MINISTÉRIO DA SAÚDE

SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO E DO COMPLEXO ECONÔMICO-INDUSTRIAL DA SAÚDE

PORTARIA CONJUNTA SAES/SECTICS Nº 9, DE 02 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-diretrizes-terapeuticas-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

FERNANDA DE NEGRI

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 enfermidades[3]. 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 acometimento cardíaco também podem ocorrer, enfatizando a natureza inflamatória sistêmica dessas enfermidades[4]. 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 meses[6]. 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 calcinoses; 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 adultos[12].

A incidência estimada de miopatias inflamatórias em adultos é de 1 a 5 casos por 100.000 indivíduos ao redor do mundo[13]. A incidência aumenta com a idade, com um pico em aproximadamente 50 anos tanto na Europa quanto na América do Norte[4]. 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 etnias[4].

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

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

3. 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 clínica[4].

3.1. 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 inflamatórias[22]. 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 papeis 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].

3.2. Critérios classificatórios de EULAR/ACR 2017

Os critérios classificatórios desenvolvidos pela EULAR/ACR[25], publicados em 2017, auxiliam não só na caracterização de uma miopatia inflamatória, mas também na identificação dos principais subgrupos: dermatomiosite, dermatomiosite amiopática, 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, predominantemente proximal nas extremidades inferiores	0,8	0,5	Fraqueza predominantemente proximal das extremidades inferiores, conforme definido por testes musculares manuais ou 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

Variável	Pontos		Definição
	Sem biópsia muscular	Com biópsia muscular	
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 perimísio e/ou perivascular	-	1,2	As células mononucleares estão localizadas no perimísio 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:

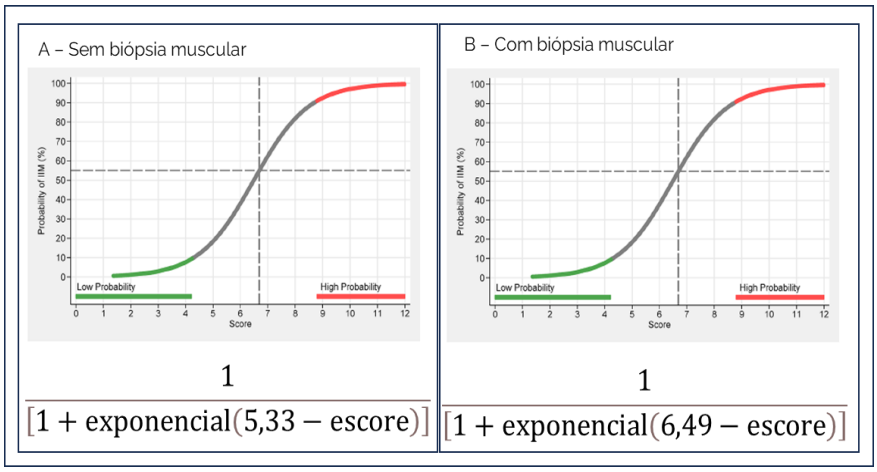
Nota 1: Considerar 0 (zero) caso não se aplique ao paciente em avaliação;

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 funcional[25].

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.

Figura 2. Classificação dos casos conforme pontuação total no 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%

3.3. 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-TIF1g, 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 miosites [23]. 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 Raynaud[23].

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 malignidade[28].

4. 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.

5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

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

6. TRATAMENTO

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 possível[29]. 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].

6.1. 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 apropriada[39].

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 inflamatórias[33].

6.2. 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 medicamentos[42-44]. 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 respondem 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 linfócitos[47]. 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 renal[46].

A azatioprina é um derivado da mercaptopurina que inibe o metabolismo da purina, interferindo assim na replicação celular[50]. A azatioprina é preferível para pacientes em uso de álcool, com doença hepática ou doença pulmonar intersticial[46] 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 pacientes[53].

A ciclosporina é um inibidor da calcineurina que inibe a produção e liberação das células T[54]. Tem sido usada como segunda linha em pacientes com miopatia refratária e fraqueza muscular ou doença pulmonar intersticial associada[55]. Os efeitos tóxicos de inibidores da calcineurina exigem um plano de monitoramento intenso, incluindo a verificação dos níveis sanguíneos periodicamente[56].

A ciclofosfamida, um agente alquilante, é usada em casos refratários de miopatias, doença pulmonar intersticial grave ou vasculite sistêmica associada a dermatomiosite ou polimiosite[4]. 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 ciclosporina[39].

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 imunossupressores[39]. A eficácia e segurança da imunoglobulina foi relatada pela primeira vez em um ensaio duplo-cego, cruzado e controlado em 15 pacientes com dermatomiosite refratária[39]. 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 cutânea[39]. 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 semanas[39]. 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 imunoglobulina[39]. 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-TNFa), 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 inflamatórias[31-33] 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)**.

6.2.1. 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 hidroxicloroquina: 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.

6.2.2. 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 glicocorticoides[39].

- 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 tolerância[39].

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 oral[39]. 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/m^2 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 doses[71], podendo-se aumentar até a dose máxima de 6 mg/kg/dia[54].

Ciclofosfamida (pulsoterapia)

- Adultos: administração por via intravenosa - doses de 500 a 750 mg/m^2 a cada 4 semanas; sugere-se não exceder 1.200 mg/dose[39].
- Crianças e adolescentes (menores que 18 anos): administração por via intravenosa - doses de 500 a 750 mg/m^2 a cada 4 semanas[39].

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 iminente[39].

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 alcançada[39].

– 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 doença[39].

- 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/dia[39].

- 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/dia[39]. O medicamento está aprovado para uso a partir de 6 anos[72]. 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 mastigadas[72].

6.2.3. Contraindicações

As contraindicações aos medicamentos preconizados neste Protocolo são:

– Azatioprina: pacientes com hipersensibilidade conhecida a mercaptopurina[50];

– 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 zoster[73];

– Hidroxicloroquina: pacientes com maculopatias (retinopatias) pré-existentes, com hipersensibilidade conhecida aos derivados da 4-aminoquinolina (como, por exemplo a cloroquina)[72];

– Imunoglobulina humana: deficiência seletiva de IgA, hiperprolinemia[74];

– 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/1,73m^2 e Doença Renal Crônica Estágio 5 N/D (não dialítico) - Taxa de Filtração Glomerular abaixo de 15 mL/min/1,73m^2)[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 atenuados[47].

Tabela 1. Pontos de corte de hemoglobina para definir anemia severa em indivíduos[93].

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].

6.2.4. 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 desenvolver[77]. Inclusive, quanto mais ativa a doença, maior é o risco de perda fetal. Complicações fetais estão mais frequentemente associadas com à 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 doença[77-79].

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
Hidroxicloroquina	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 2022[80].

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 clínica[75-77]. 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 neonatal[76].

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 seguras[74], sendo uma opção para segunda linha de tratamento e podendo ser utilizada em monoterapia por mulheres grávidas[21].

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 tiúrico[83].

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 congênitas[84]. Apesar da hidroxicloroquina atravessar a barreira placentária, inexiste evidência de toxicidade fetal significativa com o uso do medicamento em doses usuais previstas em bula[84-86]. 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 riscos[72].

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 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.

Medicamento	Compatibilidade com amamentação	Recomendações
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 miosite[29].

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 toxicidade[29].

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 adversos[75].

6.2.5. 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 remissão[39].

7. 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 aumentadas[39].

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 tratamento[39]. 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/mm^3), trombocitopenia (contagem de plaquetas menor que 150.000/mm^3) 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/mm^3. 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 neoplasia[54].

- 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 suspenso[72].

