

RAE-CEA-20P01

RELATÓRIO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA SOBRE O PROJETO:

**“FATORES PROGNÓSTICOS EM PACIENTES COM MIOPATIAS
AUTOIMUNES SISTÊMICAS (MAS)”**

**ANTONIO CARLOS PEDROSO DE LIMA
PAULO PIVA DOS SANTOS
RENATO YOSHIO EGUTI**

São Paulo, julho de 2020

CENTRO DE ESTATÍSTICA APLICADA - CEA – USP

TÍTULO: Relatório de Análise Estatística sobre o Projeto: “Fatores prognósticos em pacientes com miopatias autoimunes sistêmicas (MAS)”.

PESQUISADOR: Leonardo Santos Hoff

ORIENTADOR: Prof. Dr. Samuel Katsuyuki Shinjo

INSTITUIÇÃO: Hospital das Clínicas - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

FINALIDADE DO PROJETO: Tese de doutorado

RESPONSÁVEIS PELA ANÁLISE: Antonio Carlos Pedroso de Lima

Paulo Piva dos Santos

Renato Yoshio Eguti

REFERÊNCIA DESTE TRABALHO: LIMA, A.C.P; SANTOS, P.P.; EGUTI, R.Y.

Relatório de análise estatística sobre o projeto: “Fatores prognósticos em pacientes com miopatias autoimunes sistêmicas (MAS)”. São Paulo, IME-USP, 2020. (RAE–CEA-20P01)

FICHA TÉCNICA

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

BUSSAB, W.O.; MORETTIN, P.A. **Estatística Básica**. 9ª ed. Saraiva, São Paulo: Saraiva, 2017, 568 p.

COLOSIMO, E. A.; GIOLO, S. R. **Análise de Sobrevivência Aplicada**, São Paulo: Edgard Blücher, 2006, 392 p.

PROGRAMAS COMPUTACIONAIS UTILIZADOS:

Microsoft Office Excel for Windows (Versão 2007)

Microsoft Office Word for Windows (Versão 2007)

R for Windows (Versão 3.6)

TÉCNICAS ESTATÍSTICAS UTILIZADAS

Análise Descritiva Unidimensional (03:010)

Análise Descritiva Multidimensional (03:020)

Análise de Sobrevivência (13:070)

ÁREA DE APLICAÇÃO

Medicina Epidemiologia (14:040)

Resumo

O projeto tem como principal objetivo comparar três terapias de indução para o tratamento de pacientes com miopatias autoimunes sistêmicas com relação aos tempos até a ocorrência de cinco desfechos: óbito, suspensão de corticoide, resposta clínica completa, exacerbação e infecção. Também é de interesse avaliar potenciais fatores de risco e efeitos de confundimento de outras características na comparação das terapias.

Pacientes com miopatias autoimunes sistêmicas em estado grave receberam uma das três terapias: (i) medicamentosa por via oral; (ii) medicamentosa por via oral combinada com pulsoterapia com metilprednisolona; e (iii) combinação de terapia medicamentosa por via oral, pulsoterapia com metilprednisolona e pulsoterapia com imunoglobulina humana intravenosa.

Durante o período entre janeiro de 2000 e dezembro de 2017 foi feito o acompanhamento e o registro de informações para um total de 140 indivíduos, encaminhados ao serviço de reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, que atendiam a critérios subjetivos de gravidade.

Técnicas de Análise de Sobrevida foram utilizadas para o tratamento estatístico dos dados e os resultados indicaram que as terapias (ii) e (iii) apresentaram efeitos semelhantes, diminuindo o tempo até a ocorrência dos desfechos suspensão de prednisona e resposta clínica completa, em comparação com a terapia (i). Com relação aos outros desfechos, não foram observadas diferenças entre as terapias.

Sumário

1. Introdução	7
2. Objetivos	8
3. Descrição do estudo.....	8
4. Descrição das variáveis	9
4.1 Demográficas.....	9
4.2 Clínicas	9
4.3 Laboratoriais	10
4.4 Terapias.....	11
4.5 Tratamento	11
4.6 Desfechos.....	12
5. Análise descritiva	12
5.1 Caracterização da amostra.....	13
5.1.1 Variáveis demográficas	13
5.1.2 Variáveis clínicas	13
5.1.3 Variáveis laboratoriais	14
5.1.4 Terapias	14
5.1.5 Tratamentos	14
5.1.6 Desfechos	15
5.2 Distribuição dos pacientes segundo características de confundimento e terapia.....	16
5.3 Avaliação dos tempos até a ocorrência de desfechos.....	18
5.3.1 Desfecho Óbito	18
5.3.2 Desfecho Suspensão de prednisona	19
5.3.3 Desfecho Resposta clínica completa	20
5.3.4 Desfecho Exacerbação	21
5.3.5 Desfecho Infecção	21
6. Considerações sobre o projeto após a análise descritiva	22
7. Análise inferencial	23
7.1 Análise dos desfechos	24
7.1.1 Desfecho óbito	24
7.1.2 Desfecho Suspensão de Prednisona	27
7.1.3 Desfecho Resposta clínica completa	30

7.1.4 Desfecho Exacerbação	33
7.1.5 Desfecho Infecção	35
8. Considerações finais	38
Apêndice A - Tabelas	41
Apêndice B - Gráficos de Kaplan-Meier	54
Apêndice C - Análise de resíduos	143
Desfecho Óbito:	143
Desfecho Suspensão de Prednisona:	145
Desfecho Resposta clínica completa:	147
Desfecho Exacerbação:	149
Desfecho Infecção:	150
Apêndice D - Tabela Resumo	153

1. Introdução

Doenças raras são definidas com base em ampla variedade de sinais e sintomas, que podem ser distintos não somente de doença para doença, mas também de pessoa para pessoa. O Ministério da Saúde do Brasil considera rara a doença que afeta até 65 pessoas a cada 100.000 indivíduos. Em geral, são doenças crônicas, progressivas e incapacitantes, que podem levar ao óbito, afetando a qualidade de vida do paciente e de seus familiares.

Neste contexto enquadram-se as miopatias autoimunes sistêmicas (MAS), também conhecidas como miosites. Não se sabe ao certo a etiologia desta classe de patologias, mas existe uma possível associação com fatores genéticos, agentes ambientais e autoimunidade.

MAS são distúrbios sistêmicos crônicos, associados à perda da capacidade muscular, inflamações moderadas ou graves na musculatura esquelética e que podem levar à morte. A ocorrência do óbito pode se dar próximo à aparição dos sintomas, que podem surgir muito agressivos, ou em longo termo, principalmente devido a comorbidades ou em decorrência do uso contínuo de corticoides.

Um dos desafios da área médica é tentar identificar os fatores prognósticos e, conseqüentemente, determinar quais pacientes terão evolução benigna da doença e quais terão evolução mais severa. Não existem estudos suficientes sobre esse assunto, principalmente em países em desenvolvimento, devido à baixa prevalência e à heterogeneidade das expressões clínicas das MAS conjuntamente com a falta de um critério validado de diagnóstico, o que dificulta a realização de ensaios clínicos padronizados, bem como a criação de um critério normalizado de intervenção.

Para este estudo, será considerada a caracterização de cada um dos desfechos com base em fatores demográficos, clínicos, laboratoriais e de tratamento, para cada uma das terapias de indução - medicamentosa via oral, oral combinada com pulsoterapia de metilprednisolona e terapia medicamentosa oral, combinada com pulsoterapia com metilprednisolona e pulsoterapia com imunoglobulina intravenosa - aplicadas em pacientes com MAS em estado grave. Os desfechos são: (i) óbito; (ii) suspensão dos corticoides, tendo em vista os efeitos colaterais causados por uso contínuo; (iii) resposta clínica completa, indicativa de uma melhora no quadro clínico e na qualidade de vida do paciente; (iv) exacerbação da doença, agravamento do estado clínico do paciente em decorrência da MAS; (v) ocorrência da primeira infecção, associada ao uso de imunossuppressores.

2. Objetivos

Os dois principais objetivos das análises apresentadas neste trabalho são:

1. Caracterizar o efeito de possíveis fatores de risco no tempo de ocorrência de cada um dos cinco desfechos de interesse.
2. Comparar três diferentes terapias utilizadas em pacientes com MAS em estado grave.

3. Descrição do estudo

Trata-se de um estudo retrospectivo, com análise de dados obtidos de prontuários eletrônicos de pacientes atendidos de janeiro de 2000 a dezembro de 2017, no serviço de reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP. Coletaram-se dados demográficos, características clínicas, resultados laboratoriais, tratamentos prescritos e ocorrência de desfechos.

São critérios de inclusão para o estudo: pacientes com alguma das MAS - dermatomiosite, polimiosite e síndrome de antissintetase - e com quadro clínico considerado grave. Além dos critérios de inclusão, a formação da amostra se deu pela exclusão de indivíduos cujas especificações foram: dermatomiosite na forma amiopática, uma vez que são pacientes com um quadro mais brando; miosite necrosante imunomediada, pois são pacientes que respondem muito bem ao uso de corticoides; e pacientes com miosite por corpos de inclusão, visto que estes pacientes não respondem bem a nenhum tratamento imunossupressor. Também foram excluídos pacientes sem critérios de gravidade, sabidamente com um melhor prognóstico; pacientes com MAS sobreposta a outra doença autoimune, pelo fato da outra doença autoimune ser um fator de confusão no manejo e na evolução do caso; pacientes com miosite associada a neoplasia, pelo fato de a neoplasia poder interferir com o manejo e o desfecho do caso; pacientes com dados incompletos no prontuário e pacientes com tempo de seguimento menor que 6 meses que não tenha sido decorrente de morte.

O acompanhamento clínico dos pacientes foi feito até a ocorrência de óbito, ou quando este não foi observado, até o término do estudo ou ainda até a perda de contato devido a alguma razão desconhecida. A perda de acompanhamento caracteriza o que tecnicamente é denominada censura.

A distribuição das três terapias se deu de forma a atender a critérios subjetivos de gravidade à percepção do médico que fez o diagnóstico. Quadros levemente graves foram tratados com terapia medicamentosa por via oral. Quadros moderadamente graves fizeram o uso da terapia medicamentosa por via oral e pulsoterapia com metilprednisolona. Quadros altamente graves foram induzidos à

terapia combinando terapia medicamentosa por via oral, pulsoterapia com metilprednisolona e pulsoterapia com imunoglobulina intravenosa.

Ao final do estudo, de 322 pacientes, 156 foram considerados elegíveis pelo pesquisador por atenderem aos critérios de inclusão. Neste recorte os 140 pacientes em estado mais grave foram considerados.

4. Descrição das variáveis

Nesta seção são especificadas as características presentes no conjunto de dados fornecido, divididas em seis grupos: características demográficas, clínicas, laboratoriais, terapias, tratamentos e, finalmente, referentes aos desfechos.

4.1 Demográficas

Atributos da amostra relacionados a aspectos biológicos, fenotípicos e etários.

- Sexo: feminino ou masculino;
- Cor: característica fenotípica relativa à cor da pele, branca ou não branca;
- Idade: idade, em anos, no momento do diagnóstico da doença.

4.2 Clínicas

Características relativas ao quadro clínico dos pacientes.

- Miosite: tipo de síndrome autoimune sistêmica que acomete o indivíduo.
 - Dermatomiosite;
 - Síndrome de Antissintetase;
 - Polimiosite.
- Acamado: presença ou ausência de fraqueza muscular intensa, a ponto de passar a maior parte do tempo acamado;
- CPK: contagem laboratorial de Creatina Fosfoquinase, em (UI/L). Trata-se de uma proteína presente em diversos tecidos e células, cuja presença em alta concentração no sangue indica lesão muscular;
- Disfagia: presença ou não de dificuldade de deglutir.
 - Ausente;
 - Leve;
 - Moderada ou grave.
- Acometimento pulmonar: presença ou não de intersticiopatia pulmonar ou pneumotórax, em três níveis.
 - Ausente;
 - Leve;

- Moderado ou grave.
- Vasculite: presença ou ausência de inflamação dos vasos sanguíneos, podendo ser visível na pele ou detectada em órgãos internos;
- Acometimento cutâneo extenso: presença ou ausência de 30% ou mais da superfície corpórea com lesões cutâneas decorrentes da miopatia;
- Heliotropo: presença ou não de pequenas erupções cutâneas de cores roxo-azuladas em determinadas áreas do corpo;
- Gottron: presença ou não de pápulas ou manchas de Gottron;
- Fraqueza: presença ou não de fraqueza muscular, perda de peso e/ou febre;
- Úlceras e/ou calcinose: presença ou não de úlceras cutâneas e/ou de pequenos cristais de cálcio na pele;
- Artrite: presença ou não de artrite;
- Mãos de mecânico: descamação nos dedos das mãos, semelhante ao espessamento da pele dos mecânicos. Presença ou ausência;
- Raynaud: presença ou não do fenômeno de Raynaud, resultante da constrição dos vasos sanguíneos nas extremidades do corpo;
- Hipertensão: presença ou não de hipertensão arterial sistêmica;
- Tabagismo: ausência ou presença do uso contínuo de tabaco;
- Tempo até diagnóstico: tempo, em meses, desde o instante de aparição dos sintomas até o diagnóstico da doença.
 - Até um mês após o surgimento dos sintomas;
 - De dois a seis meses após o surgimento dos sintomas;
 - Ao menos sete meses após o surgimento dos sintomas.
- Diagnóstico de câncer: diagnóstico presente ou ausente para câncer pelo menos seis meses após o início do tratamento de indução;
- Hipotireoidismo: presença ou não de hipotireoidismo;
- Diabetes: presença ou não de diabetes mellitus tipo 2;
- Doenças cardiovasculares: presença ou não de insuficiência cardíaca, infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular cerebral;
- Dislipidemia: presença ou não de níveis elevados de gordura e colesterol no sangue.

4.3 Laboratoriais

Resultados de exames laboratoriais, indicando a presença ou ausência de:

- Anti-MDA5: anticorpos anti-MDA5 (anti-proteína-5, associada à diferenciação do melanoma), considerado específico das miosites;
- Anti-MI2: anticorpos anti-Mi2, considerados anticorpos específicos das miosites;
- Anti-KU: anticorpos anti-Ku, associados à miosite de sobreposição, miosite associada a outras doenças autoimunes;

- Anti-Pm/Scl: anticorpos anti-Pm/Scl75 ou anti-Pm/Scl100, associados à miosite de sobreposição, principalmente sobreposição com a esclerose sistêmica;
- Anti-SRP: anticorpos anti-SRP, antipartícula reconhecedora de sinal, considerado específico das miosites;
- Anti-JO-1: anticorpos anti-Jo-1, anti-histidil RNA transportador sintetase, associados à síndrome de antissintetase;
- PL7-PL12-EJ: anticorpos anti-PL7 (anti-treonil RNA transportador sintetase), anti-PL12 (anti-alanil RNA transportador sintetase), ou anti-EJ (anti-glicil RNA transportador sintetase), os quais são anticorpos associados à síndrome de antissintetase;
- Anti-RO52: anticorpos Anti-Ro52, associados à miosite de sobreposição.

4.4 Terapias

Informação referente ao tipo de terapia de indução¹ às quais foram submetidos os pacientes. Conforme o segundo objetivo, existe um interesse particular na análise destas variáveis.

- Terapia 1: medicamentosa por via oral;
- Terapia 2: terapia medicamentosa por via oral combinada com pulsoterapia com metilprednisolona;
- Terapia 3: tripla combinação de terapia medicamentosa por via oral, pulsoterapia com metilprednisolona e pulsoterapia com imunoglobulina humana intravenosa.

4.5 Tratamento

Informações referentes à intervenção médica oferecida aos pacientes.

- Prednisona no tratamento de indução: uso de prednisona na dose de 1mg/Kg no tratamento de indução, ausente ou presente;
- Número de DMARDs no tratamento de indução: número de drogas modificadoras do curso da doença (DMARDs) associadas ao corticoide durante o tratamento de indução, nas quantidades zero, uma ou duas;
- Metotrexato no tratamento de indução: aplicado ou não aplicado;
- Azatioprina no tratamento de indução: aplicado ou não aplicado;
- Ciclosporina ou micofenolato de mofetila no tratamento de indução: aplicado ou não aplicado;
- Ciclofosfamida no tratamento de indução: aplicado ou não aplicado;
- Metotrexato no tratamento de manutenção: aplicado ou não;
- Metotrexato no tratamento de manutenção: fração da duração do tempo do tratamento de manutenção em uso de metotrexato. Não aplicado, aplicado em menos de 50% do tempo, aplicado em mais de 50% do tempo;

¹ Tratamento oferecido nos primeiros 12 meses após o diagnóstico da doença.

- Azatioprina no tratamento de manutenção: aplicado ou não aplicado;
- Azatioprina no tratamento de manutenção: porcentagem de tempo de tratamento de manutenção em uso de azatioprina. Não aplicado, aplicado em menos de 50% do tempo, aplicado em mais de 50% do tempo;
- Ciclosporina no tratamento de manutenção: aplicado ou não aplicado;
- Ciclosporina no tratamento de manutenção: fração da duração do tempo de tratamento de manutenção em uso de ciclosporina. Não aplicado, aplicado em menos de 50% do tempo, aplicado em mais de 50% do tempo;
- Micofenolato de mofetila no tratamento de manutenção: aplicado ou não aplicado;
- Micofenolato de mofetila no tratamento de manutenção: fração da duração do tempo de tratamento de manutenção em uso de micofenolato de mofetila. Não aplicado, aplicado em menos de 50% do tempo, aplicado em mais de 50% do tempo;
- Rituximabe no tratamento de manutenção: presente ou ausente;
- Ciclofosfamida no tratamento de manutenção: presente ou ausente;
- Pulsoterapia com metilprednisolona durante o tratamento de manutenção: ausente ou presente;
- Imunoglobulina intravenosa no tratamento de manutenção: ausente ou presente.

4.6 Desfechos

Variáveis resposta do estudo, indicando o tempo até a ocorrência do evento de interesse.

- Óbito: tempo a partir do diagnóstico até a morte, em meses;
- Suspensão: tempo a partir do diagnóstico até a primeira suspensão do corticoide, em meses;
- Resposta clínica: tempo a partir do diagnóstico até a resposta clínica completa², em meses;
- Exacerbação: tempo a partir da resposta clínica até a primeira exacerbação da doença, em meses;
- Infecção: tempo a partir do diagnóstico até a ocorrência da primeira infecção grave³, em meses.

5. Análise descritiva

Nesta seção será apresentada a análise descritiva das variáveis, listadas acima. Serão utilizadas tabelas de frequência univariadas (Bussab e Morettin, 2017), tabelas de dupla entrada e gráficos de Kaplan-Meier (Colosimo e Giolo,

² Também chamada de remissão.

³ São graves as infecções como tuberculose ou outras, as quais se faz necessária a internação hospitalar.

2006) para melhor visualização dos dados, com ênfase na clareza e facilidade de compreensão da informação condensada.

A partir desta análise, determinar-se-á descritivamente, com a supervisão do pesquisador, quais as variáveis cujos efeitos podem estar associados a cada um dos desfechos de interesse.

5.1 Caracterização da amostra

5.1.1 Variáveis demográficas

Na Tabela A.1 pode-se notar que a maior parte dos pacientes é do sexo feminino e a maioria se declara de cor branca (Tabela A.2). Na Tabela A.3 tem-se informação a respeito da idade dos pacientes, em que se observa uma maior concentração de adultos na faixa de 31 a 60 anos (59%), seguida de pacientes na faixa etária de 18 a 30 anos, em quantidade aproximadamente igual a pacientes idosos (24% e 17%, respectivamente).

5.1.2 Variáveis clínicas

Nota-se, na Tabela A.4, que dentre as miosites consideradas no estudo, a grande maioria dos pacientes é acometida pela dermatomiosite, seguida da síndrome de antissintetase e polimiosite.

Para a contagem de CPK, mais da metade dos pacientes apresenta maior que 1000 (UI/L), destaca-se, também, que 16% da amostra apresenta dados omissos para a informação em questão (Tabela A.5). Observando as medidas resumo (Tabela A.15), percebe-se que a mediana é quase quatro vezes maior que o corte, de 1000 UI/L, que no primeiro quartil já é atingido.

Quase metade dos pacientes demoraram entre dois e seis meses após o surgimento dos sintomas para serem diagnosticados com MAS, enquanto diagnósticos precoces e tardios se distribuem de forma praticamente igual para os pacientes restantes (Tabela A.6). Considerando as medidas resumo (Tabela A.15), o que chama a atenção é a discrepância entre o terceiro quartil e o valor máximo, sendo o máximo próximo de seis vezes o valor do terceiro quartil.

Pela Tabela A.7, observa-se que indivíduos que estiveram acamados correspondem quase a metade da amostra. Para vasculite, observa-se que somente 9% da amostra apresenta tal condição e 13% dos pacientes apresenta acometimento cutâneo extenso.

Observa-se que heliotropo é uma comorbidade bastante frequente em casos de MAS (58%). Pápulas de Gottron, são bastantes frequentes também (64%). Fraqueza ocorre para a maioria dos pacientes. Observa-se que a presença de úlceras cutâneas e/ou calcinose é um evento um relativamente raro (19%).

Quanto à disfagia, cerca de 67% da amostra não apresenta dificuldade de deglutir, enquanto 21% apresenta disfagia na sua forma grave, completando a totalidade da amostra, 12% apresentam disfagia leve. Pode ser visto que o acometimento pulmonar se faz ausente para 58% da amostra, se apresenta na forma grave para 27% e na forma leve para 15% (Tabela A.8).

A ocorrência de artrites é observada para metade dos pacientes. Averigua-se que apenas 22% deles apresentam mãos de mecânico; já o fenômeno de Raynaud é observado em quase metade dos pacientes.

Hipotiroidismo ocorre para 10% dos pacientes, ao passo que quase metade deles apresenta hipertensão. A maior parte dos indivíduos não apresenta diabetes mellitus do tipo 2. Doenças cardiovasculares e tabagismo são comorbidades menos frequentes. Dislipidemia ocorre para cerca de 24% dos pacientes e o diagnóstico de câncer é relativamente raro.

5.1.3 Variáveis laboratoriais

A principal informação destas variáveis refere-se à presença de anticorpos miosite específicos aos pacientes com MAS. Destaca-se a presença de muitos dados omissos para estes fatores.

Para todos os anticorpos estudados (Tabela A.9), exceto o anticorpo anti-Jo-1 e o anti-RO52, verifica-se mais de 25% de dados omissos. Além disso, o resultado positivo dos testes é pouco frequente (entre 6% e 25%). A maioria dos dados omissos para anticorpos anti-MI2, anti-KU, anti-Pm/Scl, anti-SRP e PL7-PL12-EJ ocorre para os mesmos pacientes.

5.1.4 Terapias

A distribuição dos pacientes nas três terapias consideradas pode ser vista na Tabela A.16.

Nota-se certo desbalanceamento na atribuição das terapias, sendo que as terapias 1 e 3 aparecem em proporções parecidas (39% cada). Já a terapia 2 aparece com menor adesão (22%). Este fato pode ser explicado pela forma como os pacientes são encaminhados para cada terapia, de acordo com a percepção do médico que fez o diagnóstico de MAS.

5.1.5 Tratamentos

Na Tabela A.13 percebe-se que a maioria dos pacientes usa ao menos uma droga modificadora do curso da doença durante o tratamento de indução. É

relativamente equilibrado o número de pessoas que usam um ou dois destes medicamentos.

Considerando os tratamentos de indução (Tabela A.11) a maioria dos pacientes estudados fez uso de Prednisona na dose de 1mg/kg, Metotrexato e Azatioprina. No caso de Ciclosporina ou Micofenolato de mofetila e Ciclofosfamida observa-se menor aplicação (14%). Para a Prednisona na dose de 1mg/kg no tratamento de indução nota-se um paciente com dado omissos.

Já considerando os tratamentos de manutenção (Tabela A.12), Azatioprina e Metotrexato são os mais usados. Rituximabe, Ciclosporina, Micofenolato de mofetila, Ciclofosfamida, Metilprednisolona e Imunoglobulina são menos usados.

Considerando a Tabela A.14, observa-se que, para a fração do tempo de tratamento de manutenção em uso de Micofenolato de Mofetila e Ciclosporina, a maioria dos pacientes não fez o uso de tais medicamentos. Dos pacientes que fizeram o uso, poucos usaram mais que 50%. A distribuição de pacientes segundo a fração do tratamento de manutenção em uso de Metotrexato aparenta ser bem equilibrada dentro dos três níveis. Enquanto para a fração do tratamento de manutenção em uso de Azatioprina, nota-se que poucos pacientes não utilizaram essa droga e, para aqueles que a utilizam, a distribuição entre os níveis está bem equilibrada.

Com interesse nas medidas resumo da proporção de tempo dos tratamentos de manutenção (Tabela A.15) é percebido que, tanto para Azatioprina e Metotrexato, existem pacientes que utilizarem tais medicamentos por toda extensão do tratamento de manutenção. Enquanto Micofenolato de Mofetila e Ciclosporina nenhum dos pacientes usam eles por todo tratamento de manutenção.

5.1.6 Desfechos

A distribuição de frequência dos pacientes segundo os desfechos encontra-se na Tabela A.10.

A mortalidade observada na amostra é de 19%, de tal forma que, para este desfecho, há uma alta proporção de observações censuradas.

Para Suspensão e Resposta clínica evidenciam-se poucas censuras, respectivamente 66% e 73% dos pacientes apresentam a ocorrência destes desfechos. Contudo, alguns casos de Resposta clínica possuem indicação de que ocorreram, mas não possuem data de remissão, reduzindo o número total de pacientes para 132 neste desfecho.

Exacerbação, por sua vez, ocorre apenas após a recuperação clínica, diminuindo a amostra para 102 pacientes que apresentam data de remissão, 34% dos pacientes apresentam exacerbação da doença.

Infecções graves são relativamente pouco incidentes, presentes em 34% da amostra. Existe uma pequena parcela de indivíduos que estão com essa informação omissa, diminuindo o número de pacientes elegíveis para o estudo desse desfecho para 138.

5.2 Distribuição dos pacientes segundo características de confundimento e terapia

Nesta seção busca-se avaliar se a distribuição dos pacientes segundo possíveis fatores de risco se dá de forma homogênea para as três terapias.

Considerando as características demográficas, é notado relativo balanceamento em sexo (Tabela A.17) e cor (Tabela A.18), as proporções de cada categoria de sexo e cor na três terapias são próximas. Para idade (Tabela A.19), nota-se proporção um pouco maior de pacientes com mais do que 60 anos na terapia 1 que nas outras terapias.

Para as variáveis clínicas, percebe-se relativo balanceamento para: vasculite, acometimento cutâneo extenso, heliotropo, fraqueza, hipotireoidismo, tabagismo, diabetes e diagnóstico de câncer (Tabela A.23).

Observa-se leve desbalanceamento para: miosite, apresentando divergências na proporção de síndrome de antissintetase e polimiosite (Tabela A.20); pápulas de Gottron são proporcionalmente mais frequente para pacientes alocados na terapia 3; úlceras e/ou calcinose são proporcionalmente menos frequentes para pacientes alocados na terapia 2; mãos de mecânico são menos frequentes para os pacientes submetidos à terapia 2; nenhum paciente alocado na terapia 2 apresenta doenças cardiovasculares, enquanto para as outras terapias foram anotadas proporções parecidas; dislipidemia ocorreu menos nos pacientes da terapia 2 (Tabela A.23); e disfagia ocorreu mais em pacientes alocados na terapia 3, mas nenhum desses pacientes apresentou disfagia no estado leve, caracterizando comportamento diferente do observado para as outras terapias (Tabela A.24).

Nota-se sensível desbalanceamento para: CPK, que apresenta proporção menor de pacientes no nível acima de 1000 (UI/L) para pacientes da terapia 1 em relação a pacientes das outras terapias, que apresentam grande concentração no nível acima 1000 (UI/L), conforme a Tabela A.21; para o tempo até o diagnóstico nota-se mudança de proporcionalidade de pacientes alocados em cada terapia

(Tabela A.22); pacientes alocados na terapia 1 estiveram menos acamados em relação a pacientes alocados nas outras terapias; artrite, fenômeno de Raynaud e hipertensão se encontraram com maiores frequências para pacientes induzidos à terapia 1 (Tabela A.23); acometimento pulmonar grave ocorre mais em pacientes que fizeram uso da terapia 1 (Tabela A.24).

O anticorpo anti-Jo-1 apresenta relativa homogeneidade na forma em que os pacientes se distribuem nos grupos formados, enquanto anti-Ro52 aparenta haver leve desbalanceamento. Os outros anticorpos apresentam desbalanceamento forte devido à distribuição dos dados omissos, conforme verificado na Tabela A.25.

Pela Tabela A.26, considerando DMARDs, percebe-se que pacientes alocados na terapia 1 fizeram uso de nenhuma droga com maior frequência. Já pacientes da terapia 3, a maioria utiliza duas drogas.

Considerando os tratamentos de indução, destaca-se que todos os grupos formados são levemente desbalanceados: prednisona é usada na terapia 2 por todos os pacientes; metotrexato, azatioprina e ciclosporina ou micofenolato de mofetila foram usados com maior frequência em pacientes alocados na terapia 3; e Ciclofosfamida é mais frequente associada a pacientes submetidos à terapia 2 (Tabela A.27).

Constata-se para os tratamentos de manutenção que metotrexato se mostra relativamente balanceado, enquanto ciclosporina, micofenolato de mofetila, metilprednisolona e imunoglobulina intravenosa manifestam desbalanceamento leve. Azatioprina foi aplicada em pacientes da terapia 2 com maior frequência; rituximabe apresenta menor utilização nos pacientes da terapia 1; ciclofosfamida foi aplicada mais frequentemente em pacientes da terapia 2 e com menos frequência nos pacientes da terapia 3 (Tabela A.28).

Tendo em conta as informações da fração do tempo em uso dos tratamentos de manutenção, metotrexato aparenta desbalanceamento, sendo que, para pacientes da terapia 1, foi aplicado por menor fração do tempo do tratamento de manutenção e, para a terapia 3, foi aplicado em maiores proporções da duração de tal tratamento; para azatioprina, ciclosporina e micofenolato de mofetila, o uso por até 50% do tempo do tratamento de manutenção aparenta distribuições desiguais entre as terapias (Tabela A.29).

Todas os desfechos se manifestaram levemente desbalanceados quando cruzados com as terapias. Observando a terapia 1, nota-se maior proporção de óbitos e menores proporções de suspensão do corticoide e de resposta clínica. Para terapia 2, destacam-se maiores proporções de suspensão do corticoide, resposta clínica completa e exacerbação e, em menor proporção, óbito e infecção. Enquanto

para a terapia 3 verifica-se maior proporção de infecções e menor proporção de exacerbação (Tabela A.30).

5.3 Avaliação dos tempos até a ocorrência de desfechos

As análises dos tempos de ocorrência são baseadas no estimador Kaplan-Meier e no teste Log-rank (Colosimo e Giolo, 2006), esse último considerado como uma medida auxiliar para a avaliação do distanciamento das curvas estimadas.

Para cada um dos desfechos de interesse são indicadas as características que aparentam, de forma descritiva, interferir no tempo até a aparição de determinado desfecho.

5.3.1 Desfecho Óbito

Verificando o tempo até o óbito (Gráfico B.1), nota-se que a grande maioria dos óbitos observados se deu nos primeiros cinco anos de acompanhamento. Após esse período, existe certa estabilização nas mortes e, a longo termo, apenas 4 óbitos são observados. A média restrita estimada (Colosimo e Giolo, 2006) para a sobrevida é de 157,18 meses e seu erro padrão é de 7,62 meses. Não é possível estimar a mediana em razão deste desfecho não estar presente para mais de 80% dos pacientes.

As terapias 1 e 3 aparentam ter taxas de óbito parecidas (Gráfico B.2). Considerando apenas as miosites (Gráfico B.6), não parece haver diferenças nas taxas de mortalidade.

As características que aparentam diminuir a sobrevida dos pacientes são: idade maior ou igual a 61 anos (Gráfico B.5); contagem de CPK menor ou igual a 1000 (UI/L) (Gráfico B.8); presença de vasculite (Gráfico B.11); presença de doenças cardiovasculares (Gráfico B.23); tabagismo (Gráfico B.25); diagnóstico de câncer (Gráfico B.26); não ter feito teste laboratorial para anti-MDA5 (Gráfico B.27); presença de anticorpos PL7-PL12-EJ (Gráfico B.33); e o não uso de DMARDs no tratamento de indução (Gráfico B.37).

Já as características que sugerem aumento na sobrevida são: sexo feminino (Gráfico B.3); tempo até o diagnóstico maior ou igual a sete meses (Gráfico B.35); uso de metotrexato durante o tratamento de indução (Gráfico B.38); uso de azatioprina durante o tratamento de indução (Gráfico B.39); uso de metotrexato durante o tratamento de manutenção (Gráfico B.42); usar metotrexato no tratamento de manutenção por até 50% do tempo de duração deste tratamento, ou usar por mais de 50% do tempo de duração deste tratamento não aparenta haver diferenças entre si, mas indicam aumento significativo para a sobrevida em relação ao não uso

(Gráfico B.43); uso de azatioprina durante o tratamento de manutenção (Gráfico B.44); usar azatioprina por mais que 50% do tempo do tratamento de manutenção ou menos que 50% não representa diferenças significativas na forma em que a sobrevida se dá, apesar de representar um aumento na sobrevida em relação ao não uso (Gráfico B.45); uso de ciclosporina durante o tratamento de manutenção (Gráfico B.46); fenômeno parecido é observado quando se faz a segregação do tempo de uso de ciclosporina (Gráfico B.47); uso de micofenolato de mofetila durante o tratamento de manutenção (Gráfico B.48); e uso de rituximabe durante o tratamento de manutenção (Gráfico B.50).

As variáveis não comentadas acima não apresentam diferenças claras entre as curvas de sobrevivência estimadas, sugerindo inexistência de diferença entre as estimativas.

5.3.2 Desfecho Suspensão de prednisona

Em geral, a suspensão de prednisona tende a ocorrer mais rapidamente até o quinto ano de acompanhamento, porém, percebe-se que, em certos casos, este desfecho pode demorar muito para ocorrer (Gráfico B.54). São casos em que o paciente não reage bem à doença se houver suspensão, que é necessária devido aos efeitos colaterais em longo termo do uso contínuo de corticoides. Para a suspensão, a média restrita estimada é de 53,94 meses, erro padrão de 5,12 meses, e a mediana estimada de 29,37 meses.

Para o tipo de terapia de indução em que os pacientes são alocados, nota-se que pacientes na terapia 1 aparentam demorar mais para suspender o corticoide em relação às outras terapias. A terapia 3, apresenta uma leve diferença em relação à terapia 2, sendo a terapia 3 a que mostra melhores resultados (Gráfico B.55).

Para o tipo de miosite (Gráfico B.59), verifica-se que, apesar das curvas serem próximas, pode haver diferenças entre as miosites, sendo síndrome de antissintetase a que mostra menor taxa de suspensão e dermatomiosite a maior.

As seguintes características diminuem o tempo até o desmame do corticoide: ter estado acamado (Gráfico B.60); o hábito de fumo (Gráfico B.78); maior número de DMARDs utilizados no tratamento de indução (Gráfico B.90); uso de metotrexato durante o tratamento de indução (Gráfico B.91); uso de azatioprina durante o tratamento de indução (Gráfico B.92); o aumento na fração do tempo de duração do tratamento de manutenção com uso de azatioprina (Gráfico B.98).

Já as características que aparentam algum aumento no tempo até o desmame são: sexo feminino (Gráfico B.56); dados omissos em CPK (Gráfico B.61); presença de acometimento pulmonar grave (Gráfico B.63); presença de úlceras

cutâneas e/ou calcinose (Gráfico B.69); presença de mãos de mecânico (Gráfico B.71); uso de ciclosporina no tratamento de manutenção (Gráfico B.99); uso de micofenolato de mofetila durante o tratamento de manutenção (Gráfico B.101); uso de rituximabe durante o tratamento de manutenção (Gráfico B.103); uso de ciclofosfamida durante o tratamento de manutenção (Gráfico B.104); uso de metilprednisolona no tratamento de seguimento (Gráfico B.105); e uso de imunoglobulina intravenosa no tratamento de seguimento (Gráfico B.106).

O restante das características não citadas acima não indica diferenças na forma em que a suspensão ocorre quando diferentes níveis destas características são comparados.

5.3.3 Desfecho Resposta clínica completa

Para o tempo até a resposta clínica completa (Gráfico B.107), observa-se que, em geral, os pacientes demoram poucos meses para apresentar remissão. Ao final de três anos, a grande maioria deles apresenta este desfecho. A média restrita estimada é de 23,06 meses (erro padrão de 2,89 meses). Já a mediana estimada é de 12,98 meses.

Com relação às terapias (Gráfico B.108), o tempo até o desfecho parece ser maior para a terapia 1 em relação às outras duas, que apresentam tempos até a remissão aparentemente iguais.

Considerando as miosites (Gráfico B.112), não parece haver diferenças entre as curvas de sobrevivência estimadas.

A resposta clínica parece ocorrer antes para pacientes que estiveram acamados (Gráfico B.113); não apresentaram acometimento pulmonar ou apresentam acometimento pulmonar leve (Gráfico B.116); apresentam heliotropo (Gráfico B.119); apresentam dislipidemia (Gráfico B.130); e fizeram maior uso de azatioprina durante o tratamento de manutenção (Gráfico B.151).

Já as características que aparentam aumentar o tempo até a remissão são indivíduos que não fizeram exame de contagem de CPK (Gráfico B.114); e quando não se aplica azatioprina no tratamento de indução (Gráfico B.145).

Não se observam sugestões de diferenças entre os níveis das características não mencionadas no texto acima. Desta forma, o que não foi mencionado, pode ser considerado igual quanto ao tempo até a resposta clínica completa.

5.3.4 Desfecho Exacerbação

Considerando o tempo até a exacerbação (Gráfico B.160), percebe-se grande quantidade de censuras, podendo ser resultante do fato da exacerbação ocorrer somente após a resposta clínica, desta forma, limitando o tempo de acompanhamento para estes pacientes. Estima-se a média restrita para a exacerbação em 64,78 meses (erro padrão igual a 9,08 meses). A mediana estimada é de 45,54 meses.

Nenhuma das terapias (Gráfico B.161) aparenta diferenças na forma como ocorre a exacerbação da doença. A mesma conclusão é tomada para as miopatias (Gráfico B.168).

Características que tendem a tornar pacientes mais suscetíveis à exacerbação: mãos de mecânico (Gráfico B.177); uso de metotrexato durante o tratamento de manutenção (Gráfico B.201 e Gráfico B.202); uso de ciclosporina no tratamento de manutenção (Gráfico B.205 e Gráfico 206); uso de micofenolato de mofetila no tratamento de manutenção (Gráfico B.207); uso de rituximabe no tratamento de manutenção (Gráfico B.209); uso de pulsoterapia com metilprednisolona durante o tratamento de manutenção (Gráfico B.211); uso de imunoglobulina intravenosa no tratamento de manutenção (Gráfico B.212).

Enquanto as características que aparentam reduzir a suscetibilidade à exacerbação são: azatioprina no tratamento de indução (Gráfico B.198); maiores proporções no uso de micofenolato de mofetila no tratamento de manutenção (Gráfico B.208); mas destaca-se que os dois últimos podem não ser diferentes devido ao baixo número de casos alocados.

Em relação às características não mencionadas, não se detecta diferença clara na forma em que a exacerbação ocorre para os diferentes níveis de tais características. Assim sendo, a sugestão é de que elas são iguais.

5.3.5 Desfecho Infecção

Observando o gráfico com as estimativas de Kaplan-Meier para infecção (Gráfico B.213), percebe-se que o primeiro ano de tratamento é o período de maior ocorrência para este desfecho. Censuras, geralmente, ocorrem após um ano, podendo indicar a existência de associação entre óbito e infecção. Observa-se média restrita estimada de 125,17 meses (erro padrão de 8,85 meses). A mediana estimada é de 174,62 meses.

Considerando infecção por terapia (Gráfico B.214), nota-se que a terapia 3 possui a maior taxa de infecções, a terapia 2 possui a menor taxa de ocorrências

enquanto a terapia 1 fica em posição intermediária. Pode-se explicar este fenômeno pelo modo como foram alocadas as pessoas a cada terapia, ou pelo efeito imunossupressor dos corticoides associados ao tratamento. Enquanto para as miosites (Gráfico B.218), não se detectam diferenças significativas na taxa de ocorrência de infecções graves.

As características que aparentam diminuir o tempo até a primeira infecção grave são: sexo masculino (Gráfico B.215); ter sido acamado em algum momento (Gráfico B.219); ter apresentado disfagia grave (Gráfico B.221); ter apresentado úlceras cutâneas e/ou calcinose (Gráfico B.228); possuir doenças cardiovasculares (Gráfico B.235); não ter testado para anticorpos anti-MDA5, anti-MI2, anti-KU, anti-Pm/Scl, anti-SRP e PL7-PL12-EJ (Gráficos B.239 a B.243 e B.245).

Por outro lado, parecem retardar a ocorrência da infecção: presença de fenômeno de Raynaud (Gráfico B.231); usar metotrexato durante o tratamento de manutenção (Gráfico B.254); o uso de azatioprina no tratamento de manutenção (Gráfico B.256); e o uso de Rituximabe no tratamento de manutenção (Gráfico B.262).

Percebe-se que para o sexo masculino, a presença de disfagia e o não uso de Rituximabe no tratamento de manutenção, existe uma parcela grande de pacientes com infecção no primeiro mês de tratamento.

Para o desfecho infecção, as características não citadas acima não sugerem diferenças na forma em que este desfecho ocorre, quando comparados os seus níveis entre si.

6. Considerações sobre o projeto após a análise descritiva

Para as análises subsequentes não é de interesse do pesquisador avaliar as seguintes informações: heliotropo, Gottron, fraqueza, mãos de mecânico, Raynaud, tabagismo, Anti-MDA5, Anti-MI2, Anti-KU, Anti-Pm/Scl, Anti-SRP, PL7-PL12-EJ, Prednisona no tratamento de indução, dislipidemia, metotrexato no tratamento de indução, azatioprina no tratamento de indução, metotrexato no tratamento de manutenção, azatioprina no tratamento de manutenção, ciclosporina no tratamento de manutenção, micofenolato de mofetila no tratamento de manutenção. Também foram retiradas das análises as características de tratamento de manutenção para os seguintes desfechos: suspensão de prednisona, resposta clínica completa, infecção e exacerbação. Para o desfecho óbito, a única variável de tratamento de manutenção que foi elegível para a análise é o uso de rituximabe, pois as datas da aplicação desse tratamento foram registradas adequadamente.

7. Análise inferencial

Nesta seção apresenta-se um breve resumo da metodologia utilizada para a análise dos desfechos e um maior foco nos resultados oriundos destas análises.

A modelagem se deu pelo modelo de riscos proporcionais de Cox (Colosimo e Giolo, 2006), para cada desfecho separadamente. Segue um pequeno roteiro da estratégia empregada para as análises de cada desfecho.

- I. Mediante os testes Log-rank e de Gehan-Wilcoxon (Colosimo e Giolo, 2006), foram avaliados os efeitos individuais de cada uma das variáveis de interesse.
- II. Foram escolhidas para compor o modelo inicial as variáveis cujos efeitos retornaram valor-p menor que 0,20 em ao menos um dos testes. A pedido do pesquisador, sempre foram mantidas no modelo as características: sexo, cor, idade, número de DMARDs no tratamento de indução e as terapias, independentemente de serem estatisticamente significativas.
- III. Uma vez determinadas as características presentes no modelo do item II, estimaram-se os efeitos e foram removidas as variáveis cujos efeitos apresentaram nível de significância maior que 0,05 para o teste de Wald (Colosimo e Giolo, 2006). A cada variável retirada o modelo era reajustado e o processo de retirada foi repetido até o momento em que todas as variáveis restantes se mostraram estatisticamente significativas (valor p menor que 0,05), caracterizando um modelo reduzido.
- IV. Após obter o modelo em (III), foram testados os efeitos das variáveis não consideradas no modelo inicial, através do teste de Wald. Caso os efeitos fossem estatisticamente significativos, mantinham-se as variáveis no modelo. Este processo foi repetido para todas as variáveis, resultando em um modelo intermediário.
- V. Para os fatores com mais de dois níveis, quando pertinente e com a ajuda do pesquisador, foram agrupados os níveis após efeitos se mostrarem estatisticamente iguais, segundo o teste de Wald. Esta é a última etapa da modelagem, caracterizando o modelo final.
- VI. Obtido o modelo final, verificou-se a suposição das taxas de falha proporcionais do modelo de Cox, por intermédio dos gráficos de resíduos de Schoenfeld (Colosimo e Giolo, 2006), teste qui-quadrado dos resíduos de Schoenfeld e análise dos gráficos das curvas de sobrevivência estimadas. As conclusões sobre a adequabilidade do modelo, podem ser encontradas no Apêndice C.
- VII. Dado o bom ajuste do modelo, foi feita a interpretação das estimativas dos efeitos considerando taxas relativas de ocorrência dos desfechos.

No caso do desfecho óbito, devido à particularidade de ser o único desfecho em que se mantiveram tratamentos de manutenção, foi ajustado o modelo de Cox com covariáveis dependentes do tempo (Colosimo e Giolo, 2006), em razão do tratamento de manutenção ser aplicado ao longo do acompanhamento.

Para o desfecho suspensão de prednisona, sexo foi usado como variável estratificadora - modelo estratificado de riscos proporcionais de Cox (Colosimo e Giolo, 2006) - pois os resíduos de Schoenfeld indicavam que foi violada a suposição de proporcionalidade nas taxas de falha para essa variável.

7.1 Análise dos desfechos

A seguir, encontram-se as análises para cada um dos desfechos, observações sobre a modelagem e conclusões obtidas a partir do modelo final.

7.1.1 Desfecho óbito

Além de sexo, cor, idade, número de DMARDs e terapia, foram escolhidas para o modelo inicial: CPK, acamado, tempo até o diagnóstico, acometimento pulmonar, vasculite, artrite, diabetes, doenças cardiovasculares, diagnóstico de câncer e rituximabe no tratamento de manutenção, conforme apresentados na Tabela 1.

Tabela 1 - Valores-p para os testes Log-rank e de Gehan-Wilcoxon para os efeitos individuais das covariáveis referentes ao desfecho Óbito

Fatores	Teste Log-rank	Teste de Gehan-Wilcoxon
Miosite	0,836	0,822
CPK	0,095	0,072
Acamado	0,175	0,197
Tempo até o diagnóstico	0,090	0,108
Disfagia	0,404	0,422
Acometimento pulmonar	0,205	0,178
Vasculite	0,003	0,005
Acometimento cutâneo extenso	0,970	0,983

Tabela 1 (continuação) - Valores-p para os testes Log-rank e de Gehan-Wilcoxon para os efeitos individuais das covariáveis referentes ao desfecho Óbito

Fatores	Teste Log-rank	Teste de Gehan-Wilcoxon
Úlceras e/ou calcinose	0,479	0,470

Artrite	0,188	0,199
Hipertensão	0,582	0,638
Diabetes	0,153	0,194
Diagnóstico de câncer	0,047	0,071
Anti-JO1	0,759	0,754
Anti-RO52	0,875	0,903
Rituximabe no tratamento de manutenção	0,005	0,004

Seguindo a metodologia especificada no item III, a primeira variável retirada do modelo foi acamado (valor-p = 0,66); em seguida, diagnóstico de câncer (valor-p = 0,62); acometimento pulmonar (valor-p = 0,46); tempo até o diagnóstico (valor-p = 0,20); e rituximabe no tratamento de manutenção (valor-p = 0,14).

Considerando as características não avaliadas no modelo inicial, os efeitos não se mostraram significativos para a entrada no modelo intermediário.

Por fim, foram agrupados os níveis até 1000 (UI/L) e acima de 1000 (UI/L), para a variável CPK (valor-p = 0,26); e os níveis uma e duas drogas, de DMARDs (valor-p 0,26). O modelo final é caracterizado na Tabela 2.

Tabela 2 - Modelo final para o desfecho Óbito

Fatores	Referência	Taxa Relativa	IC(0,95)	Valor-p
Terapia 1	Terapia 2	1,87	[0,45 ; 7,76]	0,39
Terapia 3	Terapia 2	1,92	[0,43 ; 8,49]	0,39
Sexo: Masculino	Sexo: Feminino	1,20	[0,44 ; 3,28]	0,73
Idade: De 31 a 60	Idade: De 18 a 30	1,17	[0,34 ; 4,06]	0,81
Idade: Maior que 60	Idade: De 18 a 30	1,85	[0,33 ; 10,30]	0,48
Cor: Não branca	Cor: Branca	1,23	[0,48 ; 3,14]	0,66
DMARDs: Zero droga	DMARDs: Ao menos uma droga	11,63	[3,59 ; 37,65]	< 0,01

Tabela 2 (continuação) - Modelo final para o desfecho Óbito

Fatores	Referência	Taxa Relativa	IC(0,95)	Valor-p
----------------	-------------------	----------------------	-----------------	----------------

CPK: Dado omissso	CPK: Observado	0,26	[0,07 ; 0,93]	0,04
Vasculite: Presente	Vasculite: Ausente	7,70	[2,42 ; 24,48]	< 0,01
Diabetes: Presente	Diabetes: Ausente	2,76	[1,01 ; 7,50]	0,05
Doenças cardiovasculares: Presente	Doenças cardiovasculares: Ausente	4,07	[1,36 ; 12,18]	0,01

7.1.1.1 Observações

Não foram utilizados outros tratamentos de manutenção na análise deste desfecho, pois não havia informações de todas as datas de início de aplicação dos tratamentos, exceto rituximabe.

Considerando o modelo final, percebe-se que existe efeito da ausência de informação de CPK, destacando-se que, curiosamente, o tempo até o óbito é maior para os pacientes com MAS graves que não apresentaram tal informação.

7.1.1.2 Interpretações

Segue a interpretação dos efeitos significativos no modelo final:

- A taxa em que o óbito acontece para pacientes acometidos por MAS em estado grave que utilizaram zero DMARD é aproximadamente 11,63 vezes a taxa para pacientes que usaram ao menos uma DMARD. É relevante destacar que apenas 17 pacientes pertencem ao grupo em que foi aplicada zero DMARD, justificando a alta taxa relativa e a amplitude do intervalo de confiança;
- A taxa em que o óbito acontece para pacientes acometidos por MAS em estado grave com vasculite é aproximadamente 7,70 vezes a taxa para sem vasculite. Novamente, a alta taxa relativa e a amplitude do intervalo de confiança se justificam por ter apenas 13 pacientes no grupo com a presença de vasculite;
- A taxa em que o óbito acontece para pacientes acometidos por MAS em estado grave e diabéticos é aproximadamente 2,76 vezes a taxa para pacientes livres de diabetes;
- A taxa em que o óbito acontece para pacientes acometidos por MAS em estado grave que são cardíacos é aproximadamente 4,07 vezes a taxa para pacientes não são cardíacos. Mais uma vez, ressalta-se que a quantidade de pacientes no grupo dos cardíacos é baixa (n = 17).

Todas as interpretações anteriores foram feitas assumindo pacientes com as mesmas características, exceto aquela correspondente à variável analisada.

7.1.2 Desfecho Suspensão de Prednisona

Com base nos valores-p apresentados na Tabela 3, o modelo inicial considerou: miosite, CPK, acamado, acometimento pulmonar, úlceras e/ou calcinose, hipertensão, diabetes e diagnóstico de câncer. Como já mencionado, foram incluídos no modelo inicial: sexo, cor, idade, número de DMARDs e terapia no tratamento de indução.

Tabela 3 - Valores-p para os testes Log-rank e de Gehan-Wilcoxon para os efeitos individuais das covariáveis referentes ao desfecho suspensão de prednisona

Fatores	Teste Log-rank	Teste de Gehan-Wilcoxon
Miosite	0,091	0,324
CPK	0,001	0,003
Acamado	0,062	0,030
Tempo até o diagnóstico	0,761	0,799
Disfagia	0,475	0,544
Acometimento pulmonar	0,207	0,264
Vasculite	0,886	0,670
Acometimento cutâneo extenso	0,922	0,980
Úlceras e/ou calcinose	0,026	0,021
Artrite	0,354	0,943
Hipertensão	0,146	0,393
Diabetes	0,139	0,307
Doenças cardiovasculares	0,955	0,733

Tabela 3 (continuação) - Valores-p para os testes Log-rank e de Gehan-Wilcoxon para os efeitos individuais das covariáveis referentes ao desfecho suspensão de prednisona

Fatores	Teste Log-rank	Teste de Gehan-Wilcoxon
Diagnóstico de câncer	0,167	0,116
Anti-JO1	0,436	0,865
Anti-RO52	0,809	0,437

Acometimento pulmonar foi incluída no modelo inicial por apresentar valor-p limítrofe no teste Log-rank.

O processo iterativo de retirada das variáveis cujos efeitos não foram estatisticamente significativas para o desfecho suspensão de prednisona levou à eliminação das informações sobre hipertensão (valor-p = 0,82), acamado (valor-p = 0,67), acometimento pulmonar (valor-p = 0,25), diabetes (valor-p = 0,11) e miosite (valor-p = 0,46).

Verificando as variáveis que não foram contempladas no modelo inicial foi observado efeito significativo para artrite (valor-p = 0,03), com a presença das outras variáveis no modelo intermediário.

Foram testados e combinados os níveis: Terapia 2 e Terapia 3, de Terapia (valor-p = 0,42); e os níveis até 1000 (UI/L) e acima de 1000 (UI/L), de CPK (valor-p = 0,25).

O modelo final foi caracterizado pelas variáveis: terapia, idade, cor, sexo, DMARDs, CPK, úlceras e/ou calcinose, diagnóstico de câncer e artrite. A Tabela 4 apresenta de maneira sucinta os resultados obtidos.

Tabela 4 - Modelo final do desfecho Suspensão de prednisona

Fatores	Referência	Taxa relativa	IC(0,95)	Valor-p
Terapia 1	Terapia 2 ou 3	0,36	[0,21 ; 0,63]	< 0,01
Idade: De 18 a 30	Idade: De 31 a 60	1,23	[0,71 ; 2,15]	0,46
Idade: Maior que 60	Idade: De 31 a 60	1,49	[0,78 ; 2,84]	0,22
Cor: Não branca	Cor: Branca	0,68	[0,42 ; 1,10]	0,12
DMARDs: Zero Droga	DMARDs: Uma Droga	2,88	[0,84 ; 9,90]	0,09
DMARDs: Duas Drogas	DMARDs: Uma Droga	2,04	[1,26 ; 3,31]	< 0,01
CPK: Dado omisso	CPK: Observado	0,23	[0,08 ; 0,64]	< 0,01
Úlceras e/ou calcinose: Presente	Úlceras e/ou calcinose: Ausente	0,53	[0,28 ; 1,01]	0,05
Diagnóstico de câncer: Presente	Diagnóstico de câncer: Ausente	4,91	[1,51 ; 16,00]	< 0,01
Artrite: Presente	Artrite: Ausente	1,97	[1,19 ; 3,27]	< 0,01

7.1.2.1 Observações

Uma particularidade deste modelo é que úlceras e/ou calcinose, após o agrupamento dos níveis de certos fatores, ficou marginalmente significativa (valor-p = 0,052). Também é marginalmente significativa o efeito de zero DMARD em relação a uma DMARD, enquanto o que chama atenção é a amplitude do intervalo de confiança.

O efeito de CPK, quando esta informação foi omitida, mostrou-se significativo, apresentando menor taxa de suspensão de prednisona em relação à presença da informação. Estudos posteriores são recomendados para melhor compreensão desse fato.

7.1.2.2 Interpretações

As conclusões observadas para o desfecho suspensão de prednisona são:

- A taxa em que a suspensão de prednisona acontece para pacientes acometidos por MAS em estado grave alocados na terapia 1 é aproximadamente 0,36 vezes a taxa pacientes alocados nas terapias 2 ou 3;
- A taxa em que a suspensão ocorre para pacientes acometidos por MAS em estado grave que fizeram o uso de duas DMARDs é aproximadamente 2,04 vezes a taxa em que a suspensão ocorre para pacientes que fizeram o uso de uma droga;
- A taxa em que a suspensão ocorre para pacientes acometidos por MAS em estado grave diagnosticados com câncer é aproximadamente 4,91 vezes a taxa para os pacientes que não foram diagnosticados com câncer. Destaca-se que o diagnóstico de câncer é um evento presente apenas para seis pacientes.
- A taxa em que a suspensão ocorre para pacientes acometidos por MAS em estado grave com artrite é aproximadamente 1,97 vezes a taxa para os pacientes que não possuem artrite.

