

MARLISE SITIMA MENDES SIMÕES FARIA

**Diferentes manifestações fenotípicas entre pacientes brasileiros
e japoneses com dermatomiosite autoanticorpo anti-MDA5
positivo: estudo longitudinal, tricêntrico e internacional**

SÃO PAULO

2024

MARLISE SITIMA MENDES SIMÕES FARIA

**Diferentes manifestações fenotípicas entre pacientes brasileiros
e japoneses com dermatomiosite autoanticorpo anti-MDA5
positivo: estudo longitudinal, tricêntrico e internacional**

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

Programa de Ciências do Sistema
Musculoesquelético.

Orientador: Prof. Dr. Samuel Katsuyuki Shinjo

SÃO PAULO

2024

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Faria, Marlise Sitima Mendes Simões

Diferentes manifestações fenotípicas entre pacientes brasileiros e japoneses com dermatomiosite autoanticorpo anti-MDA5 positivo : estudo longitudinal, tricêntrico e internacional / Marlise Sitima Mendes Simões Faria; Samuel Katsuyuki Shinjo, orientador. -- São Paulo, 2024.

Tese (Doutorado) -- Programa de Ciências do Sistema Musculoesquelético. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2024.

1. Anti-MDA5 2. Autoanticorpo 3. Dermatomiosite
4. Doença pulmonar intersticial 5. Fenótipo I. Shinjo, Samuel
Katsuyuki, orient II. Título

USP/FM/DBD-157/24

Responsável: Daniela Amaral Barbosa, CRB-8 7533

Nome: Marlise Sitima Mendes Simões Faria

Título: Diferentes manifestações fenotípicas entre pacientes brasileiros e japoneses com dermatomiosite autoanticorpo anti-MDA5 positivo: estudo longitudinal, tricêntrico e internacional

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

Aprovada em:

Banca Examinadora

Prof. Dr.: _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr.: _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr.: _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr.: _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

Dedico minha tese aos meus pais, pilares de minha formação como ser humano. Ao meu pai, Osmar, que estará para sempre vivo em meu coração, por ser meu exemplo de vida, força e fé. À minha mãe, Eutália, por ser minha referência de amor e cuidado. Dedico também aos meus queridos esposo e filho, Adolfo e Bernardo, pelo amor e paciência em todos os momentos de ausência. Vocês foram essenciais para a conclusão deste trabalho. O amor que sinto por vocês é imensurável.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus, razão da minha existência e por estar sempre ao meu lado.

Ao meu orientador Prof. Dr. Samuel Katsuyuki Shinjo agradeço por ter me acolhido ao chegar em São Paulo, por ter me dado a oportunidade de aprender e acompanhá-lo nos ambulatórios de vasculites e miopatias, pela paciência, por inspirar dedicação e compromisso, por contribuir de forma tão importante em meu crescimento não só acadêmico e profissional, mas pessoal também. Sua trajetória na Medicina e Reumatologia é inspiradora. Sem ele, a execução deste trabalho não teria sido possível.

Ao serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo, em especial às Profa. Dra. Eloisa Silva Dutra de Oliveira Bonfá e Profa. Dra. Rosa Maria Rodrigues Pereira (*in memoriam*) por todo suporte e estrutura disponibilizados para realização deste trabalho.

Agradeço também ao Dr. Fernando Henrique Carlos de Souza e Dra. Renata Miozzi, médicos assistentes do ambulatório de Miopatias do Serviço de Reumatologia, por terem me recebido tão bem e por todos os ensinamentos compartilhados.

Agradeço ao Dr. Akira Yoshida, Prof. Dr. Takahisa Gono e Prof. Dr. Masataka Kuwana do Department of Allergy and Rheumatology, Nippon Medical School Graduate School of Medicine, Tokyo, Japão; agradeço também ao Prof. Dr. Naoki Mugii do Department of Rehabilitation, Kanazawa University Hospital, Kanazawa, Japão; assim como ao Prof. Dr. Pleiades Tiharu Inaoka do Division of Rehabilitation Science,

Faculty of Medicine, Institute of Medical, Pharmaceutical and Health Sciences, Kanazawa University, Kanazawa, Japão; e também ao Prof. Dr. Takashi Matsushita do Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Institute of Medical, Pharmaceutical and Health Sciences, Kanazawa University, Kanazawa, Japão, pela parceria no desenvolvimento e realização deste projeto.

Aos amigos do Laboratório de Miopatias Inflamatórias da FMUSP, Maria Aurora Gomes da Silva, Lorenza Rosa Silvério da Silva, Alexandre Moura dos Santos, Isabela Bruna Pires Borges, Rafael Giovani Misse, Vanessa Andrade de Posener agradeço pelos bons momentos, conhecimento compartilhado e amizade vivenciada ao longo da execução deste doutorado. Especialmente agradeço à Maria Aurora Gomes da Silva pela ajuda no preparo e análise dos autoanticorpos; à Lorenza por ser sempre tão querida, amiga sincera e companheira nestes anos; ao Alexandre por se preocupar e estar sempre disponível para nos ajudar, nos ensinando muitas coisas nesta caminhada.

Aos membros de minha banca de qualificação Dr. Fernando Henrique Carlos de Souza, Dr. Daniel Brito de Araújo e Dr. Luiz Felipe Adsuara de Sousa pelas contribuições valiosas para elaboração desta tese.

A todos os pacientes e voluntários envolvidos nesta pesquisa, sem os quais a execução deste projeto não seria possível.

Agradeço aos meus familiares e amigos pelo apoio, incentivo, por entenderem minhas ausências em muitos momentos e por tornarem minha vida mais feliz e completa.

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

SUMÁRIO

	Pág.
Lista de Abreviaturas e Siglas	
Lista de Tabelas	
Lista de Figuras	
Resumo	
1. INTRODUÇÃO	01
2. OBJETIVOS.....	06
2.1. Primário	07
2.2. Secundários.....	07
3. PACIENTES E MÉTODOS	08
3.1. Desenho do estudo	09
3.2. Critérios de inclusão	09
3.3. Critérios de exclusão	09
3.4. Dados coletados	10
3.5. Análise de autoanticorpos anti-MDA5	12
3.6. Análise estatística	12
4. RESULTADOS.....	14
4.1. Dados demográficos.....	15
4.2. Características clínicas, laboratoriais e terapêuticas	17
4.3. Desfecho clínico.....	20

5. DISCUSSÃO	22
6. CONCLUSÕES	30
7. REFERÊNCIAS	32
8. ANEXOS	41

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
CPK	Creatinofosfoquinase
DHL	Desidrogenase láctica
DM	Dermatomiosite
DMCA	Dermatomiosite clinicamente amiopática
DP	Doença pulmonar
DPI	Doença pulmonar intersticial
DPI-RP	Doença pulmonar intersticial rapidamente progressiva
ELISA	<i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
HAQ	<i>Health Assessment Questionnaire</i>
IMACS	<i>International Myositis Assessment & Clinical Studies Group</i>
IPAF	Pneumonia intersticial com achados autoimunes
IVIG	Imunoglobulina intravenosa humana
JAK	<i>Janus kinase</i>
JAMI	<i>Japanese patients with myositis-associated ILD</i>
MAAs	Autoanticorpos miosite-associados
MDA5	<i>Melanoma differentiation-associated gene 5</i>
MP	Metilprednisolona
MMT	<i>Muscle Manual Testing</i>

MRC *Medical Research Council*

MSAs Autoanticorpos miosite-específicos

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** - Estudos relacionados ao autoanticorpo anti-MDA5 com diferentes apresentações fenotípicas de cada "cluster" 05
- Tabela 2** - Características demográficas, clínicas e laboratoriais de pacientes brasileiros e japoneses com dermatomiosite autoanticorpo anti-MDA5 positivo..... 16
- Tabela 3** - Envolvimento pulmonar e tratamento inicial da doença..... 19
- Tabela 4** - Desfecho clínico, estado atual da doença e medicações em uso na última avaliação clínica 21

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma do presente estudo.....	15
--	----

RESUMO

Faria MSMS. Diferentes manifestações fenotípicas entre pacientes brasileiros e japoneses com dermatomiosite autoanticorpo anti-MDA5 positivo: estudo longitudinal, tricêntrico e internacional [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2024.

Introdução: O autoanticorpo *anti-melanoma differentiation-associated gene 5* (anti-MDA5) está fortemente associado a doença pulmonar intersticial (DPI) e DPI rapidamente progressiva (DPI-RP), sobretudo em pacientes asiáticos com dermatomiosite (DM) e DM clinicamente amiopática (DMCA). Entretanto, essa associação não tem sido bem estabelecida em pacientes brasileiros com DM/DMCA.

Objetivos: Comparar a prevalência de acometimento pulmonar entre os pacientes brasileiros e japoneses com DM/DMCA anti-MDA5(+). Secundariamente, comparar as características demográficas, clínicas, laboratoriais, terapêuticas e evolutivas destes pacientes. **Métodos:** Este estudo de coorte retrospectivo foi conduzido entre 2003 e 2023, com pacientes adultos com DM (EULAR/ACR, 2017) e DMCA (Gerami et al., 2006), e com autoanticorpo anti-MDA5 positivo, em seguimento em centros terciários (um brasileiro e dois japoneses). A DPI ao diagnóstico foi definida como aguda (<1 mês), subaguda (1-3 meses), crônica (>3 meses) ou se o paciente se apresentava assintomático; pacientes com DPI-RP sendo definida como presença de DPI associada a dispneia e hipoxemia num período <3 meses do diagnóstico. **Resultados:** De um total de 108 pacientes, 38 (35,2%) eram brasileiros e 70 (64,8%) eram japoneses. A média de idade dos pacientes brasileiros e japoneses no diagnóstico da doença foi, respectivamente, de 42,9±13,7 e 53,3±14,8 anos ($P<0,001$), com predomínio do sexo feminino em ambos os grupos. A mediana da duração entre o início dos sintomas e o diagnóstico da doença foi de 4,5 (1,8-13,0) e 2,0 (1,0-4,0) meses ($P=0,001$), enquanto a mediana do tempo de acompanhamento desses pacientes foi de 52 (21-77) e 49 (22-89) meses ($P=0,890$). Dos pacientes brasileiros, 22 (57,9%) e 16 (42,1%) apresentavam, respectivamente, DM e DMCA, e 12 (17,1%) e 58 (82,9%) dos pacientes japoneses apresentavam DM e DMCA. Os pacientes brasileiros

apresentavam maior frequência de perda de peso, heliótropo, sinal do "V do decote", calcinose, úlceras digitais, fenômeno de Raynaud, disfagia e fraqueza muscular, enquanto os japoneses apresentaram maior frequência de "mãos de mecânico". As características laboratoriais foram semelhantes entre as duas amostras. A presença de dispneia foi similar em ambas as amostras. Entretanto, a prevalência de DPI foi significativamente menor na amostragem brasileira em relação à japonesa (47,4% vs. 98,6%, $P < 0,001$). DPI forma aguda foi observada em 10,5% e 44,3%, respectivamente, em amostras brasileira e japonesa ($P < 0,001$), enquanto DPI-RP foi observada em um (2,6%) paciente brasileiro e 36 (51,4%) pacientes japoneses ($P < 0,001$). Não houve diferença significativa entre os dois grupos em relação ao uso de pulsoterapia com metilprednisolona e imunoglobulina humana intravenosa no início da doença. Entretanto, a terapia agressiva tripla com corticosteroides, ciclofosfamida e inibidor de calcineurina introduzida precocemente foi comum apenas nas amostras japonesas. A distribuição de infecções, neoplasias, reativação da doença e óbito foi comparável entre as duas amostras. **Conclusões:** Os pacientes brasileiros apresentaram menor frequência de DPI e de DPI-RP comparados aos pacientes japoneses, assim como demonstraram manifestar um perfil clínico de menor gravidade, de tal forma que a terapia inicial agressiva precoce comumente usada em centros japoneses não se fez necessária. A variabilidade fenotípica de pacientes com DM/DMCA anti-MDA5(+) parece sofrer influência de diversos fatores, incluindo a etnia.