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
Manual Muscle Testing (MMT)	Mede a força muscular pela capacidade do músculo testado agir contra a gravidade ou contra a resistência aplicada pelo examinador
Health Assessment Questionnaire (HAQ)	Avalia a função física por 9 domínios da atividade diária
Cutaneous Dermatomyositis Disease Area and Severity Index (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 pelve, tomografia do tórax, abdômen e pelve, ultrassonografia do abdômen, endoscopia digestiva alta e colonoscopia e, em mulheres, ultrassonografia ginecológica e mamografia[4].

8. REGULAÇÃO, CONTROLE E 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 do (s) medicamento (s) 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.

9. 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).

10. 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

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

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

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

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_Psoriase.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%20Metilpredinisolona.

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

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-existentes, 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 zoster[73].

- 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 diabete 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 norteada 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.

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 A**).

Quadro A. 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

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/assuntos/participacao-social/consultas-publicas/encerradas

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 B** [1].

Quadro B. 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, 2014[2].

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 C**. 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.

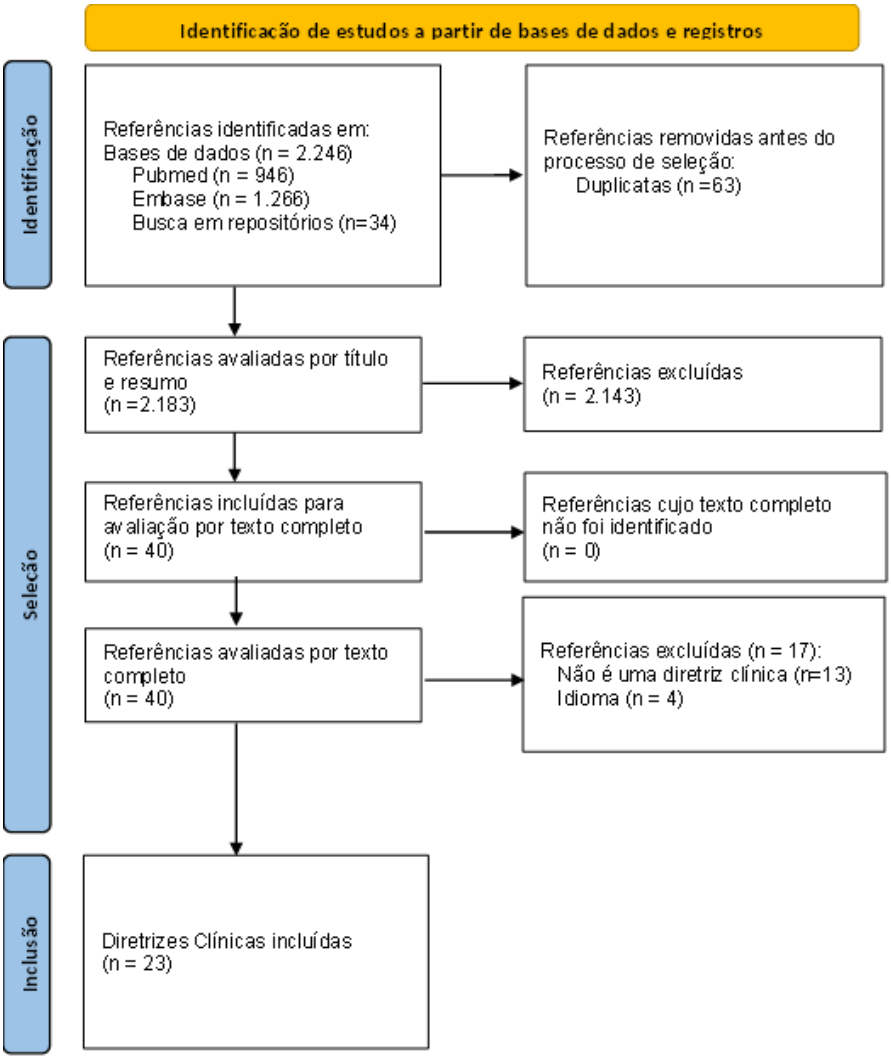
Quadro C. Estratégia de busca para identificação de diretrizes clínicas sobre miopatias inflamatórias

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	946

Bases de dados	Estratégia de busca	Número de resultados encontrados
	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)	
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 OR 'dermatomyositis'/exp OR dermatomucomyositis OR dermatomyositides OR (petges AND clegat AND syndrome) OR poikilodermatomyositis OR (polymyositis AND arthropathica) OR (wegner AND hepp AND unverrricht 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)	1266
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 D**) 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 D. Lista de referências excluídas na elegibilidade por texto completo e motivo de exclusão – Revisão sistemática para identificação de diretrizes clínicas sobre miopatias inflamatórias.

Não é diretriz clínica
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. Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.), v. 69, n. 5, p. 898–910, 2017.
2. Concha, J S et al. Developing Classification Criteria for Cutaneous Dermatomyositis. Journal of the Dermatology Nurses' Association, 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 E**.

Quadro E. 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 Polymyositis and Dermatomyositis. Clinical and Experimental Rheumatology, v. 25, n. 6, p. 153–158, 2007.	2,08%	0%
BADER-MEUNIER, B et al. French Expert Opinion for the Management of Juvenile Dermatomyositis. Archives de Pediatrie : Organe Officiel de La Societe Francaise de Pediatrie, 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%

Diretriz Clínica	Domínio 3 Rigor metodológico	Domínio 6 Independência Editorial
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 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.	10,4%	33,3%
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-	60,4%	58,3%

Diretriz Clínica	Domínio 3 Rigor metodológico	Domínio 6 Independência Editorial
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.		
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 resultados das buscas.

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 F** 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 F. 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 (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))	482
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	1.410

Bases de dados	Estratégia de busca	Número de resultados encontrados
	[medline]/lim)	
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 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	16
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.

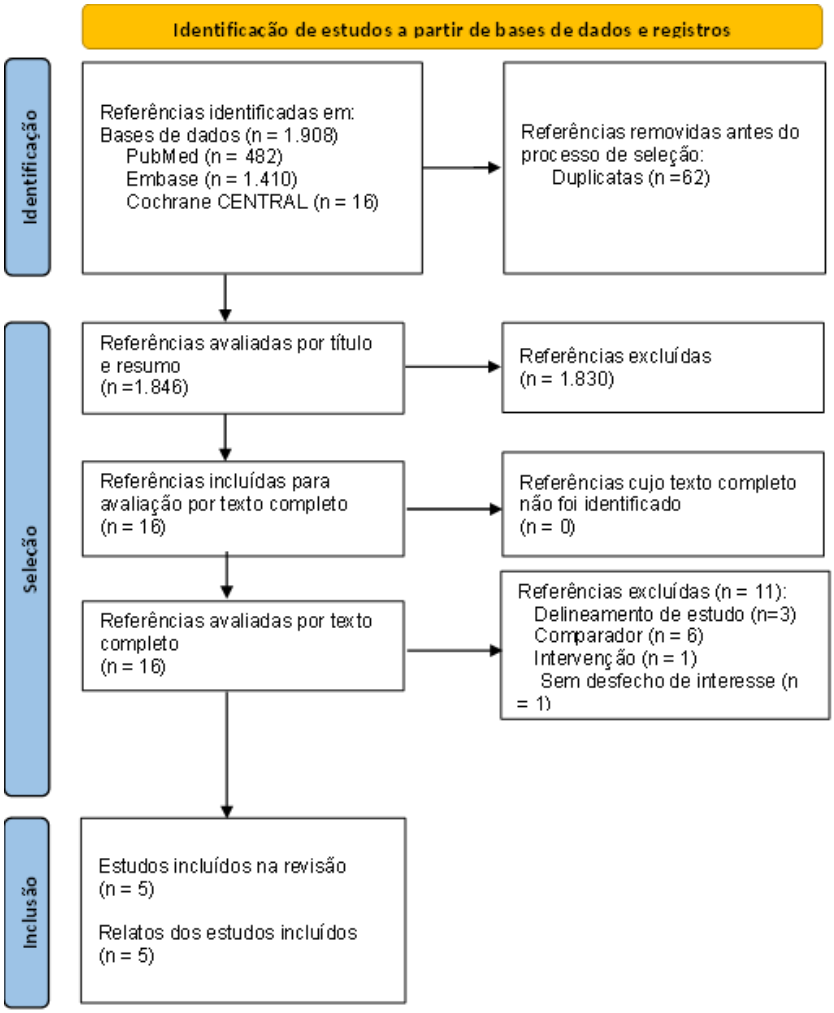
Não foram aplicados quaisquer recortes para casos refratários ou para terapias prévias ao tratamento. Relatos e série de casos foram excluídos. Da mesma forma, estudos que utilizaram outras tecnologias diferentes daquelas preconizadas no PCDT como comparador também foram excluídos.