As interpretações acima supõem que foram comparados pacientes cujas características são as mesmas, com exceção da característica comparada.

7.1.3 Desfecho Resposta clínica completa

Os fatores cujos efeitos individuais se mostraram significativos para a composição do modelo inicial, conforme a Tabela 5, foram: CPK, acamado, acometimento pulmonar, vasculite, úlceras e/ou calcinose e diabetes. Também foram incluídos: sexo, cor, idade, número de DMARDs e terapia de indução.

Tabela 5 - Valores-p para os testes Log-rank e de Gehan-Wilcoxon para os efeitos individuais das covariáveis referentes ao desfecho resposta clínica completa

Fatores	Teste Log-rank	Teste de Gehan-Wilcoxon
Miosite	0,491	0,282
CPK	< 0,001	< 0,001
Acamado	0,006	0,017
Tempo até o diagnóstico	0,312	0,361

Tabela 5 (continuação) - Valores-p para os testes Log-rank e de Gehan-Wilcoxon para os efeitos individuais das covariáveis referentes ao desfecho resposta clínica completa

Fatores	Teste Log-rank	Teste de Gehan-Wilcoxon
Disfagia	0,444	0,710
Acometimento pulmonar	0,163	0,121
Vasculite	0,192	0,771
Acometimento cutâneo extenso	0,498	0,911
Úlceras e/ou calcinose	0,139	0,073
Artrite	0,437	0,385
Hipertensão	0,498	0,518
Diabetes	0,190	0,312
Doenças cardiovasculares	0,486	0,474
Diagnóstico de câncer	0,769	0,815
Anti-JO-1	0,888	0,573
Anti-RO52	0,895	0,952

O processo de simplificação do modelo, descrito no item III, resultou na retirada de: úlceras e/ou calcinose (valor-p = 0,75); vasculite (valor-p = 0,68); acometimento pulmonar (valor-p = 0,78); diabetes (valor-p = 0,25); e acamado (valor-p = 0,15).

Subsequente às retiradas, seguindo o procedimento do item IV, foi feita a verificação do efeito de cada uma das variáveis que não haviam sido contempladas no modelo inicial. Foi incluída no modelo intermediário: miosite, quando os níveis Polimiosite e Síndrome de antissintetase foram agrupados (valor-p = 0.03) e o tempo até o diagnóstico (valor-p = 0.03).

Enfim, foram combinados os níveis zero e uma, da variável número de DMARDs no tratamento de indução (valor-p = 0,57); os níveis 2 e 3, de Terapia (valor-p = 0,47); os níveis CPK até 1000 (UI/L) e CPK acima de 1000 (UI/L), de CPK (valor-p = 0,14).

O modelo final para o desfecho resposta clínica completa incluiu: terapia, sexo, cor, idade, DMARDs, CPK, miosite e tempo até o diagnóstico. A Tabela 6 apresenta os resultados para esse modelo em termos das taxas relativas.

Tabela 6 - Modelo final para o desfecho Resposta clínica completa

Fatores	Referência	Taxa Relativa	IC(0,95)	valor-p
Terapia 1	Terapia 2 ou 3	0,61	[0,39 ; 0,96]	0,03
Sexo: Masculino	Sexo: Feminino	0,82	[0,50 ; 1,35]	0,44
Idade: de 18 a 30	Idade: Acima de 61	1,33	[0,68 ; 2,59]	0,40
Idade: de 31 a 60	Idade: Acima de 61	1,32	[0,74 ; 2,36]	0,35
Cor: Não branca	Cor: Branca	0,64	[0,41 ; 0,99]	0,04
DMARDs: duas drogas	DMARDs: zero ou uma droga	0,55	[0,35 ; 0,87]	0,01
CPK: Dado omisso	CPK: Com informação	0,15	[0,07 ; 0,32]	< 0,01
Miosite: Dermatomiosite	Miosite: PM ou SAS	1,67	[1,08 ; 2,59]	0,02
Tempo até o diagnóstico: Até um mês	Tempo até o diagnóstico: Entre dois e seis meses	1,71	[1,02 ; 2,89]	0,04
Tempo até o diagnóstico: Acima de sete meses	Tempo até o diagnóstico: Entre dois e seis meses	1,84	[1,08 ; 3,13]	0,02

7.1.3.1 Observações

Mais uma vez, para CPK com dados omissos, foi observada diferença no tempo até a ocorrência do desfecho. Recomenda-se futura investigação para este fato por parte dos pesquisadores.

7.1.3.2 Interpretações

As interpretações das taxas relativas para os fatores no modelo final são:

- A taxa em que a resposta clínica completa acontece para pacientes acometidos por MAS em estado grave que foram submetidos à terapia 1 é aproximadamente 0,61 vezes a taxa para pacientes submetidos às terapias 2 ou 3.

- A taxa em que a resposta clínica completa acontece para pacientes acometidos com MAS em estado grave e não brancos é aproximadamente 0,64 vezes a taxa para pacientes brancos.
- A taxa em que a resposta clínica completa acontece para pacientes acometidos por MAS em estado grave aos quais foram aplicadas duas DMARDs é aproximadamente 0,55 vezes a taxa para pacientes em que foi aplicada uma ou nenhuma droga.
- A taxa em que a resposta clínica completa acontece para pacientes acometidos por MAS em estado grave diagnosticados com Dermatomiosite é aproximadamente 1,67 vezes a taxa para pacientes diagnosticados com Síndrome de antissintetase ou Polimiosite.
- A taxa em que a resposta clínica completa acontece para pacientes acometidos por MAS em estado cujo o tempo até o diagnóstico foi de até um mês após o surgimento dos sintomas é aproximadamente 1,71 vezes a taxa para paciente cujo diagnóstico foi entre dois e seis meses após o início dos sintomas.
- A taxa em que a resposta clínica completa acontece para pacientes acometidos por MAS cujo o tempo até o diagnóstico foi maior que sete meses após o surgimento dos sintomas é aproximadamente 1,84 vezes a taxa para paciente cujo diagnóstico foi entre dois e seis meses após o início dos sintomas.

Para que se possa comparar os pacientes em termos da taxa relativa, é feita a suposição de que todas características desses são iguais e que somente a característica interpretada é diferente.

7.1.4 Desfecho Exacerbação

Os fatores selecionados para o modelo inicial, conforme apresentado na Tabela 7, são: CPK, vasculite e anti-Jo-1. Também foram incluídos: sexo, cor, idade, número de DMARDs e terapia.

Tabela 7 - Valores-p para os testes Log-rank e de Gehan-Wilcoxon para os efeitos individuais das covariáveis referentes ao desfecho Exacerbação

Fatores	Teste Log-rank	Teste de Gehan-Wilcoxon
Miosite	0,765	0,655
CPK	0,209	0,308
Acamado	0,669	0,634
Tempo até o diagnóstico	0,492	0,449
Disfagia	0,787	0,933
Acometimento pulmonar	0,587	0,546
Vasculite	0,151	0,140
Acometimento cutâneo extenso	0,355	0,415
Úlceras e/ou calcinose	0,417	0,348
Artrite	0,222	0,270
Hipertensão	0,734	0,822
Diabetes	0,762	0,628
Doenças cardiovasculares	0,489	0,397
Diagnóstico de câncer	0,325	0,260
Anti-JO1	0,166	0,133
Anti-RO52	0,713	0,686

O fator CPK foi incluído no modelo inicial para análises posteriores devido a apresentar valor-p limítrofe no teste Log-rank.

A partir do modelo inicial, a verificação dos efeitos das variáveis incluídas resultou na retirada de: CPK (valor-p = 0,18); vasculite (valor-p = 0,38); e anti-Jo-1 (valor-p = 0,53).

Análises subsequentes mostraram que nenhuma variável poderia ser incluída no modelo (item IV) e que a redução do mesmo também não foi possível (item V).

Tabela 8 - Modelo final para o desfecho Exacerbação

Fatores	Referência	Taxa Relativa	IC(0,95)	Valor-p
Terapia 1	Terapia 2	1,09	[0,50 ; 2,39]	0,83
Terapia 3	Terapia 2	1,12	[0,51 ; 2,43]	0,78
Sexo: Masculino	Sexo: Feminino	0,63	[0,26 ; 1,51]	0,30
Idade: De 31 a 60	Idade: De 18 a 30	2,23	[0,94 ; 5,30]	0,07
Idade: Maior que 60	Idade: De 18 a 30	1,86	[0,64 ; 5,43]	0,26
Cor: Não branca	Cor: Branca	1,30	[0,67 ; 2,52]	0,45
DMARDs: Zero droga	DMARDs: Duas drogas	2,35	[0,75 ; 7,38]	0,14
DMARDs: Uma droga	DMARDs: Duas drogas	1,14	[0,59 ; 2,20]	0,71

7.1.4.1 Observações

O efeito entre os níveis idade de 18 a 30 anos e idade de 31 a 60 se mostram marginalmente significantes. As outras características não apresentaram efeitos estatisticamente significantes.

7.1.5 Desfecho Infecção

Os fatores que foram incluídos no modelo inicial, conforme verificado na Tabela 9, são: acamado, disfagia, acometimento pulmonar, úlceras e/ou calcinose e doenças cardiovasculares. Devido a pedido do pesquisador, também foram incluídos: sexo, cor, idade, número de DMARDs e terapia.

Tabela 9 - Valores-p para os testes Log-rank e de Gehan-Wilcoxon para os efeitos individuais das covariáveis referentes ao desfecho Infecção

Fatores	Teste Log-rank	Teste de Gehan-Wilcoxon
Miosite	0,626	0,490
CPK	0,328	0,322
Acamado	0,099	0,082
Tempo até o diagnóstico	0,591	0,581
Disfagia	< 0,001	< 0,001
Acometimento pulmonar	0,005	0,003
Vasculite	0,257	0,348
Acometimento cutâneo extenso	0,862	0,897
Úlceras e/ou calcinose	0,002	0,004
Artrite	0,278	0,401
Hipertensão	0,773	0,937
Diabetes	0,351	0,488
Doenças cardiovasculares	< 0,001	< 0,001
Diagnóstico de câncer	0,813	0,711
Anti-JO1	0,887	0,954
Anti-RO52	0,378	0,419

Todos fatores se mostraram significativos para a caracterização do desfecho. Os efeitos das variáveis não incluídas no modelo inicial não se mostraram estatisticamente significantes na presença de outras variáveis (item IV), portanto, não foram feitas inserções.

Conforme o item V, combinaram-se os níveis leve e grave, da variável acometimento pulmonar (valor-p = 0,92); e os níveis leve e grave, de disfagia (valor-p = 0,54). O modelo final incluiu: terapia, sexo, idade, cor, número de DMARDs no tratamento de indução, disfagia, doenças cardiovasculares, úlceras e/ou calcinose e acometimento pulmonar, conforme verificado na Tabela 10.

Tabela 10 - Modelo final para o desfecho Infecção

Fatores	Referência	Taxa Relativa	IC(0,95)	Valor-p
Terapia 1	Terapia 2	1,54	[0,57 ; 4,14]	0,39
Terapia 3	Terapia 2	1,95	[0,70 ; 5,40]	0,20
Sexo: Masculino	Sexo: Feminino	3,11	[1,55 ; 6,22]	< 0,01
Idade: De 18 a 30	Idade: De 31 a 60	1,31	[0,55 ; 3,11]	0,54
Idade: Maior que 60	Idade: De 31 a 60	2,18	[0,85 ; 5,58]	0,11
Cor: Não branca	Cor: Branca	1,10	[0,58 ; 2,11]	0,77
DMARDs: Zero Droga	DMARDs: Duas Drogas	1,88	[0,68 ; 5,18]	0,22
DMARDs: Uma Droga	DMARDs: Duas Drogas	1,15	[0,53 ; 2,46]	0,73
Disfagia: Presente	Disfagia: Ausente	7,60	[3,43 ; 16,86]	< 0,01
Doenças cardiovasculares: Presente	Doenças cardiovasculares: Ausente	2,66	[1,13 ; 6,24]	0,02
Úlceras e/ou calcinose: Presente	Úlceras e/ou calcinose: Ausente	4,42	[2,15 ; 9,08]	< 0,01
Acometimento pulmonar: Presente	Acometimento pulmonar: Ausente	4,53	[2,17 ; 9,48]	< 0,01
Acamado: Presente	Acamado: Ausente	2,96	[1,47 ; 5,96]	< 0,01

7.1.5.1 Observações

Para este desfecho o efeito de terapia não é estatisticamente significativo, enquanto o efeito de idade é marginalmente significativo.

7.1.5.2 Interpretações

As devidas interpretações dos parâmetros significativos para o desfecho infecção são:

- A taxa de infecção para pacientes acometidos por MAS em estado grave que apresentam disfagia é aproximadamente 7,60 vezes a taxa de infecção para os pacientes que não apresentam disfagia;
- A taxa de infecção para pacientes acometidos por MAS em estado grave do sexo masculino é aproximadamente 3,11 vezes a taxa para os pacientes do sexo feminino;
- A taxa de infecção para pacientes acometidos por MAS em estado grave e cardíacos é aproximadamente 2,66 vezes a taxa para pacientes sem a presença de doenças cardiovasculares. Lembrando que o tamanho da amostra que apresenta doenças cardiovasculares é baixo ($n = 16$);
- A taxa de infecção para pacientes acometidos por MAS em estado grave com a presença de úlceras cutâneas e/ou calcinose é aproximadamente 4,42 vezes a taxa de infecção para pacientes que não apresentam úlceras cutâneas e/ou calcinose;
- A taxa de infecção para pacientes acometidos por MAS em estado grave com presença de acometimento pulmonar é aproximadamente 4,53 vezes a taxa de infecção para pacientes cujos pulmões não foram acometidos;
- A taxa de infecção para pacientes acometidos por MAS em estado grave que estiveram acamados é aproximadamente 2,96 vezes a taxa para pacientes que não estiveram acamados.

A interpretação das taxas relativas supõe que os pacientes comparados são idênticos em relação a todas as características, exceto àquelas interpretadas.

8. Considerações finais

Diferenças entre as três terapias foram encontradas apenas para os desfechos suspensão de prednisona e resposta clínica completa, nos outros desfechos não houve diferenças estatisticamente significativas. Percebe-se que a taxa relativa para a ocorrência dos desfechos considerando a terapia 1 é maior que as taxas de ocorrência para as outras terapias, que são estatisticamente equivalentes. A taxa relativa para a terapia 1 é 64% menor que as taxas para as terapias 2 e 3 para a suspensão de prednisona e, para a resposta clínica completa, 39% menor que as taxas das terapias 2 e 3. Destaca-se, porém, que devido à forma em que a amostra foi alocada dentro das terapias, sendo pacientes mais graves alocados nas terapias 2 e 3, a interpretação dos resultados deve ser feita com cautela e estudos futuros são recomendados.

Considerando as variáveis demográficas, sexo é estatisticamente significativo em somente um desfecho: infecção. Para este desfecho, pacientes do

sexo masculino apresentam taxa de infecção maior que a taxa para pacientes do sexo feminino. A cor da pele do paciente é significativa no desfecho resposta clínica completa, sendo menor a taxa de ocorrência em pacientes não brancos. A característica idade foi mantida nos modelos, mas não contribuiu para a caracterização de nenhum deles.

O número de DMARDs no tratamento de indução é um caso mais interessante, pois percebe-se que, para o desfecho óbito, usar zero droga resulta em taxa de óbito consideravelmente maior que a taxa de óbito referente ao uso de ao menos uma droga. Para a suspensão, usar duas drogas resulta em uma taxa de suspensão maior comparativamente ao uso de uma droga. Já para a resposta clínica completa usar duas drogas resulta numa taxa menor que a taxa para pacientes que usaram até uma droga.

Doenças cardiovasculares quando se fazem presentes em pacientes com MAS em estado grave aumentam a taxa de óbito em relação a pacientes sem doenças cardiovasculares. Além de aumentar a taxa de óbito, a taxa de infecção para pacientes com MAS em estado grave e cardíacos é maior que a taxa de infecção para pacientes não cardíacos. Logo, nota-se que doenças cardiovasculares são fatores de risco tanto para a mortalidade quanto para infecções, indicando um pior prognóstico para pacientes que apresentam tais comorbidades.

Considerando pacientes com MAS graves que não apresentam informação sobre a contagem de creatina fosfoquinase, observa-se taxa de óbito menor que a taxa observada para pacientes que apresentavam contagem de CPK acima de 1000 (UI/L) ou para pacientes que apresentaram contagem de CPK menor ou igual a 1000 (UI/L). De forma geral, a falta de informações sobre a contagem de CPK levou a comportamentos distintos observados nos tempos de ocorrência de três desfechos (óbito, suspensão de corticoide e resposta clínica completa). A razão disso não é clara, sugerindo que existe algum efeito não medido (como condição socioeconômica ou até mesmo efeito do médico que fez o diagnóstico) que acabou sendo capitalizado por esta variável. Investigações futuras devem ser consideradas.

Pacientes com MAS em estado grave que foram diagnosticados com dermatomiosite possuem taxa maior em relação a pacientes que foram diagnosticados com síndrome antissintetase ou polimiosite, considerando o desfecho resposta clínica completa. Outra característica significativa para esse desfecho é o tempo até o diagnóstico após o surgimento dos sintomas, paciente diagnosticados cujo diagnóstico demorou até um mês, ou mais que sete meses, apresentam taxa de resposta clínica completa maior que pacientes diagnósticos entre dois a seis meses após o surgimento dos sintomas.

A presença de artrite aumenta a taxa de suspensão do corticoide em relação a pacientes sem artrite - o que é um tanto curioso -, e também foi observado que pacientes diagnosticados com câncer apresentam taxa maior para suspensão do corticoide que pacientes não diagnosticados com câncer.

Pacientes com MAS em estado grave que foram diagnosticados com dermatomiosite apresentam taxa maior em relação a pacientes que foram diagnosticados com síndrome antissintetase ou polimiosite, considerando o desfecho resposta clínica completa.

Pacientes que apresentaram disfagia retornam taxa de infecção maior que a taxa observada para pacientes que não apresentaram disfagia. A presença de acometimento pulmonar aumenta a taxa de infecção em relação a pacientes cujos pulmões não foram acometidos. Pacientes que tiveram úlceras e/ou calcinose apresentam aumento na taxa de infecção em relação a pacientes que não tiveram úlceras e/ou calcinose. Caso o paciente tenha sido acamado, observa-se um aumento na taxa de infecção em relação a pacientes não acamados.

Destaca-se que nenhuma variável foi significativa para a caracterização do desfecho exacerbação.

Apêndice A - Tabelas

Tabela A.1 - Distribuição de frequência dos pacientes segundo sexo

Sexo	Número de pacientes
Feminino	107 (76%)
Masculino	33 (24%)
Total	140 (100%)

Tabela A.2 - Distribuição de frequência dos pacientes segundo cor da pele

Cor	Número de pacientes
Branca	93 (66%)
Não Branca	47 (34%)
Total	140 (100%)

Tabela A.3 - Distribuição de frequência dos pacientes segundo faixas etárias

Idade	Número de pacientes
Entre 18 e 30 anos	34 (24%)
Entre 31 e 60	82 (59%)
Maior ou igual a 61 anos	24 (17%)
Total	140 (100%)

Tabela A.4 - Distribuição de frequência dos pacientes segundo tipo de miosite

Tipo de miosite	Número de pacientes
Dermatomiosite	83 (59%)
Síndrome de Antissintetase	30 (22%)
Polimiosite	27 (20%)
Total	140 (100%)

Tabela A.5 - Distribuição de frequência de pacientes segundo contagem de creatina fosfoquinase (CPK)

CPK	Número de pacientes
Menor ou igual a 1000	26 (19%)
Maior que 1000	92 (65%)
Dados Omissos	22 (16%)
Total	140 (100%)

Tabela A.6 - Distribuição de frequência de pacientes segundo tempo até o diagnóstico de MAS após o surgimento dos sintomas

Tempo até o diagnóstico	Número de pacientes
Até um mês	30 (21%)
De dois a seis meses	78 (56%)
Ao menos sete meses	32 (23%)
Total	140 (100%)

Tabela A.7 - Distribuição de frequência dos pacientes segundo variáveis clínicas

Variável	Ausente	Presente
Acamado	59 (42%)	81 (58%)
Vasculite	127 (91%)	13 (9%)
Acometimento cutâneo extenso	122 (87%)	18 (13%)
Heliotropo	59 (42%)	81 (58%)
Gotttron	50 (36%)	90 (64%)
Fraqueza	26 (19%)	114 (81%)
Úlceras e/ou calcinose	113 (81%)	27 (19%)
Artrite	70 (50%)	70 (50%)
Mãos de mecânico	109 (78%)	31 (22%)
Raynaud	71 (51%)	69 (49%)
Hipotireoidismo	126 (90%)	14 (10%)
Hipertensão	74 (53%)	66 (47%)
Tabagismo	118 (84%)	22 (16%)
Diabetes	111 (79%)	29 (21%)
Doenças cardiovasculares	124 (88%)	16 (12%)
Dislipidemia	107 (76%)	33 (24%)
Diagnóstico de câncer	134 (97%)	6 (3%)

Tabela A.8 - Distribuição de frequência dos pacientes segundo variáveis clínicas com três níveis

	Ausente	Leve	Grave
Disfagia	104 (67%)	19 (12%)	33 (21%)
Acometimento pulmonar	90 (58%)	24 (15%)	42 (27%)

Tabela A.9 - Distribuição de frequência dos pacientes segundo variáveis laboratoriais

Anticorpos	Ausente	Presente	Dados Omissos
Anti-MDA5	74 (53%)	22 (16%)	44 (31%)
Anti-MI2	86 (61%)	14 (10%)	40 (29%)
Anti-KU	92 (66%)	8 (6%)	40 (28%)
Anti-Pm/Scl	93 (66%)	7 (5%)	40 (29%)
Anti-SRP	98 (70%)	3 (2%)	39 (28%)
Anti-JO-1	105 (75%)	32 (23%)	3 (2%)
PL7-PL12-EJ	91 (65%)	9 (6%)	40 (29%)
Anti-Ro52	87 (62%)	42 (30%)	11 (8%)

Tabela A.10 - Distribuição de frequência dos pacientes segundo desfechos

Desfecho	Não observado	Observado	Dados Omissos
Óbito	113 (81%)	27 (19%)	0 (0%)
Suspensão	47 (33%)	93 (66%)	0 (0%)
Resposta clínica	30 (21%)	102 (73%)	8 (6%)
Exacerbação	55 (39%)	47 (34%)	38 (27%)
Infecção	90 (65%)	48 (34%)	2 (1%)

Tabela A.11 - Distribuição de frequência dos pacientes segundo variáveis de tratamento, no tratamento de indução

Indução	Não aplicado	Aplicado	Dados Omissos
Prednisona	13 (9%)	126 (90%)	1 (1%)
Metotrexato	66 (47%)	74 (53%)	0 (0%)
Azatioprina	44 (31%)	96 (69%)	0 (0%)
Ciclosporina ou micofenolato de mofetila	120 (86%)	20 (14%)	0 (0%)
Ciclofosfamida	120 (86%)	20 (14%)	0 (0%)

Tabela A.12 - Distribuição de frequência dos pacientes segundo variáveis de tratamento, no tratamento de manutenção

Manutenção	Não aplicado	Aplicado
Metotrexato	42 (30%)	98 (70%)
Azatioprina	21 (15%)	119 (85%)
Ciclosporina	100 (71%)	40 (29%)
Micofenolato de mofetila	100 (71%)	40 (29%)
Rituximabe	94 (61%)	46 (39%)
Ciclofosfamida	109 (78%)	31 (22%)
Metilprednisolona	108 (77%)	32 (23%)
Imunoglobulina	109 (78%)	31 (22%)

Tabela A.13 - Distribuição de frequência dos pacientes quanto ao número de drogas modificadoras do curso da doença durante o tratamento de indução

Número de DMARDs no tratamento de indução	Número de pacientes
Zero	17 (12%)
Uma	59 (42%)
Duas	64 (46%)
Total	140 (100%)

Tabela A.14 - Distribuição amostral das variáveis de tratamento categorizadas por porcentagem do tratamento de seguimento com o uso destes agentes

Variável	Não aplicado	Menor que 50%	Maior que 50%
MTX%	42 (30%)	50 (36%)	48 (34%)
AZA%	21 (15%)	56 (40%)	63 (45%)
CCP%	100 (71%)	33 (24%)	7 (5%)
MMF%	100 (71%)	30 (21%)	10 (7%)

Tabela A.15 - Medidas resumo de variáveis quantitativas

	Mínimo	1º Quartil	Média	Mediana	3º Quartil	Máximo
Idade (anos)	18,00	31,00	43,35	41,00	56,25	83,00
CPK (UI/L)	39	1038	6481	3699	8896	63449
Tempo até o diagnóstico (meses)	0,0	2,0	5,4	4,0	6,0	35,0
MTX%	0,0	0,0	36,2	27,0	65,5	100,0
AZA%	0,0	13,8	46,5	42,7	79,2	100,0
CCP%	0,0	0,0	8,1	0,0	4,5	84,3
MMF%	0,0	0,0	8,5	0,0	5,5	77,4

Tabela A.16 - Distribuição de frequência dos pacientes por terapia

Terapia	Número de pacientes
Terapia 1	55 (39%)
Terapia 2	31 (22%)
Terapia 3	54 (39%)

Tabela A.17 - Distribuição de frequência dos pacientes segundo sexo e terapia

Terapia	Sexo	
	Feminino	Masculino
Terapia 1	44 (80%)	11 (20%)
Terapia 2	24 (77%)	7 (23%)
Terapia 3	39 (72%)	15 (28%)

Tabela A.18 - Distribuição de frequência dos pacientes segundo cor e terapia

Terapia	Cor	
	Branca	Não Branca
Terapia 1	37 (67%)	18 (33%)
Terapia 2	21 (68%)	10 (32%)
Terapia 3	35 (65%)	19 (35%)

Tabela A.19 - Distribuição de frequência dos pacientes segundo idade e terapia

Terapia	Idade		
	De 18 a 30 anos	De 31 a 60 anos	Maior ou igual a 61 anos
Terapia 1	11 (20%)	31 (56%)	13 (24%)
Terapia 2	8 (26%)	18 (58%)	5 (16%)
Terapia 3	15 (28%)	33 (61%)	6 (11%)

Tabela A.20 - Distribuição de frequência dos pacientes segundo miosite e terapia

Terapia	Miosite		
	Dermatomiosite	Síndrome de antissintetase	Polimiosite
Terapia 1	31 (56%)	16 (29%)	8 (15%)
Terapia 2	17 (55%)	5 (16%)	9 (29%)
Terapia 3	35 (65%)	9 (17%)	10 (18%)

Tabela A.21 - Distribuição de frequência de pacientes segundo a contagem de CPK e terapia

Terapia	CPK (UI/L)		
	Menor ou igual a 1000	Maior que 1000	Dados Omissos
Terapia 1	16 (29%)	25 (46%)	14 (25%)
Terapia 2	3 (10%)	23 (74%)	5 (16%)
Terapia 3	7 (13%)	44 (81%)	3 (6%)

Tabela A.22 - Distribuição de frequência de pacientes segundo o tempo até o diagnóstico a partir do surgimento dos sintomas e terapia

Terapia	Tempo até o diagnóstico		
	Até um mês	De dois a seis meses	Ao menos sete meses
Terapia 1	8 (14%)	34 (62%)	13 (24%)
Terapia 2	7 (22%)	16 (52%)	8 (26%)
Terapia 3	15 (28%)	28 (52%)	11 (20%)

Tabela A.23 - Distribuição de frequência de pacientes segundo variáveis clínicas e terapia

Variáveis Clínicas	Terapia 1		Terapia 2		Terapia 3	
	Ausente	Presente	Ausente	Presente	Ausente	Presente
Acamado	33 (60%)	22 (40%)	7 (23%)	24 (77%)	19 (35%)	35 (65%)
Vasculite	52 (95%)	3 (5%)	29 (94%)	2 (6%)	46 (86%)	8 (14%)
Acometimento cutâneo extenso	47 (85%)	8 (15%)	29 (94%)	2 (6%)	46 (86%)	8 (14%)
Heliotropo	25 (45%)	30 (55%)	14 (45%)	17 (55%)	20 (37%)	34 (63%)
Gotttron	23 (42%)	32 (58%)	15 (48%)	16 (52%)	12 (22%)	42 (78%)
Fraqueza	10 (18%)	45 (82%)	8 (26%)	23 (74%)	8 (15%)	46 (85%)
Úlceras e/ou calcinose	43 (78%)	12 (22%)	28 (90%)	3 (10%)	42 (78%)	12 (22%)
Artrite	18 (33%)	37 (67%)	19 (61%)	12 (39%)	33 (61%)	21 (39%)
Mãos de mecânico	40 (73%)	15 (27%)	26 (84%)	5 (16%)	43 (80%)	11 (20%)
Raynaud	21 (38%)	34 (62%)	21 (68%)	10 (32%)	29 (54%)	25 (46%)
Hipotireoidismo	50 (91%)	5 (9%)	28 (90%)	3 (10%)	48 (89%)	6 (11%)
Hipertensão	19 (35%)	36 (65%)	21 (68%)	10 (32%)	34 (63%)	20 (37%)
Tabagismo	47 (85%)	8 (15%)	26 (84%)	5 (16%)	45 (83%)	9 (17%)
Diabetes	43 (78%)	12 (22%)	24 (77%)	7 (23%)	44 (81%)	10 (19%)
Diagnóstico de câncer	52 (95%)	3 (5%)	29 (94%)	2 (6%)	53 (98%)	1 (2%)
Doenças cardiovasculares	46 (88%)	9 (12%)	31 (100%)	0 (0%)	47 (87%)	7 (13%)
Dislipidemia	39 (71%)	16 (29%)	28 (90%)	3 (10%)	40 (74%)	14 (26%)

Tabela A.24 - Distribuição de frequência de pacientes segundo variáveis clínicas e terapia com três categorias por tratamento

	Terapia 1			Terapia 2			Terapia 3		
	Aus.	Leve	Grave	Aus.	Leve	Grave	Aus.	Leve	Grave
Disfagia	46 (84%)	1 (2%)	8 (14%)	22 (71%)	2 (6%)	7 (23%)	36 (67%)	0 (0%)	18 (33%)
Acometimento pulmonar	24 (44%)	7 (12%)	24 (44%)	21 (68%)	3 (9%)	7 (23%)	35 (65%)	8 (15%)	11 (20%)

Tabela A.25 -Distribuição de frequência dos pacientes segundo variáveis laboratoriais e terapia

	Terapia 1			Terapia 2			Terapia 3		
	Ausente	Presente	Dados Omissos	Ausente	Presente	Dados Omissos	Ausente	Presente	Dados Omissos
Anti-MDA5	28 (51%)	8 (15%)	19 (34%)	19 (61%)	7 (23%)	5 (16%)	27 (50%)	7 (13%)	20 (37%)
Anti-MI2	35 (64%)	5 (9%)	15 (27%)	24 (77%)	2 (7%)	5 (16%)	27 (50%)	7 (13%)	20 (37%)
Anti-KU	37 (67%)	3 (6%)	15 (27%)	24 (77%)	2 (7%)	5 (16%)	31 (57%)	3 (6%)	20 (37%)
Anti-Pm/Scl	38 (69%)	2 (4%)	15 (27%)	23 (74%)	3 (10%)	5 (16%)	32 (59%)	2 (4%)	20 (37%)
Anti-SRP	39 (71%)	1 (2%)	15 (27%)	24 (77%)	2 (7%)	5 (16%)	35 (65%)	0 (0%)	19 (35%)
Anti-JO-1	40 (73%)	14 (25%)	1 (2%)	24 (77%)	7 (23%)	0 (0%)	41 (76%)	11 (20%)	2 (4%)
PL7-PL12-EJ	35 (64%)	5 (9%)	15 (27%)	23 (74%)	3 (10%)	5 (16%)	33 (61%)	1 (2%)	20 (37%)
Anti-RO52	35 (63%)	18 (33%)	2 (4%)	18 (58%)	13 (42%)	0 (0%)	34 (63%)	11 (20%)	9 (17%)

Tabela A.26 - Distribuição de frequência dos pacientes segundo o número de drogas modificadoras do curso da doença durante o tratamento de indução e terapia

Terapia	Número de DMARDs no tratamento de indução		
	Zero	Uma	Duas
Terapia 1	12 (22%)	26 (47%)	17 (31%)
Terapia 2	2 (6%)	17 (55%)	12 (39%)
Terapia 3	3 (6%)	16 (29%)	35 (65%)

Tabela A.27 - Distribuição de frequência dos pacientes segundo variáveis de tratamento, no tratamento de indução, e terapia

	Terapia 1			Terapia 2			Terapia 3		
	Ausente	Presente	Dados Omissos	Ausente	Presente	Dados Omissos	Ausente	Presente	Dados Omissos
Prednisona	7 (13%)	47 (85%)	1 (2%)	0 (0%)	31 (100%)	0 (0%)	6 (11%)	48 (89%)	0 (0%)
Metotrexato	35 (64%)	20 (36%)	0 (0%)	14 (45%)	17 (55%)	0 (0%)	17 (31%)	37 (69%)	0 (0%)
Azatioprina	22 (40%)	33 (60%)	0 (0%)	11 (35%)	20 (65%)	0 (0%)	11 (20%)	43 (80%)	0 (0%)
Ciclosporina ou micofenolato de mofetila	51 (93%)	4 (7%)	0 (0%)	27 (87%)	4 (13%)	0 (0%)	42 (78%)	12 (22%)	0 (0%)
Ciclofosfamida	50 (91%)	5 (9%)	0 (0%)	22 (71%)	9 (29%)	0 (0%)	48 (89%)	6 (11%)	0 (0%)

Tabela A.28 - Distribuição de frequência de pacientes segundo tratamento, no tratamento de seguimento, e terapia

	Terapia 1		Terapia 2		Terapia 3	
	Ausente	Presente	Ausente	Presente	Ausente	Presente
Metotrexato	17 (31%)	38 (69%)	10 (32%)	21 (68%)	15 (28%)	39 (72%)
Azatioprina	8 (15%)	47 (85%)	2 (6%)	29 (94%)	11 (20%)	43 (80%)
Ciclosporina	38 (69%)	17 (31%)	21 (68%)	10 (32%)	41 (76%)	13 (24%)
Micofenolato de mofetila	38 (69%)	17 (31%)	21 (68%)	10 (32%)	41 (76%)	13 (24%)
Rituximabe	40 (73%)	15 (27%)	20 (65%)	11 (35%)	34 (63%)	20 (37%)
Ciclofosfamida	42 (76%)	13 (24%)	20 (65%)	11 (35%)	47 (87%)	7 (13%)
Metilprednisolona	38 (69%)	17 (31%)	23 (74%)	8 (26%)	47 (87%)	7 (13%)
Imunoglobulina	37 (67%)	18 (33%)	24 (77%)	7 (23%)	48 (89%)	6 (11%)

Tabela A.29 - Distribuição de frequência dos pacientes segundo variáveis de tratamento referentes ao uso de substâncias, durante o tratamento de manutenção, e terapia

	Terapia 1			Terapia 2			Terapia 3		
	Não aplicado	Menor que 50%	Maior que 50%	Não aplicado	Menor que 50%	Maior que 50%	Não aplicado	Menor que 50%	Maior que 50%
MTX%	17 (31%)	27 (49%)	11 (20%)	10 (32%)	9 (29%)	12 (39%)	15 (28%)	14 (26%)	25 (46%)
AZA%	8 (15%)	23 (42%)	24 (43%)	2 (6%)	16 (52%)	13 (42%)	11 (20%)	17 (32%)	26 (48%)
CCP%	38 (69%)	14 (26%)	3 (5%)	21 (68%)	8 (26%)	2 (6%)	41 (76%)	11 (20%)	2 (4%)
MMF%	38 (69%)	15 (27%)	2 (4%)	21 (68%)	8 (26%)	1 (6%)	41 (76%)	7 (13%)	6 (11%)

Tabela A.30 - Distribuição de frequência de pacientes segundo desfechos e Terapia

	Terapia 1			Terapia 2			Terapia 3		
	Ausente	Presente	Dados Omissos	Ausente	Presente	Dados Omissos	Ausente	Presente	Dados Omissos
Óbito	40 (73%)	15 (27%)	0 (0%)	28 (90%)	3 (10%)	0 (0%)	45 (83%)	9 (17%)	0 (0%)
Suspensão	26 (47%)	29 (53%)	0 (0%)	4 (13%)	27 (87%)	0 (0%)	17 (31%)	37 (69%)	0 (0%)
Resposta clínica	13 (24%)	36 (65%)	6 (11%)	4 (13%)	25 (81%)	2 (6%)	13 (24%)	41 (76%)	0 (0%)
Exacerbação	16 (29%)	20 (36%)	19 (35%)	13 (42%)	12 (39%)	6 (19%)	26 (48%)	15 (28%)	13 (24%)
Infecção	33 (60%)	20 (36%)	2 (4%)	24 (77%)	7 (23%)	0 (0%)	33 (61%)	21 (39%)	0 (0%)

Apêndice B - Gráficos de Kaplan-Meier

Gráfico B.1 - Estimativa da curva de sobrevivência para Óbito

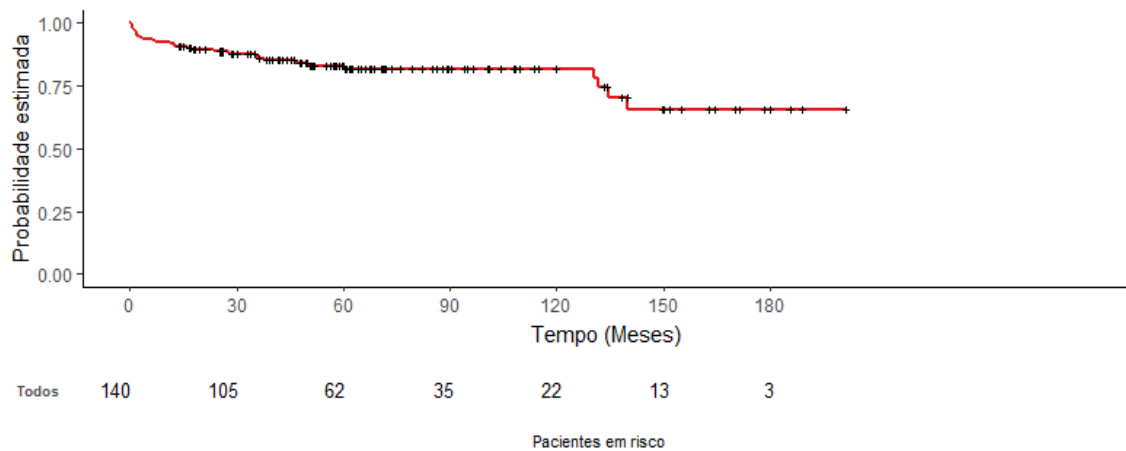


Gráfico B.2 - Estimativa da curva de sobrevivência de Óbito por Terapia

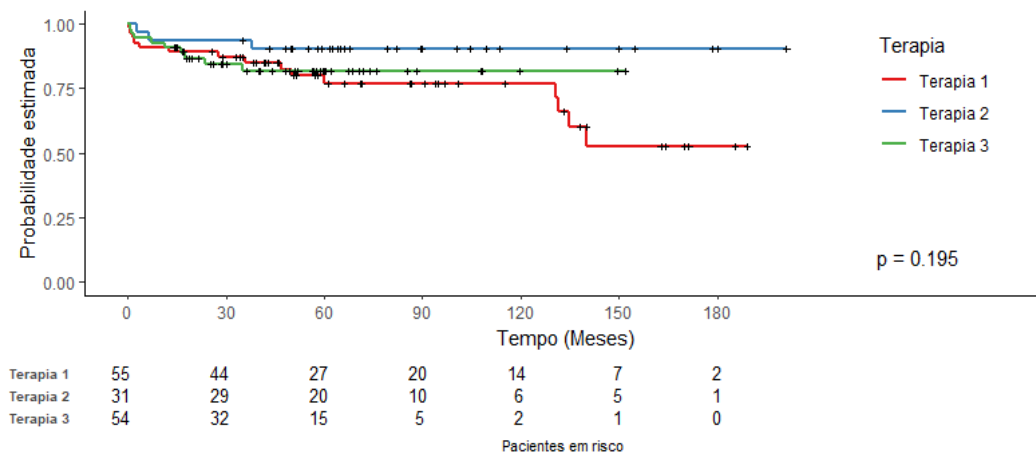


Gráfico B.3 - Estimativa da curva de sobrevivência de Óbito por Sexo

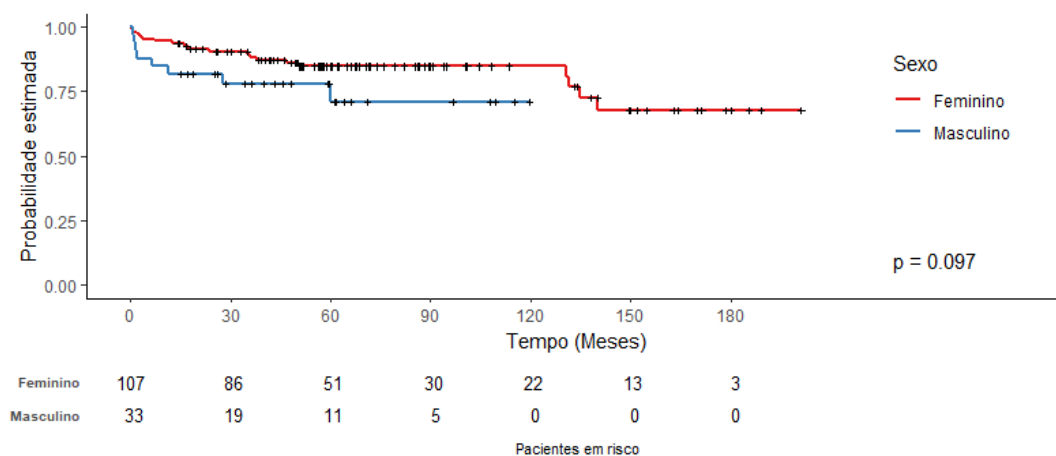


Gráfico B.4 - Estimativa da curva de sobrevivência de Óbito por Cor

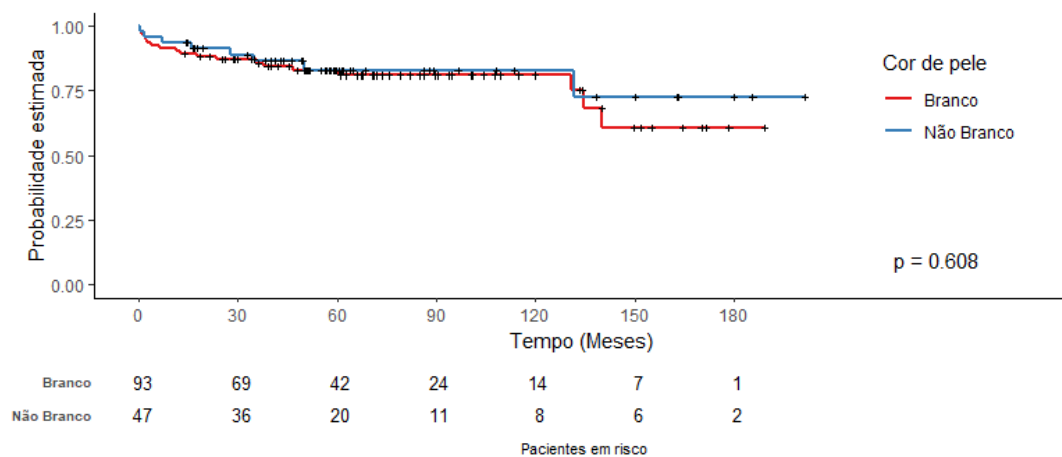


Gráfico B.5 - Estimativa da curva de sobrevivência de Óbito por Idade

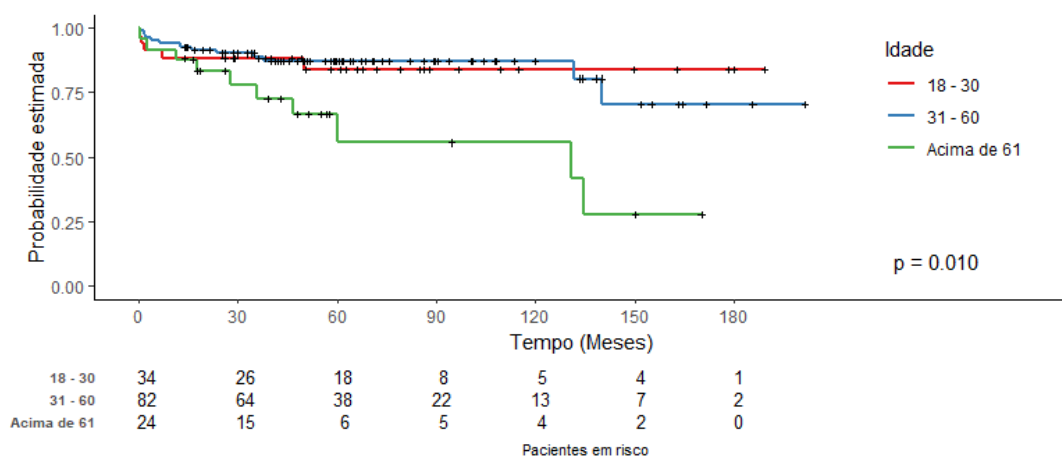


Gráfico B.6 - Estimativa da curva de sobrevivência de Óbito por Miosite

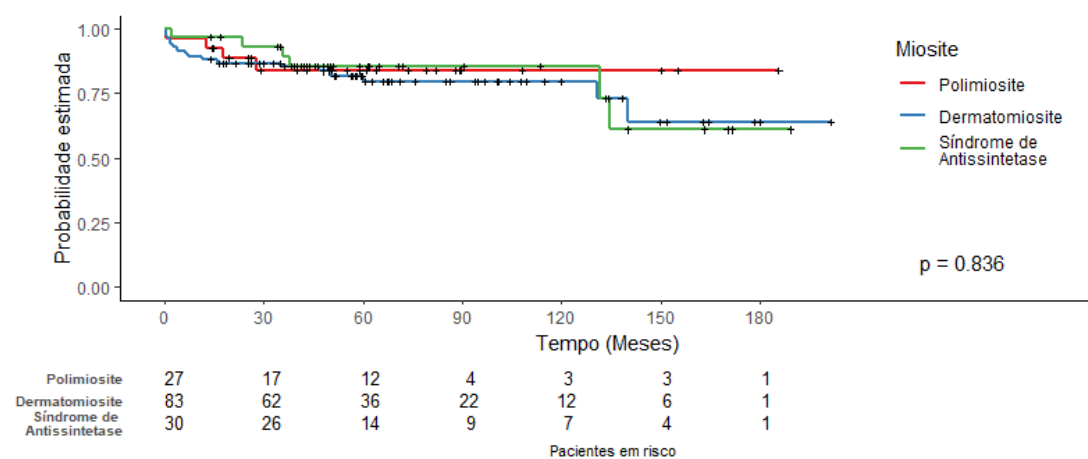


Gráfico B.7 - Estimativa da curva de sobrevivência de Óbito por Acamado

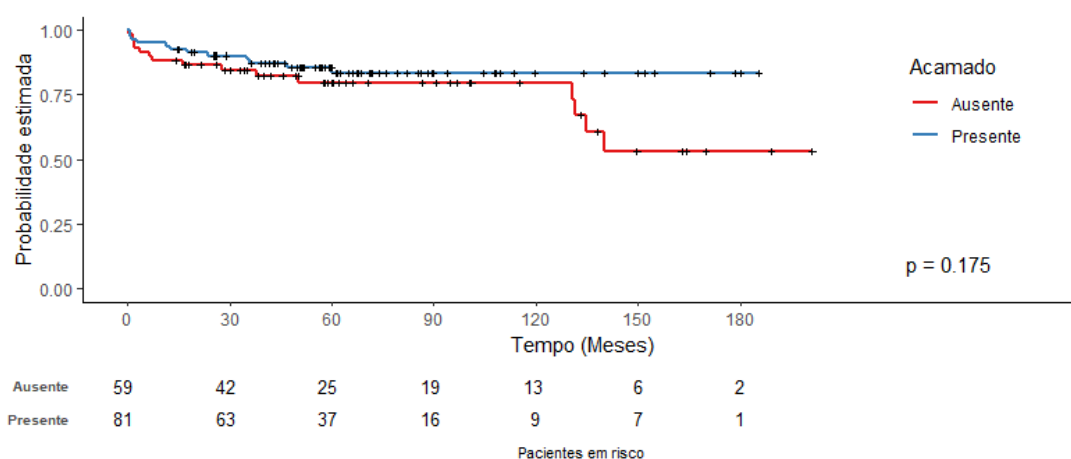


Gráfico B.8 - Estimativa da curva de sobrevivência de Óbito por CPK

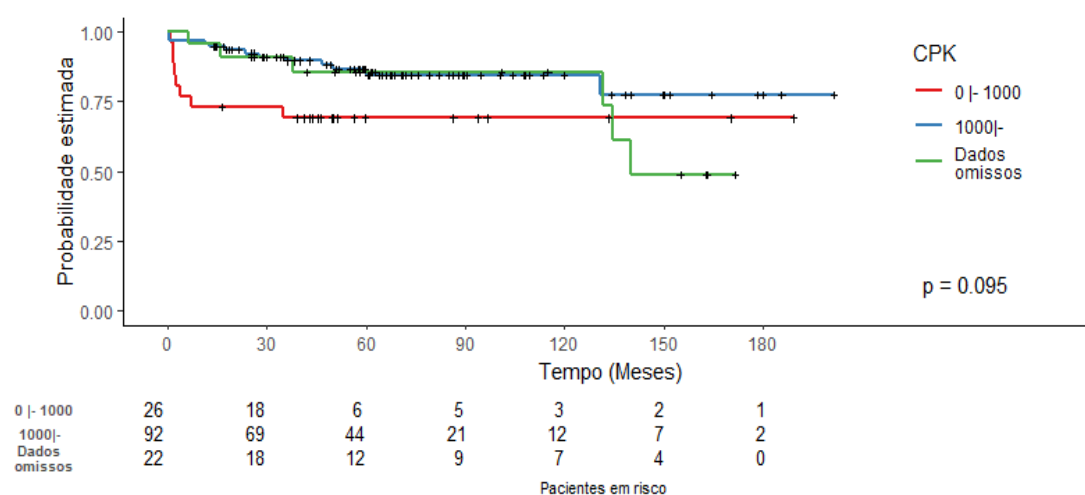


Gráfico B.9 - Estimativa da curva de sobrevivência de Óbito por Disfagia

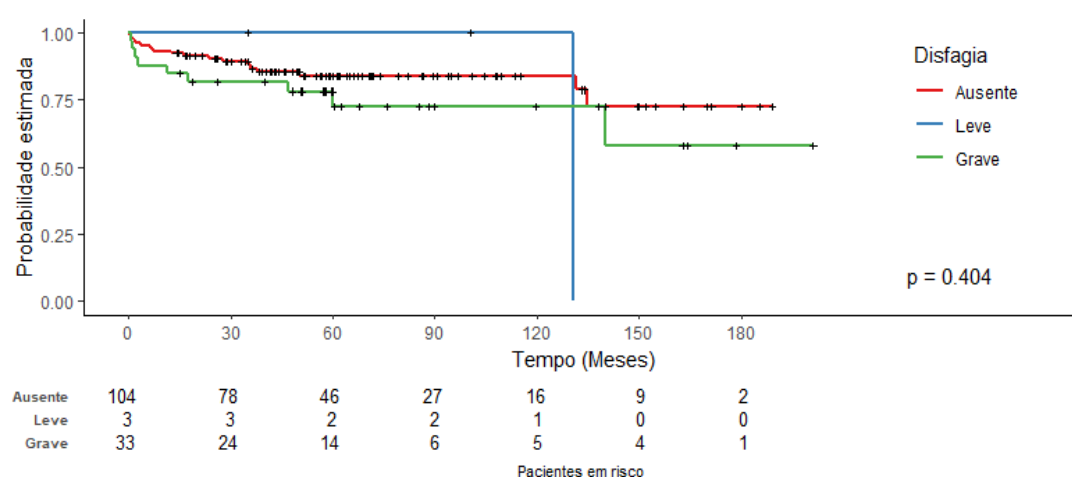


Gráfico B.10 - Estimativa da curva de sobrevivência de Óbito por Acometimento Pulmonar

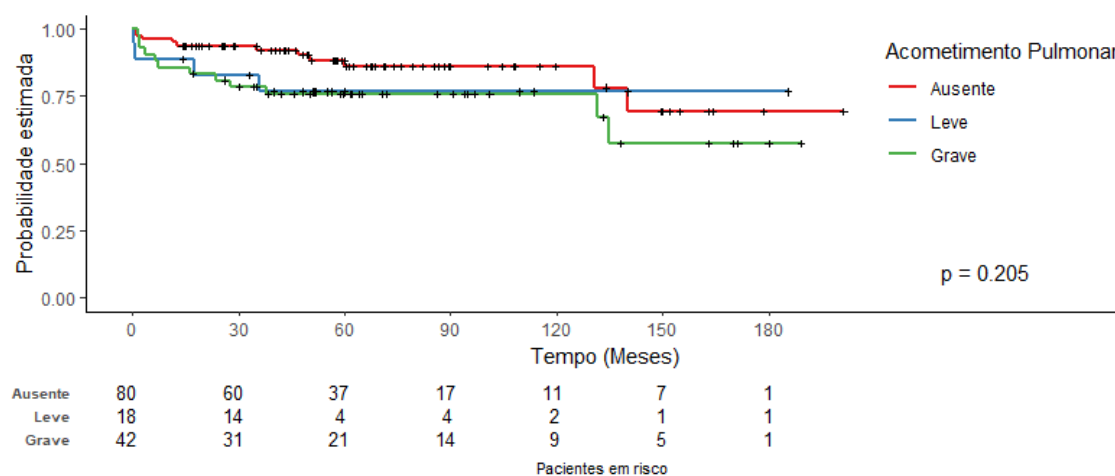


Gráfico B.11 - Estimativa da curva de sobrevivência de Óbito por Vasculite

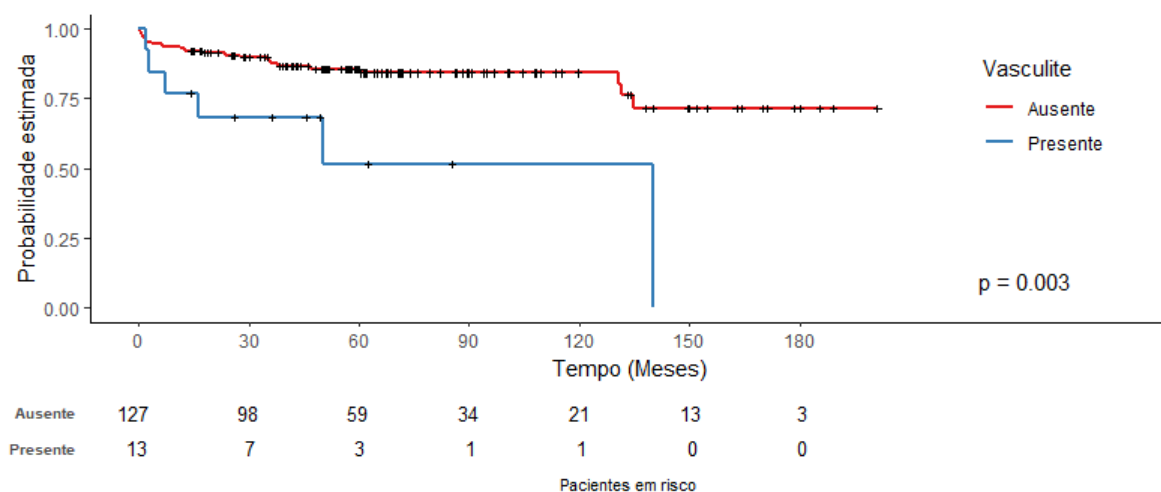


Gráfico B.12 - Estimativa da curva de sobrevivência de Óbito por Acometimento cutâneo extenso