Palavras-chave: Anti-MDA5. Autoanticorpo. Dermatomiosite. Doença pulmonar intersticial. Fenótipo.

ABSTRACT

Faria MSMS. Different phenotypic manifestations between Brazilian and Japanese patients with anti-MDA5 autoantibody-positive dermatomyositis: longitudinal, tricentric, and international study [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2024.

Introduction: The autoantibody anti-melanoma differentiation-associated gene 5 (anti-MDA5) is strongly associated with interstitial lung disease (ILD) and rapidly progressive ILD (RP-ILD), especially in Asian patients with dermatomyositis (DM) and clinically amyopathic DM (CADM). However, this association has not been well established in Brazilian patients with DM/CADM. **Objectives:** To compare the prevalence of pulmonary involvement between Brazilian and Japanese patients with anti-MDA5(+) DM/CADM. Second, to compare the demographic, clinical, laboratory, therapeutic, and evolutionary characteristics of the patients. **Methods:** This retrospective cohort study was conducted between 2003 and 2023, with adult patients with DM (EULAR/ACR, 2017) and CADM (Gerami et al., 2006) and positive anti-MDA5 autoantibody, followed up in tertiary centers (one Brazilian and two Japanese). ILD at diagnosis was defined as acute (<1 month), subacute (1-3 months), chronic (>3 months), or if the patient was asymptomatic; patients were diagnosed with RP-ILD if they presented with ILD associated with dyspnea and hypoxemia within a period of <3 months of diagnosis. **Results:** Of the 108 patients, 38 (35.2%) were Brazilian and 70 (64.8%) were Japanese. The mean age of Brazilian and Japanese patients at diagnosis of the disease was 42.9 ± 13.7 and 53.3 ± 14.8 years, respectively ($P < 0.001$), with a predominance of females in both groups. The median duration between the onset of symptoms and the diagnosis of the disease was 4.5 (1.8-13.0) and 2.0 (1.0-4.0) months ($P = 0.001$), while the median follow-up times for these patients were 52 (21-77 and 49 (22-89) months ($P = 0.890$). Of the Brazilian patients, 22 (57.9%) and 16 (42.1%) had DM and CADM, respectively, and 12 (17.1%) and 58 (82.9%) Japanese patients had DM and CADM. Brazilian patients had a higher frequency of weight loss, heliotrope, "V neck" sign, calcinosis, digital ulcers, Raynaud's

phenomenon, dysphagia, and muscle weakness. In comparison, the Japanese had a higher frequency of "mechanic's hands." Laboratory characteristics and the presence of dyspnea were similar between the two groups. However, the prevalence of ILD was significantly lower in the Brazilian sample than in the Japanese sample (47.4% vs. 98.6%, $P < 0.001$). Acute ILD was observed in 10.5% and 44.3% of Brazilian and Japanese patients, respectively ($P < 0.001$), whereas RP-ILD was observed in one (2.6%) Brazilian patient and 36 (51.4%) Japanese patients ($P < 0.001$). There was no significant difference in the use of pulse therapy with methylprednisolone and intravenous human immunoglobulin at the onset of the disease between the two groups. However, aggressive triple therapy with corticosteroids, cyclophosphamide, and calcineurin inhibitors introduced early was common only in Japanese patients. The distribution of infections, neoplasms, disease reactivation, and death was comparable between the two samples. **Conclusions:** Brazilian patients had a lower frequency of ILD and RP-ILD than Japanese patients, and they demonstrated a less severe clinical profile such that early aggressive initial therapy commonly used in Japanese centers was unnecessary. The phenotypic variability of patients with anti-MDA5(+) DM/CADM appears to be influenced by several factors, including ethnicity.

Keywords: Anti-MDA5. Autoantibody. Dermatomyositis. Interstitial lung disease. Phenotype.

1. INTRODUÇÃO

A dermatomiosite (DM) é uma miopatia inflamatória idiopática ou miopatia autoimune sistêmica, caracterizada pelo acometimento da musculatura esquelética predominantemente proximal dos membros, além de afecções cutâneas características, como heliótropo e pápulas de Gottron. Outras manifestações cutâneas podem estar presentes, como eritema facial, sinal do "V do decote", sinal do "xale", sinal do "coldre", úlceras, hipertrofia cuticular, telangiectasias periungueais e calcinoses. Além disso, envolvimento de outros órgãos e sistemas, como cardíaco, pulmonar, articular e do trato gastrointestinal podem ocorrer (BOHAN et al., 1975; DALAKAS et al., 2015; LUNDBERG et al., 2021).

Em torno de 10% - 20% dos pacientes com DM apresentam pouco ou nenhum sintoma muscular, sendo classificados como portadores de dermatomiosite clinicamente amiopática (DMCA), onde estão agrupados os pacientes com dermatomiosite amiopática, classicamente definida por apresentar as características cutâneas da DM por seis meses ou mais sem a fraqueza muscular proximal ou alterações dos exames complementares (enzimas musculares, biópsia, exame de imagem, eletroneuromiografia); assim como os pacientes com dermatomiosite hipomiopática onde o envolvimento muscular apresentado nos exames complementares é discreto, porém estes pacientes não apresentam fraqueza muscular objetiva ao exame clínico (GERAMI et al., 2006).

Nas últimas décadas, diferentes autoanticorpos miosite-específicos (MSAs) e miosite-associados (MAAs) têm sido descritos na literatura (SATO et al., 2017; TARGOFF et al., 2000; NAKASHIMA et al., 2010). Entre os MAAs, destacam-se anti-PM/Scl, anti-U1-snRNP, anti-Ku e anti-Ro-52, enquanto, entre os MSAs, temos anti-Jo-1, anti-PL7, anti-PL12, anti-Zo, anti-Ha, anti-KS, anti-OJ, anti-EJ, anti-SRP, anti-

HMGCR, anti-Mi-2, anti-TIF-1 \odot , anti-NXP-2, anti-SAE e anti-MDA5 (SATO et al., 2017; HALILU et al., 2022). O uso de anticorpos específicos nas MAS, incluindo DM, tem se tornado cada vez mais relevante na prática clínica (LU et al., 2023). Estes biomarcadores contribuem para definição de fenótipos clínicos com padrões de acometimento de órgãos, relação com prognóstico e resposta ao tratamento (MOGHADAM-KIA et al., 2018; BARRAL et al., 2009; FIORENTINO et al., 2011; HAMAGUCHI et al., 2011).

O autoanticorpo *anti-melanoma differentiation-associated gene 5* (MDA5) cujo alvo é o gene associado à diferenciação do melanoma, uma helicase específica de RNA que atua no reconhecimento de vírus de RNA de fita dupla, foi descrito em 2005 em pacientes com DM, sendo mais frequente nos pacientes com DMCA (GERAMI et al., 2006; SATO et al., 2005; HUANG et al., 2019).

Nas coortes do leste asiático, o anti-MDA5 está relacionado ao desenvolvimento de doença pulmonar intersticial (DPI) e DPI rapidamente progressiva (DPI-RP), com altas taxas de mortalidade, sobretudo no grupo DMCA (YE et al., 2007; CHEN et al., 2013; SATO et al., 2009; CAO et al., 2012; XU et al., 2016). CHEN et al., 2013, relataram 100% de pacientes chineses com anti-MDA5 e DPI, enquanto no estudo japonês de NAKASHIMA et al., 2010, foi relatado 45% de morte por insuficiência respiratória em seis meses após o diagnóstico da doença. Em coortes da literatura ocidental, os dados sobre a associação entre o anti-MDA5 e DPI-RP são relativamente conflitantes (MOGHADAM-KIA et al., 2018; HUANG et al., 2019; HALL et al., 2013; BETTERIDGE et al., 2024; LABRADOR-HORRILLO et al., 2014; MOGHADAM-KIA et al., 2017; HOA et al., 2018). Por exemplo, FIORENTINO et al., 2011, e MOGHADAM-KIA et al., 2017, mostraram que associação entre anti-MDA5 e DPI-RP estava presente,

respectivamente, em 22% e 44% dos pacientes. Em contrapartida, HALL et al., 2013, não encontraram nenhuma associação entre esses dois parâmetros.

Na população latino-americana, a frequência de anti-MDA5 variou de 14,7% a 25,4% em DM, e 22,7% a 48,6% em DMCA. Entre aqueles com anti-MDA5(+), a prevalência de DPI variou de 25,9% a 30,5%, enquanto a frequência de DPI-RP variou de apenas 1,5% a 12,5% (BORGES et al., 2018; OLIVO et al., 2022).

Dessa forma, a diversidade fenotípica e prevalência de DPI(-RP) em pacientes com DM/DMCA anti-MDA5(+) parece variar conforme a população e região geográfica estudada (MOGHADAM-KIA et al., 2018; FIORENTINO et al., 2011; HUANG et al., 2019; YE et al., 2007; CHEN et al., 2013; SATO et al., 2009; CAO et al., 2012; XU et al., 2016; NAKASHIMA et al., 2010; HALL et al., 2013; BETTERIDGE et al., 2024; LABRADOR-HORRILLO et al., 2014; MOGHADAM-KIA et al., 2017; HOA et al., 2018; BORGES et al., 2018; OLIVO et al., 2022; MOGHADAM-KIA et al., 2016; NARANG et al., 2015; YAMAGUCHI et al., 2019).

Ademais, nos últimos anos, a descrição de diferentes fenótipos clínicos com suas variações multidimensionais em pacientes portadores de DM anti-MDA5(+), fez com que alguns autores dividissem os pacientes em *clusters* (subgrupos) homogêneos na tentativa de se prever a gravidade da doença em uma fase inicial para que tratamentos personalizados, precoces e agressivos pudessem ser implementados (ALLENBACH et al., 2020; GONO et al., 2022; XU et al., 2023; YANG et al., 2022; ZHANG et al., 2022) (**Tabela 1**).

