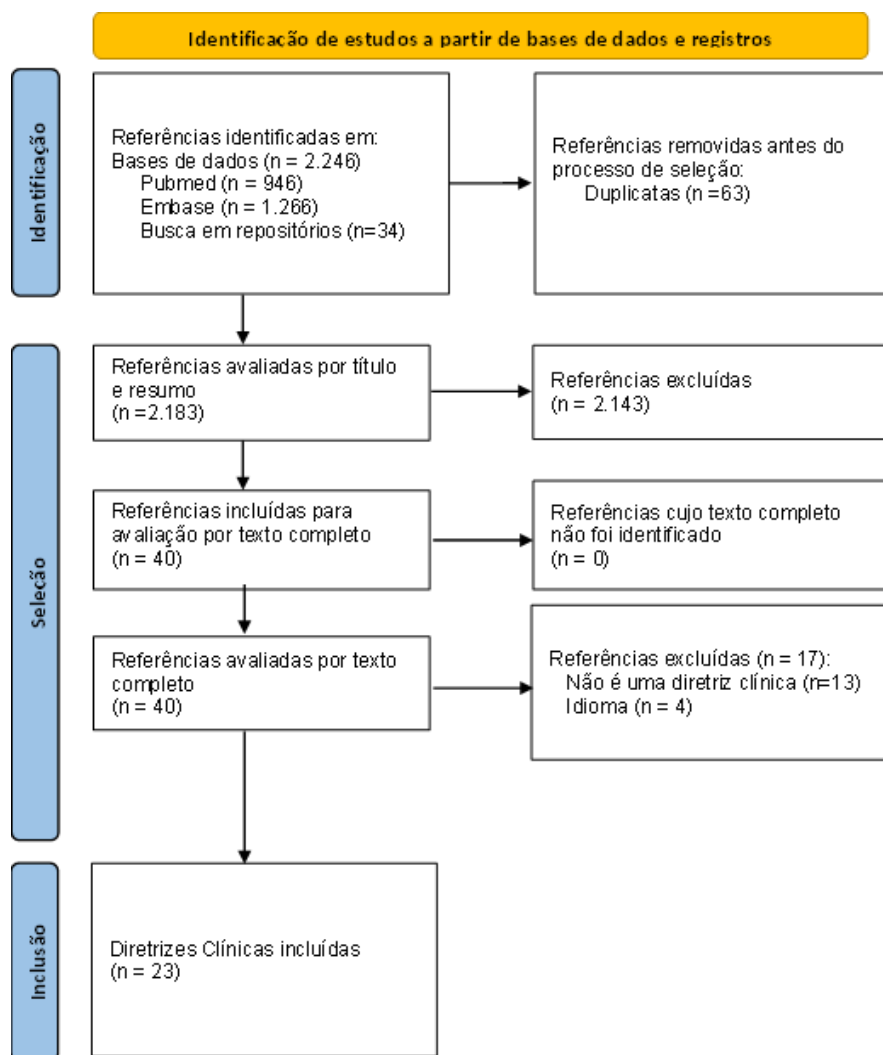


Figura A. Fluxograma com resultados da busca e seleção das diretrizes clínicas sobre miopatias inflamatórias.

Fonte: Autoria própria com base na publicação de Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>⁴

Quadro F. Lista de referências excluídas na elegibilidade por texto completo e motivo de exclusão – Revisão sistemática para identificação de diretrizes clínicas sobre miopatias inflamatórias.

| <i>Não é diretriz clínica</i> | |
|-------------------------------|--|
| 1. | Aggarwal, Rohit 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. <i>Arthritis & Rheumatology</i> (Hoboken, N.J.), v. 69, n. 5, p. 898–910, 2017. |
| 2. | Concha, J S et al. Developing Classification Criteria for Cutaneous Dermatomyositis. <i>Journal of the Dermatology Nurses' Association</i> , v. 12, n. 2, 2020. Disponível em: < https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L634426289&from=export >. |
| 3. | Dalakas, M C. Intravenous Immunoglobulin in the Treatment of Autoimmune Neuromuscular |

| |
|---|
| Diseases: Present Status and Practical Therapeutic Guidelines. Muscle & Nerve, v. 22, n. 11, p. 1479–1497, 1999. |
| 4. Ernste, Floranne C; Reed, Ann M. Idiopathic Inflammatory Myopathies: Current Trends in Pathogenesis, Clinical Features, and up-to-Date Treatment Recommendations. Mayo Clinic Proceedings, v. 88, n. 1, p. 83–105, 2013. |
| 5. Gupta, Latika et al. Insights into the Knowledge, Attitude and Practices for the Treatment of Idiopathic Inflammatory Myopathy from a Cross-Sectional Cohort Survey of Physicians. Rheumatology International, v. 40, n. 12, p. 2047–2055, 2020. |
| 6. Lundberg, Ingrid E. Expert Perspective: Management of Refractory Inflammatory Myopathy. Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.), v. 73, n. 8, p. 1394–1407, 2021. |
| 7. Mccann, Liza J et al. Developing a Provisional, International Minimal Dataset for Juvenile Dermatomyositis: For Use in Clinical Practice to Inform Research. Pediatric Rheumatology Online Journal, v. 12, p. 31, 2014. |
| 8. Oddis, Chester V et al. International Consensus Guidelines for Trials of Therapies in the Idiopathic Inflammatory Myopathies. Arthritis and Rheumatism, v. 52, n. 9, p. 2607–2615, 2005. |
| 9. Rasool, S et al. Audit of Anti-Nuclear Antibody Testing in East Kent and the British Society for Rheumatology Choosing Wisely Recommendations. Rheumatology (United Kingdom), v. 59, p. ii23–ii23, 2020. |
| 10. RIDER, Lisa G; AGGARWAL, Rohit; et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Criteria for Minimal, Moderate, and Major Clinical Response in Juvenile Dermatomyositis: An International Myositis Assessment and Clinical Studies Group/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.), v. 69, n. 5, p. 782–791, 2017. |
| 11. Rider, Lisa G et al. International Consensus on Preliminary Definitions of Improvement in Adult and Juvenile Myositis. Arthritis and Rheumatism, v. 50, n. 7, p. 2281–2290, 2004. |
| 12. Tansley, Sarah et al. Developing Standardised Treatment for Adults with Myositis and Different Phenotypes: An International Survey of Current Prescribing Preferences. Clinical and Experimental Rheumatology, v. 34, n. 5, p. 880–884, 2016. |
| 13. Wilkinson, M G; Mccann, L J. Juvenile Dermatomyositis (JDM) Working Party Update. Pediatric Rheumatology, v. 18, 2020. |
| Idioma |
| 14. Hoogendijk, J E et al. [The practice guideline 'Dermatomyositis, polymyositis and sporadic inclusion body myositis']. Nederlands tijdschrift voor geneeskunde, v. 149, n. 38, p. 2104–2111, 2005. |
| 15. Wegener, M. Strong treatment for muscle weakness: New guideline for the treatment of myositis syndromes published. Deutsche Apotheker Zeitung, v. 162, n. 34, 2022. |
| 16. [Chinese expert-based consensus statement on diagnosis and treatment of idiopathic inflammatory myopathy associated interstitial lung disease]. Zhonghua jie he he hu xi za zhi = Zhonghua jiehe he huxi zazhi = Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases, v. 45, n. 7, p. 635–650, 2022. |
| 17. CAI, H R; XU, Z J. [Process and reflections on the development of expert consensus on diagnosis and treatment of idiopathic inflammatory myopathy associated interstitial lung disease]. Zhonghua jie he he hu xi za zhi = Zhonghua jiehe he huxi zazhi = Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases, v. 45, n. 7, p. 629–631, 2022. |

A avaliação de qualidade metodológica foi conduzida empregando-se os domínios 3 e 6 do AGREE II, sendo realizada por dois pesquisadores previamente capacitados e com ampla experiência no uso da ferramenta. Os resultados da avaliação estão descritos no **Quadro G**.

Quadro G. Escore das diretrizes clínicas sobre miopatias, avaliadas com o AGREE II

| Diretriz Clínica | Domínio 3 Rigor metodológico | Domínio 6 Independência Editorial |
|---|------------------------------|-----------------------------------|
| ALEXANDERSON, H; LUNDBERG, I E. Disease-Specific Quality Indicators, Outcome Measures and Guidelines in | 2,08% | 0% |

| Diretriz Clínica | Domínio 3 Rigor metodológico | Domínio 6 Independência Editorial |
|---|------------------------------|-----------------------------------|
| Polymyositis and Dermatomyositis. Clinical and Experimental Rheumatology, v. 25, n. 6, p. 153–158, 2007. | | |
| BADER-MEUNIER, B et al. French Expert Opinion for the Management of Juvenile Dermatomyositis. Archives de Pédiatrie : Organe Officiel de La Société Française de Pédiatrie, v. 26, n. 2, p. 120–125, 2019. | 35,4% | 50% |
| BELLUTTI ENDERS, Felicitas et al. Consensus-Based Recommendations for the Management of Juvenile Dermatomyositis. Annals of the Rheumatic Diseases, v. 76, n. 2, p. 329–340, 2017. | 62,5% | 66,7% |
| DE SOUZA, Fernando Henrique Carlos et al. Guidelines of the Brazilian Society of Rheumatology for the Treatment of Systemic Autoimmune Myopathies. Advances in Rheumatology (London, England), v. 59, n. 1, p. 6, 2019. | 52,1% | 83,3% |
| DONOFRIO, Peter D et al. Consensus Statement: The Use of Intravenous Immunoglobulin in the Treatment of Neuromuscular Conditions Report of the AANEM Ad Hoc Committee. Muscle & Nerve, v. 40, n. 5, p. 890–900, 2009. | 33,3% | 50% |
| DRAKE, L A et al. Guidelines of Care for Dermatomyositis. American Academy of Dermatology. Journal of the American Academy of Dermatology, v. 34, n. 5, p. 824–829, 1996. | 0% | 0% |
| EL MIEDANY, Y et al. Egyptian evidence-based consensus recommendations for diagnosis and targeted management of juvenile dermatomyositis. An initiative by the Egyptian College Of Pediatric Rheumatology. Rheumatology (United Kingdom), v. 61, p. ii16–ii16, 2022. | 8,3% | 0% |
| ELOVAARA, I et al. EFNS Guidelines for the Use of Intravenous Immunoglobulin in Treatment of Neurological Diseases: EFNS Task Force on the Use of Intravenous Immunoglobulin in Treatment of Neurological Diseases. European Journal of Neurology, v. 15, n. 9, p. 893–908, 2008. | 25% | 33,3% |
| ERNSTE, Floranne C; REED, Ann M. Idiopathic Inflammatory Myopathies: Current Trends in Pathogenesis, Clinical Features, and up-to-Date Treatment Recommendations. Mayo Clinic Proceedings, v. 88, n. 1, p. 83–105, 2013. | 8,3% | 0% |
| FEASBY, Tom et al. Guidelines on the Use of Intravenous Immune Globulin for Neurologic Conditions. Transfusion Medicine Reviews, v. 21, n. 2, p. S57-107, 2007. | 52,1% | 0% |
| FUJIMOTO, Manabu et al. The Wound/Burn Guidelines - 4: Guidelines for the Management of Skin Ulcers Associated with Connective Tissue Disease/Vasculitis. The Journal of Dermatology, v. 43, n. 7, p. 729–757, 2016. | 72,9% | 58,3% |
| HINZE, C et al. Development of Consensus-Based Treat-to-Target Protocols for the Management of Juvenile Dermatomyositis in Germany. Pediatric Rheumatology, v. 15, p. 150–151, 2017. | 20,8% | 66,7% |
| HUBER, Adam M et al. Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Consensus Clinical Treatment Plans for Juvenile Dermatomyositis with Persistent Skin Rash. The Journal of Rheumatology, v. 44, n. 1, p. 110–116, 2017. | 12,5% | 0% |
| _____. Consensus Treatments for Moderate Juvenile Dermatomyositis: Beyond the First Two Months. Results of the Second Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Consensus Conference. Arthritis Care & Research, v. 64, n. 4, p. 546–553, 2012. | 10,4% | 58,3% |
| _____. Protocols for the Initial Treatment of Moderately | 10,4% | 33,3% |

| Diretriz Clínica | Domínio 3 Rigor metodológico | Domínio 6 Independência Editorial |
|--|------------------------------|-----------------------------------|
| Severe Juvenile Dermatomyositis: Results of a Children's Arthritis and Rheumatology Research Alliance Consensus Conference. Arthritis Care & Research, v. 62, n. 2, p. 219–225, 2010. | | |
| KIM, Susan et al. Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Consensus Clinical Treatment Plans for Juvenile Dermatomyositis with Skin Predominant Disease. Pediatric Rheumatology Online Journal, v. 15, n. 1, p. 1, 2017. | 10,4% | 66,7% |
| KOBAYASHI, Ichiro et al. Clinical Practice Guidance for Juvenile Dermatomyositis (JDM) 2018-Update. Modern Rheumatology, v. 30, n. 3, p. 411–423, 2020. | 22,9% | 66,7% |
| KOHSAKA, H et al. Treatment Consensus for Management of Polymyositis and Dermatomyositis among Rheumatologists, Neurologists and Dermatologists. Neurology and Clinical Neuroscience, v. 7, n. 1, p. 3–21, 2019. | 43,75% | 66,7% |
| KOO, S.-M. et al. Korean Guidelines for Diagnosis and Management of Interstitial Lung Diseases: Part 5. Connective Tissue Disease Associated Interstitial Lung Disease. Tuberculosis and Respiratory Diseases, v. 82, n. 4, p. 285–297, 2019. | 54,2% | 100% |
| OLDROYD, A. G. S. et al. British Society for Rheumatology guideline on management of paediatric, adolescent and adult patients with idiopathic inflammatory myopathy. Rheumatology (Oxford) 61, 1760-1768 (2022) | 70,8% | 66,7% |
| ROMERO-BUENO, F et al. Recommendations for the Treatment of Anti-Melanoma Differentiation-Associated Gene 5-Positive Dermatomyositis-Associated Rapidly Progressive Interstitial Lung Disease. Seminars in Arthritis and Rheumatism, v. 50, n. 4, p. 776–790, 2020. | 60,4% | 58,3% |
| SUNDERKÖTTER, Cord et al. Guidelines on Dermatomyositis--Excerpt from the Interdisciplinary S2k Guidelines on Myositis Syndromes by the German Society of Neurology. Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG, v. 14, n. 3, p. 321–338, 2016. | 14,6% | 33,3% |
| VAN ROYEN-KERKHOF, A. Share Recommendations on Juvenile Dermatomyositis. Annals of the Rheumatic Diseases, v. 76, p. 9–10, 2017. | 6,25% | 50% |

Considerando o critério de que o documento deveria ter ao menos 50% de escore em ambos os domínios do AGREE II, foram selecionadas as diretrizes clínicas que embasariam o texto do PCDT.⁵⁻⁹ Em 05/10/2024 as buscas foram novamente realizadas para verificar se haviam novas diretrizes clínicas publicadas, não sendo identificados documentos que precisassem ser incluídos.

Além da revisão sistemática de diretrizes clínicas, foram conduzidas revisões sistemáticas sobre o uso do rituximabe e do micofenolato de mofetila no tratamento de miopatias inflamatórias e da pesquisa do anticorpo anti-Jo1 para o diagnóstico e/ou prognóstico das miopatias.

Na sequência, são apresentadas para cada uma das questões clínicas, os métodos e

QUESTÃO 1: O RITUXIMABE É SEGURO E EFICAZ PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES COM MIOPATIAS INFLAMATÓRIAS EM COMPARAÇÃO À OUTRAS TECNOLOGIAS DISPONÍVEIS NO SUS?

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

População: Pacientes com miopatias inflamatórias

Intervenção: Rituximabe

Comparador: Medicamentos preconizados no PCDT (azatioprina, metotrexato, ciclofosfamida, ciclofosfamida, imunoglobulina humana) ou placebo

Desfechos: Força muscular medida pelo Manual *Muscular Test* (MMT); melhora clínica de acordo com definição do *International Myositis Assessment & Clinical Studies Group* (IMACS); melhora cutânea medida pela escala *Cutaneous Dermatomyositis Disease Area and Severity Index* (CDASI); incidência de eventos adversos ao medicamento; melhora pulmonar por alterações na capacidade vital forçada (CVF); alterações na concentração de creatina quinase.

Tipo de estudo: Estudos clínicos randomizados (ECR) ou estudos observacionais

Métodos e resultados da busca:

Foi realizada busca sistematizada da literatura nas bases de dados: MEDLINE (via PubMed), EMBASE e Cochrane Library. Não foram utilizadas restrições de data, idioma ou status da publicação (resumo ou texto completo). Todas as buscas foram conduzidas em 04 de agosto de 2022. O **Quadro H** detalha as estratégias de busca utilizadas para identificar as evidências para essa síntese, bem como o número de publicações encontradas em cada uma das bases.

Quadro H. Estratégias de busca, de acordo com a base de dados, para identificação de estudos clínicos sobre o uso rituximabe

| Bases de dados | Estratégia de busca | Número de resultados encontrados |
|----------------------|---|----------------------------------|
| MEDLINE (via Pubmed) | ("Myositis"[Mesh] OR (Myositides) OR (Myopathy, Inflammatory) OR (Muscle Diseases, Inflammatory) OR | 482 |

| Bases de dados | Estratégia de busca | Número de resultados encontrados |
|-------------------------|--|----------------------------------|
| | (Inflammatory Muscle Diseases) OR (Inflammatory Muscle Disease) OR (Muscle Disease, Inflammatory) OR (Inflammatory Myopathy) OR (Inflammatory Myopathies) OR (Myopathies, Inflammatory) OR (Myositis, Proliferative) OR (Myositides, Proliferative) OR (Proliferative Myositides) OR (Proliferative Myositis) OR (Myositis, Infectious) OR (Infectious Myositides) OR (Myositides, Infectious) OR (Infectious Myositis) OR (Idiopathic Inflammatory Myopathies) OR (Myopathy, Idiopathic Inflammatory) OR (Inflammatory Myopathy, Idiopathic) OR (Idiopathic Inflammatory Myopathy) OR (Idiopathic Inflammatory Myositis) OR (Inflammatory Myopathies, Idiopathic) OR (Myopathies, Idiopathic Inflammatory) OR (Myositis, Focal) OR (Focal Myositides) OR (Focal Myositis) OR (Myositides, Focal) OR "Polymyositis"[Mesh] OR (Polymyositides) OR (Myositis, Multiple) OR (Multiple Myositis) OR (Myositides, Multiple) OR (Polymyositis, Idiopathic) OR (Idiopathic Polymyositides) OR (Idiopathic Polymyositis) OR (Polymyositides, Idiopathic) OR (Polymyositis Ossificans) OR (Ossificans, Polymyositis) OR "Dermatomyositis"[Mesh] OR (Dermatopolymyositis) OR (Polymyositis-Dermatomyositis) OR (Polymyositis Dermatomyositis) OR (Dermatomyositis, Adult Type) OR (Adult Type Dermatomyositis) OR (Dermatomyositis, Childhood Type) OR (Childhood Type Dermatomyositis) OR (Juvenile Dermatomyositis) OR (Dermatomyositis, Juvenile) OR (Juvenile Myositis) OR (Myositis, Juvenile)) AND ("Rituximab"[Mesh] OR (CD20 Antibody, Rituximab) OR (Rituximab CD20 Antibody) OR (Mabthera) OR (IDEC-C2B8 Antibody) OR (IDEC C2B8 Antibody) OR (IDEC-C2B8) OR (IDEC C2B8) OR (GP2013) OR (Rituxan)) | |
| EMBASE | ('myositis'/exp OR (allergic AND myositis) OR (idiopathic AND inflammatory AND myopathy) OR (inflammatory AND myopathy) OR (muscle AND infection) OR (muscle AND inflammation) OR (myopathy, AND inflammatory) OR (myositis, AND allergic) OR neuromyositis) AND 'rituximab'/exp AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) | 1.410 |
| Cochrane Library | #1 MeSH descriptor: [Myositis] explode all trees #2 Infectious Myositides OR Myositis, Infectious OR Infectious Myositis OR Myositides, Infectious OR Inflammatory Myopathies OR Muscle Diseases, Inflammatory OR Muscle Disease, Inflammatory OR Myopathy, Inflammatory OR Myopathies, Inflammatory OR Inflammatory Myopathy OR Myositides OR Inflammatory Muscle Diseases Inflammatory Muscle Disease OR Proliferative Myositides OR Proliferative Myositis OR Myositides, Proliferative OR Myositis, Proliferative OR Inflammatory Myopathy, Idiopathic OR Inflammatory Myopathies, Idiopathic OR Idiopathic Inflammatory Myopathy OR Myopathies, Idiopathic Inflammatory OR Myopathy, Idiopathic Inflammatory OR Idiopathic Inflammatory Myopathies OR Idiopathic Inflammatory | 16 |

| Bases de dados | Estratégia de busca | Número de resultados encontrados |
|----------------|--|----------------------------------|
| | Myositis OR Myositides, Focal OR Focal Myositides OR Focal Myositis OR Myositis, Focal #3 MeSH descriptor: [Dermatomyositis] explode all trees #4 Myositides, Multiple OR Multiple Myositis OR Polymyositides OR Myositis, Multiple OR Polymyositides, Idiopathic OR Idiopathic Polymyositis OR Polymyositis, Idiopathic OR Idiopathic Polymyositides OR Polymyositis Ossificans OR Ossificans, Polymyositis #5 MeSH descriptor: [Polymyositis] explode all trees #6 Polymyositis-Dermatomyositis OR Dermatopolymyositis OR Polymyositis Dermatomyositis OR Childhood Type Dermatomyositis OR Juvenile Myositis OR Myositis, Juvenile OR Dermatomyositis, Childhood Type OR Dermatomyositis, Juvenile OR Juvenile Dermatomyositis OR Dermatomyositis, Adult Type OR Adult Type Dermatomyositis #7 MeSH descriptor: [Rituximab] explode all trees #8 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 #9 #8 AND #7 | |
| Total | | 1.908 |

A elegibilidade dos estudos foi realizada em duas etapas por dois revisores independentes. A primeira etapa consistiu na avaliação de título e resumo de cada estudo, utilizando a plataforma Rayyan QCRI®¹⁰. Na segunda etapa, realizou-se a leitura de texto completo, também por dois revisores independentes, mantendo-se ECR e estudos observacionais que avaliassem o medicamento para a indicação analisada. As divergências foram resolvidas por meio de consenso entre os revisores ou com o auxílio de um terceiro pesquisador.

Foram considerados como critérios de elegibilidade:

(a) Tipos de participantes

Pacientes diagnosticados com qualquer tipo de miopatia inflamatória, em qualquer idade.

(b) Tipo de intervenção

Rituximabe

(c) Tipos de estudos

ECR controlados por placebos ou comparando o rituximabe com um dos medicamentos preconizados no PCDT e ou estudos observacionais que comparam o rituximabe com um dos medicamentos preconizados no PCDT.

(d) Desfechos

Força muscular medida pelo MMT; melhora clínica de acordo com definição do IMACS; melhora cutânea medida pela escala CDASI; incidência de eventos adversos ao medicamento; melhora pulmonar por alterações na capacidade vital forçada (CVF); alterações na concentração de creatina quinase.

(e) Idioma

Português, inglês ou espanhol.

Não foram aplicados quaisquer recortes para casos refratários ou para terapias prévias ao tratamento. Relatos e série de casos foram excluídos. Da mesma forma, estudos que utilizaram outras tecnologias diferentes daquelas preconizadas no PCDT como comparador também foram excluídos.

Para análise de dados, foram realizadas meta-análises quando os estudos primários forneceram resultados suficientes que permitissem o agrupamento. Quando necessário, foi realizada conversão de medidas para possibilitar a associação de dados. Independentemente da sua natureza, os dados foram agrupados por meio de um modelo de efeitos aleatórios com intervalo de confiança (IC) de 95%. A análise foi realizada utilizando o pacote estatístico *RevMan* versão 5.4.1 – *Cochrane Collaboration*. Quando não foi possível agrupar os resultados ou realizar meta-análises, os resultados dos estudos primários foram relatados por meio de uma descrição narrativa do desfecho. Foi realizada avaliação do risco de viés utilizando a ferramenta de *NewCastle-Ottawa Scale* (NOS) ¹¹ para estudos observacionais e o instrumento validado da Colaboração *Cochrane* (RoB 2.0) ¹² para ECR. Para a avaliação do grau de certeza do conjunto final das evidências foi aplicado o método *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) ¹.

Resultados da busca

Por meio das estratégias de busca definidas (**Quadro H**) foram identificadas 1.908 publicações. Após exclusão das duplicatas (n=61) e de elegibilidade por título e resumo, 16 referências foram selecionadas para avaliação por texto completo. Foram identificados quatro estudos observacionais¹³⁻¹⁶ e um ECR¹⁷ que atendiam integralmente aos critérios de inclusão. A **Figura B** resume os resultados do processo de busca e seleção de estudos e no **Quadro I** estão disponíveis as referências excluídas na elegibilidade por leitura de texto completo e seus motivos de exclusão.

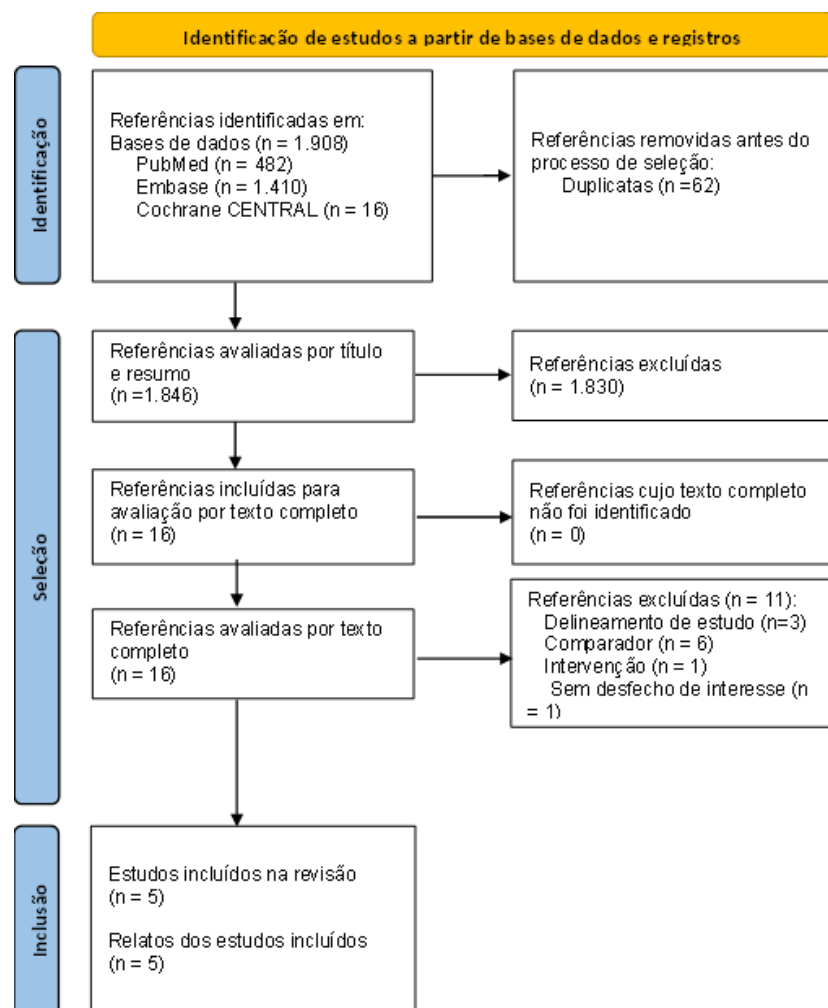


Figura B. Fluxograma com resultados da busca e seleção dos estudos incluídos sobre o rituximabe para o tratamento de miopatias inflamatórias.

Fonte: Autoria própria com base na publicação de Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>⁴

Quadro I. Lista de referências excluídas na elegibilidade por texto completo e motivo de exclusão – Revisão sistemática sobre o rituximabe para o tratamento de miopatias inflamatórias.

| |
|---|
| <i>Delineamento do estudo: protocolo de estudo</i> |
| 1. Tsipouri V, Saunders P, Keir GJ, Ashby D, Fletcher SV, Gibbons M, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for the treatment of connective tissue disease associated interstitial lung disease (RECITAL): A randomised controlled trial. <i>Trials</i> . 2017. |
| <i>Delineamento do estudo: carta</i> |
| 2. Vargas Lebrón C, Ruiz Montesino MD, Moreira Navarrete V, Toyos Sainz de Miera FJ. Treatment With Rituximab in Juvenile Dermatomyositis: Effect on Calcinosis. <i>Reumatol Clin (Engl Ed)</i> . 2020. |
| 3. Gilaberte S, Rua J, Isenberg D. ADVERSE EVENTS OF TREATMENT WITH RITUXIMAB IN PATIENTS WITH MYOSITIS. <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 2022. |
| <i>Comparador</i> |
| 4. Zhu L, Li S, Gagne L, Jacobs S, Morisset J, Mooney J, et al. Rituximab versus mycophenolate mofetil in interstitial lung disease secondary to connective tissue disease. <i>Arthritis and Rheumatology</i> . 2018 |

| | |
|----------------------------------|--|
| 5. | Burnside R, Mira-Avendano IC. Mycophenolate and rituximab in patients with interstitial lung disease associated with connective tissue disorder in the setting of positive myositis antibodies: A retrospective analysis. <i>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine</i> . 2018. |
| 6. | Khelkovskaya-Sergeeva AN, Antelava OA, Olyunin YA, Tarasova GM, Lopatina NE, Palshina SE, et al. Rituximab in patients with idiopathic inflammatory myopathies associated with interstitial lung disease. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> . 2016. |
| 7. | Levine TD. Rituximab in the treatment of dermatomyositis: an open-label pilot study. <i>Arthritis Rheum</i> . 2005. |
| 8. | Egeli BH, Ergun S, Cetin A, Gursay YK, Ugurlu S. Rituximab as a glucocorticoid-sparing agent in idiopathic inflammatory myopathies: a retrospective single-center cohort study. <i>Clin Rheumatol</i> . 2022. |
| 9. | García Hernández FJ, Chinchilla Palomares E, Castillo Palma MJ, González Pulido C, Ocaña Medina C, Sánchez Román J. [Evaluation of the effectiveness of treatment with rituximab associated to cyclophosphamide in patients with resistant idiopathic inflammatory myopathy]. <i>Med Clin (Barc)</i> . 2010. |
| Intervenção | |
| 10. | Taborda L, Azevedo PC, Isenberg D. Retrospective analysis of the outcome of patients with polymyositis and dermatomyositis. <i>Rheumatology (United Kingdom)</i> . 2013. |
| Sem desfecho de interesse | |
| 11. | Aggarwal R, Loganathan P, Koontz D, Qi Z, Reed AM, Oddis CV. Cutaneous improvement in refractory adult and juvenile dermatomyositis after treatment with rituximab. <i>Rheumatology (Oxford, England)</i> . 2017 |

Análise e apresentação dos resultados

Resumo das evidências:

O único ECR incluído nesta síntese foi o estudo publicado por Oddis (2013)¹⁷, que comparou o tratamento com rituximabe *versus* placebo em 195 pacientes refratários, com pelo menos 5 anos de idade, diagnosticados com dermatomiosite (DM), polimiosite (PM) ou DM juvenil. Esse ECR, denominado “*Rituximab in Myositis*” - RIM (NCT00106184), utilizou um delineamento de primeira fase randomizada e controlada por placebo. Os pacientes foram randomizados para os grupos “rituximabe precoce” – intervenção administrada no início do estudo e paciente passa a receber placebo da semana 8 até a semana 44 – ou “rituximabe tardio” – placebo administrado no início do estudo e paciente passa a receber intervenção da semana 8 até a semana 44. A medida de desfecho na semana 8 foi considerada como desfecho final do ECR controlado por placebo.