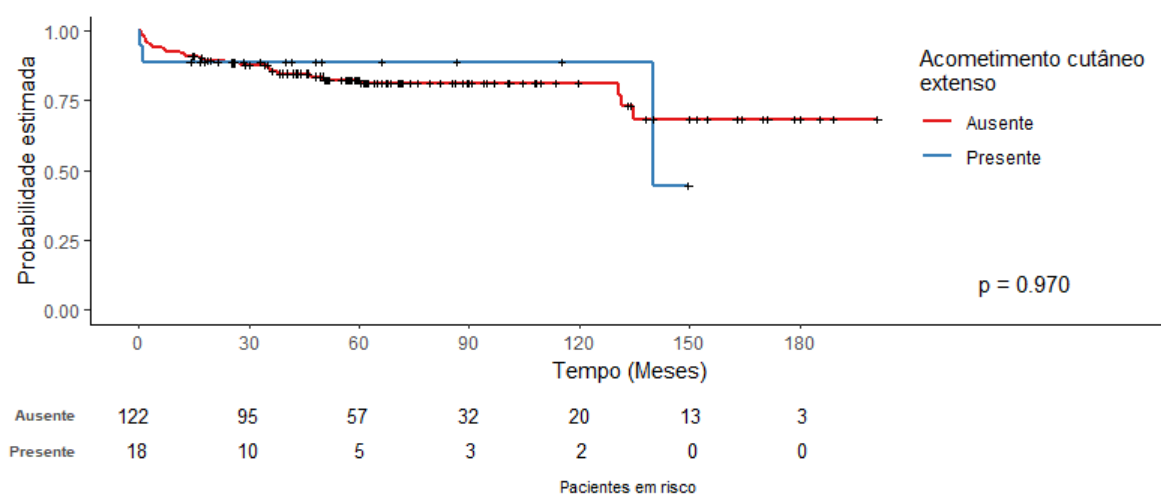


Gráfico B.13 - Estimativa da curva de sobrevivência de Óbito por Heliotropo

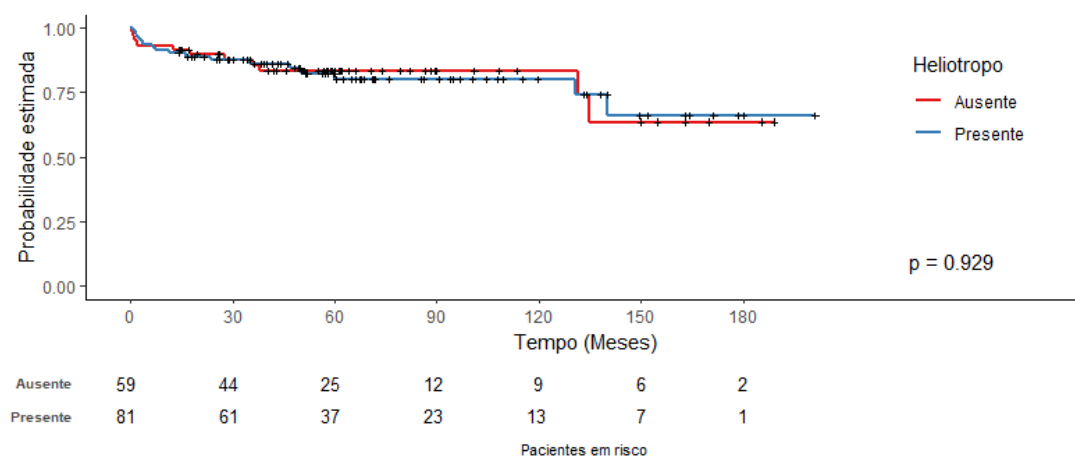


Gráfico B.14 - Estimativa da curva de sobrevivência de Óbito por Gottron

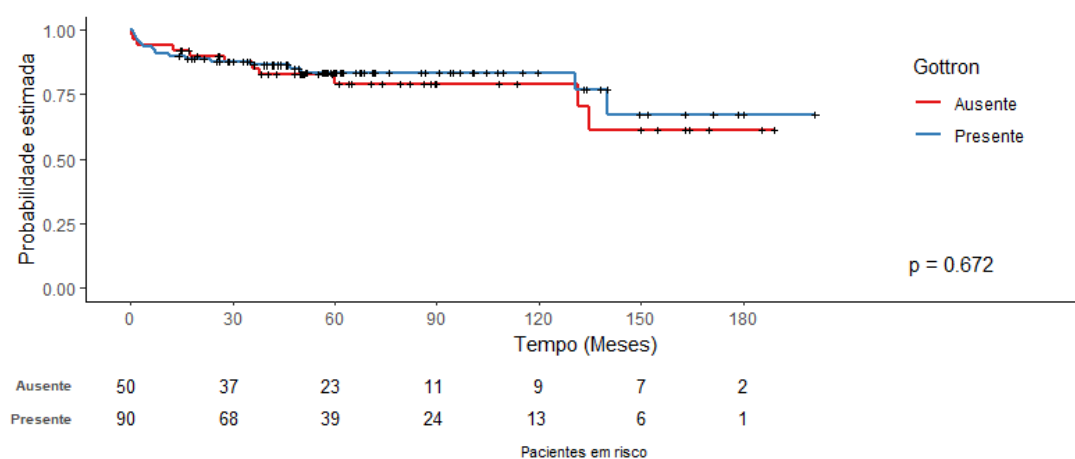


Gráfico B.15 - Estimativa da curva de sobrevivência de Óbito por Fraqueza

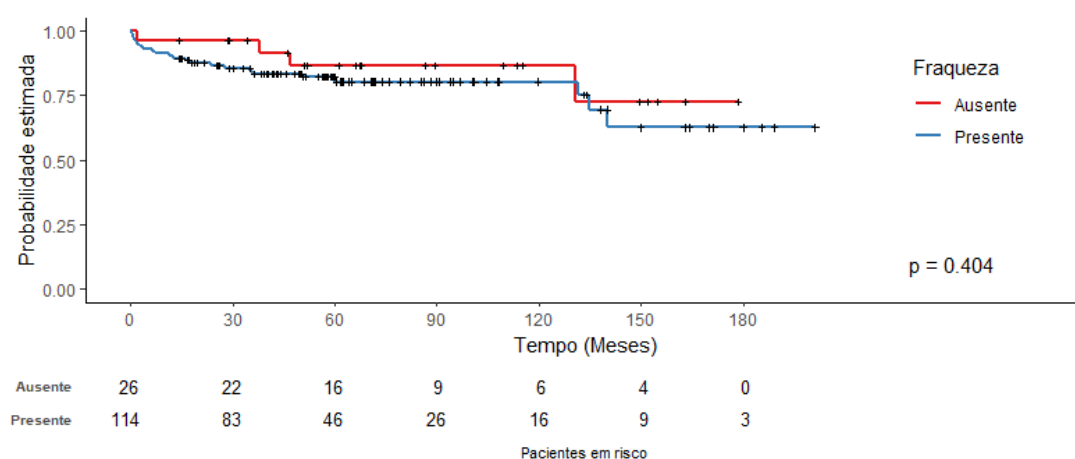


Gráfico B.16 - Estimativa da curva de sobrevivência de Óbito por Úlceras e/ou Calcinose

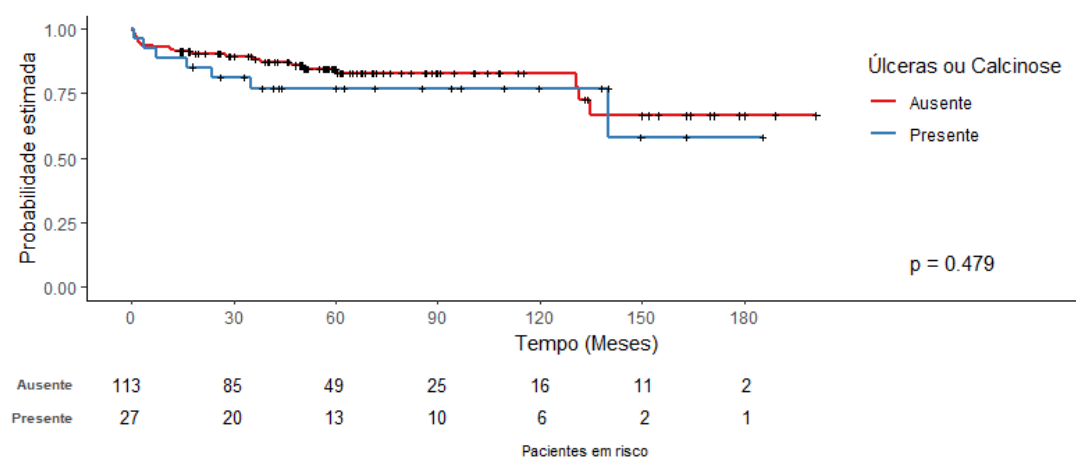


Gráfico B.17 - Estimativa da curva de sobrevivência de Óbito por Artrite

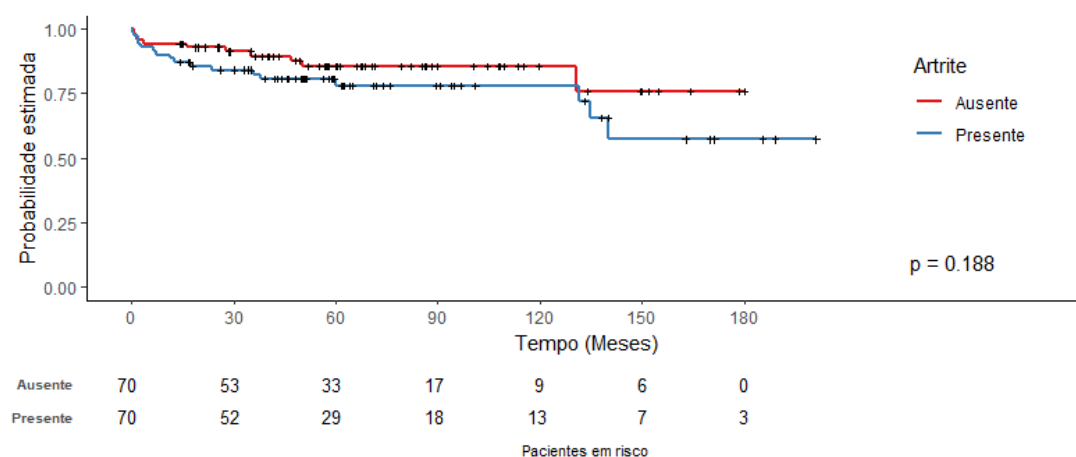


Gráfico B.18 - Estimativa da curva de sobrevivência de Óbito por Mãos de mecânico

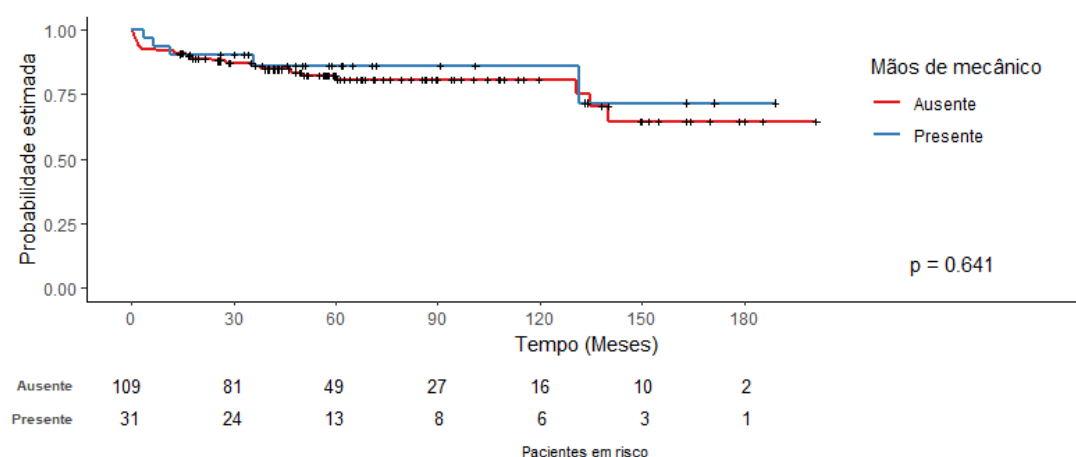


Gráfico B.19 - Estimativa da curva de sobrevivência de Óbito por fenômeno de Raynaud

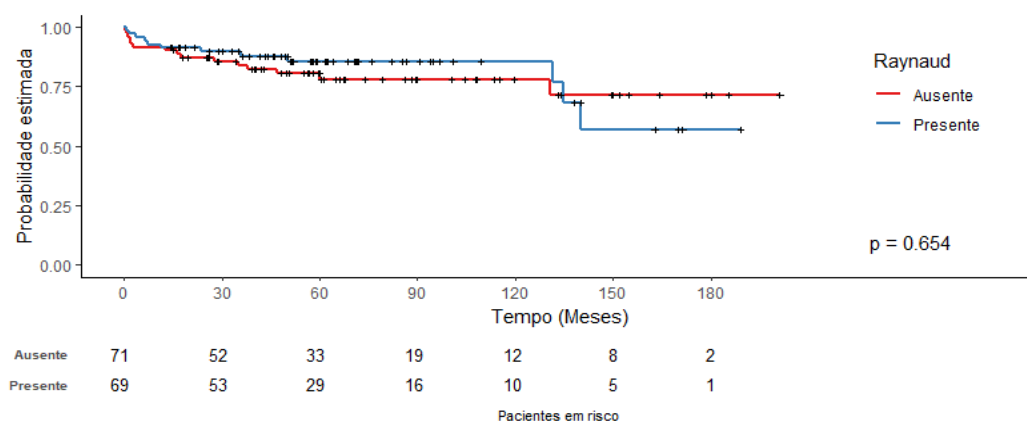


Gráfico B.20 - Estimativa da curva de sobrevivência de Óbito por Hipotireoidismo

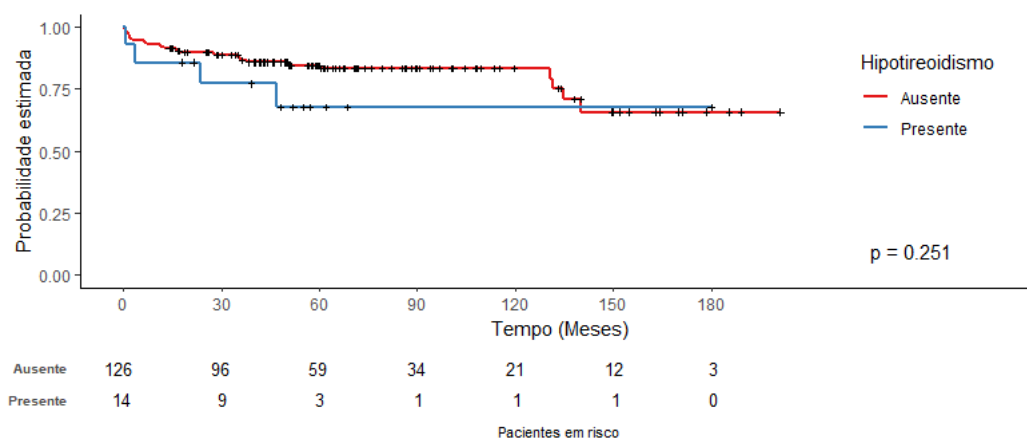


Gráfico B.21 - Estimativa da curva de sobrevivência de Óbito por Hipertensão

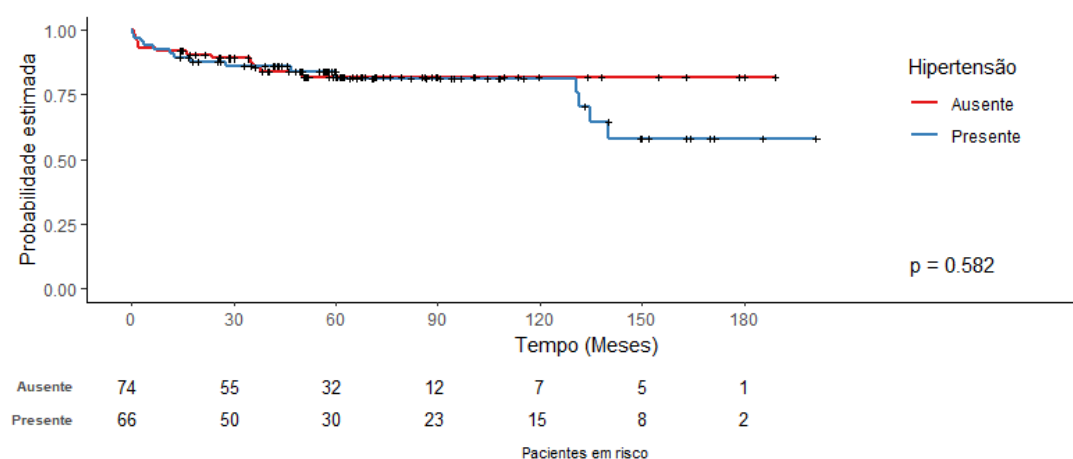


Gráfico B.22 - Estimativa da curva de sobrevivência de Óbito por Diabetes

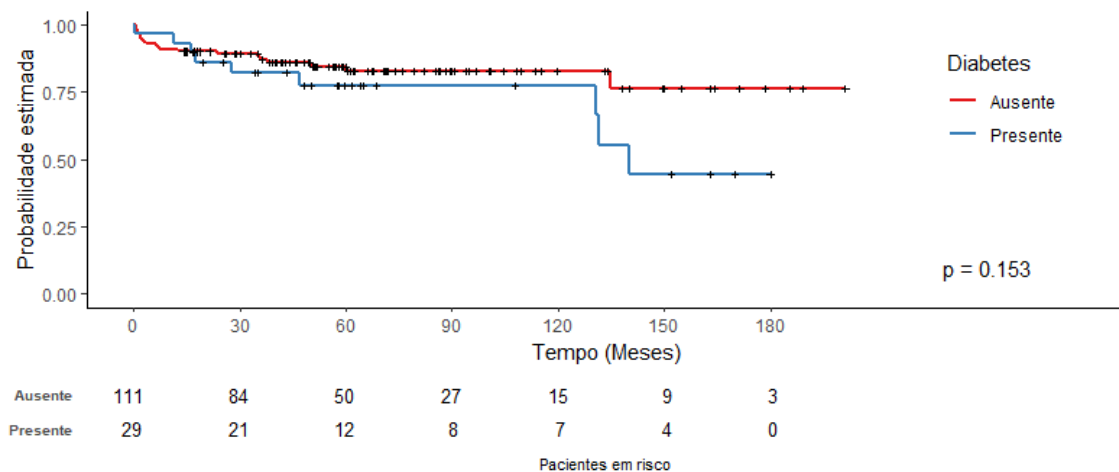


Gráfico B.23 - Estimativa da curva de sobrevivência de Óbito por Doenças cardiovasculares

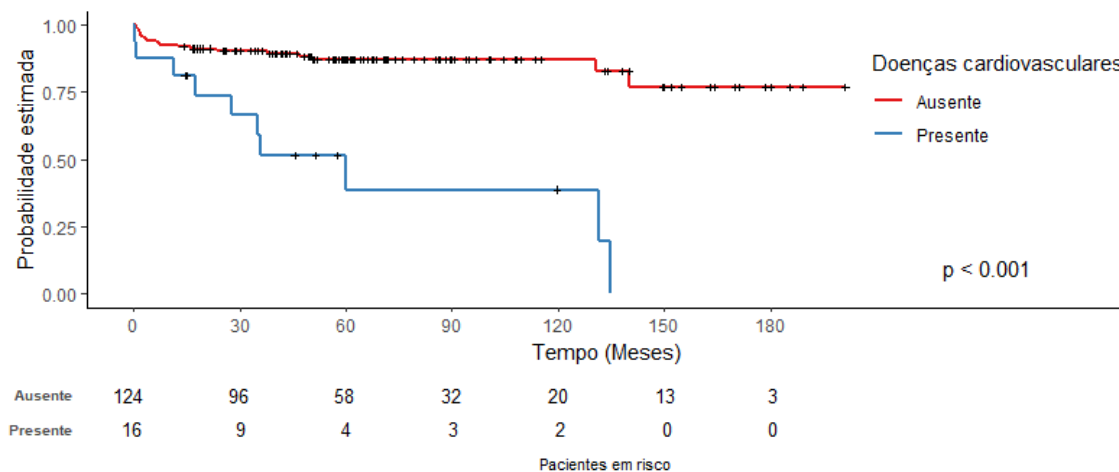


Gráfico B.24 - Estimativa da curva de sobrevivência de Óbito por Dislipidemia

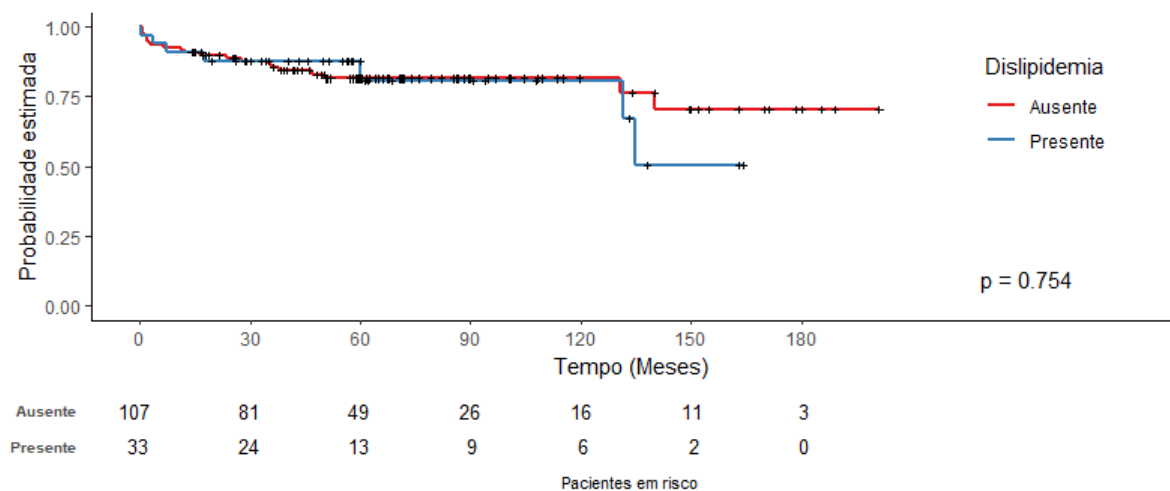


Gráfico B.25 - Estimativa da curva de sobrevivência de Óbito por Tabagismo

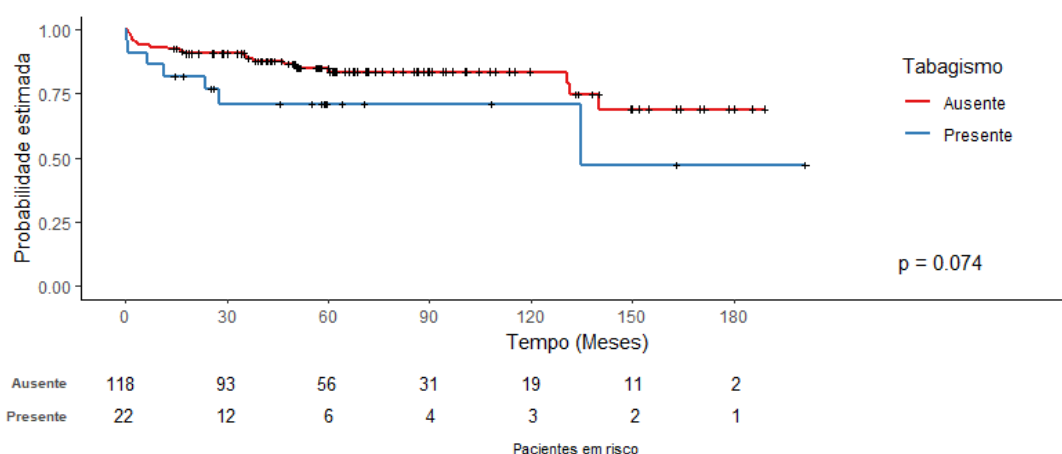


Gráfico B.26 - Estimativa da curva de sobrevivência de Óbito por Diagnóstico de câncer

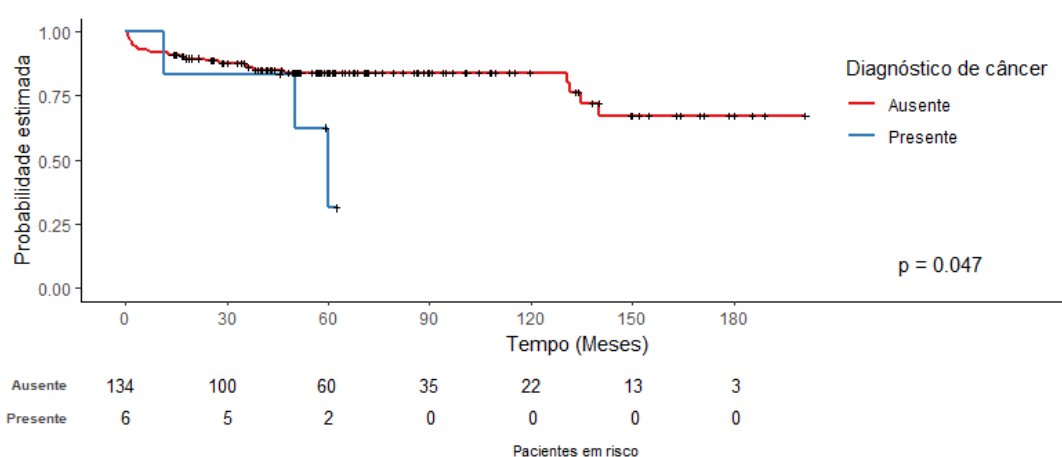


Gráfico B.27 - Estimativa da curva de sobrevivência de Óbito por anti-MDA5

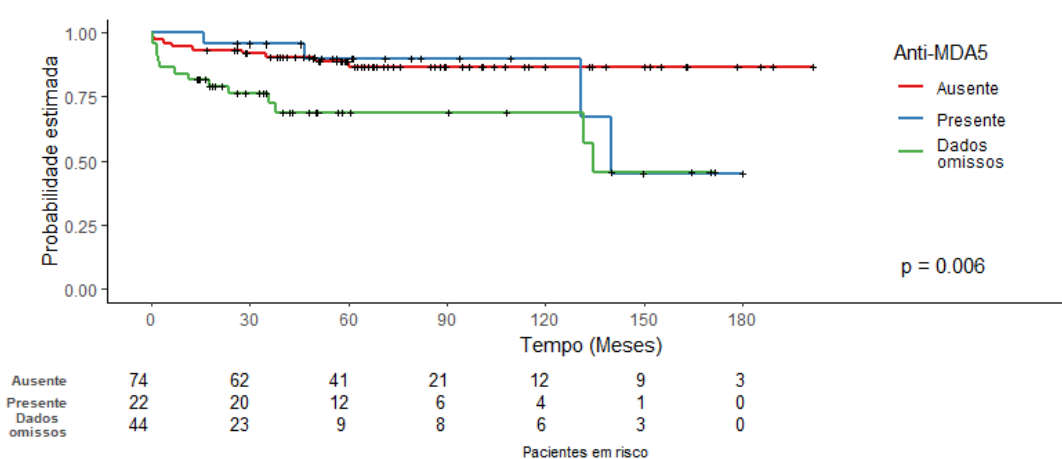


Gráfico B.28 - Estimativa da curva de sobrevivência de Óbito por anti-Mi2

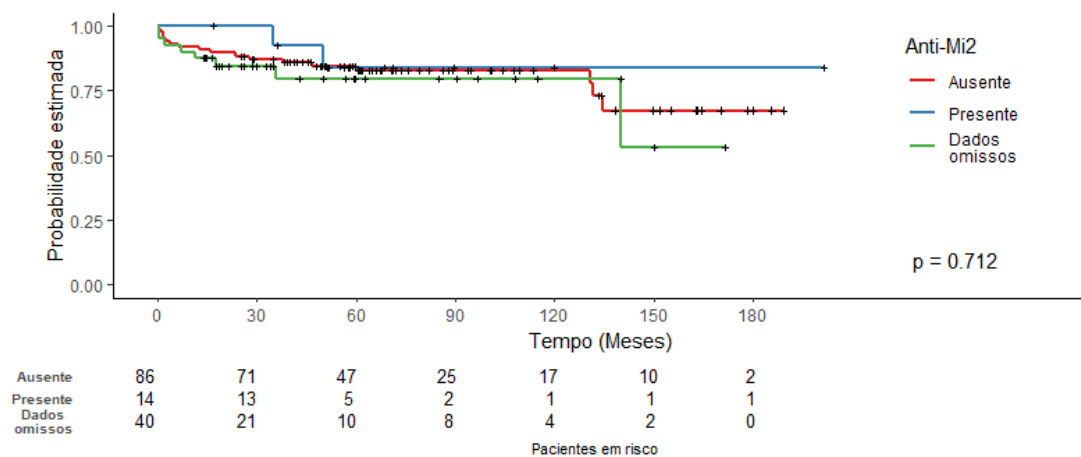


Gráfico B.29 - Estimativa da curva de sobrevivência de Óbito por anti-Ku

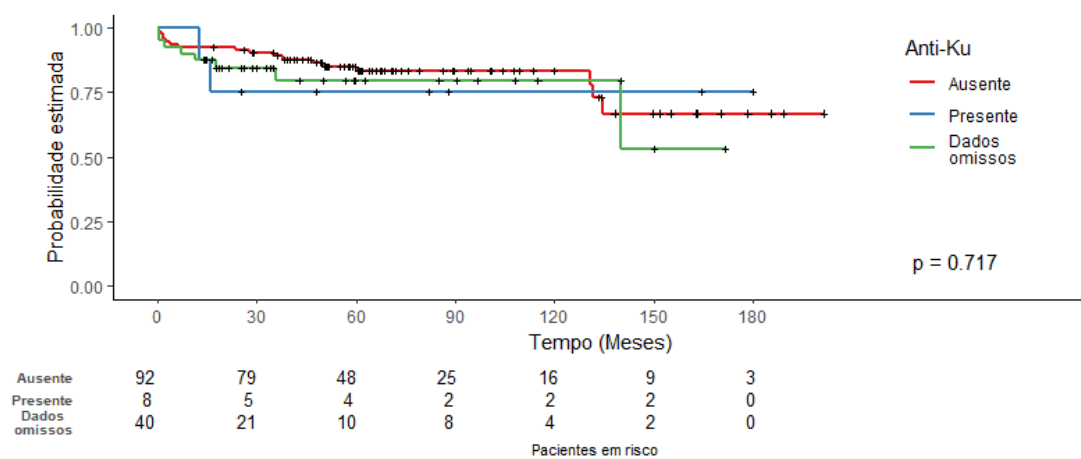


Gráfico B.30 - Estimativa da curva de sobrevivência de Óbito por anti-Pm/Scl

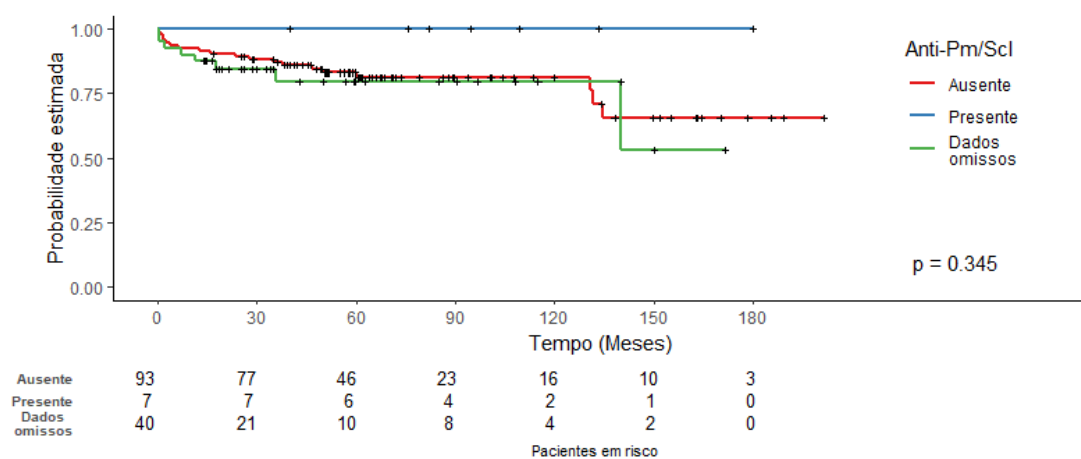


Gráfico B.31 - Estimativa da curva de sobrevivência de Óbito por anti-SRP

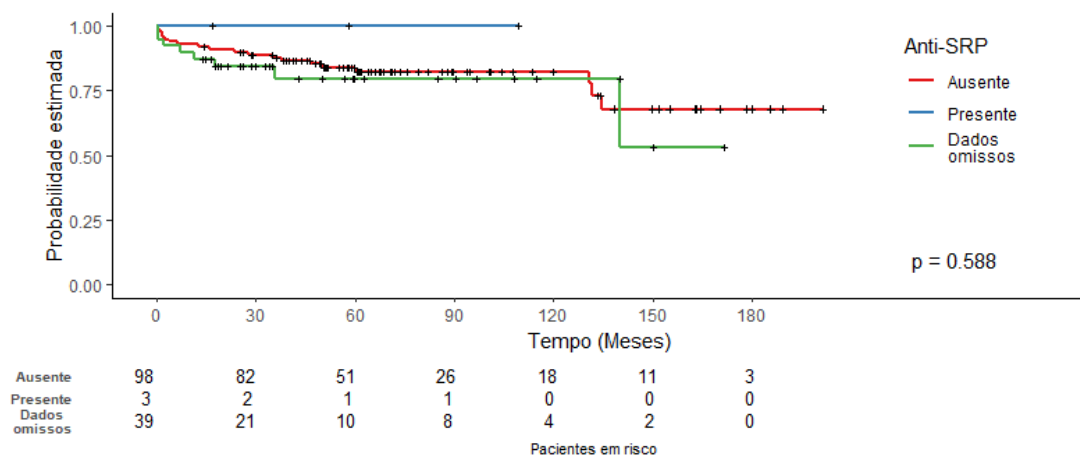


Gráfico B.32 - Estimativa da curva de sobrevivência de Óbito por anti-Jo-1

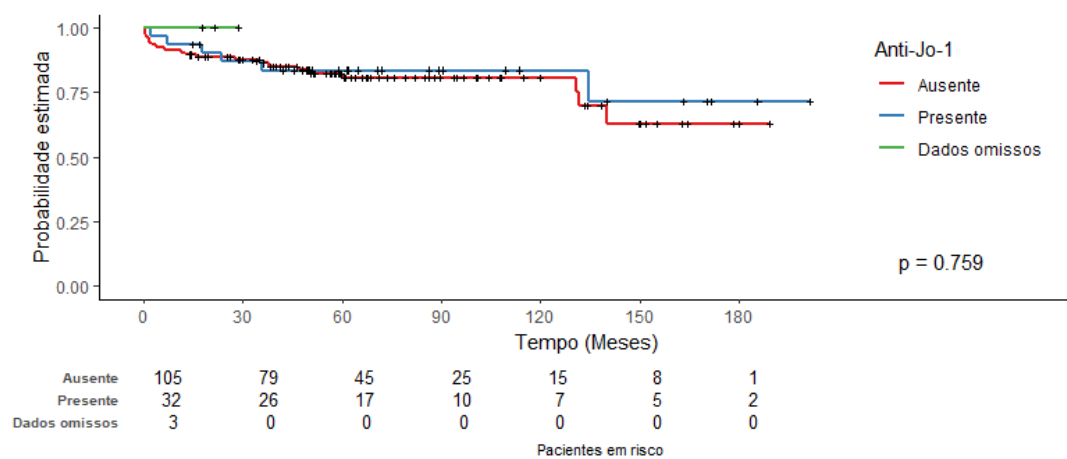


Gráfico B.33 - Estimativa da curva de sobrevivência de Óbito por PL7-PL12-EJ

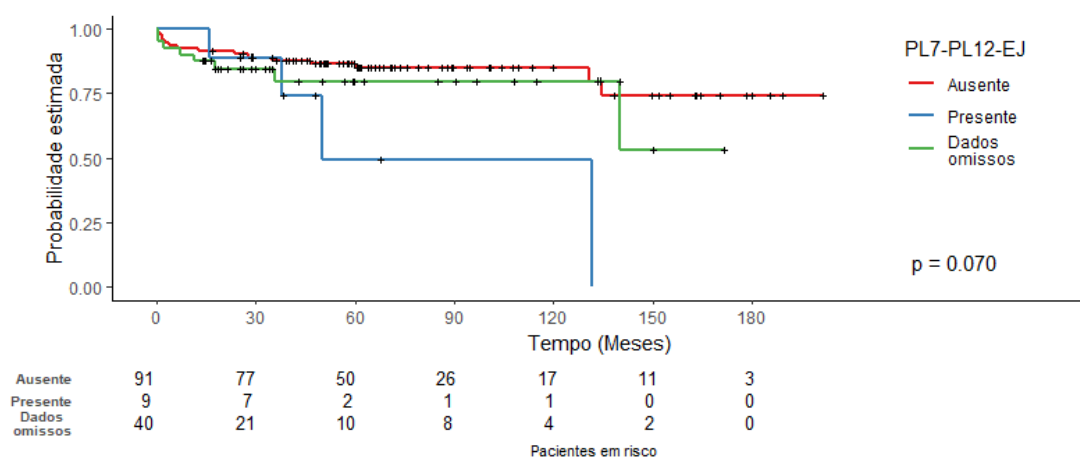


Gráfico B.34 - Estimativa da curva de sobrevivência de Óbito por anti-Ro52

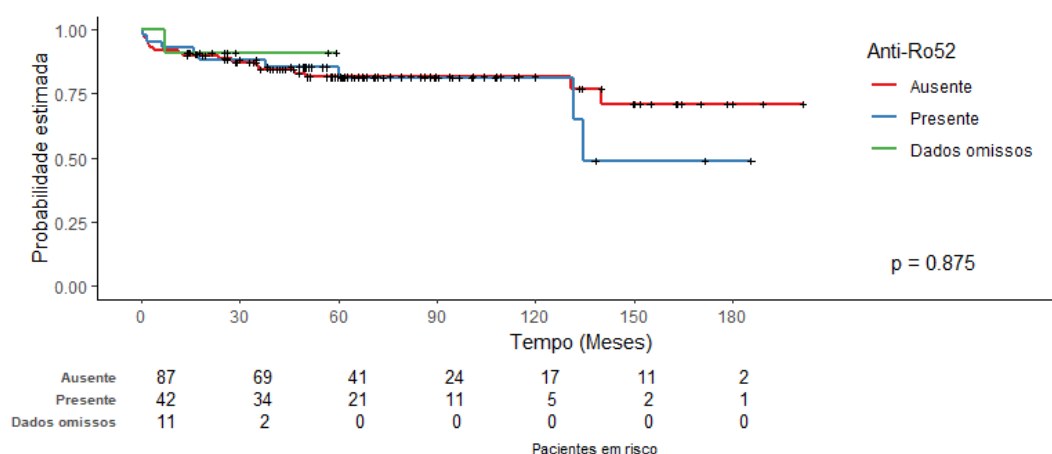


Gráfico B.35 - Estimativa da curva de sobrevivência de Óbito por Tempo até o diagnóstico

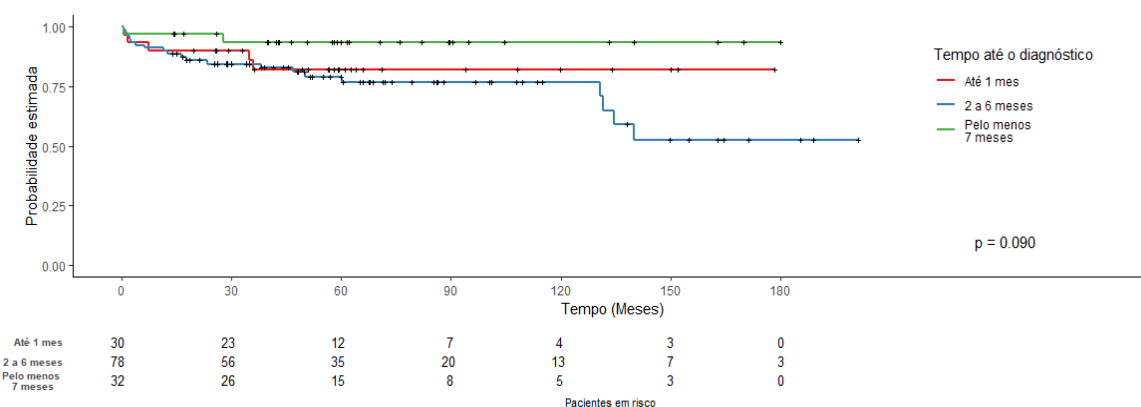


Gráfico B.36 - Estimativa da curva de sobrevivência de Óbito por Prednisona no tratamento de indução

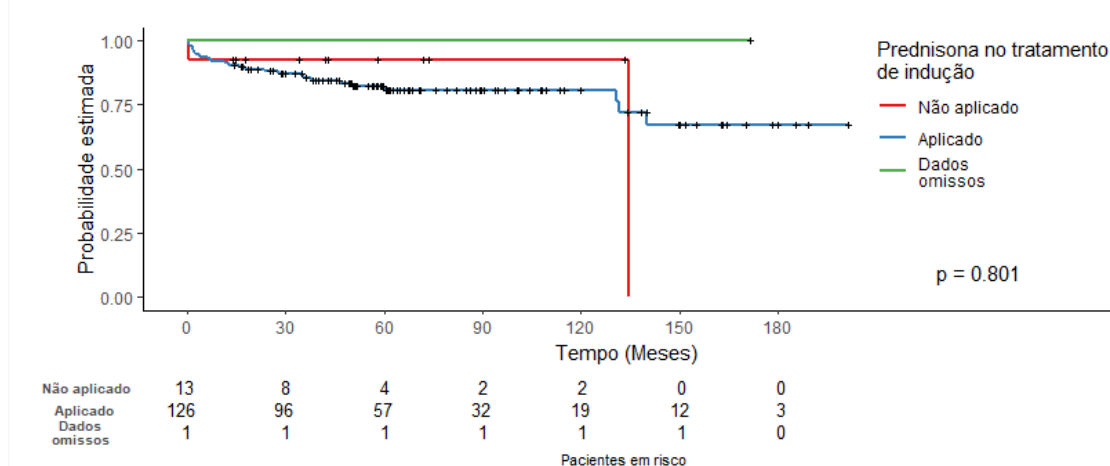


Gráfico B.37 - Estimativa da curva de sobrevivência de Óbito por número de drogas modificadoras do curso da doença durante o tratamento de indução

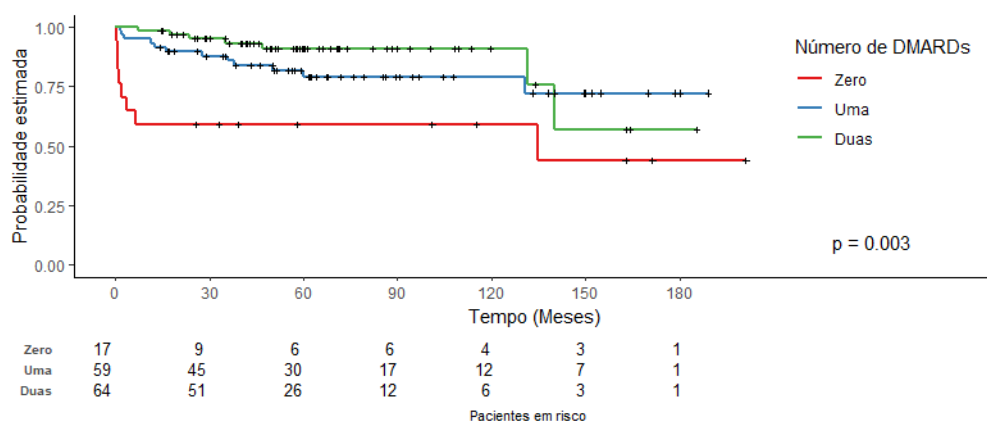


Gráfico B.38 - Estimativa da curva de sobrevivência de Óbito por Metotrexato no tratamento de indução

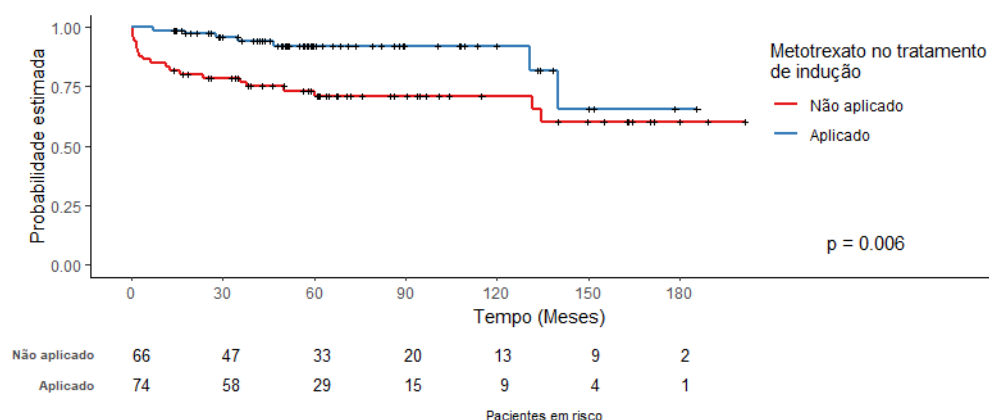


Gráfico B.39 - Estimativa da curva de sobrevivência de Óbito por Azatioprina no tratamento de indução

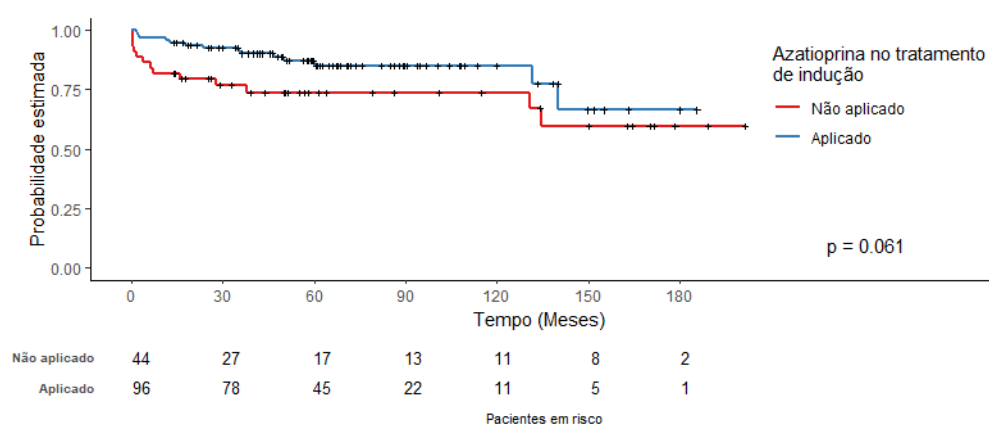


Gráfico B.40 - Estimativa da curva de sobrevivência de Óbito por ciclosporina ou micofenolato de mofetila no tratamento de indução

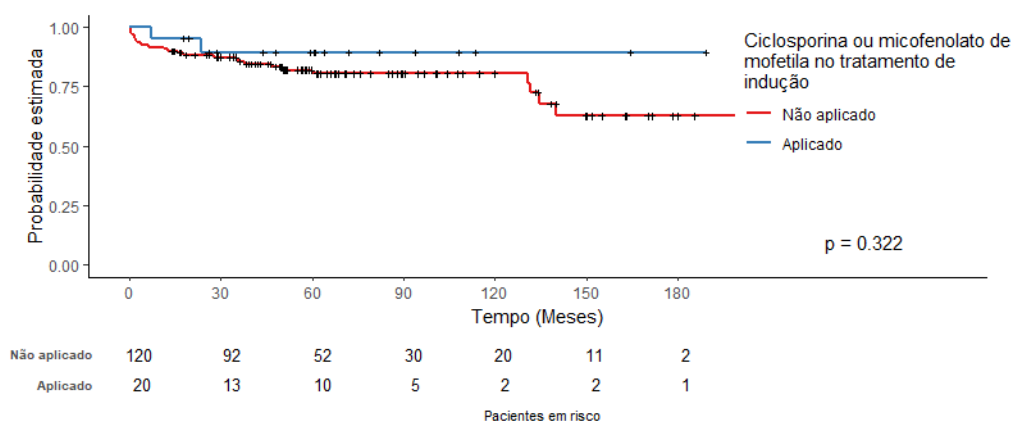


Gráfico B.41 - Estimativa da curva de sobrevivência de Óbito por ciclofosfamida no tratamento de indução

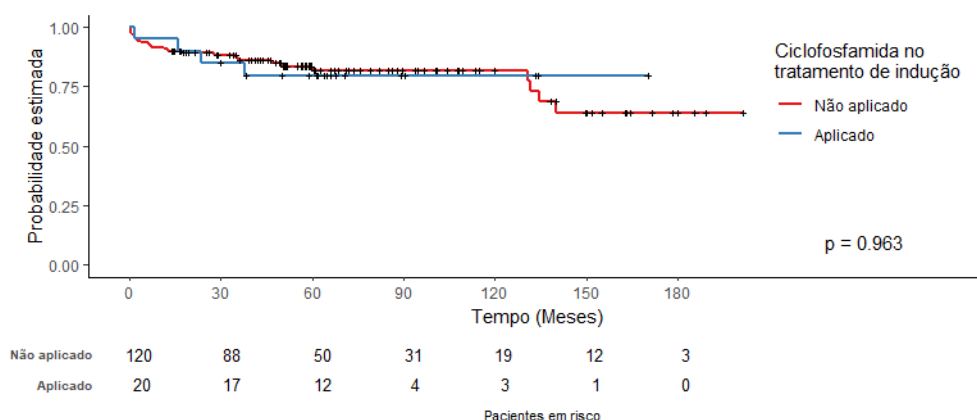


Gráfico B.42 - Estimativa da curva de sobrevivência de Óbito por Metotrexato no tratamento de manutenção

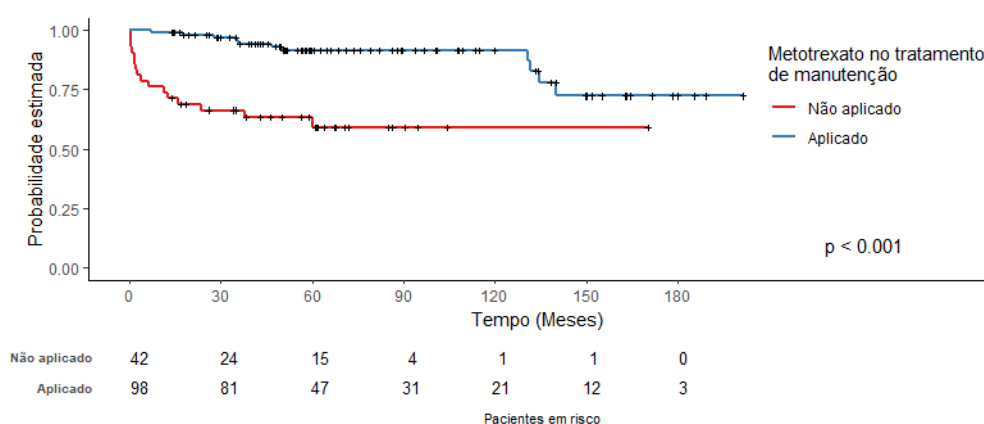


Gráfico B.43 - Estimativa da curva de sobrevivência de Óbito por MTX%

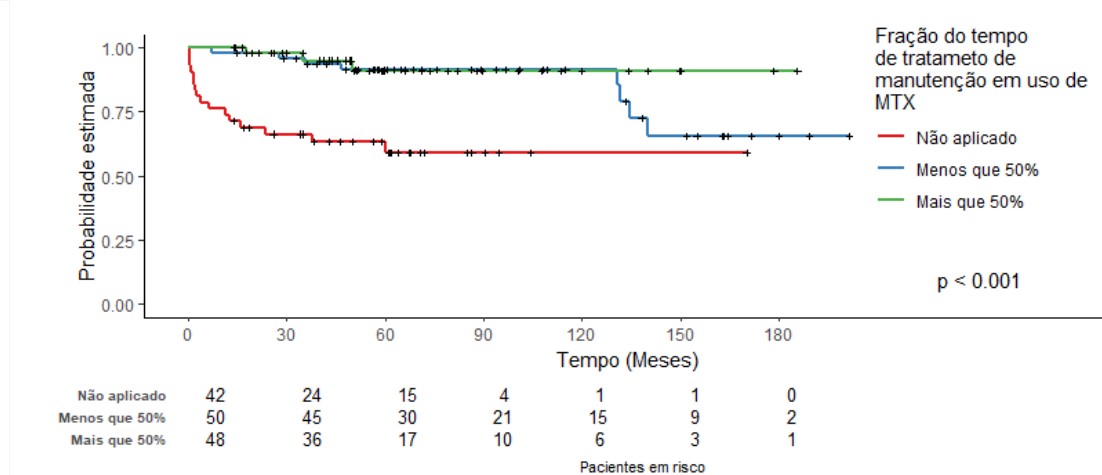


Gráfico B.44 - Estimativa da curva de sobrevivência de Óbito por Azatioprina no tratamento de manutenção

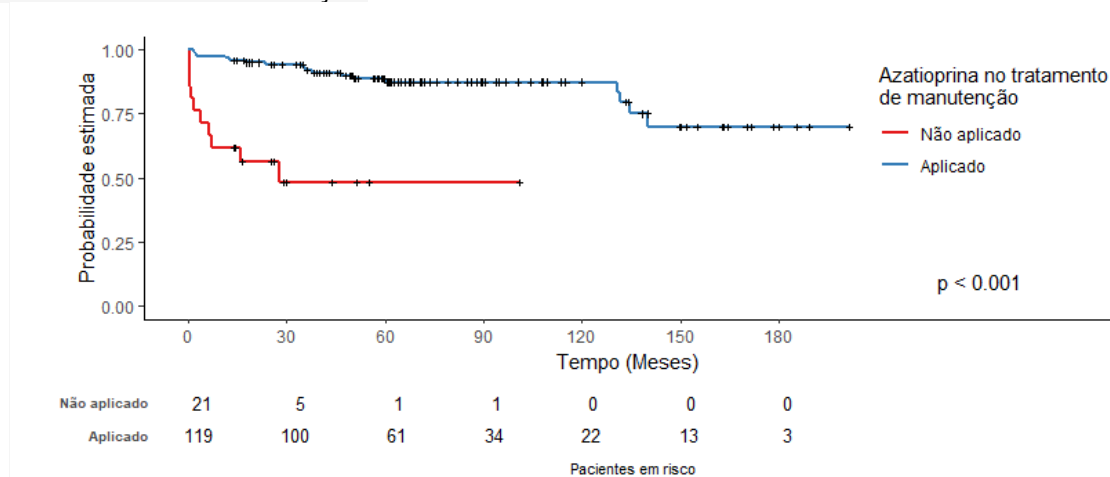


Gráfico B.45 - Estimativa da curva de sobrevivência de Óbito por AZA%

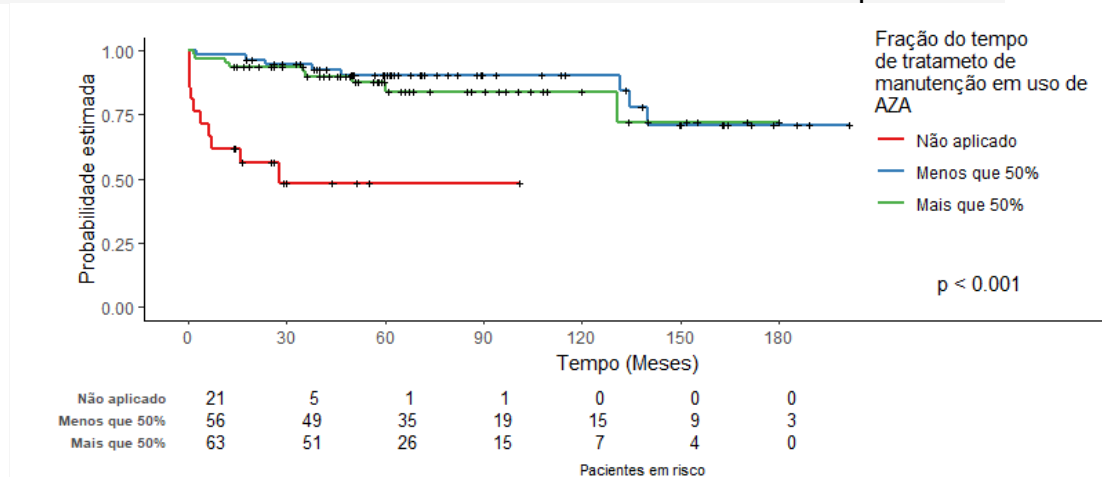


Gráfico B.46 - Estimativa da curva de sobrevivência de Óbito por Ciclosporina no tratamento de manutenção

