

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Medicamentos biológicos e imunoglobulinas no tratamento de miosites

Catarina Maia da Veiga

M

2021



Medicamentos biológicos e imunoglobulinas no tratamento de miosites

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Catarina Maia da Veiga

Aluna do 6º ano profissionalizante de Mestrado Integrado em Medicina

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço: Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº228, 4050-313 Porto

Endereço eletrónico: catimaia@hotmail.com

Orientadora: Ana Cristina Cerveira Campar Almeida

Assistente Hospitalar Graduada da Unidade de Imunologia Clínica

Colaboradora na docência das disciplinas de Imunologia Clínica do Mestrado Integrado em Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Endereço: Largo Prof. Abel Salazar 4099-001, Porto, Portugal

Coorientador: António Aires Pereira Marinho

Assistente Hospitalar Graduado da Unidade de Imunologia Clínica

Professor Convidado do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Colaborador na docência da Unidade Curricular de Medicina Hospitalar do Mestrado Integrado em Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Endereço: Largo Prof. Abel Salazar 4099-001, Porto, Portugal

Porto, Junho de 2020

A Autora:

Cortezina Nova da Veiga

A Orientadora:

Ana Carolina Cereira Campos Almeida

O Coorientador:

Paulo Afonso da Silva Pereira da Silva

Agradecimentos

À minha Orientadora, Dra. Ana Campar, por todo o conhecimento partilhado e pela disponibilidade que sempre demonstrou durante a elaboração desta dissertação. Obrigada por inspirar alunos como eu a quererem ser melhores e fazer mais. Tenho a certeza que fiz a escolha certa.

Ao meu Coorientador, Professor António Marinho, pela colaboração.

Aos meus pais que sempre acreditaram em mim. Pelos princípios e ética de trabalho que me inculcaram. Sem o vosso carinho dificilmente teria chegado aqui.

Ao Miguel por todo o amor incondicional. Pela compreensão, pelas palavras de confiança e abraços de conforto na hora certa.

Aos meus amigos por terem caminhado a meu lado nesta memorável viagem.

A todos, o meu mais sincero obrigada

Medicamentos biológicos e imunoglobulinas no tratamento de miosites

Autoria:

Catarina Veiga¹, Ana Campar², António Marinho³

1. Estudante do Mestrado Integrado em Medicina no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Porto, Portugal
2. Assistente Hospitalar Graduada da Unidade de Imunologia Clínica; Colaboradora na docência das disciplinas de Imunologia Clínica do Mestrado Integrado em Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Porto, Portugal
3. Assistente Hospitalar Graduado da Unidade de Imunologia Clínica; Professor Convidado do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar; Colaborador na docência da Unidade Curricular de Medicina Hospitalar do Mestrado Integrado em Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar Porto, Portugal

Sem subsídios ou bolsas a contribuir para a realização do trabalho.

Autora correspondente:

Catarina Veiga
Rua Angela Adelaide Carvalho Calheiros Meneses, 4470-135 Maia
catimaia@hotmail.com

Medicamentos biológicos e imunoglobulinas no tratamento de miosites

Resumo

Introdução: O Rituximab é utilizado de forma *off-label* no tratamento de miosites refratárias à terapêutica imunossupressora, em doentes com contra-indicação aos fármacos convencionais e na presença de manifestações rapidamente progressivas/atingimento de órgão alvo, como o interstício pulmonar. Este estudo visa avaliar a eficácia terapêutica, identificar quais as manifestações clínicas, epidemiológicas e serológicas preditoras de eficácia e aferir quais os efeitos secundários mais frequentemente descritos na coorte.

Materiais e Métodos: O estudo inclui 14 doentes com miosite refratária ou com contra-indicação aos fármacos imunossupressores convencionais, com seguimento em consulta externa num centro hospitalar terciário. A avaliação da eficácia aos 12 meses de *follow-up* contemplou uma vertente descritiva (resposta clínica completa, parcial ou inexistente) e outra estatística, através da análise da variação de 4 dos *Core Set Measures* da *International Myositis Assessment & Clinical Studies Group*, pelo teste de Wilcoxon. Os doentes do grupo respondedor vs. não respondedor (n=5 vs. n=6) foram comparados com base em dados serológicos e tempo de evolução da doença, com recurso a análise ao teste de Chi-quadrado. Avaliou-se a variação da dose de corticóide e o valor sérico da Creatina quinase após a terapêutica depletora de células B.

Resultados: Na Síndrome Anti-Sintetase anti-Jo1 positiva com concomitância serológica de anti-Ro52, a terapêutica depletora de células B resultou na não progressão das lesões parenquimatosas do interstício pulmonar na TACHR. Verificou-se um importante efeito poupador de corticóide (p=0,008) e um decréscimo significativo da Creatina quinase (p=0,047). Ademais, encontrou-se uma diminuição do índice de atividade extra-muscular da doença-MDAAT- (p=0,018). A presença de anticorpos anti-sintetase associou-se a pior resposta ao Rituximab (p<0,05). Doença com menor tempo de evolução associou-se a melhor resposta (p<0,05). A eficácia da terapêutica em ciclos posteriores manteve-se. Não se registaram efeitos adversos graves.

Conclusão: Vários ciclos de Rituximab podem ser utilizados no mesmo doente, com miosite refratária, sem prejuízo da segurança e eficácia. Esta terapêutica apresenta um importante efeito poupador de corticóides. A instituição precoce deste fármaco pode ser vantajosa em doentes refratários, com contra-indicação para os imunossupressores convencionais, nos que

apresentem fatores de mau prognóstico da doença pulmonar intersticial, e nos que tenham restrição para um tratamento prolongado/em doses elevadas com corticoterapia sistêmica.

Palavras-chave: Miosite, Rituximab, Doença pulmonar do interstício

Biologic drugs and immunoglobulin in the treatment of myositis

Abstract:

Introduction: Rituximab is used off-label in the treatment of refractory myositis, in patients with contraindications to conventional immunosuppressive drugs and in the presence of rapidly progressive manifestations/specific organ involvement such as the pulmonary interstitium. The aim of this study is to assess therapeutic efficacy and to identify which clinical, epidemiological and serological findings are predictive of a better response. To evaluate safety, we determined which side effects were most frequently described in the cohort.

Material and Methods: This study includes 14 patients with refractory myositis or who present contraindications to conventional immunosuppressive drugs, followed up in an outpatient clinic at a tertiary hospital. The evaluation of efficacy at 12 months of follow-up included a descriptive component (complete, partial or non-existent clinical response) and a statistic one (analysing the variation of 4 of the Core Set Measures of the International Myositis Assessment & Clinical Studies Group, using the Wilcoxon test). Responder vs. non-responder groups (n = 5 vs. n = 6) were compared based on serological data and duration of the disease, using the Chi-square test. Corticosteroid dose variation and serum creatine phosphokinase value were evaluated after B-cell depleting therapy.

Results: In patients with antisynthetase syndrome and anti-Jo-1 and anti-Ro52 positivity, Rituximab resulted in non-progression of the interstitial lung disease findings on HRCT. We verified an important corticosteroid sparing effect ($p=0,008$) and a significant decrease in serum levels of creatine phosphokinase ($p=0,047$). Furthermore, there was a decrease in the overall extra-muscular disease activity -MDAAT- ($p=0,018$). The presence of specific antisynthetase antibodies was associated with a poor response to treatment ($p<0,05$). Better response was associated with treatment with Rituximab early in the disease course ($p<0,05$). The efficacy was preserved in posterior cycles. Severe side effects were not registered.

Conclusion: Several Rituximab cycles might be used in the same patient with refractory myositis without compromising safety and efficacy. This B-cell depleting therapy demonstrated an important corticosteroid sparing effect. Utilizing Rituximab early in the course of the disease can be beneficial particularly in refractory patients, in patients who present contraindications to conventional immunosuppressive drugs, in those who present with specific predictors of poor prognosis regarding the interstitial lung disease, as well as in those with restrictions to long-term /high-dose treatment with systemic corticosteroid therapy.