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 F**) 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 observacionais[13-16] e um ECR[17] que atendiam integralmente aos critérios de inclusão. A **Figura B** resume os resultados do processo de busca e seleção de estudos e no **Quadro G** 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 G. Lista de referências excluídas na elegibilidade por texto completo e motivo de exclusão – Revisão sistemática sobre o rituximabe para o tratamento de miopatias inflamatórias.

Delineamento do estudo: protocolo de estudo
1. Tsipouri V, Saunders P, Keir GJ, Ashby D, Fletcher SV, Gibbons M, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for the treatment of connective t.issue disease associated interstitial lung disease (RECITAL): A randomised controlled trial. Trials. 2017.
Delineamento do estudo: carta
2. Vargas Lebrón C, Ruiz Montesino MD, Moreira Navarrete V, Toyos Sainz de Miera FJ. Treatment With Rituximab in Juvenile Dermatomyositis: Effect on Calcinosis. Reumatol Clin (Engl Ed). 2020.
3. Gilaberte S, Rua J, Isenberg D. ADVERSE EVENTS OF TREATMENT WITH RITUXIMAB IN PATIENTS WITH MYOSITIS. Rheumatology (Oxford). 2022.
Comparador
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. Arthritis and Rheumatology. 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. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 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. Annals of the Rheumatic Diseases. 2016.
7. Levine TD. Rituximab in the treatment of dermatomyositis: an open-label pilot study. Arthritis Rheum. 2005.
8. Egeli BH, Ergun S, Cetin A, Gursoy YK, Ugurlu S. Rituximab as a glucocorticoid-sparing agent in idiopathic inflammatory myopathies: a retrospective single-center cohort study. Clin Rheumatol. 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]. Med Clin (Barc). 2010.
Intervenção
10. Taborda L, Azevedo PC, Isenberg D. Retrospective analysis of the outcome of patients with polymyositis and dermatomyositis. Rheumatology (United Kingdom). 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. Rheumatology (Oxford, England). 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 mg[13], 1g[14-16] 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 intersticial[13-15]. 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 H**, 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 H. 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 ≤ 1,5 m^2: 575 mg/m^2 Crianças ou adultos com SAC > 1,5 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) ± DP = 34,9 ± 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	11	Infusão única de 100 mg	19	**Ciclofosfamida** 0,2 g/dia em dias alternados ou 0,4–1,0	Eventos adversos

Autor, ano	População	Rituximabe		Comparador		Desfechos avaliados
		N	Dose/esquema posológico	N	Comparador Dose/esquema posológico	
	anticorpo anti-MDA5. Diagnóstico estabelecido pelos critérios de EULAR/ACR. Idade mediana (anos) = 51,3				g/m^2 a cada 2-3 semanas	
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 Idade mediana (anos) = 54, IQQ = 45–63	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 (mediana = 3, IIQ = 2-10)	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

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 I**.

De acordo com a avaliação de risco de viés de estudos observacionais, realizada por meio da ferramenta NOS[11], 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 J**.

.

Quadro I. 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 J. 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 K**.

Quadro K. 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 ciclosfofamida (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 L**). Ressalta-se que há a possibilidade de haver sobreposição dos pacientes estudados nos dois estudos descritos.

Quadro L. 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
Langlois, 2020[14]	**Ciclofosfamida (n=34)**	53% [43–64]	80% (P=0,15)[a]	+27%
	Rituximabe (n=28)	64% [54–91]	90% (P=0,0008)[b]	+26%
Langlois, 2016[15]	**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.

<u>Creatina quinase</u>

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 M**.

Quadro M. 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 N**.

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 N. 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 2016[15] 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 2020[14] 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 demonstrara 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 considera 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 GRADE[1] 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 O** e **P** e de na forma dicotômica no **Quadro Q**, 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 O. 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 Shanin (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)	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	**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 ciclofosfamida (n=28). Langlois (2020): Grupo rituximabe (n=28) Grupo ciclofosfamida (n=34).							tratamento após 2 anos de acompanhamento em comparação com a linha de base.	

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 P. 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 Q. Avaliação da qualidade da evidência para os desfechos primários comparando rituximabe e ciclofosfamida.

Avaliação da certeza das evidências							№ 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[e]	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 R** 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 R. 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 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	240

Bases de dados	Estratégia de busca	Número de resultados encontrados
	(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	4

Bases de dados	Estratégia de busca	Número de resultados encontrados
	#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: [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 micofelonato 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.

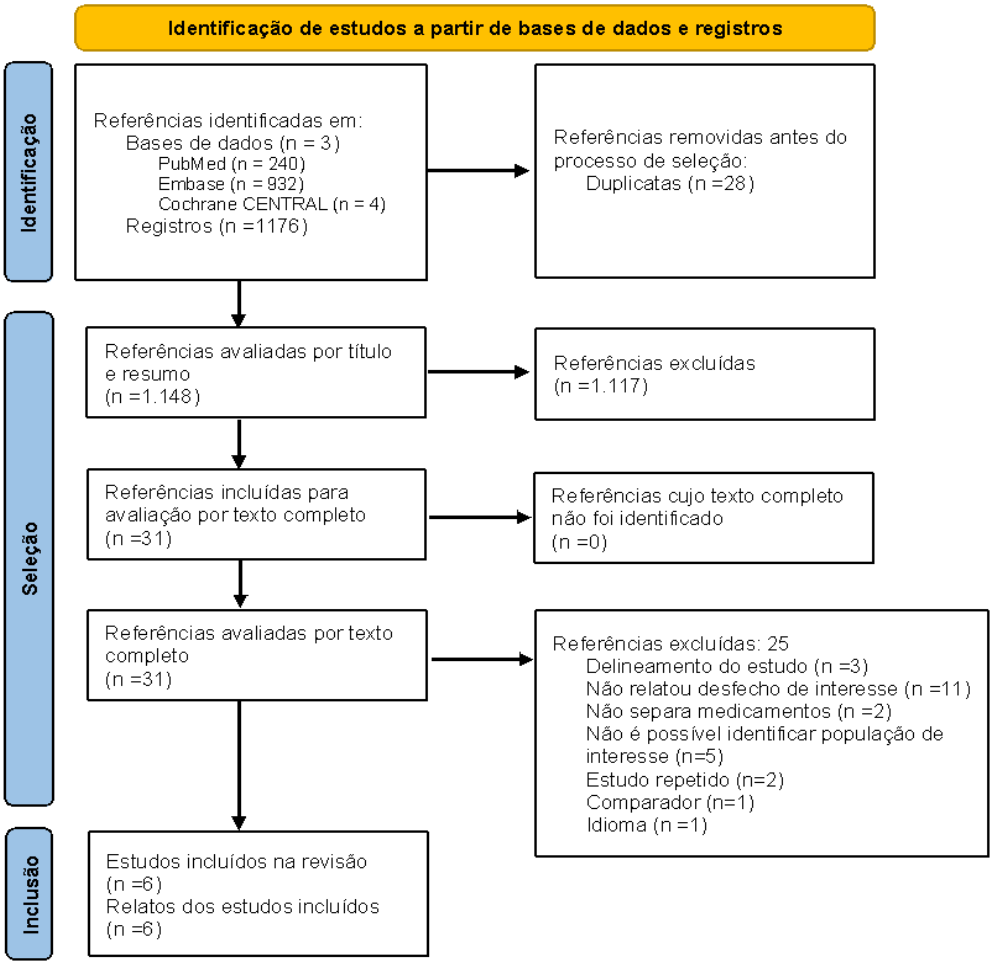
Para análise de dados, foram realizadas meta-análises quando os estudos primários forneceram resultados suficientes que permitissem o agrupamento. Quando necessário, foi realizada conversão de medidas para possibilitar a associação de dados. Independentemente da sua natureza, os dados foram agrupados 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 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 GRADE[1].