Nesse contexto, seria de grande valia comparar simultaneamente as características demográficas, clínicas, laboratoriais, terapêuticas e evolutivas de pacientes brasileiros e japoneses com DM/DMCA anti-MDA5(+).

Tabela 1. Trabalhos realizados relacionando o anticorpo anti-MDA5 e as diferentes apresentações fenotípicas de cada "cluster"

Autores (ano)	Número de Clusters	Fenótipo Cluster 1	Fenótipo Cluster 2	Fenótipo Cluster 3	Fenótipo Cluster 4	Fenótipo Cluster 5	Fenótipo Cluster 6
Allenbach et al. (2020)	3	Alta prevalência de mãos de mecânico; pacientes com DPI muito grave (exceto um paciente não evoluiu com DPI-RP); elevada taxa de mortalidade precoce. "Cluster DPI-RP"	Composto principalmente por mulheres. Os pacientes apresentavam menos frequentemente lesões de pele, necrose digital e fenômeno de Raynaud; a maioria dos pacientes apresentava artralgia/artrite. Fraqueza muscular, elevação de CPK e DPI-RP foram infrequentes. Nenhuma morte precoce ocorreu neste grupo. "Cluster reumatoide"	Composto principalmente por homens; manifestações cutâneas clássicas de DM, sinais de vasculopatia com fenômeno de Raynaud, úlceras cutâneas, necrose digital e calcinose; a maioria apresentava fraqueza muscular e níveis elevados de CPK. Baixas taxas de DPI-RP e taxa de mortalidade precoce. Os pacientes apresentavam vasculopatia cutânea grave e prognóstico intermediário. "Cluster vasculopático"	-	-	-
Gono et al. (2022)	6	Pacientes com anticorpos antissintetase(+) sem necessidade de oxigênio suplementar.	Pacientes com anticorpo antissintetase(-) ou anti-MDA5(-) sem necessidade de oxigênio suplementar. A DMCA foi comum neste grupo.	Pacientes com anticorpo anti-MDA5(+) classificados como portadores de DMCA sem necessidade de oxigênio suplementar.	Pacientes com anti-MDA5(+) definidos como DM clássica sem necessidade de oxigênio suplementar.	Pacientes idosos com anti-MDA5(-) com altos níveis de PCR e IL-6 que necessitavam de oxigênio suplementar.	Pacientes com anti-MDA5(+) classificados como DMCA e com necessidade de oxigênio suplementar.
Xu et al. (2022)	3	Pacientes com manifestações cutâneas típicas; fraqueza muscular; presença de úlceras cutâneas; VHS e PCR baixos; LDH, ALT e AST, baixos; manifestações pulmonares leves e menor prevalência DPI-RP comparado aos outros clusters. Presença do anti-Ro-52 em 40,7%. "Cluster vasculopático"	Pacientes com manifestações cutâneas típicas; artrite; cerca de 1/3 dos pacientes apresentavam fraqueza muscular; níveis moderados de VHS, LDH, AST e ALT; risco moderado de manifestações pulmonares, com menos de 1/3 dos pacientes evoluindo com DPI-RP. Altos índices de anti-Ro-52. "Cluster reumatológico"	Pacientes com manifestações cutâneas menos frequente quando comparado aos outros clusters; 1/3 apresentava fraqueza muscular; níveis altos de VHS, PCR, LDH, ALT e AST; manifestações pulmonares graves com altas taxas de evolução para DPI-RP e mortalidade. Maior percentual de pacientes com título elevado de anti-MDA5 e alta prevalência de anti-Ro-52. "Cluster DPI-RP"	-	-	-
Yang et al. (2022)	3	Maior prevalência de artrite, mãos de mecânico; menor prevalência de fraqueza muscular, mialgia, febre, DPI-RP; menores índices de CPK e ferritina; baixa mortalidade (apenas 1 óbito). "Cluster de padrão reumatoide e bom prognóstico"	Maior prevalência de lesões típicas - sinal do "xale", sinal "V do decote"; maior prevalência de fraqueza muscular, mialgia e elevação de CPK; menor prevalência de DPI-RP. Pacientes mais jovens (idade < 55 anos). Nenhum óbito. "Cluster DM com bom prognóstico"	Maior prevalência de DPI-RP, febre, elevação de VHS e PCR e ferritina. Pacientes tinham idade acima de 55 anos. Mais da metade dos pacientes (54,5%) morreram. "Cluster DPI-RP de idosos"	-	-	-
Zhang et al. (2022)	4	Cluster A: grupo caracterizado por sintomas proeminentes de atividade inflamatória, febre e artralgia; menor envolvimento muscular; grande incidência de tosse; taxa de mortalidade de 40%. "Cluster DMJ com artralgia e inflamação intensa"	Cluster B: grupo com elevados índices de fenômeno de Raynaud, úlcera digital, telangiectasia periungueal, calcinose; envolvimento muscular mínimo. Grupo com maiores taxas de anti-PM/Sc1100(+). Índices elevados de uso de terapia imunossupressora agressiva. "Cluster DMJ com manifestações clínicas de vasculite"	Cluster C: grupo com elevados índices de asfixia, rouquidão, disfagia, fraqueza muscular e mialgia. Taxa relativamente alta de terapia imunossupressora agressiva. Níveis elevados de CPK e anti-NXP2. "Cluster DMJ com hipermiotopia"	Cluster D: grupo com envolvimento cutâneo importante. Altas taxas de anti-Mi2. "Cluster DMJ com envolvimento cutâneo"	-	-

Legendas: ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; CPK: creatinofosfoquinase; DHL: desidrogenase láctica; DM: dermatomiosite; DMCA: dermatomiosite clinicamente amiotópica; DMJ: dermatomiosite juvenil; DPI: Doença pulmonar intersticial; DPI-RP: Doença pulmonar intersticial rapidamente progressiva; IL-6: interleucina 6; MDA5: *melanoma differentiation-associated gene 5*; PCR: proteína C reativa; VHS: velocidade de hemossedimentação.

2. OBJETIVOS

2.1. Primário

Comparar simultaneamente a prevalência de acometimento pulmonar entre os pacientes brasileiros e japoneses com DM/DMCA anti-MDA5(+).

2.2. Secundários

Comparar simultaneamente as características demográficas, clínicas, laboratoriais, terapêuticas e evolutivas de pacientes brasileiros e japoneses com DM/DMCA anti-MDA5(+).

3. PACIENTES E MÉTODOS

3.1. Desenho do estudo

Trata-se de um estudo de coorte longitudinal tricêntrico internacional, sendo os pacientes incluídos de um centro terciário brasileiro (reumatologia) e de dois centros terciários japoneses (reumatologia e dermatologia localizados, respectivamente, em Tóquio e Kanazawa) que foram acompanhados ambulatorialmente entre 2005 e 2023.

O estudo foi aprovado pelos comitês de ética local de cada um dos centros: Brasil (#CAAE 67992323.4.0000.0068) e Japão (#1142601-1 e #B-2020-127).

3.2. Critérios de inclusão

Foram incluídos pacientes adultos > 18 anos no momento do diagnóstico, com DM definida, segundo critérios classificatórios de *European League Against Rheumatism / American College of Rheumatology* (EULAR/ACR) 2017, (LUNDBERG et al., 2017), e CADM, segundo critérios classificatórios de Gerami et al. (2006), todos os pacientes apresentavam autoanticorpo anti-MDA5(+).

Os pacientes incluídos que tiveram seu diagnóstico antes da publicação dos critérios citados, tiveram seus prontuários revisados e preenchiam adequadamente tais critérios.

3.3. Critério de exclusão

Foram excluídos pacientes com miopatias associadas a neoplasias, miosites ou miopatias associadas a outras doenças autoimunes sistêmicas; presença de outros

MSA/MAAs, incluindo autoanticorpos antissintetases, anti-Ku e anti-PM/Scl, e história de doenças pulmonares infecciosas (por exemplo, tuberculose e aspergilose), principalmente em amostras brasileiras.

3.4. Dados coletados

As informações dos pacientes foram obtidas de prontuários com informações pré-padronizadas e parametrizadas. Foram coletados os seguintes dados demográficos, clínicos, laboratoriais, de imagem e estado da doença em última avaliação clínica:

- Sexo, etnia, país de origem, idade no diagnóstico da doença, tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico da doença, tipo de diagnóstico (DM ou DMCA) e tempo de acompanhamento do paciente.
- Manifestações clínicas iniciais: sintomas constitucionais (febre, perda de peso), envolvimento cutâneo (eritema facial, erupção cutânea heliotrópica, sinais/pápulas de Gottron, sinal "V do decote", sinal do "xale", úlceras digitais, úlceras cutâneas, calcinose, mãos de mecânico e fenômeno de Raynaud), envolvimento muscular [mialgia e fraqueza muscular nos membros segundo graduação do *Medical Research Council* (MRC)], (COMPSTON, 2010), envolvimento articular (artralgia ou artrite isolada), disfagia e envolvimento cardíaco.
- Acometimento pulmonar: presença de dispneia conforme a escala modificada de MRC utilizada para avaliar dispneia (BESTALL et al., 1999); envolvimento pulmonar determinado por tomografia computadorizada de tórax de alta resolução avaliado pelo médico radiologista e/ou reumatologista, incluindo consolidação do lobo

- inferior e/ou opacidades em vidro fosco, reticulações do lobo inferior e vidro fosco aleatórios (TANIZAWA et al., 2013); presença de DPI avaliada por tomografia computadorizada ao diagnóstico associado a dispneia correlacionado ao tempo de evolução definido como agudo (< 1 mês), subagudo (1 a 3 meses), crônico (> 3 meses) (HOZUMI et al., 2016) ou assintomático; pacientes com DPI-RP sendo definida como presença de DPI associado a dispneia e hipoxemia num período < 3 meses do diagnóstico (LU et al., 2023; MOGHADAM-KIA et al., 2017).
- Achados laboratoriais: creatinofosfoquinase (CPK), aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT) e desidrogenase láctica (DHL) - coletadas no início da doença e em última avaliação clínica dos pacientes; a presença de autoanticorpo anti-Ro52 também foi coletada.
 - O estado atual da doença foi categorizado como: doença ativa - definida como a presença de quaisquer sintomas ou sinais clínicos relacionados ao DM e/ou DPI, sem outras causas aparentes; resposta clínica completa - definida como ausência de atividade da doença por um período contínuo de mais de seis meses, ainda em uso de glicocorticoides e/ou imunossupressores para DM e/ou DPI; e remissão definida como ausência de atividade da doença por período contínuo superior a seis meses, sem receber nenhum medicamento para DM e/ou DPI (OLIVO et al., 2022).
 - Regime de tratamento inicial, incluindo pulso de metilprednisolona, agentes imunossupressores ou imunomoduladores, imunoglobulina intravenosa (IVIG), rituximabe e inibidores de *Janus quinase* (JAK).
 - Desfechos clínicos: infecções graves com necessidade de hospitalização, surgimento de qualquer malignidade após o diagnóstico de DM/DMCA, recidiva

(definida como o ressurgimento de quaisquer sintomas ou sinais clínicos relacionados ao DM e/ou DPI após completa resposta clínica) e óbito.