Keywords: Myositis, Rituximab, Interstitial lung disease

Lista de Abreviaturas

CHUPorto: Centro Hospitalar Universitário do Porto:

CK: Creatina quinase

CSM: Core Set Measures

CT: Corticóides

DIP: Doença Pulmonar Intersticial:

DM: Dermatomiosite

EULAR/ACR: European League Against Rheumatism/ American College of Rheumatology

IgIV: Imunoglobulina intravenosa

IMACS: International Myositis Assessment and Clinical Studies Group

MCDT's: Meios Complementares de Diagnóstico

MNIM: Miosite Necrotizante Imunomediada

MTP: Metilprednisolona

PFR's: Provas de Função Respiratória

PM: Polimiosite

RTX: Rituximab

SAS: Síndrome Anti-Sintetase

SIRS: Síndrome da Resposta Inflamatória Sistémica

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences:

TACHR: TAC alta resolução

UIC: Unidade de Imunologia Clínica

Índice

Agradecimentos	iv
Resumo	vi
Abstract:.....	viii
Lista de Abreviaturas.....	x
Índice.....	xi
Lista de Tabelas	xii
Introdução.....	1
Material e Métodos.....	5
Resultados.....	9
Discussão.....	12
Conclusão.....	15
Limitações	15
Apêndices.....	17

Lista de Tabelas

Tabela I- Características sociodemográficas, tipo de miopatia inflamatória e distribuição de auto-anticorpos em 14 doentes imediatamente antes do 1º ciclo de RTX

Tabela II- Indicações para iniciar tratamento com RTX nos dois primeiros ciclos e resposta clínica aos 6 e 12 meses de *follow-up* por atingimento

Tabela III- Comparação entre o valor inicial e após 12 meses de *follow-up*

Tabela IV- Avaliação comparativa dos dois grupos de resposta

Introdução

As miopatias inflamatórias idiopáticas compreendem um grupo heterogêneo de doenças que partilham a característica chave de cursarem com lesão muscular imunomediada^[1], ainda que os achados serológicos, designadamente os auto-anticorpos específicos, anatomopatológicos e eletromiográficos sejam distintos e importantes na confirmação diagnóstica^[2].

Pelos critérios de 2017 da *European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology (EULAR/ACR)*^[3], podem ser classificadas em dermatomiosite (DM), dermatomiosite amiópática, polimiosite (PM), miopatia necrotizante imunomediada (MNIM) ou miosite com corpos de inclusão. A Síndrome Anti-Sintetase (SAS), pelos critérios supracitados, dependendo das manifestações clínicas objetivadas, é catalogada ou como DM ou PM, ainda que vários autores argumentem que se trata de uma entidade clínica separada^[4-6].

A constelação sintomatológica é diversificada, todavia a maioria dos doentes apresenta fraqueza muscular proximal progressiva, com grau variável de atingimento cutâneo, artrite além de uma afetação sistémica diversa, muitas vezes com clínica constitucional, acometimento esofágico, cardíaco e pulmonar.

Na Síndrome Anti-Sintetase pode existir miosite, artrite não-erosiva, fenómeno de Raynaud, lesões em mãos de mecânico associadamente à presença de anticorpos específicos^[5, 6]. A afetação pulmonar intersticial, que frequentemente predomina à apresentação, ocorre em 70-89% destes doentes^[7], e contribui para uma elevada morbimortalidade^[5]. Os achados mais frequentes são as opacidades reticulares e em vidro despolido predominantemente basais, periféricas e peribroncovasculares^[8] que, com a progressão da doença, dão lugar à fibrose e à aparência em favo de mel^[9].

A seropositividade para determinados auto-anticorpos específicos, presente em cerca de 30-50% dos doentes^[10], associa-se a fenótipos clínicos distintos além de comportar um risco diferente de neoplasia, de complicações sistémicas particulares^[1] e de uma resposta diferencial ao tratamento instituído. A demonstrar isso, enquanto que doentes anti-Jo1 positivos exibem mais frequentemente doença multiorgânica, com miosite e artrite mais severas^[11], a seropositividade para anti-PL7 e anti-PL12 associa-se a uma doença mais limitada ao pulmão, com o último a cursar com uma doença pulmonar intersticial (DIP) significativamente mais grave^[12, 13]. A coocorrência de anti-Jo1 e anti-Ro52, presente em 56-72% dos doentes com SAS^[14], está descrita como cursando com uma miosite mais refratária^[15], com má resposta a vários imunossupressores e um pior prognóstico no que concerne a mortalidade global, além de se associar a um risco aumentado de

neoplasia^[14]. Efetivamente, esta associação confere gravidade e pior prognóstico na DIP, com progressão mais evidente para fibrose pulmonar^[14]. Por outro lado, demonstrou-se que a maior significância clínica do anticorpo anti-TIF1gamma se prende com a sua associação a um processo neoplásico subjacente no contexto da DM^[16, 17], algo que não se verifica noutras patologias reumatológicas^[18, 19]. Doentes seropositivos para o anticorpo anti-NPX2 apresentam um risco elevado de um processo neoplásico^[17], no entanto este é inferior ao conferido pela presença do anticorpo anti-TIF1gamma^[20, 21]. O anticorpo anti-MDA5 associa-se a uma afetação mucocutânea característica, com , pápulas palmares dolorosas, ulcerações orais e cutâneas e paniculite^[17, 22], além de se associar a uma menor incidência de miopatia^[23] (forma amiopática da DM) e a um risco superior de desenvolver DIP muitas vezes com um curso rapidamente progressivo^[17, 22-24]. Os doentes com MNIM destacam-se por apresentarem uma rabdomiólise muito marcada e seropositividade para os anticorpos HMGCRC ou SRP. Comparativamente aos doentes positivos para o anticorpo anti-HMGCRC, aqueles com miopatia anti-SRP apresentam fraqueza muscular mais grave, muitas vezes associada a atrofia^[25], disfagia fraqueza do pescoço, insuficiência respiratória^[26] e cardiopatia, ainda que esta se encontre num número reduzido de indivíduos^[27].

Ainda que a corticoterapia sistémica seja reiteradamente utilizada como primeira linha de tratamento, esta apresenta-se como uma decisão alicerçada na experiência clínica do tratamento de outras doenças auto-imunes e não baseada na evidência produzida por ensaios clínicos randomizados^[28-30]. Ainda assim, a terapêutica com corticóide sistémico melhora a força muscular e preserva a sua função, apesar de estudos mais antigos não demonstrarem uma evidência clara na sobrevivência^[31]. Num prisma mais tradicional, deve-se iniciar 1 mg/kg/dia^[28, 32] de prednisolona para controlo sintomático e analítico. Doentes com manifestações graves ou rapidamente progressivas podem ter indicação para realizar bólus de metilprednisolona (MTP) mesmo antes de iniciar a toma *per os* de prednisolona^[28, 30, 32-34]. Os efeitos adversos deste grupo farmacológico são sobejamente conhecidos e incluem hipertensão arterial, insulinoresistência, dislipidemia, ganho ponderal, uma maior suscetibilidade a infeções, osteoporose^[32, 35] e um risco cardiovascular aumentado que, apesar de se associar à exposição cumulativa em doses altas, este não parece ser mecanismo único^[36]. O efeito secundário da toxicidade muscular^[37], particularmente nos doentes com miosite, não pode ser descurado na decisão da dose inicial de corticóide e desmame posterior até à dose mínima eficaz ou, preferencialmente, suspensão, implicando um limiar baixo para a atempada associação de um fármaco imunossupressor, como o metotrexato, micofenolato mofetil, azatioprina ou ciclofosfamida ainda que, uma vez mais, esta seja uma decisão empírica^[28, 30, 33, 38], baseada no caso em concreto e na gravidade clínica. Na presença de doença pulmonar do interstício, é lícita a adição de um dos inibidores da calcineurina^[30, 32, 33] que demonstraram uma

melhoria tanto nas provas funcionais respiratórias (PFR's) como nos achados imagiológicos típicos da TACHR^[32, 39, 40]. Na ausência de remissão com a associação de corticóide e imunossupressor, doença refratária, ou perante manifestações rapidamente progressivas, a administração de imunoglobulina intravenosa (IgIV) é apropriada^[32], particularmente na presença de determinadas manifestações clínicas, nas quais existe maior evidência do seu benefício: este imunomodulador melhora a força muscular^[41], atenua as manifestações cutâneas^[42, 43] e tem um impacto positivo na disfagia^[44]. Quando as linhas de tratamento supracitadas são insuficientes, após reconfirmação diagnóstica e novo estudo de despiste de neoplasia, deve-se ponderar a terapêutica com biológicos, designadamente com o Rituximab (RTX).