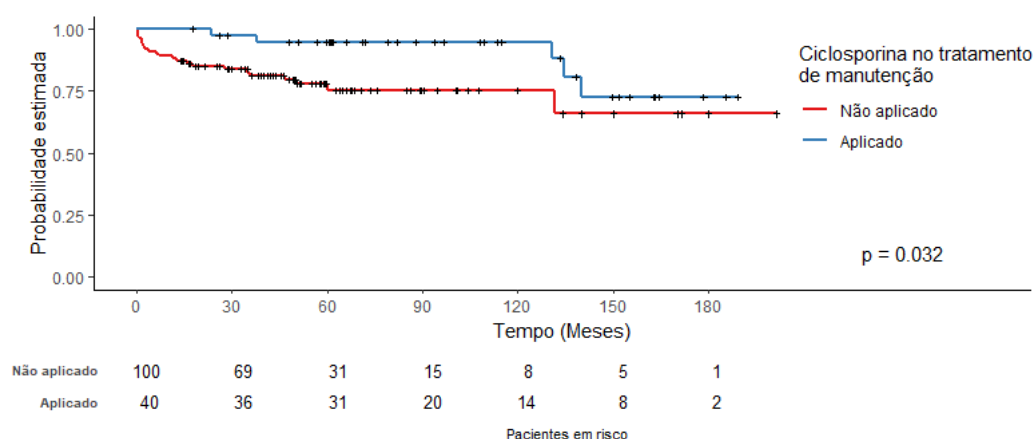


Gráfico B.47 - Estimativa da curva de sobrevivência de Óbito por CCP%

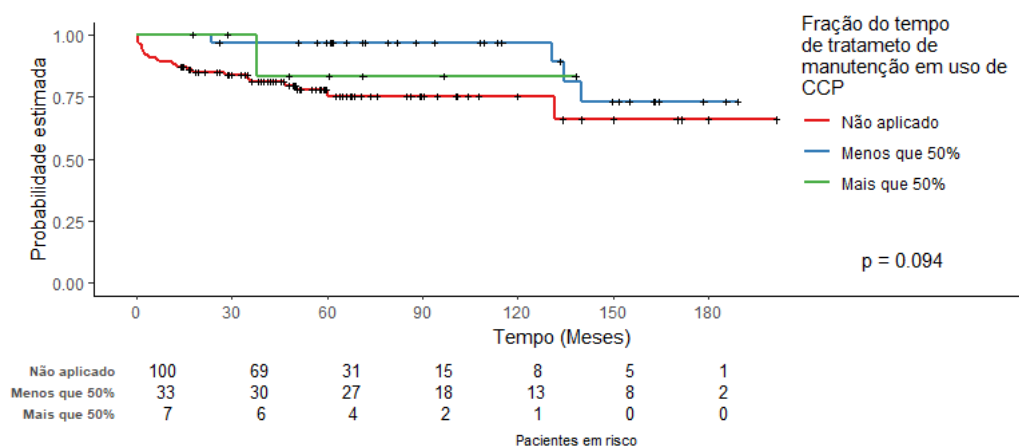


Gráfico B.48 - Estimativa da curva de sobrevivência de Óbito por Micofenolato de mofetila no tratamento de manutenção

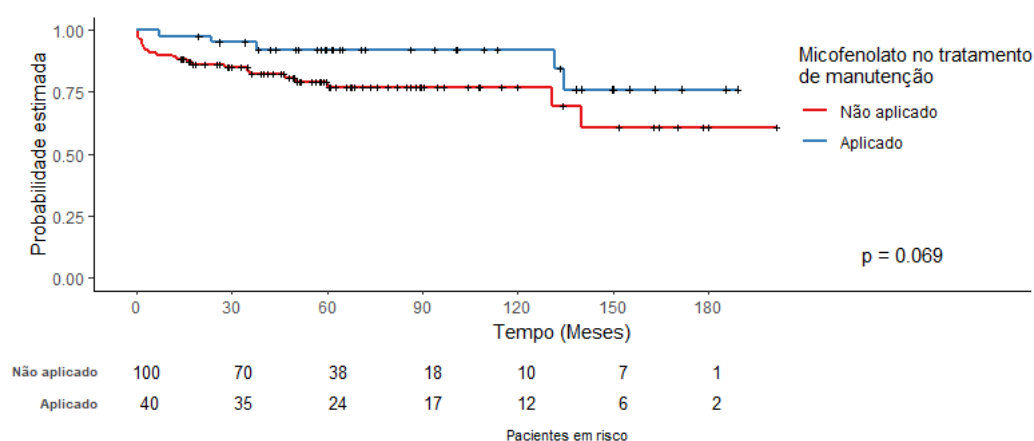


Gráfico B.49 - Estimativa da curva de sobrevivência de Óbito por MMF%

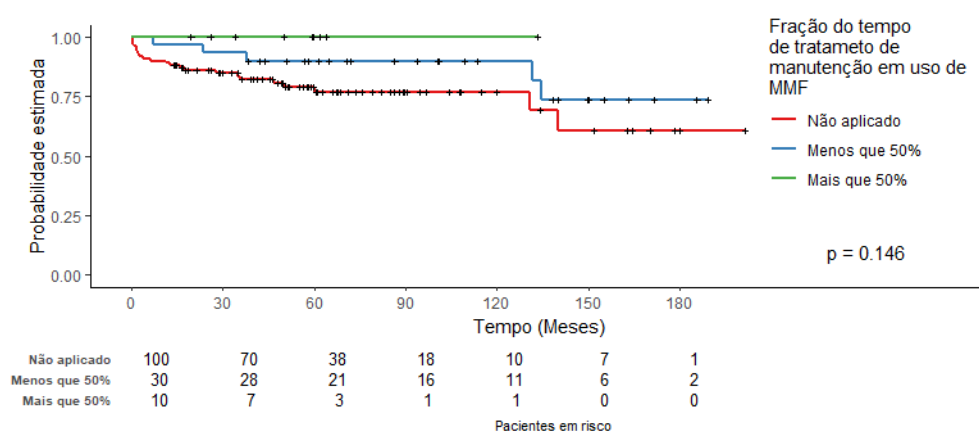


Gráfico B.50 - Estimativa da curva de sobrevivência de Óbito por Rituximabe no tratamento de manutenção

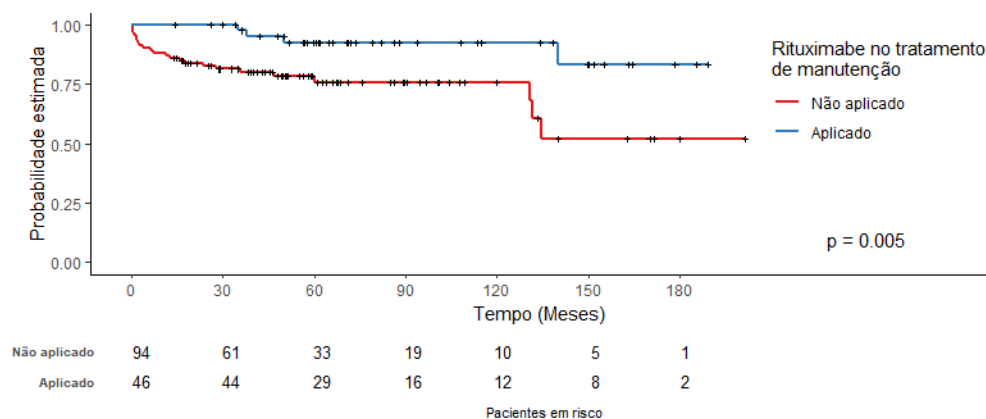


Gráfico B.51 - Estimativa da curva de sobrevivência de Óbito por Ciclofosfamida no tratamento de manutenção

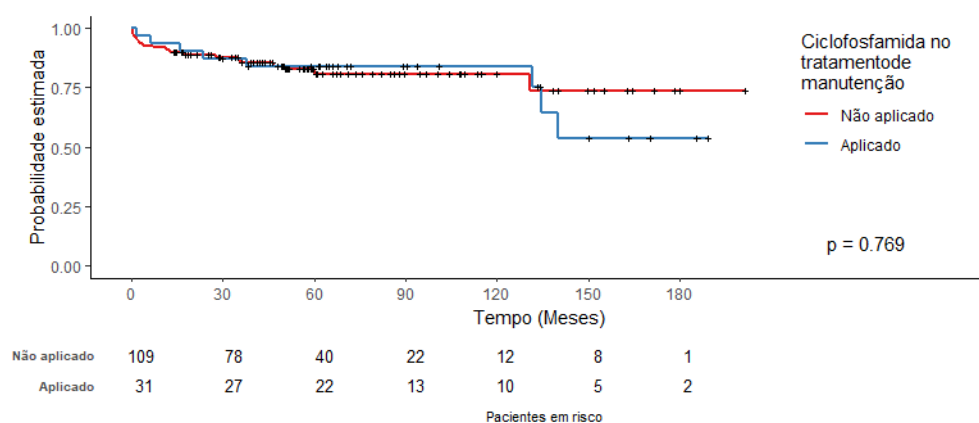


Gráfico B.52- Estimativa da curva de sobrevivência de Óbito por Metilprednisolona no tratamento de manutenção

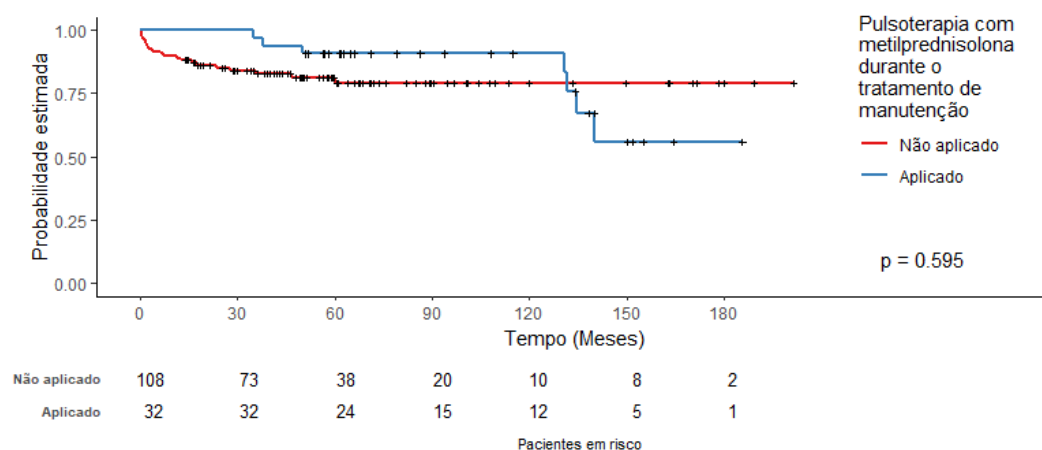


Gráfico B.53 - Estimativa da curva de sobrevivência de Óbito por Imunoglobulina intravenosa no tratamento de manutenção

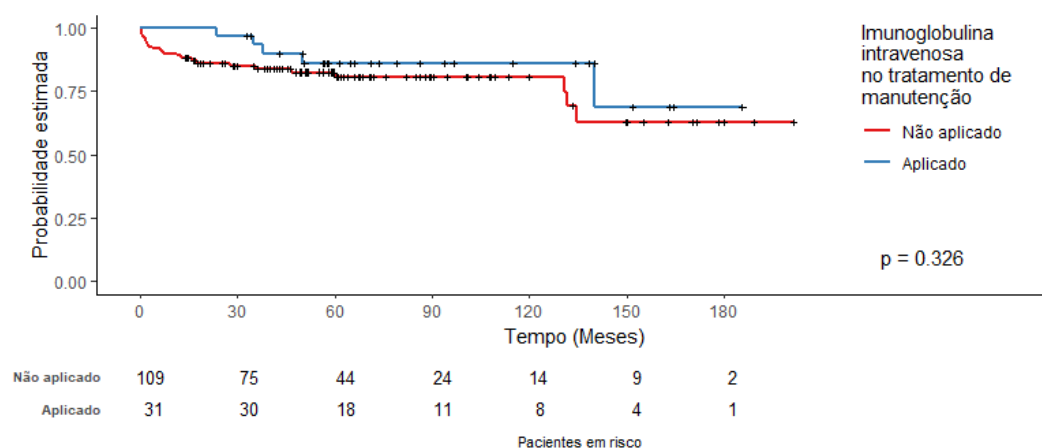


Gráfico B.54 - Estimativa da curva de sobrevivência de Suspensão

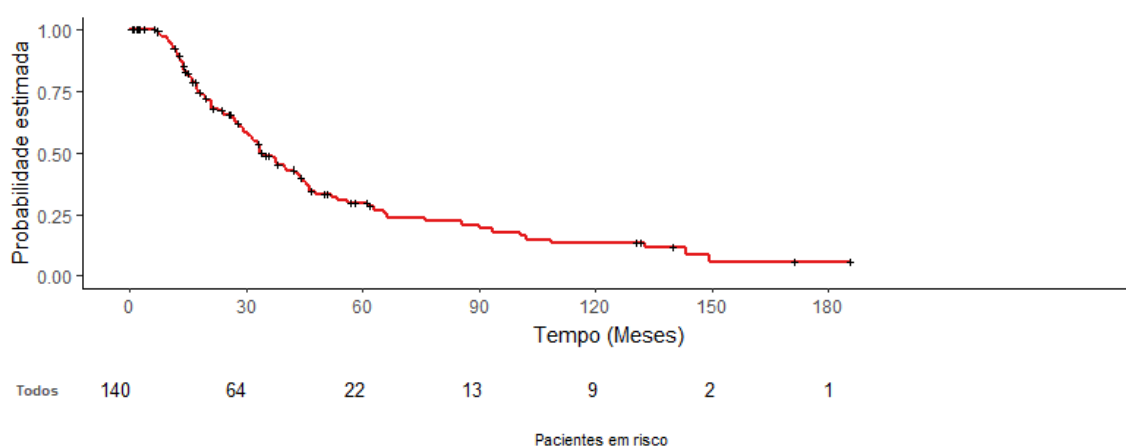


Gráfico B.55 - Estimativa da curva de sobrevivência de Suspensão por Terapia

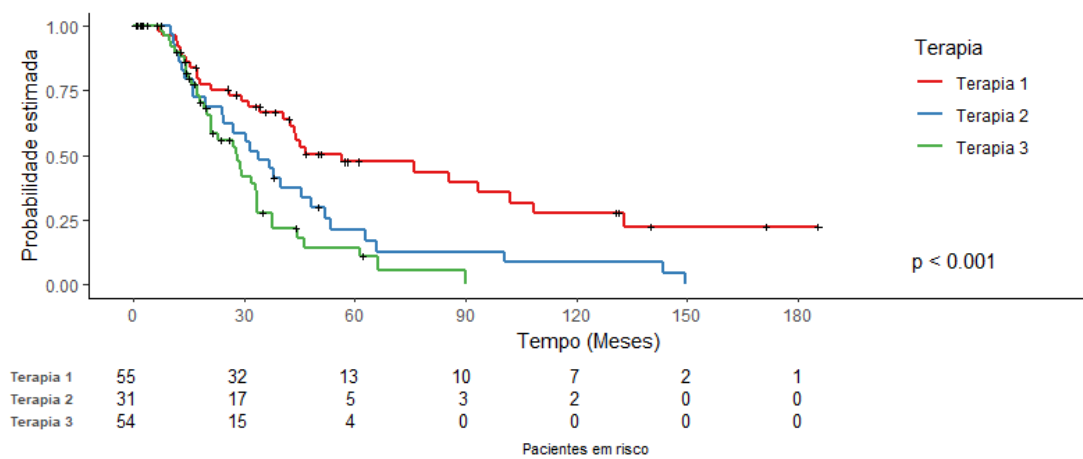


Gráfico B.56 - Estimativa da curva de sobrevivência de Suspensão por Sexo

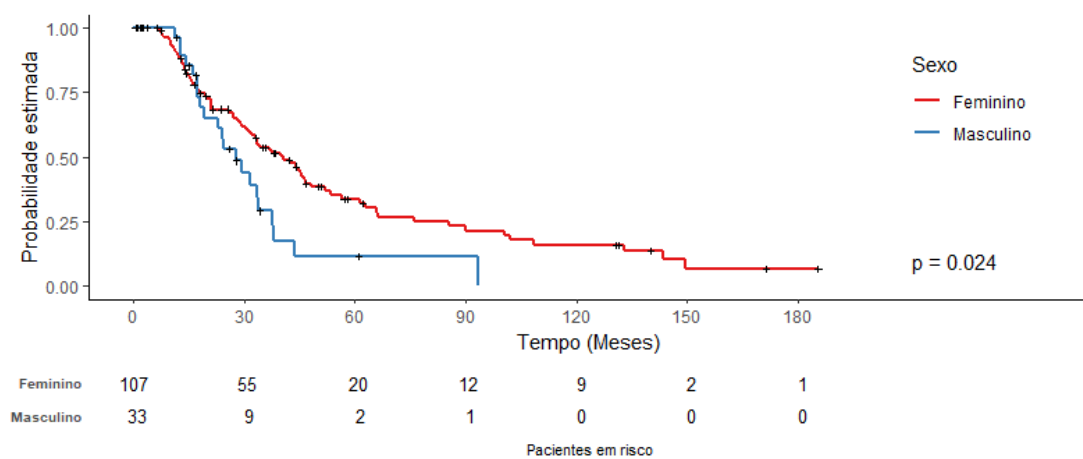


Gráfico B.57 - Estimativa da curva de sobrevivência de Suspensão por Cor

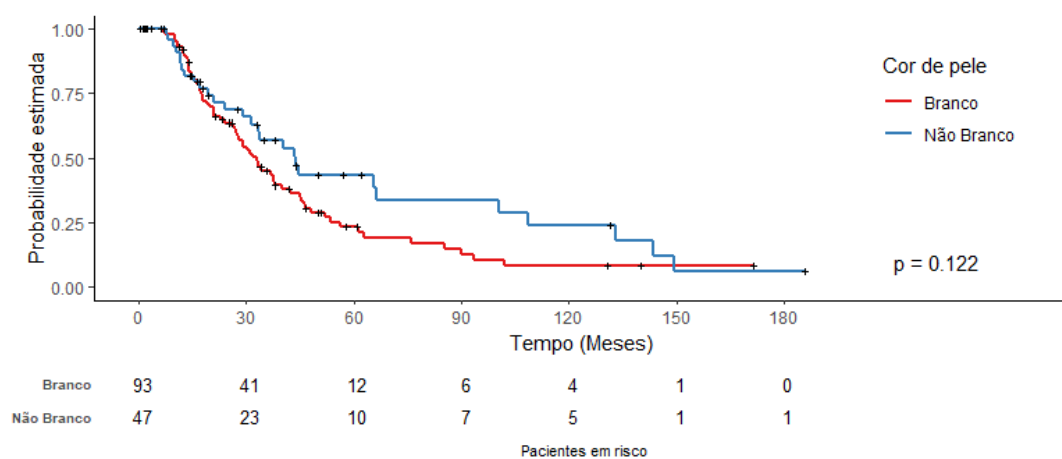


Gráfico B.58 - Estimativa da curva de sobrevivência de Suspensão por Idade

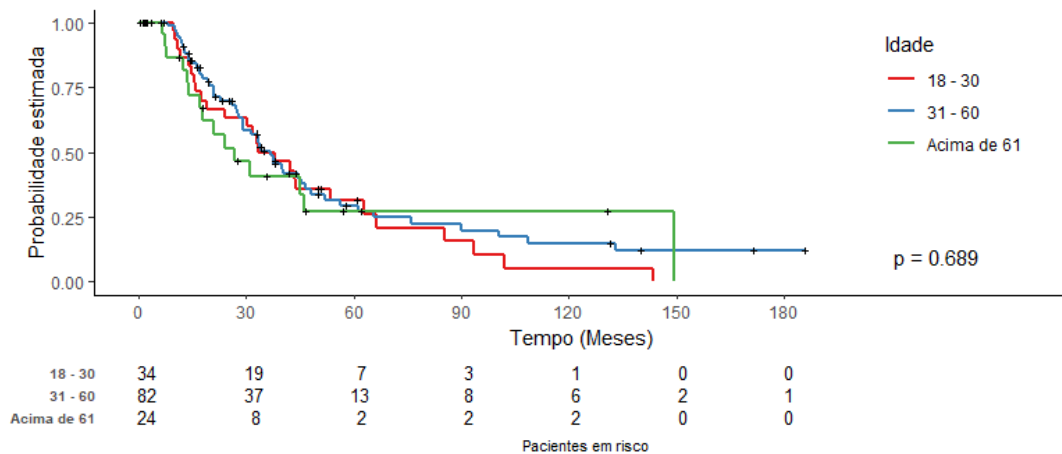


Gráfico B.59 - Estimativa da curva de sobrevivência de Suspensão por Miosite

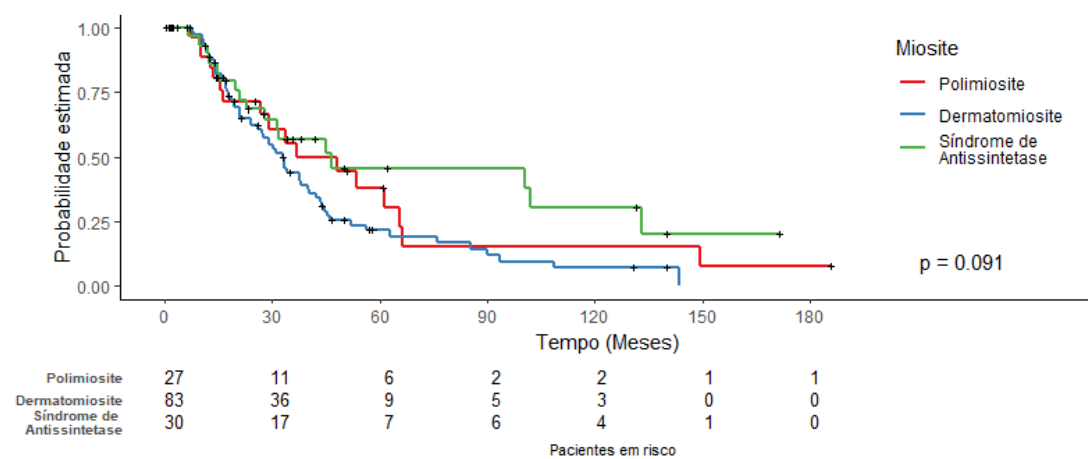


Gráfico B.60 - Estimativa da curva de sobrevivência de Suspensão por Acamado

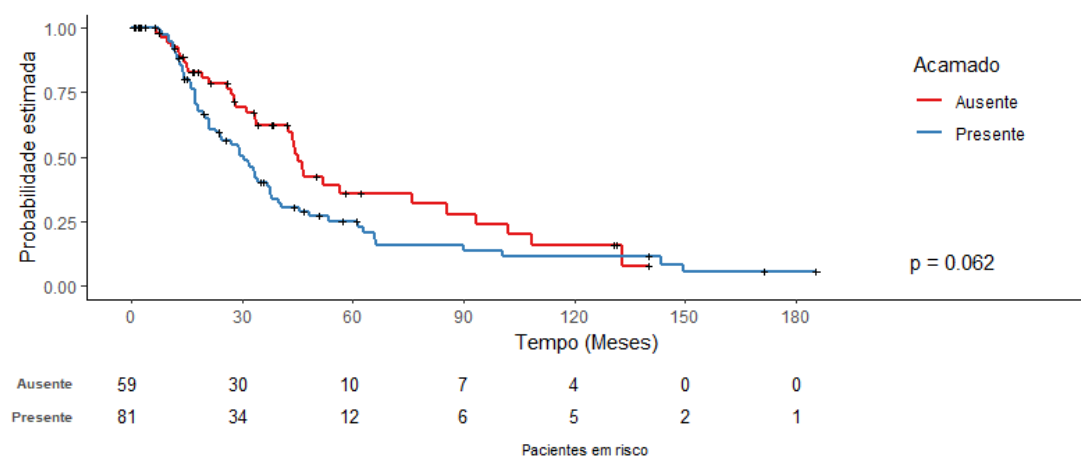


Gráfico B.61 - Estimativa da curva de sobrevivência de Suspensão por CPK

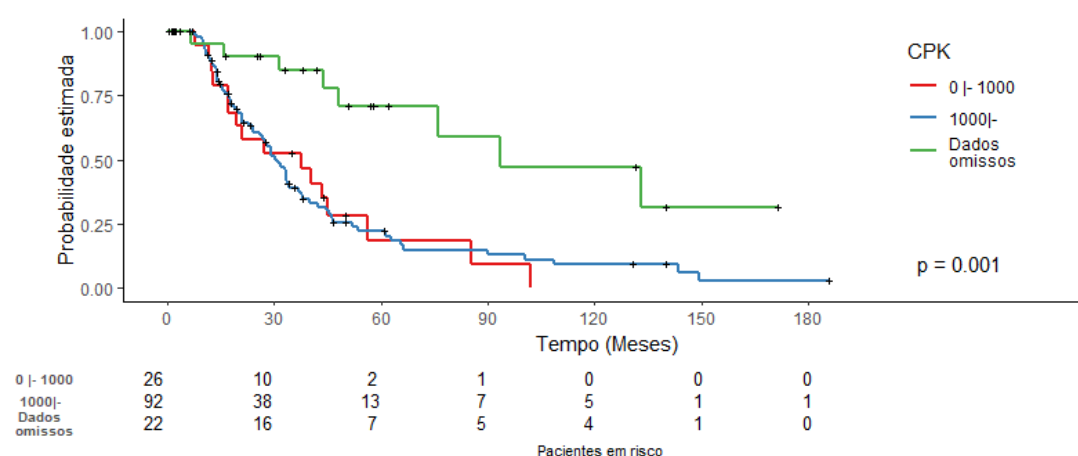


Gráfico B.62 - Estimativa da curva de sobrevivência de Suspensão por Disfagia

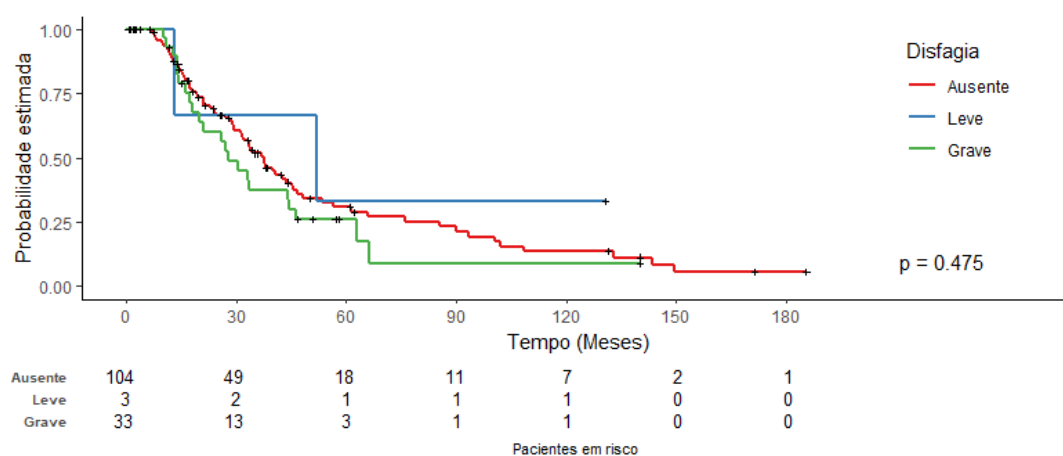


Gráfico B.63 - Estimativa da curva de sobrevivência de Suspensão por Acometimento pulmonar

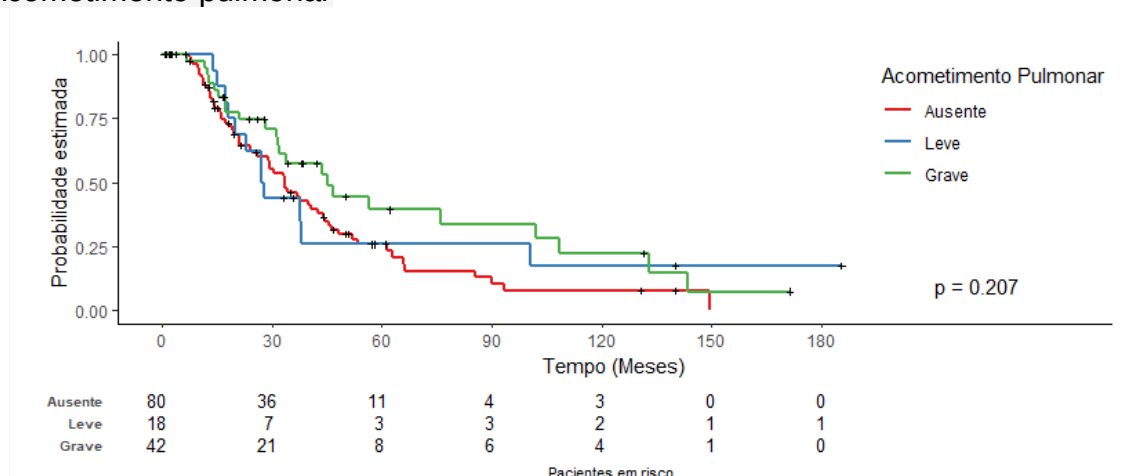


Gráfico B.64 - Estimativa da curva de sobrevivência de Suspensão por Vasculite

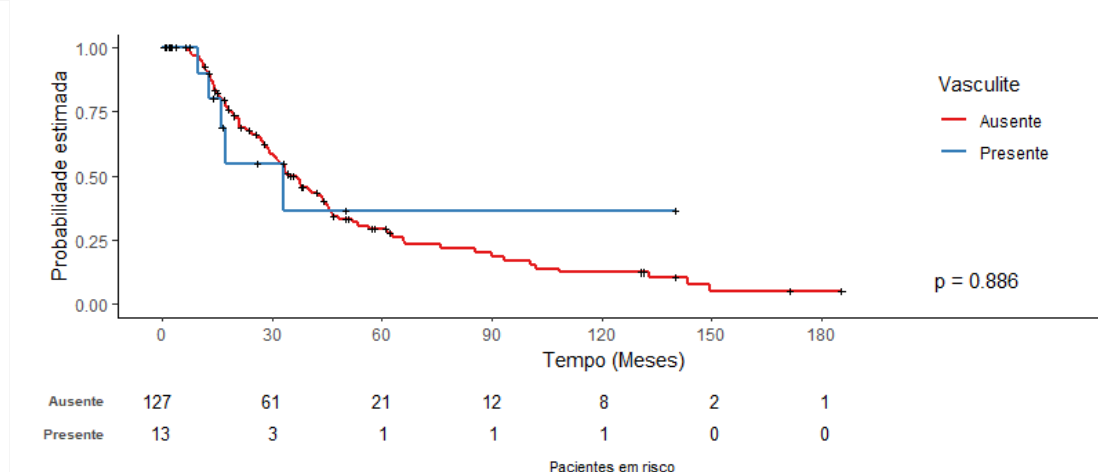


Gráfico B.65 - Estimativa da curva de sobrevivência de Suspensão por Acometimento cutâneo extenso

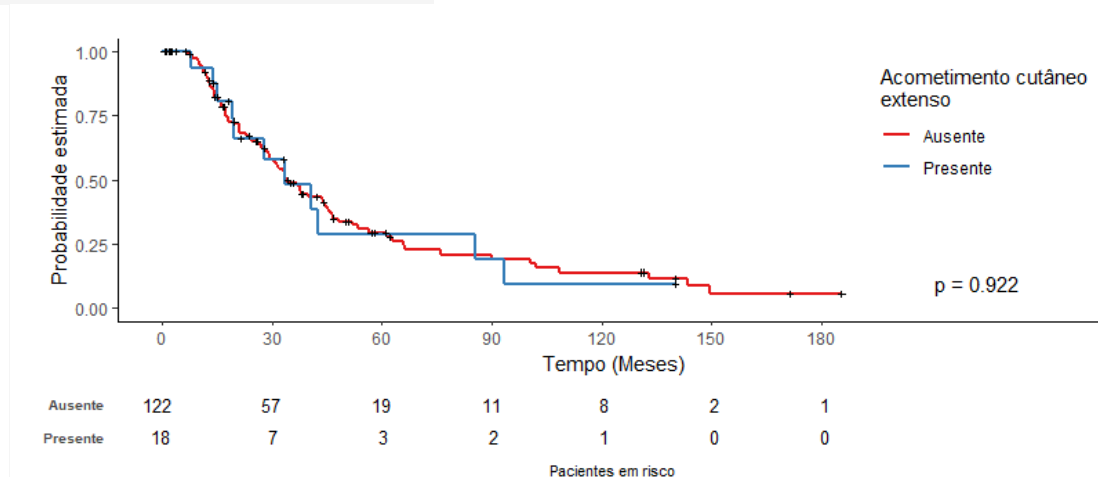


Gráfico B.66 - Estimativa da curva de sobrevivência de Suspensão por Heliotropo

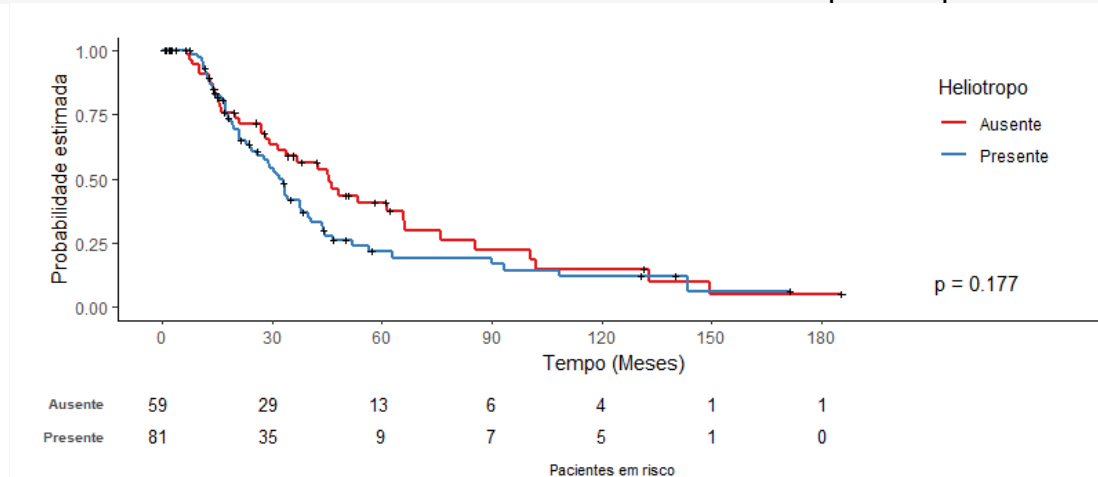


Gráfico B.67 - Estimativa da curva de sobrevivência de Suspensão por Gottron

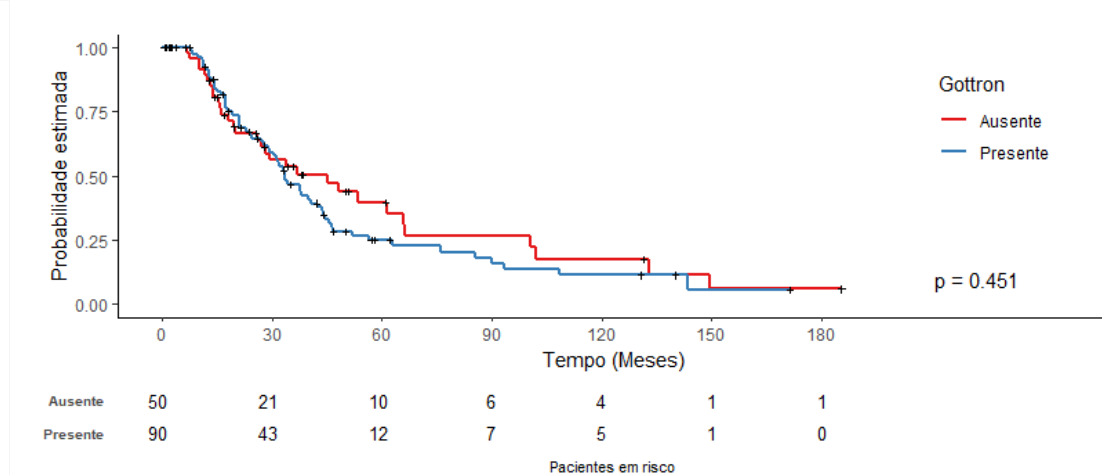


Gráfico B.68 - Estimativa da curva de sobrevivência de Suspensão por Fraqueza

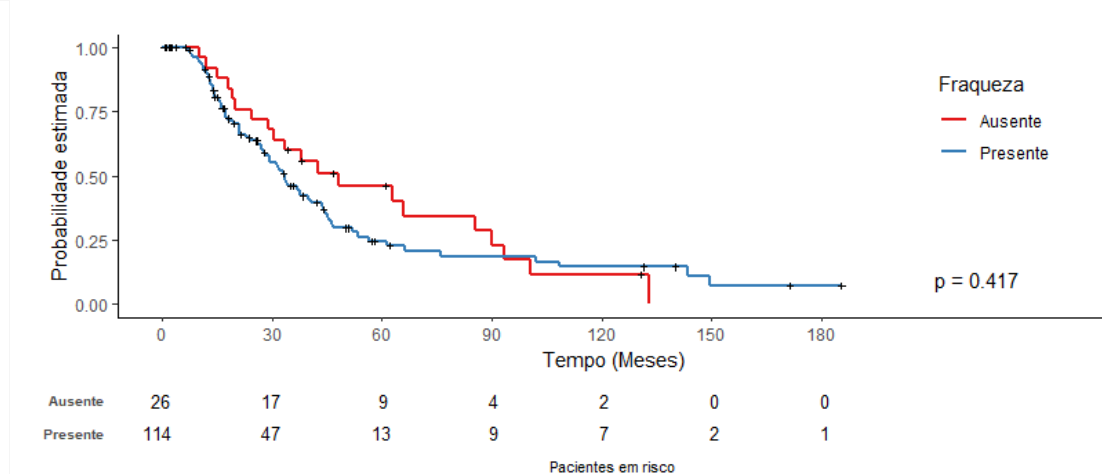


Gráfico B.69 - Estimativa da curva de sobrevivência de Suspensão por Úlceras e/ou calcinose

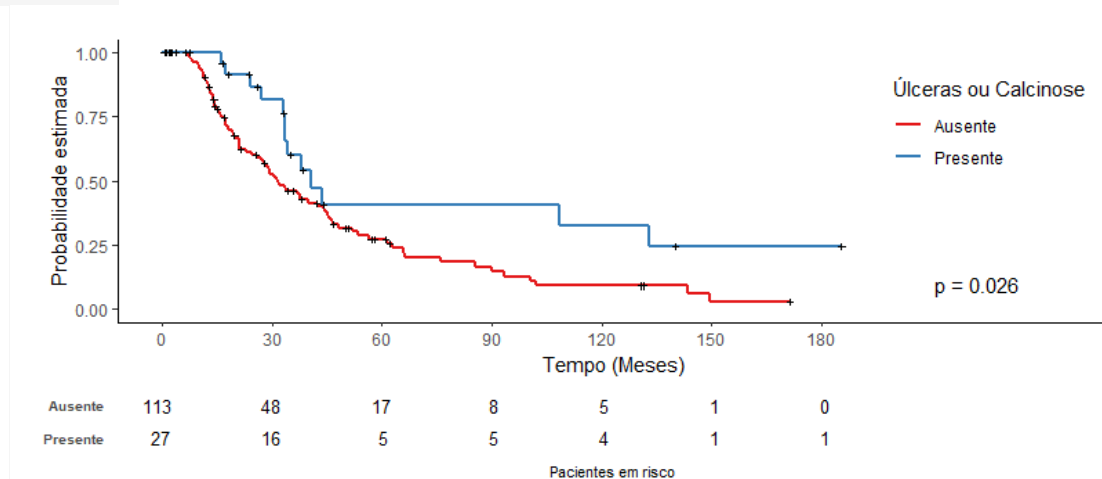


Gráfico B.70 - Estimativa da curva de sobrevivência de Suspensão por Artrite

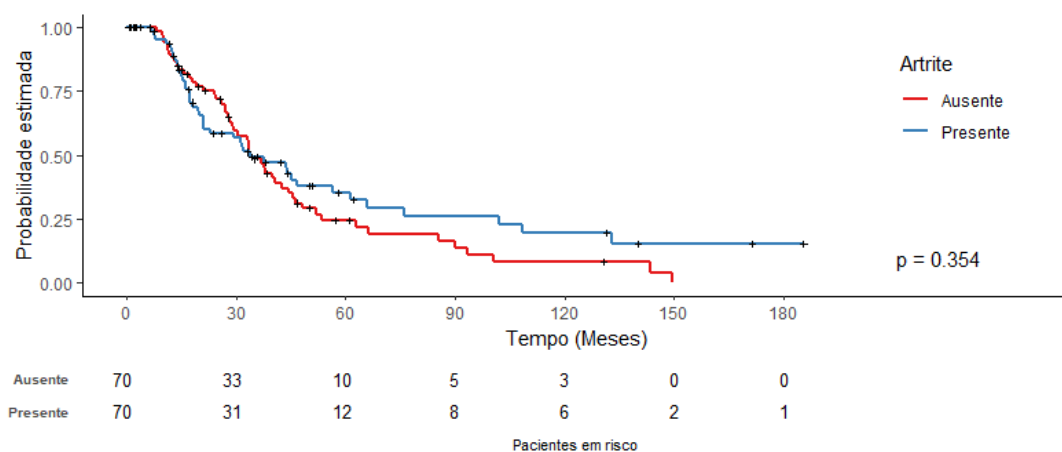


Gráfico B.71 - Estimativa da curva de sobrevivência de Suspensão por Mãos de mecânico

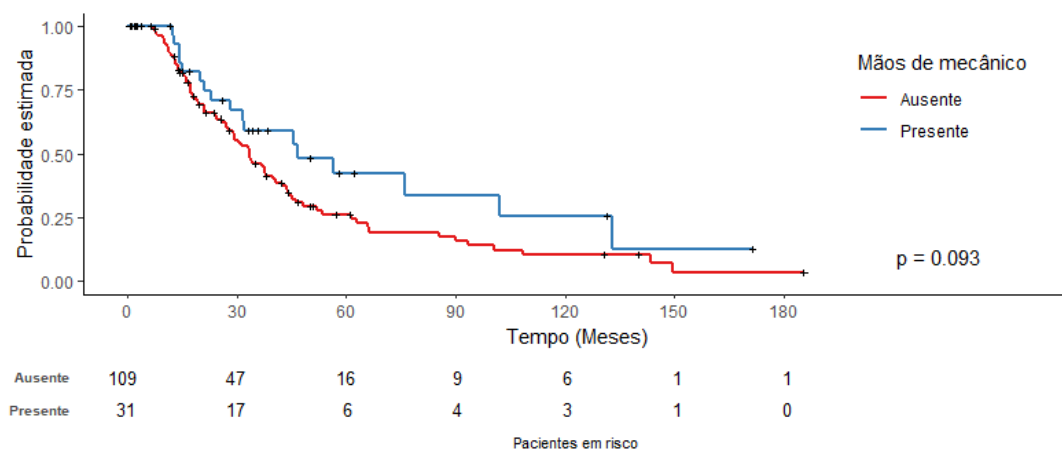


Gráfico B.72 - Estimativa da curva de sobrevivência de Suspensão por fenômeno de Raynaud

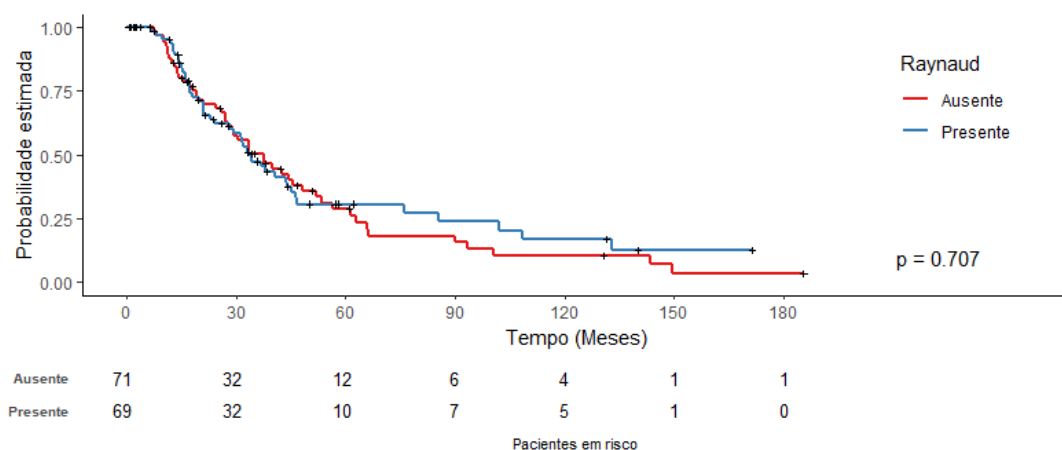


Gráfico B.73- Estimativa da curva de sobrevivência de Suspensão por Hipotireoidismo

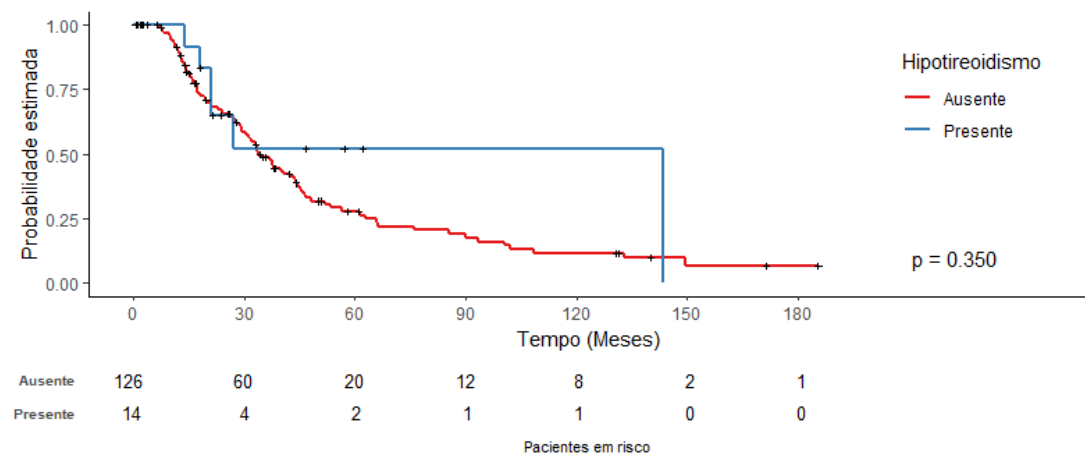


Gráfico B.74 - Estimativa da curva de sobrevivência de Suspensão por Hipertensão

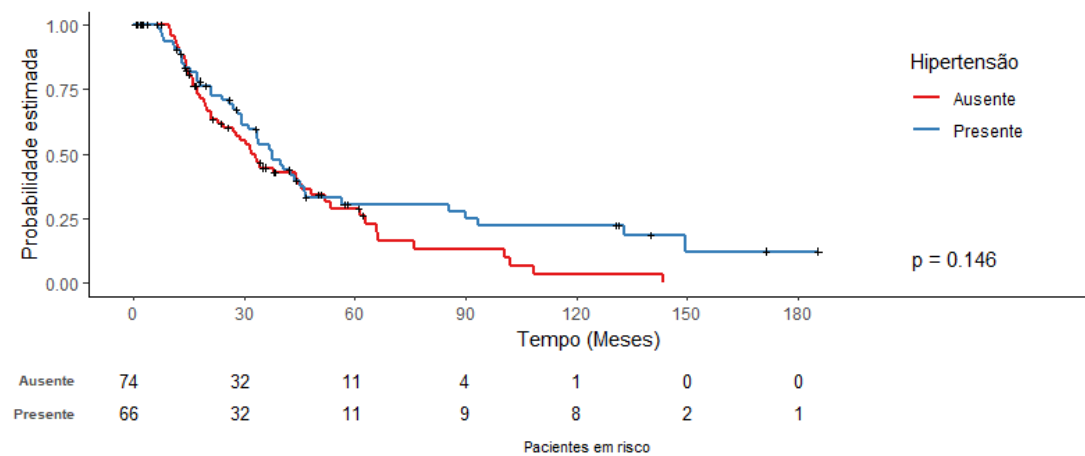


Gráfico B.75 - Estimativa da curva de sobrevivência de Suspensão por Diabetes

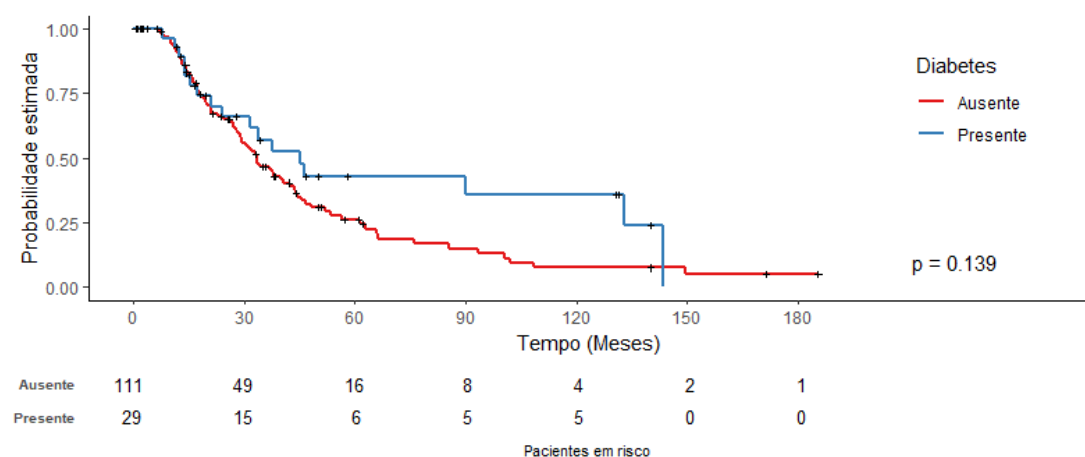


Gráfico B.76 - Estimativa da curva de sobrevivência de Suspensão por Doenças cardiovasculares

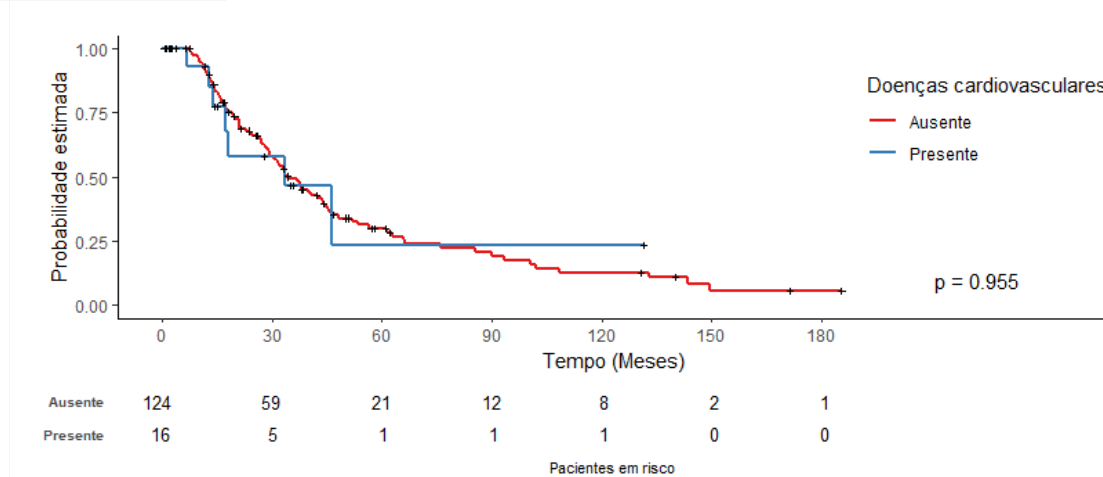


Gráfico B.77 - Estimativa da curva de sobrevivência de Suspensão por dislipidemia

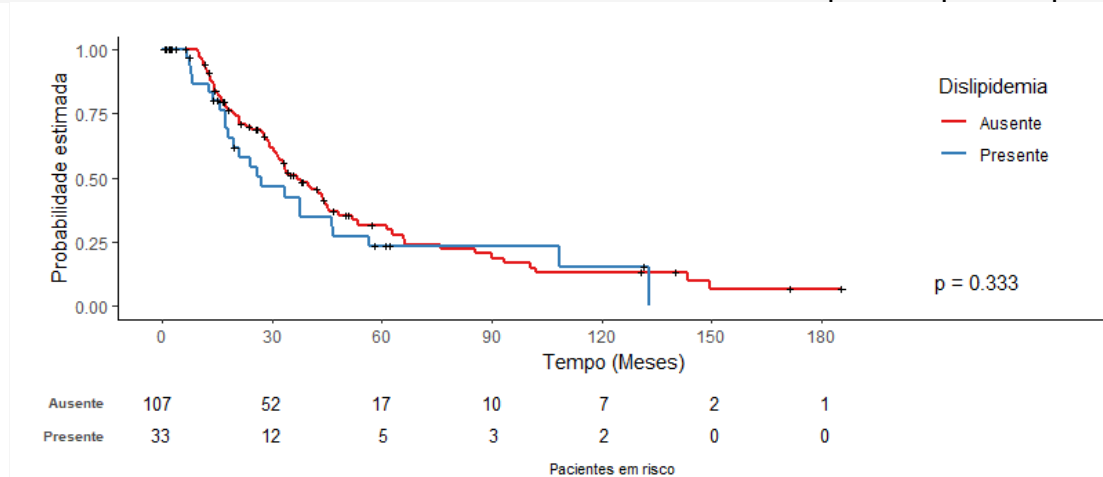


Gráfico B.78 - Estimativa da curva de sobrevivência de Suspensão por Tabagismo

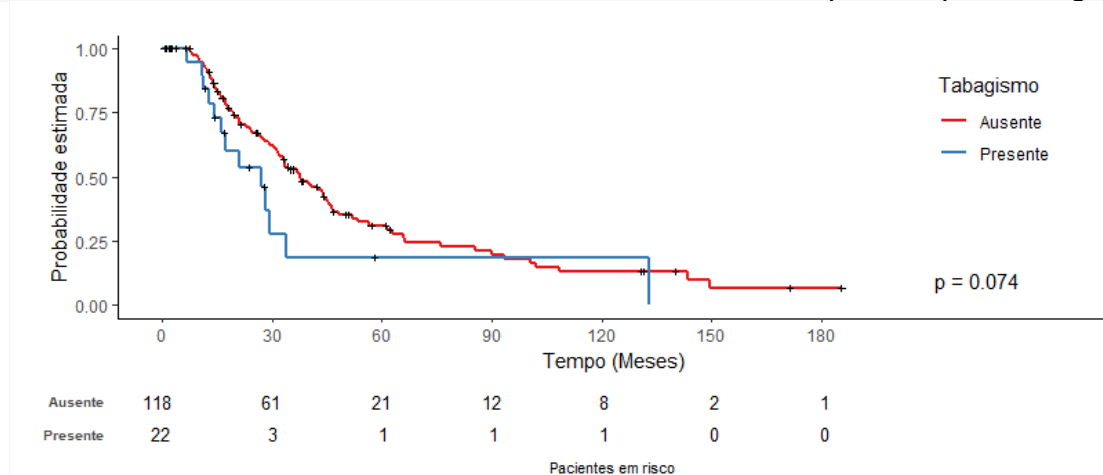


Gráfico B.79 - Estimativa da curva de sobrevivência de Suspensão por Diagnóstico de câncer