Resultados da busca

Por meio das estratégias de buscas definidas (**Quadro R**) 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 inclusão[18-23]. 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/[4].

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 S).**

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

Delineamento do estudo – carta ao editor
1.López de la Osa A, Sanher Tapia C, Arias García M, Terrancle de Juan I. Síndrome antisintetasa con buena respuesta a micofenolato mofetilo. Rev Clínica Española. 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. Clin Rheumatol. 2020.
Delineamento do estudo – relato de caso
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. Mod Rheumatol. 2014.
Idioma
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]. Recenti Prog Med. 2009.
Sem relato de desfechos de interesse
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. Clin Exp Rheumatol. 2022.
6.Edge JC, Outland JD, Dempsey JR, Callen JP. Mycophenolate Mofetil as an Effective Corticosteroid-Sparing Therapy for Recalcitrant Dermatomyositis. Arch Dermatol. 2006.
7.Lin J, Femia A, Patel M, Merola J, Vleugels R A. Systemic treatment for clinically amyopathic dermatomyositis. Arthritis and Rheumatology. 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. Journal of Clinical Rheumatology. 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. Int J Mol Sci. 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 myocite cohort. International Journal of Rheumatic Diseases. 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 â‰¤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. Pediatric Rheumatology. 2021.
12. Kaleda M, Nikishina I, Arsenyeva, S. Single center retrospective study of the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. Pediatric Rheumatology. 2021.
13.Martins P, Dourado E, Melo AT, Samões B, Sousa M, Freitas R, et al. POS0870 CLINICAL CHARACTERIZATION OF PORTUGUESE PATIENTS WITH ANTISYNTHETASE SYNDROME. Ann Rheum Dis. 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, Annapureddy 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 idiopatic 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 evidências[18-23]. O delineamento dos seis estudos incluídos foi do tipo de coorte, sendo os estudos de Wolstencroft, 2017[19] e Varnier, 2020[23] coortes prospectivas e os demais foram coortes retrospectivas.

Referente à população, quatro dos estudos incluíram pacientes adultos com dermatomiosite[21], doença pulmonar intersticial[18], dermatomiosite e dermatomiosite amiopática[19] e doença pulmonar intersticial de polimiosite/dermatomiosite resistente a esteroides[20]. 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 T**, incluindo os desfechos avaliados em cada um.

Quadro T. 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 -	12 meses	50	20 mg/kg	NA	Não avalia	DAS-M DAS-S

Autor, ano	População	Idade (anos)	Tempo de seguimento	Micofenolato		Controle		Desfechos avaliados
				N	Dose	N	Medicamento dose	
		máximo: 23,2)						
Varnier, 2020[23]	Miopatias inflamatórias idiopáticas juvenis (JIIM)	Crianças / não relata idade	12 meses	29	Não relata	NA	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 NOS[11], três estudos receberam 6 estrelas e foram considerados como tendo qualidade razoável[18-20]. 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 seguimento[21-23] (**Quadro U**).

Quadro U. 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**

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 ⋆	
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 V.**

Grinnel *et al.*, 2021 avaliou como melhora clínica os pacientes que apresentavam melhora de 40% ou mais na pontuação do CDASI-A[21]. 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 5[19]. 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 V**).

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

Autor, data	Tempo de seguimento	Comparadores	Desfecho avaliado	Resultados
CDASI-A (*Cutaneous Dermatomyositis Disease Area and Severity – activity*)				
Grinnell et al., 2021[21]	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., 2017[19]	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 aumento para 42,1%, sem diferença estatisticamente significante na avaliação antes e depois (**Quadro X**).

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

Autor, data	Tempo de seguimento	Comparadores	Desfecho avaliado	Resultados
DAS-S (*Disease activity score – Skin*)				
Rouster-Stevens et al., 2010[22]	6 a 12 meses	NA	Redução média de DAS-S	A redução média de DAS-S foi de 5,24 ± 0,29 para 4,20 ± 0,28 aos 6 meses (p=0,003) e 3,72 ± 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., 2020[23]	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).

<u>Avaliação da força muscular</u>

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 Y**).

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 Y**).

Quadro Y. 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., 2020[23]	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., 2010[22]	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., 2020[23]	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*	*Disease Activity Score-Muscle* Basal: 55,2% Após 12 meses: 84,2%
CMAS -*(Childhood Myositis Activity Score)*					
Varnier et al., 2020[23]	Miopatias inflamatórias idiopáticas juvenis, dermatomiosite juvenil e miosite de sobreposição (n=29)	12 meses	NA	Proporção de pacientes que atingiram *Childhood Myositis Activity Score* (CMAS)=52	*Childhood Myositis Activity Score* = 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

<u>Avaliação da função pulmonar</u>

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 estudo[20], houve apenas pequenas melhorias na CVF, sem nenhum resultado estatisticamente significativo na comparação entre grupos que utilizaram outros tratamentos (**Quadro Z**). No segundo estudo[18], 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 significante entre os grupos (**Quadro Z**).

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

Quadro Z. 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., 2013[20]	Doença pulmonar intersticial- polimiosite ou dermatomiosite resistente a esteroides (n=46)	6 e 12 meses	Ciclofosfamida, Azatioprina	CVF (%)	**CVF (%) – mediana (IQ) basal:** Ciclofosfamida: 58% (48%,78%) Azatioprina: 63% (47%,78%), Micofenolato 64% (55%,78%) p=0,76 **CVF(%) – mediana (IQ) após 6 meses:** Ciclofosfamida: 66% (55%,87%) Azatioprina: 59% (53%,80%) Micofenolato: 67% (57%,90%) p=0,61 **CVF(%) - mediana (IQ) após 12 meses:** Ciclofosfamida: 67% (51%,79%) Azatioprina 61% (52%,85%) Micofenolato 64% (52%,81%) p=0,92
Huapaya et al., 2019[18]	Doença pulmonar intersticial- autoanticorpos específicos da miosite e autoanticorpos associados à miosite (n=110)	60 meses	Azatioprina	Mudança na CVF (%)	**CVF (%) – média (SD) basal:** Azatioprina: 58,4% (19,1); n=57 Micofenolato: 72% (22,2);n=35 p=0,003 **CVF (%) – média (SD) após 6 meses:** Azatioprina: 64,5% (17); n=37 Micofenolato: 74,3% (25,1); n=24 **CVF (%) – média (SD) após 12 meses:**

Coortes	Pacientes	Tempo de seguimento	Comparadores	Desfecho avaliado	Resultados
					Azatioprina: 63,3% (21,1); n=34 Micofenolato: 71,2% (26); n=22 **CVF (%) – média (SD) após 24 meses:** Azatioprina: 65,5% (16,3); n=24 Micofenolato: 77,9% (23,4); n=16 **CVF (%) – média (SD) após 36 meses:** Azatioprina: 61,4% (15,5); n=19 Micofenolato: 80,6% (22,6); n=13 **CVF (%) – média (SD) após 48 meses:** 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 *Dispneia Medical Research Council* (MMRC) Número de pacientes que obtiveram melhora	**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:**

Coortes	Pacientes	Tempo de seguimento	Comparadores	Desfecho avaliado	Resultados
				(diminuição no grau de dispneia).	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 GRADE[1] 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 considera 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 AA** traz detalhes da avaliação descritiva feita para os desfechos relacionados a avaliação cutânea, força muscular e função pulmonar e **o Quadro AB** descreve a avaliação feita para os eventos adversos.