A falta de consensos relativamente à avaliação de resposta e ao *design* de ensaios clínicos justificou durante anos a ausência de tratamentos protocolados e a utilização de terapêuticas empíricas, como já referido anteriormente. Assim, em 2004, um comitê internacional de especialistas, *International Myositis Assessment and Clinical Studies Group* (IMACS), definiu as *Core Set Measures* (CSM) e a percentagem de alteração mínima tida como clinicamente relevante para cada uma^[45]. A força muscular, através da avaliação segmentar, foi considerada o parâmetro mais importante nos adultos. A percentagem mediana de alteração tida como clinicamente significativa em cada um dos parâmetros foi a seguinte: na força muscular é necessária uma melhoria mínima de 15%, no valor sérico das enzimas musculares uma melhoria de pelo menos 30% e nos restantes parâmetros de 20%^[46]. Além disso, foram apresentadas seis definições preliminares de resposta^[46] que, pelo facto de se basearem num número reduzido de doentes, com dados obtidos muitas vezes retrospectivamente e não contemplarem a definição específica de critérios para a resposta clínica mínima, moderada e major, careciam de validação^[47] e tornavam mais difícil a sua aplicação. Ainda assim, foram o pilar da avaliação da resposta ao RTX no maior ensaio clínico randomizado multicêntrico até à data, que incluiu 200 doentes^[48]. Em 2016, a EULAR/ACR desenvolveu os critérios de resposta clínica mínima, moderada e major^[49] em doentes com Dermatomiosite e Polimiosite, validados com os seis *Core Set Measure* da IMACS tendo posteriormente sido criada uma calculadora *online* para a prática clínica.

Objetivos

O objetivo desta dissertação passa pela realização de uma análise retrospectiva, com o intuito de avaliar a utilização de Rituximab na população de doentes com miopatias inflamatórias idiopáticas seguidos na Unidade de Imunologia Clínica (UIC) do Centro Hospitalar Universitário do

Porto (CHUPorto), identificando quais as indicações para iniciar o tratamento *off label* em questão, perceber qual a eficácia terapêutica, identificar quais as manifestações clínicas, epidemiológicas e serológicas preditoras de eficácia, aferir quais os efeitos secundários mais frequentemente descritos na coorte e perceber se estes achados estão de acordo com a literatura.

Material e Métodos

Este estudo longitudinal retrospectivo foi realizado no Centro Hospitalar Universitário do Porto e aprovado pela Comissão de Ética institucional, com acesso à informação registada nos processos clínicos eletrónicos dos doentes.

Critérios de Inclusão

Tendo por base os registos clínicos e meios complementares de diagnóstico, analisou-se a coorte da Unidade de Imunologia Clínica, do Centro Hospitalar Universitário do Porto, composta por 105 doentes diagnosticados com miosite entre 1980 e 2020. Foram selecionados para o presente estudo doentes que cumpriam os critérios de diagnóstico de 2017 da EULAR/ACR^[3] e que haviam realizado tratamento com Rituximab.

Dos dezassete doentes com indicação para iniciar RTX foram excluídos da análise aqueles que apresentavam os seguintes critérios: indicação para iniciar tratamento, mas a aguardar aprovação do pedido (n=1); sem tempo mínimo de *follow-up* de 6 meses após o ciclo (n=1); ausência de registos clínicos informativos (n=1). Foram incluídos no nosso estudo, para análise descritiva e estatística, um total de catorze doentes na análise.

Colheita dos dados

Dos registos clínicos foram extraídas informações relativas ao perfil sociodemográfico; meios complementares de diagnóstico iniciais e perfil de auto-anticorpos específicos e associados; meses até ao diagnóstico; tempo de evolução da doença e *timing* de instituição de RTX; terapêuticas imunossupressoras anteriores.

Os anticorpos analisados foram os seguintes: anti-Jo-1, anti-PL7, anti-PL12, anti-Mi2, anti-SRP, anti-MDA5, anti-NXP2, anti-TIF1gamma – anticorpos específicos; e anti-U1-RNP, anti-Ku, anti-SSA, anti-SSB anti-Ro52, anti-ACL, anti-Scl70, anti-Centrómero, anti-PM-Scl100 – anticorpos associados a miosite.

Analisou-se qual o *timing* do uso desta terapêutica na evolução da doença (meses após o início dos sintomas), a sua eficácia, segurança, e indicação clínica para o seu início:

- (i) Refratariedade definida como resposta inadequada ou manifestações recidivantes a pelo menos dois agentes imunossupressores/imunomoduladores administrados sequencialmente ou concomitantemente, durante pelo menos 3 meses^[29, 48, 50, 51]
- (ii) Intolerância ou contra-indicação aos fármacos convencionais
- (iii) Atingimento de órgão alvo específico ou manifestações rapidamente progressivas

Para a análise descritiva dos dados, as indicações relativas ao atingimento de órgão alvo (iii) foram divididas em: atingimento musculoesquelético (iiia), alterações cutâneas características (iiib), atingimento articular (iiic), disfagia (iiid), doença pulmonar do interstício (iiie) e acometimento constitucional (iiif).

A resposta clínica ao tratamento foi avaliada aos 6 e 12 meses após o ciclo, com base em dois métodos:

1. Resposta clínica completa, parcial ou inexistente para cada atingimento:
 - A indicação musculoesquelética (iiia) para iniciar o Rituximab foi definida quer pela elevação das enzimas musculares quer pela presença de fraqueza muscular ao exame objetivo. A força muscular segmentar foi avaliada nas cinturas pélvica e escapular, extensores e flexores do pescoço. As respostas clínicas foram definidas como descrito nos Apêndices.
 - O envolvimento cutâneo característico (iiib) foi definido pela presença de pápulas de Gottron, heliotropo, eritema malar, sinal do xaile, lesões em mãos de mecânico e alterações do leito ungueal. As respostas clínicas foram definidas como descrito nos Apêndices.
 - O atingimento articular (iiic) incluiu tanto a presença de artrite como queixas de artralgias inflamatórias. As respostas clínicas foram definidas como descrito nos Apêndices.
 - A disfagia (iiid) foi avaliada através do relato subjetivo do doente. As respostas clínicas foram definidas como descrito nos Apêndices.
 - A doença pulmonar do interstício (iiie) foi definida através de TACHR com achados típicos. As respostas clínicas foram definidas como descrito nos Apêndices.
 - No envolvimento constitucional (iiif) considerou-se a febre, anorexia, astenia, perda ponderal e síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS). As respostas clínicas foram definidas como descrito nos Apêndices.

2. Resposta tendo por base quatro dos CSM da IMACS^[45], força muscular global com *manual muscle testing* 8 (MMT8)^[52], *Myositis Disease Activity Assessment Tool* (MDAAT), *Physician Global Activity - Visual Analogue Scale* (pVAS) e o valor da creatina quinase (CK), adaptados pelo score da EULAR/ACR^[49], com posterior agrupamento dos doentes em dois grupos de resposta através da calculador *online* para a prática clínica:
 - I. **Respondedores**, que inclui doentes cujo *score* atingiu o limiar de resposta moderada ou major.
 - II. **Não respondedores**, que inclui doentes cujo *score* atingiu o limiar da resposta mínima ou inexistente.