- Tratamento na última avaliação clínica, incluindo uso de glicocorticoides, agentes imunossupressores ou imunomoduladores, IVIG, rituximabe e inibidores de JAK.

3.5. Análise de autoanticorpos anti-MDA5

No centro terciário brasileiro foi utilizado o teste de linha comercial *EUROLINE Autoimmune Inflammatory Myopathies 16 Ag (IgG)* (Alemanha) para identificação do anti-MDA5, sendo considerados positivos aqueles testes com valores fortemente reativos por dois pesquisadores independentes, conforme estudo anterior (CRUELLAS et al., 2013). Nos centros japoneses, os autoanticorpos anti-MDA5 foram identificados usando um kit de ensaio imunoenzimático (ELISA) disponível comercialmente (MESACUPTM, Medical and Biological Laboratories, Tóquio, Japão), no qual um nível de anticorpo anti-MDA5 > 32 U/mL foi considerado positivo (SATO et al., 2016; GONO et al., 2019).

3.5. Análise estatística

O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para avaliar a distribuição de cada variável contínua. Os resultados foram apresentados como média \pm desvio padrão (DP) ou mediana com intervalo interquartil (25%-75%) para variáveis contínuas e frequência (%) para variáveis categóricas. Foram comparados os dados demográficos e clínicos de pacientes brasileiros e japoneses com DM/DMCA anti-MDA5(+). As

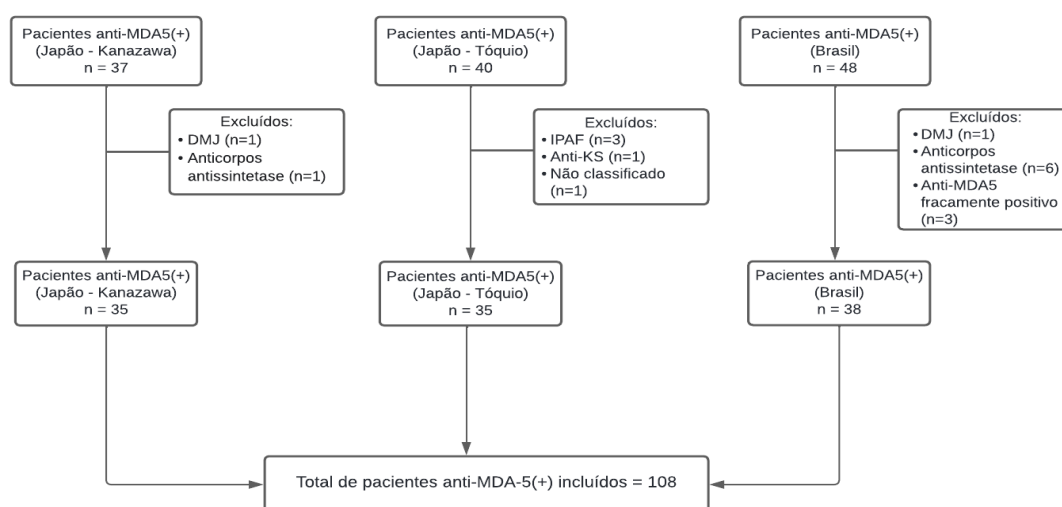
variáveis contínuas foram comparadas por meio do teste t de Student ou teste U de Mann-Whitney. O teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher foi utilizado para comparar variáveis categóricas conforme apropriado. A significância estatística foi definida como $P < 0,05$. O IBM SPSS Statistics versão 21 (IBM Corp., Armonk, NY, EUA) foi utilizado para a análise dos dados.

4. RESULTADOS

4.1. Dados demográficos

Foram incluídos 108 pacientes com DM/DMCA anti-MDA5(+); destes, 38 (35,2%) eram brasileiros e 70 (64,8%) eram japoneses (**Figura 1**). A média de idade no diagnóstico foi menor nos pacientes brasileiros do que nos pacientes japoneses ($42,9 \pm 13,7$ vs. $53,3 \pm 14,8$ anos, respectivamente; $P < 0,001$). Os pacientes, em ambos os grupos, eram em sua maioria do sexo feminino. A mediana do intervalo de tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico da doença foi maior em pacientes brasileiros do que em pacientes japoneses [$4,5$ ($1,8-13,0$) vs. $2,0$ ($1,0-4,0$) meses, $P = 0,001$]. Apenas um paciente da amostra brasileira tinha etnia diferente, sendo de origem asiática, enquanto os demais pacientes eram de origem sul-americana. Todos os pacientes incluídos nos centros japoneses eram de etnia asiática (japonesa) (**Tabela 2**).

Figura 1. Fluxograma do presente estudo



DMJ: dermatomiosite juvenil; IPAF: pneumonia intersticial com achados autoimunes; MDA5: *melanoma differentiation-associated gene 5*

Tabela 2. Características demográficas, clínicas e laboratoriais de pacientes brasileiros e japoneses com dermatomiosite autoanticorpo anti-MDA5 positivo

Manifestações clínicas	Brasil (n=38)	Japão (n=70)	P
Dados demográficos			
Idade ao diagnóstico (anos)	42,9±13,7	53,3±14,8	<0,001
Sexo feminino	24 (63,2)	48 (68,6)	0,670
Etnia			
Asiática	1 (2,6)	70 (100)	
Africana	0	0	
Europeia	0	0	<0,001
Norte americana	0	0	
Sul americana	37 (97,4)	0	
Oceania	0	0	
Tempo: sintomas-diagnóstico (meses)	4,5 (1,8-13,0)	2,0 (1,0-4,0)	0,001
Duração do seguimento (meses)	52 (21-77)	49 (22-89)	0,890
Diagnóstico clínico			
DM clássica	22 (57,9)	12 (17,1)	<0,001
DM clinicamente amiopática	16 (42,1)	58 (82,9)	
Manifestações clínicas			
Febre	14 (36,8)	27 (38,6)	>0,999
Perda de peso	24 (63,2)	25 (35,7)	0,008
Pápulas de Gottron	36 (94,7)	58 (82,9)	0,131
Sinal de Gottron	36 (94,7)	66 (94,3)	>0,999
Heliótopo	33 (86,8)	21 (30,0)	<0,001
Eritema facial	23 (60,5)	46 (65,7)	0,676
Sinal "V do decote"	16 (42,1)	16 (22,9)	0,048
Sinal do "xale"	12 (31,6)	18 (25,7)	0,511
Fenômeno de Raynaud	17 (44,7)	2 (2,9)	<0,001
Úlceras digitais	10 (26,3)	3 (4,3)	0,001
Úlceras cutâneas	8 (21,1)	11 (15,7)	0,598
Escoriações	2 (5,3)	12 (17,1)	0,131
Calcinose	9 (23,7)	0	-
"Mãos de mecânico"	10 (26,3)	50 (71,4)	<0,001
Envolvimento articular			
Artralgia isolada	10 (26,3)	22 (30,0)	0,662
Artrites	18 (47,4)	21 (30,0)	0,094
Mialgia	18 (47,4)	19 (27,1)	0,055
Fraqueza muscular			
Membros superiores			
Grau V	9 (23,7)	49 (70,0)	
Grau IV	27 (71,0)	19 (27,2)	<0,001
Grau III	2 (5,3)	1 (1,4)	
Grau II	0	1 (1,4)	

Grau I	0	0	
Membros inferiores			
Grau V	10 (26,3)	45 (64,3)	
Grau IV	25 (65,8)	21 (30,0)	
Grau III	3 (7,9)	3 (4,3)	0,001
Grau II	0	1 (1,4)	
Grau I	0	0	
Disfagia	13 (34,3)	4 (5,7)	<0,001
Envolvimento pulmonar	18 (47,4)	69 (98,6)	<0,001
Dados laboratoriais (iniciais)			
CPK (U/L)	76 (39-278)	122 (73-188)	0,144
AST (U/L)	49 (2-75)	50 (36-75)	0,484
ALT (U/L)	39 (24-71)	39 (24-67)	0,956
DHL (U/L)	370 (365-725)	324 (277-423)	0,086
Anti-Ro-52	11 (28,9)	5/41 (12,2)	0,103

Dados apresentados como média \pm desvio padrão; mediana (25% - 75%) ou frequência (%).
 Legendas: ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; CPK: creatinofosfoquinase; DM: dermatomiosite; DHL: desidrogenase láctica.

4.2. Características clínicas, laboratoriais e terapêuticas

Dos pacientes brasileiros, 22 (57,9%) foram diagnosticados com DM, enquanto apenas 12 (17,1%) dos pacientes japoneses apresentaram este diagnóstico ($P<0,001$). Já a DMCA foi diagnosticada em 16 (42,1%) pacientes brasileiros em contraste com a maioria dos pacientes japoneses, em que 58 (82,9%) apresentavam o perfil clinicamente amiopático ($P<0,001$) (**Tabela 2**).

Os pacientes brasileiros apresentaram maior prevalência de perda de peso (63,2% vs. 35,7%, $P=0,008$), erupções cutâneas, incluindo erupção heliotrópica (86,8% vs. 30,0%, $P<0,001$) e sinal "V do decote" (42,1% vs. 22,9%, $P=0,048$), úlceras digitais (26,3% vs. 4,3%, $P=0,001$), fenômeno de Raynaud (44,7% vs. 2,9%, $P<0,001$), fraqueza muscular (membro superior, $P<0,001$; membro inferior, $P=0,001$) e disfagia (34,3% vs. 5,7%, $P<0,001$); a calcinose esteve presente em 23,7% dos

pacientes brasileiros e nenhum paciente do grupo japonês apresentou esse achado. Em contraste, os pacientes japoneses apresentaram maior prevalência de mãos mecânicas (26,3% vs. 71,4%, $P < 0,001$). A prevalência de envolvimento articular foi comparável entre os dois grupos. Os achados laboratoriais também foram comparáveis entre os dois grupos (**Tabela 2**).

Notavelmente, a prevalência de DPI foi significativamente menor em pacientes brasileiros do que em pacientes japoneses (52,9% vs. 98,6%, $P < 0,001$) (**Tabela 3**). A proporção de pacientes que relataram dispneia foi comparável entre os dois grupos; DPI aguda foi diagnosticada em 4/34 (11,8%) e 31 (44,3%), respectivamente, dos pacientes brasileiros e japoneses ($P < 0,001$). A DPI subaguda foi diagnosticada em 8/34 (23,5%) e 18 (25,7%), enquanto que a DPI crônica em 3/34 (8,8%) e sete (10,0%) dos pacientes. A prevalência de RP-DPI foi significativamente maior em pacientes japoneses (2,9% vs. 51,4%, $P < 0,001$). O único paciente brasileiro que desenvolveu DPI-RP era descendente de asiáticos (japonês) e desenvolveu complicações como pneumomediastino e pneumotórax. Em relação aos achados tomográficos de DPI, a prevalência de consolidação do lobo inferior (8,8% vs. 62,9%, $P < 0,001$) e reticulação do lobo inferior (23,5% vs. 58,6%, $P < 0,001$) foram maiores em pacientes japoneses do que em pacientes brasileiros, enquanto a prevalência de vidro fosco foi comparável entre os dois grupos. Dos 38 pacientes brasileiros analisados, apenas quatro (10,5%) não realizaram TC de tórax.