Quadro AA. 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 Vanier (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 Vanier (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	Grave[a]	Não grave	Não grave	Grave[b]	Altamente suspeito[c]	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA	Os resultados apresentados por Vanier (2020) indicam melhora na pontuação na escala Childhood Myositis	**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**
Varnier (2020) [23]: (n=29) sem comparador							Activity Score (CMAS=52) para o grupo tratado com micofenolato: 53,5% para 88,9%.	
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) Metotrexato (n=29) Antimaláricos (n=28)	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**
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]:	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 micofenolato (n=9) Grupo ciclofosfamida (n=24). Grupo azatioprina (n=13). Huapaya (2019)[18]: Grupo micofenolato (n=44) Grupo azatioprina (n=66)								
Função pulmonar – população adulta (seguimento: 12 meses; avaliado com: dispneia)								
1 estudo de coorte Mira-Avendano (2013)[20]:	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**

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 micofenolato (n=9) Grupo ciclofosfamida (n=24). Grupo azatioprina (n=13).								

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 AB. Avaliação da qualidade da evidência para o desfecho de eventos adversos

Avaliação da certeza das evidências							**№ 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) Huapaya (2019)[18]: Grupo micofenolato (n=44) Grupo azatioprina (n=66).	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**

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 AC** detalha as estratégias de busca utilizadas para identificar as evidências.

Quadro AC. 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 "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	338

Bases de dados	Estratégia de busca	Resultados
	(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	937

Bases de dados	Estratégia de busca	Resultados
	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 unverrricht 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 (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 AD**.

Quadro AD. 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 jveunile 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/eular 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	2017	Journal of Investigative Dermatology

Nº	Autores	Título	Ano	Revista
		patients with dermatomyositis positive for anti-aminoacyl tRNA synthetase antibodies		
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 years' experience from a tertiary care centre in Northern India	2021	Pediatric Rheumatology
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	Fromtheauthors	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

Nº	Autores	Título	Ano	Revista
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
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

Nº	Autores	Título	Ano	Revista
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	2022	Internal Medicine Journal

Nº	Autores	Título	Ano	Revista
		LUNG DISEASE: PREVALENCE AND PATIENT CHARACTERISTICS		
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 test requests and diagnostic value of anti-jo-1 (anti-histidyl-trna synthetase)	2017	Annals of the Rheumatic Diseases
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 Antisyntatasesyndrom?	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

Nº	Autores	Título	Ano	Revista
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 dermatomiositis 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	Rheumatologyinternational
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

Nº	Autores	Título	Ano	Revista
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
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

Nº	Autores	Título	Ano	Revista
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	Revmatologiia
113	Modrá, M	Specific and associated autoantibodies in polymyositis and dermatomyositis	2008	Ceska Revmatologie
114	Liu, F	Expression of myositis specific autoantibodies in polymyositis/ dematomyositis 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	Zhonghuayixuezazhi
119	Meng, L C	[Clinical and myopathological features of Jo-1 syndrome].	2016	Zhonghuayixuezazhi
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-l 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 andMierau, R	[Jo-1-(antisynthetase-) syndrome--do autoantibodies improve classification of myositis?].	1993	ZeitschriftfurRheumatologie
125	Hirakata, Michito	[Anti-Jo-1(histidyltRNAsynthetase) 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

Nº	Autores	Título	Ano	Revista
127	Leu, C	Anti-Jo-1 antibody in patients with polymyositis/dermatomyositis.	1992	Zhonghua Minguowei sheng wu ji mianyixue 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)
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	Zhonghuayixuezazhi
131	Li, W	[Clinical characteristics of patients with antisynthetase syndrome and interstitial pulmonary disease].	2020	Zhonghuayixuezazhi
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	Zhonghuaneikezazhi
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

Nº	Autores	Título	Ano	Revista
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 Cosmetica, Medica y Quirurgica
142	Zampieri, Sandra	Anti-Jo-1 antibodies.	2005	Autoimmunity
143	Monti, Sara	Clinical spectrum of anti-Jo-1-associated disease.	2017	Currentopinion in rheumatology
144	Ascherman, Dana P	Role of Jo-1 in the Immunopathogenesis of the Anti-synthetase Syndrome.	2015	Currentrheumatologyreports
145	Hengstman, Gerald J D	Myositis specific autoantibodies: changing insights in pathophysiology and clinical associations.	2004	Currentopinion 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	Laboratoryabnormalitiesandautoantibodies	2009	Reumatologia Clinica
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 fac-tors of 110 patients from Turkey	2018	Clinical and Experimental Rheumatology
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 myositisspecific antibodies by lineblot 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

Nº	Autores	Título	Ano	Revista
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 myopathiesandantisynthetase 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 immuno-assay: 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

Nº	Autores	Título	Ano	Revista
169	Mammen, 2015[12]	. Myositis-specific autoantibodies are specific for myositis compared to genetic muscle disease	2015	Neurology: Neuroimmunologyand 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
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

Nº	Autores	Título	Ano	Revista
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 dermatomyostis: 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
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

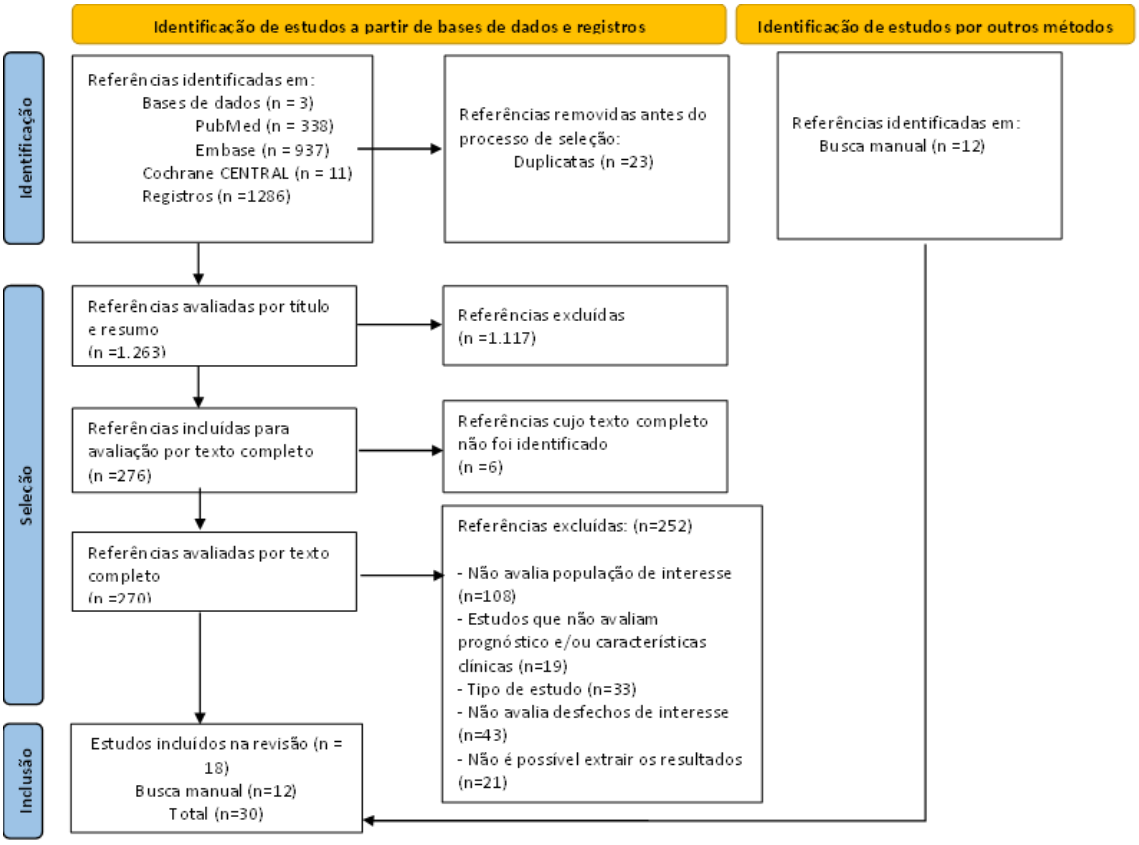
Nº	Autores	Título	Ano	Revista
197	Mathew, A	Clinical correlates of autoantibodies in inflammatory myositis	2015	Internal Medicine Journal
198	Mathew, A	Autoantibody profile and associated clinical outcomes in an indian population with myositis	2015	Rheumatology (United Kingdom)
199	Mescam-Mancini, L	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