Foi documentado o número de ciclos realizados por cada doente, a dose de RTX administrada e registada a resposta clínica e analítica, 6 e 12 meses após o tratamento. Nos doentes retratados, foi avaliada a persistência de resposta em ciclos posteriores. Doentes que necessitaram de novo ciclo de RTX antes dos 6 ou 12 meses foram classificados como apresentando uma recidiva precoce e excluídos do resto da análise.

Foi feito um levantamento dos valores de CK imediatamente antes do ciclo de RTX (doentes cujo quadro clínico, pela gravidade, implicou a administração em bólus de MTP, o valor de CK considerado foi anterior à sua administração) e posteriormente aos 6 e 12 meses de *follow-up*.

A dose de glucocorticoide (em mg/dia) antes do início do ciclo e aos 12 meses foi registada, sendo que esta abrange tanto a prednisolona diária como a dose de MTP administrada em bólus, que foi convertida na dose equivalente de prednisolona.

A depleção de células B foi determinada aos 3 meses após a última infusão de RTX e definida como completa, se 0 células/ μ L CD19+ na análise imunofenotípica de sangue periférico, ou parcial, se contagem superior a este valor.

Para avaliação da segurança, foi feito o levantamento dos efeitos adversos graves nos 6 meses que sucederam o tratamento.

Revisão da literatura

Adicionalmente, foi realizada uma revisão bibliográfica do uso de RTX em doentes com miosites, com as palavras-chave supracitadas, sendo excluídos estudos com data de publicação anterior a

2010 e com menos de 25 participantes. Foram incluídos tanto estudos retrospectivos como ensaios clínicos.

Análise estatística

As características demográficas, clínicas e serológicas estão expressas como frequência (%) para as variáveis categóricas e como mediana (amplitude interquartil 25-75) para as variáveis contínuas sem distribuição normal.

A comparação de diferentes parâmetros clínicos e laboratoriais entre o início do tratamento e 12 meses após a infusão com RTX foi realizada através do teste não paramétrico de Wilcoxon para a dose de corticóides, valor de CK e para os CSM da IMACS e através do teste do Chi-quadrado para as variáveis categóricas. As associações estatisticamente significativas foram inferidas para um nível de significância de 0,05.

Recorreu-se ao *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) ® versão. 26.0 para realização da análise estatística.

Resultados

Características demográficas, clínicas e serológicas no início do *follow-up*

Foram tratados catorze doentes com Rituximab (7 SAS, 4 DM, 2 MNIM, 1 PM). Dados clínicos, epidemiológicos e serológicos constam na **tabela I**. Metade dos doentes tratados tinham menos de 50 anos, com um tempo mediano desde o início dos sintomas até ao diagnóstico de oito meses.

O auto-anticorpo específico mais frequente na coorte foi o anti-Jo1. Em cinco doentes constatou-se a concorrência de anti-Jo1 e anti-Ro52.

Quatro doentes, nos meses que precederam o início de RTX, necessitaram da administração de MTP em bólus. Aquando da proposta para o RTX, 50% dos doentes estavam tratados com corticóide, imunoglobulina e um segundo imunossupressor. A doente sem qualquer terapêutica imunossupressora apresentava, pelas várias comorbilidades, contra-indicação aos diversos fármacos preconizados. Por outro lado, a doente que, à data de início do RTX, estava medicada apenas com Azatioprina, havia descontinuado o Tacrolimus por neutropenia. A dose mediana de corticóide antes do tratamento biológico era de 16,61 mg/dia.

Indicações para iniciar RTX e análise descritiva da resposta ao tratamento

As indicações para iniciar cada ciclo e as respetivas respostas clínicas observadas aos 6 e 12 meses constam na **tabela II**.

O RTX foi administrado em onze doentes segundo o protocolo *standard* para a artrite reumatóide: 1000mg x 2 EV (dia 0 e dia 14) e nos restantes 375mg x 4 (dia 0, dia 7, dia 14 e dia 21).

Dos catorze doentes, onze tiveram depleção completa de linfócitos B.

Relativamente ao primeiro ciclo, nove doentes apresentavam fraqueza muscular, cinco alterações cutâneas características, quatro artrite, sete doença pulmonar do interstício, dois disfagia e um acometimento constitucional. Três, todos com DM, apresentaram recidiva precoce, com necessidade de retratamento antes do término do *follow-up*: um por agravamento do défice de força muscular aos 8 meses, outro por agravamento das manifestações cutâneas aos 3 meses, e o terceiro apresentou também recidiva cutânea aos 10 meses, mas com resolução da fraqueza muscular e da disfagia. Dos nove doentes que iniciaram o primeiro ciclo por fraqueza muscular, quatro viriam a necessitar de novo tratamento com RTX pela mesma indicação, ainda que em dois

deles tal acontecesse anos mais tarde, e com resposta muscular parcial. Por outro lado, foram três os doentes com manifestações cutâneas no primeiro ciclo que repetiram a terapêutica depletora pela mesma indicação. De realçar que, destes três doentes, dois haviam apresentado recidiva precoce cutânea no primeiro ciclo, mas obtiveram no segundo uma resposta cutânea completa ou parcial.

Globalmente, a afetação da força muscular foi a indicação mais frequente em ambos os ciclos, seguida das manifestações cutâneas. O acometimento constitucional, disfagia e articular foram as indicações que melhor responderam à terapêutica em estudo, sendo que nenhum doente que iniciou tratamento por estas necessitou de novo tratamento por recidiva. Dos sete doentes com DIP, seis cumpriam critérios para SAS. Nos 12 meses de *follow-up*, não se observou progressão imagiológica da doença pulmonar do interstício.

Comparação da evolução dos CSM IMACS ao fim de 12 meses

Dos onze doentes que concluíram o estudo (não recidivantes) e de acordo com a percentagem de melhoria tida como clinicamente relevante pela *International Myositis Assessment & Clinical Studies Group* para cada *Core Set Measure*^[45, 46], aos 12 meses comparativamente ao início do tratamento verificou-se que:

1. Dos sete doentes com diminuição da força muscular ao exame objetivo, o MMT8 melhorou pelo menos 15% em quatro (2DM, 2MNIM) e agravou em três (3SAS). Os quatro doentes (4SAS) com força muscular preservada no início do ciclo, mantiveram-na inalterada.
2. A CK diminuiu pelo menos 30% em sete doentes. Dos três com agravamento deste parâmetro, dois apresentavam ainda assim um valor dentro do intervalo de referência. Três doentes mantinham fraqueza muscular no final do *follow-up* apesar do valor de CK ser inferior ao limite máximo da normalidade estabelecido. O inverso também se verificou, isto é, indivíduos com elevações marcadas da CK sem evidências clínicas de fraqueza muscular.
3. O MDAAT reduziu pelo menos 20% em sete doentes e estabilizou em quatro.
4. pVAS sofreu um decréscimo de 20% em todos os doentes.

A comparação entre o valor inicial e final dos 4 CSM IMACS e da dose de corticóide consta na **tabela III**.

Houve uma diminuição significativa do valor da CK 12 meses após o tratamento com RTX ($p<0,05$). Antes do tratamento o valor mediano de CK era 751 U/L, diminuindo para 119 U/L (redução de 84%). Além disso, constatamos uma diminuição significativa da dose diária de prednisolona, com a dose mediana a reduzir de 16,61mg para 6,25mg ($p=0,008$), não se verificando, no entanto, a descontinuação do fármaco em nenhum doente.

Pela *web calculator* 2016 ACR/EULAR^[49], dois doentes (2DM) atingiram o limiar de resposta major (*score* ≥ 60), três (2SAS, 1MNIM) de resposta moderada (*score* ≥ 40) e seis (5SAS, 1MNIM) de resposta ligeira (*score* ≥ 20). Dos cinco indivíduos com SAS e seropositividade para o anticorpo anti-Ro52, dois obtiveram resposta clínica moderada, com os outros três a apresentarem resposta clínica mínima.