Os estudos observacionais incluídos foram: Shahin (2021)¹⁶, Langlois (2016)¹⁵, Mao (2020)¹³ e Langlois (2020)¹⁴. Com exceção de Shahin (2021)¹⁶, um estudo observacional prospectivo, todos os demais foram classificados como coortes retrospectivas quanto ao delineamento de estudo. A dose e o esquema posológico do rituximabe variaram entre os estudos - foram mencionadas infusões de 100 mg¹³, 1g¹⁴⁻¹⁶ e doses conforme a área de superfície corporal^{14,17}. Todos eles utilizaram a ciclofosfamida como comparador, mas não houve consenso em relação à sua dose. Da mesma forma, todos os estudos mencionaram a utilização de pelo menos um medicamento associado à intervenção ou comparador, que variaram entre glicocorticoides, azatioprina, micofenolato, metotrexato, ciclofosfamida, tacrolimo e imunoglobulina venosa.

Três dos cinco estudos incluídos avaliaram o tratamento com rituximabe em pacientes refratários^{13,16,17}. Com exceção dos estudos publicados por Oddis (2013)¹⁷ e Langlois (2020)¹⁴, que incluíram, respectivamente, pacientes com pelo menos 5 anos de idade e pacientes maiores de 18 anos, a maioria dos estudos não estabeleceu critérios de idade para inclusão de pacientes^{13,15,16}. Três estudos incluíram pacientes com miopatias inflamatórias associada à doença

pulmonar intersticial¹³⁻¹⁵. Entre os tipos de miopatias inflamatórias avaliadas, foram citadas especificamente dermatomiosite (DM), polimiosite (PM) e DM juvenis. Apenas os estudos de Langlois (2016)¹⁵ e (Langlois 2020)¹⁴ não descreveram o tipo de miopatia inflamatória avaliada. As características por estudo estão detalhadas no **Quadro J**, incluindo os desfechos avaliados em cada um. Dentre os desfechos selecionados na pergunta de pesquisa, apenas o desfecho de melhora cutânea pela escala CDASI não foi avaliado por nenhum estudo incluído na síntese de evidências.

Quadro J. Características dos estudos que avaliaram o rituximabe no tratamento de miopatias inflamatórias.

| Autor, ano | População | Rituximabe | | Comparador | | Desfechos avaliados |
|------------------------------|---|------------|--|------------|---|--|
| | | N | Dose/esquema posológico | N | Comparador Dose/esquema posológico | |
| Oddis, 2013 ¹⁷ | Pacientes refratários, diagnosticados com DM, PM ou DM juvenil e com pelo menos 5 anos de idade | 93 | Crianças com SAC $\leq 1,5 \text{ m}^2$: 575 mg/m ² Crianças ou adultos com SAC $> 1,5 \text{ m}^2$: de 750 mg/m ² até 1 g por infusão | 102 | Placebo | Melhora clínica de acordo com definição do IMACS |
| Shahin, 2021 ¹⁶ | Pacientes diagnosticados com DM ou PM por meio dos critérios de Bohan e Peter Idade média (anos) \pm DP = 34,9 \pm 14,9 (faixa: 16,0–62,0) | 5 | 3 infusões de 1 g com 6 meses de intervalo | 17 | Ciclofosfamida Primeira etapa Infusões mensais em pulso com dose de 0,5–0,75/m ² por 6 meses consecutivos. Segunda etapa Infusões a cada 3 meses por mais 6 ciclos (18 meses). Infusões precedidas por metilprednisolona IV e esteroides orais (0,5 mg/kg/dia) que foram gradualmente reduzidos. | Eventos adversos |
| Langlois, 2016 ¹⁵ | Pacientes diagnosticados com MI associada a DPI | 15 | 2 infusões iniciais de 1 g nos dias 1 e 15. As infusões de 1g foram repetidas a cada 6 meses (mediana de infusões = 3, IQQ = 1-2) | 28 | Ciclofosfamida Infusões mensais de 6 pulsos com dose de 700mg/m ² sempre seguida por azatioprina ou micofenolato | Eventos adversos Capacidade vital forçada |
| Mao, 2020 ¹³ | Pacientes diagnosticados com DM ou PM associadas a DPI e positivos para o anticorpo anti-MDA5. Diagnóstico estabelecido pelos critérios de EULAR/ACR. Idade mediana (anos) = 51,3 | 11 | Infusão única de 100 mg | 19 | Ciclofosfamida 0,2 g/dia em dias alternados ou 0,4–1,0 g/m ² a cada 2-3 semanas | Eventos adversos |
| Langlois, 2020 ¹⁴ | Pacientes maiores de 18 anos com síndrome SA relacionada a DPI, pelo menos 2 testes consecutivos positivos para o anticorpo anti-ARS e sem tratamento prévio com rituximabe ou ciclofosfamida | 28 | 2 infusões de 1 g nos dias 1 e 15 ou 375 mg/m ² 1 vez por semana durante 4 semanas. Todos os pacientes receberam uma dose de manutenção de 1g a cada 6 meses | 34 | Ciclofosfamida Infusões mensais de 750 mg/m ² em combinação com alta dose de esteroides Mediana de doses infusões mensais = 6 (faixa de 2-12). | Força muscular Eventos adversos Creatina quinase Capacidade vital forçada |

| Autor, ano | População | Rituximabe | | Comparador | | Desfechos avaliados |
|------------|--|------------|---------------------------|------------|------------------------------------|---------------------|
| | | N | Dose/esquema posológico | N | Comparador Dose/esquema posológico | |
| | Idade mediana (anos) = 54, IQQ = 45–63 | | (mediana = 3, IIQ = 2-10) | | | |

DPI: doença pulmonar intersticial; **DM:** dermatomiosite; **DP:** desvio padrão; **IIQ:** intervalo interquartil; **IV:** intravenoso; **PM:** polimiosite; **MI:** miopatias inflamatórias; **SA:** síndrome antissintetase; **SAC:** superfície de área corporal

Avaliação do risco de viés

A avaliação do risco de viés pela ferramenta *Risk of Bias 2* (RoB 2)¹², mostrou que o único ensaio clínico avaliado (Oddis, 2013)¹⁷ foi classificado como alto risco de viés devido às incertezas acerca da randomização e cegamento e aos problemas na aferição do desfecho de interesse, conforme observado no **Quadro K**.

De acordo com a avaliação de risco de viés de estudos observacionais, realizada por meio da ferramenta NOS¹¹, dois dos quatros estudos avaliados foram classificados como baixa qualidade metodológica (“*poor*” - pobre): Shahin (2021)¹⁶ e Langlois (2016)¹⁵. O estudo Langlois (2016)¹⁵ recebeu apenas três estrelas, uma em cada domínio, e foi classificado como baixa qualidade da evidência. Shahin (2021)¹⁶ recebeu um total de sete estrelas, mas, por não ter pontuado no domínio comparabilidade, foi classificado como “pobre”. Os estudos Mao (2020)¹³ e Langlois (2020)¹⁴ receberam um ponto em cada uma das perguntas, com um total de 8 estrelas, sendo classificados como boa qualidade da evidência (*good*). Os resultados são apresentados no **Quadro L**.

Quadro K. Avaliação do risco de viés do estudo clínico randomizado incluído nesta síntese de evidências segundo a ferramenta RoB 2.0 – desfecho melhora clínica (rituximabe vs. Placebo)

| Estudo | Viés proveniente do processo de randomização | Viés devido a desvios da intervenção pretendida | Viés devido a dados faltantes sobre o desfecho | Viés na aferição do desfecho | Viés na seleção do resultado a ser relatado | Risco de viés geral |
|---------------------|--|---|--|-----------------------------------|---|---------------------|
| Oddis, et al (2013) | Algumas Preocupações ^a | Algumas preocupações ^b | Baixo | Algumas preocupações ^b | Baixo | Alto risco |

Legenda: *a.* Sem detalhes sobre o processo de randomização e/ou sigilo de alocação; *b.* Sem detalhes sobre o cegamento das partes envolvidas no estudo; *c.* Há possibilidade de quebra de cegamento de participantes e do avaliador do desfecho; a avaliação do desfecho pode ser influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida

Quadro L. Avaliação do risco de viés de estudos observacionais incluídos nesta síntese de evidências segundo a ferramenta NOS – Rituximabe no tratamento de miopatias inflamatórias.

| Estudos | SELEÇÃO | | | | COMPARABILIDADE | DESFECHO | | | TOTAL |
|----------------|--|--|---|--|--|----------------------------|---|----------------------------------|-------------------------------|
| | Representatividade do grupo exposto ★ | Representatividade do grupo não exposto ★ | Determinação da exposição ou intervenção ★ | Demonstração de que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo ★ | Comparabilidade das coortes com base no desenho do estudo ou análise ★★ | Avaliação do desfecho ★ | Tempo de acompanhamento necessário para a ocorrência do desfecho ★ | Adequação do acompanhamento ★ | |
| Shahin, 2021 | ★ | ★ | ★ | ★ | Não pontua ^a | ★ | ★ | ★ | 7 estrelas Baixa qualidade |
| Langlois, 2016 | Não pontua ^b | Não pontua ^b | ★ | ★ | Não pontua ^a | Não pontua ^c | ★ | Não pontua ^d | 3 estrelas Baixa qualidade |
| Mao, 2020 | ★ | ★ | ★ | ★ | ★ | ★ | ★ | ★ | 8 estrelas Alta qualidade |
| Langlois, 2020 | ★ | ★ | ★ | ★ | ★ | ★ | ★ | ★ | 8 estrelas Alta qualidade |

a. Não foram relatados métodos para balanceamento de fatores de confusão; **b.** População não representativa em relação à priorizada na síntese de evidências; **c.** Não apresenta dados de desfecho; **d.** Não apresenta informações sobre perda de acompanhamento.

Boa qualidade: 3 ou 4 estrelas no domínio de seleção **E** 1 ou 2 estrelas no domínio de comparabilidade **E** 2 ou 3 estrelas no domínio de desfecho;

Qualidade razoável: 2 estrelas no domínio de seleção **E** 1 ou 2 estrelas no domínio de comparabilidade **E** 2 ou 3 estrelas no domínio de desfecho;

Baixa qualidade: 0 ou 1 estrela no domínio de seleção **OU** 0 estrelas no domínio de comparabilidade **OU** 0 ou 1 estrelas no domínio de desfecho.

Força muscular

Resultados sobre força muscular por meio da escala MMT foram apresentados apenas pelo estudo de Langlois (2020)¹⁴, que utilizou a versão MMT-8 da ferramenta, avaliando oito grupos musculares em uma escala de 0 a 10 e com escore total variando de 0 a 80 – sendo 0, o pior escore e 80, o melhor escore. Para o relato de melhora da força muscular, foi considerada redução do escore mediano no mês 6 em comparação ao valor basal para os grupos de rituximabe e ciclofosfamida. A análise dos resultados do estudo demonstra um aumento no escore semelhante em ambos os braços de estudo. Ambos os grupos apresentaram um aumento significativo da força muscular em 6 meses em relação aos valores basais. Os resultados de força muscular para o estudo Langlois (2020)¹⁴ são apresentados no **Quadro M**.

Quadro M. Resultados do estudo Langlois, 2020 para avaliação da força muscular por meio do da escala MMT-8

| Grupos | Basal mediana [IQ] | 6 meses mediana [IQ] |
|-----------------------|----------------------------------|------------------------------------|
| Rituximabe | 78 [59–80] (P=0,43) ^a | 80 [65–80] (P=0,015) ^b |
| Ciclofosfamida | 77 [53–80] (P=0,43) ^a | 80 [72–80] (P= 0,006) ^b |

a. Não há diferença estatística nos valores basais de força muscular entre os grupos rituximabe e ciclofosfamida; **b.** Aumento significativo da força muscular em relação ao valor basal. **IQ:** intervalo interquartil.

Apesar de não estar elencado como uma das medidas de desfecho considerada nesta síntese, o estudo Shahin (2020)¹⁶ descreveu resultados de força muscular por meio da escala validada *Medical Research Council Sum Score* (MRC-SS), que avalia 6 grupos musculares em uma escala de 0 a 5, com escore total de 60 – sendo 60, o melhor escore. Os resultados desse estudo demonstram uma alteração média significativa do escore da escala MRC-SS tanto no grupo tratado do rituximabe (média basal: 29,6 ± 5,1; média após 18 meses: 53,5 ± 9,3; p<0,0001; n=5) quanto no da ciclofosfamida (média basal: 29,6 ± 5,1; média após 18 meses: 53,5 ± 9,3; p<0,0001; n=17).

Melhora clínica

O desfecho de melhora clínica de acordo com a definição do IMACS foi relatado apenas pelo ECR Oddis (2013)¹⁷. Para isso, o estudo avaliou o conjunto básico de medidas do IMACS definido pelos exames de: força muscular - MMT; função física - *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) para adultos ou *Childhood Health Assessment Questionnaire* (CHAQ) para crianças; atividade global da doença avaliada pelo médico - escala visual analógica (EVA); atividade global da doença avaliada pelo paciente - EVA; enzima muscular - concentração sérica de creatina quinase. O resultado de melhora clínica foi relatado como a proporção de pacientes que obteve melhora igual ou superior a 20% em pelo menos 3 testes do conjunto básico de medidas e que não apresentaram piora igual ou superior a 25% em mais do que 2 testes na semana 8 de tratamento. Segundo o estudo, 15% dos pacientes do grupo rituximabe alcançaram o limiar de melhora, enquanto 20,6% dos pacientes do grupo placebo atingiram esse resultado. Não houve diferença estatística entre os grupos.

Capacidade vital forçada

O desfecho de melhora pulmonar medida por meio da capacidade vital forçada foi relatado por dois estudos: Langlois (2020)¹⁴ e Langlois (2016)¹⁵. Ambos os estudos incluíram pacientes diagnosticados com miopatias inflamatórias associada a doença pulmonar intersticial e permitiram o uso de outros medicamentos em ambos os grupos avaliados. A alteração na taxa de capacidade vital forçada foi relatada por meio de mediana e intervalo interquartil nos dois estudos. A diferença em pontos percentuais entre o valor medido em 2 anos e o valor basal para capacidade vital forçada mostra um aumento da CVF tanto no grupo ciclofosfamida quanto no grupo que recebeu o rituximabe nos dois estudos (**Quadro N**). Ressalta-se que há a possibilidade de haver sobreposição dos pacientes estudados nos dois estudos descritos.

Quadro N. Resultados dos estudos que avaliaram melhor pulmonar por meio da alteração da capacidade vital forçada em 2 anos

| Estudo | Grupos (número de participantes) | Basal mediana [IQ] | 2 anos mediana | Diferença em pontos percentuais |
|------------------------------------|----------------------------------|--------------------|-----------------------------|---------------------------------|
| <i>Langlois, 2020¹⁴</i> | Ciclofosfamida (n=34) | 53% [43–64] | 80% (P=0,15) ^a | +27% |
| | Rituximabe (n=28) | 64% [54–91] | 90% (P=0,0008) ^b | +26% |
| <i>Langlois, 2016¹⁵</i> | Ciclofosfamida (n=28) | 55% [29–113] | 93% | +38% (p=0,02) ^b |
| | Rituximabe (n=15) | 71% [45–96] | 102% | +31% (p=0,002) ^b |

a. Alteração não significativa da capacidade vital forçada em relação ao valor basal; b. Alteração significativa da capacidade vital forçada em relação ao valor basal. IQ: intervalo interquartil.

Creatina quinase

O desfecho da alteração da concentração de creatina quinase foi apresentado por dois estudos: Langlois (2020)¹⁴ e Shahin (2021)¹⁶. Os resultados apresentados por Langlois (2020)¹⁴ demonstram diferença na concentração de creatina quinase no mês 6 em relação ao basal com diminuição em ambos os braços do estudo. Os resultados são apresentados no **Quadro O**.

Quadro O. Resultados do estudo Langlois (2020) para concentração de creatina quinase (IU/L)

| Grupos (n) | Basal Mediana [IQ] | 6 meses Mediana [IQ] |
|-----------------------|--------------------|------------------------------|
| Rituximabe (n=28) | 735 [210–1491] | 128 [33–5686] (P = 0,01) |
| Ciclofosfamida (n=34) | 766 [340–2032] | 100 [24 - 1860] (P < 0,0001) |

IQ: intervalo interquartil.

O estudo conduzido por Shahin (2021)¹⁶ apresenta os resultados de acompanhamento para creatina quinase em três intervalos diferentes: V0 (basal), V1 (após término da ciclofosfamida) e V2 (18 meses). A concentração de creatina quinase diminuiu consideravelmente após 18 meses de acompanhamento no grupo ciclofosfamida. No grupo rituximabe, a concentração sérica da creatina quinase aumentou, sem apresentar diferença estatisticamente

significante na comparação com o valor basal. Os resultados para o valor basal e após 18 meses são apresentados no **Quadro P**.

Langlois (2020)¹⁴ e Shahin (2021)¹⁶ apresentaram tempos de acompanhamento diferentes para o desfecho de interesse (Langlois, 2020 = 6 meses e Shahin, 2021 = 18 meses) e populações com características diversas, impossibilitando a comparação direta entre os resultados apresentados.

Quadro P. Resultados do estudo Shahin (2020) para concentração de creatina quinase (IU/L)

| Grupos (n) | Basal Média (DP) | 18 meses Média (DP) |
|-----------------------|--------------------|---------------------|
| Rituximabe (n=5) | 2.360 (896,1) | 2.910,3 (3.761,9) |
| Ciclofosfamida (n=17) | 4.788,7 (12.222,4) | 105,6 (95,6) |

DP: desvio padrão

Eventos adversos

Langlois 2016¹⁵ relatou que nove de 28 pacientes (32%) apresentaram eventos adversos graves no grupo da ciclofosfamida, principalmente relacionados às complicações infecciosas, em comparação com um de 15 pacientes do grupo do rituximabe (7%), com $p=0,07$. Langlois 2020¹⁴ relatou os eventos adversos relacionados a infecções e não encontrou diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos.

Mortalidade

O único estudo que avaliou mortalidade publicado por Mao (2020)¹³. Embora tenha demonstrado uma tendência de redução da mortalidade no grupo que recebeu rituximabe com ou sem ciclofosfamida, em comparação com aqueles que receberam apenas rituximabe ou apenas ciclofosfamida, não foi observada diferença estatística na análise de Kaplan-Meier ($P = 0,26$).

Considerações gerais:

Os resultados obtidos são pouco conclusivos em relação ao uso do rituximabe nas miopatias inflamatórias.

Foi encontrado apenas um estudo clínico, que fez a avaliação do rituximabe *versus* placebo e, nele, foi demonstrado não haver diferença entre os dois grupos de tratamento no que diz respeito à melhora clínica. Esse desfecho foi considerado como tendo certeza geral de evidência *muito baixa*.

Para a avaliação dos desfechos força muscular, capacidade vital forçada, creatina quinase e eventos adversos, foram encontrados estudos observacionais comparando o tratamento com rituximabe e com ciclofosfamida. A força muscular foi avaliada utilizando a escala MMT-8 em

apenas um estudo. Com certeza de evidência considerada como baixa, foi demonstrada melhora nos dois grupos de tratamento após 6 meses. Sobre a função pulmonar, dois estudos indicaram melhora na CVF após dois anos de tratamento tanto no grupo que utilizou o rituximabe quanto o que utilizou a ciclofosfamida, com certeza da evidência considerada como muito baixa. Os resultados sobre a concentração de creatina quinase são inconclusivos. Em um estudo, foi relatado redução do nível da enzima em 6 meses nos dois grupos de tratamento e outro estudo apontou a redução do nível da enzima em 18 meses no tratamento com ciclofosfamida e aumento da enzima no tratamento com o rituximabe. Esses resultados são baseados, no entanto, em estudos com alto risco de viés e número pequeno de participantes (certeza da evidência muito baixa).

Sobre a segurança, os principais eventos adversos sérios descritos nos estudos eram relacionados à recidiva de doença pulmonar intersticial e à taxa de infecções. Não foram encontradas diferenças na incidência de eventos adversos entre os grupos tratados com rituximabe e com a ciclofosfamida e a certeza de evidência foi considerada muito baixa, principalmente, pelo tamanho amostral pequeno e alto risco de viés dos estudos.

Perfil de evidências:

Na avaliação da certeza das evidências usando a ferramenta GRADE¹ foram incluídos os resultados com período de acompanhamento a partir de 8 semanas, 6 meses e 2 anos de tratamento para os desfechos primários. As avaliações estão apresentadas de forma descritiva nos **Quadros Q e R** e de forma dicotômica no **Quadro S**, conforme o comparador. A certeza geral da evidência foi *muito baixa* para a comparação com placebo para o desfecho de melhora clínica. O mesmo padrão foi observado na avaliação do rituximabe *versus* ciclofosfamida para os demais desfechos de interesse.

Quadro Q. Avaliação da qualidade da evidência na forma narrativa para os desfechos primários comparando rituximabe e ciclofosfamida.

| Avaliação da certeza das evidências | | | | | | | Sumário de Resultados | |
|---|--------------------|----------------|------------------------|--------------------|--------------------|----------------------------|---|-------------------|
| Estudos (participantes) | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Viés de publicação | Certeza geral de evidência | Impacto | Importância |
| Força muscular (seguimento: 6 meses; avaliado com: MMT) | | | | | | | | |
| 1 estudo de coorte Langlois (2020) ¹⁴ : Grupo rituximabe (n=28) Grupo ciclofosfamida (n=34). | Não grave | Não grave | Não grave ^a | Grave ^b | Nenhum | ⊕⊕○○ BAIXA | Os resultados apresentados por Langlois (2020) indicam alteração da pontuação na escala MMT tanto para o grupo tratado com rituximabe quanto para o grupo tratado com ciclofosfamida | CRÍTICO |
| Creatina quinase (seguimento: 6 meses) | | | | | | | | |
| 1 estudo de coorte Langlois (2020) ¹⁴ : Grupo rituximabe (n=28) Grupo ciclofosfamida (n=34). | Não grave | Não grave | Não grave ^a | Grave ^b | Nenhum | ⊕⊕○○ BAIXA | Os resultados apresentados por Langlois (2020) indicam diferença significativa da enzima creatina quinase em relação ao valor basal e após 6 meses para os dois grupos de tratamento | IMPORTANTE |
| Creatina quinase (seguimento: 18 meses) | | | | | | | | |
| 1 estudo de coorte Shahin (2020) ¹⁶ : Grupo rituximabe (n=5) Grupo ciclofosfamida (n=17). | Grave | Não grave | Não grave ^a | Grave ^b | Nenhum | ⊕○○○ MUITO BAIXA | Os resultados apresentados por Shahin (2020) indicam redução do nível da enzima creatina quinase no grupo ciclofosfamida e aumento no grupo rituximabe após 18 meses | IMPORTANTE |
| Capacidade vital forçada (seguimento: 2 anos) | | | | | | | | |
| 2 estudos de coorte Langlois (2016) ¹⁵ : Grupo rituximabe (n=15) Grupo ciclofosfamida (n=28). Langlois (2020): Grupo rituximabe (n=28) Grupo ciclofosfamida (n=34). | Grave ^c | Não grave | Não grave ^a | Grave ^b | Nenhum | ⊕○○○ MUITO BAIXA | Os resultados apresentados por Langlois (2016) e Langlois (2020) indicam melhora da CVF para ambos os grupos de tratamento após 2 anos de acompanhamento em comparação com a linha de base. | IMPORTANTE |

a. População incluída difere da população avaliada na síntese; foram utilizadas cointervenções; **b.** Tamanho amostral pequeno; **c.** São estudos observacionais, um deles apresentou alto risco de viés devido a problemas na seleção dos participantes, comparabilidade e avaliação dos desfechos.

Quadro R. Avaliação da qualidade da evidência para o desfecho melhora clínica comparando rituximabe e placebo.

| Avaliação da certeza das evidências | | | | | | | Sumário de Resultados | |
|---|--------------------------|----------------|--------------------|--------------------|--------------------|----------------------------|---|----------------|
| Estudos (participantes) | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Viés de publicação | Certeza geral de evidência | Impacto | Importância |
| Melhora clínica (seguimento: 8 semanas; avaliado com: DOI) | | | | | | | | |
| 1 ECR Oddis (2013) ¹⁷ : Grupo rituximabe (n=93) Grupo placebo (n=102). | Muito grave ^a | Não grave | Não grave | Grave ^b | Nenhum | ⊕○○○ MUITO BAIXA | Os resultados de melhora avaliada apresentados por Oddis (2013) demonstraram melhora de 20,6% para o grupo placebo em comparação com 15% do grupo rituximabe, não houve diferença estatística entre os grupos. O estudo apresentou alto risco de viés e imprecisão grave devido ao pequeno número de participantes. | CRÍTICO |

a. O estudo apresenta alto risco de viés. As características basais dos participantes estão desequilibradas, além disso não há informação suficiente para avaliar o cegamento e os dados; **b.** Tamanho amostral pequeno.

Quadro S. Avaliação da qualidade da evidência para os desfechos primários comparando rituximabe e ciclofosfamida.

| Avaliação da certeza das evidências | | | | | | | Nº de pacientes | | Efeito | | Importância |
|---|------------------------|--------------------|------------------------|--------------------|--------------------|----------------------------|------------------|----------------|-----------------------------|---|-------------|
| Estudos (participantes) | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Viés de publicação | Certeza geral de evidência | Rituximabe | Ciclofosfamida | Relativo (95% CI) | Absoluto (95% CI) | |
| Eventos adversos (total) | | | | | | | | | | | |
| 2 estudos de coorte Langlois (2016) ¹⁵ ; Grupo rituximabe (n=15); Grupo ciclofosfamida (n=28). Langlois (2020) ¹⁴ ; Grupo rituximabe (n=28); Grupo ciclofosfamida (n=34). | Grave ^a | Grave ^b | Não Grave ^c | Grave ^d | Nenhum | ⊕○○○ Muito baixa | 13/43 (30.2%) | 27/62 (43.5%) | RR 0.55 (0.15 para 2.02) | 196 menos por 1.000 (de 370 menos para 444 mais) | IMPORTANTE |
| Mortalidade | | | | | | | | | | | |
| Mao (2020) ¹³ | Não Grave ^a | Grave ^b | Não grave ^c | Grave ^d | Nenhum | ⊕○○○ Muito baixa | 44 | 70 | HR (p=0,26) | - | IMPORTANTE |

a. São estudos observacionais, um deles apresentou alto risco de viés devido a problemas na seleção dos participantes, comparabilidade e avaliação dos desfechos; **b.** Apesar de haver sobreposição dos intervalos de confiança, o I^2 é igual a 50% e o intervalo de confiança passa pela linha de nulidade; **c.** População incluída difere da população avaliada na síntese; foram utilizadas co-intervenções; **d.** Tamanho amostral pequeno; **e.** Estudos diferem entre si em relação à população e dose do comparador, foram utilizadas co-intervenções.

QUESTÃO 2: O MICOFENOLATO É SEGURO E EFICAZ PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES COM MIOPATIAS INFLAMATÓRIAS EM COMPARAÇÃO À OUTRAS TECNOLOGIAS DISPONÍVEIS NO SUS OU AO PLACEBO?

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

População: Pacientes com miopatias inflamatórias

Intervenção: Micofenolato de mofetil

Comparador: Medicamentos preconizados no PCDT (azatioprina, metotrexato, ciclosporina, ciclofosfamida, imunoglobulina humana) ou placebo

Desfechos: Força muscular medida pelo Manual Muscular Test (MMT) ou pelo Disease activity score – Muscle (DAS-M); melhora clínica de acordo com definição do International Myositis Assessment & Clinical Studies Group (IMACS) ou Childhood Myositis Activity Score (CMAS); melhora cutânea medida pela escala Cutaneous Dermatomyositis Disease Area and Severity Index (CDASI) ou pelo Disease activity score – Skin (DAS-S); incidência de eventos adversos ao medicamento; melhora pulmonar por alterações na capacidade vital forçada (CVF) e dispneia.

Tipo de estudo: Estudo clínico randomizado (ECR) ou estudo observacional com e sem comparadores.

Métodos e resultados da busca

Com base na pergunta PICO definida, foi realizada uma busca nas bases de dados: MEDLINE (via Pubmed); EMBASE e Cochrane Library. Não foram utilizadas restrições de data, idioma ou status da publicação (resumo ou texto completo). Todas as buscas foram conduzidas em 04 de agosto de 2022. O **Quadro T** detalha as estratégias de busca utilizadas para identificar as evidências para essa síntese, bem como o número de publicações encontradas em cada uma das bases.