Nº	Autores	Título	Ano	Revista
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: Neuroimmunologyand 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
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 myophaties	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

Nº	Autores	Título	Ano	Revista
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 inflamatory 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

Nº	Autores	Título	Ano	Revista
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
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, survivial 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	Temmoku	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 neurologicaScandinavica

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/[4].

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 AE** e, em sequência, estão descritos os resultados encontrados para cada um dos desfechos.

Quadro AE. 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

Autor, ano	Delineamento do estudo	População (Subtipos de miopatias)	Total de pacientes com miopatia	Desfechos avaliados
Akashi K, 2015[25 a]	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 Comprometimento das articulações Fraqueza muscular
Dobloug, 2014[31]	Coorte retrospectiva	DM, PM	230	Mãos de mecânico Artrite
Fang Y, 2012[32]	Coorte retrospectiva	PM, DM, PM/DMJ, MS, MAA	151	Fraqueza muscular Fenômeno de Raynaud DPI Artrite Mortalidade
Gómez GN, 2021[33]	Transversal	PM, DM, MCI, SAS, MAA, MNIM, MS	360	Mãos de mecânico Fenômeno de Raynaud Artrite DPI
Hochberg MC, 1984[34]	Transversal	PM; DM; MS; MAA	76	Acometimento pulmonar

Autor, ano	Delineamento do estudo	População (Subtipos de miopatias)	Total de pacientes com miopatia	Desfechos avaliados
Huscher D, 2017[35a]	Transversal	DM, PM, SAS, MS	142	Artrite DPI
Ji S, 2010[36]	Coorte retrospectiva	DM, PM, DMA	197	DPI
Li S, 2019[37]	Transversal	PM, DM	497	DPI
Mielnik P, 2006[38]	Coorte retrospectiva	DM, PM	41	Mãos de mecânico DPI Artrite Fenômeno de Raynaud
Negalur NV, 2021[39]	Transversal	PM; DM; DMJ; MS; MAA	48	Mãos de mecânico DPI Artrite Fenômeno de Raynaud Fraqueza muscular
Oddis CV, 1990[40]	Coorte prospectiva	DM, PM e MS	180	DPI
Pina Cruellas M, 2012[41]	Transversal	PM, DM	222	Comprometimento das articulações Acometimento pulmonar
Platteel, 2019[42]	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, 2006[45]	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, 2021[47]	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 amiopática; 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 NOS[11]. 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 AF**.

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 AG**.

Quadro AF. 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[j]	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[j]	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**

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 ★	
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 AG. 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

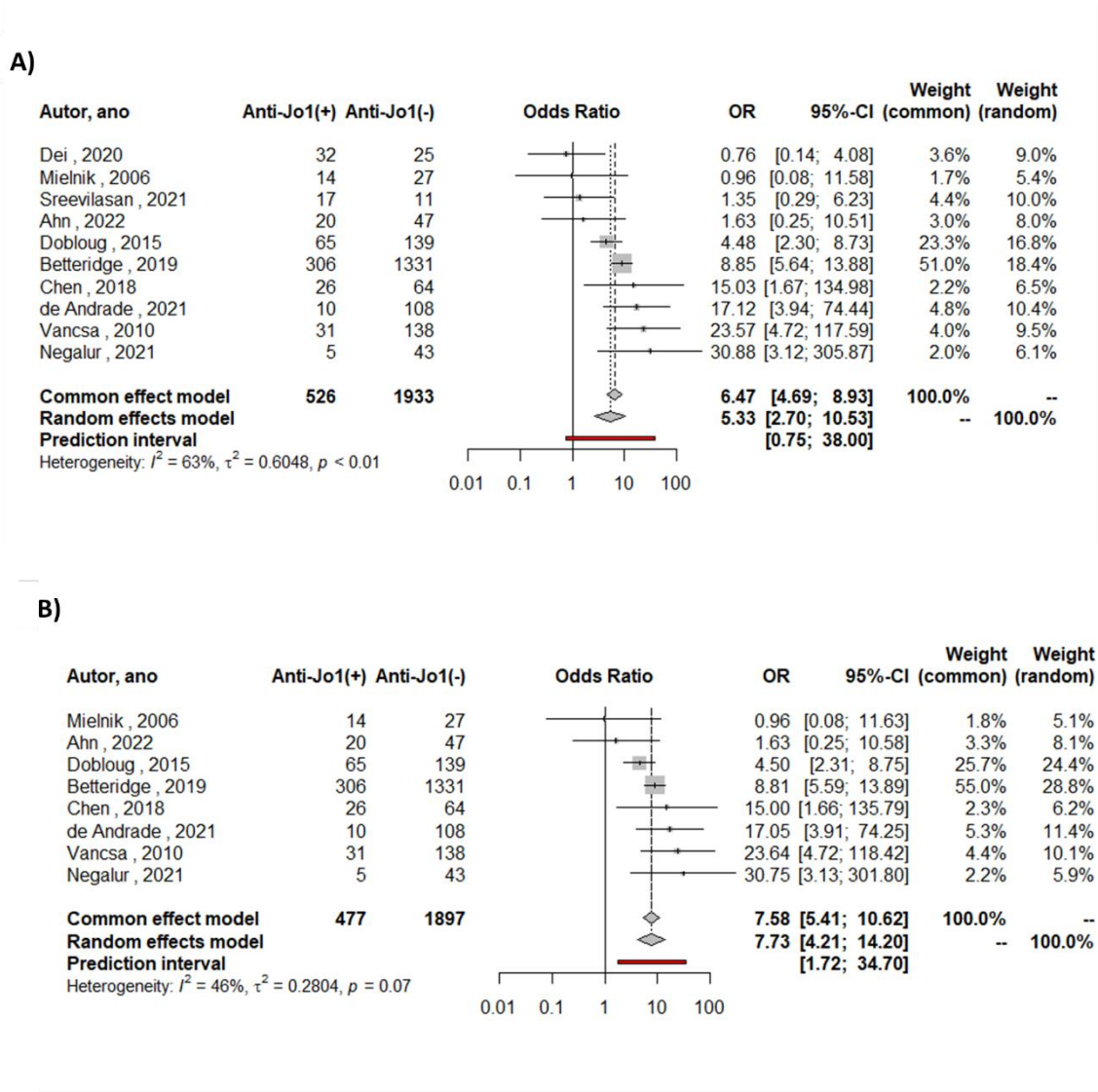
Dados sobre a chance de apresentar mão de mecânico foram obtidos para 12 estudos, avaliando um total de 526 pacientes com anti-Jo1 positivo e 1933 pacientes com anti-Jo1 negativo[24,26,28-31,33,38,39,44,47,49]. Dois desses estudos não foram utilizados na meta-análise por não apresentarem dados suficientes 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