A comparação das características serológicas e tempo de duração da doença dos dois grupos de resposta está contemplada na **tabela IV**. Verificou-se que no grupo dos doentes não respondedores, a proporção de anticorpos anti-sintetase (anti-PL7, anti-PL-12 e anti-Jo1), era significativamente superior ($<0,05$). Por outro lado, não foi encontrada diferença na proporção de doentes positivos para os anticorpos cutâneos (Mi2+, TIF1-gama, NXP-2 e MDA5) entre o grupo de doentes respondedores e o grupo de doentes não respondedores. Todos os doentes com resposta moderada ou major ao tratamento apresentavam uma doença com menos de 36 meses de evolução ($p=0,045$). Não se encontrou relação entre a depleção completa de linfócitos B do sangue periférico e a resposta ao tratamento.

Discussão

Na coorte da UIC, apesar da descontinuação da corticoterapia não ter sido alcançada em nenhum doente, verificou-se uma diminuição significativa da dose diária de prednisolona, indo de encontro ao efeito poupador de corticóide reiteradamente descrito na literatura^[7, 29, 50, 51, 53]. Somente num dos doentes com recidiva precoce se verificou uma diminuição da dose diária de CT no término do *follow-up*. Este efeito poupador de corticóide é particularmente importante se recordarmos os diversos efeitos adversos associados à corticoterapia de longa duração, particularmente a miotoxicidade, e se atentarmos na cronicidade das miosites que acarreta na maioria das vezes uma terapêutica de manutenção sustentada no tempo.

A seropositividade para auto-anticorpos específicos, designadamente a presença de anti-Mi2 ou anti-Jo1, está descrita como associando-se a uma melhor resposta clínica ao RTX^[29, 48], com a maioria dos doentes positivos para estes anticorpos a serem considerados respondedores^[50]. No entanto, no nosso grupo de não respondedores verificamos uma presença significativamente superior de anticorpos anti-sintetase. Isto poder-se-á dever à adoção de uma definição de resposta distinta daquela usada nos demais estudos. De facto, o grupo da não resposta era integrado por doentes cujo *score* não atingiu o limiar da resposta moderada, contemplando assim tanto doentes com resposta mínima, como doentes sem resposta. De facto, todos os doentes com SAS classificados como não respondedores obtiveram uma resposta mínima. Dos sete doentes com SAS, cinco apresentavam a coocorrência de anti-Jo1 e anti-Ro52 o que, pelas evidências da literatura que demonstram uma maior refratariedade aos fármacos imunossupressores convencionais e manifestações mais severas^[14, 15], nos leva perceber que a coorte integra um grupo particularmente refratário de doentes. Ainda assim, nenhum foi classificado como recidivante nos 12 meses de *follow-up* e dois atingiram mesmo o limiar de resposta moderada, sustentando desta forma a licitude de instituir o RTX precocemente neste grupo específico de doentes.

A avaliação da força muscular segmentar, através do MMT8, não atingiu significância, contrariamente ao relatado por Barsotti, S., et al. e de Souza, F.H.C., et al.^[29, 50]. A explicação para isto poderá residir no facto da fraqueza muscular não discriminar entre miosite ativa e atrofia por doença de longa duração, que pode cursar com destruição muscular e deposição adipocitária, ou seja, dano muscular. Efetivamente, dos três doentes com agravamento deste parâmetro, dois apresentavam doença com mais de 3 anos de evolução. Além disso, dos doentes não recidivantes, apenas 50% apresentavam redução da força muscular.

Na avaliação da progressão do valor das enzimas musculares, encontrou-se na coorte uma diminuição marcada da CK, que atingiu significância, indo assim de encontro ao descrito por vários autores^[29, 53]. Todavia, foram vários os doentes que mantiveram fraqueza muscular mesmo com a normalização ou com pequenas elevações desta enzima, algo também já descrito^[53] e que pode ser explicado, por exemplo, pela evolução para miopatia de corticóides, complicação comum. Assim e apesar de sensível para o envolvimento muscular, a CK é um marcador que não se correlaciona com gravidade dos sintomas^[2] e nem sempre com a atividade da doença^[27], já que o padrão histológico de atividade é variável entre os diferentes fenótipos clínicos, com alguns a cursarem com insultos musculares vários, como atrofia perifascicular, perda de capilares, inflamação perivascular^[17], que culminam numa disfunção muscular sem disrupção efetiva da membrana miocitária. Por outro lado, na MNIM, pelo facto de existir necrose dos miócitos, há efetivamente uma elevação marcada da CK, que se correlaciona a atividade muscular da doença^[27]. Além disso, o decréscimo dos níveis de CK tende a preceder, por vezes em meses, a melhoria clínica da força muscular^[27, 54], pelo que um *follow-up* mais longo seria interessante na medida em que confirmaria a convergência entre a normalização do valor da enzima e a evolução da fraqueza muscular. Ademais, é importante considerar que também a miopatia por corticóides cursa com fraqueza muscular proximal associada a níveis séricos normais de CK^[55]. Porém, e apesar da descrição na literatura a associar a doses de corticóide muito superiores (40-60mg/dia^[37, 56]) às administradas aos doentes da coorte em análise, o efeito cumulativo de doses baixas não pode ser menosprezado.

A atividade cutânea da doença parece diminuir significativamente após a administração da terapêutica depletora de linfócitos B, com uma melhoria da frequência e gravidade das manifestações cutâneas refratárias (aos corticóides e a outros imunossupressores), com a eritrodermia, heliotropo, exantema eritematoso não descamativo/ulcerativo, o sinal de Gottron e as pápulas a serem os achados com melhor resposta^[57]. Na nossa coorte, das 10 indicações cutâneas para iniciar tratamento com RTX, 6 cursaram com um resultado clínico favorável.

Contrariamente ao descrito por de Souza et al.^[50], que verificaram que doentes com disfagia tendiam a ser mais refratários ao tratamento com RTX, na nossa coorte, todos os que iniciaram terapêutica depletora por essa indicação obtiveram uma resolução completa das queixas e, dois deles, atingiram mesmo um *score* acima do limiar definidor de resposta clínica major. Todavia, ao invés de uma avaliação subjetiva da progressão do sintoma, como no nosso caso, no artigo em questão, a evolução foi mensurada através de técnicas instrumentadas, mais sensíveis para este fim. Isto sugere que a disfunção orofaríngeoesofágica pode estar presente mesmo em doentes que subjetivamente não experienciam queixas^[58, 59], com aspirações silenciosas a ocorrerem e contribuírem para o desenvolvimento de pneumonias de aspiração e consequente aumento da

mortalidade^[60]. Ademais, o número de doentes com disfagia na nossa coorte é bastante reduzido, o que condiciona qualquer ilação que se possa fazer.

Tal como descrito na literatura, a eficácia do RTX na doença do interstício pulmonar está relacionada essencialmente com a não progressão da mesma^[7], algo que também verificámos na nossa coorte. De destacar que na DIP associada à SAS, a concomitância do anti-Jo1 e anti-Ro52, que reduz a resposta a vários imunossuppressores, não parece influenciar a resposta ao RTX, cuja eficácia mostrou Bauhammer, Jutta et al. parecer ser independente do *status* anti-Ro52^[14]. Também na nossa coorte, nenhum doente com esta associação de anticorpos, nos 12 meses de *follow-up*, mostrou evidências imagiológicas de progressão deste atingimento.

Constatou-se ainda que a doença com menor tempo de evolução tende a responder melhor ao RTX, identificando-se uma associação inversa entre a resposta ao tratamento e a duração da doença. Este é um achado não consensual na literatura^[29], com estudos de coortes mais numerosas a contrariarem esta evidência^[48, 50]. De facto, o menor dano acumulado associado a doença de menor duração poderá justificar a maior reversibilidade clínica encontrada.