Quadro T. Estratégias de busca, de acordo com a base de dados, para identificação de estudos clínicos sobre o uso do micofenolato

| Bases de dados | Estratégia de busca | Número de resultados encontrados |
|----------------------------|---|----------------------------------|
| MEDLINE (via Pubmed) | ("Myositis"[Mesh] OR (Myositides) OR (Myopathy, Inflammatory) OR (Muscle Diseases, Inflammatory) OR (Inflammatory Muscle Diseases) OR (Inflammatory Muscle Disease) OR (Muscle Disease, Inflammatory) OR (Inflammatory Myopathy) OR (Inflammatory Myopathies) OR (Myopathies, Inflammatory) OR (Myositis, Proliferative) OR (Myositides, Proliferative) OR (Proliferative Myositides) OR (Proliferative Myositis) OR (Myositis, Infectious) OR (Infectious Myositides) OR (Myositides, Infectious) OR (Infectious | 240 |

| Bases de dados | Estratégia de busca | Número de resultados encontrados |
|-------------------------|---|----------------------------------|
| | Myositis) OR (Idiopathic Inflammatory Myopathies) OR (Myopathy, Idiopathic Inflammatory) OR (Inflammatory Myopathy, Idiopathic) OR (Idiopathic Inflammatory Myopathy) OR (Idiopathic Inflammatory Myositis) OR (Inflammatory Myopathies, Idiopathic) OR (Myopathies, Idiopathic Inflammatory) OR (Myositis, Focal) OR (Focal Myositides) OR (Focal Myositis) OR (Myositides, Focal) OR "Polymyositis"[Mesh] OR (Polymyositides) OR (Myositis, Multiple) OR (Multiple Myositis) OR (Myositides, Multiple) OR (Polymyositis, Idiopathic) OR (Idiopathic Polymyositides) OR (Idiopathic Polymyositis) OR (Polymyositides, Idiopathic) OR (Polymyositis Ossificans) OR (Ossificans, Polymyositis) OR "Dermatomyositis"[Mesh] OR (Dermatopolymyositis) OR (Polymyositis-Dermatomyositis) OR (Polymyositis Dermatomyositis) OR (Dermatomyositis, Adult Type) OR (Adult Type Dermatomyositis) OR (Dermatomyositis, Childhood Type) OR (Childhood Type Dermatomyositis) OR (Juvenile Dermatomyositis) OR (Dermatomyositis, Juvenile) OR (Juvenile Myositis) OR (Myositis, Juvenile)) AND ("Mycophenolic Acid"[Mesh] OR (Mycophenolate Mofetil) OR (Mofetil, Mycophenolate) OR (Mycophenolic Acid Morpholinoethyl Ester) OR (Cellcept) OR (Mycophenolate Sodium) OR (Sodium Mycophenolate) OR (Mycophenolate, Sodium) OR (Myfortic) OR (Mycophenolate Mofetil Hydrochloride) OR (Mofetil Hydrochloride, Mycophenolate) OR (RS 61443) OR (RS-61443) OR (RS61443)) | |
| EMBASE | ('myositis'/exp OR (allergic AND myositis) OR (idiopathic AND inflammatory AND myopathy) OR (inflammatory AND myopathy) OR (muscle AND infection) OR (muscle AND inflammation) OR (myopathy, AND inflammatory) OR (myositis, AND allergic) OR neuromyositis) AND 'mycophenolate mofetil'/exp AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) | 932 |
| Cochrane Library | #1 MeSH descriptor: [Myositis] explode all trees #2 Infectious Myositides OR Myositis, Infectious OR Infectious Myositis OR Myositides, Infectious OR Inflammatory Myopathies OR Muscle Diseases, Inflammatory OR Muscle Disease, Inflammatory OR Myopathy, Inflammatory OR Myopathies, Inflammatory OR Inflammatory Myopathy OR Myositides OR Inflammatory Muscle Diseases Inflammatory Muscle Disease OR Proliferative Myositides OR Proliferative Myositis OR Myositides, Proliferative OR Myositis, Proliferative OR Inflammatory Myopathy, Idiopathic OR Inflammatory Myopathies, Idiopathic OR Idiopathic Inflammatory Myopathy OR Myopathies, Idiopathic Inflammatory OR Myopathy, Idiopathic Inflammatory OR Idiopathic Inflammatory Myopathies OR Idiopathic Inflammatory Myositis OR Myositides, Focal OR Focal Myositides OR Focal Myositis OR Myositis, Focal #3 MeSH descriptor: [Dermatomyositis] explode all trees #4 Myositides, Multiple OR Multiple Myositis OR Polymyositides OR Myositis, Multiple OR Polymyositides, Idiopathic OR Idiopathic Polymyositis OR Polymyositis, Idiopathic OR Idiopathic Polymyositides OR Polymyositis Ossificans OR Ossificans, Polymyositis #5 MeSH descriptor: [Polymyositis] explode all trees #6 Polymyositis-Dermatomyositis OR Dermatopolymyositis OR Polymyositis Dermatomyositis OR Childhood Type Dermatomyositis | 4 |

| Bases de dados | Estratégia de busca | Número de resultados encontrados |
|----------------|---|----------------------------------|
| | OR Juvenile Myositis OR Myositis, Juvenile OR Dermatomyositis, Childhood Type OR Dermatomyositis, Juvenile OR Juvenile Dermatomyositis OR Dermatomyositis, Adult Type OR Adult Type Dermatomyositis #7 MeSH descriptor: [Mycophenolic Acid] explode all trees #8 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 #9 #8 AND #7 | |
| Total | | 1.176 |

A elegibilidade dos estudos foi realizada em duas etapas por dois revisores independentes. A primeira etapa consistiu na avaliação de título e resumo de cada estudo, utilizando a plataforma Rayyan QCRI®¹⁰. Na segunda etapa, realizou-se a leitura de texto completo, também por dois revisores independentes, mantendo-se ECR e estudos observacionais que avaliassem o medicamento para a indicação analisada. As divergências foram resolvidas por meio de consenso entre os revisores ou com o auxílio de um terceiro pesquisador.

Foram considerados como critérios de elegibilidade:

(a) Tipos de participantes:

Pacientes com qualquer miopatia inflamatória, refratários ou não a outras terapias.

(b) Tipo de intervenção:

Micofenolato de mofetila em qualquer dose de tratamento

(c) Tipos de estudos:

ECR controlado por placebos ou comparando o micofenolato com um dos medicamentos preconizados no PCDT, estudos observacionais que comparam o micofenolato com um dos medicamentos preconizados no PCDT e estudos de observacionais do tipo antes e depois;

(d) Desfechos:

Primários – força muscular (MMT), melhora clínica (DOI IMACS), melhora cutânea (CDASI), dispneia; Secundários – CPK, CVF

(e) Idioma:

Inglês, espanhol ou português

Não foram aplicados quaisquer recortes para casos refratários ou para terapias prévias ao tratamento. Relatos e série de casos foram excluídos. Da mesma forma, estudos que utilizaram outras tecnologias diferentes daquelas preconizadas no PCDT como comparador também foram excluídos.

Para análise de dados, foram realizadas meta-análises quando os estudos primários forneceram resultados suficientes que permitissem o agrupamento. Quando necessário, foi realizada conversão de medidas para possibilitar a associação de dados. Independentemente da sua natureza, os dados foram agrupados por meio de um modelo de efeitos aleatórios com

intervalo de confiança (IC) de 95%. A análise foi realizada utilizando o pacote estatístico *RevMan* versão 5.4.1 – *Cochrane Collaboration*. Quando não foi possível agrupar os resultados ou realizar meta-análises, os resultados dos estudos primários foram relatados por meio de uma descrição narrativa do desfecho. Foi realizada avaliação do risco de viés utilizando a ferramenta NOS¹¹ para estudos observacionais e o instrumento validado da Colaboração *Cochrane* (RoB 2.0)¹² para ECR. Para a avaliação do grau de certeza do conjunto final das evidências foi aplicado o método GRADE¹.

Resultados da busca

Por meio das estratégias de buscas definidas (**Quadro T**) foram identificadas 1.176 publicações. Após o processo de exclusão das duplicatas (n=28) e de elegibilidade por título e resumo, 31 referências foram selecionadas para a avaliação por texto completo. Foram identificados seis estudos observacionais que atendiam integralmente aos critérios de inclusão¹⁸⁻²³. A **Figura C** resume os resultados do processo de elegibilidade.

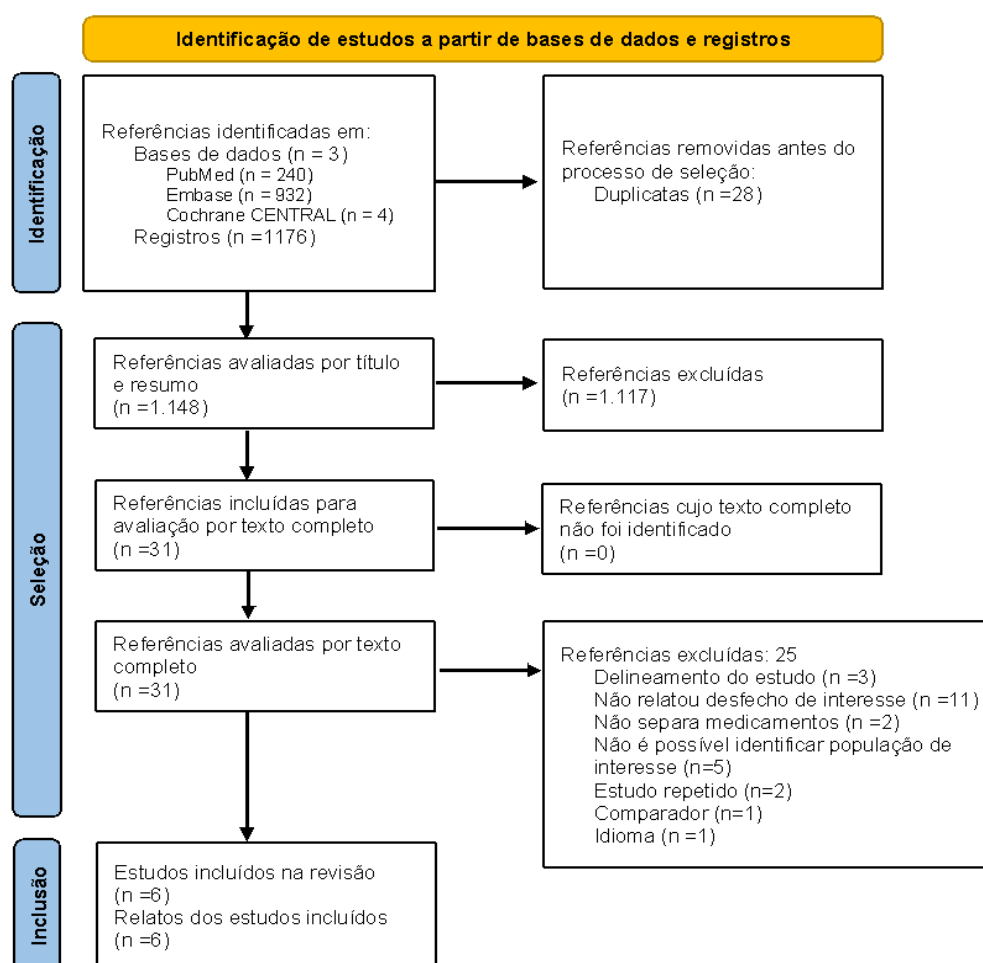


Figura C. Fluxograma com resultados da busca e seleção dos estudos incluídos sobre o uso do Micofenolato no tratamento de miopatias inflamatórias

Fonte: Autoria própria com base na publicação de Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>.

Foram excluídos estudos que apresentavam resultados agrupados por intervenção ou população com outras condições de saúde relacionadas que não fossem miopatias inflamatórias (n=5), sem os desfechos de interesse (n=13), com delineamento não elegível (n=3), outro idioma (n=1), utilização de outros comparadores (n=1) e resultados duplicados em publicações diferentes (n=2) (**Quadro U**).

Quadro U. Lista de referências excluídas após leitura do texto completo, de acordo com a razão de exclusão - Micofenolato no tratamento de miopatias inflamatórias

| |
|--|
| <i>Delineamento do estudo – carta ao editor</i> |
| 1.López de la Osa A, Sanher Tapia C, Arias García M, Terrance de Juan I. Síndrome antisintetasa con buena respuesta a micofenolato mofetilo. <i>Rev Clínica Española</i> . 2007. |
| 2.Martínez-García EA, Lujano-Benítez A V., García-De La Torre I, Vázquez-Del Mercado M. Good response to mycophenolate mofetil on treatment of interstitial lung disease in polymyositis associated with antisynthetase syndrome positive for anti-EJ and anti-Ro52 antibodies. <i>Clin Rheumatol</i> . 2020. |
| <i>Delineamento do estudo – relato de caso</i> |
| 3.Tsuchiya H, Tsuno H, Inoue M, Takahashi Y, Yamashita H, Kaneko H, et al. Mycophenolate mofetil therapy for rapidly progressive interstitial lung disease in a patient with clinically amyopathic dermatomyositis. <i>Mod Rheumatol</i> . 2014. |
| <i>Idioma</i> |
| 4. Danieli MG, Spalletta C, Moretti R, Calabrese V, Marchetti A, Gabrielli A, Logullo F. La terapia immunosoppressiva nelle miositi refrattarie. Nostra esperienza [Immunosuppressant treatment in refractory myositis. Our experience]. <i>Recenti Prog Med</i> . 2009. |
| <i>Sem relato de desfechos de interesse</i> |
| 5.El-Garf K, El-Garf A, Salah S, Marzouk H, Farag Y, Mostafa N. A juvenile dermatomyositis: demographics, characteristics and disease outcome in an Egyptian cohort. <i>Clin Exp Rheumatol</i> . 2022. |
| 6.Edge JC, Outland JD, Dempsey JR, Callen JP. Mycophenolate Mofetil as an Effective Corticosteroid-Sparing Therapy for Recalcitrant Dermatomyositis. <i>Arch Dermatol</i> . 2006. |
| 7.Lin J, Femia A, Patel M, Merola J, Vleugels R A. Systemic treatment for clinically amyopathic dermatomyositis. <i>Arthritis and Rheumatology</i> . 2014. |
| 8. Pallo P A O, Miossi R, De Souza F H C, Shinjo S K. Safety and efficacy of mycophenolate mofetil in idiopathic inflammatory myopathies: A cross-sectional study. <i>Journal of Clinical Rheumatology</i> . 2018. |
| 9. Solimando AG, Crudele L, Leone P, Argentiero A, Guarascio M, Silvestris N, et al. Immune Checkpoint Inhibitor-Related Myositis: From Biology to Bedside. <i>Int J Mol Sci</i> . 2020. |
| 10.Rathore U, Mehta P, Chatterji R, Agarwal V, Gupta L. Prevalent drug-usage practices and retention-rates in adults and children with idiopathic inflammatory myopathies-registry-based analysis from the myocyte cohort. <i>International Journal of Rheumatic Diseases</i> . 2020. |
| 11. Anjani G, Vignesh P, Sudhakar M, Johnson N, Chaudhary H, Jindal A, Suri D. Rawat A, Gupta A, Singh, S. Clinical profile of juvenile dermatomyositis in children with disease onset ≤3 years of age is different compared to those who had disease onset >3 years of age: A 28 years' experience from a tertiary care centre in Northern India. <i>Pediatric Rheumatology</i> . 2021. |
| 12. Kaleda M, Nikishina I, Arsenyeva, S. Single center retrospective study of the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. <i>Pediatric Rheumatology</i> . 2021. |
| 13.Martins P, Dourado E, Melo AT, Samões B, Sousa M, Freitas R, et al. POS0870 CLINICAL CHARACTERIZATION OF PORTUGUESE PATIENTS WITH ANTISYNTHEASE SYNDROME. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2021. |

| |
|---|
| 14.Mehta P, Rathore U, Naveen R, Chatterjee R, Agarwal V, Aggarwal R, et al. Prevalent Drug Usage Practices in Adults and Children With Idiopathic Inflammatory Myopathies. JCR J Clin Rheumatol. 2022. |
| Não relata os desfechos por medicamentos |
| 15.Varnier GC, Consolaro A, Maillard S, Pilkington C, Ravelli A. Comparison of treatments and outcomes of children with juvenile dermatomyositis followed at two European tertiary care referral centers. Rheumatology. 2021. |
| 16.Johnson NE, Arnold WD, Hebert D, Gwathmey K, Dimachkie MM, Barohn RJ, et al. Disease course and therapeutic approach in dermatomyositis: A four-center retrospective study of 100 patients. Neuromuscul Disord. 2015. |
| 17.Patwardhan A, Rennebohm R, Dvorchik I, Spencer CH. Is juvenile dermatomyositis a different disease in children up to three years of age at onset than in children above three years at onset? A retrospective review of 23 years of a single center's experience. Pediatr Rheumatol. 2012. |
| População – não é possível identificar a população de interesse |
| 18. Zhu L, Li S, Gagne L, Jacobs S, Morisset J, Mooney J, Raj R, Chung, L. Rituximab versus mycophenolate mofetil in interstitial lung disease secondary to connective tissue disease. 2018. |
| 19. Ramzy J A, Townsend R, Codella S, Kim J, Karanam A, Gupta R, Zhao H, Criner G J, Narewski E A. Effect of cotreatment with corticosteroids in connective tissue related lung disease (CTD-ILD) patients on mycophenolate mofetil (MMF). American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2019. |
| 20.Wilfong (11) Wilfong E M, Schroeder G, Barnado A, Annappureddy N, Crofford L J, Dudenhofer R B. Myositis and systemic sclerosis spectrum IPAF patients are more likely to respond favorably to immunosuppression. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2020. |
| 21.Balina (7) Balina H, Dsouza K, Lara P A, Luckhardt T, Kulkarni T, Gulati S. Natural History of interstitial lung disease (ILD) and response to treatment regimens in patients with idiopathic inflammatory myopathies (IIM): a single center experience. Chest. 2020. |
| 22. Tang K, Zhang H, Jin H. Clinical Characteristics and Management of Patients With Clinical Amyopathic Dermatomyositis: A Retrospective Study of 64 Patients at a Tertiary Dermatology Department. Front Med. 2021. |
| Resumo de congresso de publicação incluída – sem acréscimo de informação |
| 23. Grinnell M, Keyes E, Diaz D, Vazquez T, Feng R, Werth V. 445 Mycophenolate mofetil and methotrexate in dermatomyositis treatment. J Invest Dermatol. 2021. |
| 24. Wolstencroft (16) Wolstencroft P, Chung L, Li S, Casciola-Rosen L, Fiorentino, D. Factors associated with clinical remission of skin disease in dermatomyositis. Arthritis and Rheumatology. 2017. |
| Comparação com rituximabe |
| 25. Li Y, Baig H, Rojas C, Stowell J, Lesser E, Borkar S, Abril A, Mira-Avendano I. Prospective Analysis of a Cohort of Patients with Interstitial Lung Disease Associated with Connective Tissue Disease and Their Response to Immunosuppression with Mycophenolate Mofetil and Rituximab. Arthritis and Rheumatology. 2020. |

Análise e apresentação dos resultados

Resumo das evidências:

Após uma busca abrangente da literatura científica, foram identificadas seis publicações com resultados de seis estudos observacionais que atendiam integralmente aos critérios de inclusão desta síntese de evidências¹⁸⁻²³. O delineamento dos seis estudos incluídos foi do tipo de coorte, sendo os estudos de Wolstencroft, 2017¹⁹ e Varnier, 2020²³ coortes prospectivas e os demais foram coortes retrospectivas.

Referente à população, quatro dos estudos incluíram pacientes adultos com dermatomiosite²¹, doença pulmonar intersticial¹⁸, dermatomiosite e dermatomiosite amiopática¹⁹ e doença pulmonar intersticial de polimiosite/dermatomiosite resistente a esteroides²⁰. Os outros dois estudos incluíram população pediátrica e adolescentes com dermatomiosite e miopatias

inflamatórias idiopáticas juvenis (JIIM)^{22,23}. Todos os estudos envolvendo a população adulta utilizaram outros medicamentos como comparadores, incluindo metotrexato, azatioprina, ciclofosfamida e imunoglobulina e avaliaram melhora cutânea, função pulmonar e a incidência de eventos adversos. Para a população pediátrica, foram avaliadas a melhora da força muscular e melhora cutânea e nenhum dos dois estudos utilizou outros medicamentos como comparadores. Não foram avaliadas a força muscular nos estudos que envolviam adultos e não foram avaliadas a função pulmonar e eventos adversos nos que envolviam a população pediátrica. As descrições mais detalhadas das características por estudo estão no **Quadro V**, incluindo os desfechos avaliados em cada um.

Quadro V. Características dos estudos que avaliaram o micofenolato no tratamento de miopatias inflamatórias.

| Autor, ano | População | Idade (anos) | Tempo de seguimento | Micofenolato | | Controle | | Desfechos avaliados |
|-------------------------------------|---|---|------------------------------|--------------|------------|----------|--|--------------------------------|
| | | | | N | Dose | N | Medicamento dose | |
| Adultos | | | | | | | | |
| Grinnell, 2021 ²¹ | Dermatomiosite | Média: 62 | Média: 26 meses | 13 | Não relata | 11 | Metotrexato; Não relata | CDASI-A |
| Huapaya, 2019 ¹⁸ | Doença pulmonar intersticial relacionado com dermatomiosite/ polimiosite | Média: 52,5 (DP: 11,6) | 24 meses | 44 | Não relata | 66 | Azatioprina; não relata | CVF (%) Eventos adversos |
| Wolstencroft, 2017 ¹⁹ | Dermatomiosite e dermatomiosite amiopática | Média: 59 (DP:12) | Mediana (IQ): 17,5 (11-28,3) | 27 | 3/g | 29 | Metotrexato, Não relata | CDASI-A |
| | | | | | | 28 | Antimaláricos, Não relata | |
| | | | | | | 18 | Imunoglobulina, Não relata | |
| | | | | | | 8 | Outros medicamentos orais não sistêmicos | |
| Mira-Avendano, 2013 ²⁰ | Doença pulmonar intersticial de polimiosite/ dermatomiosite resistente a esteroides | Média: 56 anos | 36 meses | 9 | 129 mg/dia | 24 | Ciclofosfamida; 129 mg | CVF (%) |
| | | | | | | 13 | Azatioprina; 130mg | |
| Crianças e adolescentes | | | | | | | | |
| Rouster-Stevens, 2010 ²² | Dermatomiosite juvenil | Média: 12,6 (mínimo: 4,2 - máximo : 23,2) | 12 meses | 50 | 20 mg/kg | N A | Não avalia | DAS-M DAS-S |
| Varnier, 2020 ²³ | Miopatias inflamatórias idiopáticas juvenis (JIIM) | Crianças / não relata idade | 12 meses | 29 | Não relata | N A | Não avalia | MMT8 DAS-M DAS-S CMAS |

Legenda: CDASI-A- Cutaneous Dermatomyositis Disease Area and Severity – activity; MMT - Manual Muscle Testing; DAS-M- Disease Activity Score-Muscle; EAV- Escala analógica visual; DAS-S- Disease Activity Score-Skin; CMAS- Childhood Myositis Activity Score; CVF- Capacidade vital forçada; MMRC- Escala modificada de Dispneia Medical Research Council.

Avaliação do risco de viés

Na avaliação do risco de viés dos estudos observacionais, realizada com a utilização de ferramenta validada NOS¹¹, três estudos receberam 6 estrelas e foram considerados como tendo qualidade razoável¹⁸⁻²⁰. Os outros três foram avaliados como de baixa qualidade, principalmente por não controlarem fatores confundidores no estudo, não descreverem a derivação da coorte e não permitirem a avaliação de perdas durante o seguimento²¹⁻²³ (**Quadro W**).

Quadro W. Avaliação do risco de viés de estudos observacionais incluídos nesta síntese de evidências segundo a ferramenta NewCastle-Ottawa Scale (NOS)

| Estudos | SELEÇÃO | | | | COMPARABILIDADE | DESFECHO | | | TOTAL |
|-------------------------------------|--|--|---|--|--|----------------------------|---|----------------------------------|----------------------------------|
| | Representatividade do grupo exposto ★ | Representatividade do grupo não exposto ★ | Determinação da exposição ou intervenção ★ | Demonstração de que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo ★ | Comparabilidade das coortes com base no desenho do estudo ou análise ★★ | Avaliação do desfecho ★ | Tempo de acompanhamento necessário para a ocorrência do desfecho ★ | Adequação do acompanhamento ★ | |
| Grinnell, 2021 ²¹ | ★ | ★ | ★ | ★ | Não pontua ^a | Não pontua ^c | ★ | Não pontua ^d | 5 estrelas Baixa qualidade |
| Varnier, 2020 ²³ | Não pontua ^b | Não pontua ^b | ★ | ★ | Não pontua ^a | ★ | ★ | Não pontua ^d | 4 estrelas Baixa qualidade |
| Huapaya, 2019 ¹⁸ | Não pontua ^b | ★ | ★ | ★ | ★ | ★ | ★ | Não pontua ^d | 6 estrelas Qualidade razoável |
| Wolstencroft, 2017 ¹⁹ | Não pontua ^b | Não pontua ^b | ★ | ★ | ★ | ★ | ★ | ★ | 6 estrelas Qualidade razoável |
| Rouster-Stevens, 2010 ²² | Não pontua ^b | Não pontua ^b | ★ | ★ | ★ | ★ | ★ | Não pontua ^d | 5 estrelas Baixa qualidade |
| Mira-Avendano, 2013 ²⁰ | ★ | ★ | ★ | ★ | Não pontua ^a | ★ | ★ | Não pontua ^d | 6 estrelas Baixa qualidade |

a. Não foram relatados métodos para balanceamento de fatores de confusão; b. População não representativa em relação à priorizada na síntese de evidências; c. Não apresenta dados de desfecho; d. Não apresenta informações sobre perda de acompanhamento.

Classificação:

Boa qualidade: 3 ou 4 estrelas no domínio de seleção E 1 ou 2 estrelas no domínio de comparabilidade E 2 ou 3 estrelas no domínio de desfecho.

Qualidade razoável: 2 estrelas no domínio de seleção E 1 ou 2 estrelas no domínio de comparabilidade E 2 ou 3 estrelas no domínio de desfecho.

Baixa qualidade: 0 ou 1 estrela no domínio de seleção OU 0 estrelas no domínio de comparabilidade OU 0 ou 1 estrelas no domínio de desfecho.

Avaliação cutânea

O desfecho de melhora clínica cutânea utilizando a escala CDASI-A foi avaliado por dois estudos^{19,21}. A meta-análise dos dados não foi realizada, visto que os estudos apresentaram diferentes tempos de seguimento e consideraram a melhora clínica de forma distinta. Os resultados por estudo foram descritos no **Quadro X**.

Grinnel *et al.*, 2021 avaliou como melhora clínica os pacientes que apresentavam melhora de 40% ou mais na pontuação do CDASI-A²¹. Para o grupo do micofenolato, 54% e 77% dos pacientes eram respondentes na avaliação em seis e 26 meses, respectivamente. Para o grupo do metotrexato, 27% e 55% foram respondentes nos mesmos períodos. Wolstencroft *et al.*, 2017 encontrou uma proporção de 50% com remissão clínica, considerando como resposta CDASI-A menor ou igual a 5¹⁹. Os autores fizeram uma avaliação de fatores associados à remissão clínica e encontraram que o tratamento com micofenolato foi associado de forma significativa para alcançar a remissão clínica (**Quadro X**).

Quadro U. Resultados dos estudos incluídos que avaliaram desfechos sobre melhora cutânea - adultos

| Autor, data | Tempo de seguimento | Comparadores | Desfecho avaliado | Resultados |
|--|--|---|---|---|
| CDASI-A (<i>Cutaneous Dermatomyositis Disease Area and Severity – activity</i>) | | | | |
| Grinnell et al., 2021²¹ | Acompanhamento médio: 1ª avaliação: até 6 meses 2ª avaliação: 26 meses | Metotrexato | Proporção de respondentes: Melhora cutânea de 40% ou mais na pontuação CDASI-A | Até 6 meses: MMF: 54% MTX: 27% 26 meses: MMF: 77% MTX: 55% |
| Wolstencroft et al., 2017¹⁹ | 17,5 (11-28,3) meses (mediana e intervalo interquartil) | Antimaláricos Metotrexato Imunoglobulina Sem medicamento | Remissão clínica (CDASI-A menor ou igual a 5) | Remissão clínica em 3 anos: MMF: 50% Antimaláricos: 46% Metotrexato: 36% Imunoglobulina: 29% Sem medicamento: 4% OR 2,54 (IC 95% 0,95-6,76; p=0.06) ^a |

Notas: MTX – metotrexato; MMF – micofenolato de mofetila; NA – não aplicável; RR – risco relativo calculado pelo NATS-Unifesp Diadema (NUD); **a.** valor de OR retirado da publicação – avalia a associação entre usar o micofenolato e remissão clínica.

Para a população pediátrica, o desfecho de melhora clínica cutânea foi avaliado utilizando a escala DAS-S em dois estudos^{22,23}. Também não foi possível realizar a meta-análise dos dados, pois os estudos consideraram a melhora clínica de formas distintas. O estudo de Rouster-Stevens *et al.* (2010)²² avaliou como melhora clínica a redução média no escore DAS-S e demonstrou melhora dos pacientes após 6 e 12 meses. Varnier *et al.* (2020)²³ avaliaram a proporção de pacientes com DAS-S igual a zero e encontrou que, na avaliação inicial, 31% dos pacientes possuíam DAS-S=0 e, após 12 meses, a proporção aumentou para 42,1%, sem diferença estatisticamente significativa na avaliação antes e depois (**Quadro Y**).

Quadro Y. Resultados dos estudos incluídos que avaliaram desfechos sobre melhora cutânea – crianças e adolescentes

| Autor, data | Tempo de seguimento | Comparadores | Desfecho avaliado | Resultados |
|---|---------------------|--------------|------------------------------------|--|
| DAS-S (<i>Disease activity score – Skin</i>) | | | | |
| Rouster-Stevens et al., 2010²² | 6 a 12 meses | NA | Redução média de DAS-S | A redução média de DAS-S foi de $5,24 \pm 0,29$ para $4,20 \pm 0,28$ aos 6 meses ($p=0,003$) e $3,72 \pm 0,29$ aos 12 meses após o início do MMF, ($p=0,001$) Diferença da média (IC95%): 1,52 (1,41; 1,63) |
| Varnier et al., 2020²³ | 12 meses | NA | Proporção de pacientes com DAS-S=0 | DAS-S=0 Basal: 31% Após 12 meses: 42,1% RR ^a (IC95%): 1,33 (0,67, 2,67) |

Legenda: MMF – micofenolato de mofetila; NA – não aplicável; RR^a – risco relativo calculado pelo NATS-Unifesp Diadema (NUD).

Avaliação da força muscular

Os desfechos para a avaliação da força muscular foram encontrados apenas nos estudos que avaliaram a população de crianças e/ou adolescentes^{22,23}. Três instrumentos diferentes foram utilizados nos dois estudos, o MMT, o DAS-M e o CMAS. Nenhum estudo apresentou medicamento comparador, apenas comparação do tipo antes e depois.

O estudo de Varnier et al. (2020)²³ foi o único que avaliou a força muscular por meio da escala MMT. Os autores utilizaram a versão MMT-8 da ferramenta, a qual avalia oito grupos musculares em uma escala de 0 a 10 e com escore total variando de 0 a 80 – sendo 0 o pior escore e 80, o melhor escore. Para esse desfecho, o estudo mostrou aumento da proporção de pacientes com MMT-8=80 de 50% para 83,3% após 12 meses de tratamento com micofenolato.

Os estudos de Rouster-Stevens et al. (2010)²² e de Varnier et al. (2020)²³ utilizaram a escala DAS-M para avaliar a melhora na força muscular. Esta escala avalia a extensão e distribuição da fraqueza muscular, dando uma pontuação de 0 a 20. Para esse desfecho foi considerada redução do escore mediano em comparação com o valor basal dos participantes. Ambos os estudos não definiram um limiar de corte para indicar a melhora na fraqueza muscular. Para o estudo de Rouster-Stevens et al. (2010)²², houve redução estatisticamente significativa do escore após 6 e 12 meses de acompanhamento e para o estudo de Varnier et al. (2020)²³, houve melhora da força muscular de 55,2% para 84,2% pacientes. Os autores, no entanto, não deixam claro o critério utilizado para avaliar a proporção de pacientes com melhora da força muscular (**Quadro Z**).

Por fim, no estudo de Varnier et al. (2020)²³ ainda foi utilizada uma terceira escala para avaliar a força muscular. A escala CMAS é utilizada para avaliar a função física em crianças com doença idiopática juvenil e apresenta uma pontuação calculada pela avaliação de cada uma das 14 manobras descritas na ferramenta, onde a pontuação total máxima possível é 52 (“pontos de força/função muscular”). O estudo mostrou aumento da proporção de pacientes com CMAS=52 de 53,5% para 88,9% após 12 meses de acompanhamento (**Quadro Z**).