A proporção de pacientes que receberam pulsoterapia de metilprednisolona ou IVIG foi comparável entre os dois grupos (**Tabela 3**). Cloroquina, hidroxicloroquina, metotrexato, azatioprina, ciclosporina, micofenolato de mofetila, leflunomida foram usados com mais frequência em pacientes brasileiros, enquanto tacrolimo, inibidores

de JAK e ciclofosfamida intravenosa foram usados com mais frequência em pacientes japoneses.

Tabela 3. Envolvimento pulmonar e tratamento inicial da doença

Variáveis	Brasil (n=38)	Japão (n=70)	P
DPI	18/34 (52,9)	69 (98,6)	<0,001
Dispneia	18 (47,4)	33 (47,1)	0,842
Diagnóstico de DPI			
Início agudo (< 1 mês)	4/34 (11,8)	31 (44,3)	
Início subagudo (1 - 3 meses)	8/34 (23,5)	18 (25,7)	<0,001
Início crônico (> 3 meses)	3/34 (8,8)	7 (10,0)	
Assintomático	3/34 (8,8)	13 (18,6)	
DPI-RP	1/34 (2,9)	36 (51,4)	<0,001
Tomografia computadorizada			
Consolidação do lobo inferior	3/34 (8,8)	44 (62,9)	<0,001
Reticulado em lobo inferior	8/34 (23,5)	41 (58,6)	<0,001
Opacidades em vidro fosco	11/34 (32,4)	29 (41,4)	0,399
Tratamento inicial			
Pulsoterapia com MP	21 (55,3)	44 (62,9)	0,538
IVIG	15 (39,5)	23 (32,9)	0,531
DMARDs usados até 6 meses depois do diagnóstico			
(Hidroxi)cloroquina	19 (50,0)	0	-
Metotrexato	15 (39,5)	2 (2,9)	<0,001
Azatioprina	21 (55,3)	0	-
Ciclosporina	8 (21,1)	4 (5,7)	<0,001
Leflunomida	3 (7,9)	0	-
Tacrolimo	0	61 (87,1)	-
Ciclofosfamida	5 (13,2)	59 (84,3)	<0,001
Micofenolato de mofetila	4 (10,5)	1 (1,4)	<0,001
Rituximabe	0	0	-
Inibidor de JAK	0	5 (7,1)	-

Dados apresentados como média \pm desvio padrão; mediana (25% - 75%) ou frequência (%).

Legendas: DMARDs: drogas modificadoras de doença reumáticas sintéticas; DPI: doença pulmonar intersticial; IVIG: imunoglobulina intravenosa humana; JAK: *janus kinase*; MP: metilprednisolona; RP-DPI: doença pulmonar intersticial rapidamente progressiva.

4.3. Desfecho clínico

A mediana do tempo de acompanhamento foi comparável entre os dois grupos [52 (21-77) *vs.* 49 (22-89) meses, $P=0,890$]. Não houve diferença significativa na proporção de pacientes que apresentaram recidiva (28,9% *vs.* 18,6%), daqueles que complicaram com infecções graves (13,2% *vs.* 7,1%), malignidade (7,9% *vs.* 7,1%) e óbitos (7,9% *vs.* 12,9%) entre os pacientes das duas populações.

Quanto ao estado clínico, na última avaliação ambulatorial dos pacientes, 23/38 (60,5%) dos pacientes brasileiros e 55/62 (88,7%) dos pacientes japoneses apresentavam resposta clínica completa, enquanto 11/38 (28,9%) e 1/62 (1,6%) estavam em remissão, e 4/38 (10,5%) e 6/62 (9,7%) com a doença em atividade.

Enquanto isso, a proporção de pacientes que receberam glicocorticoides (31,6% *vs.* 85,5%) e a dose mediana de glicocorticoides administradas [0 (0-7,5) *vs.* 5,0 (1,8-7,5) mg/dia] foram estatisticamente menores nos pacientes brasileiros do que nos pacientes japoneses (ambos $P<0,001$). Em relação aos agentes imunossupressores ou imunomoduladores a cloroquina, hidroxicloroquina, metotrexato, azatioprina, leflunomida, rituximabe foram usados com mais frequência em pacientes brasileiros, enquanto tacrolimo, ciclofosfamida e inibidores de JAK foram usados com mais frequência em pacientes japoneses. Os medicamentos utilizados na avaliação clínica final estão listados na **Tabela 4**. Sobre a análise de dados das medicações utilizadas na última avaliação clínica dos pacientes japoneses, é importante dizer que foi baseada em 62 pacientes apenas, pois faltavam estas informações para oito pacientes.

Em relação às medicações, na última avaliação clínica, 11/38 (29,0%) dos brasileiros e 1/62 (1,6%) dos japoneses não usavam nenhum medicamento para o tratamento da DM/DMCA (**Tabela 4**).

Tabela 4. Desfecho clínico, estado atual da doença e medicações em uso na última avaliação clínica

Variáveis	Brasil (n=38)	Japão (n=70)	P
Evolução			
Infecções graves	5 (13,2)	5 (7,1)	0,318
Câncer	3 (7,9)	5 (7,1)	>0,999
Reativação da doença	11 (28,9)	13 (18,6)	0,234
Óbito	3 (7,9)	9 (12,9)	0,747
Estado clínico da doença			
Resposta clínica completa	23 (60,5)	55/62 (88,7)	0,351
Doença em atividade	4 (10,5)	6/62 (9,7)	
Remissão	11 (28,9)	1/62 (1,6)	
Medicamentos atuais			
Glicocorticoides sistêmicos			
Em uso	12 (31,6)	53/62 (85,5)	<0,001
Dose mediana de prednisona(mg/dia)	0 (0,0-7,5)	5,0 (1,8-7,5)	<0,001
IVIg	1 (2,6)	4/62 (6,5)	0,639
(Hidroxi)cloroquina	2 (5,3)	0/62 (0)	-
Metotrexato	7 (18,4)	2/62 (3,2)	0,032
Azatioprina	6 (15,8)	0/62 (0)	-
Ciclosporina	4 (10,5)	5/62 (8,1)	0,821
Leflunomida	4 (10,5)	0/62 (0)	-
Tacrolimos	0	48/62 (77,4)	-
Ciclofosfamida	0	2/62 (3,2)	-
Micofenolato de mofetila	7 (18,4)	7/62 (11,3)	0,321
Rituximabe	4 (10,5)	0/62 (0)	-
Inibidor de JAK	0	5/62 (8,1)	-

Dados apresentados como média \pm desvio padrão; mediana (25% - 75%) ou frequência (%).

Legendas: IVIG: imunoglobulina intravenosa humana; JAK: *janus kinase*.

5. DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo a comparar simultaneamente pacientes brasileiros e japoneses com DM/DMCA anti-MDA5(+). Os pacientes brasileiros com DM/DMCA anti-MDA5(+) eram mais jovens no momento do diagnóstico. Além disso, eram compostos mais de DM do que de DMCA, menor prevalência de DPI e DPI-RP. A amostra japonesa, por sua vez, destacou-se pelo uso mais frequente de inibidores de calcineurina e ciclofosfamida, refletindo a gravidade do envolvimento pulmonar. A evolução, taxas de infecções e de mortalidade foram comparáveis entre as duas amostras.

Nosso estudo é pioneiro ao comparar diretamente pacientes de diferentes origens étnicas em relação às suas características clínicas e prognósticas, o que não foi testado em estudos anteriores. Embora este seja um estudo retrospectivo, sujeito a viés de informação e com menor controle sobre as variáveis, os dados coletados foram pré-parametrizados e padronizados entre os centros participantes. Como a tuberculose é uma doença endêmica no Brasil, nosso centro brasileiro avaliou cuidadosamente os pacientes antes de sua inclusão no estudo, evitando a possibilidade de que essa infecção subjacente pudesse ser um fator de confusão para alterações pulmonares, quando presentes.

No presente estudo, a dosagem dos autoanticorpos anti-MDA5 foi realizado por métodos diferentes entre os centros japoneses e brasileiro. Para garantir a confiabilidade dos dados, no nosso centro, incluímos apenas os pacientes que apresentavam forte reatividade para a detecção de anti-MDA5. Além disso, como a positividade desse autoanticorpo pode variar dependendo do estágio da doença e do tratamento; portanto, foram realizadas medições em amostras biológicas coletadas no início do acompanhamento dos pacientes (recém-diagnosticados).

Semelhantemente aos demais estudos disponíveis na literatura (FIORENTINO et al., 2011; HUANG et al., 2019; CHEN et al., 2013; CAO et al., 2012; XU et al., 2016; HALL et al., 2013; LABRADOR-HORRILLO et al., 2014; MOGHADAM-KIA et al., 2017; BORGES, et al., 2018; OLIVO, et al., 2022; MOGHADAM-KIA et al., 2016), a maioria dos nossos pacientes era do sexo feminino, e com média de idade dos pacientes no diagnóstico de DM/DMCA entre 40 a 60 anos, comparável às idades relatadas previamente (HUANG et al., 2019; NAKASHIMA et al., 2010; MOGHADAM-KIA et al., 2017; YAMAGUCHI et al., 2021).

A diversidade fenotípica dos pacientes com DM/DMCA anti-MDA5(+), sobretudo do ponto de vista de DPI e DPI-RP, tem sido abordada recentemente por diferentes autores, os quais têm procurado dividir os pacientes em subgrupos distintos (*clusters*) com características homogêneas (ALLENBACH et al., 2020; GONO et al., 2022; XU et al., 2023; YANG et al., 2022; OLIVO et al., 2024). A estratégia de dividir uma população heterogênea em subgrupos mais homogêneos permite-nos abordar potencialmente a heterogeneidade dos fenótipos clínicos e prever os resultados de cada paciente numa fase inicial da doença, conforme as características clínicas na apresentação. Nesse sentido, buscando categorizar os pacientes incluídos no presente estudo, observamos que aproximadamente dois terços dos pacientes brasileiros apresentavam DM clássico, com manifestações sistêmicas mais frequentemente como perda de peso, maior prevalência de fraqueza muscular e disfagia. Em contrapartida, a maioria dos pacientes japoneses (82,9%) foi classificada como DMCA com envolvimento pulmonar significativo, conforme indicado pela maior frequência de DPI aguda e progressão para DPI-RP e, curiosamente, a maioria dos pacientes também apresentava “mãos de mecânico”.