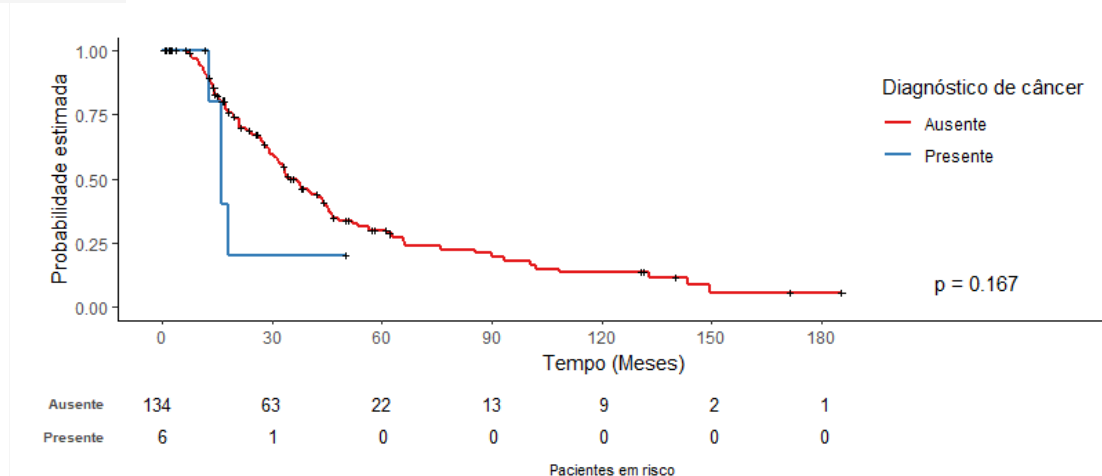


Gráfico B.80 - Estimativa da curva de sobrevivência de Suspensão por anti-MDA5

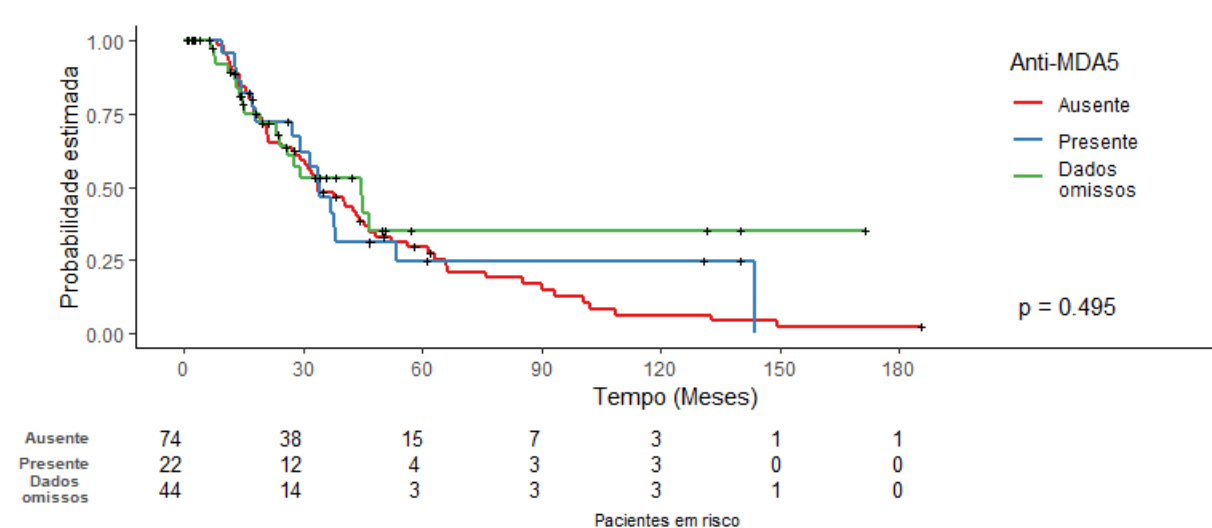


Gráfico B.81 - Estimativa da curva de sobrevivência de Suspensão por anti-Mi2

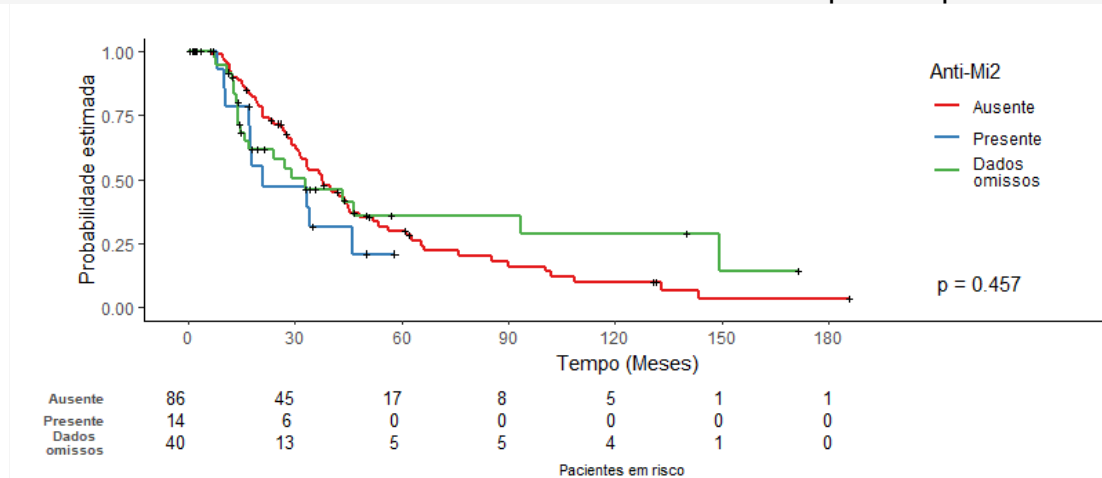


Gráfico B.82 - Estimativa da curva de sobrevivência de Suspensão por anti-Ku

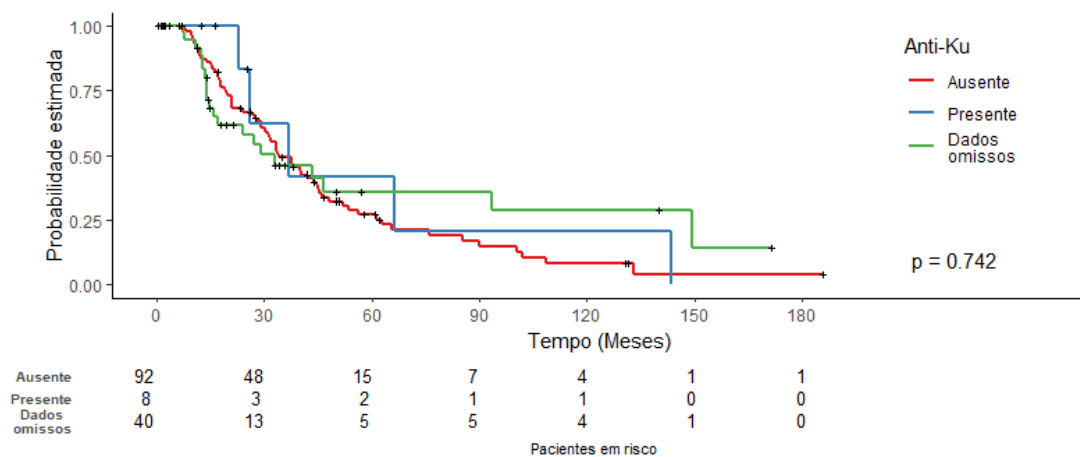


Gráfico B.83 - Estimativa da curva de sobrevivência de Suspensão por anti-Pm/Scl

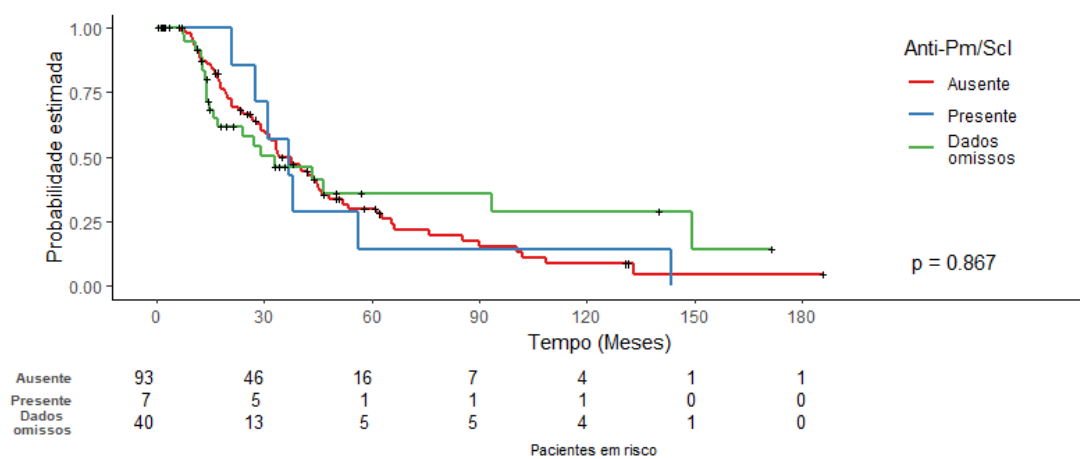


Gráfico B.84 - Estimativa da curva de sobrevivência de Suspensão por anti-SRP

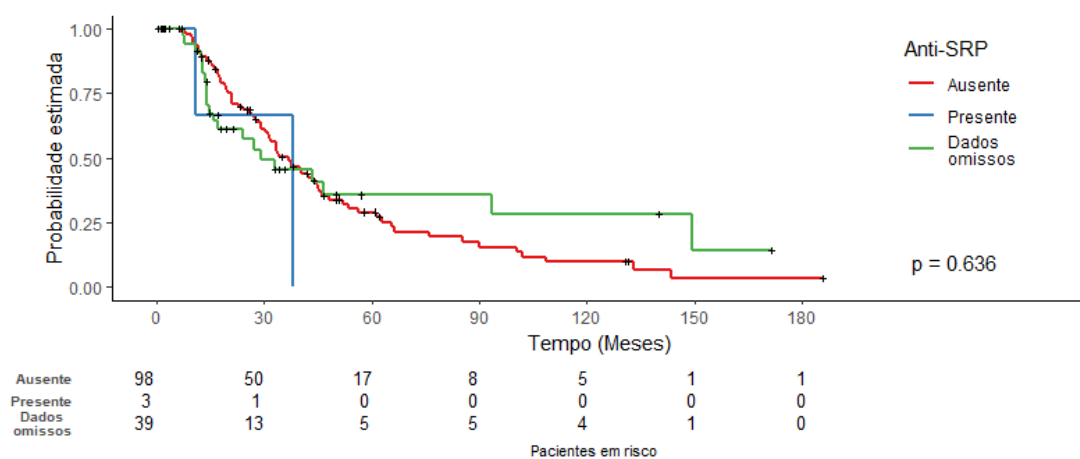


Gráfico B.85 - Estimativa da curva de sobrevivência de Suspensão por anti-Jo-1

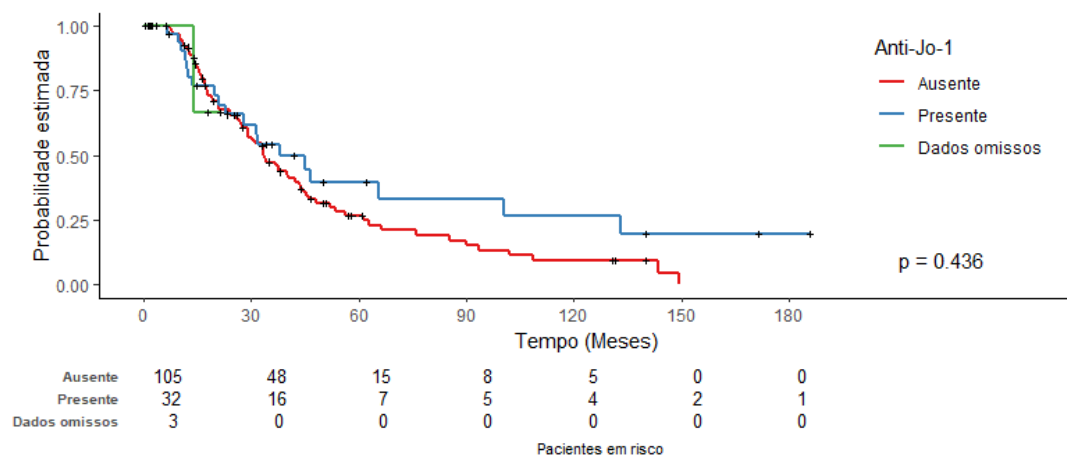


Gráfico B.86 - Estimativa da curva de sobrevivência de Suspensão por PL7-PL12-EJ

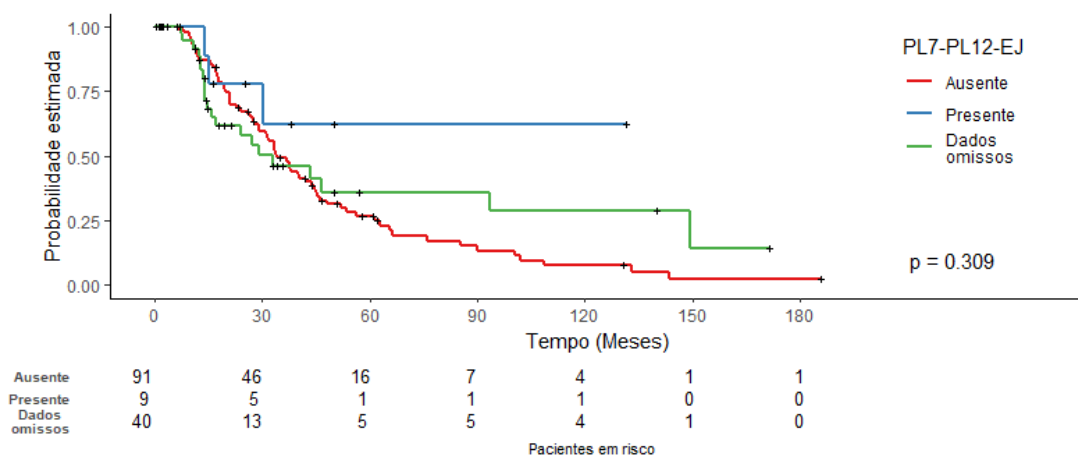


Gráfico B.87 - Estimativa da curva de sobrevivência de Suspensão por anti-Ro52

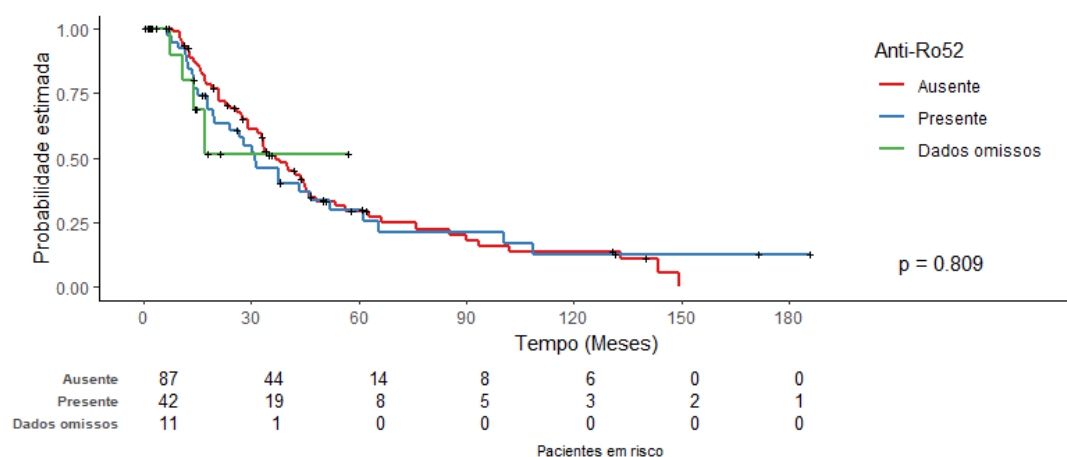


Gráfico B.88 - Estimativa da curva de sobrevivência de Suspensão por Tempo até o diagnóstico

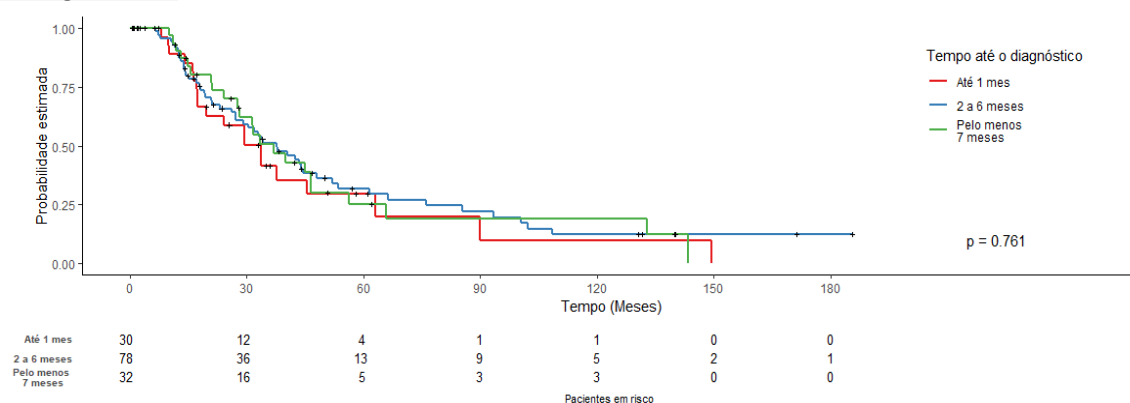


Gráfico B.89 - Estimativa da curva de sobrevivência de Suspensão por Prednisona no tratamento de indução

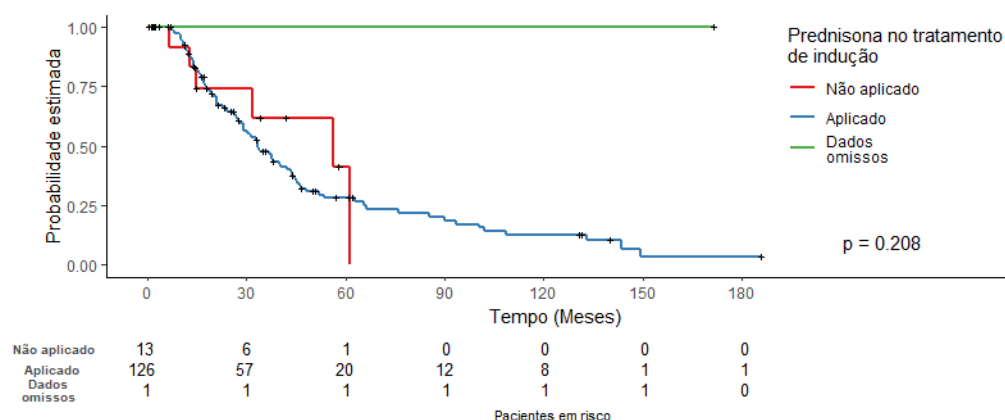


Gráfico B.90 - Estimativa da curva de sobrevivência de Suspensão por número de drogas modificadoras do curso da doença durante no tratamento de indução

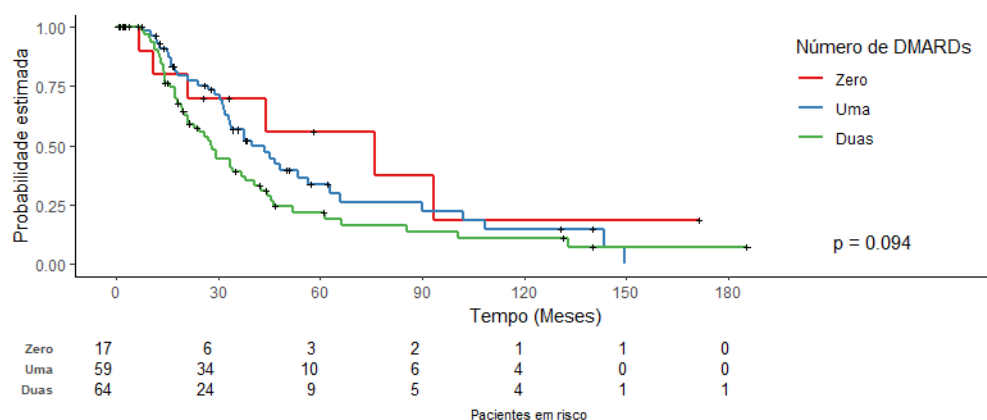


Gráfico B.91 - Estimativa da curva de sobrevivência de Suspensão por Metotrexato no tratamento de indução

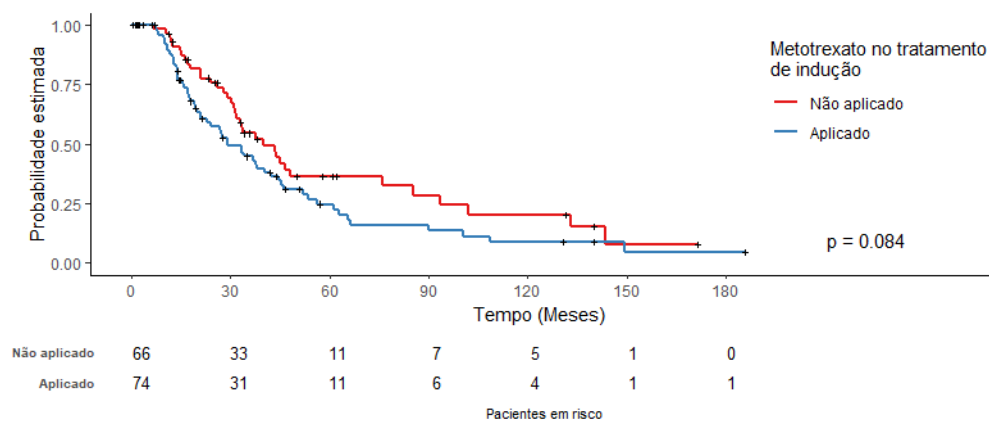


Gráfico B.92 - Estimativa da curva de sobrevivência de Suspensão por Azatioprina no tratamento de indução

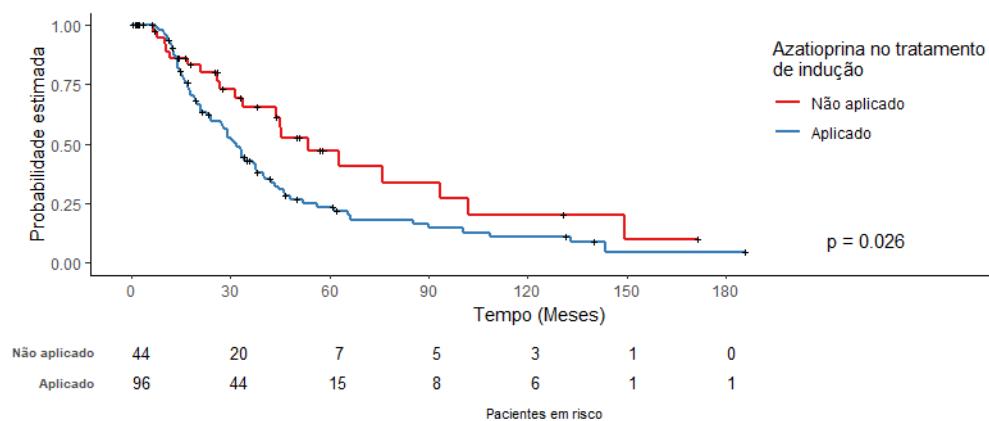


Gráfico B.93 - Estimativa da curva de sobrevivência de Suspensão por Ciclosporina ou micofenolato de mofetila no tratamento de indução

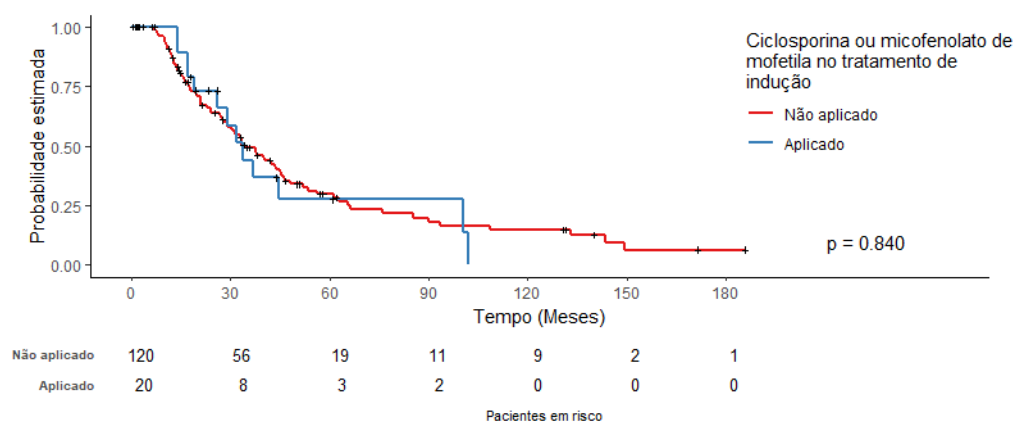


Gráfico B.94 - Estimativa da curva de sobrevivência de Suspensão por Ciclofosfamida no tratamento de indução

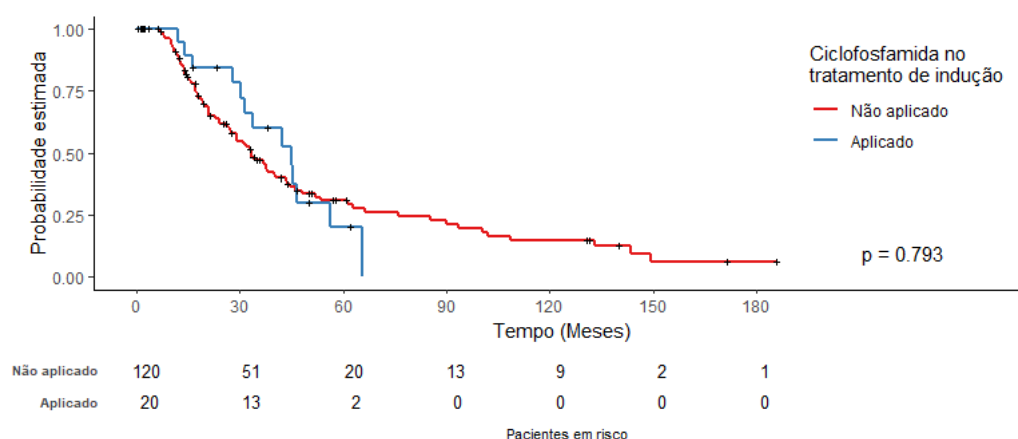


Gráfico B.95 - Estimativa da curva de sobrevivência de Suspensão por Metotrexato no tratamento de manutenção

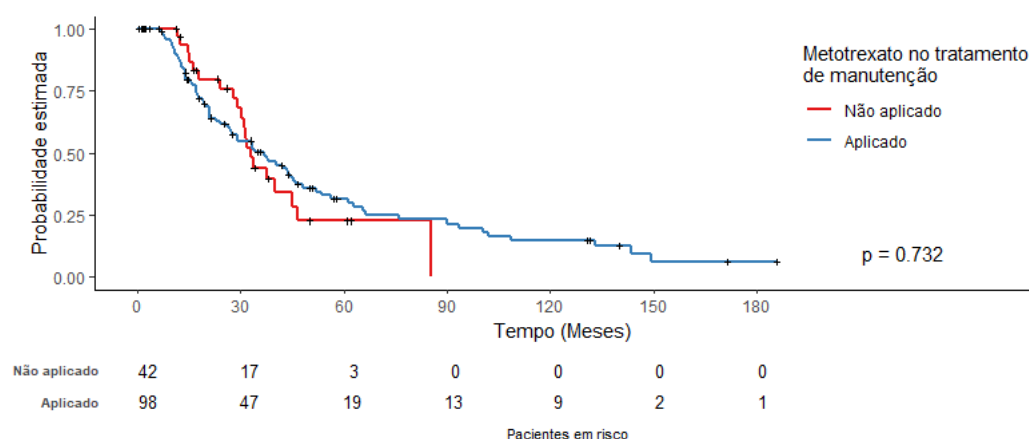


Gráfico B.96 - Estimativa da curva de sobrevivência de Suspensão por MTX%

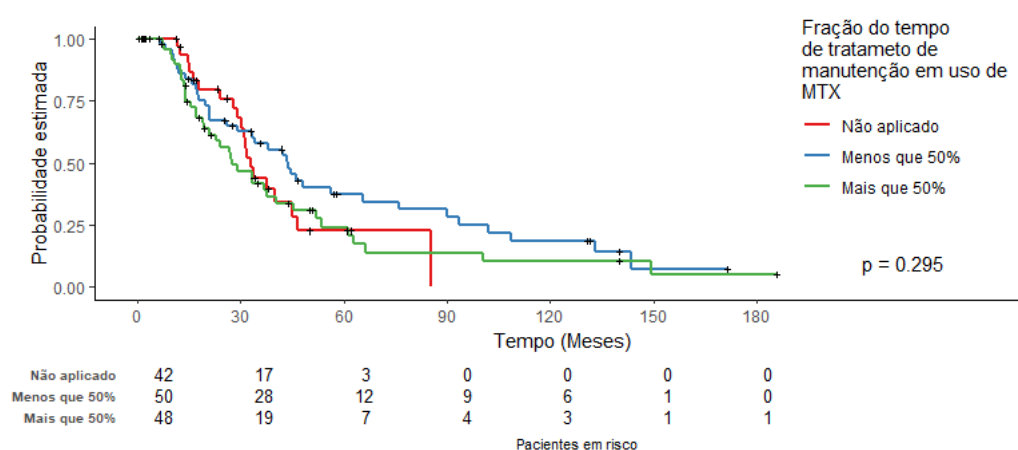


Gráfico B.97 - Estimativa da curva de sobrevivência de Suspensão por Azatioprina no tratamento de manutenção

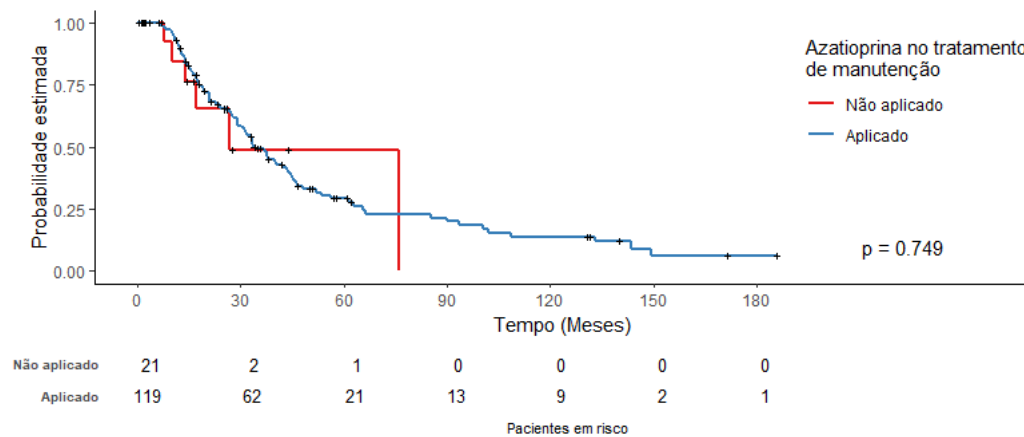


Gráfico B.98 - Estimativa da curva de sobrevivência de Suspensão por AZA%

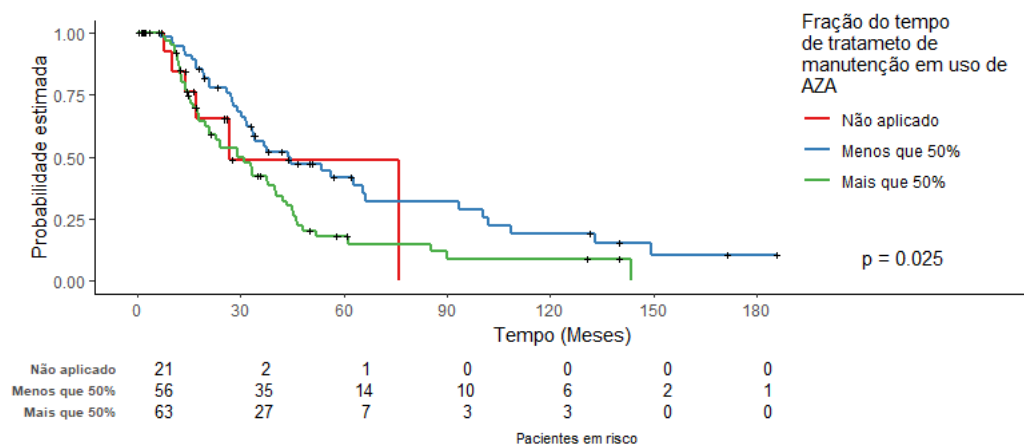


Gráfico B.99 - Estimativa da curva de sobrevivência de Suspensão por Ciclosporina no tratamento de manutenção

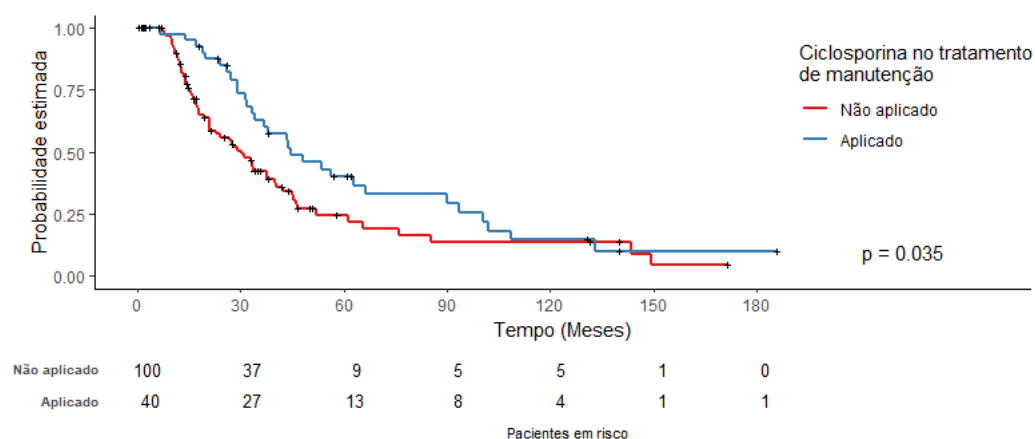


Gráfico B.100 - Estimativa da curva de sobrevivência de Suspensão por CCP%

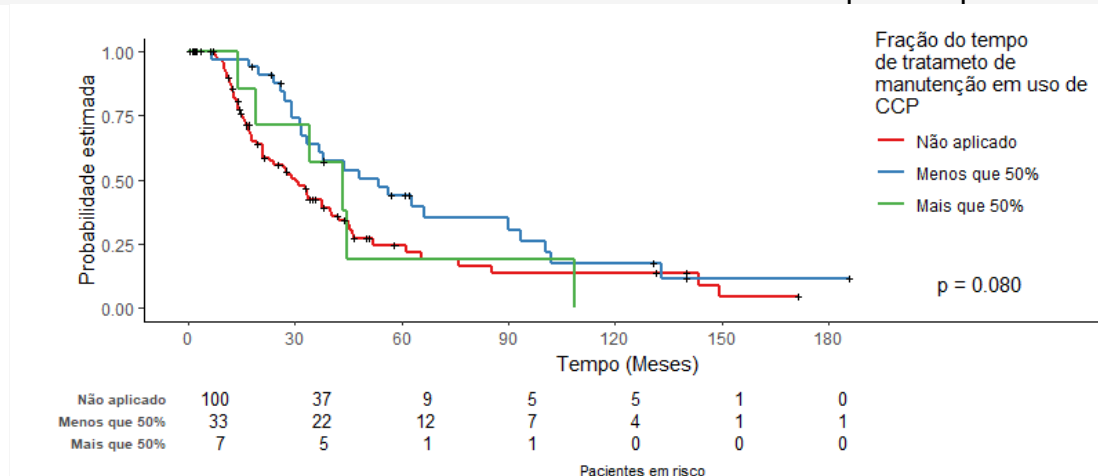


Gráfico B.101 - Estimativa da curva de sobrevivência de Suspensão por Micofenolato de mofetila no tratamento de manutenção

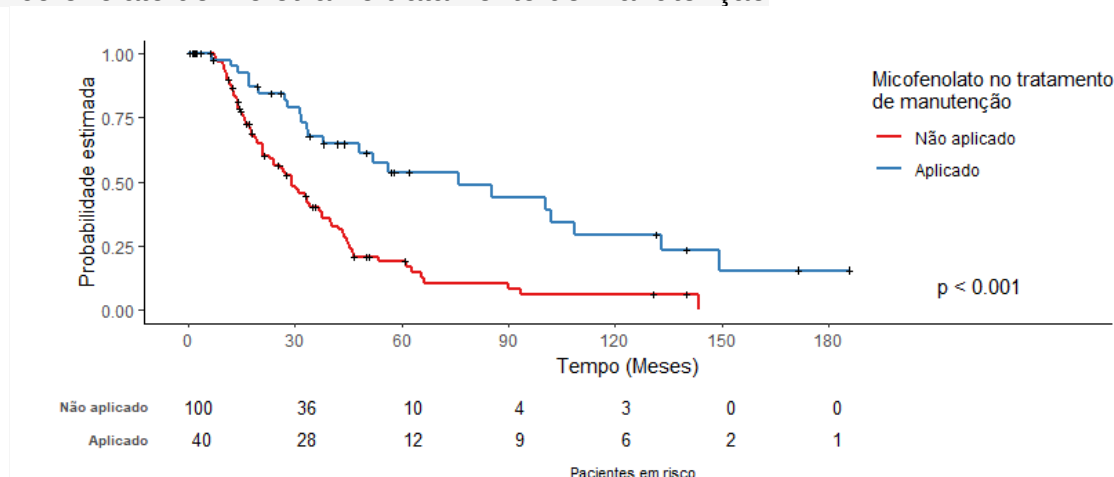


Gráfico B.102 - Estimativa da curva de sobrevivência de Suspensão por MMF%

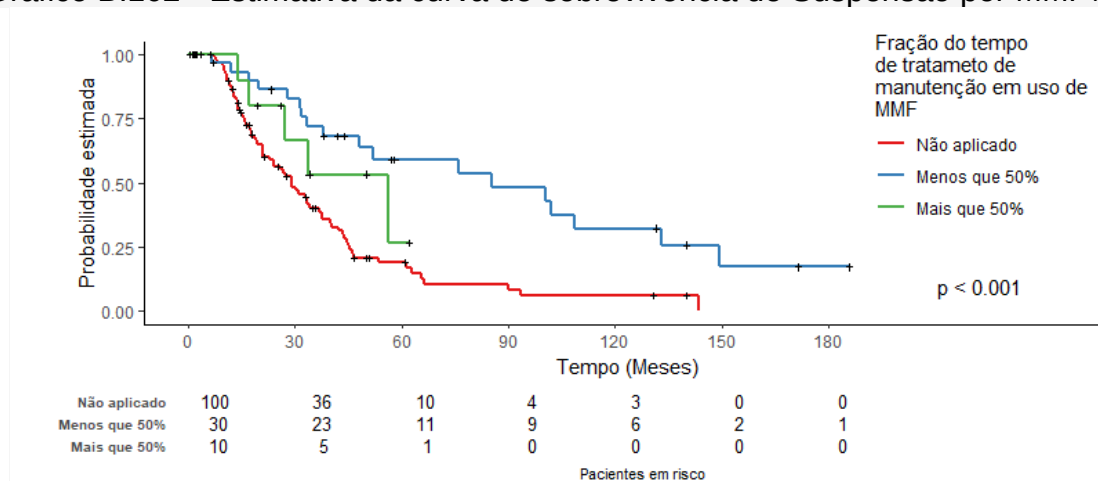


Gráfico B.103 - Estimativa da curva de sobrevivência de Suspensão por Rituximabe no tratamento de manutenção

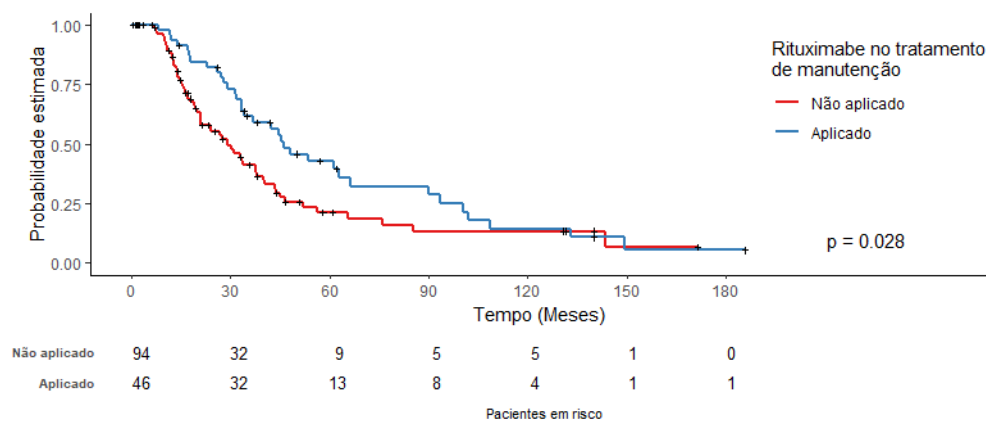


Gráfico B.104 - Estimativa da curva de sobrevivência de Suspensão por Ciclofosfamida no tratamento de manutenção

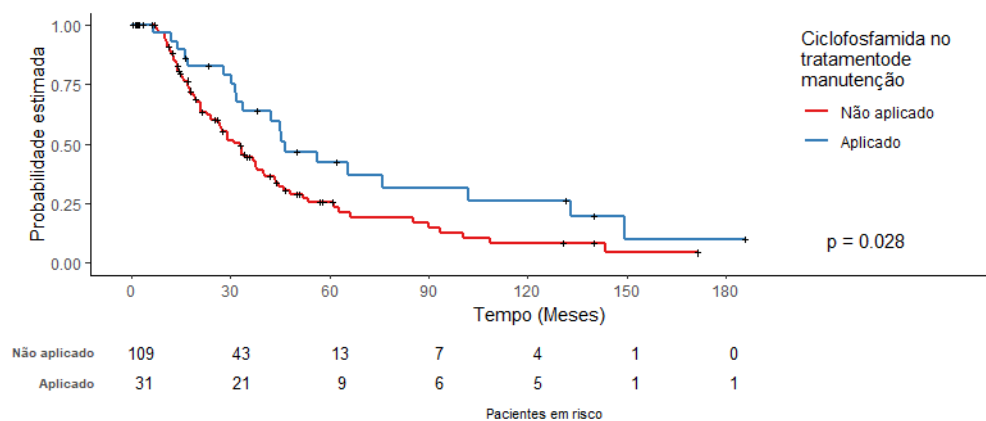


Gráfico B.105 - Estimativa da curva de sobrevivência de Suspensão por Metilprednisolona no tratamento de manutenção

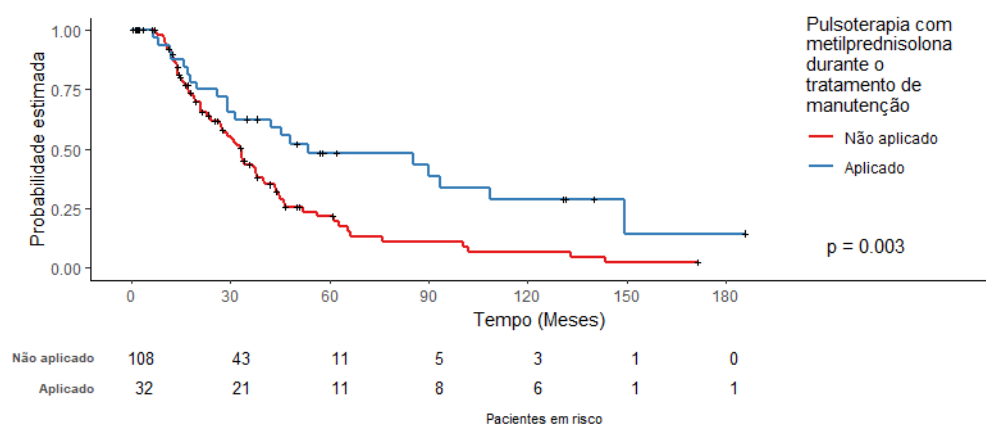


Gráfico B.106 - Curva de sobrevivência estimada de Suspensão por Imunoglobulina intravenosa no tratamento de manutenção

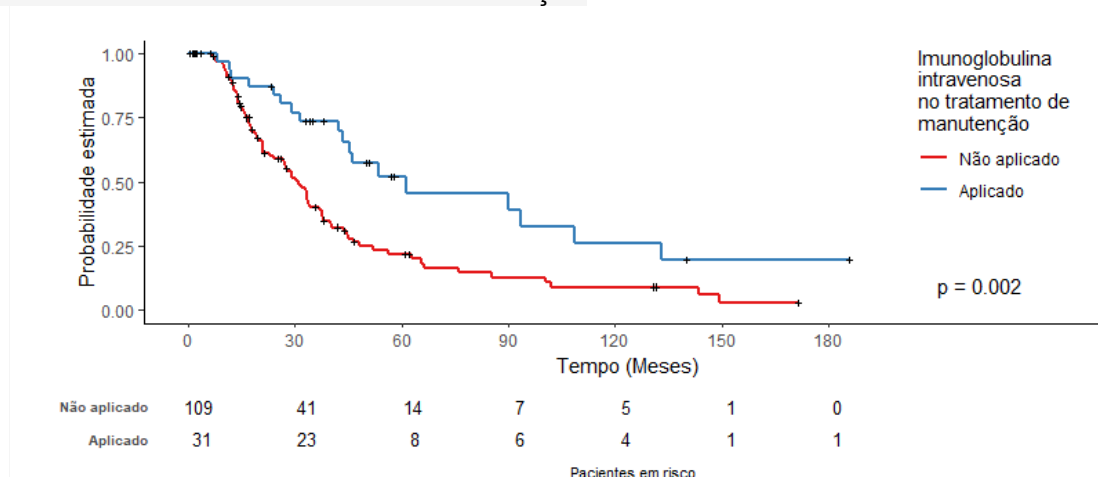


Gráfico B.107 - Curva de sobrevivência estimada de Resposta clínica

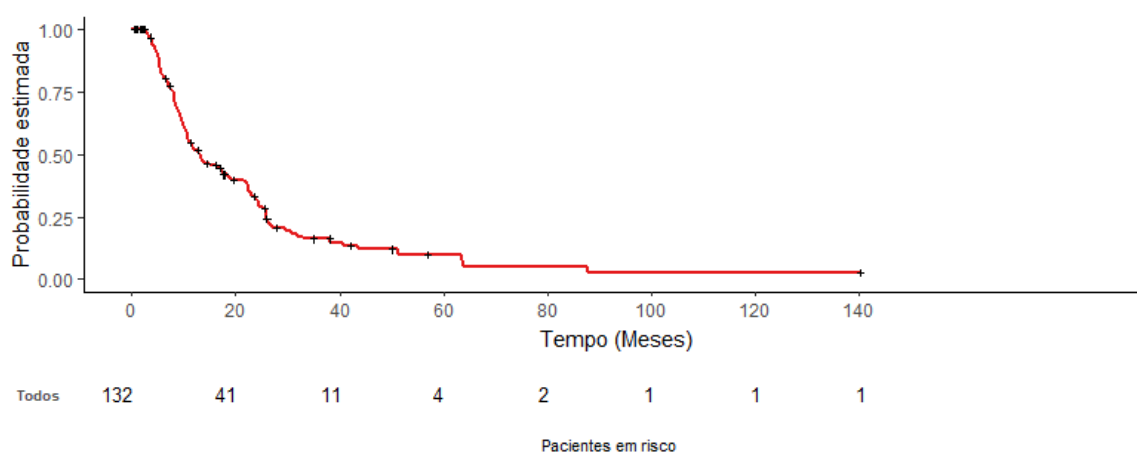


Gráfico B.108 - Curva de sobrevivência estimada de Resposta clínica por Terapia

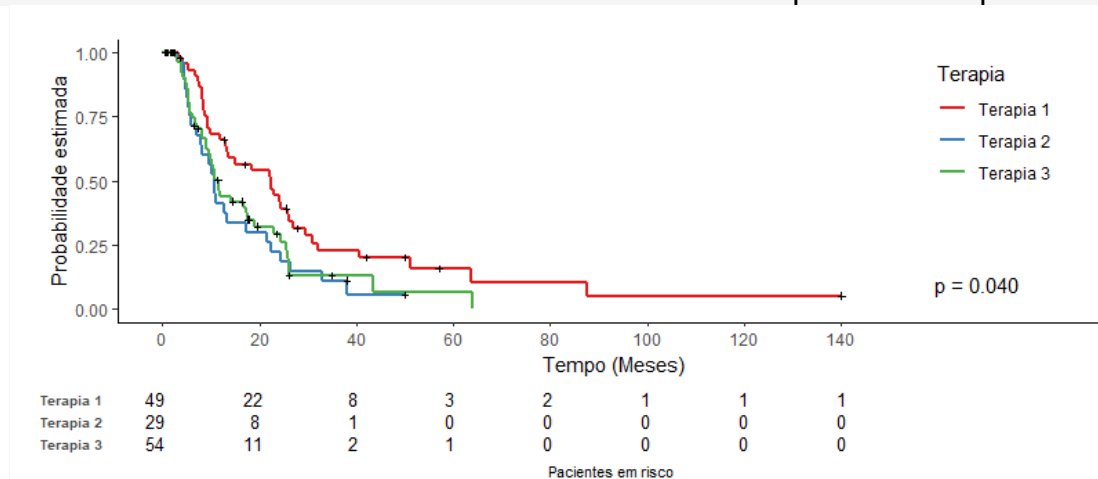


Gráfico B.109 - Curva de sobrevivência estimada de Resposta clínica por Sexo

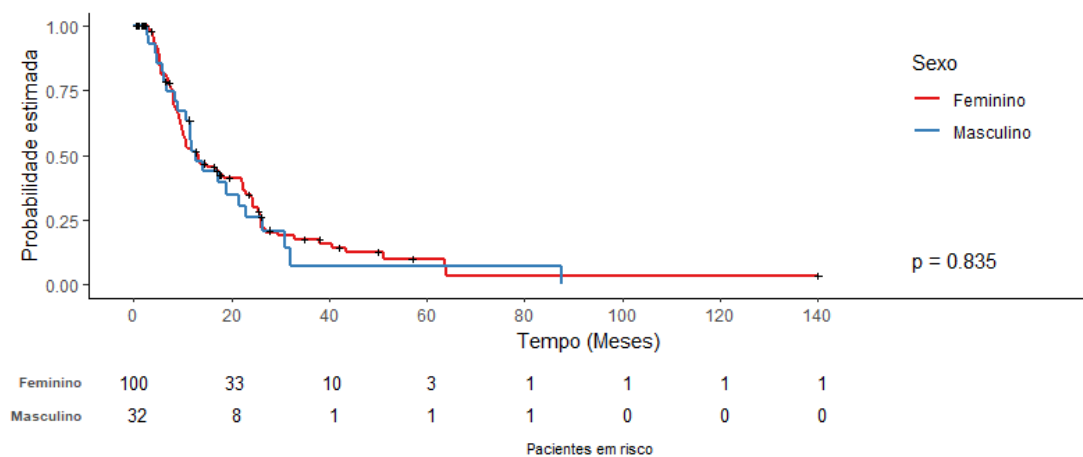


Gráfico B.110 - Curva de sobrevivência estimada de Resposta clínica por Cor

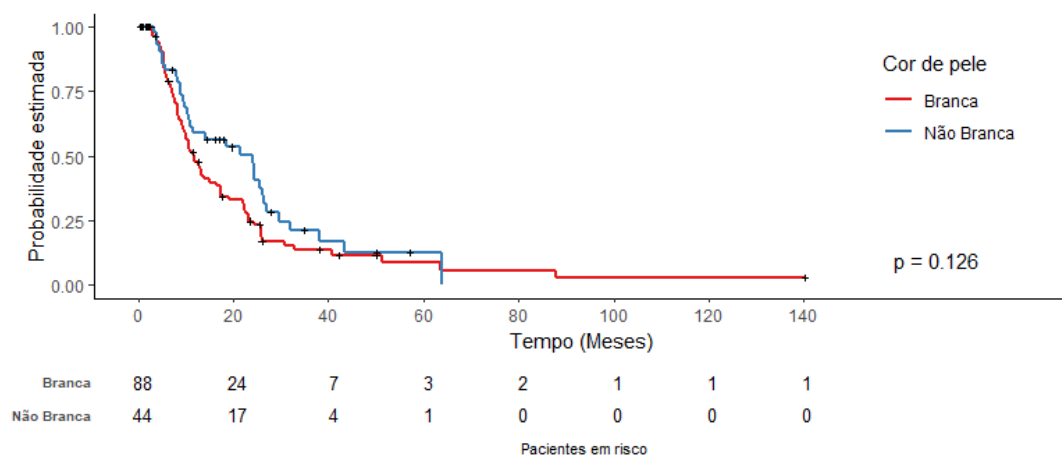


Gráfico B.111 - Curva de sobrevivência estimada de Resposta clínica por Idade

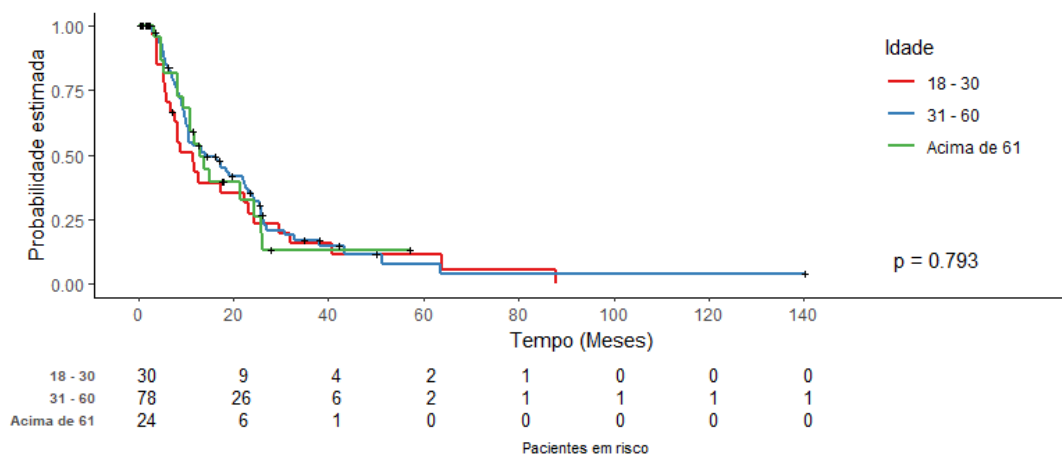


Gráfico B.112 - Curva de sobrevivência estimada de Resposta clínica por Miosite

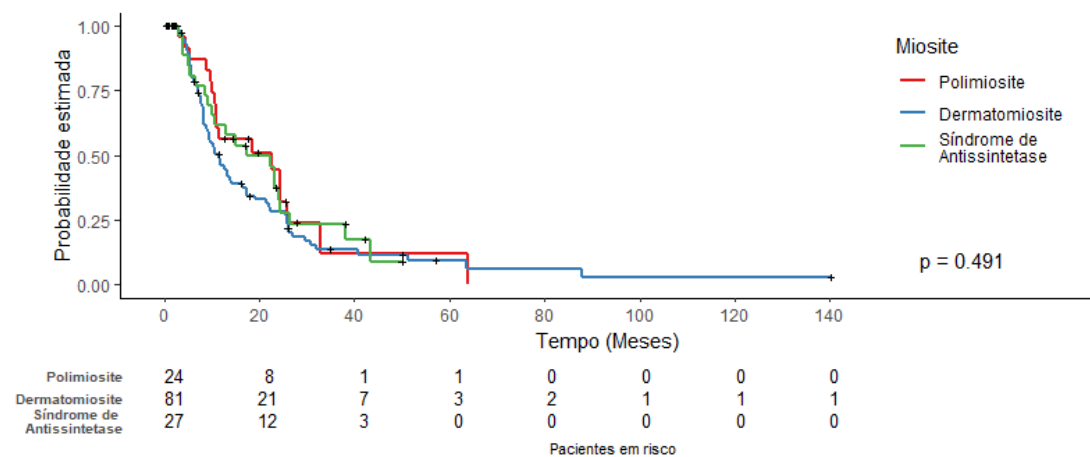


Gráfico B.113 - Curva de sobrevivência estimada de Resposta clínica por Acamado

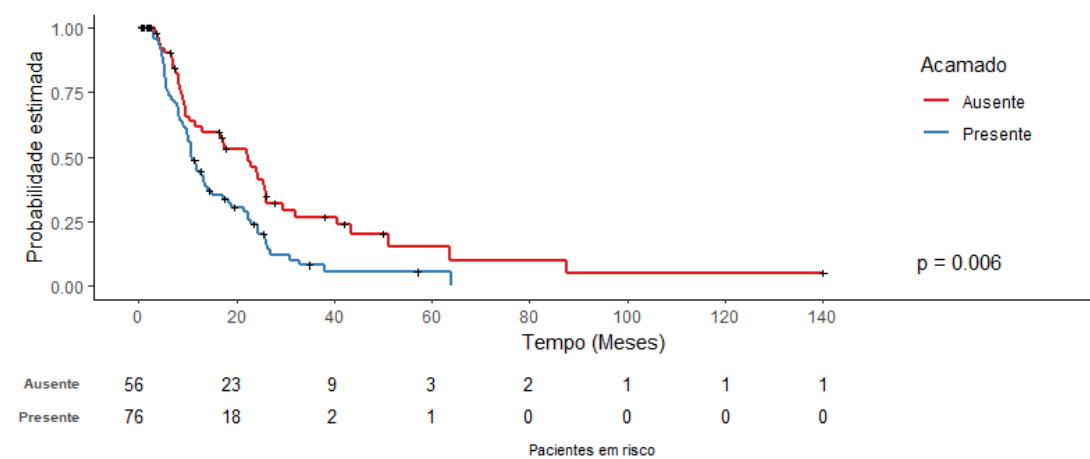


Gráfico B.114 - Curva de sobrevivência estimada de Resposta clínica por CPK

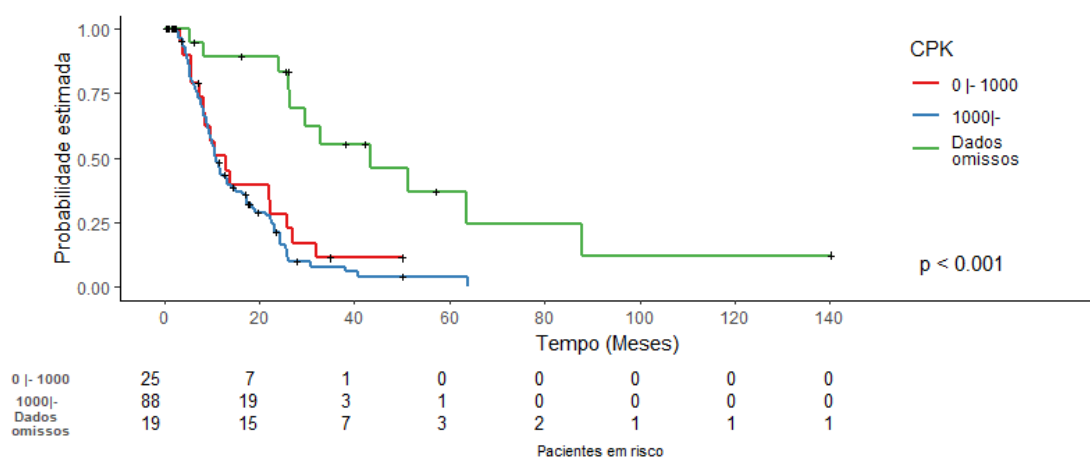


Gráfico B.115 - Curva de sobrevivência estimada de Resposta clínica por Disfagia

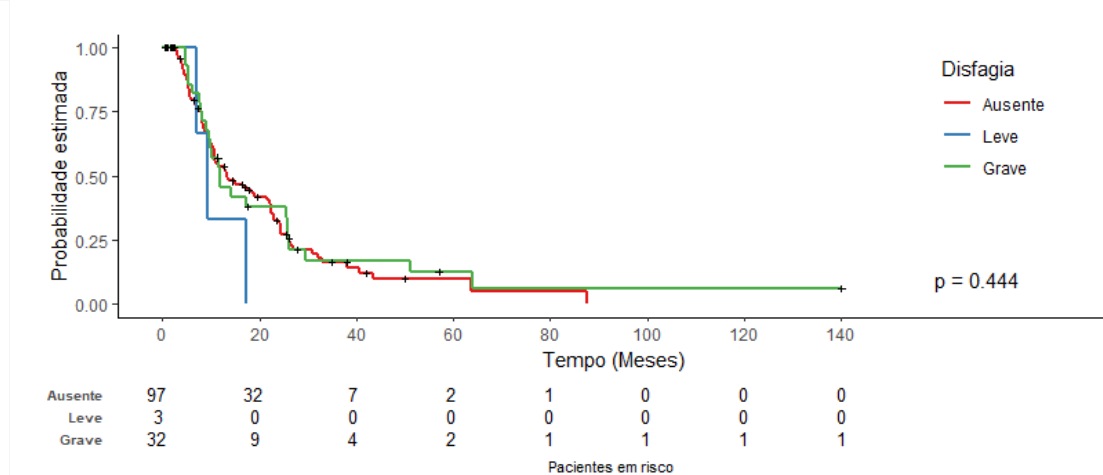


Gráfico B.116 - Curva de sobrevivência estimada de Resposta clínica por Acometimento pulmonar