Quadro Z. Resultados dos estudos incluídos que avaliaram desfechos sobre força muscular – crianças e adolescentes

| Coortes | Pacientes | Tempo de seguimento | Comparadores | Desfecho avaliado | Resultados |
|--|---|--|--------------|---|--|
| MMT - Manual Muscle Testing | | | | | |
| Varnier et al., 2020²³ | Miopatias inflamatórias idiopáticas juvenis - dermatomiosite juvenil e miosite de sobreposição (n=29) | 12 meses (avaliações em 3, 6, 12 meses e no último acompanhamento clínico) | NA | Proporção de pacientes que atingiram MMT 8 = 80 | MMT 8 = 80 Basal: 50% Após 12 meses: 83% RR (IC95%): 1,71 (1,14; 2,59) |
| DAS-M (Disease activity score – Muscle) | | | | | |
| Rouster-Stevens et al., 2010²² | Dermatomiosite juvenil (n=50) | 6 a 12 meses | NA | Disease Activity Score-Muscle (DAS-M) = media ± DP | DAS-M reduziu de 2,44 ± 0,39 para 1,17 ± 0,28 (p=0,002) após 6 meses de terapia e 1,5 ± 0,28 aos 12 meses após o início do MMF (p= 0,96) |
| Varnier et al., 2020²³ | Miopatias inflamatórias idiopáticas juvenis, dermatomiosite juvenil e miosite de sobreposição (n=29) | 12 meses | NA | Proporção de pacientes que atingiram Disease Activity Score-Muscle (DAS-M) = SC* | <i>Disease Activity Score-Muscle</i> Basal: 55,2% Após 12 meses: 84,2% |
| CMAS -(Childhood Myositis Activity Score) | | | | | |
| Varnier et al., 2020²³ | Miopatias inflamatórias idiopáticas juvenis, dermatomiosite juvenil e miosite de sobreposição (n=29) | 12 meses | NA | Proporção de pacientes que atingiram <i>Childhood Myositis Activity Score</i> (CMAS)=52 | <i>Childhood Myositis Activity Score</i> = 52: Basal: 53,5% Após 12 meses: 88,9% |

Legenda: DP- desvio padrão; NA – não aplicável; SC* - critério de avaliação do desfecho não foi citado pelo autor

Avaliação da função pulmonar

A avaliação da função pulmonar foi feita considerando dois desfechos: CVF e dispneia. A CVF foi avaliada em dois estudos: Mira-Avendano (2013)²⁰ e Huapaya (2019)¹⁸. Ambos incluíram pacientes adultos diagnosticados com miopatias inflamatórias associada a doença pulmonar intersticial e permitiram o uso de outros medicamentos nos grupos avaliados. No primeiro estudo²⁰, houve apenas pequenas melhorias na CVF, sem nenhum resultado estatisticamente significativo na comparação entre grupos que utilizaram outros tratamentos (**Quadro AA**). No segundo estudo¹⁸, é possível observar aumento do CVF para os dois grupos de tratamento, mas a interpretação da comparação entre os dois grupos é prejudicada pelo valor basal do CVF ser superior no grupo do micofenolato em comparação ao da azatioprina e por, ao longo do tempo, o estudo ter perda considerável dos pacientes.

O desfecho da dispneia foi relatado apenas em Mira-Avendano (2013)²⁰ e foi descrito com o número de pacientes que apresentaram mudanças em seus graus de dispneia ao longo dos acompanhamentos. A proporção de pacientes com dispneia Grau 3 e Grau 4 do grupo do micofenolato diminui na avaliação em 6 e 12 meses, mas sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos (**Quadro AA**).

Os estudos que avaliaram a população de crianças e adolescentes não consideraram desfechos relacionados com a função pulmonar.

Quadro AA. Resultados dos estudos incluídos que avaliaram desfechos sobre função pulmonar- adultos

| Coortes | Pacientes | Tempo de seguimento | Comparadores | Desfecho avaliado | Resultados |
|--|--|---------------------|-----------------------------|--------------------|---|
| CVF (%) | | | | | |
| Mira-Avendano et al., 2013²⁰ | Doença pulmonar intersticial-polimiosite ou dermatomiosite resistente a esteroides (n=46) | 6 e 12 meses | Ciclofosfamida, Azatioprina | CVF (%) | <p>CVF (%) – mediana (IQ) basal: Ciclofosfamida: 58% (48%,78%) Azatioprina: 63% (47%,78%), Micofenolato 64% (55%,78%) p=0,76</p> <p>CVF(%) – mediana (IQ) após 6 meses: Ciclofosfamida: 66% (55%,87%) Azatioprina: 59% (53%,80%) Micofenolato: 67% (57%,90%) p=0,61</p> <p>CVF(%) - mediana (IQ) após 12 meses: Ciclofosfamida: 67% (51%,79%) Azatioprina 61% (52%,85%) Micofenolato 64% (52%,81%) p=0,92</p> |
| Huapaya et al., 2019¹⁸ | Doença pulmonar intersticial-autoanticorpos específicos da miosite e autoanticorpos associados à miosite (n=110) | 60 meses | Azatioprina | Mudança na CVF (%) | <p>CVF (%) – média (SD) basal: Azatioprina: 58,4% (19,1); n=57 Micofenolato: 72% (22,2);n=35 p=0,003</p> <p>CVF (%) – média (SD) após 6 meses: Azatioprina: 64,5% (17); n=37 Micofenolato: 74,3% (25,1); n=24</p> <p>CVF (%) – média (SD) após 12 meses: Azatioprina: 63,3% (21,1); n=34 Micofenolato: 71,2% (26); n=22</p> <p>CVF (%) – média (SD) após 24 meses: Azatioprina: 65,5% (16,3); n=24 Micofenolato: 77,9% (23,4); n=16</p> <p>CVF (%) – média (SD) após 36 meses: Azatioprina: 61,4% (15,5); n=19 Micofenolato: 80,6% (22,6); n=13</p> <p>CVF (%) – média (SD) após 48 meses:</p> |

| Coortes | Pacientes | Tempo de seguimento | Comparadores | Desfecho avaliado | Resultados |
|--|---|---------------------|-----------------------------|---|---|
| | | | | | Azatioprina: 58,7% (15,2); n=15 Micofenolato: 82,5% (28,5); n=11 CVF (%) – média (SD) após 60 meses: Azatioprina: 58,2% (16,2); n=9 Micofenolato: 78,8% (20,3); n=5 |
| Dispneia | | | | | |
| Mira-Avendano et al., 2013 ²⁰ | Doença pulmonar intersticial-polimiosite ou dermatomiosite resistente a esteroides (n=46) | 6 e 12 meses | Ciclofosfamida, Azatioprina | Escala modificada de <i>Dispneia Medical Research Council</i> (MMRC) Número de pacientes que obtiveram melhora (diminuição no grau de dispneia). | Dispneia Basal - N pacientes (%): Grau 2: ciclofosfamida 2 (8%); Azatioprina 2 (15%), micofenolato 0 (0%); Grau 3: ciclofosfamida 11 (46%), Azatioprina 3 (23%), micofenolato 7 (78%); Grau 4: ciclofosfamida 11 (46%), Azatioprina 8 (61%), micofenolato 2 (22%) p=0,32 Dispneia após 6 meses: Grau 2: ciclofosfamida 13 (59%), Azatioprina 8 (72%), micofenolato 8 (88%); Grau 3: ciclofosfamida 8 (36%), Azatioprina 3 (27%), micofenolato 1 (11%); Grau 4: ciclofosfamida 1 (5%), Azatioprina 0, micofenolato 0 p=0,49 Dispneia 12 meses: Grau 2: ciclofosfamida 11 (57%), Azatioprina 5 (40%), micofenolato 4 (80%); Grau 3: ciclofosfamida 6 (31%), Azatioprina 6 (60%), micofenolato 1 (20%); Grau 4: ciclofosfamida 2 (11%), Azatioprina 0, micofenolato 0 p=0,62 |

Eventos adversos

A avaliação de eventos adversos em adultos foi feita por dois estudos: Mira-Avendano et al. (2013)²⁰ e Huapaya et al. (2019)¹⁸. Não houve diferença entre os grupos micofenolato e azatioprina. Os principais eventos adversos descritos no estudo de Huapaya et al. (2019)¹⁸ foram transaminite, náusea e leucopenia para os dois grupos de tratamento.

Apenas um estudo avaliou a frequência de eventos adversos na população de crianças. Rouster-Stevens et al. (2010)²² descreveram que, em geral, não houve eventos adversos graves atribuídos ao micofenolato e apenas duas crianças relataram algum desconforto abdominal que foi resolvido quando a dose do medicamento foi reduzida. Dos 50 pacientes, 41 (82%) sofreram 132 infecções durante o período do estudo. A incidência de infecções foi maior antes do início do tratamento e não houve diferença significativa entre o pré-tratamento e os primeiros 6 meses após o início da terapia como micofenolato ($p=0,44$). Quando comparado com 12 meses de tratamento, a taxa de infecção foi significativamente menor do que nos dados pré-tratamento ($p=0,001$). Por fim, nenhuma das crianças avaliadas desenvolveu leucopenia ou anormalidades de células B, conforme medido por citometria de fluxo (dados não mostrados pelo autor).

Considerações gerais:

Os resultados obtidos após a síntese de evidências são pouco conclusivos em relação ao uso do micofenolato nas miopatias inflamatórias.

Na população adulta, não foram encontrados estudos que avaliassem desfechos sobre força muscular. Na avaliação cutânea utilizando a escala CDASI-A, dois estudos relataram melhora de pacientes adultos tanto com o uso do micofenolato quanto com outros medicamentos (metotrexato, antimaláricos e imunoglobulina). Os dados obtidos para esse desfecho avaliam uma população de participantes heterogênea, incluindo participantes com características clínicas, faixa etária e gravidade da doença bem diferentes, além de considerarem tempo de acompanhamento bastante distinto. O grau de certeza para o desfecho de avaliação cutânea foi considerado *muito baixo*.

A função pulmonar foi avaliada em dois estudos que incluíram a população adulta. Ambos demonstraram melhora na CVF e na dispneia tanto daqueles pacientes que fizeram uso do micofenolato, quanto os que fizeram o uso de outros medicamentos. A certeza da evidência foi considerada como *baixa*, principalmente, pela avaliação envolver estudos com alto risco de viés.

Na população de crianças e adolescentes, o tratamento com o micofenolato demonstrou melhora na força muscular e na avaliação cutânea. No entanto, os resultados são baseados em estudos pequenos, com alto risco de viés e sem grupo comparador. Para todos os desfechos relacionados à força muscular e melhora cutânea na população de crianças/adolescentes, a certeza da evidência foi considerada como sendo *muito baixa*.

Sobre a segurança do uso do micofenolato, não houve diferença da incidência de eventos adversos em comparação com o uso da azatioprina. Essa informação, no entanto, é baseada em dois estudos que avaliaram apenas a população de adultos e a certeza de evidência foi considerada *muito baixa*. Não foram encontrados estudos que avaliassem a incidência de eventos adversos do tratamento com micofenolato na população de crianças e adolescentes.

Perfil de evidências:

Na avaliação da certeza das evidências usando a ferramenta GRADE¹ foram incluídos os resultados para todos os desfechos considerados nesta síntese. A avaliação dos resultados foi feita de forma distinta para a população de adultos e para a população de crianças/adolescentes. Para o desfecho referente à melhora cutânea na população adulta, avaliada com a escala CDASI-A, a certeza da evidência foi considerada muito baixa, principalmente por se basear em estudos com alto risco de viés e com um número baixo de participantes. Assim como, a melhora cutânea na população crianças/adolescentes, avaliada com a escala DAS-S, também, foi considerada como tendo baixa certeza de evidência. A força muscular só foi avaliada em estudos que envolviam crianças e adolescentes e, em todos eles, a certeza da evidência foi considerada como sendo muito baixa. Em relação à função pulmonar, avaliada apenas na população de adultos, a certeza de evidência foi considerada moderada. O desfecho de eventos adversos foi avaliado apenas para a comparação do uso do micofenolato e azatioprina e na população adulta, com certeza de evidência considerada, também, muito baixa.

O **Quadro AB** traz detalhes da avaliação descritiva feita para os desfechos relacionados a avaliação cutânea, força muscular e função pulmonar e o **Quadro AC** descreve a avaliação feita para os eventos adversos.

Quadro AB. Avaliação da qualidade da evidência na forma narrativa para todos os desfechos.

| Avaliação da certeza das evidências | | | | | | | Sumário de Resultados | |
|---|--------------------|----------------|--------------------|--------------------|---------------------------------|----------------------------|---|----------------|
| Estudos (participantes) | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Viés de publicação | Certeza geral de evidência | Impacto | Importância |
| Força muscular – população crianças/adolescentes (seguimento: 12 meses; avaliado com: MMT8) | | | | | | | | |
| 1 estudo de coorte Varnier (2020) ²³ : (n=29) sem comparador | Grave ^a | Não grave | Não grave | Grave ^b | Altamente suspeito ^c | ⊕○○○ MUITO BAIXA | Os resultados apresentados por Varnier (2020) indicam aumento da proporção de pacientes com MMT8=80 de 50% para 83,3%. RR (IC95%): 1,71 (1,14; 2,59) | CRÍTICO |
| Força muscular – população crianças/adolescentes (seguimento: 12 meses; avaliado com: DAS-M) | | | | | | | | |
| 2 estudos de coorte Varnier (2020) ²³ : (n=29) sem comparador Rouster-Stevens (2010) ²² : (n=50) sem comparador | Grave ^a | Não grave | Não grave | Grave ^b | Altamente suspeito ^c | ⊕○○○ MUITO BAIXA | Os resultados apresentados por Rouster-Stevens (2010) indicam diferença significativa na escala DAS-M em relação ao valor basal após 6 e 12 meses ($p<0,05$). Os resultados apresentados por Varnier (2020) indicam aumento da proporção de pacientes com melhora para o grupo tratado com micofenolato: de 55,2% para 84,2%, porém não deixam claro o valor da escala utilizado como critério de melhora | CRÍTICO |
| Força muscular – população crianças/adolescentes (seguimento: 12 meses; avaliado com: Childhood Myositis Activity Score) | | | | | | | | |
| 1 estudo de coorte Varnier (2020) ²³ : (n=29) sem comparador | Grave ^a | Não grave | Não grave | Grave ^b | Altamente suspeito ^c | ⊕○○○ MUITO BAIXA | Os resultados apresentados por Varnier (2020) indicam melhora na pontuação na escala Childhood Myositis Activity Score (CMAS=52) para o grupo tratado com micofenolato: 53,5% para 88,9%. | CRÍTICO |
| Melhora cutânea – população adulta (seguimento: muito variado e não definido; avaliado com: CDASI-A) | | | | | | | | |
| 2 estudos de coorte Grinnell (2021) ²¹ : Grupo micofenolato (n=13) Grupo metotrexato (n=11). Wolstencroft (2017) ¹⁹ : Micofenolato (n=27) | Grave ^d | Não grave | Não grave | Grave ^b | Altamente suspeito ^c | ⊕○○○ MUITO BAIXA | Os resultados apresentados por Grinnell (2021) indicam melhora de mais de 50% na escala CDASI-A para ambos os grupos após a segunda avaliação em comparação com a linha de base. Em Wolstencroft (2017), o tratamento com micofenolato foi associado de forma significativa, para alcançar a remissão clínica, na análise multivariável: OR 6.00 (IC 95% 1,66-21,78; $p=0,01$). Na avaliação entre grupos, não foram encontradas diferenças. | CRÍTICO |

| Avaliação da certeza das evidências | | | | | | | Sumário de Resultados | |
|--|--------------------|----------------|--------------------|--------------------|---------------------------------|----------------------------|---|-------------------|
| Estudos (participantes) | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Viés de publicação | Certeza geral de evidência | Impacto | Importância |
| Metotrexato (n=29) Antimaláricos (n=28) Imunoglobulina (n=18) Sem medicamento sistêmico (n=8) | | | | | | | | |
| Melhora cutânea – população crianças/adolescentes (seguimento: 12 meses; avaliado com: DAS-S) | | | | | | | | |
| 2 estudos de coorte Varnier (2020) ²³ : (n=29) sem comparador Rouster-Stevens (2010) ²² : (n=50) sem comparador | Grave ^a | Não grave | Não grave | Grave ^b | Altamente suspeito ^c | ⊕○○○ MUITO BAIXA | Os resultados apresentados por Rouster-Stevens (2010) indicam diferença significativa na escala DAS-S em relação ao valor basal após 6 meses ($p=0,003$) e também após 12 meses ($p=0,001$). Os resultados apresentados por Vanier (2020) indicam aumento da proporção de pacientes com DAS-S=0 para o grupo tratado com micofenolato de 31% para 42.1% | CRÍTICO |
| Função pulmonar – população adulta (seguimento: 12 a 24 meses; avaliado com: CVF%) | | | | | | | | |
| 2 estudos de coorte Mira-Avendano (2013) ²⁰ : Grupo micofenolato (n=9) Grupo ciclofosfamida (n=24). Grupo azatioprina (n=13). Huapaya (2019) ¹⁸ : Grupo micofenolato (n=44) | Grave ^a | Não grave | Não grave | Grave ^b | Nenhum | ⊕⊕○○ BAIXA | Os resultados apresentados por Mira-Avendano (2013) e Huapaya (2019) indicam pequena melhora da CVF para ambos os grupos, em seus respectivos tempos de acompanhamento, em comparação com a linha de base. | IMPORTANTE |

| Avaliação da certeza das evidências | | | | | | | Sumário de Resultados | |
|--|--------------------|----------------|--------------------|--------------------|--------------------|----------------------------|--|-------------------|
| Estudos (participantes) | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Viés de publicação | Certeza geral de evidência | Impacto | Importância |
| Grupo azatioprina (n=66) | | | | | | | | |
| Função pulmonar – população adulta (seguimento: 12 meses; avaliado com: dispneia) | | | | | | | | |
| 1 estudo de coorte Mira-Avendano (2013) ²⁰ : Grupo micofenolato (n=9) Grupo ciclofosfamida (n=24). Grupo azatioprina (n=13). | Grave ^a | Não grave | Não grave | Grave ^b | Nenhum | ⊕⊕○○ BAIXA | Os resultados apresentados por Mira-Avendano (2013) indicam pequena melhora da dispneia para ambos os grupos, após 12 de acompanhamento, em comparação com a linha de base. Nenhum resultado foi estatisticamente significativo na comparação entre grupos | IMPORTANTE |

a. Estudo observacional, que apresenta alto risco de viés devido a problemas na seleção dos participantes, comparabilidade e adequação do acompanhamento; **b.** Tamanho amostral pequeno; **c.** resultados relatados em resumo de congresso; **d.** São estudos observacionais, um deles apresentou alto risco de viés devido a problemas na, comparabilidade e avaliação dos desfechos e adequação do acompanhamento;

Quadro AC. Avaliação da qualidade da evidência para o desfecho de eventos adversos

| Avaliação da certeza das evidências | | | | | | | Nº de pacientes | | Efeito | | Importância |
|--|---------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|----------------------------|-----------------|---------------|--------------------------|---|-------------|
| Estudos (participantes) | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Viés de publicação | Certeza geral de evidência | Micofenolato | Azatioprina | Relativo (95% CI) | Absoluto (95% CI) | |
| Eventos adversos (total) – população crianças/adolescentes (Tempo de seguimento: de 12 a 24 meses) | | | | | | | | | | | |
| 2 estudos de coorte | | | | | | | | | | | |
| Mira-Avendano (2013) ²⁰ : Grupo micofenolato (n=9) Grupo azatioprina (n=13) | Não grave | Grave ^a | Não grave | Grave ^b | Nenhum | ⊕○○○ Muito Baixa | 10/53 (30.2%) | 25/79 (43.5%) | RR 0,83 (0,18 para 3,81) | 54 menos por 1.000 (de 259 menos para 889 mais) | IMPORTANTE |
| Huapaya (2019) ¹⁸ : Grupo micofenolato (n=44) Grupo azatioprina (n=66). | | | | | | | | | | | |

a. $I^2 > 60\%$, a heterogeneidade pode ser explicada pelo tempo de seguimento distinto e pela população distinta entre os estudos, principalmente relacionada a resistência a esteroides. **b.** Tamanho amostral pequeno e intervalos de confiança ao redor do efeito estimado são substancialmente largos

QUESTÃO 3: QUAL A CHANCE DE PACIENTES COM MIOPATIAS INFLAMATÓRIAS IDIOPÁTICAS ANTI-JO1 POSITIVOS APRESENTAREM PIORES DESFECHOS E PIOR PROGNÓSTICO EM RELAÇÃO ÀQUELES PACIENTES ANTI-JO1 NEGATIVOS?

Para avaliar a importância do anti-Jo1 na definição do prognóstico do paciente com miopatia inflamatória, foi desenvolvida a seguinte estrutura PECO para a pergunta de pesquisa:

População: Pacientes com diagnóstico de miopatias inflamatórias

Exposição: Pacientes com miopatias inflamatórias anti-Jo1 positivo

Comparador: Pacientes com miopatias inflamatórias anti-Jo1 negativo

Desfechos: (i) primários: taxa de remissão clínica, taxa de resposta clínica, mortalidade, proporção de pacientes com comprometimento das articulações, artrite, doença pulmonar intersticial (DPI) e fraqueza muscular; (ii) secundários: proporção de pacientes com mão de mecânico, comprometimento pulmonar, fenômeno de Raynaud, vasculite e síndrome antissintetase

Delineamento de estudo: Ensaios clínicos randomizados e não randomizados e estudos observacionais (coorte, caso controle, transversal)

Métodos e resultado da busca

Foram realizadas buscas sistematizadas da literatura nas bases de dados MEDLINE (via Pubmed), Embase, Cochrane Library e BVS nos dias 15 e 18 de agosto de 2022. Também foi realizada busca manual. Como estratégia de busca, foram aplicados descritores específicos para o anti-Jo1 e não anticorpos de uma forma abrangente. Não foram feitas restrições quanto ao idioma, período, tipo de estudo ou status de publicação (resumo ou texto completo). O **Quadro AD** detalha as estratégias de busca utilizadas para identificar as evidências.

Quadro AD. Estratégia de busca para cada base de dados e os respectivos resultados;

| Bases de dados | Estratégia de busca | Resultados |
|---|--|------------|
| MEDLINE (via Pubmed) Data da busca: 18/08/22 | ("Myositis"[Mesh] OR (Myositides) OR (Myopathy, Inflammatory) OR (Muscle Diseases, Inflammatory) OR (Inflammatory Muscle Diseases) OR (Inflammatory Muscle Disease) OR (Muscle Disease, Inflammatory) OR (Inflammatory Myopathy) OR (Inflammatory Myopathies) OR (Myopathies, Inflammatory) OR (Myositis, Proliferative) OR (Myositides, Proliferative) OR (Proliferative Myositides) OR (Proliferative Myositis) OR (Myositis, Infectious) OR (Infectious Myositides) OR (Myositides, Infectious) OR (Infectious Myositis) OR (Idiopathic Inflammatory Myopathies) OR (Myopathy, Idiopathic Inflammatory) OR (Inflammatory Myopathy, Idiopathic) OR (Idiopathic Inflammatory Myopathy) OR (Idiopathic Inflammatory Myositis) OR (Inflammatory Myopathies, Idiopathic) OR (Myopathies, Idiopathic Inflammatory) OR (Myositis, Focal) OR (Focal Myositides) OR (Focal Myositis) OR (Myositides, Focal) OR | 338 |

| Bases de dados | Estratégia de busca | Resultados |
|---|---|------------|
| | "Polymyositis"[Mesh] OR (Polymyositides) OR (Myositis, Multiple) OR (Multiple Myositis) OR (Myositides, Multiple) OR (Polymyositis, Idiopathic) OR (Idiopathic Polymyositides) OR (Idiopathic Polymyositis) OR (Polymyositides, Idiopathic) OR (Polymyositis Ossificans) OR (Ossificans, Polymyositis) OR "Dermatomyositis"[Mesh] OR (Dermatopolymyositis) OR (Polymyositis-Dermatomyositis) OR (Polymyositis Dermatomyositis) OR (Dermatomyositis, Adult Type) OR (Adult Type Dermatomyositis) OR (Dermatomyositis, Childhood Type) OR (Childhood Type Dermatomyositis) OR (Juvenile Dermatomyositis) OR (Dermatomyositis, Juvenile) OR (Juvenile Myositis) OR (Myositis, Juvenile) AND ("Jo-1 antibody" [Supplementary Concept] OR (Anti-Jo-1 autoantibody) OR (Anti-Jo-1 antibody) OR (antinuclear antibody Jo 1)) | |
| Cochrane Library Data da Busca: 15/08/2022 | #1 MeSH descriptor: [Myositis] explode all trees #2 Infectious Myositides OR Myositis, Infectious OR Infectious Myositis OR Myositides, Infectious OR Inflammatory Myopathies OR Muscle Diseases, Inflammatory OR Muscle Disease, Inflammatory OR Myopathy, Inflammatory OR Myopathies, Inflammatory OR Inflammatory Myopathy OR Myositides OR Inflammatory Muscle Diseases Inflammatory Muscle Disease OR Proliferative Myositides OR Proliferative Myositis OR Myositides, Proliferative OR Myositis, Proliferative OR Inflammatory Myopathy, Idiopathic OR Inflammatory Myopathies, Idiopathic OR Idiopathic Inflammatory Myopathy OR Myopathies, Idiopathic Inflammatory OR Myopathy, Idiopathic Inflammatory OR Idiopathic Inflammatory Myopathies OR Idiopathic Inflammatory Myositis OR Myositides, Focal OR Focal Myositides OR Focal Myositis OR Myositis, Focal #3 MeSH descriptor: [Dermatomyositis] explode all trees #4 Myositides, Multiple OR Multiple Myositis OR Polymyositides OR Myositis, Multiple OR Polymyositides, Idiopathic OR Idiopathic Polymyositis OR Polymyositis, Idiopathic OR Idiopathic Polymyositides OR Polymyositis Ossificans OR Ossificans, Polymyositis #5 MeSH descriptor: [Polymyositis] explode all trees #6 Polymyositis-Dermatomyositis OR Dermatopolymyositis OR Polymyositis Dermatomyositis OR Childhood Type Dermatomyositis OR Juvenile Myositis OR Myositis, Juvenile OR Dermatomyositis, Childhood Type OR Dermatomyositis, Juvenile OR Juvenile Dermatomyositis OR Dermatomyositis, Adult Type OR Adult Type Dermatomyositis #7 Histidyl T RNA Synthetase OR Synthetase, Histidyl-tRNA OR Jo 1 Antigen OR Histidyl-tRNA Synthetase OR Antigen, Jo-1 OR His-tRNA Ligase OR Histidine tRNA Ligase OR Ligase, His-tRNA OR His tRNA Ligase OR Histidyl tRNA Synthetase OR Ligase, Histidine-tRNA OR Jo-1 Antigen #8 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 #6 #9 #8 AND #7 | 11 |
| EMBASE Data da busca: 15/08/2022 | 'myositis'/exp OR (allergic AND myositis) OR (idiopathic AND inflammatory AND myopathy) OR (inflammatory AND myopathy) OR (muscle AND infection) OR (muscle AND inflammation) OR (myopathy, AND inflammatory) OR (myositis, AND allergic) OR (neuromyositis) OR 'dermatomyositis'/exp OR (dermatomucomyositis) OR (dermatomyositides) OR (petges AND clegat AND syndrome) OR (poikilodermatomyositis) OR (polymyositis AND arthropathica) OR (wegner AND hepp AND unverricht AND disease) OR 'polymyositis'/exp OR (fibromyositis OR inomyositis) OR (myositis, AND poly) AND 'jo 1 antibody'/exp OR (antibody AND jo AND 1) OR (antibody AND jo1) OR (autoantibody AND jo AND 1) OR | 937 |

| Bases de dados | Estratégia de busca | Resultados |
|----------------|---|--------------|
| | (autoantibody AND jo1) OR (jo AND 1 AND autoantibody) OR (jo1 AND antibody) OR (jo1 AND autoantibody) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) | |
| Total | | 1.286 |

Os registros obtidos nas bases de dados foram importados para o software Mendeley, onde as duplicatas foram identificadas e removidas. A elegibilidade dos estudos foi realizada em duas etapas por dois revisores independentes. A primeira etapa consistiu na avaliação do título e do resumo de cada estudo, utilizando a plataforma Rayyan®¹⁰. Na segunda, realizou-se a leitura por texto completo, feita também, por dois revisores independentes. Para as duas etapas, as discrepâncias foram resolvidas em consenso entre os revisores.

Os critérios de inclusão aplicados foram:

Tipos de participante: Pacientes com diagnóstico confirmado ou suspeito de miopatias inflamatórias;

Tipo de exposição: Utilização do teste de anti-Jo1

Tipos de estudos: Ensaios clínicos randomizados e não randomizados e estudos observacionais (coorte, caso controle, transversal).

Desfechos:

(i) Primários: taxa de recorrência, resposta, mortalidade, proporção de pacientes com comprometimento das articulações, artrite, doença pulmonar intersticial (DPI) e fraqueza muscular. (ii) Secundários: proporção de pacientes com mão de mecânico, comprometimento pulmonar, fenômeno de Raynaud, vasculite, e síndrome antissintetase, desde que fossem apresentados dados para pacientes com anti-Jo1 positivo e para pacientes com anti-Jo1 negativo.

Como critérios de exclusão, foram considerados:

- 1) Estudos que utilizavam o anti-Jo1 para a seleção dos pacientes, mas não avaliavam o prognóstico e/ou as características clínicas dos pacientes;
- 2) Estudos sobre a avaliação de diferentes testes de diagnósticos e sobre a caracterização molecular do anti-Jo1;
- 3) Estudos com relato dos resultados pela presença/ausência de um conjunto de anticorpos e não de forma individualizada para o anti-Jo1;
- 4) Delineamento/publicações que fossem: revisão não sistemática da literatura, diretrizes/protocolos, editoriais, cartas ao editor, comentários, opiniões e relatos de casos;
- 5) Publicações com idioma não correspondente ao português, inglês e espanhol foram desconsideradas na fase de elegibilidade por texto completo.

Resultados da busca

Inicialmente foram identificadas 1.286 publicações. Após exclusão das duplicatas (n=23) e de elegibilidade por título e resumo, 277 referências foram selecionadas para avaliação por texto completo. Foram identificados 18 estudos que atendiam integralmente aos critérios de inclusão. Na busca manual, foram encontrados outros 12 estudos que atendiam aos mesmos critérios, totalizando 30 estudos incluídos na revisão sistemática. A **Figura D** resume os resultados do processo de busca e seleção dos estudos. As referências excluídas na elegibilidade por leitura de texto completo e os motivos de exclusão estão descritas no **Quadro AF**.