Nossos pacientes brasileiros assemelham-se aos pacientes incluídos no *cluster* 1 descrito por XU et al., 2023, que corresponde a um perfil semelhante à DM clássica, apresentando lesões cutâneas típicas da DM (95,4%), fraqueza muscular (68,5%), úlceras cutâneas (16,7%), presença de DPI (72,2%) com baixa taxa de progressão para DPI-RP (14,8%) e baixa mortalidade (3,7%). Este *cluster* também foi associado a uma maior prevalência de vasculopatia cutânea e níveis mais baixos de reagentes de fase aguda (velocidade de hemossedimentação e proteína C reativa), enzimas musculares (DHL, ALT e AST) e anticorpos anti-Ro-52 (40,7% dos casos). As características dos nossos pacientes brasileiros também se assemelham aos pacientes incluídos no *cluster* 2 descrito por YANG et al., 2022, composto por pacientes jovens (todos os pacientes tinham menos de 55 anos), classificados como portadores de DM clássica, com maior prevalência de sinal "V do decote" (69,2%), fraqueza muscular (92,3%), mialgia (69,2%), menor frequência de DPI-RP (7,7%), nos quais não foram notificados óbitos.

Nos pacientes japoneses houve uma maior frequência de pacientes com DMCA e maior envolvimento pulmonar, com maiores taxas de DPI (98,6%) e evolução para DPI-RP (51,4%), demonstrando um perfil de gravidade maior destes pacientes. Os pacientes japoneses apresentaram perfil clínico semelhante ao *cluster* 1 descrito por ALLENBACH et al., 2020, que incluíram pacientes com alta taxa de DPI (100%), DPI-RP (93,3%) e "mãos de mecânico" (73,3%) associadas a alta mortalidade (80% morreram dentro de três meses do diagnóstico). No entanto, as características clínicas dos pacientes japoneses no presente estudo não corresponderam perfeitamente às de quaisquer agrupamentos em estudos chineses (XU et al., 2023; YANG et al., 2022), sugerindo que os resultados previamente relatados da análise de agrupamento foram

afetados por viés de seleção. São necessários estudos futuros com maior número de pacientes de diversas origens raciais, étnicas e geográficas.

O fato de nossos pacientes brasileiros não apresentarem comprometimento pulmonar grave, mesmo sendo positivos para o anticorpo anti-MDA-5, é corroborado por dados publicados anteriormente por BORGES et al., 2018 e OLIVO et al., 2022, em amostras com características étnicas/geográficas semelhantes aos dos pacientes brasileiros por nós relatados. No entanto, mesmo em outras coortes com diferentes origens étnicas/geográficas, existe um subgrupo de pacientes com anticorpos anti-MDA-5, mas DPI ou DPI-RP menos frequentes e baixa mortalidade, como o *cluster* 1 (perfil DM clássica) e 2 (perfil comprometimento articular marcante) descrito por XU et al., 2023; *clusters* 1 (perfil reumatoide e prognóstico favorável) e 2 (perfil clássico de DM e prognóstico favorável) descritos por YANG et al., 2022; e *clusters* 2 (perfil dermatorreumatológico) e 3 (pacientes do sexo masculino com fraqueza muscular e vasculopatia) descritos por ALLENBACH et al., 2020, o que demonstra que a DM/DMCA anti-MDA5(+) não é uma entidade clínica homogênea com envolvimento pulmonar grave em todos os pacientes. Mesmo em nossa instituição brasileira, que é um centro de referência nacional para pacientes com MAS, houve apenas um paciente brasileiro positivo para anticorpo anti-MDA5 com DPI-RP de ascendência asiática (japonesa). Isso reforça nossa atenção para os potenciais efeitos modificadores da raça e da etnia no fenótipo clínico de pacientes com DM/DMCA anti-MDA5(+).

O perfil de envolvimento pulmonar dos pacientes brasileiros contrasta com o da amostra japonesa em nosso estudo, sendo a prevalência de DPI significativamente menor em pacientes brasileiros do que em pacientes japoneses. Quanto à prevalência de DPI-RP, foi significativamente menor em pacientes brasileiros (2,6%) em

comparação aos pacientes japoneses (51,9%), o que corrobora com a literatura, uma vez que em populações asiáticas a DPI-RP pode ocorrer em 39% a 100% dos pacientes positivos para o anti-MDA5, sendo associado a uma mortalidade de 30% - 100% nestas populações (HUANG et al., 2019; SATO et al., 2009; HALL et al., 2013; LABRADOR-HORRILLO et al., 2014; HOA et al., 2018; XU et al., 2023; KOGA et al., 2012; BERIANU et al., 2018; ANDERSSON et al., 2015).

Os achados tomográficos de consolidação do lobo inferior e/ou vidro fosco e reticulado em lobo inferior encontrados com maior frequência em pacientes japoneses poderiam explicar a maior prevalência de DPI-RP na população japonesa, uma vez que o desenvolvimento de DPI-RP em pacientes positivos para o anticorpo anti-MDA5 foi previamente correlacionado com achados tomográficos de pneumonia, pneumonia intersticial não específica, pneumonia em organização e consolidação da zona pulmonar inferior (ZUO et al., 2020). Tais considerações são importantes uma vez que os achados tomográficos associados aos anticorpos anti-MDA5 podem predizer o risco de um paciente com DM desenvolver DPI-RP, afetando assim o planejamento precoce do tratamento. Em nosso estudo, a avaliação da tomografia computadorizada de tórax não foi realizada exclusivamente por radiologistas, tendo sido em alguns casos avaliada por reumatologistas.

Pacientes com DPI aguda com alto risco de desenvolver DPI-RP requerem terapia precoce agressiva. O regime de tratamento é geralmente baseado na velocidade de progressão e gravidade da DPI (GONO et al., 2022). A terapia tripla combinada inicialmente com altas doses de corticosteroide, inibidores de calcineurina e ciclofosfamida intravenosa melhorou a sobrevivência de pacientes com DM anti-MDA5(+), conforme descrito por NAKASHIMA et al., 2016, e TSUJI et al., 2020. Em nosso estudo,

os pacientes japoneses por apresentarem maior prevalência de DPI, maiores taxas de DPI-RP e possuir fatores prognósticos para desfechos reservados, receberam no início do tratamento terapia tripla com pulsoterapia com corticosteroides, ciclofosfamida intravenosa e inibidor de calcineurina, assim como foi realizado o tratamento de pacientes com fatores de pior prognóstico relatado por GONO et al., 2022, na coorte JAMI (coorte multicêntrica japonesa de pacientes com DPI associada à miosite). Devido à gravidade da doença, alguns pacientes japoneses receberam inclusive inibidores de pequenas moléculas de JAK, que já foram relatados como eficazes para casos refratários (GONO et al., 2022; TAKANASHI et al., 2022). Em contrapartida, como a maioria dos pacientes brasileiros apresentou o subtipo clássico de DM, bem como baixa prevalência e gravidade atenuada da DPI, o metotrexato, a azatioprina e o micofenolato de mofetila foram mais frequentemente utilizados como tratamentos iniciais nestes pacientes. Nenhum paciente (brasileiro ou japonês) recebeu rituximabe como terapia inicial. Em pacientes com DPI leve, sem sinais de gravidade, o rituximabe raramente é necessário, ficando reservado para casos mais refratários (HUANG et al., 2019; HOA et al., 2018; BERIANU et al., 2018; ANDERSSON et al., 2015). Dados da literatura sugerem que o uso do tacrolimo combinado com outros imunossuppressores é benéfico, permitindo redução das doses de glicocorticoides e melhora da função pulmonar e do prognóstico (HUANG et al., 2019). Porém, devido à dificuldade de acesso a esse medicamento em nossa amostra brasileira, seu uso não foi relatado. Na amostra japonesa, a maioria dos pacientes (89,7%) utilizou esse medicamento no início do tratamento.

A baixa taxa de mortalidade observada em nosso estudo, principalmente relacionada à amostra japonesa, provavelmente se deve ao tratamento agressivo com

corticosteroides, ciclofosfamida e inibidores de calcineurina como terapia de indução. O tratamento precoce de pacientes com DPI parece ter um impacto direto na mortalidade. Contudo, o uso de terapia tripla tem sido associado a infecções graves e é um fator independente para morte precoce pós-tratamento (HOA et al., 2018; YAMAGUCHI et al., 2021). Apesar do risco de infecção durante o tratamento imunossupressor, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos brasileiro e japonês.

A frequência de malignidade encontrada tanto na amostra brasileira quanto na japonesa foi similar à descrita previamente (YAMAGUCHI et al., 2021). O início da doença antes dos 65 anos (MARIE et al., 1999) poderia justificar este achado.

Como limitações do presente estudo, os pacientes foram selecionados de serviços de reumatologia (Brasil e Tóquio) e dermatologia (Kanazawa); portanto, não é possível afastar possível *viés* de seleção dos pacientes, como não inclusão de pacientes com DPI-RP que, por sua vez, possam ter procurado inicialmente outras especialidades (por exemplo, pneumologia e infectologia). Por outro lado, é importante salientar que o nosso serviço de reumatologia é também um centro de referência para MAS na América Latina. Como a frequência de comprometimento pulmonar foi baixa nos pacientes brasileiros analisados, muitos não realizaram testes de função pulmonar no início da doença, impossibilitando a comparação direta desses dados com os da população japonesa.

6. CONCLUSÕES

Pacientes brasileiros com autoanticorpos anti-MDA5 apresentaram fenótipo clínico compatível com o DM clássico, e a prevalência de DPI e RP-DPI foi significativamente menor do que em pacientes japoneses.

Os pacientes brasileiros apresentaram menor idade na ocasião do diagnóstico e maior frequência de manifestações sistêmicas que a população japonesa. Em relação aos achados de imagem compatíveis com DPI, estes foram mais frequentes na amostra japonesa, ratificando a maior incidência de DPI e DPI-RP neste grupo. Devido ao perfil clínico de acometimento ter se apresentado de forma mais leve na amostra brasileira, o uso de uma terapia inicial agressiva precoce utilizada pela amostra japonesa não se fez necessário. Em nosso estudo não houve diferença significativa entre os pacientes brasileiros e japoneses no que se refere a dados laboratoriais, evolução, taxas de infecção e mortalidade.

Nosso estudo destaca os potenciais efeitos modificadores de raça, etnia e antecedentes geográficos na heterogeneidade fenotípica observada no DM/DMCA anti-MDA5(+) e a importância da definição dos subtipos de clusters nas diferentes populações para que o tratamento precoce e mais eficaz possa ser instituído conforme as características prognósticas e evolutivas de cada grupo.