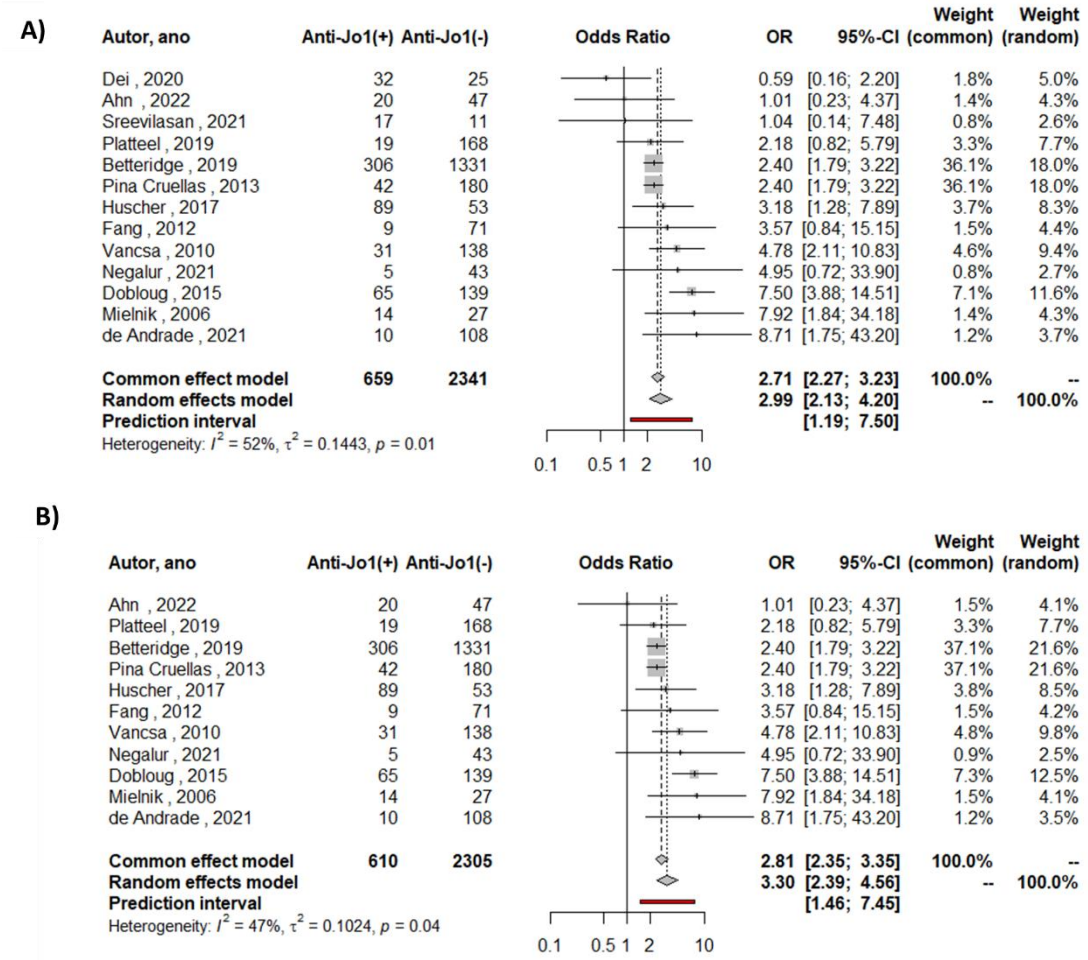
Dados sobre a chance de apresentar comprometimento das articulações/artrite foram obtidos para 15 estudos, avaliando um total de 659 pacientes com anti-Jo1 positivo e 2341 pacientes com anti-Jo1 negativo[24,26,29-32,35,38,39,41,42,47,49]. Dois desses estudos não foram utilizados na meta-análise por não 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

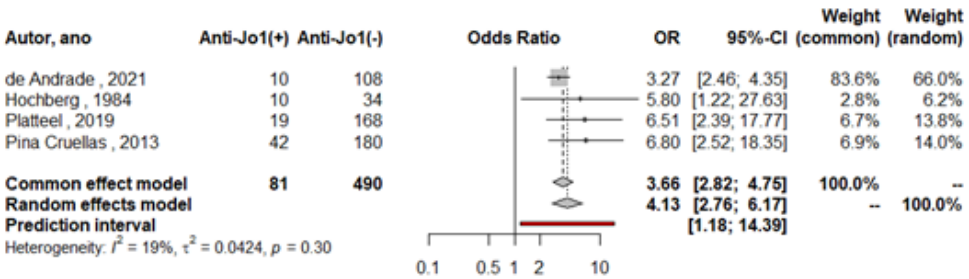
B) Estudos que avaliaram o desfecho excluindo aqueles que avaliaram apenas pacientes com síndrome antissintetase.



- 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)

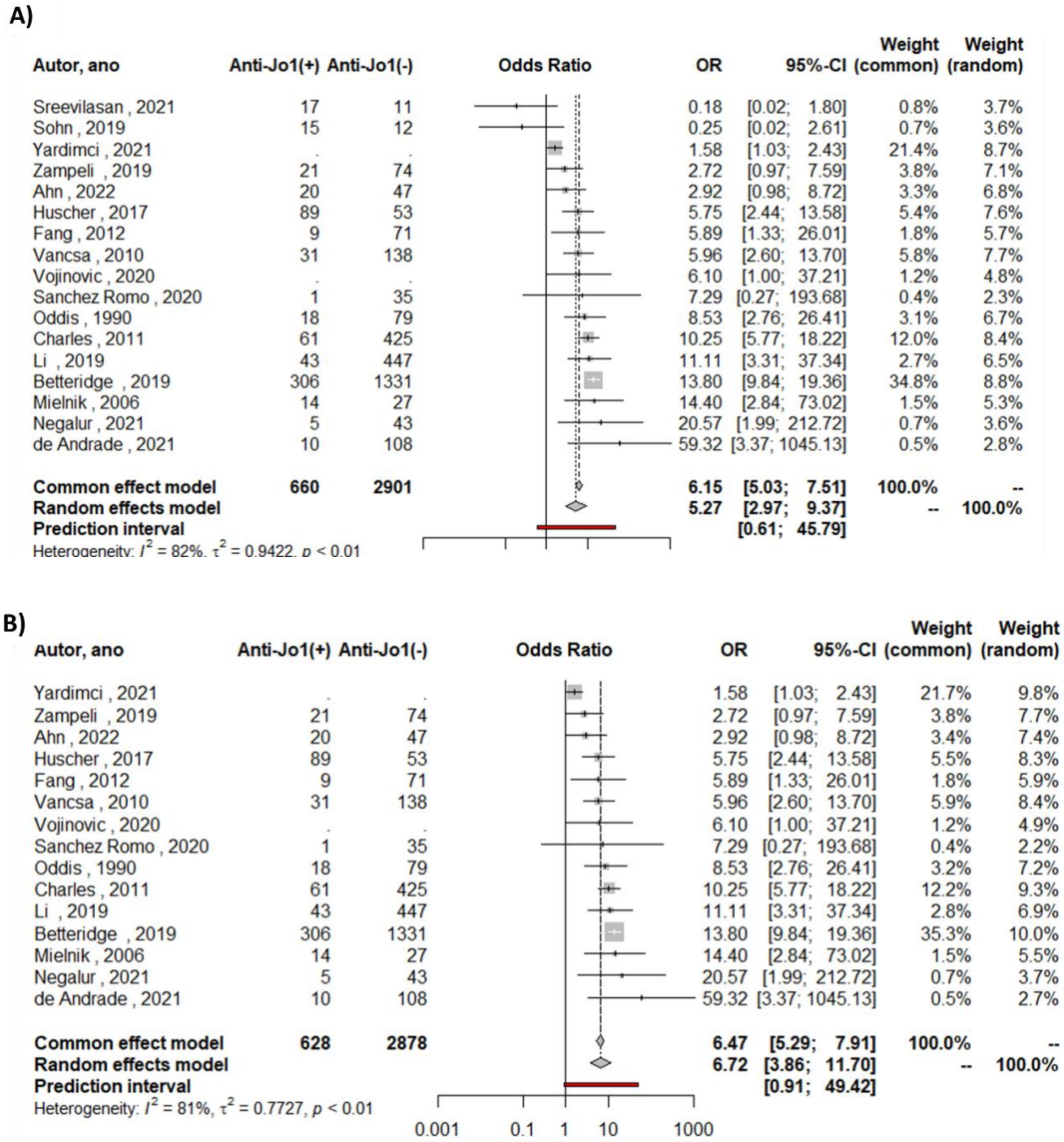
Para o desfecho DPI, três estudos elegíveis na revisão sistemática não foram utilizados na meta-análise por não apresentarem dados de pacientes anti-Jo1 negativos com o desfecho avaliado[33,36,45]. Dados sobre a chance de apresentar DPI de acordo com a presença ou não do anticorpo anti-Jo1 foram, então, 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