Quadro AF. Estudos excluídos na Revisão Sistemática sobre o anticorpo anti-Jo1 e motivo de exclusão

| Nº | Autores | Título | Ano | Revista |
|--|---------------------|---|------|---|
| Avalia o anti-Jo1 conjuntamente com outros anticorpos | | | | |
| 1 | Al Nokhatha, S | Extended myositis panel and the clinical association in patient with suspected inflammatory disease, a retrospective study | 2021 | Annals of the Rheumatic Diseases |
| 2 | Montagnese, F | Evaluating the usefulness of new line immunoassays for myositis antibodies in clinical practice: A retrospective study | 2018 | European Journal of Neurology |
| 3 | Weiner, J | Easily obtainable myositis autoantibody panel predictive factors | 2017 | Arthritis and Rheumatology |
| 4 | Almeida, B | Anti-synthetase autoantibody is seen in patients with overlap myositis in the UK cohort of patients with juvenile dermatomyositis | 2017 | Pediatric Rheumatology |
| 5 | Faten, A | Clinical profile of myositis patients with myositis-specific antibodies | 2015 | Annals of the Rheumatic Diseases |
| 6 | Srivastava, P | Clinical and autoantibody profile in Indian patients with myositis | 2014 | International Journal of Rheumatic Diseases |
| 7 | Srivastava, P | Autoantibody profile (myositis specific and myositis associated autoantibodies) in patients with idiopathic inflammatory myositis; and its clinical correlation | 2013 | Indian Journal of Rheumatology |
| 8 | Kütt, M and Mägi, M | Myositis-Specific (MSA) and Myositis-Associated Antibodies (MAA) found in estonian patients with suspicion of idiopathic inflammatory myopathy | 2010 | Scandinavian Journal of Immunology |
| 9 | Zanframundo, G | Differences in antisynthetase syndrome definition and related diagnostic performance. a systematic literature review informing the new acr/ular classification criteria | 2019 | Annals of the Rheumatic Diseases |
| 10 | Dawson, K | Improving EULAR/ACR classification criteria for idiopathic inflammatory myopathies | 2018 | Arthritis and Rheumatology |
| 11 | Ventín-Rodríguez, C | Investigating the sensitivity and specificity of the myositis profile-4 euroline assay | 2019 | Rheumatology (United Kingdom) |
| 12 | Pál, E | Clinico-pathological correlations in idiopathic inflammatory myopathies | 2018 | Journal of Neuromuscular Diseases |
| 13 | Fukamatsu, H | Distinct clinicopathologic and radiological manifestations of the skin, lung, and muscle diseases in patients with dermatomyositis positive for anti-aminoacyl tRNA synthetase antibodies | 2017 | Journal of Investigative Dermatology |
| Avalia o diagnóstico de acordo com a especialidade médica | | | | |
| 14 | Agarwal, S | Myositis-associated interstitial pneumonia (MaIP): Autoantibody associations in patients presenting to pulmonologists and rheumatologists | 2013 | European Respiratory Journal |
| Avaliação de anti-Jo1 em apenas parte da coorte | | | | |
| 15 | Anjani, G | Clinical profile of juvenile dermatomyositis in children with disease onset ≤ 3 years of age is different compared to those who had disease onset > 3 years of age: A 28 | 2021 | Pediatric Rheumatology |

| Nº | Autores | Título | Ano | Revista |
|---|-----------------------|---|------|---|
| | | years' experience from a tertiary care centre in Northern India | | |
| Caracterização molecular do anti-Jo1 | | | | |
| 16 | Chiang, K P | Characterization of Jo-1 autoantibodies in patients with inflammatory myopathy and interstitial lung disease | 2012 | Arthritis and Rheumatism |
| Carta ao editor | | | | |
| 17 | Nicod, L P | From the authors | 2008 | European Respiratory Journal |
| 18 | Mecoli, Christopher A | Myositis Autoantibodies: A Comparison of Results From the Oklahoma Medical Research Foundation Myositis Panel to the Euroimmun Research Line Blot. | 2020 | Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.) |
| 19 | Hervier, Baptiste | Patients with non-Jo-1 anti-RNA-synthetase autoantibodies have worse survival than Jo-1 positive patients. | 2013 | Annals of the rheumatic diseases |
| 20 | Hengstman, G J | Presence of the anti-Jo-1 autoantibody excludes inclusion body myositis. | 1998 | Annals of neurology |
| 21 | Jearn, L | Anti-jo1 antibody in polymyositis/dermatomyositis is still closely associated with lung rather than joints | 2015 | Journal of Rheumatology |
| Concordância entre teste de diagnóstico | | | | |
| 22 | Vulsteke, J; | Detection of coexisting myositis-specific autoantibodies with line and dot immunoassays in patients with idiopathic inflammatory myopathies | 2019 | Annals of the Rheumatic Diseases |
| Descrição de projetos/sem relato de resultados | | | | |
| 23 | Gono, T | Updates on the SSc/myositis APLAR collaboration | 2020 | International Journal of Rheumatic Diseases |
| Desfecho: avalia o anti-Jo1 com utilização de recursos | | | | |
| 24 | Weiner, J | Real world use of the myositis autoantibody panel | 2016 | Arthritis and Rheumatology |
| 25 | Gomez, G | Diagnostic procedures in the study of idiopathic inflammatory myopathies from the argentinian registry of myositis | 2019 | Journal of Clinical Rheumatology |
| Desfecho: correlaciona com creatina quinase com proteína C-reativa | | | | |
| 26 | Griger Z, 2015 | The shades of anti-jo1 positive antisynthetase syndrome in a Hungarian cohort | 2015 | Annals of the Rheumatic Diseases |
| Envolve outras populações que não só com miopatias | | | | |
| 27 | Patil, A | Antinuclear antibodies in suspected Systemic lupus erythematosus (SLE) patients of a tertiary care hospital- a retrospective study | 2022 | Bangladesh Journal of Medical Science |
| 28 | Katiyar, S | Role of Detection of Autoantibodies in the Diagnosis of Connective Tissue Disorders | 2021 | Indian Journal of Medical Microbiology |
| 29 | Tseng, C | Diagnostic performance of line immunoassay in healthy volunteers and rheumatology patients | 2021 | International Journal of Rheumatic Diseases |
| 30 | Cotton, T | Serologic phenotypes distinguish SLE patients with myositis and/or interstitial lung disease (ILD) | 2021 | Arthritis and Rheumatology |
| 31 | Ball, 2020 | Use of myositis specific autoantibodies test across a large NHS hospital trust | 2020 | Annals of the Rheumatic Diseases |
| 32 | Masiak, 2020 | The clinical phenotype associated with antisynthetase autoantibodies | 2020 | Reumatologia |
| 33 | Al-Hamadany, A Y M | Serological and immunological determination of auto-antibodies against myositis-associated antigens in systemic lupus erythematosus patients using a novel immunoblot assay | 2020 | Medico-Legal Update |
| 34 | Leurs, A | Myositis-specific and-associated antibodies in systemic sclerosis: Prevalence and clinical associations | 2019 | Arthritis and Rheumatology |
| 35 | Cheng, C.-Y | Serum myositis specific/associate autoantibodies help identify early connective tissue diseases relevant interstitial lung diseases: A medical center experience | 2019 | Arthritis and Rheumatology |
| 36 | Lizarzaburu, M S | Do we diagnose all the antisynthetase syndrome? | 2019 | Annals of the Rheumatic Diseases |
| 37 | Porta, A G | Miositisautoantibodies profile: Diagnosticrelevance | 2019 | Annals of the Rheumatic Diseases |

| Nº | Autores | Título | Ano | Revista |
|----|-----------------------|--|------|--|
| 38 | Kulkarni, N | A clinico-serological profile of inflammatory myositis: An experience from rheumatology clinic | 2018 | Indian Journal of Rheumatology |
| 39 | AL-Hayali, W R Y | Detection Levels of Myositis-specific and Myositis Associated Autoantibodies in Autoimmune Patients by New Immunoblot Assay | 2018 | Biochemical and Cellular Archives |
| 40 | Clark, K E N | Frequency and clinical associations of rare antibodies in a large connective tissue disease cohort | 2018 | Arthritis and Rheumatology |
| 41 | Carrasco Cubero, M C | Clinical characteristics of a cohort of patients with anti-JO1 antibodies | 2018 | Annals of the Rheumatic Diseases |
| 42 | Jobanputra, P | What does it mean if a patient is positive for anti-Jo-1 in routine hospital practice? A retrospectivenested case-controlstudy. | 2018 | F1000 Research |
| 43 | Leung, M H A | Idiopathic inflammatory myositis (IIM)-characteristic clinical and myositis specific antibody (MSA) phenotypes in Hong Kong Chinese patients | 2016 | International Journal of Rheumatic Diseases |
| 44 | Costi, A C | Diagnosis and treatment of idiopathic inflammatory myopathies | 2016 | Journal of Clinical Rheumatology |
| 45 | Matsushita, M | Clinical evaluation of anti-aminoacyl tRNA synthase antibodies in rheumatoid arthritis patients | 2014 | Arthritis and Rheumatology |
| 46 | Matsushita, M | Clinical evaluation of anti-aminoacyl T-RNA synthetase antibody in rheumatoid arthritis patients | 2014 | Annals of the Rheumatic Diseases |
| 47 | Tanaka, M | Clinical features and CT findings of anti-Jo-1 antibody positive interstitial lung disease with or without polymyositis and dermatomyositis | 2013 | European Respiratory Journal |
| 48 | Martinez Becerra, M J | Myositis specific autoantibodies (MSA) and myositis associated autoantibodies (MAA). Experience in a Spanish cohort | 2013 | Annals of the Rheumatic Diseases |
| 49 | Tun, A M | Clinical significance of anti Jo1 antibodies in interstitial lung disease | 2012 | American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine |
| 50 | Roberts-Thomson | Clinical heterogeneity and prognostic features of South Australian patients with anti-synthetase autoantibodies | 2009 | Internal Medicine Journal |
| 51 | Jiang, Minna | Clinical characteristics of interstitial lung diseases positive to different anti-synthetase antibodies. | 2021 | Medicine |
| 52 | Aggarwal, Rohit | Patients with non-Jo-1 anti-tRNA-synthetase autoantibodies have worse survival than Jo-1 positive patients. | 2014 | Annals of the rheumatic diseases |
| 53 | Stone, Kerry B | Anti-Jo-1 antibody levels correlate with disease activity in idiopathic inflammatory myopathy. | 2007 | Arthritis and rheumatism |
| 54 | Bernstein, 1984 | Anti-Jo-1 antibody: a marker for myositis with interstitial lung disease. | 1984 | British medical journal (Clinical research ed.) |
| 55 | Schmidt, W A | Clinical and serological aspects of patients with anti-Jo-1 antibodies--an evolving spectrum of disease manifestations. | 2000 | Clinical rheumatology |
| 56 | Pourhadi, H | MYOSITIS SPECIFIC ANTIBODIES IN ADULT PATIENTS INVESTIGATED FOR INTERSTITIAL LUNG DISEASE: PREVALENCE AND PATIENT CHARACTERISTICS | 2022 | Internal Medicine Journal |
| 57 | Wolff, V | Diagnostic utility of myositis antibodies in patients with interstitial lung disease and suspected underlying connective tissue disease | 2018 | Arthritis and Rheumatology |
| 58 | Greco, M | Antisynthetase syndromes: Correlation of indirect immunofluorescence patterns with diagnosis criteria fulfillment | 2019 | Arthritis and Rheumatology |
| 59 | Greco, M | Performance of the antisynthetase antibodies and their indirect immunofluorescence patterns in the antisynthetase syndrome diagnosis | 2019 | Annals of the Rheumatic Diseases |
| 60 | O'donnell, | Incidence of myositis-specific autoantibody (MSA) specificities in sera referred to new zealand (NZ) medical laboratories | 2017 | Annals of the Rheumatic Diseases |
| 61 | Jobanputra, P | Clinical utility of autoantibodies against extractable nuclear antigens in routine care: frequency of repeated | 2017 | Annals of the Rheumatic Diseases |

| Nº | Autores | Título | Ano | Revista |
|---|------------------------|--|------|--|
| | | test requests and diagnostic value of anti-jo-1 (anti-histidyl-trna synthetase) | | |
| 62 | De Sadeleer, Laurens J | Prevalence of Myositis-Specific Antibodies in Idiopathic Interstitial Pneumonias. | 2018 | Lung |
| 63 | Tillie-Leblond, I | Interstitial lung disease and anti-Jo-1 antibodies: difference between acute and gradual onset. | 2008 | Thorax |
| 64 | Jee AS | Diagnosis of myositis-associated interstitial lung disease: Utility of the myositis autoantibody line immunoassay. | 2021 | Respiratory medicine. |
| Estudo de caso e série de casos | | | | |
| 65 | Labeit, B | Dysphagia as isolated manifestation of JO-1 associated myositis? | 2019 | Frontiers in Neurology |
| 66 | Kavoura, P | Clinical features of dermatitis, myositis and severe ILD. Could the AntiSSA / Ro52 antibodies be a diagnostic and prognostic tool for Antisynthetase syndrome? | 2018 | European Respiratory Journal |
| 67 | Johns, E | Make the diagnosis: Antisynthetase syndrome | 2015 | Journal of General Internal Medicine |
| 68 | Yadav, P K | Early onset interstitial lung disease and JO 1 positivity | 2010 | Indian Journal of Rheumatology |
| 69 | Nakajima, 2012 | High frequencies and co-existing of myositis-specific autoantibodies in patients with idiopathic inflammatory myopathies overlapped to rheumatoid arthritis. | 2012 | Rheumatology international |
| 70 | Kalenian, M | Inflammatory myopathy, bronchiolitis obliterans/organizing pneumonia, and anti-Jo-1 antibodies--an interesting association. | 1997 | Clinical and diagnostic laboratory immunology |
| 71 | Sugie, Kazuma | Characterization of dermatomyositis with coexistence of anti-Jo-1 and anti-SRP antibodies. | 2012 | Internal medicine (Tokyo, Japan) |
| 72 | Phillips, T J | Dermatomyositis and pulmonary fibrosis associated with anti-Jo-1 antibody. | 1987 | Journal of the American Academy of Dermatology |
| 73 | Mileti, Linda | Clinical characteristics of patients with anti-Jo-1 antibodies: a single center experience. | 2009 | Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases |
| 74 | Taggart, A J | Anti Jo-1 myositis. 'Mechanic's hands' and interstitial lung disease. | 2002 | The Ulster medical journal |
| 75 | Poveda Gómez, F | Polymyositis associated with anti-Jo1 antibodies: severe cardiac involvement as initial manifestation. | 1993 | The American journal of medicine |
| 76 | O'Neill, T W | Rheumatoid arthritis associated with myositis and anti-Jo-1 antibody. | 1993 | The Journal of rheumatology |
| 77 | Mozaffar, 2000 | Myopathy with anti-Jo-1 antibodies: pathology in perimysium and neighbouring musclefibres. | 2000 | Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry |
| Não avalia especificamente o anti-Jo1 (avaliação de IgGFC-glycans) | | | | |
| 78 | Fernandes-Cerqueira, C | Anti-JO1 positive myositis patients display a characteristic IgG FC-glycan profile which is further enhanced in anti-JO1 autoantibodies | 2018 | Arthritis and Rheumatology |
| 79 | Cerqueira, C F | Anti-Jo1-positive myositis patients display a specific immunoglobulin G Fc-glycan profile which is further enhanced in anti-Jo1 autoantibodies | 2018 | Scandinavian Journal of Rheumatology |
| Não avalia especificamente o anti-Jo1/utiliza para a classificação da doença | | | | |
| 80 | Hum, R M | CLINICAL FEATURES OF EXTRA-MUSCULAR DISEASE IN DERMATOMYOSITIS AND ANTI-SYNTHETASE SYNDROME PATIENTS WITH SKIN INVOLVEMENT CLASSIFIED BY PRESENCE OF DISEASE-SPECIFIC AUTOANTIBODIES: RESULTS FROM THE EUROMYOSITIS REGISTRY | 2022 | Rheumatology (United Kingdom) |
| 81 | Liu, D | Integrated analysis of plasma and urine reveals unique metabolomic profiles in idiopathic inflammatory myopathies subtypes | 2022 | Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle |

| Nº | Autores | Título | Ano | Revista |
|--|------------------------|---|------|--|
| 82 | Zamora, 2014 | Clinical, radiologic, and pathological implications of positive anti-Jo-1 serology in patients with suspected inflammatory myositis | 2014 | American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine |
| 83 | Marie, 2013 | Interstitial lung disease in anti-Jo-1 patients with antisynthetase syndrome. | 2013 | Arthritis care & research |
| 84 | Späth, 2004 | The long-term outcome of anti-Jo-1-positive inflammatory myopathies. | 2004 | Journal of neurology |
| 85 | Marie, 2013 | Functional outcome and prognostic factors in anti-Jo1 patients with antisynthetase syndrome. | 2013 | Arthritis research & therapy |
| 86 | Scorletti, 2013 | Clinical picture of anti-jo-1 positive anti-synthetase syndrome at presentation and during follow-up | 2013 | Annals of the Rheumatic Disease |
| 87 | Mariampillai, K | AUTOIMMUNE MYOPATHIES: P.307 Evaluation of ACR/EULAR criteria for myositis diagnosis and classification in care pathways of a French neuromuscular reference centre | 2020 | Neuromuscular Disorders |
| 88 | Alalwani, M | Descriptive Data Analysis of Patients with Anti Jo1 Syndrome (AJS) and Lung Involvement | 2020 | Arthritis and Rheumatology |
| 89 | Nakanishi, T | Long-term outcome of 53 patients with anti-Jo-1 antibody-positive interstitial lung disease | 2017 | European Respiratory Journal |
| 90 | Trallero-Araguás, 2016 | Clinical manifestations and long-term outcome of anti-Jo1 antisynthetasepatients in a large cohort of Spanish patients from the GEAS-IIM group. | 2016 | Seminars in arthritis and rheumatism |
| Não avalia o anti-Jo1 | | | | |
| 91 | Hamaguchi, Y | Comparison of anti-OJ antibody detection assays between an immunoprecipitation assay and line blot assay | 2017 | Modern Rheumatology |
| 92 | Sugiyama, Y Y | The analysis of prognostic factors in patients with inflammatory myopathies and amyopathic dermatomyositis complicated with interstitial lung disease | 2013 | Annals of the Rheumatic Diseases |
| 93 | Váncsa, Andrea | Characteristics of interstitial lung disease in SS-A positive/Jo-1 positive inflammatory myopathy patients. | 2009 | Rheumatologyinternati onal |
| 94 | Martínez-Barrio, J | Antisynthetase syndrome: Clinical and serological characteristics at disease onset | 2014 | Annals of the Rheumatic Diseases |
| 95 | Preger, C | Characterization of anti-aminoacyl TRNA synthetase autoantibodies in patients with idiopathic inflammatory myopathies | 2020 | Annals of the Rheumatic Diseases |
| 96 | Li, L | Analysis of myositis auto-antibodies in Chinese patients with cancer-associated myositis | 2019 | European Journal of Immunology |
| 97 | Bhattarai, D | Autoantibody profile of children with juvenile dermatomyositis from a tertiary care center in North India | 2018 | Indian Journal of Rheumatology |
| Não relata os resultados por anti-Jo1 | | | | |
| 98 | Li, L | Myositis-specific autoantibodies in dermatomyositis/polymyositis with interstitial lung disease | 2019 | European Journal of Immunology |
| 99 | Pinal-Fernandez | Myositis autoantibodies outperform clinical subgroup classification in predicting muscle weakness in myositis patients | 2017 | Annals of the Rheumatic Diseases |
| 100 | Chahin, N | Phenotype-antibody correlation in dermatomyositis (DM) | 2015 | Neuromuscular Disorders |
| 101 | Srivastava, P | Myositis-specific and myositis associated autoantibodies in ndian patients with inflammatory myositis | 2014 | Indian Journal of Rheumatology |
| 102 | Tansley, S L | Autoantibody in juvenile dermatomyositis reflects disease activity: Results of a pilot study | 2014 | Rheumatology (United Kingdom) |
| 103 | Saito, R | Histopathological features of anti-Jo-1-antibody-positive myositis patients with interstitial lung disease | 2012 | Neuropathology |
| 104 | Lopez Salguero, S | Characterization of anti-myositis antibody related myopathies. Descriptive study in a multicentric cohort | 2020 | Annals of the Rheumatic Diseases |
| 105 | Payette, M.-P | Redefining dermatomyositis: Description of new diagnostic criteria that differentiate pure dermatomyositis from overlap myositis with dermatomyositis features | 2014 | Arthritis and Rheumatology |

| Nº | Autores | Título | Ano | Revista |
|---------------------|------------------------|---|------|--|
| 106 | Welding, I | A SERVICE EVALUATION OF THE MYOSITIS CLINIC AT LONDON NORTH WEST UNIVERSITY HEALTHCARE TRUST | 2022 | Rheumatology (United Kingdom) |
| 107 | Mariampillai, K | AUTOIMMUNE MYOPATHIES: P.308 Characteristics of chest CT-scan patterns of idiopathic inflammatory myopathies: association with myositis-specific autoantibodies | 2020 | Neuromuscular Disorders |
| 108 | Tsuji, T | The role of detection of myositis specific and associated antibodies in Japanese patient with interstitial lung disease | 2014 | European Respiratory Journal |
| 109 | Bucelli, R | Clinical features of immune myopathies with perimysial pathology (IMPP) | 2012 | Neurology |
| Outra língua | | | | |
| 110 | Shi, L | Serum complement C1q level in patients with polymyositis/dermatomyositis and its clinical significance | 2020 | Chinese Journal of Laboratory Medicine |
| 111 | Wang, Y.-X. | Relationship between serum Anti Jo-1 antibody and antinuclear antibody and patients with polymyositis accompanied heart or lung damage | 2010 | Journal of Clinical Neurology |
| 112 | Kalinova, D | Myositis-specific and myositis-associated antibodies. Overlapmyositis | 2009 | Revmatologija |
| 113 | Modrá, M | Specific and associated autoantibodies in polymyositis and dermatomyositis | 2008 | Ceska Revmatologie |
| 114 | Liu, F | Expression of myositis specific autoantibodies in polymyositis/ dermatomyositis and other neuromuscular diseases | 2008 | Journal of Clinical Neurology (China) |
| 115 | Wang, C.-Z. | Significance of laboratory detection in the prognosis evaluation of patients with polymyositis or dermatomyositis | 2005 | Chinese Journal of Clinical Rehabilitation |
| 116 | Bizzaro, N | The Jo-1 antigen (histidyl-tRNA synthetase) | 2000 | Rivistadi Medicina di Laboratorio |
| 117 | Takayasu, V | Clinical and laboratory characterization of patients with dermatomyositis/polymyositis | 1998 | Revista Brasileira de Reumatologia |
| 118 | Zheng, Wen-Jie | [Clinical features and misdiagnosis of anti-Jo-1 syndrome: analysis of 33 cases]. | 2003 | Zhonghuayixuezhazhi |
| 119 | Meng, L C | [Clinical and myopathological features of Jo-1 syndrome]. | 2016 | Zhonghuayixuezhazhi |
| 120 | Szabó, Katalin | [The shades of anti-Jo1 positive antisynthetase syndrome in a Hungarian cohort]. | 2016 | Orvosihetilap |
| 121 | Treher, E | [Polymyositisand Jo-1 syndrome]. | 1993 | Zeitschriftfur Rheumatologie |
| 122 | Katsuki, Yumiko | [Immunologic tests: Anti-Jo-1 antibody (anti-histidyl transfer RNA synthetase antibody)]. | 2005 | Nihon rinsho. Japanese journal of clinical medicine |
| 123 | Hirakata, Michito | [Immunologic tests: Anti-PL 7 antibodies, anti-PL-12 antibodies, and other anti-aminoacyl tRNA synthetase antibodies]. | 2005 | Nihon rinsho. Japanese journal of clinical medicine |
| 124 | Genth, E and Mierau, R | [Jo-1-(antisynthetase-) syndrome--do autoantibodies improve classification of myositis?]. | 1993 | Zeitschriftfur Rheumatologie |
| 125 | Hirakata, Michito | [Anti-Jo-1(histidyltRNA synthetase) antibodies]. | 2010 | Nihon rinsho. Japanese journal of clinical medicine |
| 126 | Kinoshita, M | [Anti-Jo-1 antibody and anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibody as a marker autoantibody for myositis]. | 1990 | Nihon rinsho. Japanese journal of clinical medicine |
| 127 | Leu, C | Anti-Jo-1 antibody in patients with polymyositis/dermatomyositis. | 1992 | Zhonghua Minguo sheng wu ji mian yixue za zhi = Chinese journal of microbiology and immunology |
| 128 | Liu, H | Clinical features and imaging findings of interstitial lung disease in antisynthetase syndrome | 2017 | Chinese Journal of Radiology (China) |

| Nº | Autores | Título | Ano | Revista |
|--|------------------------|--|------|--|
| 129 | Dai, L.-M. | Clinical analysis of 40 patients with dermatomyositis complicated with interstitial lung disease | 2009 | Journal of Clinical Dermatology |
| 130 | Li, Y H | [Analysis of immunological characteristics of dermatomyositis patients with myocardial involvement]. | 2020 | Zhonghuayixuezhazhi |
| 131 | Li, W | [Clinical characteristics of patients with antisynthetase syndrome and interstitial pulmonary disease]. | 2020 | Zhonghuayixuezhazhi |
| 132 | Xie, M | [The clinical significance of myositis-specific antibodies in polymyositis/dermatomyositis associated interstitial lung diseases]. | 2018 | Zhonghuajie he he hu xi za zhi = Zhonghuajiehe he huxizazhi = Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases |
| 133 | Lin, Hui | [Clinical features and risk factors associated with interstitial lung disease in patients with classic dermatomyositis or clinical amyopathic dermatomyositis]. | 2013 | Sichuan da xuexuebao. Yi xue ban = Journal of Sichuan University. Medical scienceedition |
| 134 | Li, Hong | [A clinical analysis of dermatomyositis with interstitial lung disease in 20 patients]. | 2012 | Zhonghuaneikezhazhi |
| Purificação do anti-Jo1 | | | | |
| 135 | Fernandes-Cerqueira, C | Characterisation of anti-JO1 autoantibodies in myositis | 2015 | Annals of the Rheumatic Diseases |
| Revisão não sistemática da literatura | | | | |
| 136 | Okiyama, N | Clinical features and cutaneous manifestations of juvenile and adult patients of dermatomyositis associated with myositis-specific autoantibodies | 2021 | Journal of Clinical Medicine |
| 137 | Mende, M | Autoantibodies in myositis. How to achieve a comprehensive strategy for serological testing | 2019 | Mediterranean Journal of Rheumatology |
| 138 | Sato, S | Utility of dermatomyositis-specific autoantibodies for diagnosis and clinical subsetting | 2015 | International Journal of Clinical Rheumatology |
| 139 | Allenbach, Y | Diagnostic utility of auto-antibodies in inflammatory muscle diseases | 2015 | Journal of Neuromuscular Diseases |
| 140 | Fujimoto, M | Dermatomyositis: Myositis-specific autoantibodies and skin manifestations | 2012 | Clinical and Experimental Neuroimmunology |
| 141 | Miniño, M | Antibodies for systemic autoimmune diseases. Applications in dermatology. Part II | 2005 | Dermatologia Cosmética, Médica y Quirúrgica |
| 142 | Zampieri, Sandra | Anti-Jo-1 antibodies. | 2005 | Autoimmunity |
| 143 | Monti, Sara | Clinical spectrum of anti-Jo-1-associated disease. | 2017 | Current opinion in rheumatology |
| 144 | Ascherman, Dana P | Role of Jo-1 in the Immunopathogenesis of the Anti-synthetase Syndrome. | 2015 | Current rheumatology reports |
| 145 | Hengstman, Gerald J D | Myositis specific autoantibodies: changing insights in pathophysiology and clinical associations. | 2004 | Current opinion in rheumatology |
| 146 | Tartar, Danielle M | Clinical significance of autoantibodies in dermatomyositis and systemic sclerosis. | 2018 | Clinics in dermatology |
| 147 | García-de la Torre, I | Laboratory abnormalities and autoantibodies | 2009 | Reumatologia Clínica |
| 148 | Castillo, R | Dermatomyositis: Autoantibodies and Their Corresponding Phenotypes | 2017 | Current Treatment Options in Rheumatology |
| Estudo repetido | | | | |
| 149 | Oguz, E | Classification of idiopathic inflammatory myopathies: Assessment of 123 patients according to 2017 ACR/EULAR criteria followed up by a single center from Turkey | 2018 | Arthritis and Rheumatology |
| 150 | Oguz, E | Idiopathic inflammatory myopathies: Clinical characteristics, survival and poor prognostic factors of 110 patients from Turkey | 2018 | Clinical and Experimental Rheumatology |

| Nº | Autores | Título | Ano | Revista |
|---|--------------------------------------|---|------|--|
| 151 | O'Donnell, J | Incidence of myositis-specific autoantibody (MSA) specificities in sera referred to New Zealand (NZ) medical laboratories | 2017 | Internal Medicine Journal |
| Não foi possível extrair os resultados | | | | |
| 152 | Piette | Evaluation of the detection of myositis-specific antibodies by line blot as a tool for the characterisation of a prospective multicenter cohort | 2018 | Annals of the Rheumatic Diseases |
| 153 | Suahilai | Auto-antibodies in idiopathic inflammatory myositis: Case series from a rheumatology referral centre cohort in Malaysia | 2018 | International Journal of Rheumatic Diseases |
| 154 | Ferraro M | Long-term outcomes in 50 patients with idiopathic inflammatory myopathies (IIM) and role of myositis-specific antibodies | 2020 | European Journal of Neurology |
| 155 | Giannini M, 2018 | Anti-SSA and anti-Jo1 levels in interstitial lung disease related to idiopathic inflammatory myopathies | 2018 | Annals of the Rheumatic Diseases |
| 156 | Kalinova D, 2013 | Frequency and relationships between autoantibodies and clinical features in 70 patients with autoimmune myositis in Bulgarian population | 2013 | Annals of the Rheumatic Disease |
| 157 | Kondo Y, 2019 | Specificity of anti-TRNA synthetase autoantibodies correlated with clinical course and prognosis of myositis-associated interstitial lung disease | 2019 | Annals of the Rheumatic Diseases |
| 158 | Li XP, 2012 | Predictive and unfavorable prognostic factors analysis of interstitial lung disease in patients with inflammatory myopathy | 2012 | Journal of Rheumatic Diseases |
| 159 | Srivastava P, 2014 | Myositis-specific and myositis associated autoantibodies in Indian patients with inflammatory myositis | 2014 | Indian Journal of Rheumatology |
| 160 | Wong VTL, 2018 | Myositis-specific autoantibodies and their clinical associations | 2018 | Arthritis and Rheumatology. |
| 161 | Bundell, 2012 ^{4a} | Myositis autoantibodies detectable by immunoblotting occur in the general population | 2012 | Internal Medicine Journal |
| 162 | Cavazzana, 2016 ⁵ | Testing for myositis specific autoantibodies: Comparison between line blot and immunoprecipitation assays in 57 myositis sera | 2016 | Journal of immunological methods |
| 163 | Greco, 2019 ^{6a} | Idiopathic inflammatory myopathies and antisynthetase syndrome: Contribution of antisynthetase antibodies to improve current classification criteria | 2019 | Annals of the Rheumatic Diseases |
| 164 | Greco, 2020 ^{7a} | Anti-Jo1 antibodies in a real-world population | 2020 | Annals of the Rheumatic Diseases |
| 165 | Lackner, 2020 ⁸ | The use and diagnostic value of testing myositis-specific and myositis-associated autoantibodies by line immunoassay: a retrospective study | 2020 | Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease |
| 166 | Lackner, 2018 ^{9a} | Validation of the diagnostic accuracy of myositis-related antibodies in a large patient-cohort | 2018 | Arthritis and Rheumatology. |
| 167 | Loarce-Martos, 2020 ^{10a} | “are myositis antibodies specific for idiopathic inflammatory myopathy diagnosis?” clinical correlation of a cohort of patients positive for myositis antibodies | 2020 | Annals of the Rheumatic Diseases |
| 168 | Mahler, 2021 ¹¹ | Profiling of myositis specific antibodies and composite scores as an aid in the differential diagnosis of autoimmune myopathies | 2021 | Diagnostics |
| 169 | Mammen, 2015 ¹² | Myositis-specific autoantibodies are specific for myositis compared to genetic muscle disease | 2015 | Neurology: Neuroimmunology and Neuroinflammation |
| 170 | Nakashima, 2017 ^{13a} | Myositis-specific and myositis-associated autoantibodies in patient with dermatomyositis / polymyositis; comparison between line blot and enzyme-immunoassay assays | 2017 | Annals of the Rheumatic Diseases |
| 171 | Nazir, 2021 ^{14a} | Performance of commercial autoantibody testing in comparison to recognized gold standards in myositis autoantibody testing | 2021 | Arthritis and Rheumatology |
| 172 | Rojana-udomsart, 2012 ^{16a} | Myositis-associated, myositis-specific and organ-specific autoantibodies in inflammatory myopathies: A West Australian population control study | 2012 | Neuromuscular Disorders |