7. REFERÊNCIAS

1. Allenbach Y, Uzunhan Y, Toquet S, Leroux G, Gallay L, Marquet A, et al. Different phenotypes in dermatomyositis associated with anti-MDA5 antibody: Study of 121 cases. *Neurology*. 2020;95(1):e70-e78.
2. Andersson H, Sem M, Lund MB, Aaløkkenet TM, Günther A, Walle-Hansen R, et al. Long-term experience with rituximab in anti-synthetase syndrome-related interstitial lung disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(8):1420-1428.
3. Barral PM, Sarkar D, Su ZZ, Barber GN, DeSalle R, Racaniello VR, et al. Functions of the cytoplasmic RNA sensors RIG-I and MDA5: Key regulators of innate immunity. *Pharmacol Ther*. 2009;124(2):219-234.
4. Berianu F, Maya VJ, Wang B. MDA 5 dermatomyositis and response to rituximab in a small cohort at our institution. *Ann Rheum Dis*, 2024.
5. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1999;54(7):581-586.
6. Betteridge Z, Tansley S, Gunawardena H, Wedderburn LR, Chinoy H, Cooper RG, et al. Clinical phenotypes of caucasian adult and juvenile dermatomyositis patients with anti-MDA5 autoantibodies. *ACR Meeting Abstracts*. Accessed January 12, 2024. <https://acrabstracts.org/abstract/clinical-phenotypes-of-caucasian-adult-and-juvenile-dermatomyositis-patients-with-anti-mda5-autoantibodies/>
7. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med*. 1975;292(7):344-347.
8. Borges IBP, Silva MG, Shinjo SK. Prevalence and reactivity of anti-melanoma

- differentiation-associated gene 5 (anti-MDA5) autoantibody in Brazilian patients with dermatomyositis. *An Bras Dermatol*. 2018;93(4):517-523.
9. Cao H, Pan M, Kang Y, Xia Q, Li X, Zhao X, et al. Clinical manifestations of dermatomyositis and clinically amyopathic dermatomyositis patients with positive expression of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(10):1602-1610.
 10. Chen Z, Cao M, Plana MN, Liang J, Cai H, Kuwana M, et al. Utility of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody measurement in identifying patients with dermatomyositis and a high risk for developing rapidly progressive interstitial lung disease: a review of the literature and a meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(8):1316-1324.
 11. Compston A. Aids to the investigation of peripheral nerve injuries. Medical Research Council: Nerve Injuries Research Committee. His Majesty's Stationery Office: 1942; pp. 48 (iii) and 74 figures and 7 diagrams; with aids to the examination of the peripheral nervous system. By Michael O'Brien for the Guarantors of Brain. Saunders Elsevier: 2010; pp. [8] 64 and 94 Figures. *Brain*. 2010;133(10):2838-2844.
 12. Cruellas MGP, Viana V dos ST, Levy-Neto M, Souza FHC de, Shinjo SK. Myositis - specific and myositis-associated autoantibody profiles and their clinical associations in a large series of patients with polymyositis and dermatomyositis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013;68(7):909-914.
 13. Dalakas MC. Inflammatory muscle diseases. *N Engl J Med*. 2015;372(18):1734-1747.
 14. Fiorentino D, Chung L, Zwerner J, Rosen A, Casciola-Rosen L. The

- mucocutaneous and systemic phenotype of dermatomyositis patients with antibodies to MDA5 (CADM-140): a retrospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(1):25-34.
15. Gerami P, Schope JM, McDonald L, Walling HW, Sontheimer RD. A systematic review of adult-onset clinically amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis *siné* myositis): a missing link within the spectrum of the idiopathic inflammatory myopathies. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(4):597-613.
 16. Gono T, Masui K, Sato S, Kuwana M. Mortality risk stratification using cluster analysis in patients with myositis-associated interstitial lung disease receiving initial triple-combination therapy. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:883699.
 17. Gono T, Okazaki Y, Murakami A, Kuwana M. Improved quantification of a commercial enzyme-linked immunosorbent assay kit for measuring anti-MDA5 antibody. *Mod Rheumatol*. 2019;29(1):140-145.
 18. Halilu F, Christopher-Stine L. Myositis-specific antibodies: overview and clinical utilization. *Rheumatol Immunol Res*. 2022;3(1):1-10.
 19. Hall JC, Casciola-Rosen L, Samedy LA, Werner J, Owoyemi K, Danoff SK, et al. Anti-melanoma differentiation-associated protein 5-associated dermatomyositis: expanding the clinical spectrum. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65:1307-15.
 20. Hamaguchi Y, Kuwana M, Hoshino K, Hasegawa M, Kaji K, Matsushita T, et al. Clinical correlations with dermatomyositis-specific autoantibodies in adult Japanese patients with dermatomyositis: a multicenter cross-sectional study. *Arch Dermatol*. 2011;147(4):391-398.
 21. Hoa S, Troyanov Y, Fritzler MJ, Targoff IN, Chartrand S, Mansour AM, et al. Describing and expanding the clinical phenotype of anti-MDA5-associated rapidly

- progressive interstitial lung disease: case series of nine Canadian patients and literature review. *Scand J Rheumatol*. 2018;47(3):210-224.
22. Hozumi H, Fujisawa T, Nakashima R, Johkoh T, Sumikawa H, Murakami A, et al. Comprehensive assessment of myositis-specific autoantibodies in polymyositis/dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Respir Med*. 2016;121:91-99.
23. Huang K, Vinik O, Shojania K, Yeung J, Shupak R, Nimmo M, et al. Clinical spectrum and therapeutics in Canadian patients with anti-melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5)-positive dermatomyositis: a case-based review. *Rheumatol Int*. 2019;39(11):1971-1981.
24. Koga T, Fujikawa K, Horai Y, Okada A, Kawashiri SY, Iwamoto N, et al. The diagnostic utility of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody testing for predicting the prognosis of Japanese patients with DM. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(7):1278-1284.
25. Labrador-Horrillo M, Martinez MA, Selva-O'Callaghan A, Trallero-Araguas E, Balada E, Vilardell-Tarres M, et al. Anti-MDA5 antibodies in a large Mediterranean population of adults with dermatomyositis. *J Immunol Res*. 2014;2014:290797.
26. Lu C, Xu C, Zhu X, Han Y. Plasma exchange for anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis-associated rapidly progressive interstitial lung disease: A case report and literature review. *J Int Med Res*. 2023;51(9):03000605231198742.
27. Lundberg IE, Fujimoto M, Vencovsky J, Aggarwal R, Holmqvist M, Christopher-Stine L, et al. Idiopathic inflammatory myopathies. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):86.
28. Lundberg IE, Tjärnlund A, Bottai M, Werth VP, Pilkington C, Visser M, et al. 2017

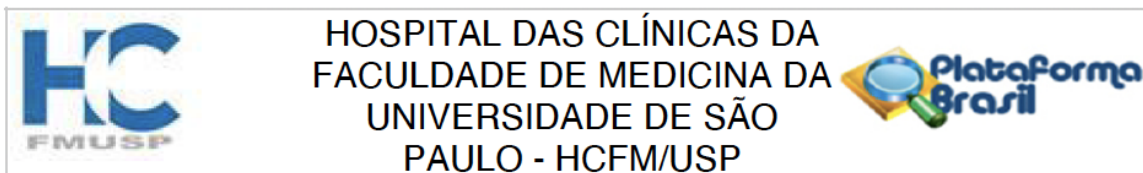
- European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(12):1955-1964.
29. Marie I, Hatron PY, Levesque H, Hachulla E, Hellot MF, Michon-Pasturel U, et al. Influence of age on characteristics of polymyositis and dermatomyositis in adults. *Medicine (Baltimore)*. 1999;78(3):139-147.
30. Moghadam-Kia S, Oddis CV, Aggarwal R. Anti-MDA5 antibody spectrum in western world. *Curr Rheumatol Rep*. 2018;20(12):78.
31. Moghadam-Kia S, Oddis CV, Sato S, Kuwana M, Aggarwal R. Anti-melanoma differentiation-associated gene 5 is associated with rapidly progressive lung disease and poor survival in US patients with amyopathic and myopathic dermatomyositis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(5):689-694.
32. Moghadam-Kia S, Oddis CV, Sato S, Kuwana M, Aggarwal R. Antimelanoma differentiation-associated gene 5 antibody: expanding the clinical spectrum in north american patients with dermatomyositis. *J Rheumatol*. 2017;44(3):319-325.
33. Nakashima R, Hosono Y, Mimori T. Clinical significance and new detection system of autoantibodies in myositis with interstitial lung disease. *Lupus*. 2016;25(8):925-933.
34. Nakashima R, Imura Y, Kobayashi S, Yukawa N, Yoshifuji H, Nojima T, et al. The RIG-I-like receptor IFIH1/MDA5 is a dermatomyositis-specific autoantigen identified by the anti-CADM-140 antibody. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(3):433-440.
35. Nakashima R, Mimori T. Clinical and pathophysiological significance of myositis-

- specific and myositis-associated autoantibodies. *Int J Clin Rheumatol*. 2010;5:523-536.
36. Narang NS, Casciola-Rosen L, Li S, Chung L, Fiorentino DF. Cutaneous ulceration in dermatomyositis: association with anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibodies and interstitial lung disease. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(5):667-672.
37. Olivo Pallo PA, Hoff LS, Borges IBP, Torres-Ruiz J, Cassiano-Quezada F, Granel A, et al. characterization of patients with dermatomyositis according to anti-melanoma differentiation-associated gene-5 autoantibodies in centers from 3 Latin American countries: a cohort study. *J Clin Rheumatol*. 2022;28(2):e444-e448.
38. Olivo Pallo PA, Shinjo SK. Different clinical phenotypes in anti-melanoma differentiation-associated protein 5-associated positive dermatomyositis. *Clin Exp Rheumatol*. 2023;41:394.
39. Sato S, Hirakata M, Kuwana M, Suwa A, Inada S, Mimori T, et al. Autoantibodies to a 140-kd polypeptide, CADM-140, in Japanese patients with clinically amyopathic dermatomyositis. *Arthritis Rheum*. 2005;52(5):1571-1576.
40. Sato S, Hoshino K, Satoh T, Fujita T, Kawakami Y, Fujita T, et al. RNA helicase encoded by melanoma differentiation-associated gene 5 is a major autoantigen in patients with clinically amyopathic dermatomyositis: association with rapidly progressive interstitial lung disease. *Arthritis Rheum*. 2009;60(7):2193-2200.
41. Sato S, Murakami A, Kuwajima A, Takehara K, Mimori T, Kawakami A, et al. Clinical utility of an enzyme-linked immunosorbent assay for detecting anti-melanoma differentiation-associated gene 5 autoantibodies. *PLoS One*.