Na literatura, as infeções integram um dos efeitos adversos mais reiteradamente descritos^[7, 29, 50, 51, 53] e parecem ocorrer independentemente do fármaco associado ao RTX para terapêutica de manutenção^[53]. São particularmente frequentes as infeções do trato respiratório inferior, celulites e erisipelas, urosépsis e reativações de herpes zoster. Algumas com necessidade de hospitalização e terapêutica antibiótica EV, ainda que a percentagem nem sempre seja clara. Na coorte da UIC, nos 12 meses de seguimento, não se registou nenhuma infeção grave. Isto poder-se-á dever às medidas implementadas antes da administração de RTX, que contemplam uma investigação analítica com o intuito de detetar e atuar profilaticamente em várias doenças infetocontagiosas de relevo. Na literatura, existe evidência que mesmo em ciclos posteriores de RTX, quando há necessidade de repetir a terapêutica, esta mantém-se bem tolerada, sem aumento da frequência dos com os efeitos adversos^[61].

Conclusão

É lícita a utilização *off-label* de RTX em doentes com manifestações clínicas refratárias a vários fármacos imunossupressores ou que apresentem contra-indicações para a sua utilização, principalmente se existir afetação musculoesquelética, cutânea, articular e pulmonar.

A principal vantagem da terapêutica com Rituximab nos doentes com miopatias inflamatórias prende-se com o efeito poupador de corticóide, que é de extrema importância particularmente pela miotoxicidade condicionada por este grupo farmacológico. Por outro lado, em doentes com diabetes mellitus e/ou outros fatores de risco cardiovascular, sobretudo nos que já apresentem atingimento aterosclerótico orgânico, em que a corticoterapia prolongada pode ser particularmente nefasta, o Rituximab é ser uma opção terapêutica a considerar precocemente por forma a acelerar o desmame do corticóide e a sua rápida suspensão.

A depleção de células B parece ser particularmente eficaz quando administrada precocemente na evolução destas doenças e especificamente nas manifestações cutâneas graves e/ou refratárias, bem como no atingimento articular. Na doença intersticial pulmonar, mesmo na presença de fatores de mau prognóstico, como a associação anti-Jo1 e anti-Ro52, nota-se uma estabilização imagiológica. Neste contexto, seria interessante, confirmar com estudos prospetivos em doentes selecionados, ou seja, com DIP e fatores de mau prognóstico, se um tratamento mais precoce na evolução do atingimento pulmonar poderia efetivamente cursar com uma regressão dos achados imagiológicos e uma melhoria das PFR's.

Não há evidência de perda de eficácia com o retratamento com RTX. Globalmente, trata-se de um fármaco seguro, quando implementadas as devidas medidas profiláticas em termos infecciosos.

Limitações

É importante frisar as várias limitações dos critérios de resposta da EULAR/ACR de 2016 encontrados na literatura: a validação dos critérios foi realizada através de dados limitados; o limiar de resposta major é ainda preliminar, implicando por isso uma integração de futuros dados potencialmente confirmatórios^[62]; vários CSM são subjetivos e por isso dependentes do observador^[62]; este *score* foi desenvolvido para ser aplicado nos fenótipos clínicos mais frequentes, isto é, DM, PM e DMJ carecendo por isso de validação para os restantes subtipos clínicos,

designadamente a Síndrome Anti-Sintetase^[62]; por fim, a sua aplicabilidade para *flares* ou recidivas clínicas é questionável^[62].

De ressaltar que, no nosso estudo, por ausência de dados completos nos registos clínicos, apenas utilizamos 4 dos 6 CSM IMACS contemplados nos critérios de resposta da EULAR/ACR de 2016: *Physician Global Disease Activity*, *Manual Muscle Testing*, *Extra-muscular Disease Activity* e *Creatine Kinase* pelo que o *score* obtido poderá subestimar a melhoria clínica dos doentes devido aos parâmetros em falta.

A informação utilizada para mensurar a resposta clínica foi obtida retrospectivamente através dos registos das consultas, pelo que está dependente da descrição feita pelo médico, num contexto muito particular e com a subjetividade inter-observador inerente. Além disso, aquando do primeiro confinamento, houve a necessidade de realizar consultas telefónicas, não tendo sido possível mensurar a força clínica segmentar e descrever as lesões cutâneas, pelo que foram utilizados os dados da consulta presencial prévia.

Por outro lado, no caso de doentes cujo seguimento foi realizado em parceria com outro hospital, nem sempre foi possível aceder a todos os MCDT's realizados.

Dentro do subgrupo de doentes tratados com RTX por doença pulmonar do interstício, o número que tinha provas funcionais respiratórias antes e após o ciclo era reduzido, pelo que a avaliação deste atingimento baseou-se apenas nos achados na TACHR.

Devido à raridade das miosites e ao facto de os doentes incluídos representarem um grupo particularmente refratário, a nossa amostra foi pequena. Além disso, teria sido interessante a avaliação da disfagia através de manometrias esofágicas sequenciais e da DIP através de PFR's periódicas, no entanto nem sempre é possível a realização atempada destes exames.

Apêndices

1. Resposta clínica completa, parcial ou inexistente para cada atingimento:
 - a. (iiia): resposta muscular **completa** foi definida como força muscular 5/5 em todos os segmentos avaliados, num doente previamente com atingimento deste domínio; resposta muscular **parcial** foi definida como aumento da força num ou mais segmentos avaliados, sem a sua normalização; resposta muscular **inexistente** foi definida como o agravamento da força muscular em um ou mais dos segmentos avaliados.
 - b. (iiib): resposta cutânea **completa** implicou o desaparecimento das alterações cutâneas previamente descritas sem o aparecimento de novas; resposta cutânea **parcial** foi definida pela melhoria das alterações cutâneas em termos de gravidade (inflamação) mas não extensão ou, inversamente, diminuição da extensão com inflamação sobreponível; resposta cutânea **inexistente** foi definida como o aparecimento de novas lesões.
 - c. (iiic): resposta articular **completa** implicou o desaparecimento das artralguas inflamatórias e dos achados clínicos de artrite; resposta articular **parcial** foi configurada pela permanência de uma ou outra; resposta articular **inexistente** foi definida como a perpetuação das artralguas inflamatórias e dos achados de artrite.
 - d. (iiid): resposta **completa** da disfagia foi definida como o desaparecimento das queixas; resposta **inexistente** pressupôs a perpetuação da disfagia.
 - e. (iiie): resposta pulmonar **completa** foi definida como reversão dos achados imagiológicos na TACHR; resposta pulmonar **parcial** pressupôs a estabilização dos achados; resposta pulmonar **inexistente** implicou um agravamento dos achados imagiológicos típicos.
 - f. (iiif): resposta constitucional **completa** foi definida desaparecimento de todos os sinais e sintomas, além da normalização das alterações laboratoriais prévias; resposta constitucional **parcial** implicou o desaparecimento da componente clínica e melhoria em 50% do SIRS; resposta constitucional **parcial** contemplou tudo o resto.

Tabelas

Tabela V- Características demográficas, tipo de miopatia inflamatória e distribuição de auto-anticorpos em 14 doentes imediatamente antes do 1º ciclo de RTX

Número de doentes tratados com RTX	14
Feminino/Masculino	11/3
Miopatia inflamatória idiopática	
Polimiosite	1 (7%)
Dermatomiosite	4 (28%)
Miosite necrotizante imunomediada	2 (14%)
Síndrome anti-sintetase	7 (50%)
Duração da doença aquando do RTX (meses)	23 (13-42)
Tempo até ao diagnóstico (meses)	8 (3-26)
Idade mediana aquando do tratamento (anos)	50 (39-61)
Terapêutica Imunossupressora concomitante (percentagem)	
PD + Ig + MMF/MTX/AZA/CYC	7 (50%)
PD + Ig/MMF	3 (21%)
AZA	1 (7%)
MTX + AINES	1 (7%)
Sem terapêutica	1 (7%)
Auto-anticorpos	
Específicos	
Anti-sintetase	1 PL-7. 1 PL-12. 6 Jo-1
Mi-2	2 (14%)
TIF1- γ	3 (21%)
HMGCR	1 (7%)
Associados	
SSA	3 (21%)
SSB	1 (7%)
Ro52	7 (50%)
RNP	1 (7%)
PM	1 (7%)
Ku	1(7%)
Número de ciclos	
Apenas um	6 (43%)
Apenas dois	5 (36%)
Três ou mais	3 (21%)