| Nº | Autores | Título | Ano | Revista |
|---|-------------------------------|--|------|--------------------------------------|
| 173 | Rutjes, 1997 ¹⁷ | Anti-Ro52 antibodies frequently co-occur with anti-Jo-1 antibodies in sera from patients with idiopathic inflammatory myopathy. | 1997 | Clinical and experimental immunology |
| 174 | To, 2020 ¹⁸ | Line blot immunoassays in idiopathic inflammatory myopathies: Retrospective review of diagnostic accuracy and factors predicting true positive results | 2020 | BMC Rheumatology |
| 175 | Vulsteke, 2017 ^{19a} | Prevalence of myositis-specific antibodies in idiopathic inflammatory myopathy compared to disease and healthy controls. | 2017 | Annals of the Rheumatic Diseases |
| Revisão sistemática da literatura sem desfechos de interesse | | | | |
| 176 | Kamiya H, 2018 | Systematic review and meta-analysis of prognostic factors for idiopathic inflammatory myopathy-associated interstitial lung disease | 2018 | BMJ open |
| Não faz comparação anti-Jo1(+) e anti-Jo1(-) | | | | |
| 177 | Aggarwal, R | Clinical features and outcome in polymyositis vs. Dermatomyositis patients with the Anti-Jo-1 Autoantibody | 2013 | Arthritis and Rheumatism |
| 178 | Bolko, L | Anti-Jo1 Antibody Quantification Serve as a Prognostic Factor in AntisynthetaseSyndrom | 2020 | Arthritis and Rheumatology |
| 179 | Busca, C | Antisynthetase syndrome: Autoantibodies, clinical pattern and management of 17 spanish patients | 2017 | Annals of the Rheumatic Diseases |
| 180 | Cavagna, L | Clinical and temporal characterization of anti-Jo-1 positive anti-synthetase syndrome: Preliminary results of an international multicentre study | 2014 | Arthritis and Rheumatology |
| 181 | Chang, S | Clinical characteristics of anti-Jo-1-positive interstitial lung disease | 2019 | European RespiratoryJ ournal |
| 182 | Chen, I-Jung | Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. | 2009 | Clinical rheumatology |
| 183 | Cherny, D | The Presence of Anti-Jo1, anti-PL7, And/or anti-MDA5 Antibodies in Idiopathic Inflammatory Myopathy Confers an Increased Risk of a Significant Restrictive Pulmonary Defect | 2020 | Arthritis and Rheumatology |
| 184 | Ciang, N | Idiopathic inflammatory myopathies & interstitial lung disease | 2018 | Annals of the Rheumatic Diseases |
| 185 | Deligny, C | Epidemiology and characteristics of antisynthetase syndrome in the African descent population of martinique | 2014 | Arthritis and Rheumatology |
| 186 | Feng, D | Predictive factors of different lung disease accompany dermatomyositis: A clinical case-control study | 2014 | Respirology |
| 187 | Hengstman, G | Clinical and serological characteristics of 125 Dutch myositis patients. Myositis specific autoantibodies aid in the differential diagnosis of the idiopathic inflammatory myopathies. | 2002 | Journal of neurology |
| 188 | Hervier, B | The clinical spectrum but not the evolution of antisynthetase syndrome is related to the antisynthetase antibody specificity: A retrospective analysis of 142 patients | 2011 | Arthritis and Rheumatism |
| 189 | Kang, E | Interstitial lung disease in patients with polymyositis, dermatomyositis and amyopathic dermatomyositis. | 2005 | Rheumatology (Oxford, England) |
| 190 | Law, J | Assessing Interstitial Lung Disease in a Racially Diverse Population with Idiopathic Inflammatory Myositis | 2020 | Arthritis and Rheumatology |
| 191 | Li, Q | Profiling autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathies | 2018 | Journal of Immunology |
| 192 | Lu, Xin | Factors predicting malignancy in patients with polymyositis and dermatomyositis: a systematic review and meta-analysis. | 2014 | PloSone |
| 193 | Marie, I | Pulmonary involvement in polymyositis and in dermatomyositis. | 1998 | The Journal of rheumatology |
| 194 | Marie, I | Comparison of long-term outcome between anti-Jo1- and anti-PL7/PL12 positive patients with antisynthetase syndrome. | 2012 | Autoimmunity reviews |

| Nº | Autores | Título | Ano | Revista |
|---|-------------------|---|------|--|
| 195 | Martinez, S | Autoantibodies predict long term survival in myositis associated interstitial lung disease | 2017 | Arthritis and Rheumatology |
| 196 | Martins, P | Clinical characterization of Portuguese patients with antisynthetase syndrome | 2021 | Annals of the Rheumatic Diseases |
| 197 | Mathew, A | Clinical correlates of autoantibodies in inflammatory myositis | 2015 | Internal Medicine Journal |
| 198 | Mathew, A | Autoantibody profile and associated clinical outcomes in an indian population with myositis | 2015 | Rheumatology (United Kingdom) |
| 199 | Mescam-Mancini, L | Anti-Jo-1 antibody-positive patients show a characteristic necrotizing perifascicular myositis. | 2015 | Brain: a journal of neurology |
| 200 | Negalur, N | The myositis autoantibody phenotypes in inflammatory myositis | 2017 | Indian Journal of Rheumatology |
| 201 | Negalur, N | The association of myositis specific antibodies in patients with inflammatory myositis: Preliminary data in indian patients | 2018 | Annals of the Rheumatic Diseases |
| 202 | Ortiz-Guerrero, | Serologic and pathologic correlation in IIM | 2019 | Journal of Clinical Neuromuscular Disease |
| 203 | Phuong, T | Clinical characteristics of Vietnamese patients with idiopathic inflammatory myopathies and autoantibodies to aminoacyl-transfer RNA synthetases. | 2021 | International journal of rheumatic diseases |
| 204 | Preusse, C | P.18Comparing histological features and molecular gene expression in anti-Jo1-, anti-PL-7 and anti-PL-12 antibody-positive patients | 2019 | Neuromuscular Disorders |
| 205 | Szczesny, P | Sequence of clinical symptoms Onset and its correlation to the autoantibodies presence in patients with Idiopathic inflammatory myopathies | 2019 | Annals of the Rheumatic Diseases |
| 206 | Tang, Z | Clinical characteristics and risk factors of polymyositis and dermatomyositis combined with interstitial lung disease in patients residing in the Northeast Sichuan province in China | 2019 | Annals of the Rheumatic Diseases |
| 207 | Tomonaga, M | Comparison of Pulmonary Involvement Between Patients Expressing Anti-PL-7 and Anti-Jo-1 Antibodies | 2014 | Lung |
| 208 | Truong, A | Antisynthetase syndrome: Comparison of laboratory and clinical characteristics of muscle and lung in Jo1 Vs. Non-Jo1 patients | 2010 | American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine |
| 209 | Watad, A | Autoantibody status in dermatomyositis and polymyositis patients defines both cancer risk and survival with ana negativity in cases with concomitant cancer having a worse survival | 2020 | Annals of the Rheumatic Diseases |
| 210 | Yardimci, G | Emerging autoantibodies panel (myositis associated and myositis specific antibodies) in inflammatory myopathies: the frequencies of and relationship with clinical features | 2020 | Annals of the Rheumatic Diseases |
| 211 | Zamora, A | Clinical features and outcomes of interstitial lung disease in anti-Jo-1 positive antisynthetase syndrome. | 2016 | Respiratory medicine |
| 212 | Zhan, Xi | Clinical features of anti-synthetase syndrome associated interstitial lung disease: a retrospective cohort in China. | 2021 | BMC pulmonary medicine |
| Avaliou apenas a frequência do anti-Jo1 na população com miopatias | | | | |
| 213 | Álvarez Troncoso | Myositis-specific antibodies in a retrospective single-center observational study | 2021 | Annals of the Rheumatic Diseases |
| 214 | Barratt | Characterisation of anti-synthetase syndrome (ASS), initially presenting to respiratory services as interstitial lung disease (ILD) of unknown cause | 2018 | Thorax |
| 215 | Bucelli | Immune myopathies with perimysial pathology: Clinical and laboratory features | 2018 | Neurology: Neuroimmunology and NeuroInflammation |
| 216 | Ceribelli | Distinctive pattern of myositis-specific autoantibody production between americancaucasian and italian patients with polymyositis/dermatomyositis | 2011 | Arthritis and Rheumatism |
| 217 | Chang | Autoantibody profile and clinical characteristics in patients with idiopathic inflammatory myopathies | 2018 | Arthritis and Rheumatology |

| Nº | Autores | Título | Ano | Revista |
|-----|------------------|--|------|-----------------------------------|
| 218 | Chung | Clinical features of interstitial lung disease associated with korean idiopathic inflammatory myopathies according to the autoantibody profile | 2019 | Annals of the Rheumatic Diseases |
| 219 | Cobo-Ibáñez | Prognosis of the idiopathic inflammatory myopathies associated with interstitial lung disease: Preliminary analysis of the registry remicam | 2016 | Annals of the Rheumatic Diseases |
| 220 | Coffey | Incidence of antisynthetase syndrome and risk of malignancy in a population-based cohort (1998-2019) | 2021 | Arthritis and Rheumatology |
| 221 | Daly | Cutaneous features of dermatomyositis associated with myositis-specific antibodies | 2013 | British Journal of Dermatology |
| 222 | Faten | Autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathies | 2015 | Annals of the Rheumatic Diseases |
| 223 | Fredi | Autoantibody profile in a cohort of adult patients with inflammatory myopathies | 2013 | Annals of the Rheumatic Disease |
| 224 | Fukamatsu | Autoantibody profile and clinical manifestations related to anti-synthetase syndrome | 2016 | Journal of Dermatological Science |
| 225 | Gonzalez-Bello | Study of autoantibodies in a cohort of Mexican patients with idiopathic inflammatory myopathies | 2014 | Arthritis and Rheumatology |
| 226 | Gracia-Arechiga | Seventeen myositis autoantibodies: Serological profile of hispanic patients with idiopathic inflammatory myopathies | 2018 | Annals of the Rheumatic Diseases |
| 227 | Granel | Myositis specific antibodies and clinical features in patients from Argentina | 2019 | Arthritis and Rheumatology |
| 228 | Guerrero | Serologic and pathologic correlation in idiopathic inflammatory myopathies: A retrospective chart review | 2019 | Neurology |
| 229 | Guleria | Autoantibody profile of children with juvenile dermatomyositis from a tertiary care centre in north India | 2017 | Annals of the Rheumatic Diseases |
| 230 | Gupta | Myositis-specific and myositis-associated autoantibodies in a large Indian cohort of inflammatory myositis reveal novel clinicophenotypic patterns | 2020 | Annals of the Rheumatic Diseases |
| 231 | Heiden | A characterisation of patients with Antisynthetase Syndrome> | 2019 | European Respiratory Journal |
| 232 | Hernández Flórez | Autoantibody profile in patients diagnosed with idiopathic inflammatory myopathy: multicenter registry on inflammatory myositis from the rheumatology society in madrid, spain | 2017 | Annals of the Rheumatic Diseases |
| 233 | Ibarguengoitia | Descriptive analysis of a cohort of patients diagnosed with inflammatory myositis in a tertiary hospital | 2018 | Annals of the Rheumatic Diseases |
| 234 | Kaleda | Single center retrospective study of the juvenile idiopathic inflammatory myopathies | 2021 | Pediatric Rheumatology |
| 235 | Karampitsakos | Clinical features and outcomes of patients with myositis associated-interstitial lung disease | 2021 | European Respiratory Journal |
| 236 | Kasapcopur | Juvenile dermatomyositis: Clinical features, laboratory findings, treatment modalities and disease course (a single center experience) | 2014 | Pediatric Rheumatology |
| 237 | Loarce-Martos | Clinical manifestations and comparison of subtypes of juvenile idiopathic inflammatory myopathies: Data from the remicam registry | 2019 | Arthritis and Rheumatology |
| 238 | Lucchini | Myositis-specific Antibodies (MSA): High prevalence in biopsy-proven myositis population | 2017 | Acta Myologica |
| 239 | Martins | Clinical and demographic characteristics of patients with antisynthetase autoantibodies: Data from a Portuguese tertiary outpatient clinic | 2020 | Annals of the Rheumatic Diseases |
| 240 | Matos | Juvenile dermatomyositis: Clinical, laboratorial, histological, therapeutical and evolutive parameters of nine children | 2018 | Advances in Rheumatology |
| 241 | Melo | First clinical analysis of myositis patients registered at reuma.pt/myositis protocol: Data from a single-center | 2021 | Annals of the Rheumatic Diseases |
| 242 | Muñoz Reinoso | Antisynthetase syndrome: Clinical profile, serologic and treatments used in a cohort of patients followed at the virgen macarena hospital | 2021 | Annals of the Rheumatic Diseases |

| Nº | Autores | Título | Ano | Revista |
|-----|-----------------|---|------|--|
| 243 | Nakashima | The relationship between autoantibodies and clinical symptoms in patients with inflammatory myopathy | 2018 | Annals of the Rheumatic Diseases |
| 244 | Oguz | Idiopathic inflammatory myopathies: Clinical characteristics, survival and poor prognostic factors of 110 patients from Turkey | 2018 | Annals of the Rheumatic Diseases |
| 245 | Pinal-Fernandez | Correlating muscle biopsy features with autoantibodies in patients with dermatomyositis and the jo-1 antisynthetase syndrome | 2014 | Annals of the Rheumatic Diseases |
| 246 | Rojas-Serrano | Interstitial lung disease and polymyositis: Patients have similar clinical manifestations although a heterogeneous serologic profile and prognosis | 2015 | American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine |
| 247 | So | Performance of the 2017 european league against rheumatism/american college of rheumatology (eular/acr) classification criteria for adult idiopathic inflammatory myopathies in a hongkong cohort | 2019 | Annals of the Rheumatic Diseases |
| 248 | Taborda | Retrospective analysis of the outcome of patients with polymyositis and dermatomyositis | 2013 | Rheumatology (United Kingdom) |
| 249 | Temmok | Clinical significance of myositis-specific autoantibody profiles in Japanese patients with polymyositis/dermatomyositis. | 2019 | Medicine |
| 250 | Tjokrosaputro | Characteristics of anti-Jo 1 antibody positive antisynthetase syndrome patients in Singapore | 2020 | International Journal of Rheumatic Diseases |
| 251 | Tornero | A cohort of patients with antisynthetase syndrome evaluated in a multidisciplinary consultation | 2018 | Annals of the Rheumatic Diseases |
| 252 | Wong | Myositis-specific autoantibodies and their clinical associations in idiopathic inflammatory myopathies. | 2021 | Acta neurologica Scandinavica |

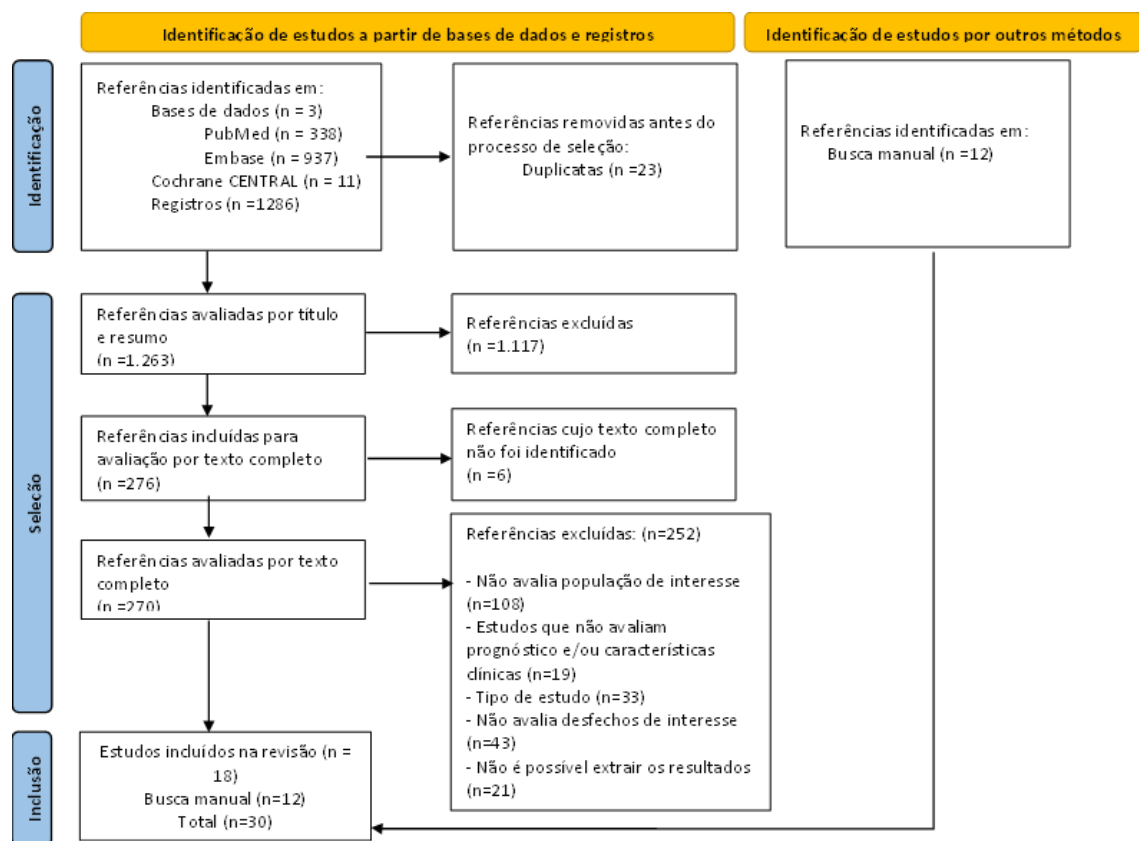


Figura D. Fluxograma com resultados de busca e seleção das revisões sistemáticas incluídas comparando pacientes com miopatias inflamatória anti-Jo1 positivo em relação à anti-Jo1 negativos.

Fonte: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>.

Análise e apresentação dos resultados

Resumo das evidências

Foram incluídos 30 estudos onde foram avaliados os desfechos de interesse em pacientes com anti-Jo1 positivo em relação àqueles sem o anticorpo. Os delineamentos da maioria dos estudos eram coorte retrospectiva (n=15) ou estudos transversais (n=10). Dez dos estudos avaliados eram resumos de congressos, para os quais não foram localizados o texto completo. Dos desfechos de interesse, não foram encontrados estudos que avaliassem a síndrome antissintetase. As principais características dos estudos estão detalhadas no **Quadro AG** e, em sequência, estão descritos os resultados encontrados para cada um dos desfechos.

Quadro AG. Características dos estudos incluídos na revisão sistemática

| Autor, ano | Delineamento do estudo | População (Subtipos de miopatias) | Total de pacientes com miopatia | Desfechos avaliados |
|-----------------------------------|------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|---|
| Ahn S, 2022 ²⁴ | Coorte retrospectiva | PM, DM | 86 | Mãos de mecânico Fenômeno de Raynaud Artrite DPI Remissão clínica Mortalidade |
| Akashi K, 2015 ^{25a} | Coorte retrospectiva | PM, DM, DMA | 88 | Recidiva da doença |
| Betteridge Z, 2019 ²⁶ | Transversal | PM, DM | 1637 | Mão de mecânico DPI Fenômeno de Raynaud Artrite |
| Charles PJ, 2011 ^{27a} | Coorte prospectiva | PM, DM, DMJ, MCI, MS | 486 | ILD |
| Chen Z, 2018 ^{28a} | Coorte prospectiva | PM, DM, MAA | 90 | Mãos de mecânico |
| de Andrade VP, 2021 ²⁹ | Coorte retrospectiva | DM | 118 | Mãos de mecânico Comprometimento das articulações Acometimento pulmonar DPI Fenômeno de Raynaud Vasculite Recidiva da doença Remissão clínica Mortalidade |
| Dei G, 2020 ³⁰ | Coorte retrospectiva | SAS | 57 | Mão de mecânico Fenômeno de Raynaud |

| Autor, ano | Delineamento do estudo | População (Subtipos de miopatias) | Total de pacientes com miopatia | Desfechos avaliados |
|---|------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|--|
| | | | | Comprometimento das articulações Fraqueza muscular |
| Dobloug, 2014³¹ | Coorte retrospectiva | DM, PM | 230 | Mãos de mecânico Artrite |
| Fang Y, 2012³² | Coorte retrospectiva | PM, DM, PM/DMJ, MS, MAA | 151 | Fraqueza muscular Fenômeno de Raynaud DPI Artrite Mortalidade |
| Gómez GN, 2021³³ | Transversal | PM, DM, MCI, SAS, MAA, MNIM, MS | 360 | Mãos de mecânico Fenômeno de Raynaud Artrite DPI |
| Hochberg MC, 1984³⁴ | Transversal | PM; DM; MS; MAA | 76 | Acometimento pulmonar |
| Huscher D, 2017^{35a} | Transversal | DM, PM, SAS, MS | 142 | Artrite DPI |
| Ji S, 2010³⁶ | Coorte retrospectiva | DM, PM, DMA | 197 | DPI |
| Li S, 2019³⁷ | Transversal | PM, DM | 497 | DPI |
| Mielnik P, 2006³⁸ | Coorte retrospectiva | DM, PM | 41 | Mãos de mecânico DPI Artrite Fenômeno de Raynaud |
| Negalur NV, 2021³⁹ | Transversal | PM; DM; DMJ; MS; MAA | 48 | Mãos de mecânico DPI Artrite Fenômeno de Raynaud Fraqueza muscular |
| Oddis CV, 1990⁴⁰ | Coorte prospectiva | DM, PM e MS | 180 | DPI |
| Pina Cruellas M, 2012⁴¹ | Transversal | PM, DM | 222 | Comprometimento das articulações Acometimento pulmonar |
| Platteel, 2019⁴² | Coorte retrospectiva | Não descreve | 187 | Fraqueza muscular Comprometimento das articulações Acometimento pulmonar |
| Rojas-Serrano J, 2014^{43a} | Coorte retrospectiva | ASS | 34 | Mortalidade |
| Sánchez Romo SM, 2020^{44a} | Transversal | SAS; PM; DM | 36 | ILD |
| Selva-O'Callachan A, 2006⁴⁵ | Coorte retrospectiva | PM, DM, MCI | 88 | Mão de mecânico Fenômeno de Raynaud Artrite DPI Mortalidade |
| Sohn B, 2019^{46a} | Coorte retrospectiva | SAS | 27 | ILD |
| Sreevilasan SK, 2021⁴⁷ | Coorte prospectiva | SAS | 28 | Mãos de mecânico Artrite DPI Mortalidade |

| Autor, ano | Delineamento do estudo | População (Subtipos de miopatias) | Total de pacientes com miopatia | Desfechos avaliados |
|----------------------------------|------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|---|
| Taniguchi M, 2017 ^{48a} | Coorte retrospectiva | PM/DM | 121 | Mortalidade |
| Váncsa A, 2010 ⁴⁹ | Coorte retrospectiva | PM, DM, OM | 169 | Mãos de mecânico Artrite DPI Fenômeno de Raynaud |
| Vojinovic T, 2020 ^{50a} | Transversal | SAS; PM; DM | 52 | DPI |
| Yardimci GK, 2020 ^{51a} | Transversal | DM, PM | 81 | DPI |
| Zampeli E, 2018 ⁵² | Coorte retrospectiva | Não descreve | 95 | DPI |

Notas: a. Resumos de congressos

Legenda: DM: dermatomiosite; DMA: dermatomiosite amiofática; DMJ: dermatomiosite juvenil; DPI: Doença pulmonar intersticial; MAA: Miosite associada ao câncer; MCI: Miosite por corpos de inclusão; MNIM: Miopatia necrotizante imunomediada; MS: miosite de sobreposição; PM: polimiosite

Os estudos observacionais de coorte incluídos foram avaliados com o instrumento NOS¹¹. Todos os estudos foram avaliados como de baixa qualidade metodológica, principalmente por não terem realizado o controle da coorte para características importantes, como idade do paciente, tempo de diagnóstico, sexo, utilização de medicamentos, entre outros. Assim como, em nenhum estudo é possível afirmar que os desfechos de interesse não estavam presentes no início do estudo. A avaliação completa está apresentada no **Quadro AH**.

Os estudos transversais incluídos foram avaliados com a ferramenta do *Joanna Briggs Institute* (JBI)⁵³. De forma geral, a maioria dos estudos apresentou moderada/boa qualidade metodológica, exceto quatro estudos que apresentaram limitações importantes. Em comum, pode-se verificar que os relatos desses quatro estudos estavam disponíveis apenas como resumo. A avaliação está apresentada no **Quadro AI**.

Quadro AH. Avaliação do risco de viés de estudos observacionais incluídos nesta síntese de evidências segundo a ferramenta NOS

| Estudos | SELEÇÃO | | | | COMPARABILIDADE | DESFECHO | | | Qualidade |
|------------------------|--|--|---|--|--|----------------------------|---|----------------------------------|-----------|
| | Representatividade do grupo exposto ★ | Representatividade do grupo não exposto ★ | Determinação da exposição ou intervenção ★ | Demonstração de que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo ★ | Comparabilidade das coortes com base no desenho do estudo ou análise ★★ | Avaliação do desfecho ★ | Tempo de acompanhamento necessário para a ocorrência do desfecho ★ | Adequação do acompanhamento ★ | |
| Akashi K, 2015* | ★ ^a | ★ ^b | ★ ^c | Não pontua ^d | Não pontua ^e | ★ ^f | ★ ^g | ★ ^h | Baixa |
| Charles PJ, 2011* | ★ ^a | Não pontua ⁱ | Não pontua ^j | Não pontua ^d | Não pontua ^e | Não pontua ⁱ | Não pontua ^j | Não pontua ^j | Baixa |
| Chen Z, 2018* | ★ ^a | Não pontua ^j | Não pontua ^j | Não pontua ^d | Não pontua ^e | Não pontua ⁱ | Não pontua ^j | Não pontua ^j | Baixa |
| de Andrade VP, 2021 | ★ ^a | ★ ^b | ★ ^c | Não pontua ^d | Não pontua ^e | ★ ^f | ★ ^g | ★ ^h | Baixa |
| Dobloug, 2014 | Não pontua ^k | Não pontua ^k | ★ ^c | Não pontua ^d | Não pontua ^e | ★ ^f | Não pontua ^j | ★ | Baixa |
| Mielnik P, 2006 | ★ ^a | ★ ^b | ★ ^c | Não pontua ^d | Não pontua ^e | ★ ^f | ★ ^g | ★ | Baixa |
| Oddis CV, 1990 | Não pontua ^k | Não pontua ^k | ★ ^c | Não pontua ^d | Não pontua ^e | ★ ^f | Não pontua ^j | ★ | Baixa |
| Rojas-Serrano J, 2014* | ★ ^a | ★ ^b | ★ ^c | Não pontua ^d | Não pontua ^e | ★ ^f | ★ ^g | Não pontua ^j | Baixa |
| Sohn B, 2019* | ★ ^a | ★ ^b | ★ ^c | Não pontua ^d | Não pontua ^e | ★ ^f | Não pontua ^j | Não pontua ^j | Baixa |
| Sreevilasan SK, 2021 | ★ ^a | ★ ^b | ★ ^c | Não pontua ^d | Não pontua ^e | ★ ^f | ★ ^g | ★ | Baixa |
| Taniguchi M, 2017* | ★ ^a | ★ ^b | ★ ^c | Não pontua ^d | Não pontua ^e | ★ ^f | ★ ^g | Não pontua ^j | Baixa |
| Platteel, 2019 | ★ ^a | ★ ^b | ★ ^c | Não pontua ^d | Não pontua ^e | ★ ^f | ★ ^g | Não pontua ^j | Baixa |
| Ji S, 2010 | ★ ^a | ★ ^b | ★ ^c | Não pontua ^d | Não pontua ^e | ★ ^f | ★ ^g | ★ ^h | Baixa |
| Váncsa A, 2010 | ★ ^a | ★ ^b | ★ ^c | Não pontua ^d | Não pontua ^e | ★ ^f | ★ ^g | ★ ^h | Baixa |
| Fang Y, 2012 | Não pontua ^k | Não pontua ^k | ★ ^c | Não pontua ^d | Não pontua ^e | ★ ^f | ★ ^g | ★ ^h | Baixa |
| Dei G, 2020 | ★ ^a | ★ ^b | ★ ^c | Não pontua ^d | Não pontua ^e | ★ ^f | ★ ^g | ★ ^h | Baixa |

| Estudos | SELEÇÃO | | | | COMPARABILIDADE | DESFECHO | | | Qualidade |
|---------------------------|--|--|---|--|--|----------------------------|---|----------------------------------|-----------|
| | Representatividade do grupo exposto ★ | Representatividade do grupo não exposto ★ | Determinação da exposição ou intervenção ★ | Demonstração de que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo ★ | Comparabilidade das coortes com base no desenho do estudo ou análise ★★ | Avaliação do desfecho ★ | Tempo de acompanhamento necessário para a ocorrência do desfecho ★ | Adequação do acompanhamento ★ | |
| Ahn S, 2022 | Não pontua ^k | Não pontua ^k | ★ ^c | Não pontua ^d | Não pontua ^e | ★ ^f | ★ ^g | Não pontua ^l | Baixa |
| Zampeli E, 2018 | ★ ^a | ★ ^b | ★ ^c | Não pontua ^d | Não pontua ^e | ★ ^f | ★ ^g | Não pontua ^j | Baixa |
| Selva-O'Callachan A, 2006 | ★ ^a | ★ ^b | ★ ^c | Não pontua ^d | Não pontua ^e | ★ ^f | ★ ^g | ★ ^h | Baixa |

Boa qualidade: 3 ou 4 estrelas no domínio de seleção **E** 1 ou 2 estrelas no domínio de comparabilidade **E** 2 ou 3 estrelas no domínio de desfecho; **Qualidade razoável:** 2 estrelas no domínio de seleção **E** 1 ou 2 estrelas no domínio de comparabilidade **E** 2 ou 3 estrelas no domínio de desfecho; **Baixa qualidade:** 0 ou 1 estrela no domínio de seleção **OU** 0 estrelas no domínio de comparabilidade **OU** 0 ou 1 estrelas no domínio de desfecho. *Disponível como resumo

a. Coorte de indivíduos com miopatias inflamatórias verdadeiramente representativa; b. Provenientes da mesma comunidade que a coorte exposta; c. Registro seguro (prontuários médicos ou registros eletrônicos); d. Não há demonstração de que o resultado de interesse não estava presente antes do início do estudo; e. não houve controle da coorte para características importantes; f. registros médicos; g. o seguimento foi suficiente para a ocorrência dos desfechos; h. Há descrição de perdas de seguimento com improvável introdução de viés; i. Coorte não exposta proveniente de uma comunidade diferente; j. sem descrição; k. sem descrição da derivação da coorte (a testagem do anticorpo foi realizada apenas para parte da coorte); l. significativa perda de seguimento sem descrição de motivos.