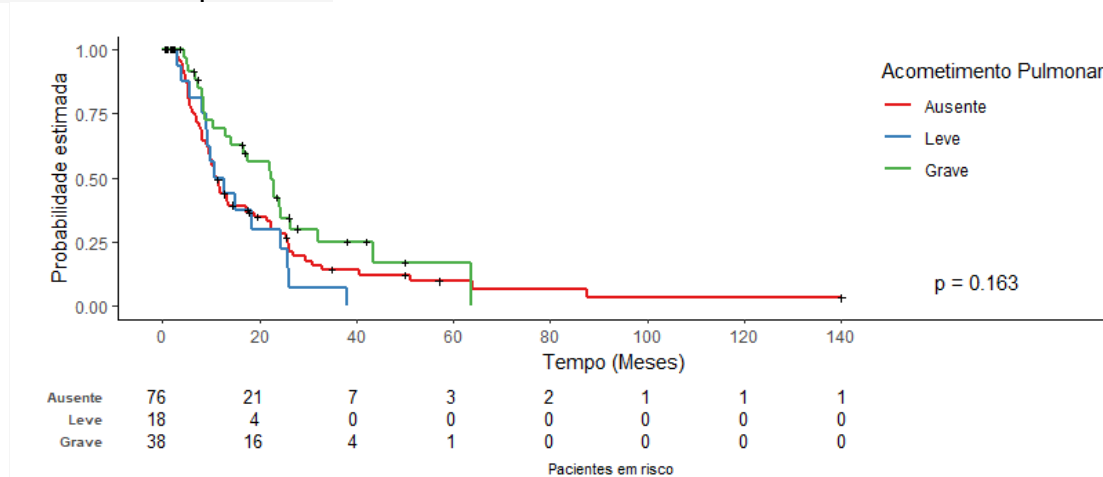


Gráfico B.117 - Curva de sobrevivência estimada de Resposta clínica por Vasculite

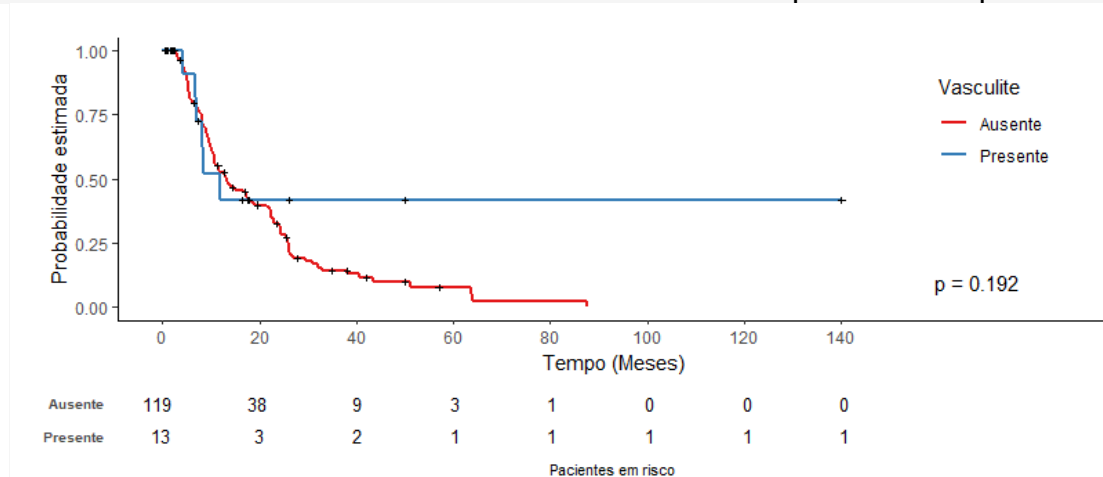


Gráfico B.118 - Curva de sobrevivência estimada de Resposta clínica por Acometimento cutâneo extenso

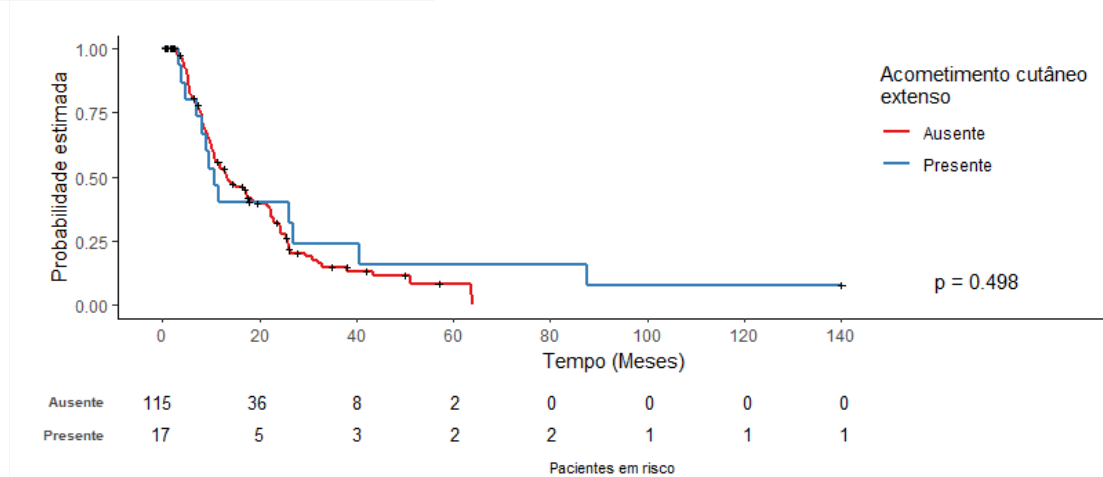


Gráfico B.119 - Curva de sobrevivência estimada de Resposta clínica por Heliotropo

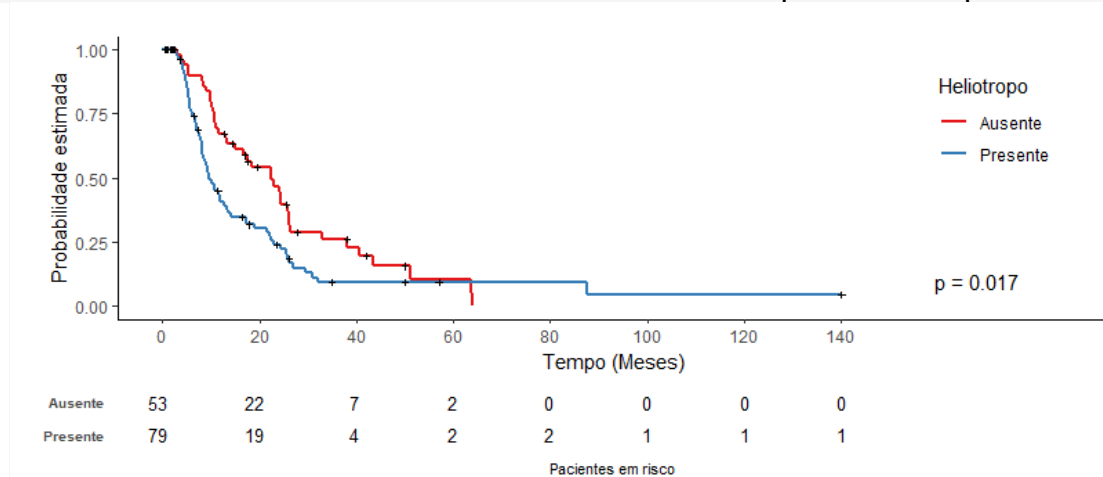


Gráfico B.120 - Curva de sobrevivência estimada de Resposta clínica por Gottron

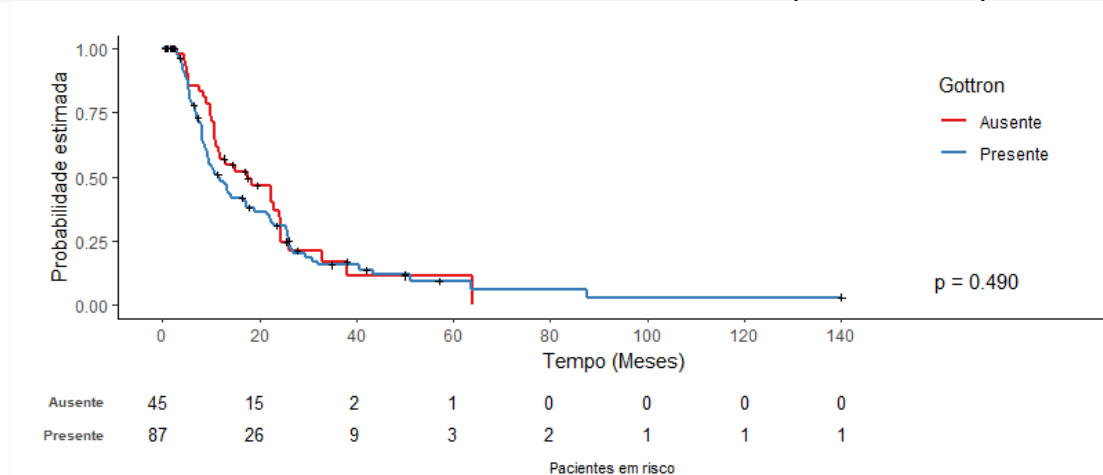


Gráfico B.121 - Curva de sobrevivência estimada de Resposta clínica por Fraqueza

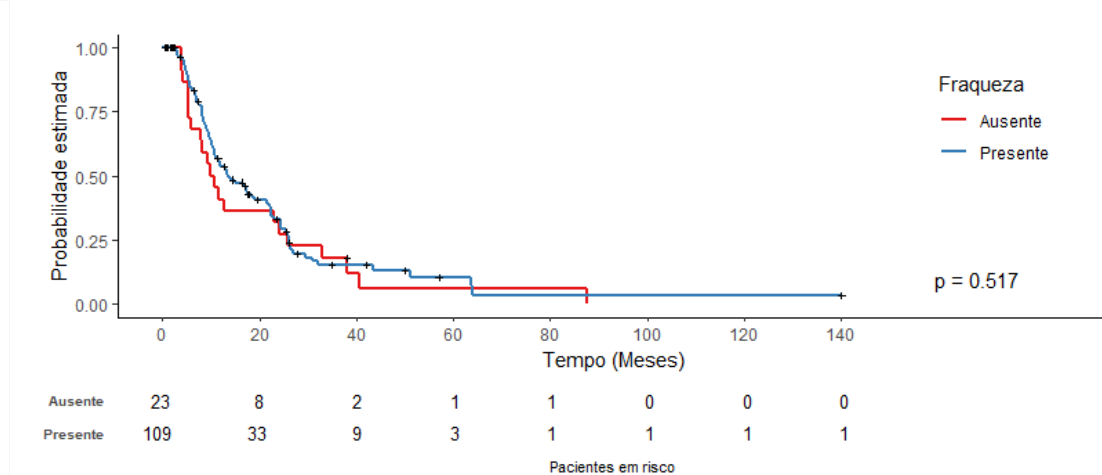


Gráfico B.122 - Curva de sobrevivência estimada de Resposta clínica por Úlceras e/ou calcinose

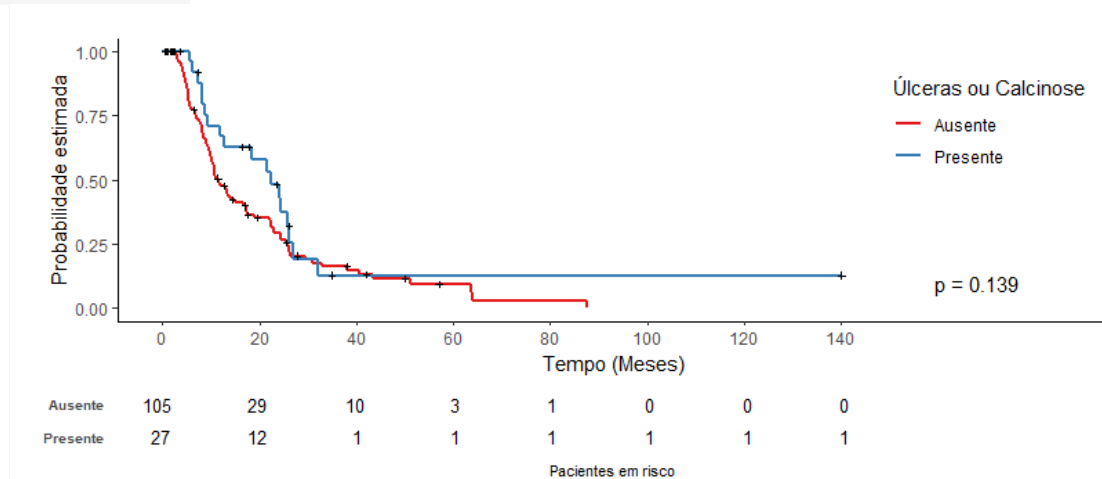


Gráfico B.123 - Curva de sobrevivência estimada de Resposta clínica por Artrite

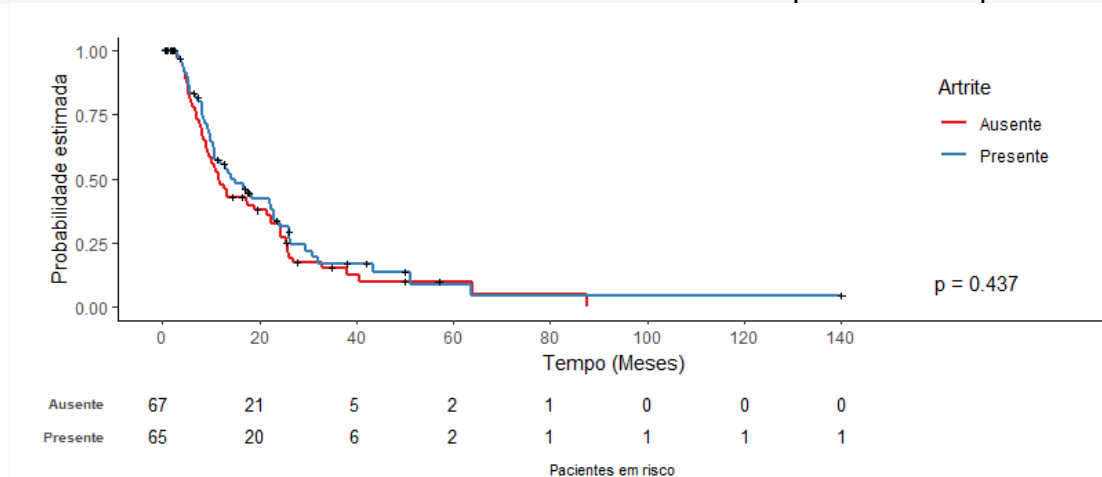


Gráfico B.124 - Curva de sobrevivência estimada de Resposta clínica por Mãos de mecânico

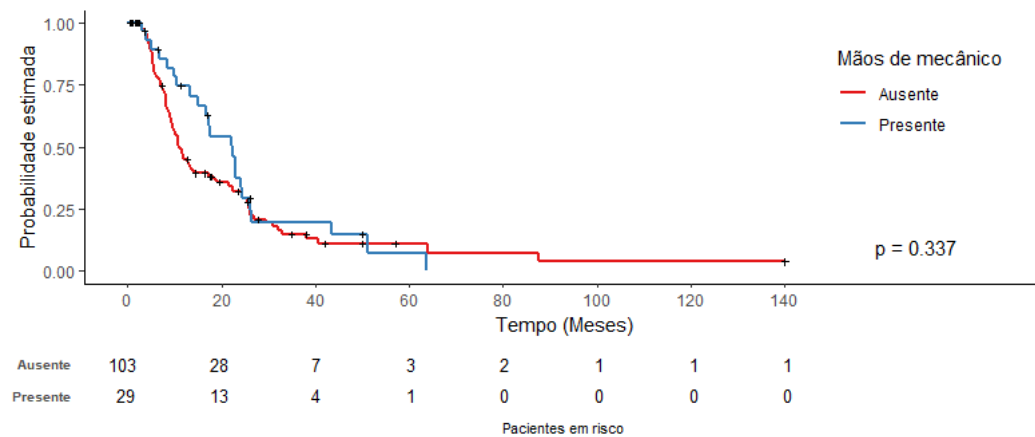


Gráfico B.125 - Curva de sobrevivência estimada de Resposta clínica por fenômeno de Raynaud

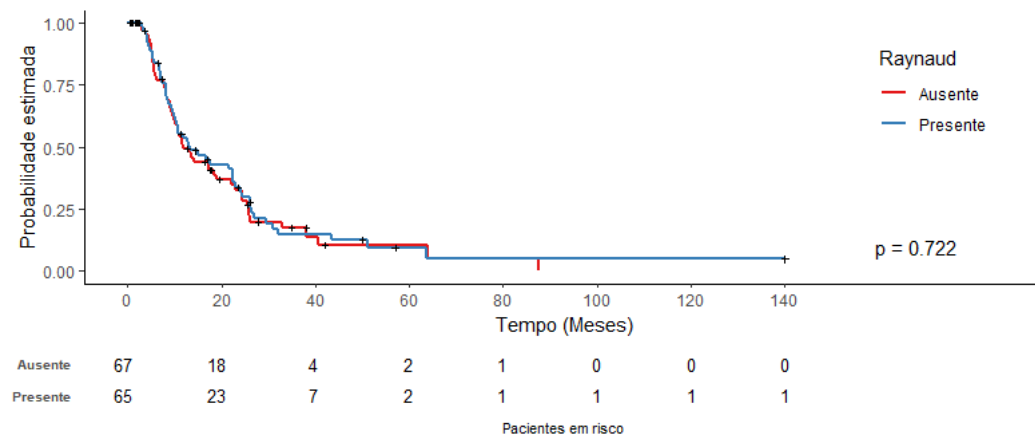


Gráfico B.126 - Curva de sobrevivência estimada de Resposta clínica por Hipotireoidismo

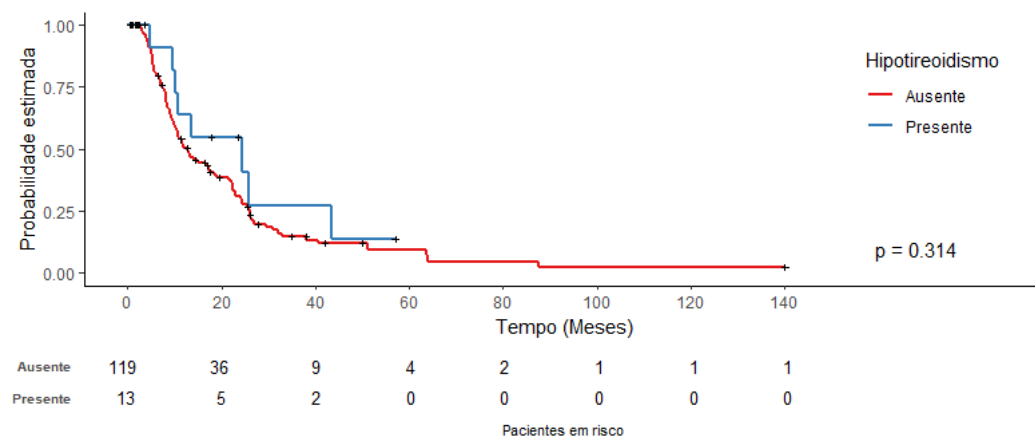


Gráfico B.127 - Curva de sobrevivência estimada de Resposta clínica por Hipertensão

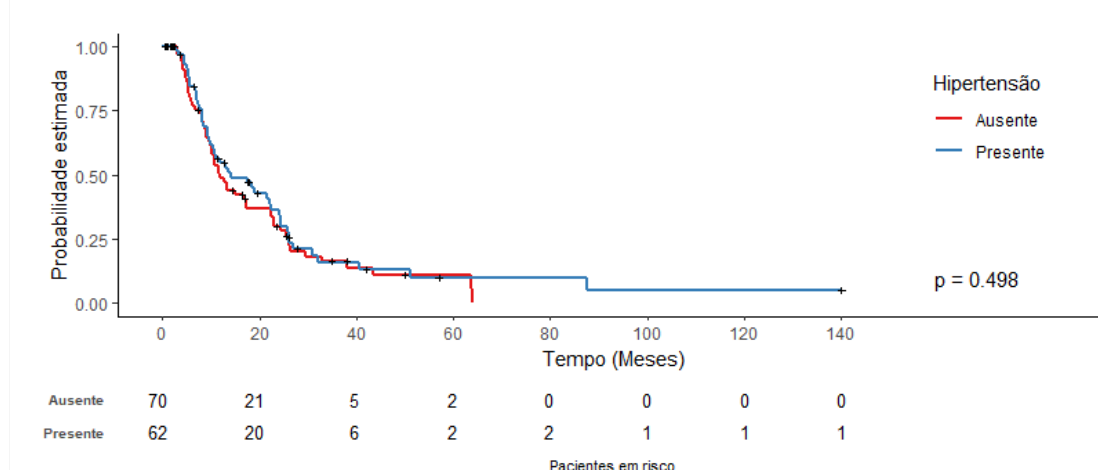


Gráfico B.128 - Curva de sobrevivência estimada de Resposta clínica por Diabetes

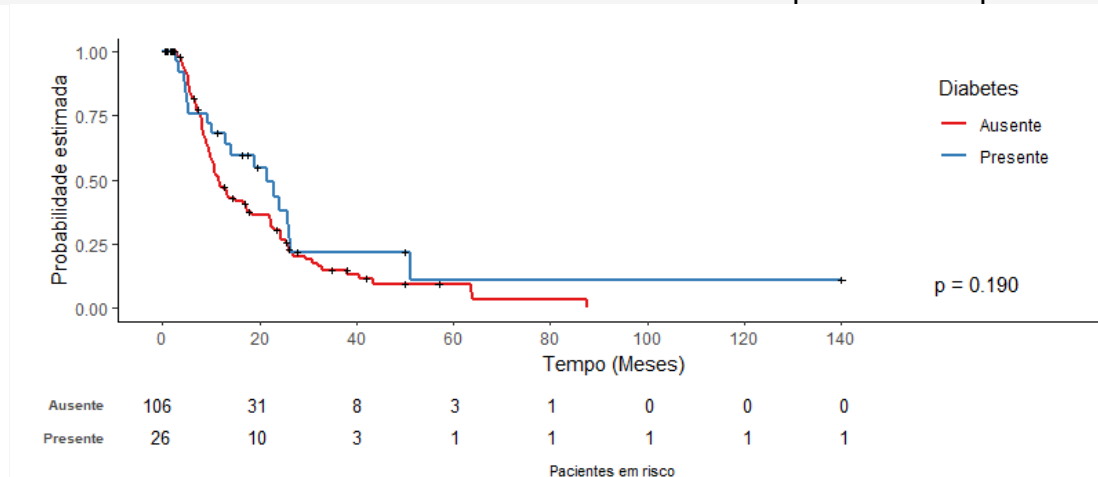


Gráfico B.129 - Curva de sobrevivência estimada de Resposta clínica por Doenças cardiovasculares

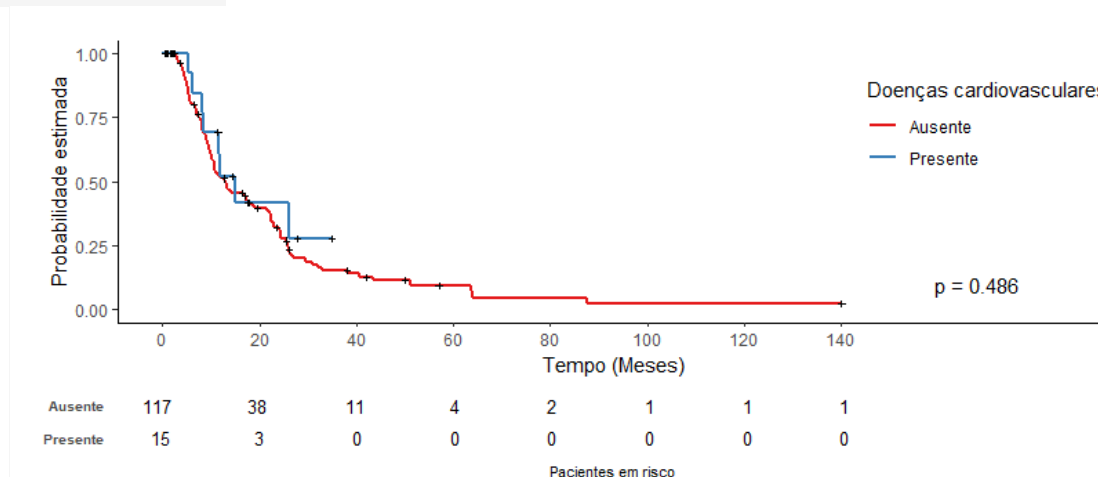


Gráfico B.130 - Curva de sobrevivência estimada de Resposta clínica por Dislipidemia

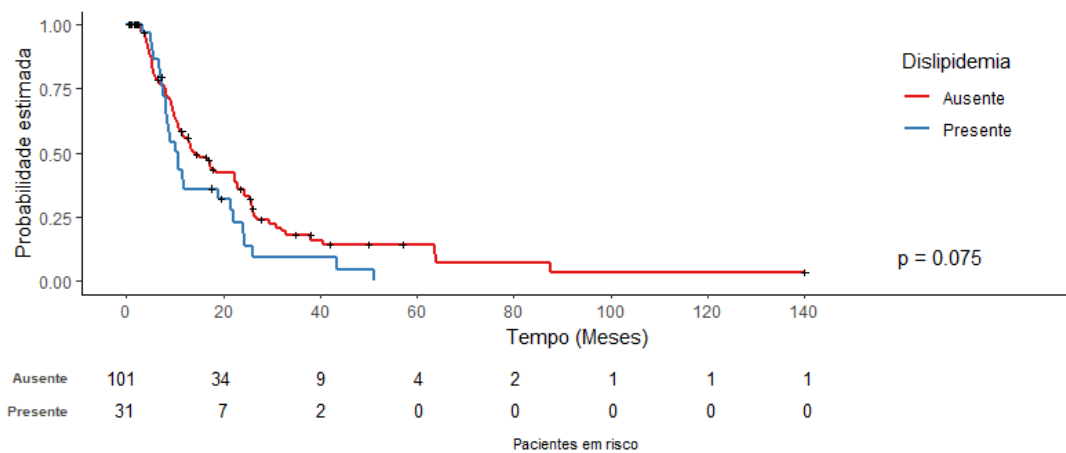


Gráfico B.131 - Curva de sobrevivência estimada de Resposta clínica por Tabagismo

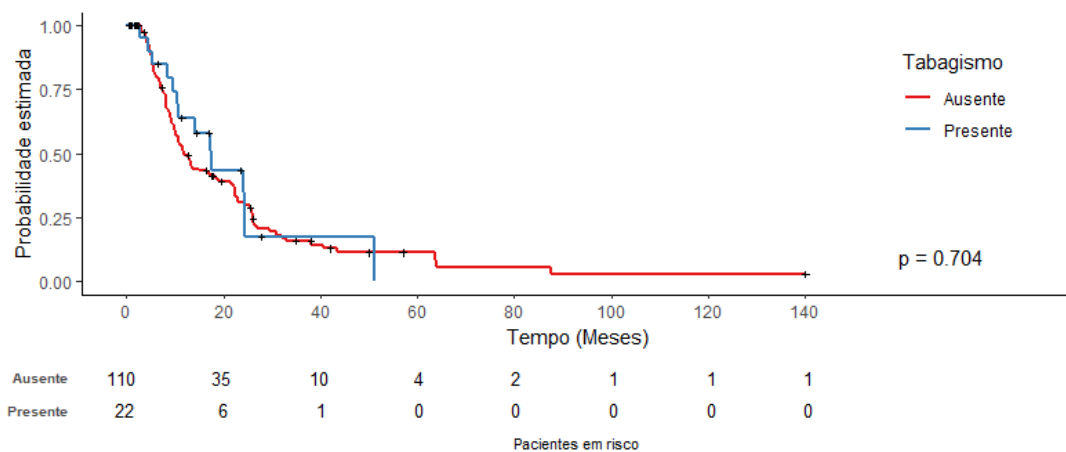


Gráfico B.132 - Curva de sobrevivência estimada de Resposta clínica por Diagnóstico de câncer

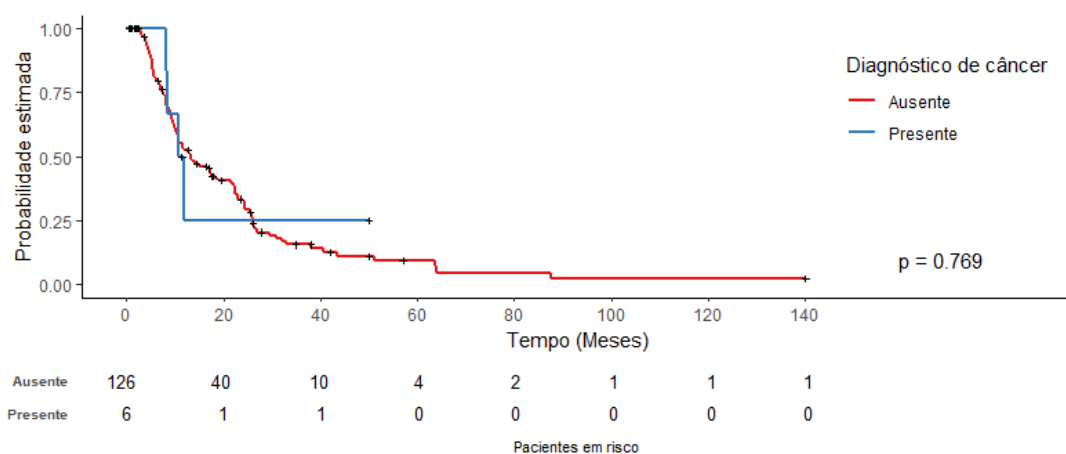


Gráfico B.133 - Curva de sobrevivência estimada de Resposta clínica por anti-MDA5

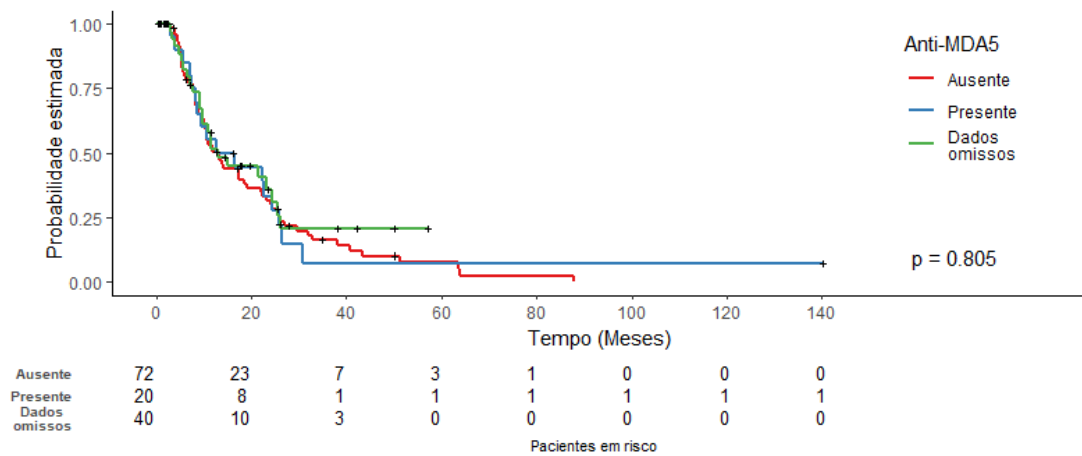


Gráfico B.134 - Curva de sobrevivência estimada de Resposta clínica por anti-Mi2

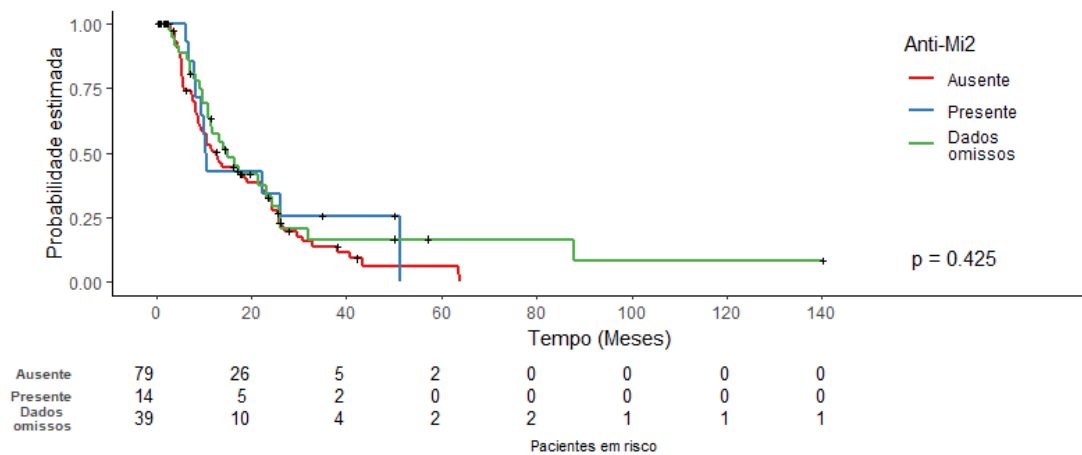


Gráfico B.135 - Curva de sobrevivência estimada de Resposta clínica por anti-Ku

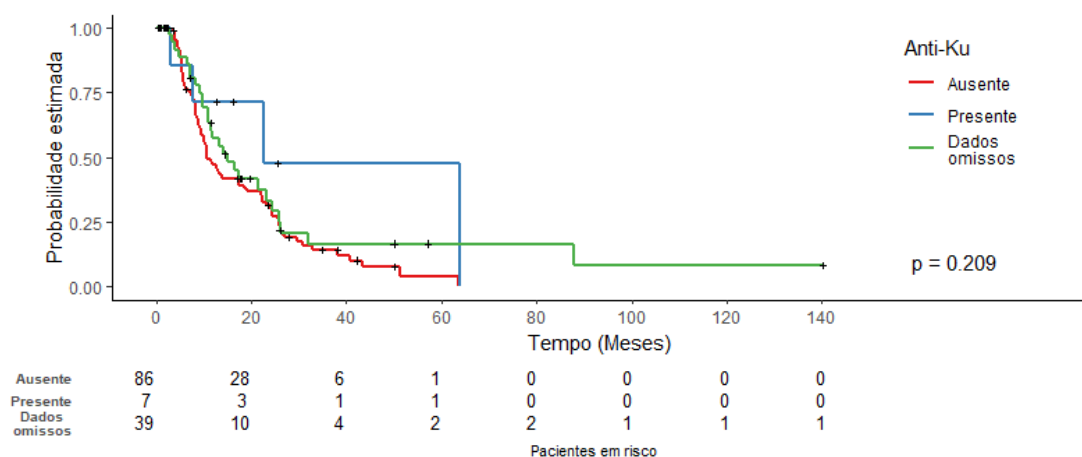


Gráfico B.136 - Curva de sobrevivência estimada de Resposta clínica por anti-Pm/ScI

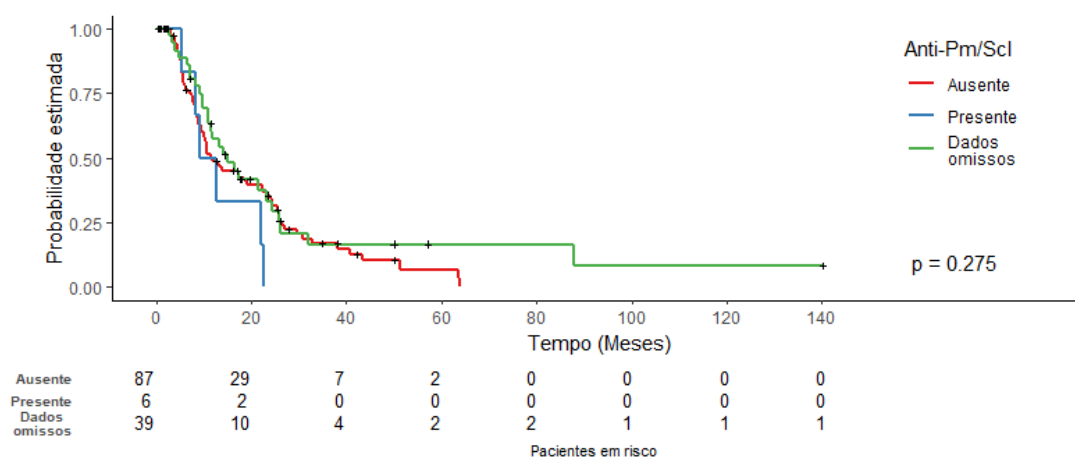


Gráfico B.137 - Curva de sobrevivência estimada de Resposta clínica por anti-SRP

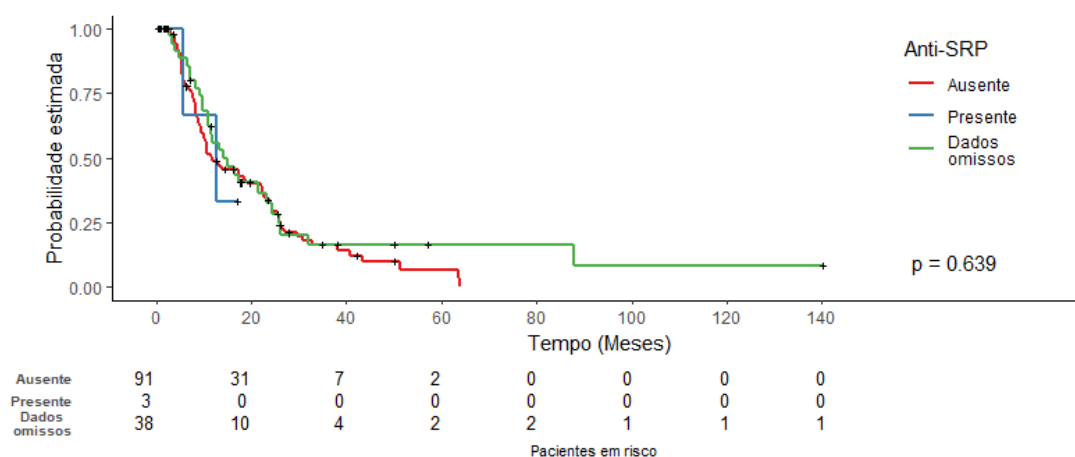


Gráfico B.138 - Curva de sobrevivência estimada de Resposta clínica por anti-JO-1

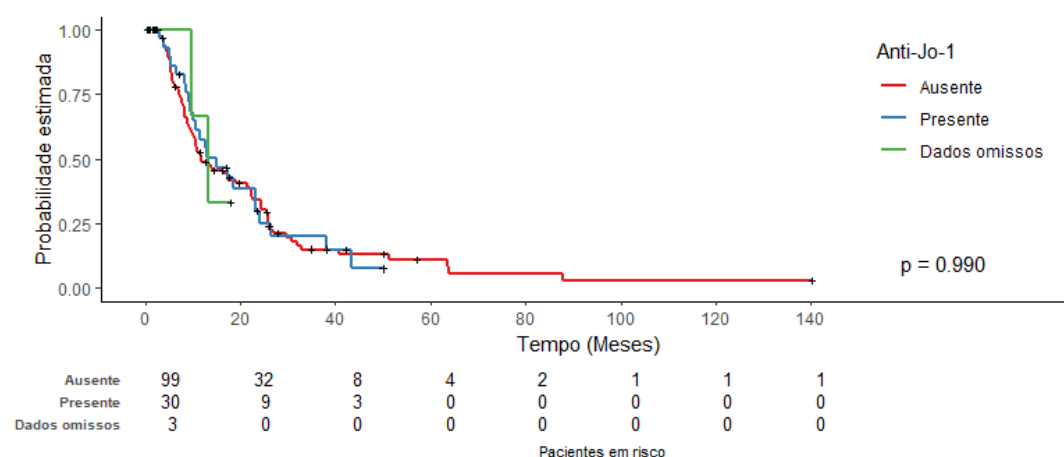


Gráfico B.139 - Curva de sobrevivência estimada de Resposta clínica por PL7-PL12-EJ

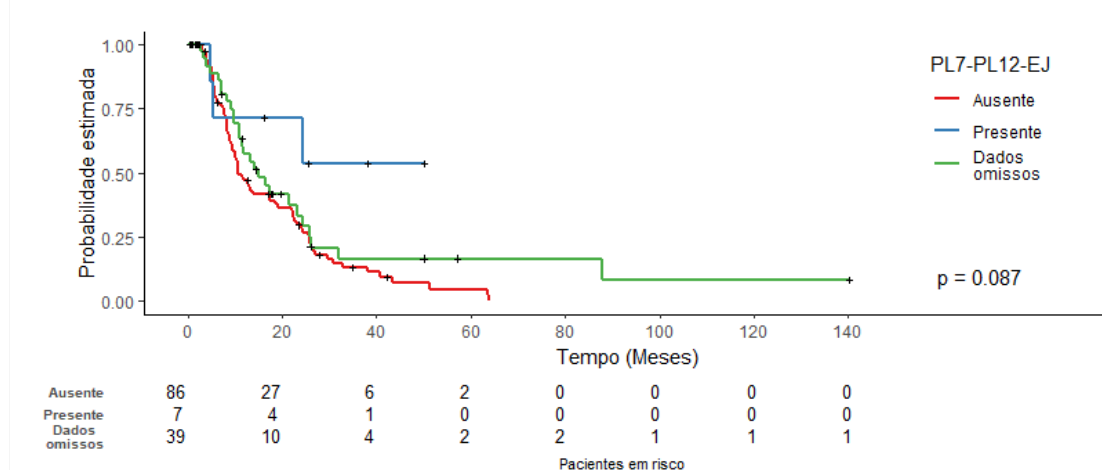


Gráfico B.140 - Curva de sobrevivência estimada de Resposta clínica por anti-RO52

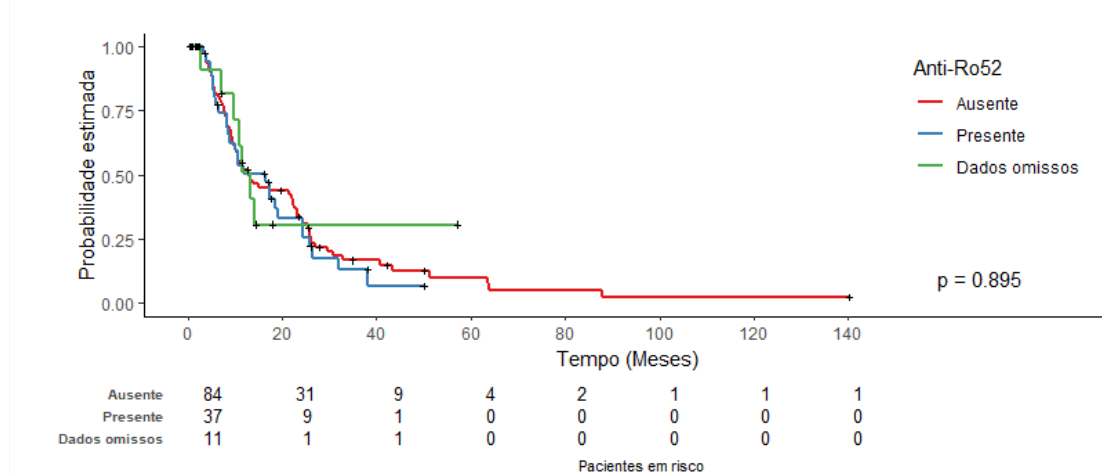


Gráfico B.141 - Curva de sobrevivência estimada de Resposta clínica por Tempo até o diagnóstico

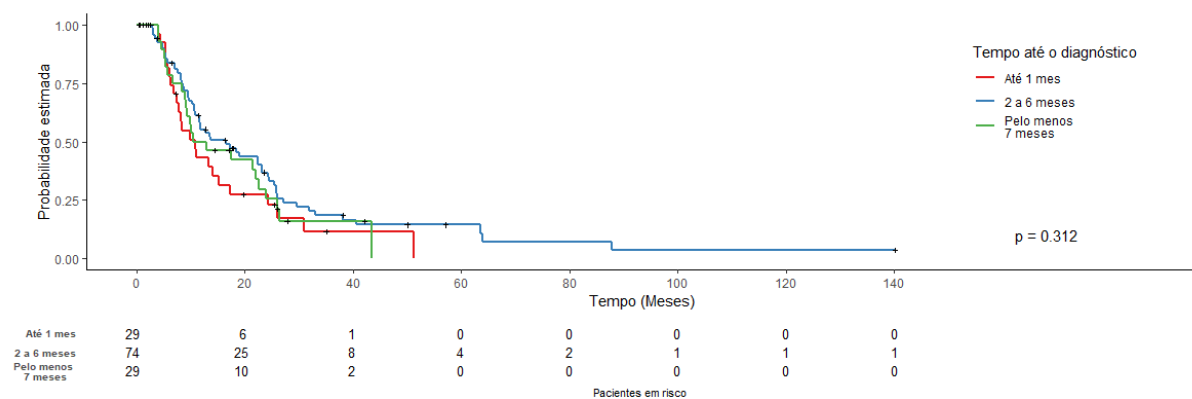


Gráfico B.142 - Curva de sobrevivência estimada de Resposta clínica por Prednisona no tratamento de indução

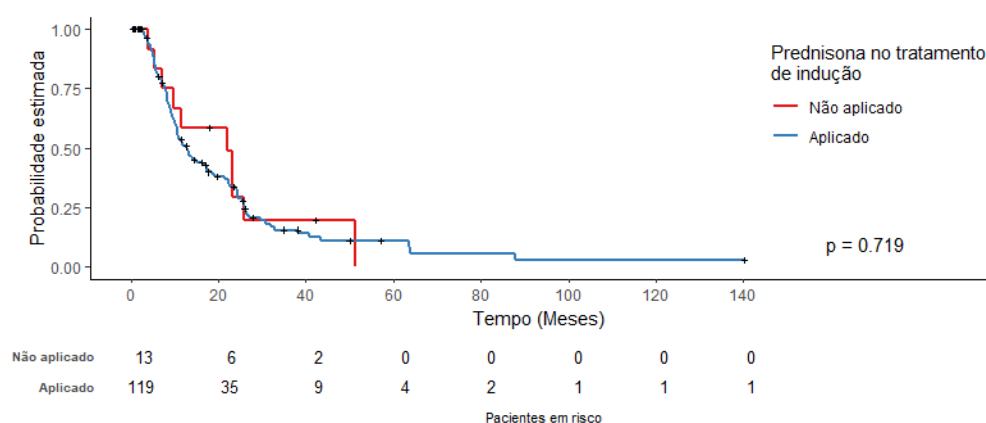


Gráfico B.143 - Curva de sobrevivência estimada de Resposta clínica por número de drogas modificadoras do curso da doença durante o tratamento de indução

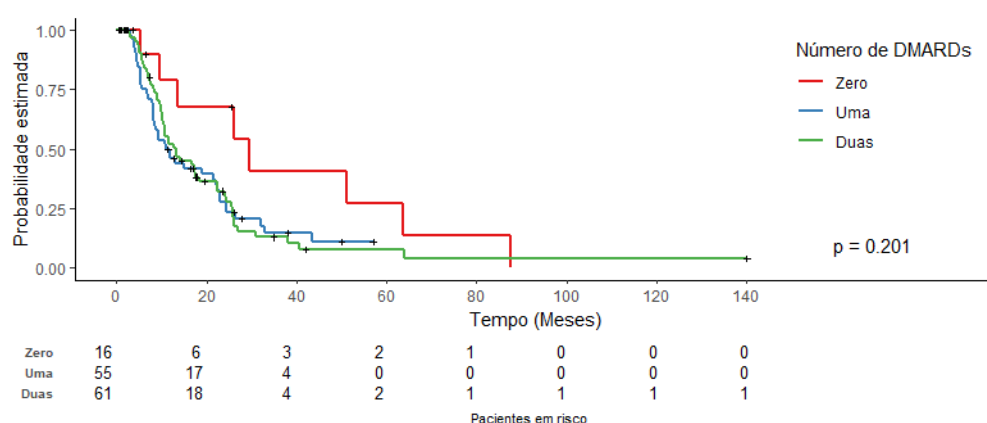


Gráfico B.144- Curva de sobrevivência estimada de Resposta clínica por Metotrexato no tratamento de indução

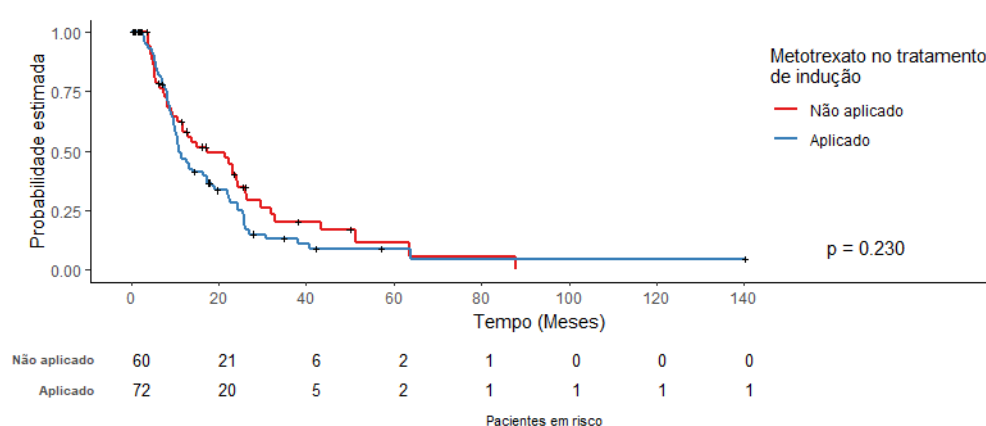


Gráfico B.145 - Curva de sobrevivência estimada de Resposta clínica por Azatioprina no tratamento de indução

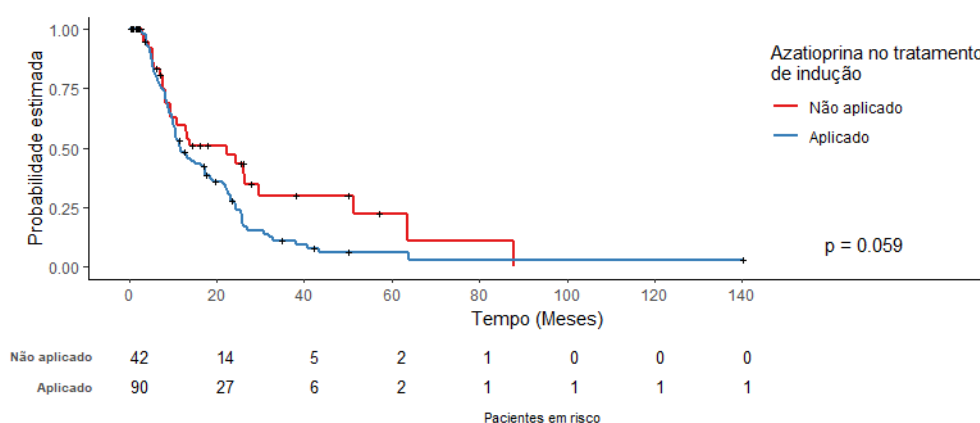


Gráfico B.146 - Curva de sobrevivência estimada de Resposta clínica por Ciclosporina ou micofenolato de mofetila no tratamento de indução

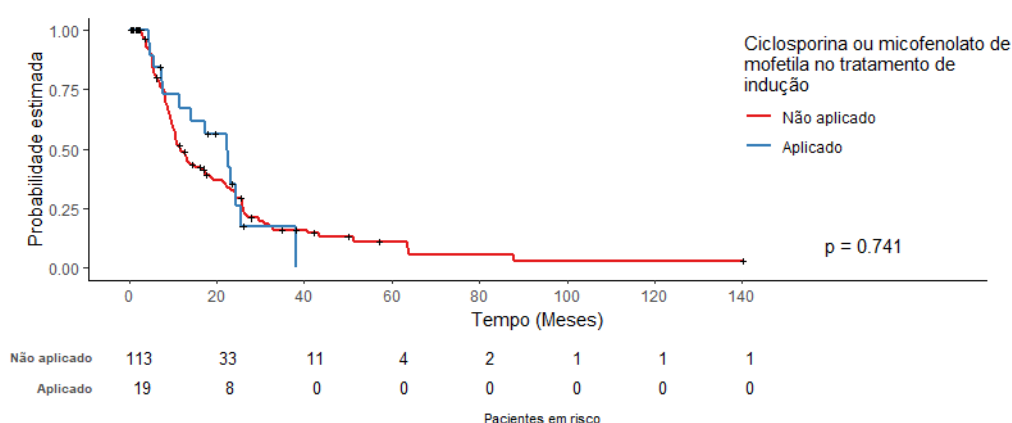


Gráfico B.147 - Curva de sobrevivência estimada de Resposta clínica por Ciclofosfamida no tratamento de indução

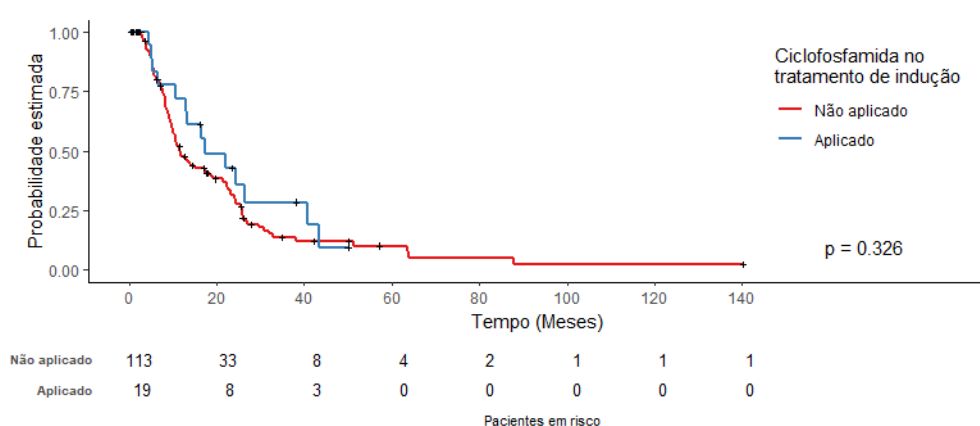


Gráfico B.148 - Curva de sobrevivência estimada de Resposta clínica por Metotrexato no tratamento de manutenção