Resultados expressos como frequência absoluta, percentagem (pode não perfazer 100% pelos arredondamentos) ou mediana (amplitude interquartile 25-75)

Tabela VI- Indicações para iniciar tratamento com RTX nos dois primeiros ciclos e resposta clínica aos 6 e 12 meses de *follow-up* por atingimento

Indicação para iniciar RTX						
1º ciclo (14 doentes)	6 meses			12 meses		
	NR	RP	RC	NR	RP	RC
<i>Muscular</i>	1	5	3	3*2	4	2
9	(11%)	(56%)	(33%)	(33%)	(45%)	(22%)
<i>Cutânea</i>	1*1	2	2	2*3	1	1
5	(20%)	(40%)	(40%)	(60%)	(20%)	(20%)
<i>Articular</i>		2*4	2			3
4		(50%)	(50%)			(75%)
<i>Disfagia</i>			2			2
2			(100%)			(100%)
<i>DIP</i>		6*4	1		5	1
7		(86%)	(14%)		(71%)	(29%)
<i>Constitucional</i>			1			1
1			(100%)			(100%)
2º ciclo (8 doentes)	6 meses			12 meses		
	NR	RP	RC	NR	RP	RC
<i>Muscular</i>		4*5	3	2	2	2
7		(57%)	(43%)	(29%)	(29%)	(29%)
<i>Cutânea</i>		2	3	1	1	3
5		(40%)	(60%)	(20%)	(20%)	(60%)
<i>Articular</i>						
0						
<i>Disfagia</i>			1			1
1			(100%)			(100%)
<i>DIP</i>		4*5	1		3	1
5		(80%)	(20%)		(60%)	(20%)
<i>Constitucional</i>			1			1
1			(100%)			(100%)

*1 Recidiva cutânea antes dos 6 meses

*2 Recidiva muscular antes dos 12 meses

*3 Recidiva cutânea antes dos 12 meses, mas com resposta completa muscular e da disfagia

*4 Tratada em Junho de 2020; sem 12 meses de seguimento

*5 Iniciou aos 8 meses a toma mensal de RTX

NR: não resposta

RP: resposta parcial

RC: resposta completa

Resultados expressos em frequência absoluta e percentagem (pode não perfazer 100% devido aos doentes com recidiva precoce)

Somatório de todas as indicações é superior a 14 e 8 porque vários doentes iniciaram RTX por mais do que um atingimento concomitante

Tabela VII- Comparação entre o valor inicial e após 12 meses de *follow-up*

	<i>Valor inicial</i>	<i>12M</i>	<i>Valor de prova (p)</i>
MMT (0-80)	77 (53-80)	77 (64-80)	0,352
pVAS (0-10)	9 (8-9)	3 (2-4)	0,03
MDAAT (0-10)	6,68 (0-7,75)	3,5 (0-4)	0,018
CK (U/L)	751 (392-4721)	119 (56-1409)	0,047
CT (mg/dia)	16,61 (11,25-22,50)	6,25 (3,75-16,25)	0,008

Resultados expressos como mediana (amplitude interquartile 25-75)

MMT Manual Muscle Testing 8, **pVAS** Physician Global Activity - Visual Analogue Scale, **MDAAT** Myositis Disease Activity Assessment Tool, **CK** creatinina quinase, **CT** corticóide

Tabela VIII- Avaliação comparativa dos dois grupos de resposta

	<i>Resposta ao RTX</i>		<i>Valor de prova (p)</i>
<i>Atcs Anti-Sintetase</i>	<i>Respondedores (major/moderada)</i>	<i>Não Respondedores (mínima/sem resposta)</i>	
<i>Sim</i>	40%	100%	<0,05
<i>Não</i>	60%	0%	
<i>Atcs Cutâneos</i>	<i>Sim</i>	<i>Não</i>	
<i>Sim</i>	20%	33%	p=0,406
<i>Não</i>	80%	66%	
<i>Timing do RTX no curso da miosite</i>			
<i>+36 meses</i>	0%	67%	<0,05
<i>-36 meses</i>	100%	33%	
<i>Depleção completa</i>			
<i>Sim</i>	80%	83%	p=1
<i>Não</i>	20%	17%	

Referências

1. Acosta, I., et al., *[Idiopathic inflammatory myopathies. A review]*. Rev Med Chil, 2019. **147**(3): p. 342-355.
2. Malik, A., et al., *Idiopathic Inflammatory Myopathies: Clinical Approach and Management*. Front Neurol, 2016. **7**: p. 64.
3. Bottai, M., et al., *EULAR/ACR classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups: a methodology report*. RMD Open, 2017. **3**(2): p. e000507.
4. Noguchi, E., et al., *Skeletal Muscle Involvement in Antisynthetase Syndrome*. JAMA Neurology, 2017. **74**(8): p. 992-999.
5. Witt, L.J., J.J. Curran, and M.E. Strek, *The Diagnosis and Treatment of Antisynthetase Syndrome*. Clin Pulm Med, 2016. **23**(5): p. 218-226.
6. Marco, J.L. and B.F. Collins, *Clinical manifestations and treatment of antisynthetase syndrome*. Best Practice & Research Clinical Rheumatology, 2020. **34**(4): p. 101503.
7. Doyle, T.J., et al., *Rituximab in the Treatment of Interstitial Lung Disease Associated with Antisynthetase Syndrome: A Multicenter Retrospective Case Review*. J Rheumatol, 2018. **45**(6): p. 841-850.
8. Waseda, Y., et al., *Antisynthetase syndrome: Pulmonary computed tomography findings of adult patients with antibodies to aminoacyl-tRNA synthetases*. European Journal of Radiology, 2016. **85**(8): p. 1421-1426.
9. Long, K. and S.K. Danoff, *Interstitial Lung Disease in Polymyositis and Dermatomyositis*. Clin Chest Med, 2019. **40**(3): p. 561-572.
10. Mahler, E.A., et al., *Rituximab treatment in patients with refractory inflammatory myopathies*. Rheumatology (Oxford), 2011. **50**(12): p. 2206-13.
11. Marie, I., et al., *Comparison of long-term outcome between anti-Jo1- and anti-PL7/PL12 positive patients with antisynthetase syndrome*. Autoimmun Rev, 2012. **11**(10): p. 739-45.
12. Cavagna, L., et al., *Influence of Antisynthetase Antibodies Specificities on Antisynthetase Syndrome Clinical Spectrum Time Course*. J Clin Med, 2019. **8**(11).
13. Hervier, B., et al., *Hierarchical cluster and survival analyses of antisynthetase syndrome: phenotype and outcome are correlated with anti-tRNA synthetase antibody specificity*. Autoimmun Rev, 2012. **12**(2): p. 210-7.
14. Bauhammer, J., et al., *Rituximab in the Treatment of Jo1 Antibody-associated Antisynthetase Syndrome: Anti-Ro52 Positivity as a Marker for Severity and Treatment Response*. J Rheumatol, 2016. **43**(8): p. 1566-74.
15. Marie, I., et al., *Short-Term and Long-Term Outcome of Anti-Jo1-Positive Patients with Anti-Ro52 Antibody*. Seminars in Arthritis and Rheumatism, 2012. **41**(6): p. 890-899.
16. De Vooght, J., et al., *Anti-TIF1-γ autoantibodies: warning lights of a tumour autoantigen*. Rheumatology (Oxford), 2020. **59**(3): p. 469-477.
17. Wolstencroft, P.W. and D.F. Fiorentino, *Dermatomyositis Clinical and Pathological Phenotypes Associated with Myositis-Specific Autoantibodies*. Curr Rheumatol Rep, 2018. **20**(5): p. 28.
18. Venalis, P., et al., *Association of Anti-Transcription Intermediary Factor 1γ Antibodies With Paraneoplastic Rheumatic Syndromes Other Than Dermatomyositis*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2018. **70**(4): p. 648-651.
19. Masiak, A., et al., *Clinical characteristics of patients with anti-TIF1-γ antibodies*. Reumatologia, 2016. **54**(1): p. 14-8.
20. DeWane, M.E., R. Waldman, and J. Lu, *Dermatomyositis: Clinical features and pathogenesis*. J Am Acad Dermatol, 2020. **82**(2): p. 267-281.