- 2016;11(4):e0154285.
42. Satoh M, Tanaka S, Ceribelli A, Calise SJ, Chan EKL. A comprehensive overview on myositis-specific antibodies: new and old biomarkers in idiopathic inflammatory myopathy. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017;52(1):1-19.
 43. Takanashi S, Kaneko Y, Takeuchi T. Tofacitinib in interstitial lung disease complicated with anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis: a literature review. *Mod Rheumatol*. 2022;32:231-7.
 44. Tanizawa K, Handa T, Nakashima R, Kubo T, Hosono Y, Aihara K, et al. The prognostic value of HRCT in myositis-associated interstitial lung disease. *Respir Med* 2013;107:745-52.
 45. Targoff IN. Update on myositis-specific and myositis-associated autoantibodies. *Curr Opin Rheumatol*. 2000;12(6):475-481.
 46. Tsuji H, Nakashima R, Hosono Y, Imura Y, Yagita M, Yoshifuji H, et al. Multicenter prospective study of the efficacy and safety of combined immunosuppressive therapy with high-dose glucocorticoid, tacrolimus, and cyclophosphamide in interstitial lung diseases accompanied by anti-melanoma differentiation-associated gene 5-positive dermatomyositis. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72:488-98.
 47. Xu L, You H, Wang L, Lv C, Yuan F, Li J, et al. Identification of three different phenotypes in anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody-positive dermatomyositis patients: implications for prediction of rapidly progressive interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatol*. 2023;75(4):609-619.
 48. Xu Y, Yang CS, Li YJ, Liu XD, Wang JN, Zhao Q, et al. Predictive factors of rapidly progressive-interstitial lung disease in patients with clinically amyopathic

- dermatomyositis. *Clin Rheumatol*. 2016;35(1):113-116.
49. Yamaguchi K, Yamaguchi A, Itai M, Kashiwagi C, Takehara K, Aoki S, et al. Clinical features of patients with anti-melanoma differentiation-associated gene-5 antibody-positive dermatomyositis complicated by spontaneous pneumomediastinum. *Clin Rheumatol*. 2019;38(12):3443-3450.
50. Yamaguchi K, Yamaguchi A, Onuki Y, Itai M, Kashiwagi C, Takehara K, et al. Clinical features of dermatomyositis associated with anti-MDA5 antibodies by age. *Mod Rheumatol*. 2021;31(1):177-185.
51. Yang Q, Lyu K, Li J, Zhang P, Guan W, Zhang L, et al. Anti-melanoma differentiation-associated 5 gene antibody-positive dermatomyositis exhibit three clinical phenotypes with different prognoses. *Clin Exp Rheumatol*. 2022;40(2):304-308.
52. Ye S, Chen X-x, Lu X-y, Wu M-f, Deng Y, Huang W-q, et al. Adult clinically amyopathic dermatomyositis with rapid progressive interstitial lung disease: a retrospective cohort study. *Clin Rheumatol*. 2007;26(10):1647-1654.
53. Zhang J, Xue Y, Liu X, Kuang W, Tan X, Li C, et al. Identification of 4 subgroups in juvenile dermatomyositis by principal component analysis-based cluster analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2022;40(2):443-449.
54. Zuo Y, Ye L, Liu M, Li S, Liu W, Chen F, et al. Clinical significance of radiological patterns of HRCT and their association with macrophage activation in dermatomyositis. *Rheumatology* 2020;59:2829-37.

8. ANEXOS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Caracterização epidemiológica de pacientes com dermatomiosite anti-MDA-5: Estudo longitudinal, tricêntrico e internacional

Pesquisador: Samuel Katsuyuki Shinjo

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 67992323.4.0000.0068

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

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.122.240

Apresentação do Projeto:

As miopatias autoimunes sistêmicas são grupo de doenças crônicas adquiridas de origem autoimune, classificadas em dermatomiosite (DM), dermatomiosite clinicamente amiopática (DMCA), polimiosite, miosite por corpos de inclusão, síndrome antissintetase, miopatia necrosante imunomediada, entre outras. Nos últimos anos, vários estudos têm mostrado a associação entre os diversos autoanticorpos (miosite-específicos e miosite-associados) e manifestações clínicas, laboratoriais, diagnóstico e prognóstico das miopatias autoimunes sistêmicas AS. Entre os

autoanticorpos miosite-específicos, o anti-MDA-5 tem se destacado na literatura. Ele é encontrado principalmente em pacientes com DM e DMCA, e apresenta forte correlação com a presença de pneumopatia intersticial rapidamente progressiva, sobretudo em pacientes asiáticos. Portanto, é considerado como um biomarcador de mau prognóstico. Entretanto, recentes estudos têm mostrado baixa prevalência de acometimento pulmonar

em pacientes brasileiros e latinoamericanos com DM e DMCA, incluindo com anti-MDA-5 positivo; portanto, esses dados mostram que a prevalência e a reatividade do autoanticorpo anti-MDA-5 em pacientes com DM e DMCA pode ser diferente entre as regiões e os continentes. Nesse contexto, o presente estudo tem como objetivo comparar simultaneamente pacientes com DM e DMCA, com anti-MDA-5 positivo, de duas populações distintas: brasileira e japonesa.

Critério de Inclusão: - Pacientes > 18 anos de idade na ocasião do diagnóstico da doença;-

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, n. 225, 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

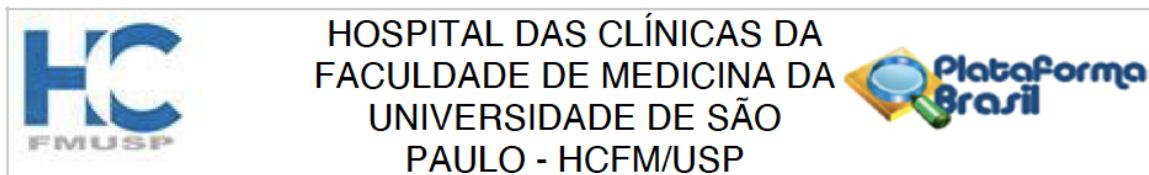
UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 6.122.240

Pacientes com DM e DMCA, com anti-MDA-5 positivo.

Hipótese: Diferentes características fenotípicas entre as populações analisadas, com alta prevalência de acometimento pulmonar entre os japoneses, em contraste com os brasileiros.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Comparar simultaneamente pacientes com DM e DMCA, com anti-MDA-5 positivo, de duas populações distintas (brasileira e japonesa) do ponto de vista clínico (sobretudo pulmonar).

Objetivo Secundário: Comparar simultaneamente pacientes com DM e DMCA, com anti-MDA-5 positivo, de duas populações distintas (brasileira e japonesa) do ponto de vista laboratorial, tratamento, evolução e comorbidades.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Exposição dos dados dos pacientes. Entretanto, os pesquisadores serão orientados a codificar os dados sensíveis dos pacientes no formato de números e letras (codificações).

Benefícios: Melhor compreensão da doença do ponto de vista fenotípico, clínico, laboratorial, evolutivo, comorbidades e desfechos (infecções, óbitos, etc) de acordo com a distribuição geográfica e regional dos pacientes com dermatomiosite anti-MDA-5 positivo

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Declaração: Inclusão de candidato ao Programa de Pós-Graduação - na pesquisa;

TCLE: ajustada conforme solicitado;

ANÁLISE: Pendência atendida.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide campo 'Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações.

Recomendações:

Vide campo 'Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações.

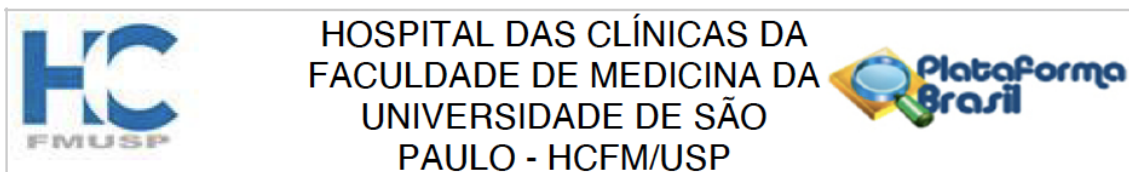
Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não foram observados óbices éticos nos documentos do estudo.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

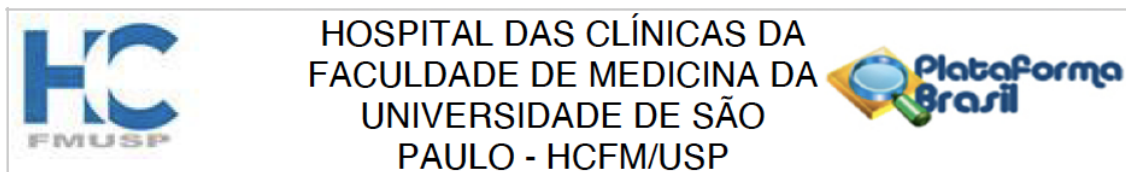
Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, n. 225, 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 6.122.240

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_2141291_E1.pdf	26/05/2023 16:23:28		Aceito
Outros	Declaracao_26_05_2023.pdf	26/05/2023 16:21:22	Samuel Katsuyuki Shinjo	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_26_05_2023.pdf	26/05/2023 16:20:07	Samuel Katsuyuki Shinjo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_26_05_2023.doc	26/05/2023 16:18:27	Samuel Katsuyuki Shinjo	Aceito
Brochura Pesquisa	Brochura_26_05_2023.pdf	26/05/2023 16:17:38	Samuel Katsuyuki Shinjo	Aceito
Outros	Declaracao.pdf	14/05/2023 22:06:15	Samuel Katsuyuki Shinjo	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_15_05_2023.docx	14/05/2023 21:55:41	Samuel Katsuyuki Shinjo	Aceito
Brochura Pesquisa	Brochura_15_05_2023.pdf	14/05/2023 21:55:10	Samuel Katsuyuki Shinjo	Aceito
Folha de Rosto	FR.pdf	15/03/2023 11:38:06	Samuel Katsuyuki Shinjo	Aceito
Outros	Digital.pdf	11/03/2023 13:23:52	Samuel Katsuyuki Shinjo	Aceito
Outros	Financiamento.pdf	11/03/2023 13:23:35	Samuel Katsuyuki Shinjo	Aceito
Outros	Anuencia_2.pdf	11/03/2023 13:06:31	Samuel Katsuyuki Shinjo	Aceito
Outros	Centros.pdf	08/03/2023 08:34:58	Samuel Katsuyuki Shinjo	Aceito
Outros	Questionario.pdf	08/03/2023 08:32:16	Samuel Katsuyuki Shinjo	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	08/03/2023 08:31:27	Samuel Katsuyuki Shinjo	Aceito
Outros	Departamento.pdf	08/03/2023 08:31:18	Samuel Katsuyuki Shinjo	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Biorepositorio.pdf	08/03/2023 08:31:00	Samuel Katsuyuki Shinjo	Aceito
Outros	Anuencia_1.pdf	08/03/2023 08:30:00	Samuel Katsuyuki Shinjo	Aceito
TCLE / Termos de	TCLE.pdf	08/03/2023	Samuel Katsuyuki	Aceito

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



Continuação do Parecer: 6.122.240

Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	08:27:34	Shinjo	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	08/03/2023 08:24:27	Samuel Katsuyuki Shinjo	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 16 de Junho de 2023

Assinado por:
Joel Faintuch
(Coordenador(a))

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