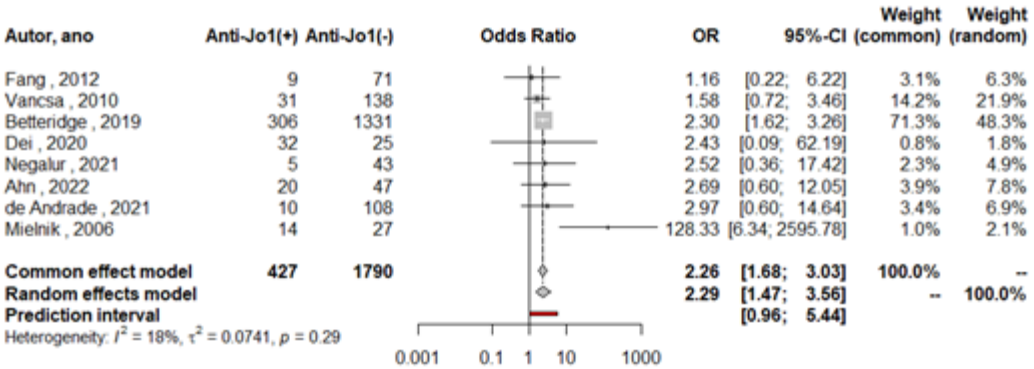
B) Estudos que avaliaram o desfecho excluindo aqueles que avaliaram apenas pacientes com síndrome antissintetase.



- 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 vasculite[29]. 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.

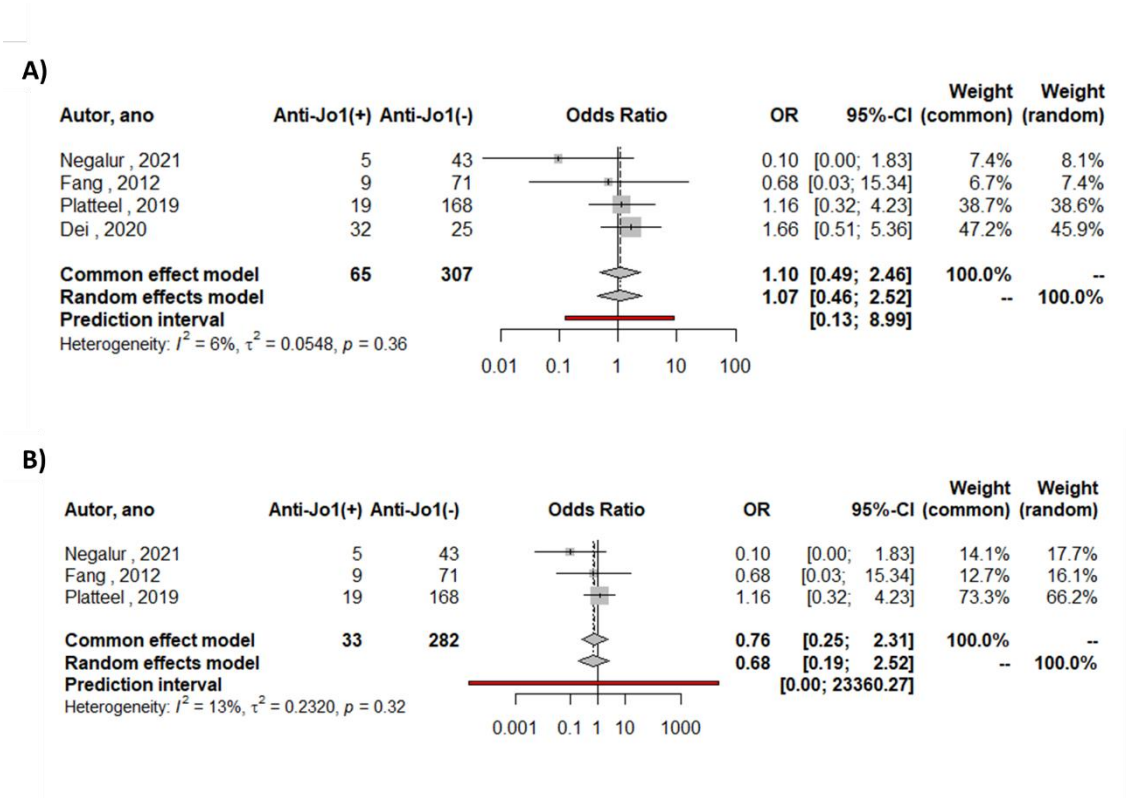
- Fraqueza muscular

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.



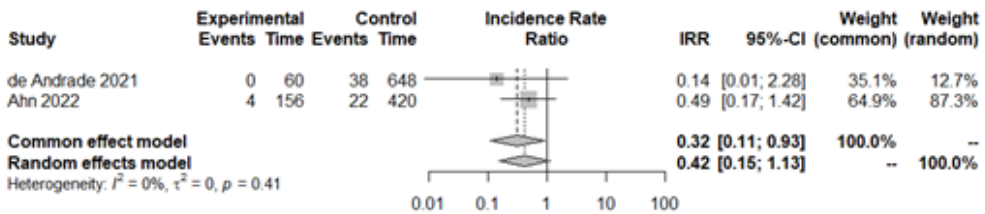
- Resposta clínica

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 significante 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 analise 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 significante (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 GRADE[1]. Foram avaliados apenas os desfechos primários, como apresentado no **Quadro AH**.

Quadro AH. 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											

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**
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				
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**
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 significante, 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 *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).				

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. A maioria dos estudos que forneceram resultados para esse desfecho apresentaram limitações e foram avaliados como de baixa qualidade metodológica. B. Apesar da presença de considerável heterogeneidade (I2=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. C. Apesar da estimativa sumária não cruzar a nulidade, há grande amplitude no intervalo de confiança. D. 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. E. Baixa heterogeneidade e apesar de cruzar a nulidade os intervalos de confiança se sobrepõem. F. A estimativa sumária cruza a nulidade e o intervalo de confiança é amplo.G. O estudo apresentou limitações e foi avaliado como de baixa qualidade metodológica. H. Apenas um estudo apresentou resultados para esse desfecho e não encontrou diferença estatisticamente significante entre os grupos.

i. Apenas um estudo observacional e com tamanho amostral limitado. J. Os estudos apresentaram limitações e foram avaliados como de baixa qualidade metodológica.

k. Apenas dois estudos, com tamanho amostral limitado e sem evidência de diferença estatística entre os dois grupos.

l. 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 significante 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 miopatias[54]. O anti-Jo1, um dos MSAs, é descrito como um dos anticorpos mais presentes nas miopatias inflamatórias e um dos mais antigos identificados[54]. 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 2017 [55].

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 inflamatórias [55]. 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-2017[55].

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 DPI[58]. 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 casos[59]. 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 pacientes[59].

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.; Brożek, 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

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

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

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 AntisynthetaseSyndrome : 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-Synthetasiantibodries. . *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

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	-	