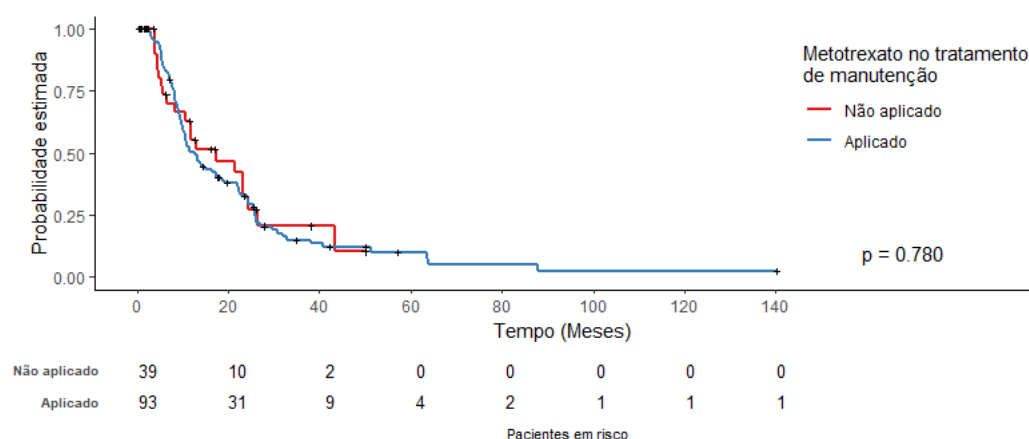


Gráfico B.149 - Curva de sobrevivência estimada de Resposta clínica por MTX%

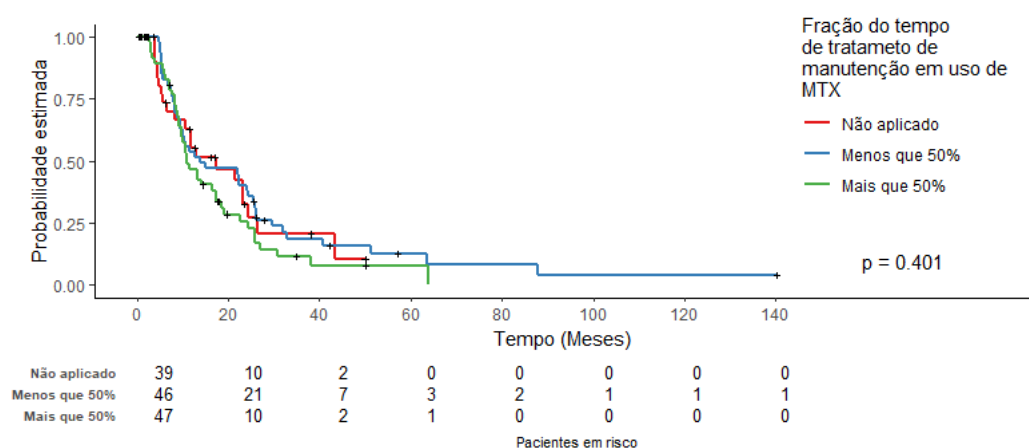


Gráfico B.150 - Curva de sobrevivência estimada de Resposta clínica por Azatioprina no tratamento de manutenção

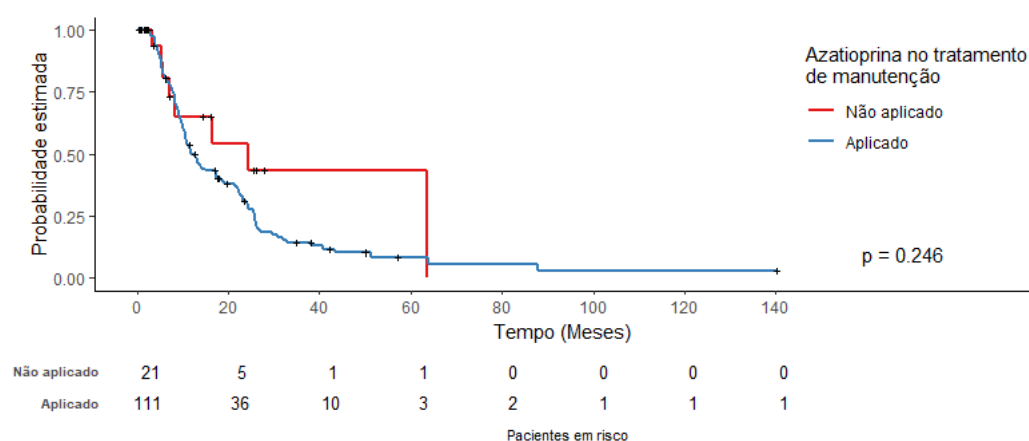


Gráfico B.151 - Curva de sobrevivência estimada de Resposta clínica por AZA%

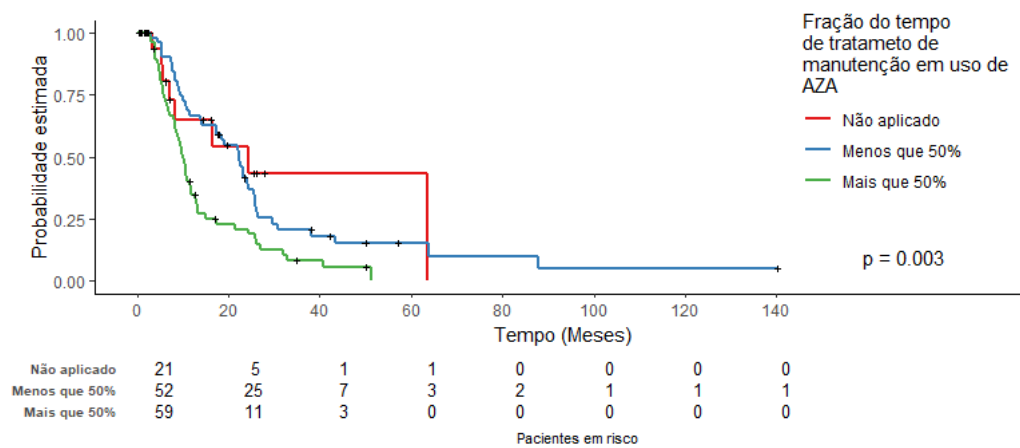


Gráfico B.152 - Curva de sobrevivência estimada de Resposta clínica por Ciclosporina no tratamento de manutenção

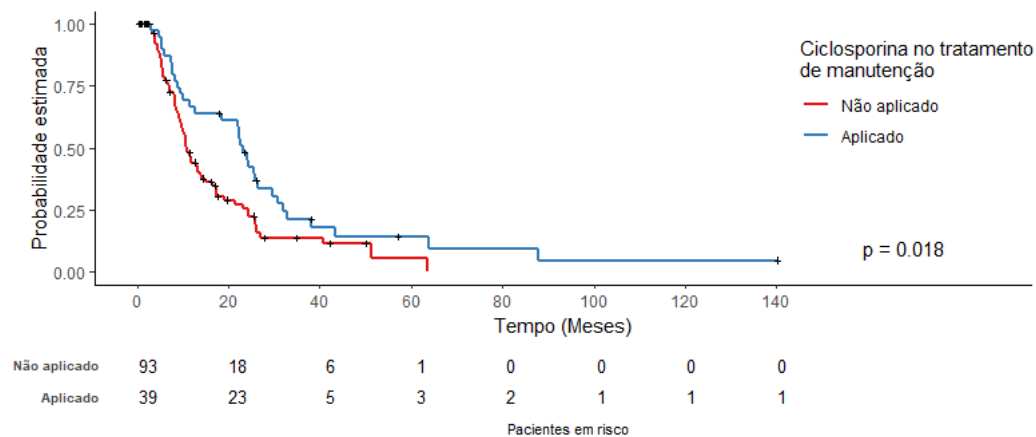


Gráfico B.153 - Curva de sobrevivência estimada de Resposta clínica por CCP%

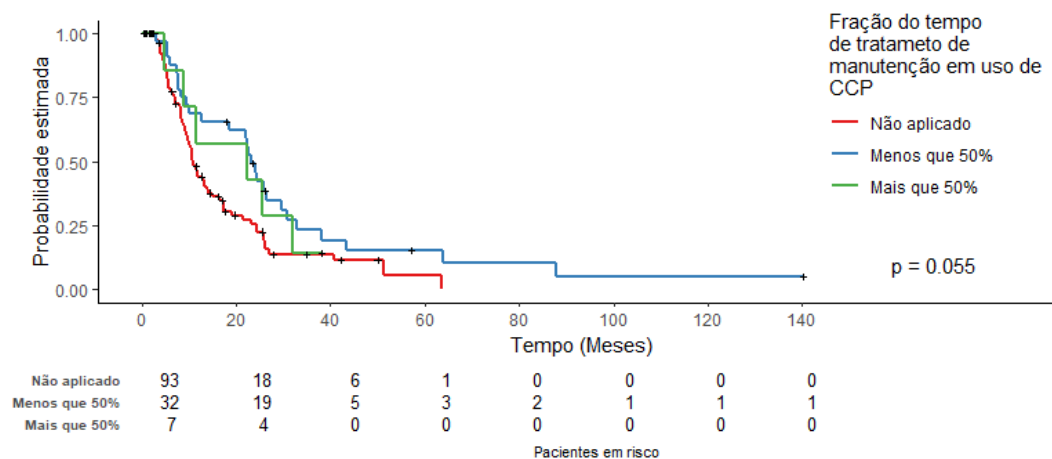


Gráfico B.154 - Curva de sobrevivência estimada de Resposta clínica por Micofenolato de mofetila no tratamento de manutenção

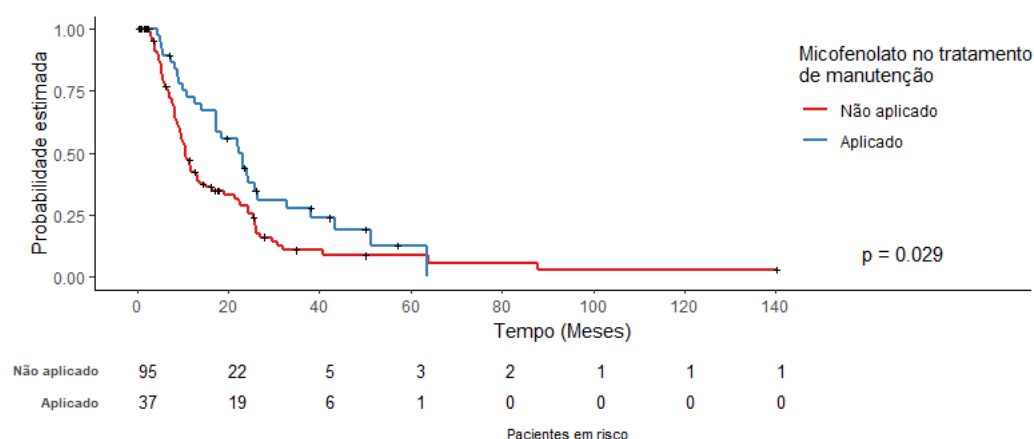


Gráfico B.155 - Curva de sobrevivência estimada de Resposta clínica por MMF%

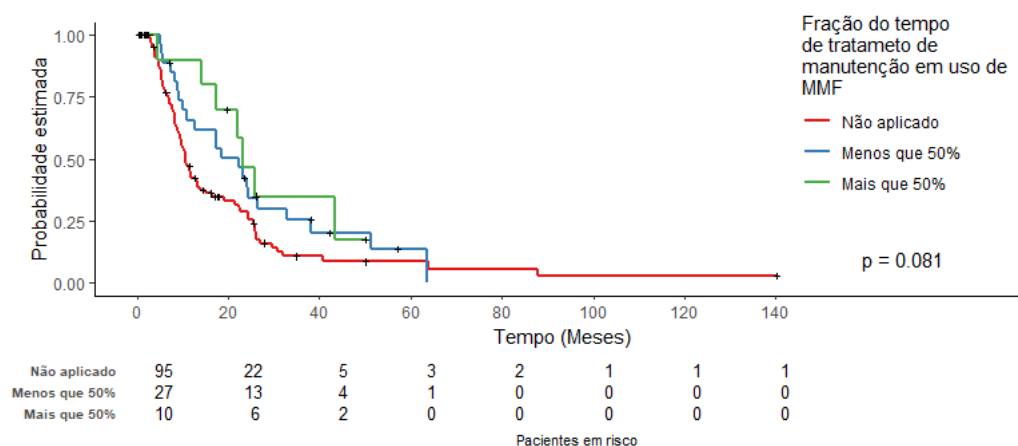


Gráfico B.156 - Curva de sobrevivência estimada de Resposta clínica por Rituximabe no tratamento de manutenção

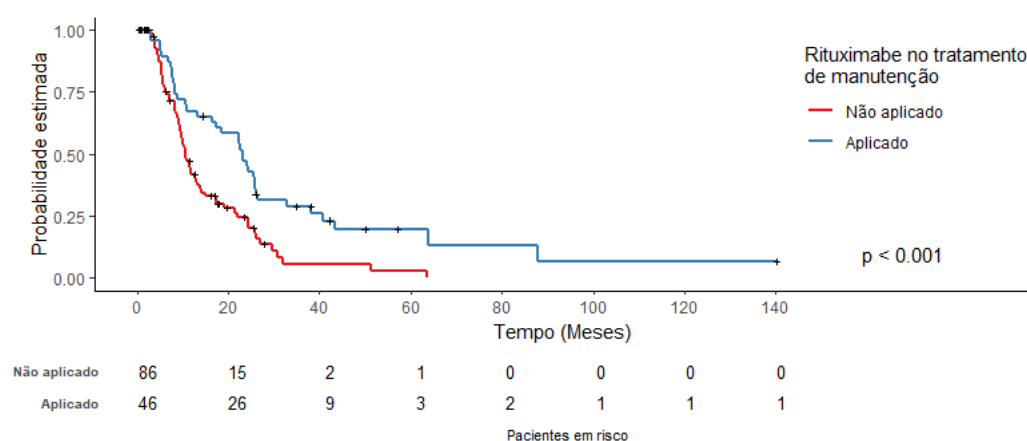


Gráfico B.157 - Curva de sobrevivência estimada de Resposta clínica por Ciclofosfamida no tratamento de manutenção

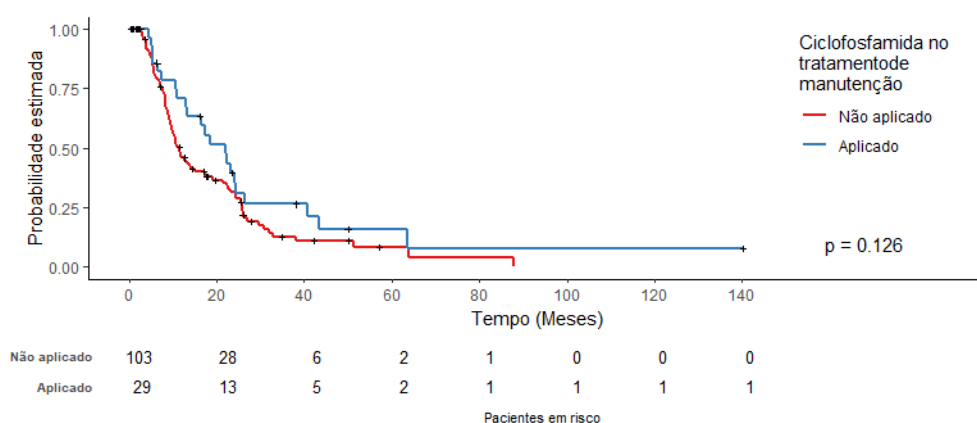


Gráfico B.158 - Curva de sobrevivência estimada de Resposta clínica por Metilprednisolona no tratamento de manutenção

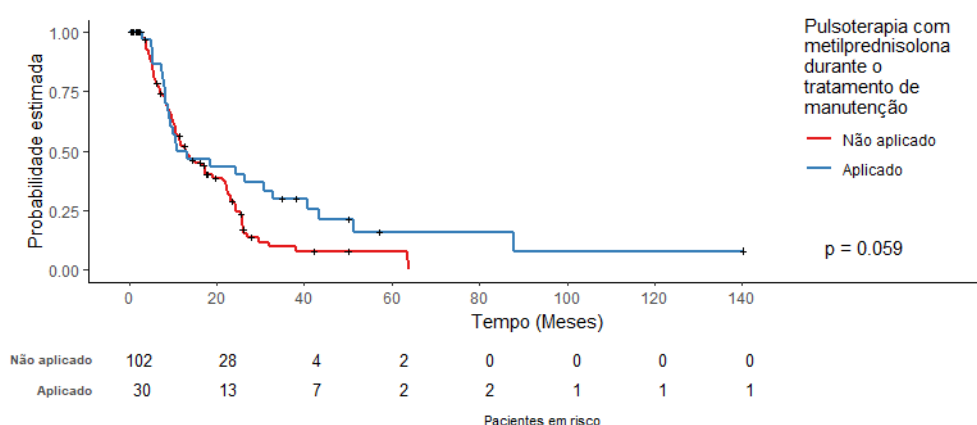


Gráfico B.159 - Curva de sobrevivência estimada de Resposta clínica por Imunoglobulina intravenosa no tratamento de manutenção

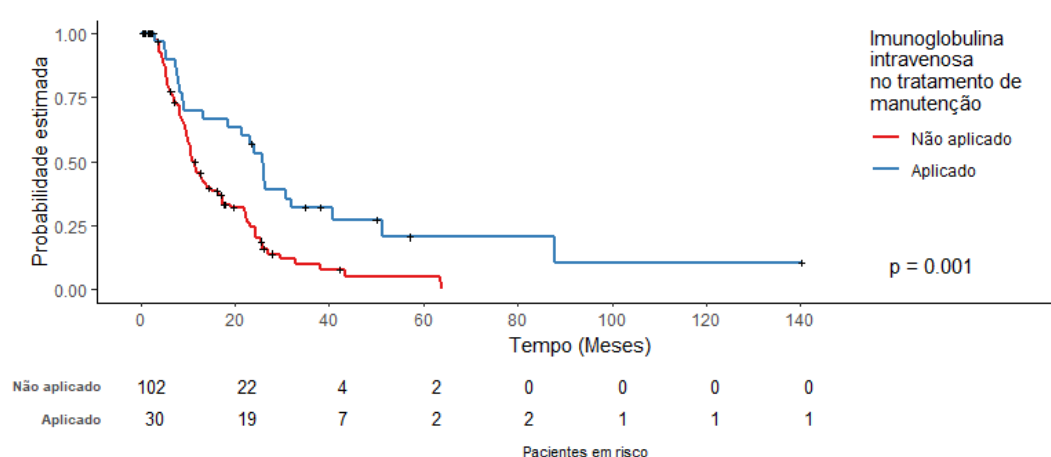


Gráfico B.160 - Curva de sobrevivência estimada de Exacerbação

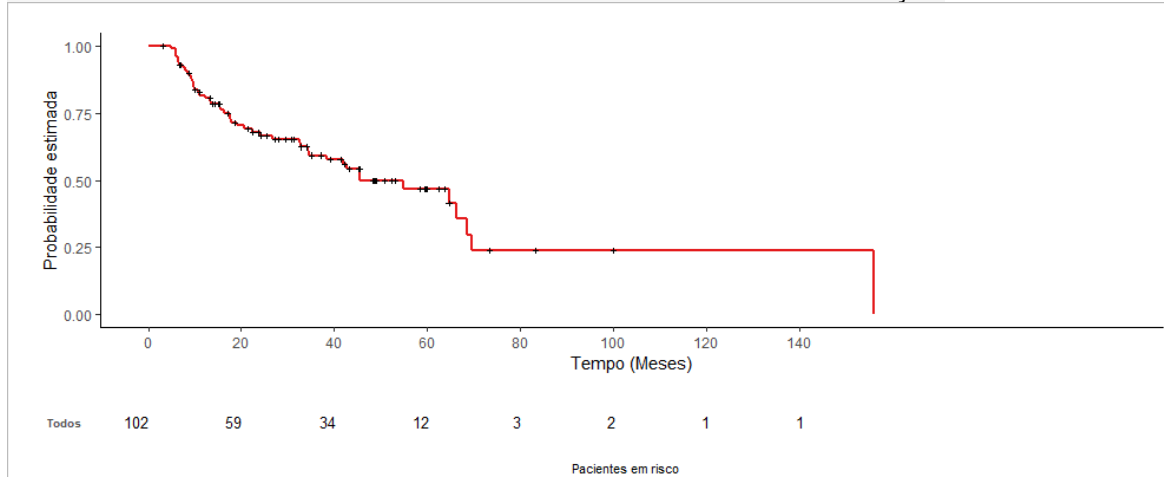


Gráfico B.161 - Curva de sobrevivência estimada de Exacerbação por Terapia

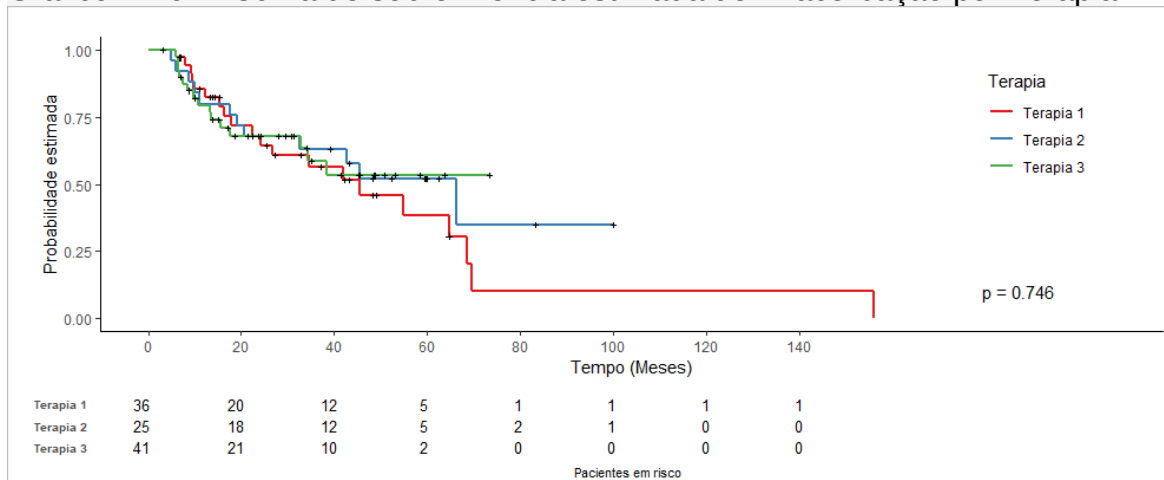


Gráfico B.162 - Curva de sobrevivência estimada de Exacerbação por Sexo

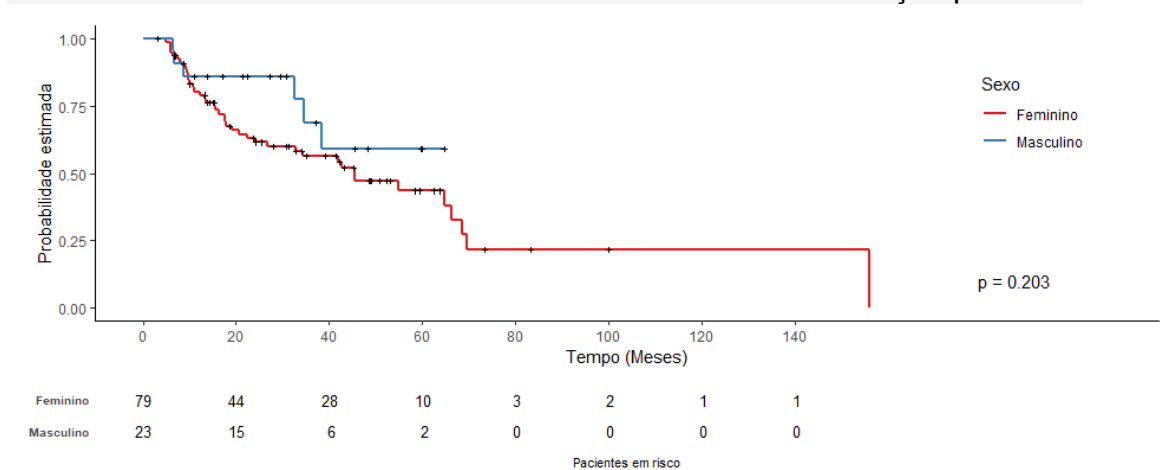


Gráfico B.163 - Curva de sobrevivência estimada de Exacerbação por Cor

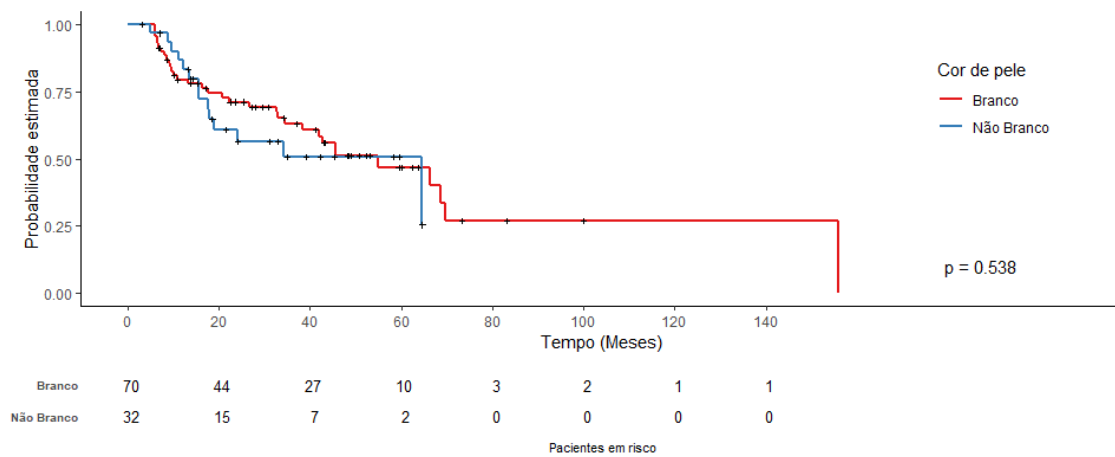


Gráfico B.164 - Curva de sobrevivência estimada de Exacerbação por Idade

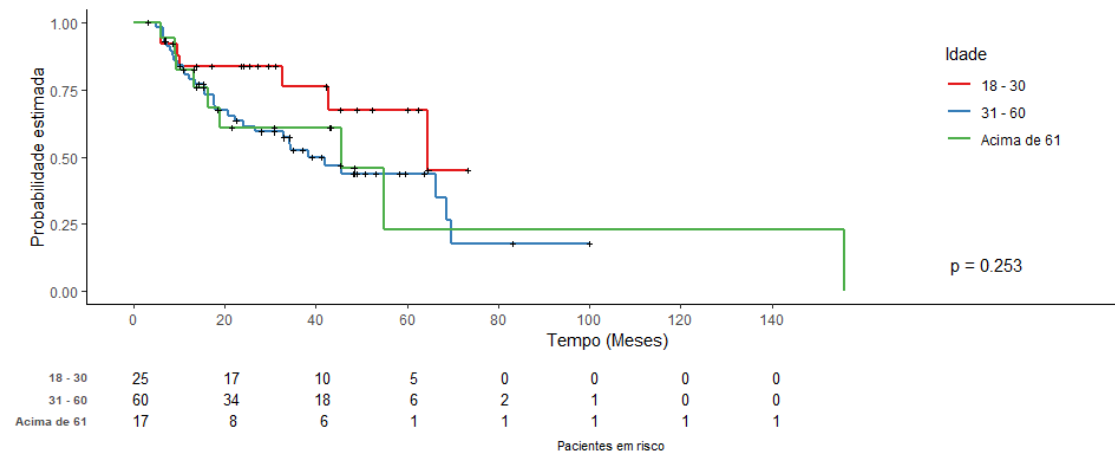


Gráfico B.165 - Curva de sobrevivência estimada de Exacerbação por Miosite

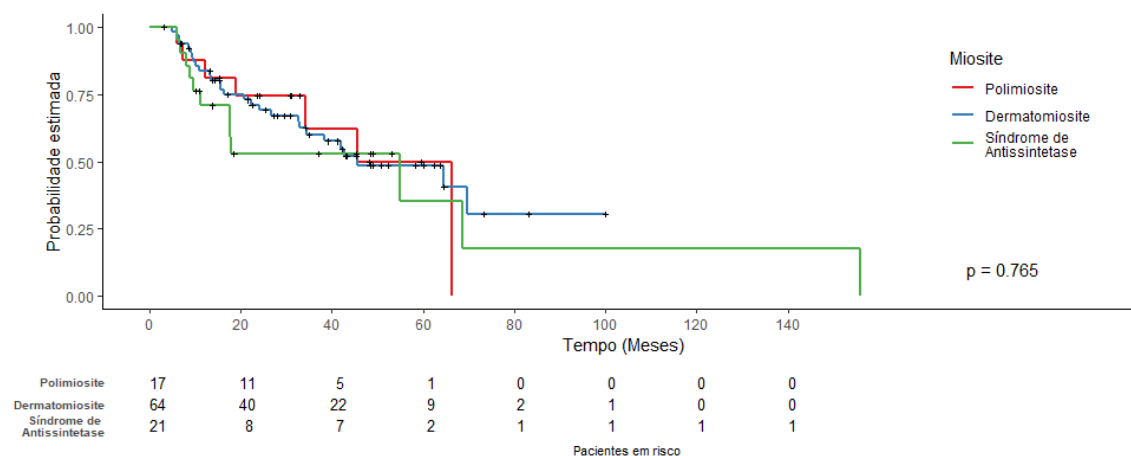


Gráfico B.166 - Curva de sobrevivência estimada de Exacerbação por Acamado

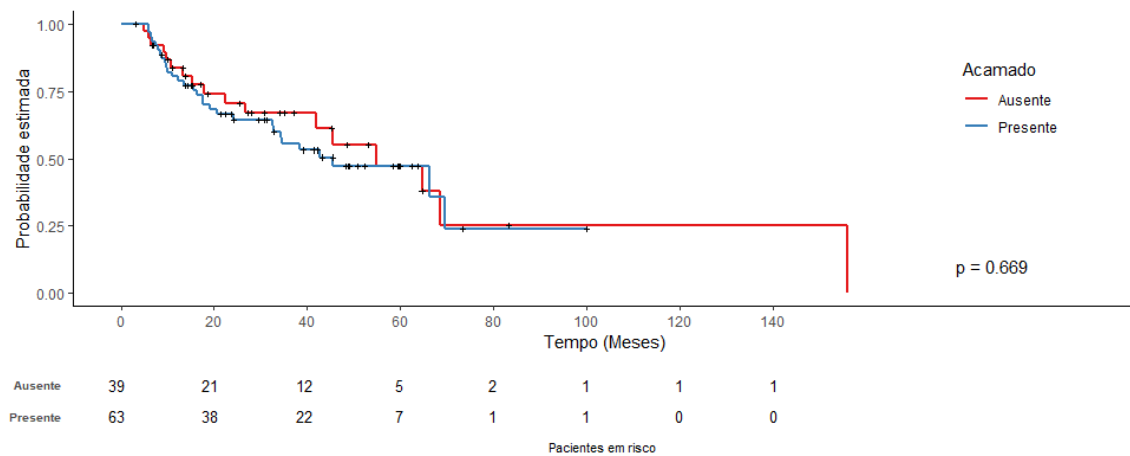


Gráfico B.167 - Curva de sobrevivência estimada de Exacerbação por CPK

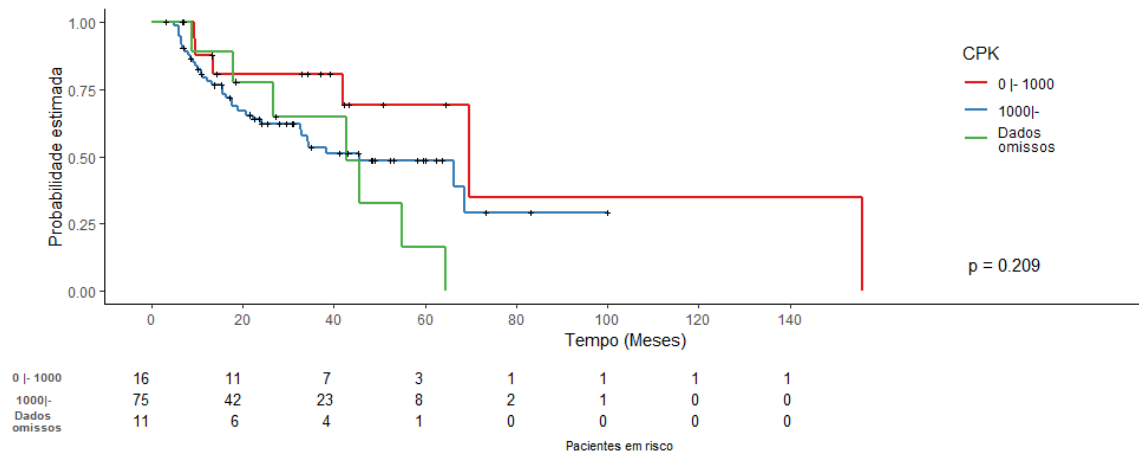


Gráfico B.168 - Curva de sobrevivência estimada de Exacerbação por Disfagia

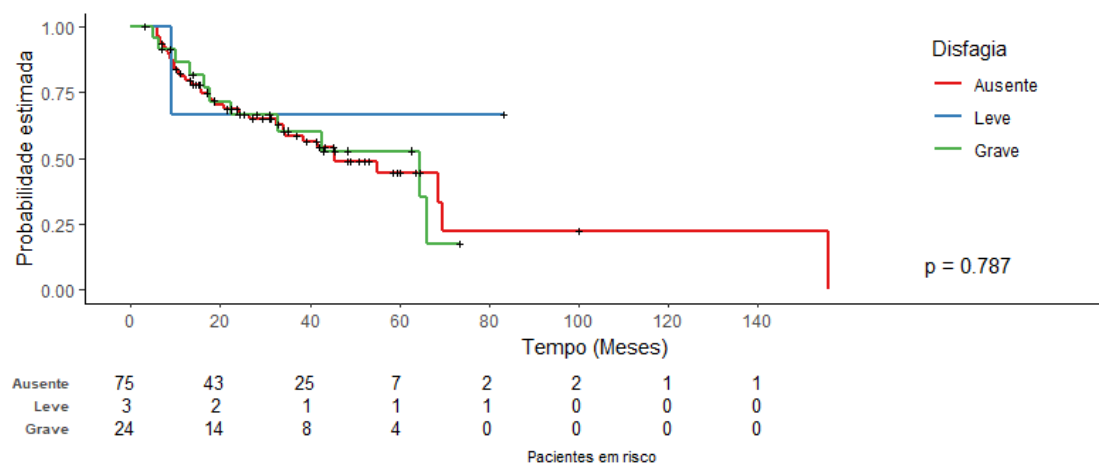


Gráfico B.169 - Curva de sobrevivência estimada de Exacerbação por Acometimento pulmonar

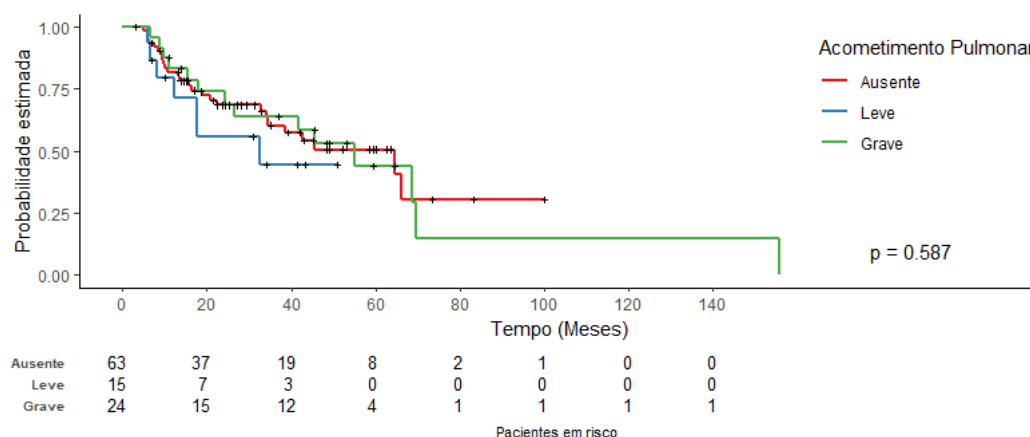


Gráfico B.170 - Curva de sobrevivência estimada de Exacerbação por Vasculite

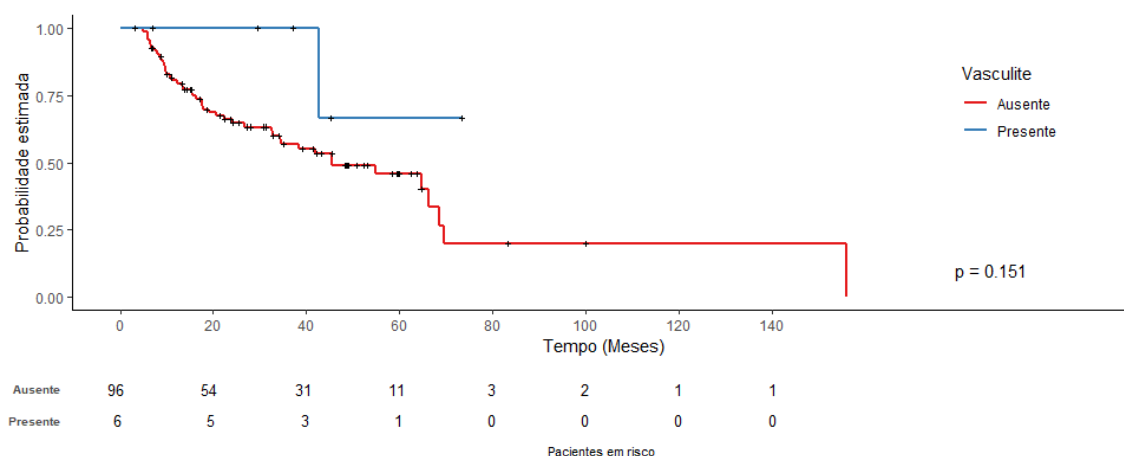


Gráfico B.171 - Curva de sobrevivência estimada de Exacerbação por Acometimento cutâneo extenso

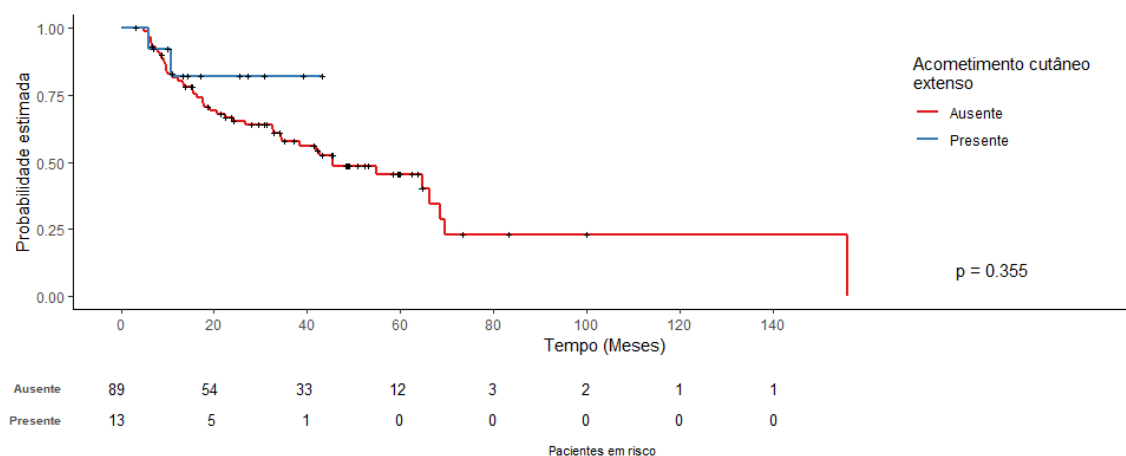


Gráfico B.172 - Curva de sobrevivência estimada de Exacerbação por Heliotropo

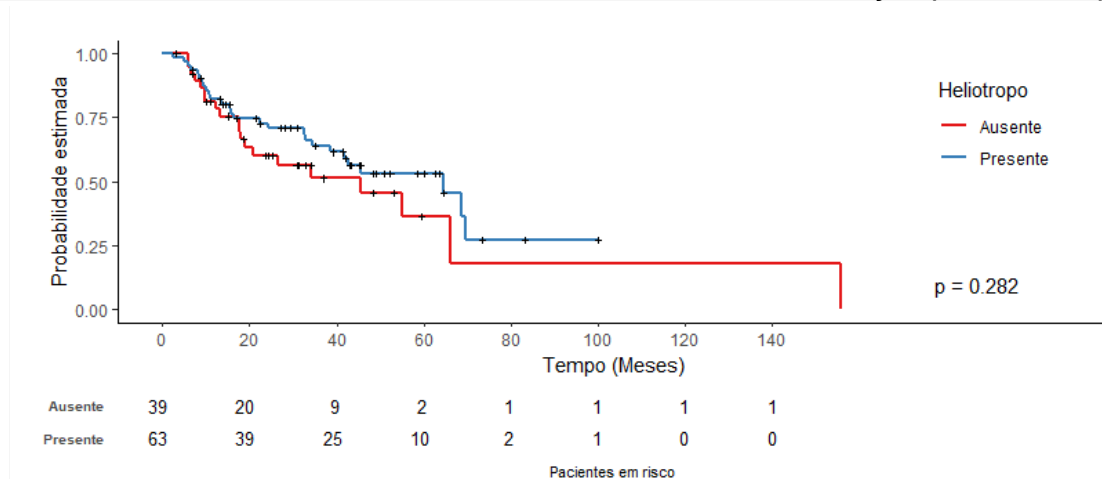


Gráfico B.173 - Curva de sobrevivência estimada de Exacerbação por Gottron

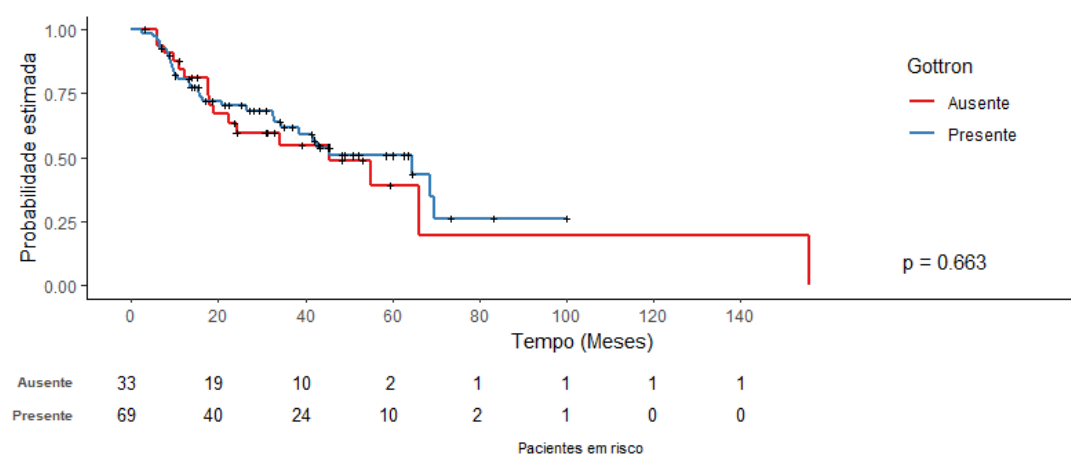


Gráfico B.174 - Curva de sobrevivência estimada de Exacerbação por Fraqueza

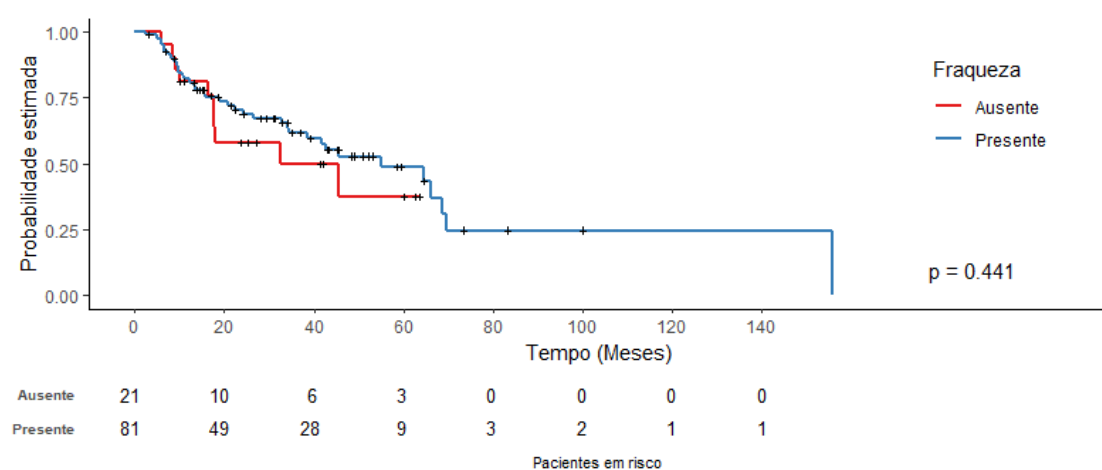


Gráfico B.175 - Curva de sobrevivência estimada de Exacerbação por Úlceras e/ou calcinose

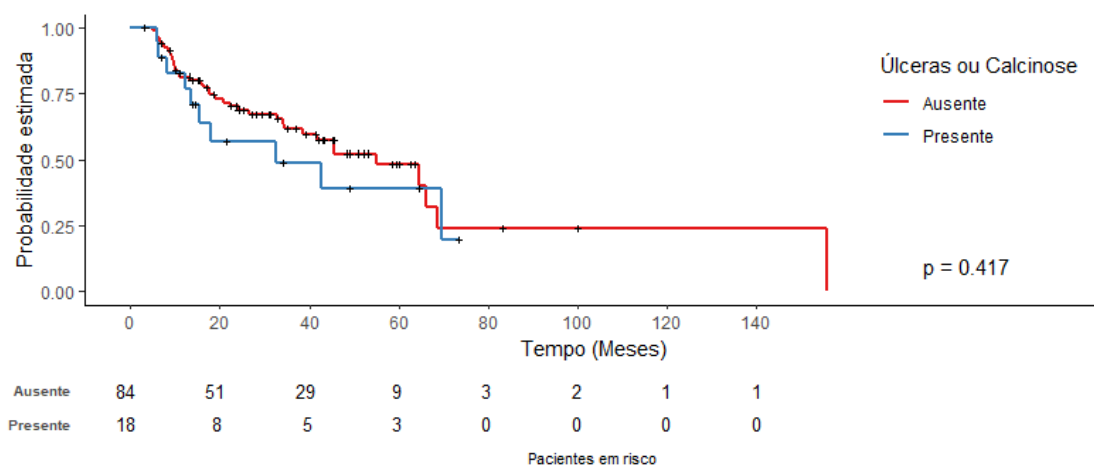


Gráfico B.176 - Curva de sobrevivência estimada de Exacerbação por Artrite

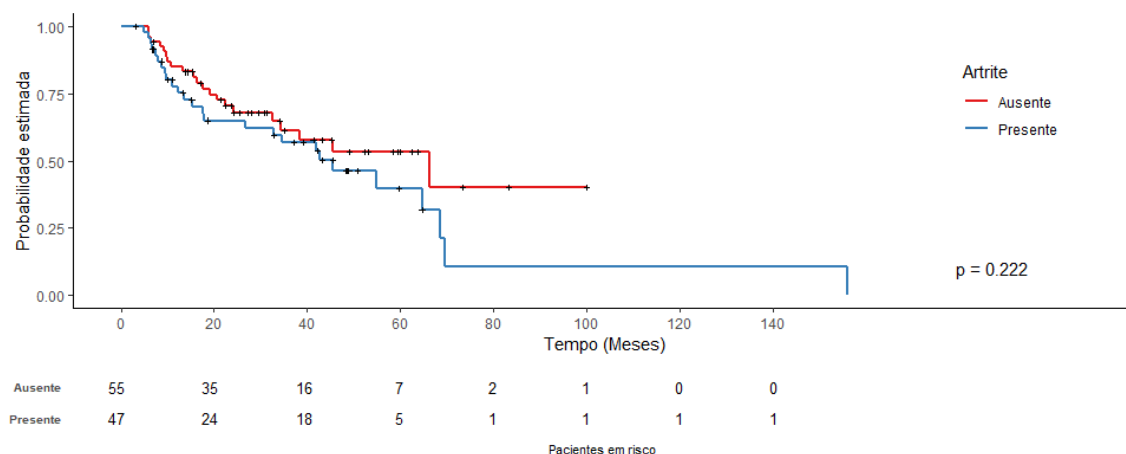


Gráfico B.177 - Curva de sobrevivência estimada de Exacerbação por Mãos de mecânico

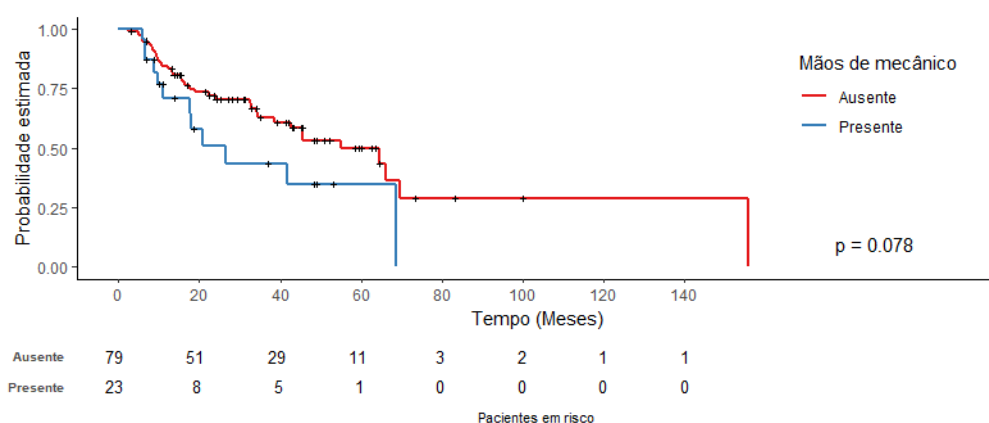


Gráfico B.178 - Curva de sobrevivência estimada de Exacerbação por fenômeno de Raynaud

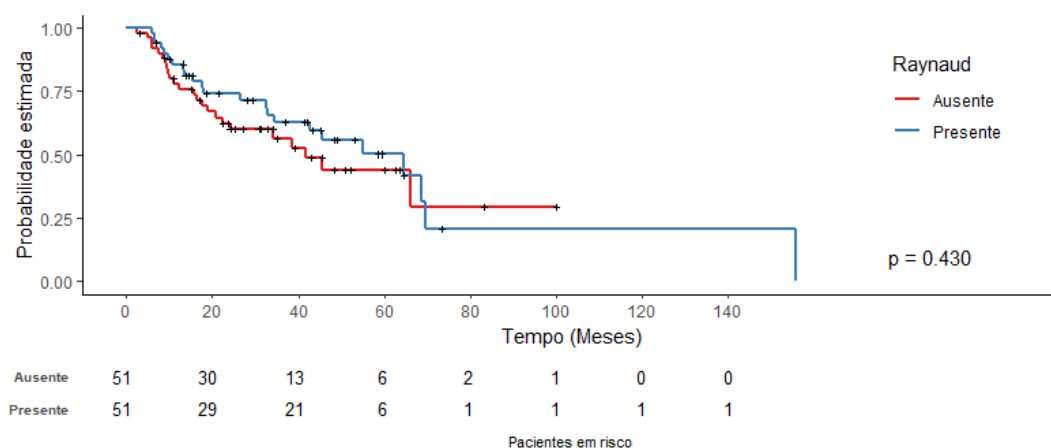


Gráfico B.179 - Curva de sobrevivência estimada de Exacerbação por Hipotireoidismo

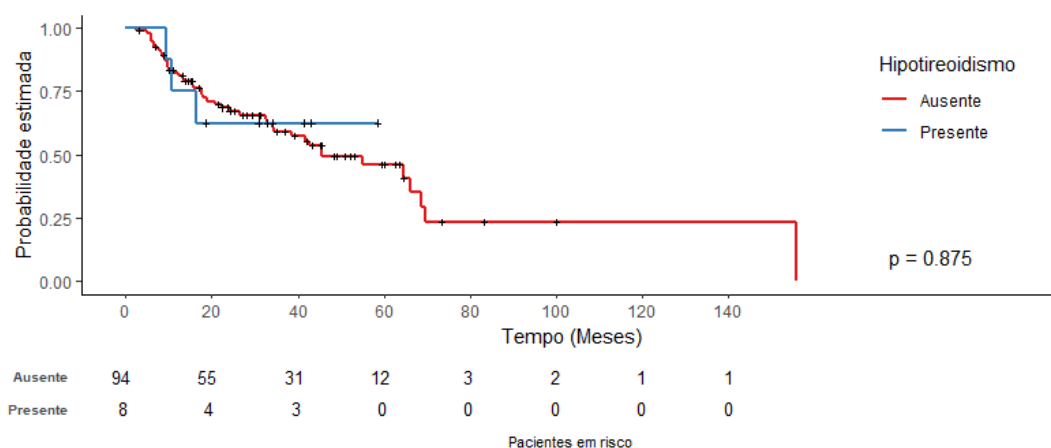


Gráfico B.180 - Curva de sobrevivência estimada de Exacerbação por Hipertensão

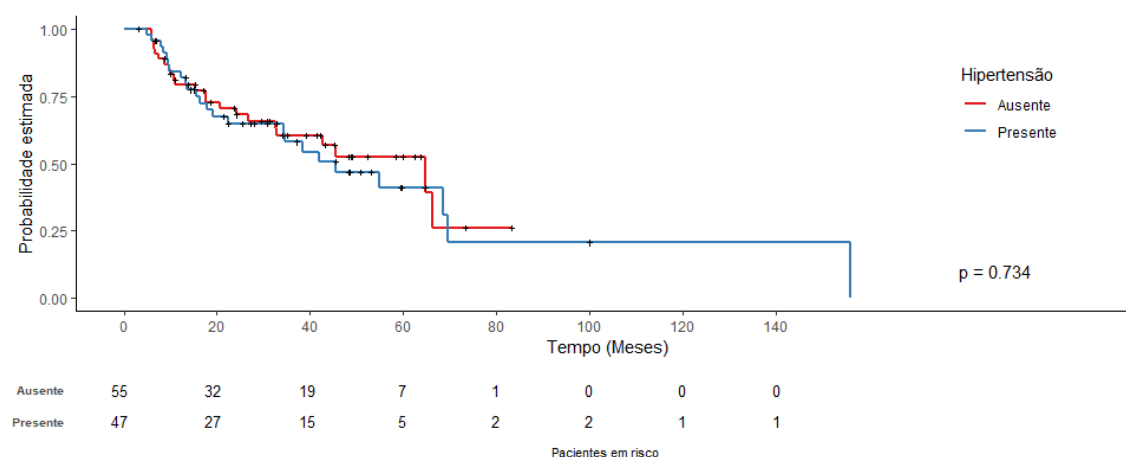


Gráfico B.181 - Curva de sobrevivência estimada de Exacerbação por Diabetes

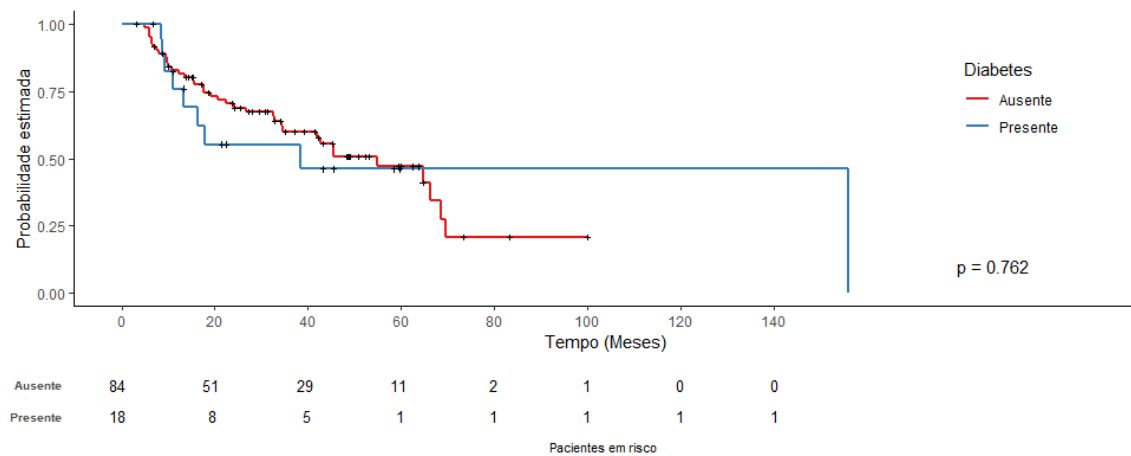


Gráfico B.182 - Curva de sobrevivência estimada de Exacerbação por Doenças cardiovasculares