Quadro AI. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos transversais incluídos nesta síntese de evidências segundo a ferramenta do *Joanna Briggs Institute* (JBI)

| Estudo | 1. Os critérios de inclusão na amostra foram claramente definidos? | 2. Os sujeitos do estudo e o ambiente foram descritos com detalhamento? | 3. A exposição foi medida de forma válida e confiável? | 4. Foram usados critérios objetivos e padronizados para a medição da condição? | 5. Foram identificados fatores de confusão? | 6. Foram estabelecidas estratégias para lidar com fatores de confusão? | 7. Os resultados foram medidos de forma válida e confiável? | 8. Foi usada uma análise estatística apropriada? |
|-----------------------|--|---|--|--|---|--|---|--|
| Negalur NV, 2021 | Sim | Sim | Sim | Sim | Não | Não aplicável | Sim | Sim |
| Pina Cruellas M, 2012 | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim |
| Gómez GN, 2021 | Não | Sim | Sim | Sim | Não | Não aplicável | Sim | Sim |
| Vojinovic T, 2020* | Não | Não | Incerto | Incerto | Não | Não aplicável | Sim | Sim |
| Betteridge Z, 2019 | Sim | Não | Sim | Sim | Não | Não aplicável | Sim | Sim |
| Hochberg MC, 1984 | Não | Não | Sim | Sim | Sim | Não | Sim | Sim |
| Huscher D, 2017* | Não | Não | Incerto | Incerto | Sim | Incerto | Sim | Sim |
| Li S, 2019 | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim |
| Sánchez Romo SM, 2020 | Não | Não | Sim | Sim | Não | Não aplicável | Sim | Sim |
| Yardimci GK, 2020* | Não | Não | Incerto | Incerto | Incerto | Incerto | Sim | Sim |

Legenda: *Disponível como resumo

Os dados obtidos para os desfechos relacionados com as características clínicas dos pacientes (comprometimento das articulações, artrite, DPI, fraqueza muscular, mão de mecânico, comprometimento pulmonar, fenômeno de Raynaud, vasculite, e síndrome antissintetase) foram analisados usando o método Inverso da variância para fornecer o *odds ratio* (OR), com intervalos de confiança de 95% (IC 95%). Para os desfechos relacionados com a taxa de remissão clínica e a taxa de resposta clínica, foi calculada a razão de taxas de incidência (*incidence-rate ratios* - IRR) e para o desfecho mortalidade foram considerados apenas os estudos que fizeram a análise de sobrevida utilizando o Kaplan Meier e Log Rank test. Se o estudo forneceu dados suficientes, ele foi incluído na meta-análise. Independentemente da natureza dos dados, o modelo de efeitos aleatórios foi usado para agrupar os dados. A heterogeneidade estatística foi detectada com a estatística I^2 e teste Q de Cochran. Se alta heterogeneidade fosse detectada, uma análise de sensibilidade era realizada excluindo resultados de estudos que avaliaram especificamente apenas pacientes com síndrome antissintetase. Quando não possível realizar a meta-análise dos dados, foi realizada uma descrição narrativa dos resultados relatados para o desfecho. Os dados foram analisados usando o software estatístico do R Studio.

- Mão de mecânico

Dados sobre a chance de apresentar mão de mecânico foram obtidos para 12 estudos, avaliando um total de 526 pacientes com anti-Jo1 positivo e 1933 pacientes com anti-Jo1 negativo^{24,26,28-31,33,38,39,44,47,49}. Dois desses estudos não foram utilizados na meta-análise por não apresentarem dados suficientes para a síntese^{33,44}. Na análise pelo modelo de efeitos aleatórios, a presença do anticorpo foi associada a um odds ratio aumentado de apresentar mão de mecânico (OR = 5,33; IC de 95% = 2,70 a 10,53), representado na **Figura E-A**. Ainda, quando comparados pacientes com miopatias anti-Jo1 positivo com aqueles anti-Jo1 negativos, 95% dos odds ratio a serem estimados estão localizados entre 0,75 e 38,00 (intervalo preditivo). Na análise considerando os 10 estudos incluídos, houve evidência de heterogeneidade estatística: $I^2 = 63\%$, $p < 0,01$ (**Figura E-A**).

Quando excluídos os estudos que avaliaram apenas pacientes com síndrome antissintetase, há uma redução da heterogeneidade estatística ($I^2 = 46\%$; $p = 0,10$) e um aumento do odds ratio para 7,73 (IC de 95% = 4,21 a 14,20) de apresentar mão de mecânico, com intervalo preditivo variando entre 1,72 e 34,70 (**Figura E-B**).

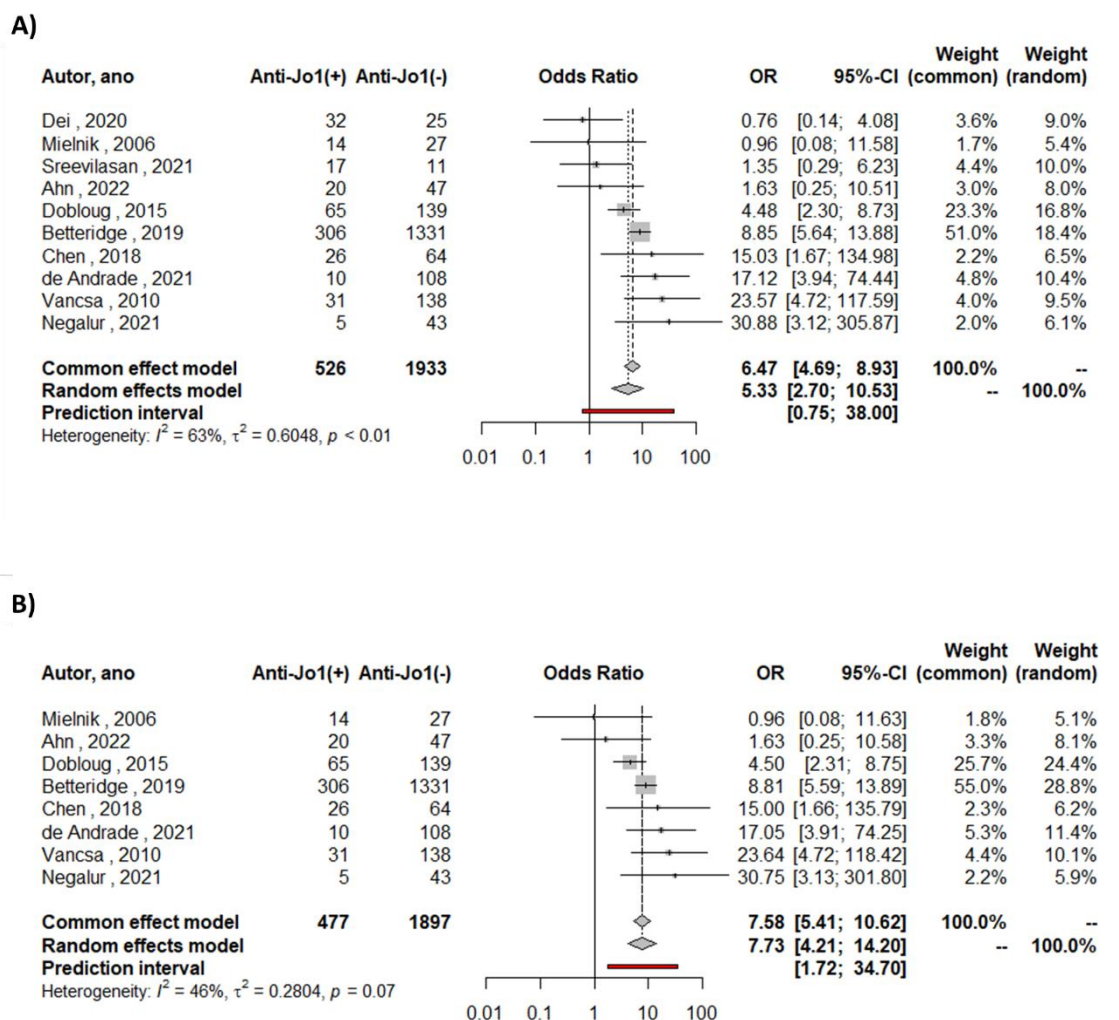


Figura E. Comparação de pacientes com miopatias inflamatórias anti-Jo1 positivos versus pacientes anti-Jo1 negativos – **Desfecho: mãos de mecânico.** **A)** Total dos estudos que avaliaram o desfecho **B)** Estudos que avaliaram o desfecho excluindo aqueles que avaliaram apenas pacientes com síndrome antissintetase.

- Comprometimento das articulações/artrite

Dados sobre a chance de apresentar comprometimento das articulações/artrite foram obtidos para 15 estudos, avaliando um total de 659 pacientes com anti-Jo1 positivo e 2341 pacientes com anti-Jo1 negativo^{24,26,29-32,35,38,39,41,42,47,49}. Dois desses estudos não foram utilizados na meta-análise por não apresentarem dados suficientes para a síntese^{33,45}. A **Figura F-A** aponta que a presença do anticorpo anti-Jo1 foi associada a um *odds ratio* aumentado de apresentar comprometimento das articulações (OR = 2,99; IC de 95% = 2,13 a 4,20), em uma análise pelo modelo de efeitos aleatórios. Quando comparados pacientes com miopatias anti-Jo1 positivo com aqueles anti-Jo1 negativos, 95% dos *odds ratio* a serem estimados estão localizados entre 1,19 e

7,50 (intervalo preditivo). Na análise considerando os 13 estudos incluídos, houve evidência de heterogeneidade estatística: $I^2 = 52\%$, $p=0,01$.

Quando excluídos os estudos que avaliaram apenas pacientes com síndrome antissintetase, apesar de menor, há ainda evidência de heterogeneidade estatística ($I^2=47\%$; $p=0,04$). Para esses estudos, a presença do anticorpo foi associada a um *odds ratio* de $OR=3,30$ (IC de 95% = 2,39 a 4,56) de apresentar comprometimento de articulações/artrite, com intervalo preditivo variando entre 1,46 e 7,45 (**Figura F-B**).

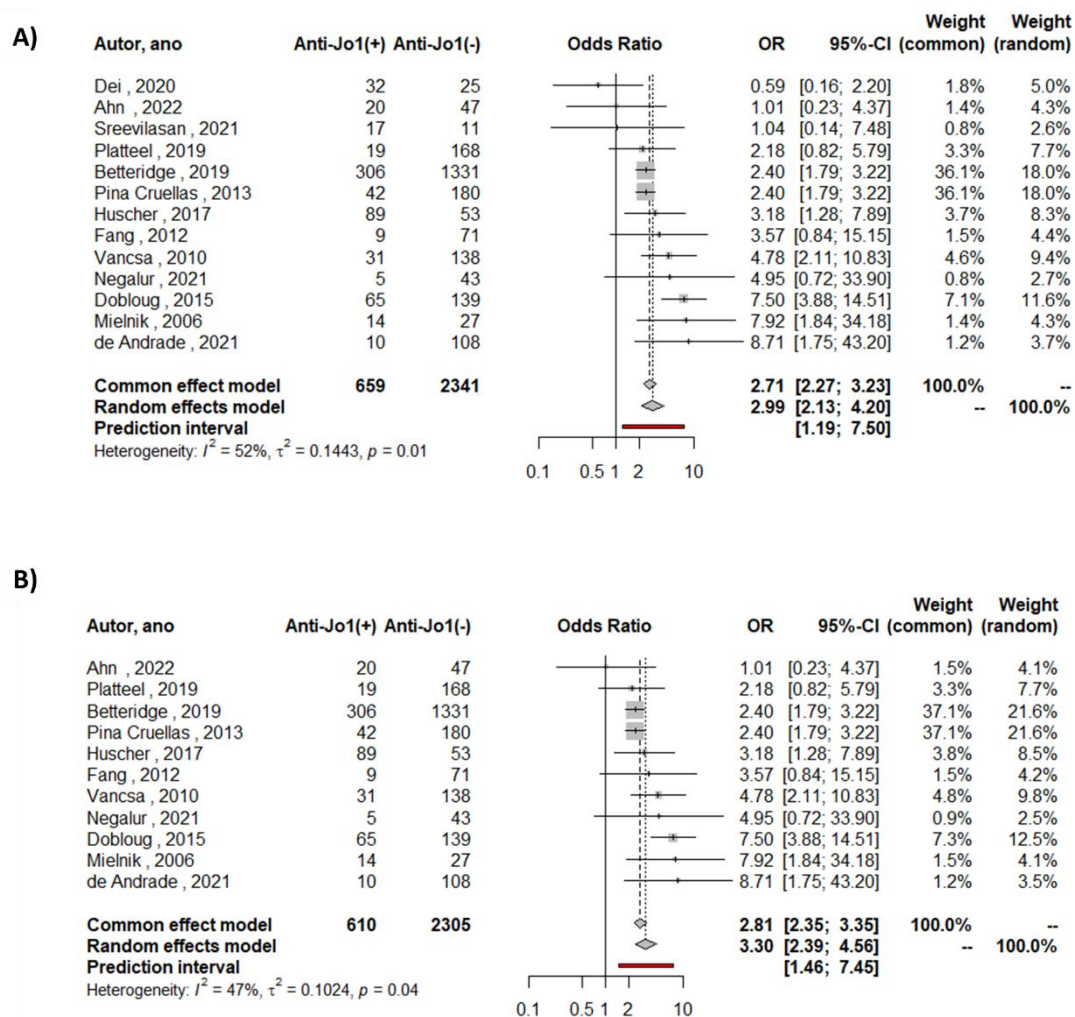


Figura F. Comparação de pacientes com miopatias inflamatórias anti-Jo1 positivos versus pacientes anti-Jo1 negativos – **Desfecho: comprometimento das articulações ou artrite.** **A)** Total dos estudos que avaliaram o desfecho **B)** Estudos que avaliaram o desfecho excluindo aqueles que avaliaram apenas pacientes com síndrome antissintetase.

- Acometimento pulmonar

Dados sobre o risco de apresentar acometimento pulmonar foram obtidos para quatro estudos, avaliando um total de 81 pacientes com anti-Jo1 positivo e 490 pacientes com anti-Jo1 negativo^{29,34,41,42}. Na análise pelo modelo de efeitos aleatórios, a presença do anticorpo foi associada a uma maior chance de apresentar acometimento pulmonar (OR=4,13; IC de 95% = 2,76 a 6,17) nos estudos avaliados, com intervalo preditivo localizado entre 1,18 e 14,39 (**Figura G**). Não foi encontrada evidência de heterogeneidade estatística ($I^2=19\%$; $p=0,30$).

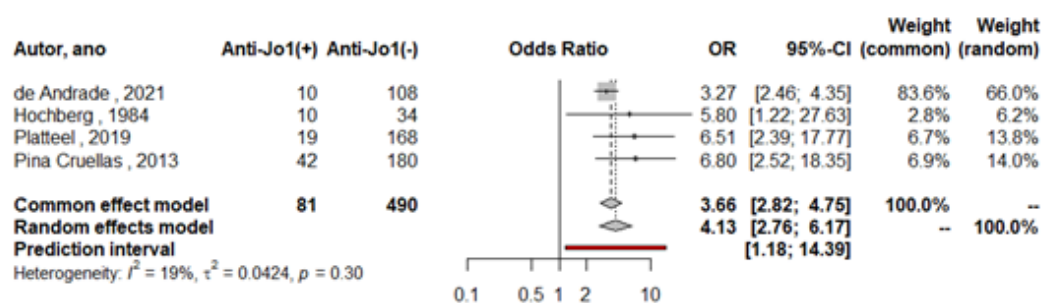


Figura G. Comparação de pacientes com miopatias inflamatórias anti-Jo1 positivos versus pacientes anti-Jo1 negativos – **Desfecho: acometimento pulmonar.**

- Doença Pulmonar Intersticial (DPI)

Para o desfecho DPI, três estudos elegíveis na revisão sistemática não foram utilizados na meta-análise por não apresentarem dados de pacientes anti-Jo1 negativos com o desfecho avaliado^{33,36,45}. Dados sobre a chance de apresentar DPI de acordo com a presença ou não do anticorpo anti-Jo1 foram, então, obtidos para 17 estudos, avaliando um total de 660 pacientes com anti-Jo1 positivo e 2.901 pacientes anti-Jo1 negativo^{24,26,27,29,32,35,37-40,44,46,47,49-52}. Na análise pelo modelo de efeitos aleatórios, a presença do anticorpo foi associada a uma maior chance de apresentar DPI (OR= 5,27; IC de 95% = 2,97 a 9,37) nos estudos avaliados (**Figura H-A**). Ainda, espera-se que 95% dos *odds ratios* a serem estimados estejam localizados entre 0,61 e 45,79. Houve evidência de heterogeneidade estatística ($I^2=82\%$, $p<0,01$).

Quando excluídos os estudos que avaliaram apenas a síndrome antissintetase, a análise seguiu apresentando heterogeneidade estatística ($I^2=81\%$; $p<0,01$), com OR de 6,72 (IC de 95% =3,86 a 11,70) e intervalo preditivo variando entre 0,91 e 49,42 (**Figura H-B**).

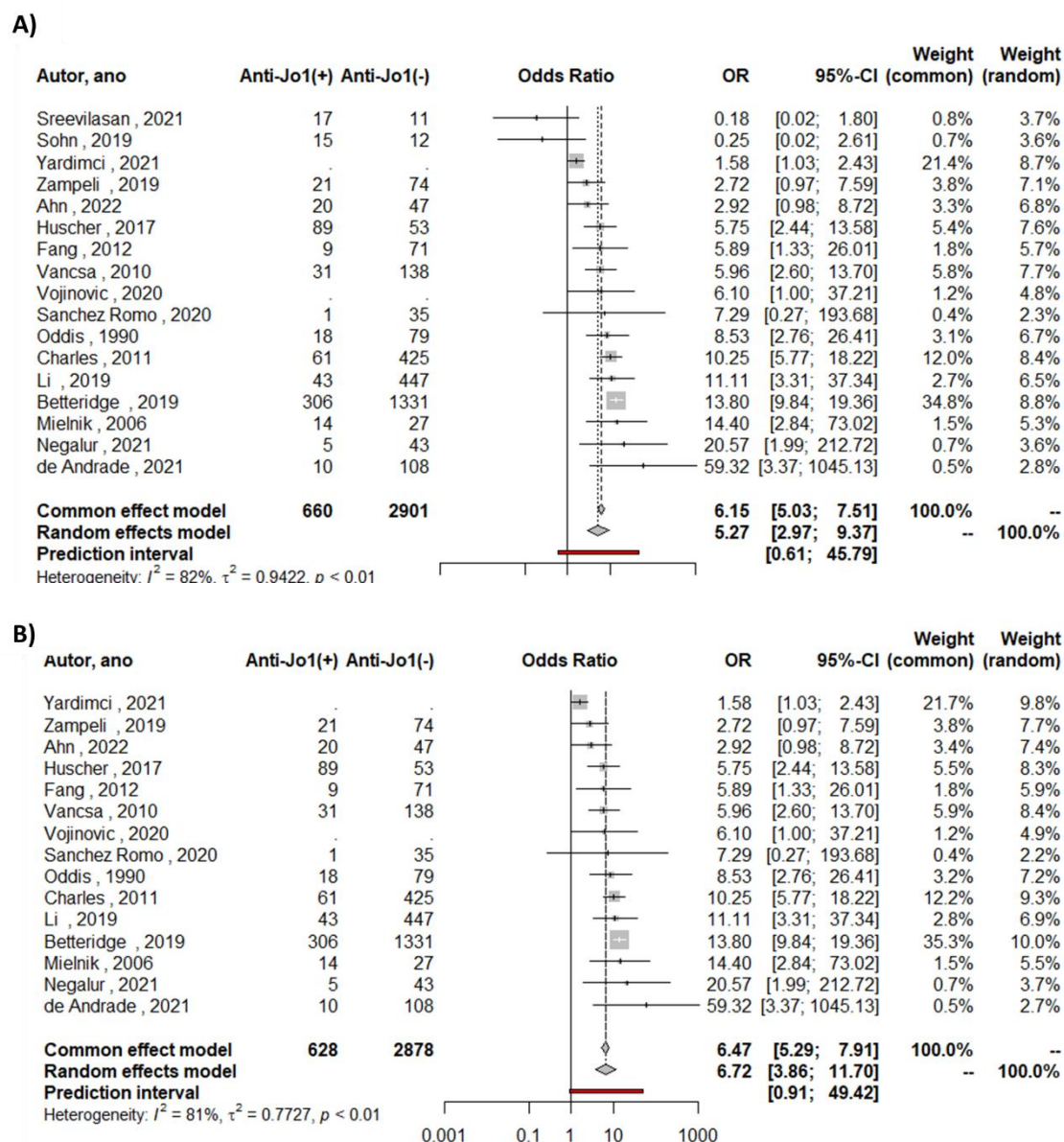


Figura H. Comparação de pacientes com miopatias inflamatórias anti-Jo1 positivos versus pacientes anti-Jo1 negativos – Desfecho: **Doença Pulmonar Intersticial (DPI)**. **A)** Total dos estudos que avaliaram o desfecho **B)** Estudos que avaliaram o desfecho excluindo aqueles que avaliaram apenas pacientes com síndrome antissintetase.

- Fenômeno de Raynaud

Dois estudos elegíveis na revisão sistemática não foram utilizados na meta-análise, por não apresentarem dados de pacientes anti-Jo1 negativos com o desfecho avaliado^{33,45}. Dados sobre a chance de apresentar o fenômeno de Raynaud foram obtidos para oito estudos^{24,26,29,30,32,38,39,49}, avaliando um total de 427 pacientes com anti-Jo1 positivo e 1.790 pacientes anti-Jo1 negativo. Na análise pelo modelo de efeitos aleatórios, a presença do anticorpo foi associada a uma maior

chance de apresentar o fenômeno de Raynaud (OR =2,29; IC de 95% =1,47 a 3,56) nos estudos avaliados (**Figura I**). Ainda, espera-se que 95% dos *odds ratios* a serem estimados estejam localizados entre 0,96 e 5,44 (intervalo preditivo). Não houve evidência de heterogeneidade estatística ($I^2=18\%$, $p=0,29$).

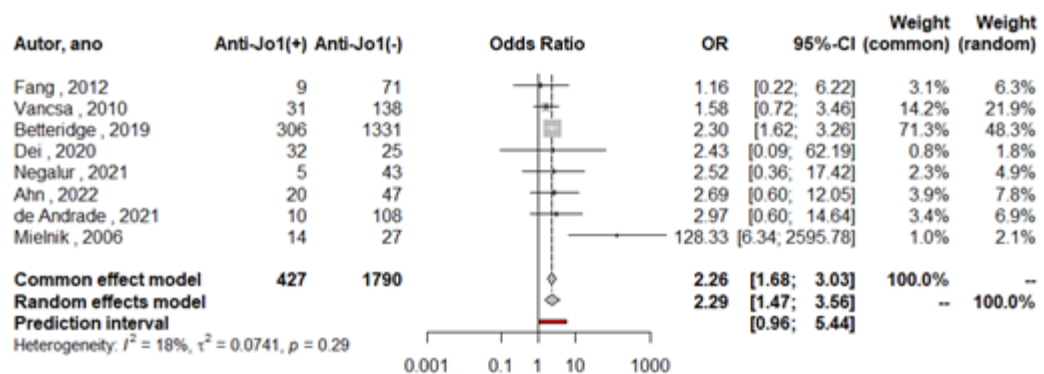


Figura I. Comparação de pacientes com miopatias inflamatórias anti-Jo1 positivos versus pacientes anti-Jo1 negativos – **Desfecho: fenômeno de Raynaud**

- Vasculite

Apenas um estudo avaliou a presença de vasculite²⁹. Ele envolveu apenas pacientes com dermatomiosite. Nenhum dos 10 pacientes anti-Jo1 positivo avaliados apresentou o desfecho e 37 de 108 pacientes anti-Jo1 negativo apresentaram o desfecho.

- Fraqueza muscular

Dados sobre a chance de apresentar fraqueza muscular foram obtidos para quatro estudos^{30,32,39,42}, observando um total de 65 pacientes com anti-Jo1 positivo e 307 pacientes anti-Jo1 negativo. Na análise pelo modelo de efeitos aleatórios, a presença do anticorpo não foi associada a uma maior chance de apresentar fraqueza muscular (OR=1,07; IC de 95%= 0,46 a 2,52) nos estudos avaliados, mesmo quando excluído o estudo que avaliava apenas pacientes com síndrome antissintetase (**Figura J**).

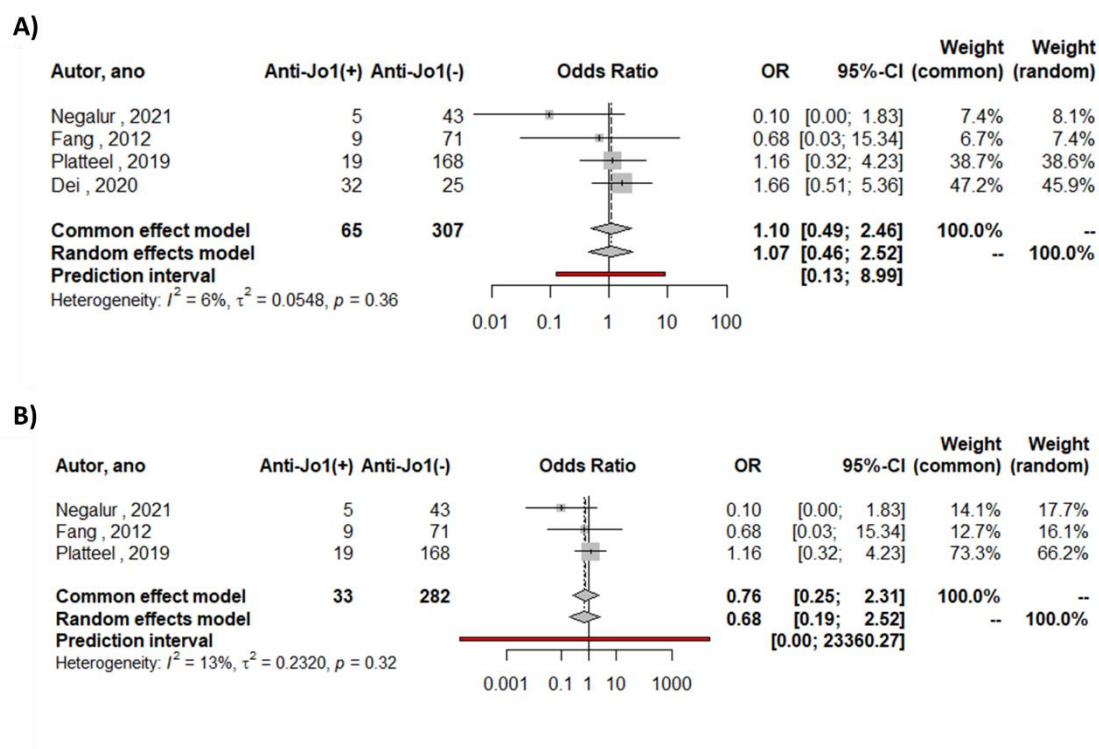


Figura J. Comparação de pacientes com miopatias inflamatórias anti-Jo1 positivos versus pacientes anti-Jo1 negativos – **Desfecho: Fraqueza muscular.** **A)** Total dos estudos que avaliaram o desfecho **B)** Estudos que avaliaram o desfecho excluindo aqueles que avaliaram apenas pacientes com síndrome antissintetase.

- Resposta clínica

A resposta clínica avalia a ausência de atividade da doença com o uso de terapia medicamentosa. O estudo publicado de Andrade (2021)²⁹ foi o único que avaliou esse desfecho, relatando que dois dentre 10 pacientes anti-Jo1 positivo tiveram resposta clínica em seis meses de tratamento, comparado com 32 dos 108 pacientes anti-Jo1 negativos. Os autores não encontraram diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ($p = 0,722$).

- Remissão clínica

Em dois estudos foi relatado o desfecho remissão clínica, que avalia a ausência de atividade da doença sem o uso de terapia medicamentos^{24,29}. Na análise pelo modelo de efeitos aleatórios, a razão de taxas de incidência (*incidence-rate ratios* - IRR) obtida para os estudos foi de 0,42 (IC 95% de 0,15 a 1,13), sem evidência de diferença estatística entre pacientes anti-Jo1 positivos e anti-Jo1 negativos (**Figura K**).

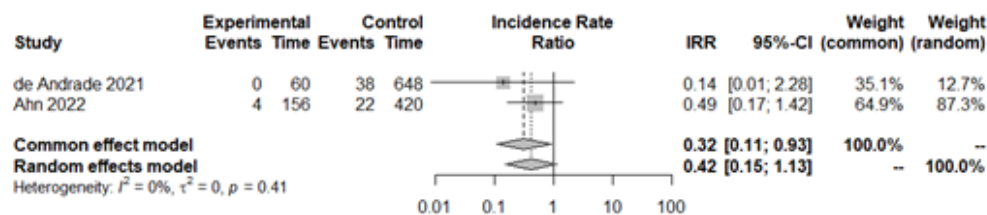


Figura K. Comparação de pacientes com miopatias inflamatórias anti-Jo1 positivos versus pacientes anti-Jo1 negativos – Desfecho: **remissão clínica**.