21. Fujimoto, M., [Myositis-specific autoantibodies]. *Brain Nerve*, 2013. **65**(4): p. 449-60.
22. Muro, Y., K. Sugiura, and M. Akiyama, *Cutaneous Manifestations in Dermatomyositis: Key Clinical and Serological Features-a Comprehensive Review*. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2016. **51**(3): p. 293-302.
23. Kurtzman, D.J.B. and R.A. Vleugels, *Anti-melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5) dermatomyositis: A concise review with an emphasis on distinctive clinical features*. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2018. **78**(4): p. 776-785.
24. Bolko, L., C. Gitiaux, and Y. Allenbach, [Dermatomyositis: new antibody, new classification]. *Med Sci (Paris)*, 2019. **35 Hors série n° 2**: p. 18-23.
25. Anquetil, C., et al., *Myositis-specific autoantibodies, a cornerstone in immune-mediated necrotizing myopathy*. *Autoimmunity Reviews*, 2019. **18**(3): p. 223-230.
26. Watanabe, Y., et al., *Clinical features and prognosis in anti-SRP and anti-HMGCR necrotising myopathy*. 2016. **87**(10): p. 1038-1044.
27. Pinal-Fernandez, I., M. Casal-Dominguez, and A.L. Mammen, *Immune-Mediated Necrotizing Myopathy*. *Curr Rheumatol Rep*, 2018. **20**(4): p. 21.
28. Barsotti, S. and I.E. Lundberg, *Current Treatment for Myositis*. *Curr Treatm Opt Rheumatol*, 2018. **4**(4): p. 299-315.
29. Barsotti, S., et al., *The use of rituximab in idiopathic inflammatory myopathies: description of a monocentric cohort and review of the literature*. *Reumatismo*, 2018. **70**(2): p. 78-84.
30. Dalakas, M.C., *Inflammatory myopathies: management of steroid resistance*. 2011. **24**(5): p. 457-462.
31. Carpenter, J.R., et al., *Survival in polymyositis: corticosteroids and risk factors*. *J Rheumatol*, 1977. **4**(2): p. 207-14.
32. Glaubitz, S., R. Zeng, and J. Schmidt, *New insights into the treatment of myositis*. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2020. **12**: p. 1759720x19886494.
33. Dalakas, M.C., *Inflammatory myopathies: update on diagnosis, pathogenesis and therapies, and COVID-19-related implications*. *Acta Myol*, 2020. **39**(4): p. 289-301.
34. Dalakas, M.C., *Inflammatory Muscle Diseases*. 2015. **372**(18): p. 1734-1747.
35. Hoes, J.N., et al., *EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases*. *Ann Rheum Dis*, 2007. **66**(12): p. 1560-7.
36. Opinc, A.H., et al., *Cardiovascular complications in patients with idiopathic inflammatory myopathies: does heart matter in idiopathic inflammatory myopathies?* *Heart Failure Reviews*, 2021. **26**(1): p. 111-125.
37. Nawata, T., et al., *Change in muscle volume after steroid therapy in patients with myositis assessed using cross-sectional computed tomography*. *BMC Musculoskelet Disord*, 2018. **19**(1): p. 93.
38. Dalakas, M.C., *Inflammatory muscle diseases*. *N Engl J Med*, 2015. **372**(18): p. 1734-47.
39. 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*, 2011. **30**(8): p. 1021-8.
40. Witt, L.J., et al., *Benefit of adjunctive tacrolimus in connective tissue disease-interstitial lung disease*. *Pulm Pharmacol Ther*, 2016. **36**: p. 46-52.
41. Dalakas, M.C., et al., *A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis*. *N Engl J Med*, 1993. **329**(27): p. 1993-2000.
42. Galimberti, F., et al., *Intravenous immunoglobulin is an effective treatment for refractory cutaneous dermatomyositis*. 2018. **43**(8): p. 906-912.
43. Femia, A.N., et al., *Intravenous immunoglobulin for refractory cutaneous dermatomyositis: A retrospective analysis from an academic medical center*. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2013. **69**(4): p. 654-657.
44. Marie, I., et al., *Intravenous immunoglobulins for steroid-refractory esophageal involvement related to polymyositis and dermatomyositis: a series of 73 patients*. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2010. **62**(12): p. 1748-55.

45. Rider, L.G., et al., *Defining Clinical Improvement in Adult and Juvenile Myositis*. 2003. **30**(3): p. 603-617.
46. Rider, L.G., et al., *International consensus on preliminary definitions of improvement in adult and juvenile myositis*. Arthritis Rheum, 2004. **50**(7): p. 2281-90.
47. Rider, L.G., et al., *2016 ACR-EULAR adult dermatomyositis and polymyositis and juvenile dermatomyositis response criteria—methodological aspects*. Rheumatology, 2017. **56**(11): p. 1884-1893.
48. Aggarwal, R., et al., *Predictors of clinical improvement in rituximab-treated refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis*. Arthritis Rheumatol, 2014. **66**(3): p. 740-9.
49. Aggarwal, R., 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*. Ann Rheum Dis, 2017. **76**(5): p. 792-801.
50. de Souza, F.H.C., et al., *Favorable rituximab response in patients with refractory idiopathic inflammatory myopathies*. Adv Rheumatol, 2018. **58**(1): p. 31.
51. 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, 2013. **65**(2): p. 314-24.
52. Rider, L.G., et al., *Validation of manual muscle testing and a subset of eight muscles for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2010. **62**(4): p. 465-72.
53. Unger, L., et al., *Rituximab therapy in patients with refractory dermatomyositis or polymyositis: differential effects in a real-life population*. Rheumatology, 2014. **53**(9): p. 1630-1638.
54. Oddis, C.V. and T.A. Medsger, Jr., *Relationship between serum creatine kinase level and corticosteroid therapy in polymyositis-dermatomyositis*. J Rheumatol, 1988. **15**(5): p. 807-11.
55. Szcześniey, P., K. Świerkocka, and M. Olesińska, *Differential diagnosis of idiopathic inflammatory myopathies in adults - the first step when approaching a patient with muscle weakness*. Reumatologia, 2018. **56**(5): p. 307-315.
56. Bowyer, S.L., M.P. LaMothe, and J.R. Hollister, *Steroid myopathy: incidence and detection in a population with asthma*. J Allergy Clin Immunol, 1985. **76**(2 Pt 1): p. 234-42.
57. Aggarwal, R., et al., *Cutaneous improvement in refractory adult and juvenile dermatomyositis after treatment with rituximab*. Rheumatology (Oxford), 2017. **56**(2): p. 247-254.
58. McCann, L.J., et al., *Oropharyngeal dysphagia in juvenile dermatomyositis (JDM): an evaluation of videofluoroscopy swallow study (VFSS) changes in relation to clinical symptoms and objective muscle scores*. Rheumatology (Oxford), 2007. **46**(8): p. 1363-6.
59. Murata, K.Y., et al., *A dysphagia study in patients with sporadic inclusion body myositis (s-IBM)*. Neurol Sci, 2012. **33**(4): p. 765-70.
60. Labeit, B., et al., *The Impact of Dysphagia in Myositis: A Systematic Review and Meta-Analysis*. J Clin Med, 2020. **9**(7).
61. van Vollenhoven, R.F., et al., *Longterm safety of patients receiving rituximab in rheumatoid arthritis clinical trials*. J Rheumatol, 2010. **37**(3): p. 558-67.
62. Rider, L.G., et al., *Update on outcome assessment in myositis*. Nat Rev Rheumatol, 2018. **14**(5): p. 303-318.