- Mortalidade

Embora oito estudos avaliassem a mortalidade de pacientes anti-Jo1 positivos em relação àqueles pacientes sem o anticorpos^{24,29,32,43,45,47,48}, apenas três deles fizeram análise de sobrevida utilizando método de Kaplan Meier e Log Rank test^{32,43,48}. No estudo publicado por Rojas-Serrano J (2014)⁴³, houve diferença entre os dois grupos na análise de sobrevida, porém a população anti-Jo1 positivo e anti-Jo1 negativo possuíam medianas de idade muito diferentes (48 (IQR: 39-54) anos versus 62 (IQR: 51-69) anos, respectivamente), impossibilitando a interpretação dos resultados. Na análise de sobrevida relatada por Fang Y (2012)³², os dois grupos não apresentam diferença estatisticamente significativa ($p=0,201$), mas foi considerada apenas um pouco mais de metade da coorte total do estudo ($n=80/151$) para a condução da análise. Na análise univariada apresentada por Taniguchi M (2017)⁴⁸, o Hazard ratio (HR) foi de 0,33 (IC95% de 0,78 a 0,99; $p=0,048$) e, na multivariada, não foi observada diferença entre os grupos com HR= 0,37 (IC95% 0,02 a 1,84; $p=0,13$). Considerou-se que os dados não eram suficientes para a condução de uma meta-análise.

Para avaliar a confiança na evidência analisada, foi aplicado o sistema da abordagem GRADE¹. Foram avaliados apenas os desfechos primários, como apresentado no **Quadro AJ**.

Quadro AJ. Avaliação da certeza da evidência

| Avaliação da certeza da evidência | | | | | | | Sumário de Resultados | | | | |
|--|--------------------|------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|----------------------------|--|-----------------------|---|------------------------------|---|
| Participantes (estudos) Seguimento | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Viés de publicação | Certeza geral da evidência | Taxas de eventos do estudo (%) | | Efeito relativo (95% IC) | Efeitos absolutos potenciais | |
| | | | | | | | Com Anti-Jo1 negativo | Com Anti-Jo1 positivo | | Risco com Anti-Jo1 negativo | Diferença de risco com Anti-Jo1 positivo |
| Comprometimento das articulações/artrite | | | | | | | | | | | |
| 3000 (13 estudos observacionais) | grave ^a | não grave ^b | não grave | grave ^c | nenhum | ⊕○○○ Muito baixa | 481/2341 (20.5%) | 260/659 (39.5%) | OR 2.99 (2.13 para 4.20) | 205 por 1.000 | 231 mais por 1.000 (de 150 mais para 315 mais) |
| Doença Pulmonar Intersticial (DPI) | | | | | | | | | | | |
| 3561 (17 estudos observacionais) | grave ^a | grave ^d | não grave | grave ^c | nenhum | ⊕○○○ Muito baixa | 164/2901 (5.7%)* | 186/660 (28.2%)* | OR 5.27 (2.97 para 9.37) | 57 por 1.000 | 183 mais por 1.000 (de 95 mais para 303 mais) |
| Fraqueza muscular | | | | | | | | | | | |
| 372 (4 estudos observacionais) | grave ^a | não grave ^e | não grave | grave ^f | nenhum | ⊕○○○ Muito baixa | 186/307 (60.6%) | 31/65 (47.7%) | OR 1.07 (0.46 para 2.52) | 606 por 1.000 | 16 mais por 1.000 (de 192 menos para 189 mais) |
| Resposta clínica | | | | | | | | | | | |
| 118 (1 estudo observacional) | grave ^g | grave ^h | não grave | grave ⁱ | nenhum | ⊕○○○ Muito baixa | Apenas o estudo publicado por de Andrade avaliou este desfecho. Entre os dez pacientes anti-Jo1 positivos, dois apresentaram resposta clínica em seis meses de tratamento, comparado com 32 dos 108 pacientes anti-Jo1 negativos. Segundo o autor, não foi encontrada diferença estatisticamente significante. | | | | |
| Remissão clínica | | | | | | | | | | | |
| 185 (2 estudos observacionais) | grave ^j | não grave | não grave | grave ^k | nenhum | ⊕○○○ Muito baixa | 60/155 | 4/30 | Razão de taxas 0.42 (0.15 para 1.13) | 387 por 1.000 | 420 por 1000 paciente(s) por mês (de 150 para 1130--) |

Mortalidade

| Avaliação da certeza da evidência | | | | | | Sumário de Resultados |
|--|--------------------|--------------------|-----------|--------------------|--------|-----------------------|
| 235 (3 estudos observacionais) | grave ^j | grave ^l | não grave | grave ^l | nenhum | ⊕○○○ Muito baixa |
| No estudo publicado por Rojas-Serrano J (2014) houve diferença entre o grupo de pacientes anti-Jo1 positivo e anti-Jo1 negativo na análise de sobrevida, no entanto esses grupos possuíam medianas de idade muito diferentes, impossibilitando a interpretação dos resultados. Enquanto o estudo Fang Y (2012) relata que os dois grupos não apresentam diferença estatisticamente significativa, porém foi considerada apenas um pouco mais de metade da coorte total do estudo (n=80/151) para a condução da análise. E na análise univariada apresentada por Taniguchi M (2017), o <i>Hazard ratio</i> (HR) foi de 0,33 (IC95% de 0,78 a 0,99; p=0,048) e, na multivariada, não foi observada diferença entre os grupos com HR= 0,37 (IC95% 0,02 a 1,84; p=0,13). | | | | | | |

IC: Intervalo de confiança; **OR:** Odds ratio

*Dois estudos (Yardimci e Vojinovic) não forneceram n de pacientes com a característica, eles forneceram dados em OR ou RR.

- A maioria dos estudos que forneceram resultados para esse desfecho apresentaram limitações e foram avaliados como de baixa qualidade metodológica.
- Apesar da presença de considerável heterogeneidade ($I^2=52\%$), um valor de p que indica uma variabilidade na estimativa maior do que a esperada ao acaso e alguns estudos apresentarem estimativas individuais que englobam a nulidade, em geral, a maioria dos IC se sobrepõem.
- Apesar da estimativa sumária não cruzar a nulidade, há grande amplitude no intervalo de confiança.
- Alta heterogeneidade ($I^2=82\%$), com valor de p menor que 0,01, indicando variabilidade na estimativa maior do que a esperada ao acaso. Não há sobreposição de todos os intervalos de confiança.
- Baixa heterogeneidade e apesar de cruzar a nulidade os intervalos de confiança se sobrepõem.
- A estimativa sumária cruza a nulidade e o intervalo de confiança é amplo.
- O estudo apresentou limitações e foi avaliado como de baixa qualidade metodológica.
- Apenas um estudo apresentou resultados para esse desfecho e não encontrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos.
- Apenas um estudo observacional e com tamanho amostral limitado.
- Os estudos apresentaram limitações e foram avaliados como de baixa qualidade metodológica.
- Apenas dois estudos, com tamanho amostral limitado e sem evidência de diferença estatística entre os dois grupos.
- Um estudo apontou diferença entre os grupos, enquanto os outros dois estudos não observaram diferença significativa. Entretanto, apresentam limitações que impossibilitam a interpretação do resultado.

Considerações gerais:

Para esta síntese de evidências foram incluídos 30 estudos observacionais que avaliaram os desfechos de interesse em pacientes com miopatias inflamatórias e presença de anti-Jo1 em comparação àqueles sem o anticorpo. De maneira geral, pode-se concluir que a presença de anti-Jo1 foi associada a um potencial pior prognóstico. Foi observada uma maior chance dos pacientes com anti-Jo1 positivo apresentarem as seguintes características: mão de mecânico (OR = 5,33; IC de 95% = 2,70 a 10,53), comprometimento das articulações/artrite (OR = 2,99; IC de 95% = 2,13 a 4,20), acometimento pulmonar (OR=4,13; IC de 95% = 2,76 a 6,17), doença pulmonar intersticial (OR= 5,27; IC de 95% = 2,97 a 9,37) e fenômeno de Raynaud (OR =2,29; IC de 95% =1,47 a 3,56). Apenas para o desfecho fraqueza muscular, a presença do anticorpo não foi associada a uma maior chance de apresentar esse desfecho. É importante destacar, no entanto, que a certeza do conjunto de evidências foi classificada como “muito baixa” para todos os desfechos avaliados, em geral por conta do risco de viés e/ou imprecisão.

Em relação à resposta clínica, apenas um único estudo apresentou resultados para esse desfecho e, de acordo com os autores do estudo, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre pacientes anti-Jo1 positivos e negativos. Assim como, para o desfecho de remissão clínica, não foi encontrada evidência de diferença estatística entre os dois grupos na meta-análise conduzida. Sobre a avaliação da mortalidade, apesar de alguns estudos terem fornecido resultados sobre o desfecho, os dados não foram suficientes para a condução da meta-análise. Esses estudos apresentavam limitações importantes que impossibilitam concluir se a presença do anti-Jo1 é um fator de risco para o aumento da mortalidade de pacientes com miopatia inflamatória. Para esses três desfechos, a certeza do conjunto de evidências, também, foi classificada como “muito baixa”.

A identificação de autoanticorpos específicos de miosite (*myositis-specific autoantibodies* - MSAs) e autoanticorpos associados a miosite (*myositis-associated autoantibodies* - MAAs) auxiliam na definição de perfis de autoanticorpos que desempenham um papel importante na distinção de características clínicas dos pacientes com miopatias⁵⁴. O anti-Jo1, um dos MSAs, é descrito como um dos anticorpos mais presentes nas miopatias inflamatórias e um dos mais antigos identificados⁵⁴. Por ter baixa prevalência na população com miopatias inflamatórias e por estar presente, também, em outras doenças inflamatórias, testar o anti-Jo1, em geral, não é considerado determinante para o diagnóstico das miopatias. No entanto, esse é o único anticorpo presente nos critérios classificatórios de miopatias inflamatórias, desenvolvidos pela *European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology* (EULAR/ACR) de 2017⁵⁵.

A EULAR/ACR-2017 faz a definição das características clínicas e laboratoriais mínimas essenciais para distinguir miopatias inflamatórias de outras condições e, também, para distinguir os principais subgrupos das miopatias inflamatórias⁵⁵. Esses critérios foram avaliados e endossados por grupos internacionais de reumatologia, dermatologia, neurologia e pediatria. Além do anti-Jo1, outros quatro autoanticorpos específicos para miosite foram avaliados pelo grupo: anticorpos anti-Mi-2, anti-SRP, anti-PL7 e anti-PL12, todos foram fortemente associados com a miopatias inflamatórias. No entanto, apenas o autoanticorpo anti-Jo-1 teve um número significativo de observações para permitir análises e inclusão nos critérios de classificação da doença no EULAR/ACR-2017⁵⁵.

Além da classificação das miopatias, o anti-Jo1 vem sendo relacionado a um pior prognóstico em pacientes com miopatias inflamatórias, incluindo um fenótipo clínico distinto chamado síndrome antissintetase, que inclui doença pulmonar intersticial (DPI), miosite, artrite e

fenômeno de Raynaud^{56,57}. De forma relevante, diagnosticar DPI em pacientes com miopatias inflamatórias está associado a pior morbidade e maior mortalidade do que em pacientes sem DPI⁵⁸. Em uma revisão que aborda a imunopatogênese das miopatias inflamatórias e as características clínicas associadas à DPI nessa condição, Helvier et. Al (2020)⁵⁸ aponta a importância do levantamento de fatores de prognóstico eficientes, incluindo a pesquisa de autoanticorpos, para correlacionar com a gravidade da doença a longo prazo e a estratificação do paciente de acordo com o risco de progressão, de forma a gerir as estratégias terapêuticas para cada paciente. O autor, no entanto, destaca que essa medicina personalizada continua sendo um desafio no campo da DPI relacionada às miopatias inflamatórias.

De fato, diretrizes e revisões sistemáticas sobre o diagnóstico e o tratamento de pacientes com miopatias inflamatórias apontam a necessidade de se avaliar os autoanticorpos, especificamente o anti-Jo1, mas não fazem a personalização de tratamentos quando os pacientes são positivos para esses anticorpos^{6,59-61}. Pelas recomendações do Comitê de Miopatia da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento de miopatias sistêmicas autoimunes, os títulos de autoanticorpos demonstraram associação com a atividade da doença, onde uma diminuição nos níveis séricos de anti-Mi-2, anti-Jo-1 e TIF-1 após o tratamento foi detectada em muitos casos⁵⁹. Os tratamentos das miopatias autoimunes sistêmicas incluem tanto a supressão do processo inflamatório, como também a prevenção contra lesões do tecido musculoesquelético e de órgãos extramusculares. No entanto, os autores destacam que dados robustos são escassos e o processo terapêutico é baseado principalmente em estudos observacionais, análises retrospectivas e/ou pequenas amostras de pacientes⁵⁹.

Em resumo, a detecção do anti-Jo1 tem importância na definição das miopatias autoimunes, no processo de classificação pela EULAR/ACR-2017 e na definição do prognóstico de pacientes com miopatias inflamatórias.

Em consonância com a literatura publicada, na revisão sistemática conduzida foi observada maior chance de pacientes com miopatias inflamatórias anti-Jo1 positivos, quando comparados àqueles anti-Jo1 negativos, de apresentarem: fenômeno de Raynaud (OR = 2,29; IC de 95% = 1,47 a 3,56), DPI (OR = 5,27; IC de 95% = 2,97 a 9,37), Acometimento pulmonar (OR = 4,13; IC de 95% = 2,76 a 6,17), comprometimento das articulações/artrite (OR = 2,99; IC de 95% = 2,13 a 4,20) e mão de mecânico (OR = 5,33; IC de 95% = 2,70 a 10,53). Foi demonstrado, portanto, potencial pior prognóstico daqueles pacientes que apresentam o anti-Jo1.

Apesar dos resultados obtidos nessa síntese de evidências, faltam estudos que demonstrem a alteração da conduta médica após se detectar o autoanticorpo que resulte em uma medicina mais personalizada com gestão de estratégias terapêuticas para cada paciente de forma diferenciada. Não foram identificados estudos que avaliassem os benefícios clínicos de se testar os pacientes com miopatias inflamatórias *versus* não testar. Também não foram identificados estudos que avaliassem diferentes estratégias terapêuticas para pacientes com anti-Jo1 positivo.

No que diz respeito à condução da avaliação econômica, para se realizar uma análise de custo-efetividade, é necessária a demonstração do benefício clínico da tecnologia (no caso, a testagem de anti-Jo1) em comparação com as disponíveis no sistema de saúde (não testar o anti-Jo1). Não tendo sido encontrados estudos que avaliassem essas duas estratégias (testar *versus* não testar) ou estudos que demonstrassem a alteração da conduta medicamentosa após a testagem do anticorpo, não é possível demonstrar o ganho de efetividade de se ter a informação do anticorpo anti-Jo1 positivo ou negativo em pacientes com miopatias inflamatórias. Em outras palavras, nesse caso, não é recomendada a condução de uma análise de custo-efetividade.

6. Referências

- 1 Schünemann, H.; Brožek, J.; Guyatt, G.; Oxman, A. GRADE Handbook. Handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach. Updated October 2013.
- 2 BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas : Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília, 72 p.; ISBN 978-85-334-2186-8; Ministério da Saúde, 2014.
- 3 Brouwers, M. C. *et al.* AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ* 182, E839-842 (2010). <https://doi.org/10.1503/cmaj.090449>
- 4 Page, M. J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 372, n71 (2021). <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- 5 Oldroyd, A. G. S. *et al.* British Society for Rheumatology guideline on management of paediatric, adolescent and adult patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Rheumatology (Oxford)* 61, 1760-1768 (2022). <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac115>
- 6 Bellutti Enders, F. *et al.* Consensus-based recommendations for the management of juvenile dermatomyositis. *Ann Rheum Dis* 76, 329-340 (2017). <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209247>
- 7 de Souza, F. H. C. *et al.* Guidelines of the Brazilian Society of Rheumatology for the treatment of systemic autoimmune myopathies. *Adv Rheumatol* 59, 6 (2019). <https://doi.org/10.1186/s42358-019-0048-x>
- 8 Kohsaka, H. *et al.* Treatment consensus for management of polymyositis and dermatomyositis among rheumatologists, neurologists and dermatologists. *J Dermatol* 46, e1-e18 (2019). <https://doi.org/10.1111/1346-8138.14604>
- 9 Romero-Bueno, F. *et al.* Recommendations for the treatment of anti-melanoma differentiation-associated gene 5-positive dermatomyositis-associated rapidly progressive interstitial lung disease. *Semin Arthritis Rheum* 50, 776-790 (2020). <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.03.007>
- 10 Ouzzani, M., Hammady, H., Fedorowicz, Z. & Elmagarmid, A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* 5, 210 (2016). <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
- 11 Wells, GA; Shea, B; O'Connell, D; Peterson, J; Welch, V; Losos, M et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. The Ottawa Hospital Research Institute. 2021. .
- 12 Sterne, J. A. C. *et al.* RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 366, l4898 (2019). <https://doi.org/10.1136/bmj.l4898>
- 13 Mao, M. M. *et al.* Ultra-low dose rituximab as add-on therapy in anti-MDA5-positive patients with polymyositis /dermatomyositis associated ILD. *Respir Med* 172, 105983 (2020). <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.105983>
- 14 Langlois, V. *et al.* Rituximab and Cyclophosphamide in Antisynthetase Syndrome-related Interstitial Lung Disease: An Observational Retrospective Study. *J Rheumatol* 47, 1678-1686 (2020). <https://doi.org/10.3899/jrheum.190505>
- 15 Langlois V, Mariampillai K, Champtiaux N, and Chabi ML, Uzunhan Y, Hachulla E, et al. Intravenous cyclophosphamide followed by oral immunosuppressive treatment versus rituximab in inflammatory myopathy-related interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(October):1–5.
- 16 Shahin AA, Niazy MH, Haroon MM. Response to cyclophosphamide and rituximab

- therapy in idiopathic inflammatory myopathies: A single center experience. *Egypt Rheumatol*. 2021;43(3):247–51.
- 17 Oddis, C. V. *et al*. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis: a randomized, placebo-phase trial. *Arthritis Rheum* 65, 314-324 (2013). [https://doi.org:10.1002/art.37754](https://doi.org/10.1002/art.37754)
 - 18 Huapaya, J. A. *et al*. Long-Term Treatment With Azathioprine and Mycophenolate Mofetil for Myositis-Related Interstitial Lung Disease. *Chest* 156, 896-906 (2019). <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.05.023>
 - 19 Wolstencroft, P. W., Chung, L., Li, S., Casciola-Rosen, L. & Fiorentino, D. F. Factors Associated With Clinical Remission of Skin Disease in Dermatomyositis. *JAMA Dermatol* 154, 44-51 (2018). <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2017.3758>
 - 20 Mira-Avendano, I. C. *et al*. A retrospective review of clinical features and treatment outcomes in steroid-resistant interstitial lung disease from polymyositis/dermatomyositis. *Respir Med* 107, 890-896 (2013). <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.02.015>
 - 21 Grinnell, M. *et al*. Mycophenolate mofetil and methotrexate efficacy in dermatomyositis. *Br J Dermatol* 187, 437-438 (2022). <https://doi.org/10.1111/bjd.21235>
 - 22 Rouster-Stevens, K. A., Morgan, G. A., Wang, D. & Pachman, L. M. Mycophenolate mofetil: a possible therapeutic agent for children with juvenile dermatomyositis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 62, 1446-1451 (2010). <https://doi.org/10.1002/acr.20269>
 - 23 Varnier GC, Consolaro A, Cheng IL, Silva Riveiro A, Pilkington C, Ravelli A. Use of mycophenolate mofetil in inflammatory myopathies of childhood - Proceedings of the 26th European Paediatric Rheumatology Congress: part 2. *Pediatr Rheumatol* [Internet]. 2020 Oct 28;18(S2):82. Available from: <https://ped-rheum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12969-020-00470-5>.
 - 24 Ahn, S. S., Park, Y. B. & Lee, S. W. Clinical Features of Anti-Synthetase Syndrome Associated with Prognosis in Patients with Dermatomyositis and Polymyositis. *J Clin Med* 11 (2022). <https://doi.org/10.3390/jcm11072052>
 - 25 Akashi K SD, Kogata Y, et al. . SAT0461 A Retrospective Study of 88 Cases with Idiopathic Inflammatory Myositis (IIM). *Annals of the Rheumatic Diseases* 2015 doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.6456.
 - 26 Betteridge, Z. *et al*. Frequency, mutual exclusivity and clinical associations of myositis autoantibodies in a combined European cohort of idiopathic inflammatory myopathy patients. *J Autoimmun* 101, 48-55 (2019). <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.04.001>
 - 27 Charles PJ, P. E., Ekholm L, et al. . Myositis-Associated Autoantibodies Detected Using Recombinant Protein Immunoblotting in Inflammatory Myopathy. . *British journal of rheumatology* 50 (2011).
 - 28 Z. Chen, X.-P. L., X.-M. Li. Profile of myositis-specific antibodies in patients with polymyositis/dermatomyositis and association with clinical manifestations and outcome: experience from a tertiary referral centre. (2018). <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-eular.4153>
 - 29 de Andrade, V. P., De Souza, F. H. C., Behrens Pinto, G. L. & Shinjo, S. K. The relevance of anti-Jo-1 autoantibodies in patients with definite dermatomyositis. *Adv Rheumatol* 61, 12 (2021). <https://doi.org/10.1186/s42358-021-00171-x>
 - 30 Dei, G. *et al*. Functional Progression in Patients with Interstitial Lung Disease Resulted Positive to Antisynthetase Antibodies: A Multicenter, Retrospective Analysis. *J Clin Med* 9 (2020). <https://doi.org/10.3390/jcm9093033>
 - 31 Dobloug, C. *et al*. Prevalence and clinical characteristics of adult polymyositis and dermatomyositis; data from a large and unselected Norwegian cohort. *Ann Rheum Dis* 74, 1551-1556 (2015). <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-205127>
 - 32 Fang Y fan, L. S. f., Kuo C fu, Ho H huang, Liou L bang. . Clinical Presentations Associated with Anti-Jo-1 Antibody in Patients with Polymyositis and Dermatomyositis Clinical presentations associated with anti-Jo-1 antibody in patients with polymyositis and dermatomyositis. . 26 (2012). [https://doi.org/10.6313/FJR.2012.26\(1-2\).03](https://doi.org/10.6313/FJR.2012.26(1-2).03)

- 33 Gomez, G. N. *et al.* Myositis-specific antibodies and clinical characteristics in patients with autoimmune inflammatory myopathies: reported by the Argentine Registry of Inflammatory Myopathies of the Argentine Society of Rheumatology. *Clin Rheumatol* 40, 4473-4483 (2021). <https://doi.org/10.1007/s10067-021-05797-2>
- 34 Hochberg, M. C., Feldman, D., Stevens, M. B., Arnett, F. C. & Reichlin, M. Antibody to Jo-1 in polymyositis/dermatomyositis: association with interstitial pulmonary disease. *J Rheumatol* 11, 663-665 (1984).
- 35 Huscher D, A. K., Richter J, Henes J, Alexander T, Zink A. . SAT0337 Impact of organ involvement on patient-reported outcomes in patients with idiopathic inflammatory myopathies. . *In: Poster Presentations. BMJ Publishing Group Ltd and European League Against Rheumatism* 899.2-899 (2017). <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-eular.3822>
- 36 Ji, S. Y. *et al.* Predictive factors and unfavourable prognostic factors of interstitial lung disease in patients with polymyositis or dermatomyositis: a retrospective study. *Chin Med J (Engl)* 123, 517-522 (2010).
- 37 Li, S. *et al.* The spectrum and clinical significance of myositis-specific autoantibodies in Chinese patients with idiopathic inflammatory myopathies. *Clin Rheumatol* 38, 2171-2179 (2019). <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04503-7>
- 38 Mielnik, P., Wiesik-Szewczyk, E., Olesinska, M., Chwalinska-Sadowska, H. & Zabek, J. Clinical features and prognosis of patients with idiopathic inflammatory myopathies and anti-Jo-1 antibodies. *Autoimmunity* 39, 243-247 (2006). <https://doi.org/10.1080/08916930600623767>
- 39 Negalur, N. V. *et al.* The Association of Myositis Specific Antibodies in Patients with Inflammatory Myositis: Preliminary Data in Indian Patients. *Ann Indian Acad Neurol* 24, 552-558 (2021). https://doi.org/10.4103/aian.AIAN_1151_20
- 40 Oddis, C. V., Medsger, T. A., Jr. & Cooperstein, L. A. A subluxing arthropathy associated with the anti-Jo-1 antibody in polymyositis/dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 33, 1640-1645 (1990). <https://doi.org/10.1002/art.1780331106>
- 41 Cruellas, M. G., Viana Vdos, S., Levy-Neto, M., Souza, F. H. & Shinjo, S. K. Myositis-specific and myositis-associated autoantibody profiles and their clinical associations in a large series of patients with polymyositis and dermatomyositis. *Clinics (Sao Paulo)* 68, 909-914 (2013). [https://doi.org/10.6061/clinics/2013\(07\)04](https://doi.org/10.6061/clinics/2013(07)04)
- 42 Platteel, A. C. M. *et al.* Frequencies and clinical associations of myositis-related antibodies in The Netherlands: A one-year survey of all Dutch patients. *J Transl Autoimmun* 2, 100013 (2019). <https://doi.org/10.1016/j.jtauto.2019.100013>
- 43 Rojas-Serrano J, R. H., Estrada A, Mejia M. Factors Associated To Prognosis In A Cohort Of Antisynthetase Syndrome : Serologic Profile Is Associated To Mortality. (2014).
- 44 Sánchez Romo SM, S. M. G., Villarreal-Alarcón MA, Hernandez-Galarza IDJ, Galarza-Delgado DÁ. AB0607 MYOSITIS-RELATED INTERSTITIAL LUNG DISEASES: CLINICAL FEATURES, BIOMARKERS AND AUTOANTIBODIES IN LATINOAMERICAN PATIENTS. . *Annals of the Rheumatic Diseases*. 79, 1599.1592-1600 (2020). <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-eular.5098>
- 45 Selva-O'Callaghan, A. *et al.* Myositis-specific and myositis-associated antibodies in a series of eighty-eight Mediterranean patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Arthritis Rheum* 55, 791-798 (2006). <https://doi.org/10.1002/art.22237>
- 46 Sohn B, W. E., Leslie Crofford. Patients with Anti- tRNA Synthetase Syndrome Are More Likely to Present to Pulmonary Clinic and Have a Higher Prevalence and Severity of Lung Disease Than Patients with Other Types of Myositis or Systemic Sclerosis- 2019 ACR/ARP Annual Meeting Abstract Su. . *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 71(October), 1-5362 (2019). <https://doi.org/10.1002/art.41108>
- 47 Sreevilasan, S. K., Devarasetti, P., Narahari, N. K., Desai, A. & Rajasekhar, L. Clinical profile and treatment outcomes in antisynthetase syndrome: a tertiary centre experience. *Rheumatol Adv Pract* 5, ii10-ii18 (2021). <https://doi.org/10.1093/rap/rkab054>

- 48 Taniguchi M, N. R., Kuramoto N, et al. . Prognostic factors in Polymyositis / Dermatomyositis Patients with Anti-Synthetiasantibodies. . *Arthritis and Rheumatology* (2017).
- 49 Vancsa, A. *et al.* Myositis-specific and myositis-associated antibodies in overlap myositis in comparison to primary dermatopolymyositis: Relevance for clinical classification: retrospective study of 169 patients. *Joint Bone Spine* 77, 125-130 (2010). <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2009.08.008>
- 50 Vojinovic T, G. X., Fredi M, Franceschini F, Cavazzana I. . AB0623 RATE AND PREDICTIVE FACTORS ASSOCIATED WITH SUSTAINED REMISSION IN IDIOPATHIC INFLAMMATORY MYOSITIS. . *Annals of the Rheumatic Diseases*. 79, 1607.1601-1607 (2020). <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-eular.2677>
- 51 Yardimci GK, E. E., Farisoğullari B, et al. AB0446 DEMOGRAPHIC AND CLINICAL FEATURES OF IDIOPATHIC INFLAMMATORY MYOSITIS AND PREVALENCE OF MYOSITIS-RELATED ANTIBODIES. . *Annals of the Rheumatic Diseases*. 80, 1250.1252-1251 (2021). <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-eular.3349>
- 52 Zampeli, E. *et al.* Myositis autoantibody profiles and their clinical associations in Greek patients with inflammatory myopathies. *Clin Rheumatol* 38, 125-132 (2019). <https://doi.org/10.1007/s10067-018-4267-z>
- 53 Institute., J. B. *Critical Appraisal Tools*, <<https://jbi.global/critical-appraisal-tools>> (
- 54 McHugh, N. J. & Tansley, S. L. Autoantibodies in myositis. *Nat Rev Rheumatol* 14, 290-302 (2018). <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2018.56>
- 55 Lundberg, I. E. *et al.* 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Ann Rheum Dis* 76, 1955-1964 (2017). <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211468>
- 56 Galindo-Feria, A. S., Horuluoglu, B. & Lundberg, I. E. Anti-Jo1 autoantibodies, from clinic to the bench. *Rheumatology & Autoimmunity* 2, 57-68 (2022). <https://doi.org/10.1002/rai2.12035>
- 57 Giannini M, T. M., Abbracciavento L, et al. Anti-SSA and anti-jo1 levels in interstitial lung disease related to idiopathic inflammatory myopathies. *Ann Rheum Dis*., 77:1282 (2018). <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-eular.7400>
- 58 Hervier, B. & Uzunhan, Y. Inflammatory Myopathy-Related Interstitial Lung Disease: From Pathophysiology to Treatment. *Front Med (Lausanne)* 6, 326 (2019). <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00326>
- 59 de Souza, F. H. C. *et al.* The Brazilian Society of Rheumatology recommendations on investigation and diagnosis of systemic autoimmune myopathies. *Adv Rheumatol* 59, 42 (2019). <https://doi.org/10.1186/s42358-019-0085-5>
- 60 Drake LA, D. S., Farmer ER, et al. Guidelines of care for dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol* (1996). [https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(96\)90037-7](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(96)90037-7)
- 61 Morisset, J., Johnson, C., Rich, E., Collard, H. R. & Lee, J. S. Management of Myositis-Related Interstitial Lung Disease. *Chest* 150, 1118-1128 (2016). <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.04.007>

APÊNDICE 2 – HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DO PROTOCOLO

| Número do Relatório do Protocolo (Conitec) ou Portaria de Publicação | Principais alterações | Tecnologias avaliadas pela Conitec | |
|--|--|--|--|
| | | Incorporação ou alteração do uso no SUS | Não incorporação ou não alteração no SUS |
| Relatório de Recomendação nº 980/2025 | Alteração do título do documento e de conteúdo | Exclusão da imunoglobulina humana como pó liofilizado para solução injetável ou solução injetável na concentração de 3 g ou 6 g. [Relatório de recomendação nº 694/2021; Portaria SCTIE/MS nº 83, de 29 de dezembro de 2021] | - |
| Portaria SAS/MS nº 1692, de 22 de novembro de 2016 [Relatório de Recomendação nº 232/2016] | Atualização de conteúdo | - | - |
| Portaria SAS/MS nº 206, de 23 de abril de 2010 | Primeira versão do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Dermatomiosite e Polimiosite | - | |



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136