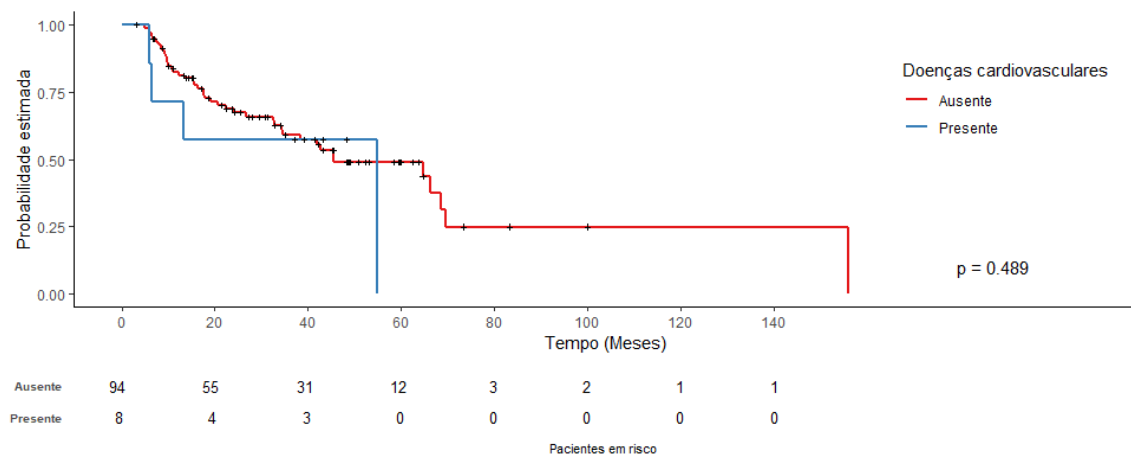


Gráfico B.183 - Curva de sobrevivência estimada de Exacerbação por Dislipidemia

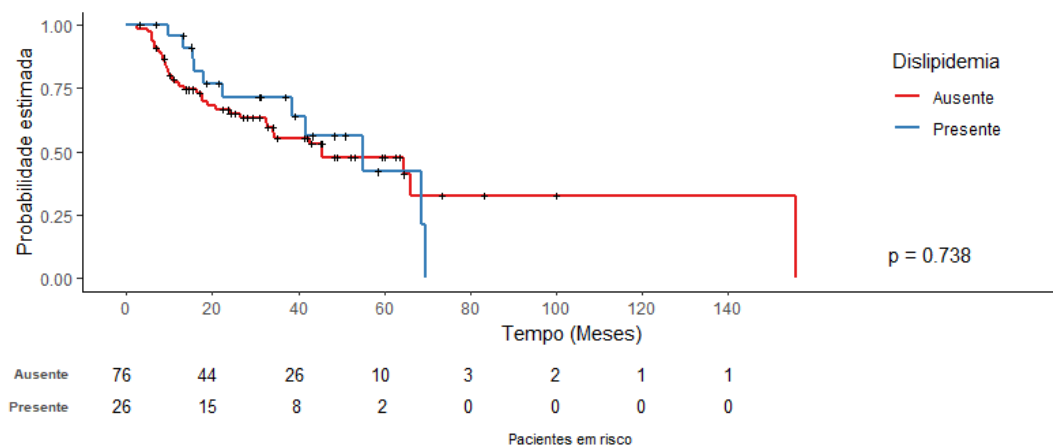


Gráfico B.184 - Curva de sobrevivência estimada de Exacerbação por Tabagismo

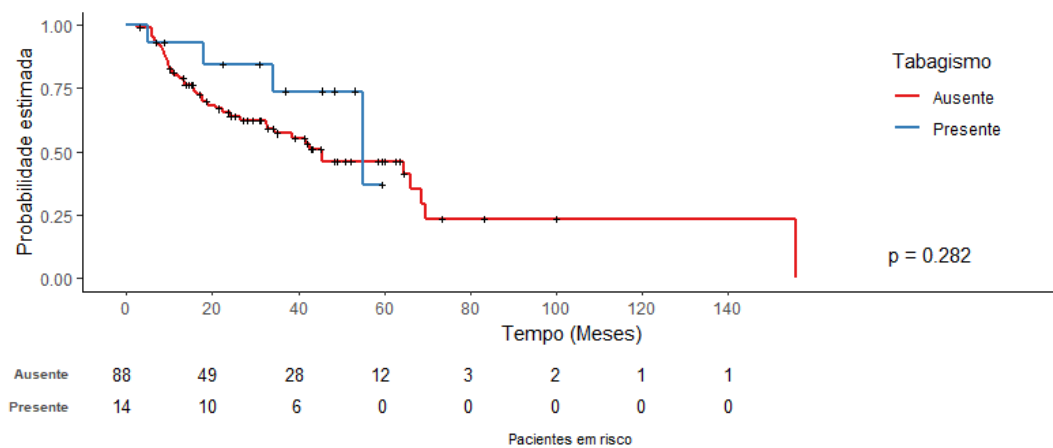


Gráfico B.185 - Curva de sobrevivência estimada de Exacerbação por Diagnóstico de câncer

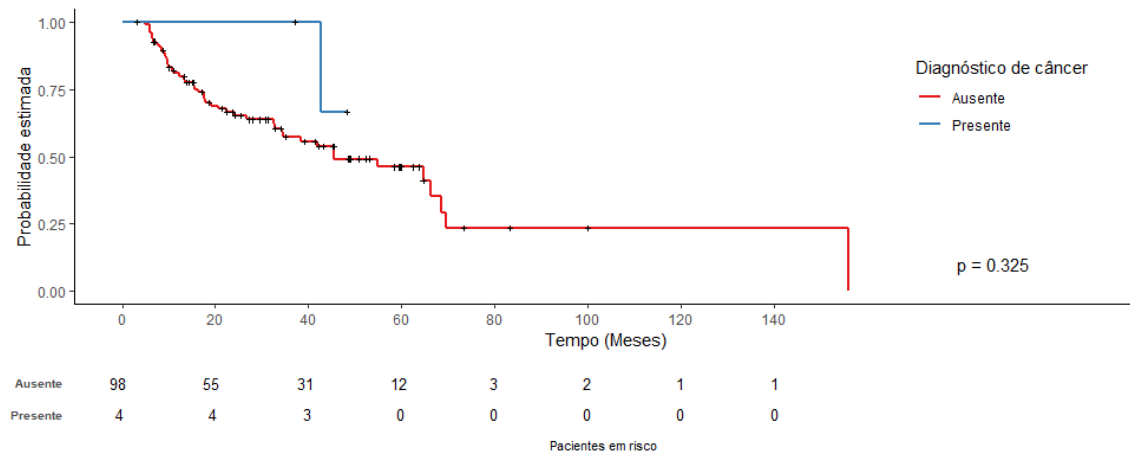


Gráfico B.186 - Curva de sobrevivência estimada de Exacerbação por anti-MDA5

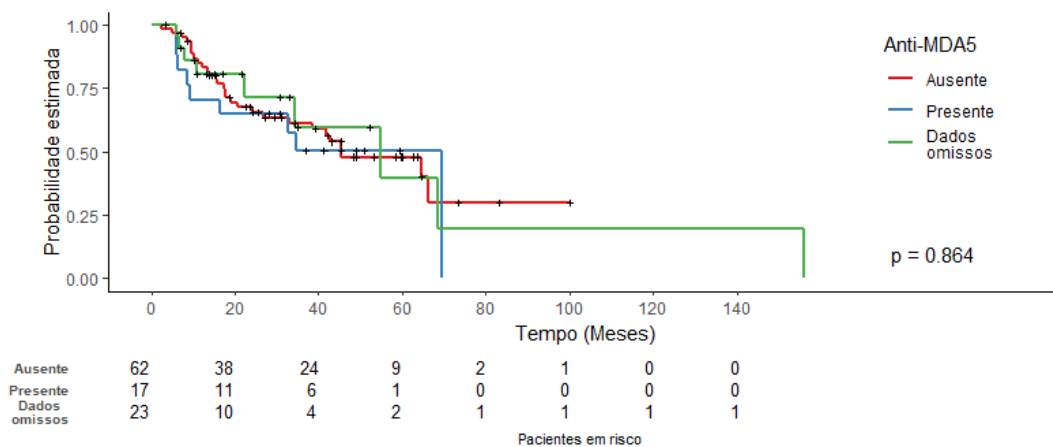


Gráfico B.187 - Curva de sobrevivência estimada de Exacerbação por anti-Mi2

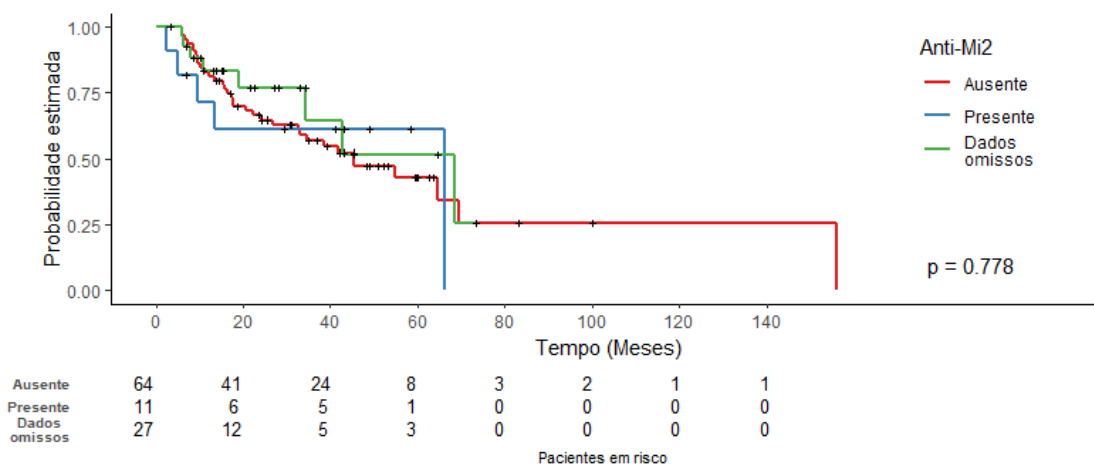


Gráfico B.188 - Curva de sobrevivência estimada de Exacerbação por anti-Ku

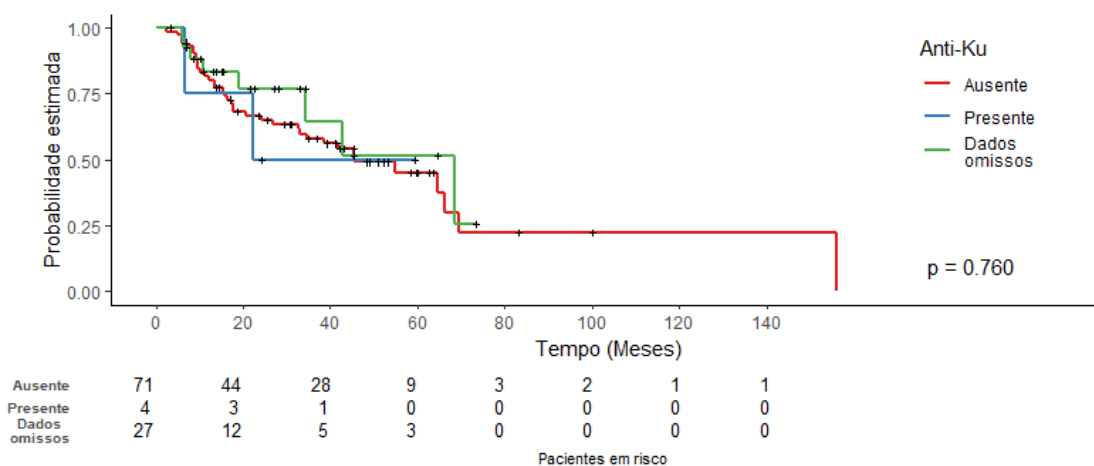


Gráfico B.189 - Curva de sobrevivência estimada de Exacerbação por anti-Pm/Scl

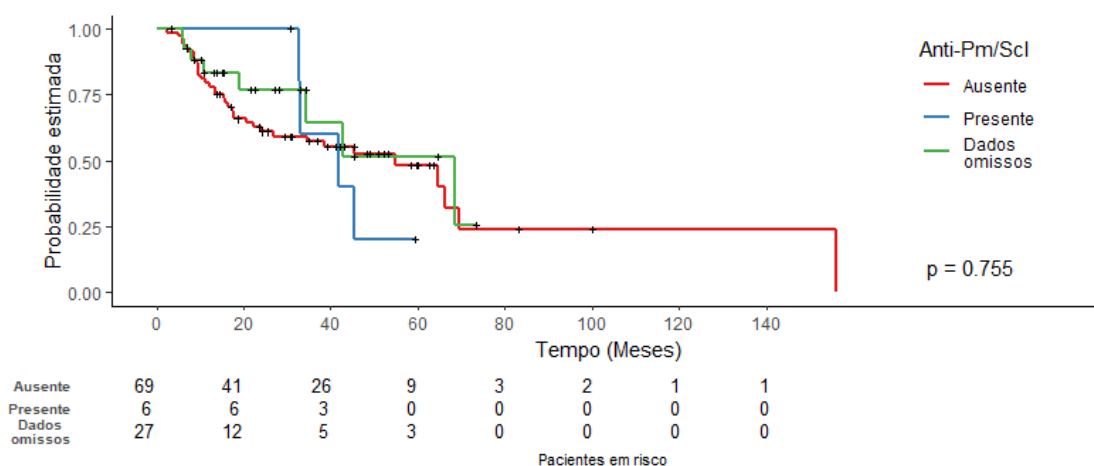


Gráfico B.190 - Curva de sobrevivência estimada de Exacerbação por anti-SRP

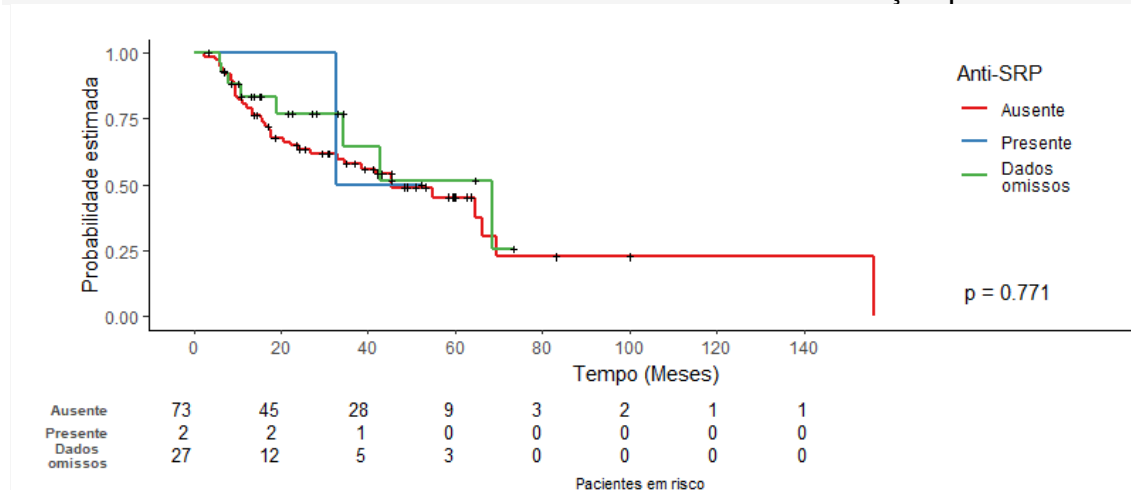


Gráfico B.191 - Curva de sobrevivência estimada de Exacerbação por anti-Jo-1

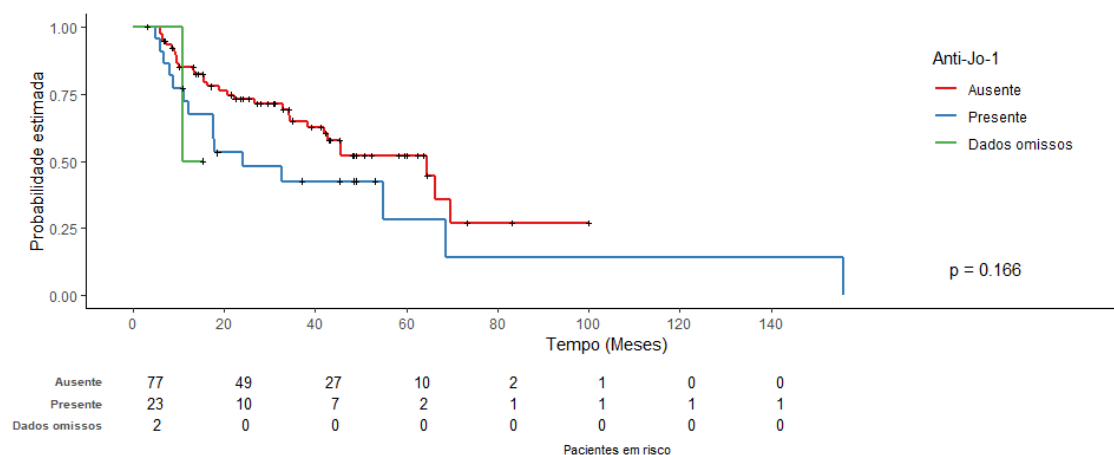


Gráfico B.192 - Curva de sobrevivência estimada de Exacerbação por PL7-PL12-EJ

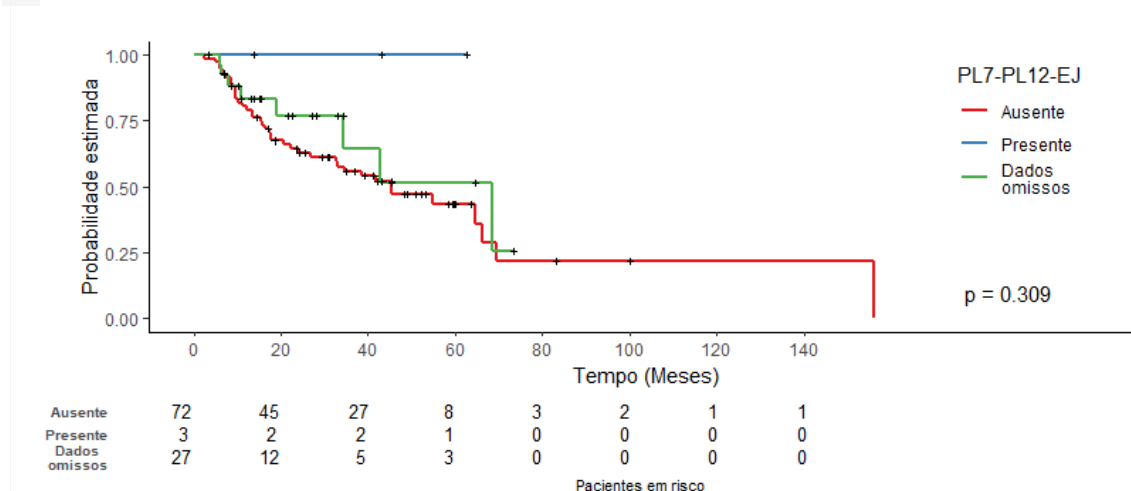


Gráfico B.193 - Curva de sobrevivência estimada de Exacerbação por anti-Ro52

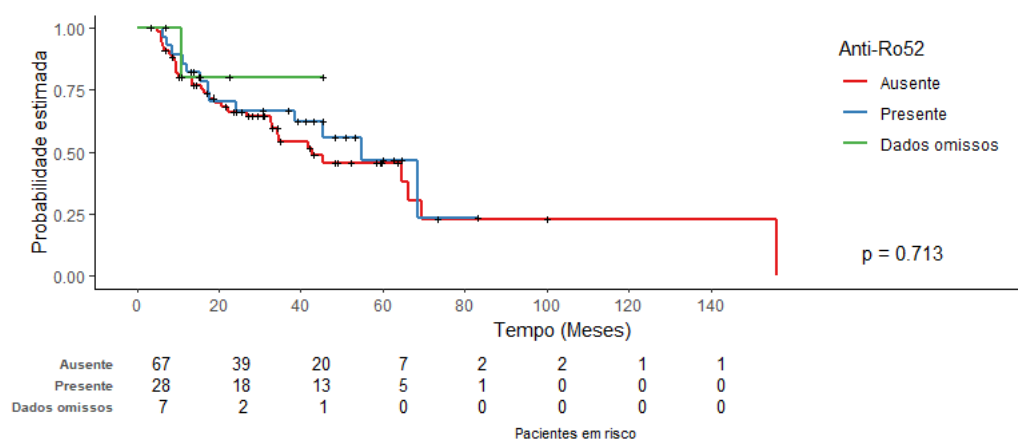


Gráfico B.194 - Curva de sobrevivência estimada de Exacerbação por Tempo até o diagnóstico

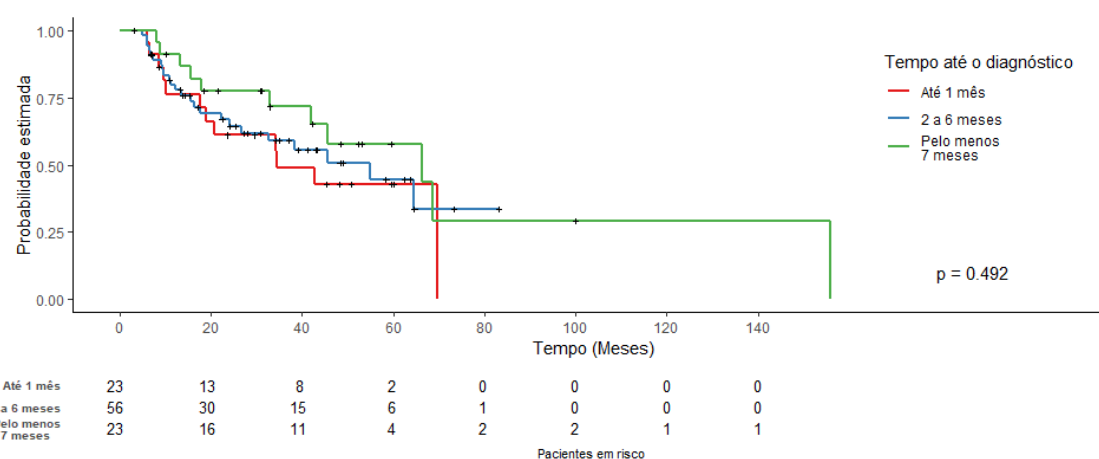


Gráfico B.195 - Curva de sobrevivência estimada de Exacerbação por Prednisona no tratamento de indução

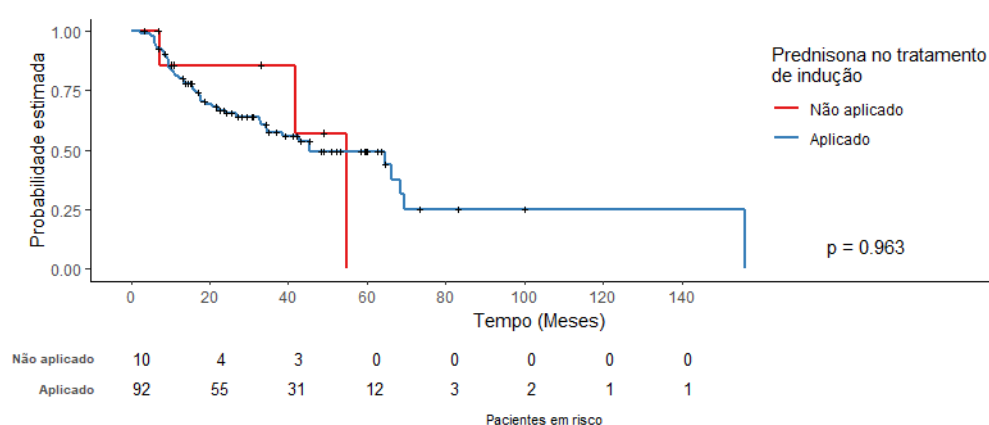


Gráfico B.196 - Curva de sobrevivência estimada de Exacerbação por número de drogas modificadoras do curso da doença no tratamento de indução

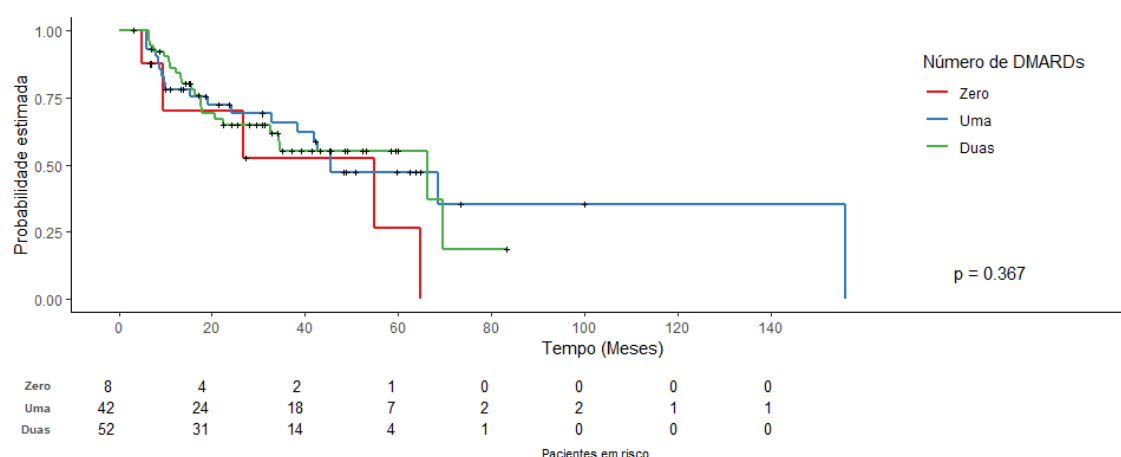


Gráfico B.197 - Curva de sobrevivência estimada de Exacerbação por Metotrexato no tratamento de indução

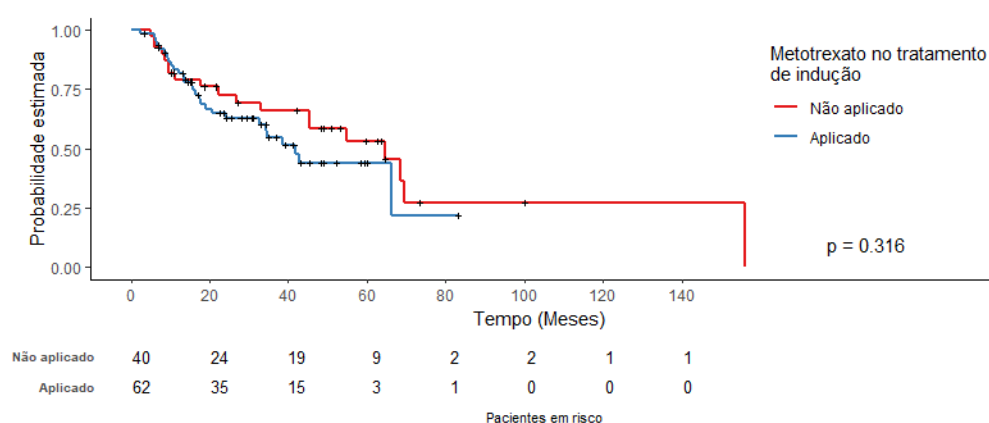


Gráfico B.198 - Curva de sobrevivência estimada de Exacerbação por Azatioprina no tratamento de indução

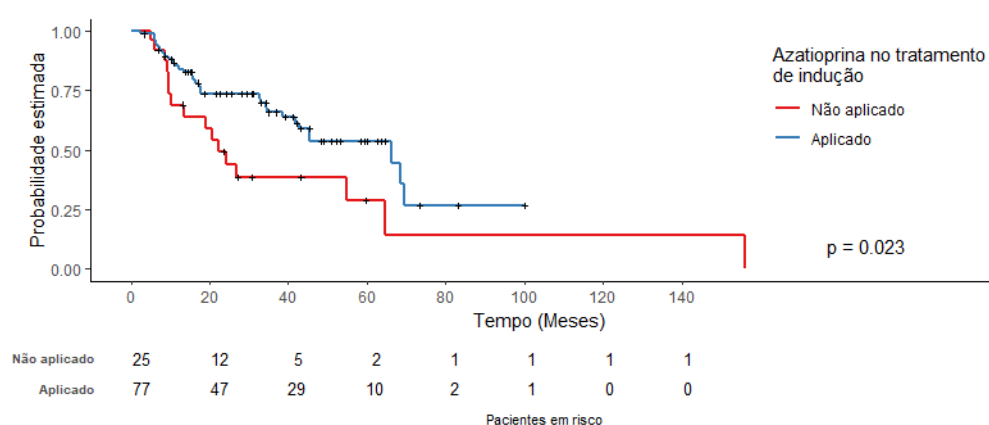


Gráfico B.199 - Curva de sobrevivência estimada de Exacerbação por Ciclosporina ou micofenolato de mofetila no tratamento de indução

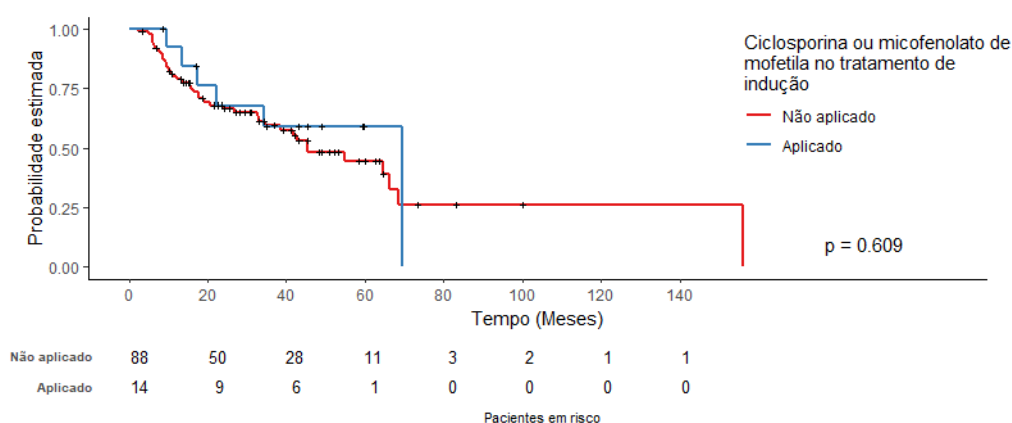


Gráfico B.200 - Curva de sobrevivência estimada de Exacerbação por Ciclofosfamida no tratamento de indução

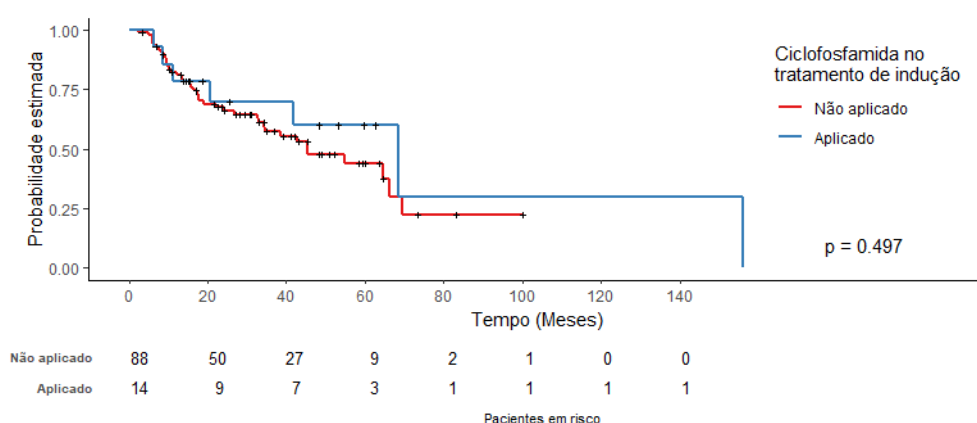


Gráfico B.201 - Curva de sobrevivência estimada de Exacerbação por Metotrexato no tratamento de manutenção

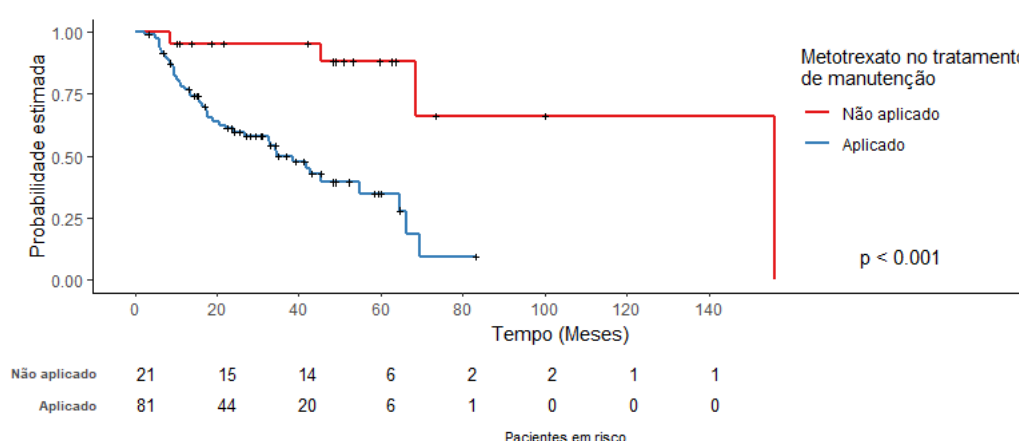


Gráfico B.202 - Curva de sobrevivência estimada de Exacerbação por MTX%

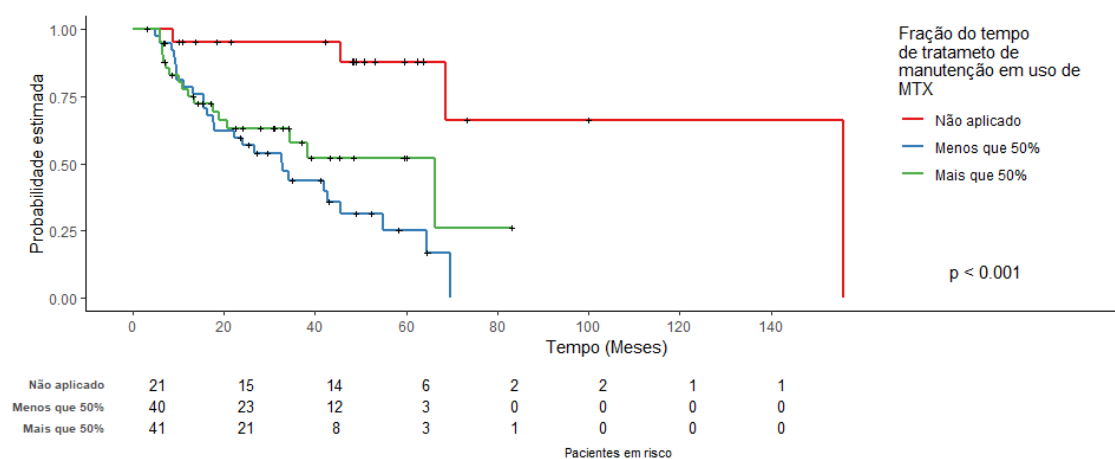


Gráfico B.203 - Curva de sobrevivência estimada de Exacerbação por Azatioprina no tratamento de manutenção

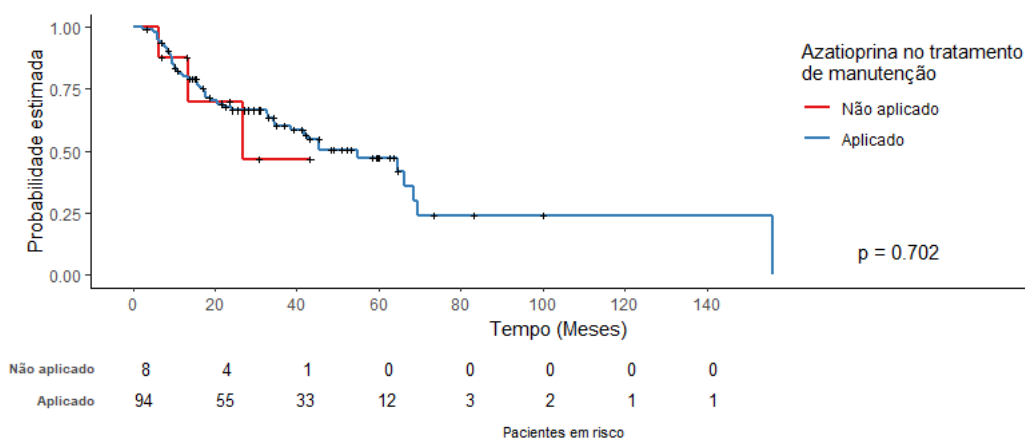


Gráfico B.204 - Curva de sobrevivência estimada de Exacerbação por AZA%

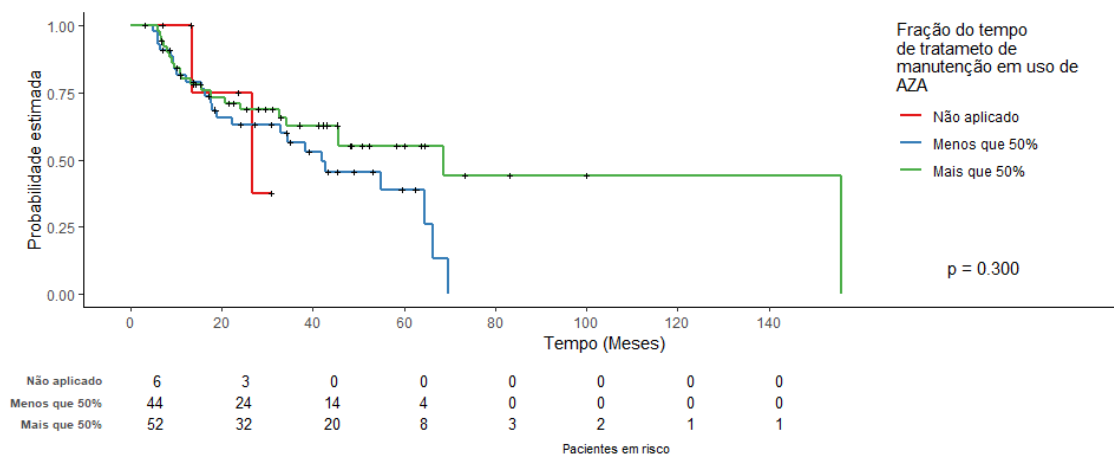


Gráfico B.205 - Curva de sobrevivência estimada de Exacerbação por Ciclosporina no tratamento de manutenção

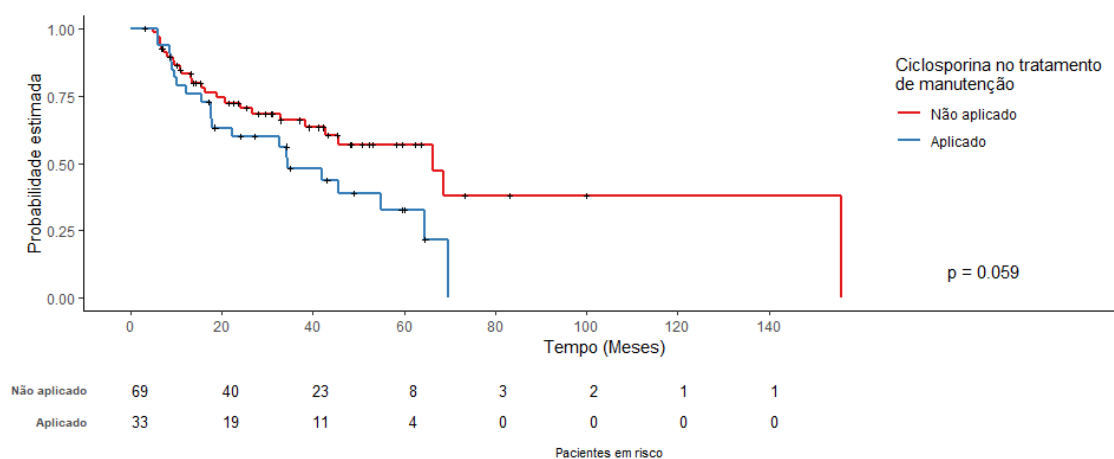


Gráfico B.206 - Curva de sobrevivência estimada de Exacerbação por CCP%

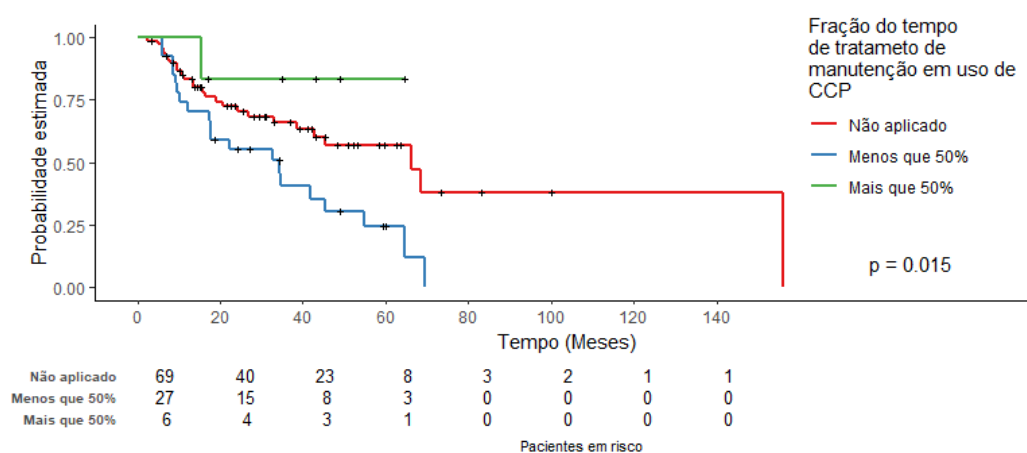


Gráfico B.207 - Curva de sobrevivência estimada de Exacerbação por Micofenolato de mofetila no tratamento de manutenção

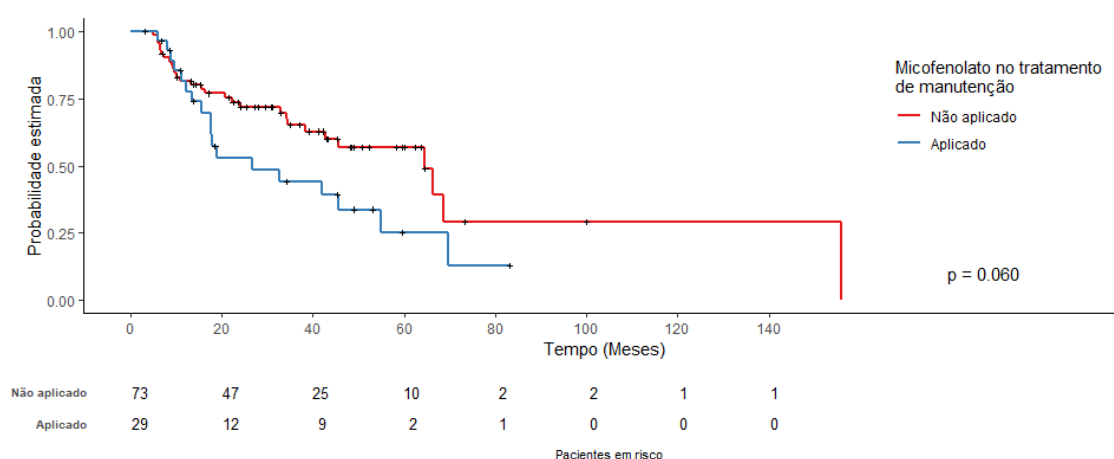


Gráfico B.208 - Curva de sobrevivência estimada de Exacerbação por MMF%

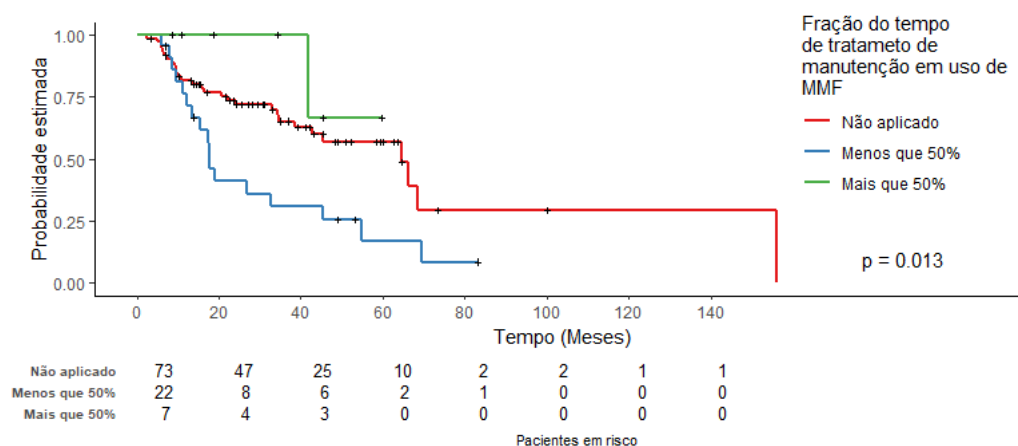


Gráfico B.209 - Curva de sobrevivência estimada de Exacerbação por Rituximabe no tratamento de manutenção

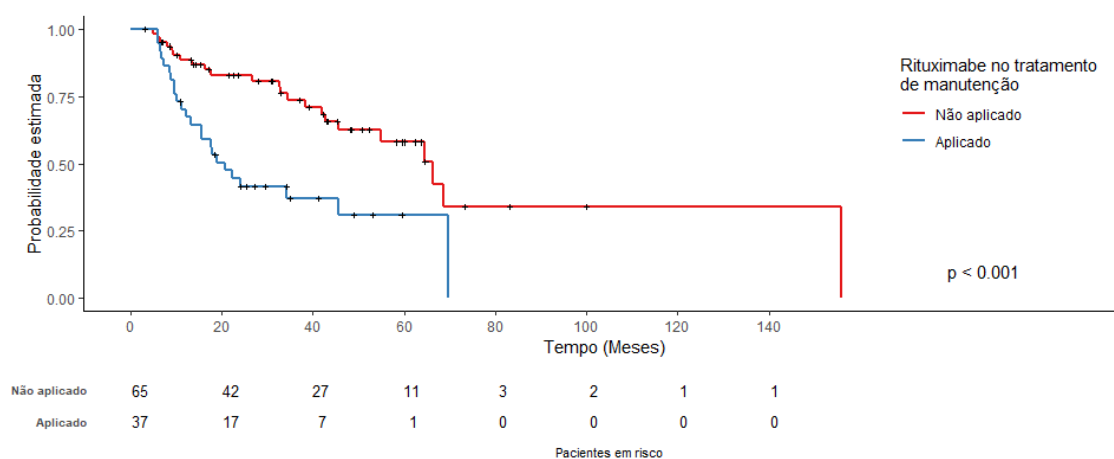


Gráfico B.210 - Curva de sobrevivência estimada de Exacerbação por Ciclofosfamida no tratamento de manutenção

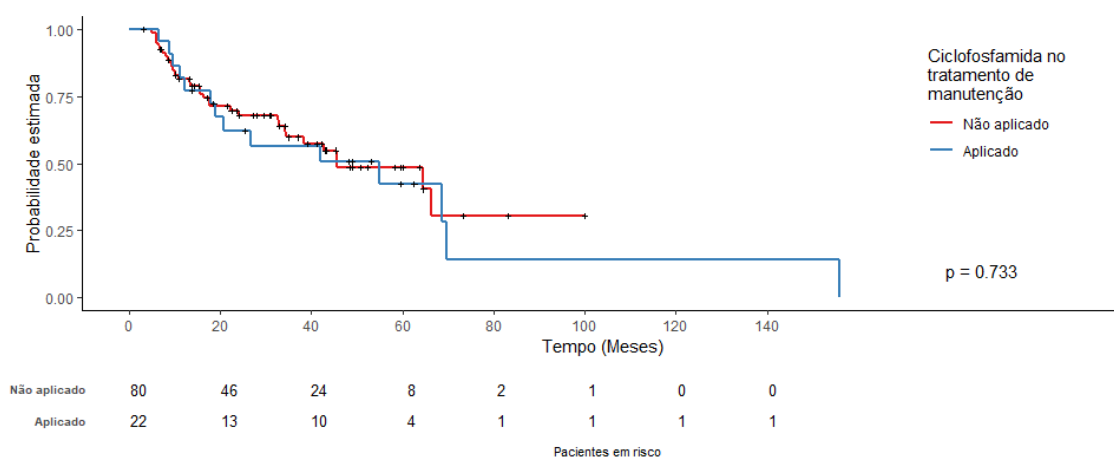


Gráfico B.211 - Curva de sobrevivência estimada de Exacerbação por Metilprednisolona no tratamento de manutenção

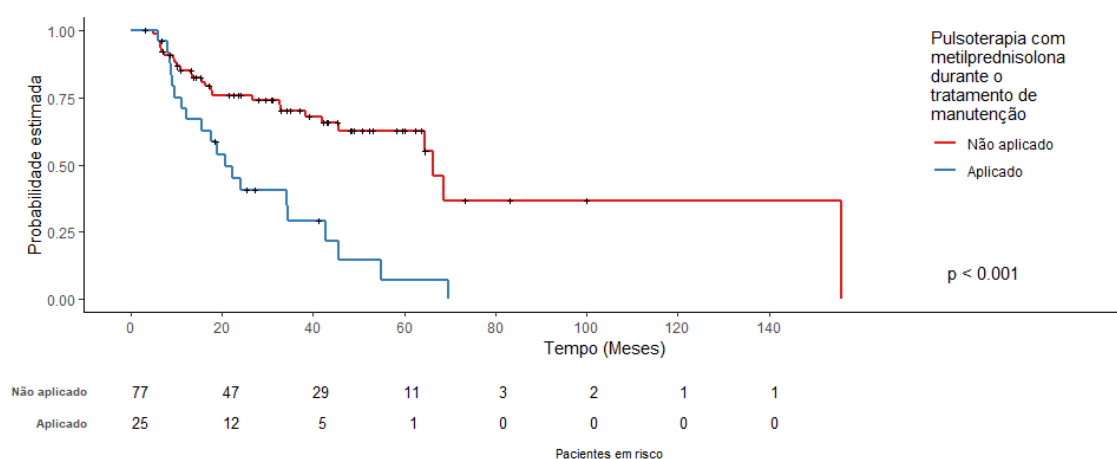


Gráfico B.212 - Curva de sobrevivência estimada de Exacerbação por Imunoglobulina intravenosa no tratamento de manutenção

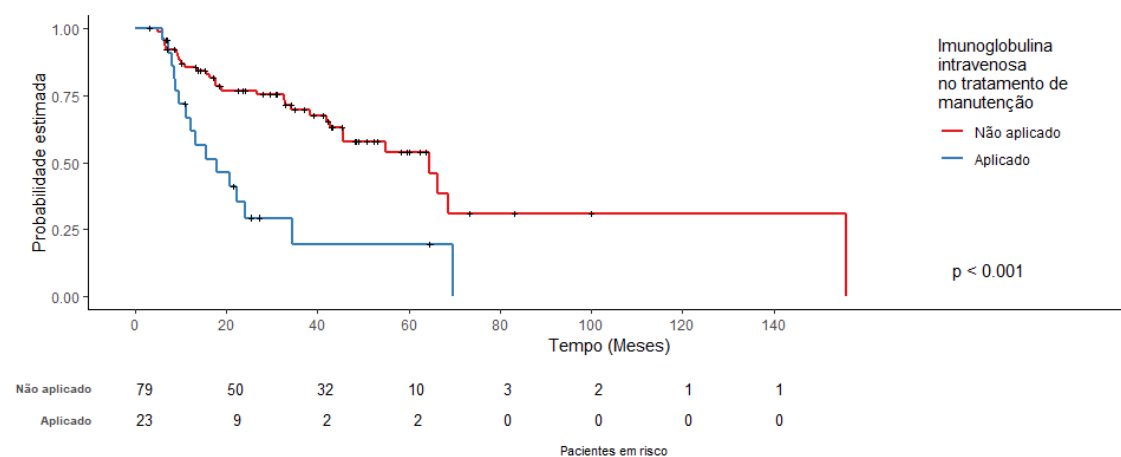


Gráfico B.213 - Curva de sobrevivência estimada para Infecção

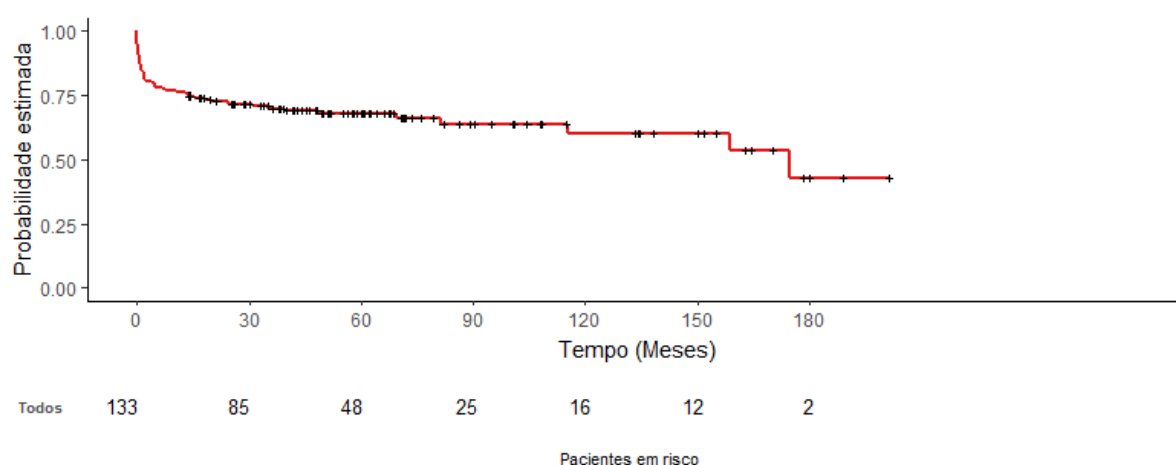


Gráfico B.214 - Curva de sobrevivência estimada de Infecção por Terapia

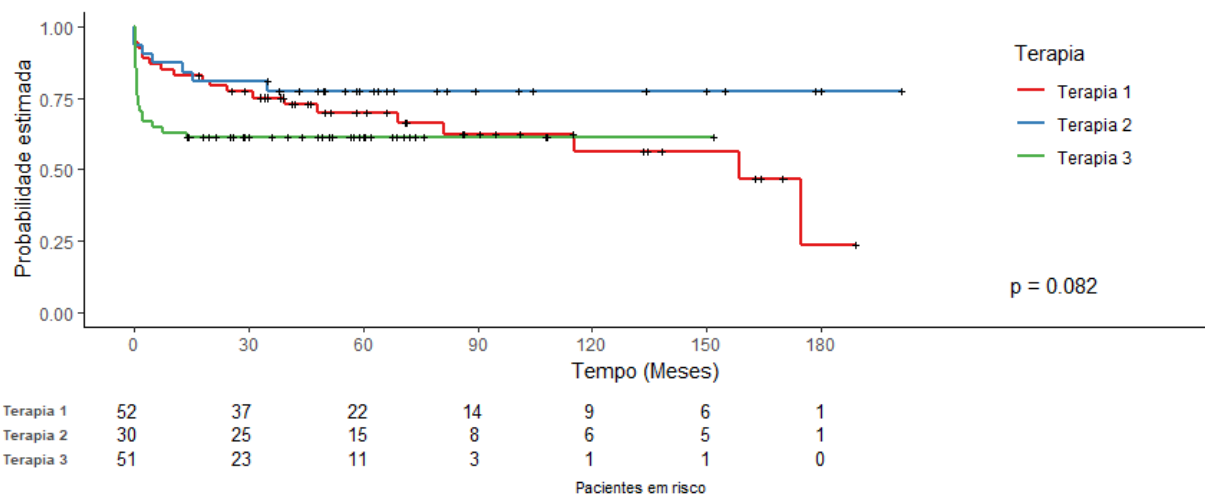


Gráfico B.215 - Curva de sobrevivência estimada de Infecção por Sexo

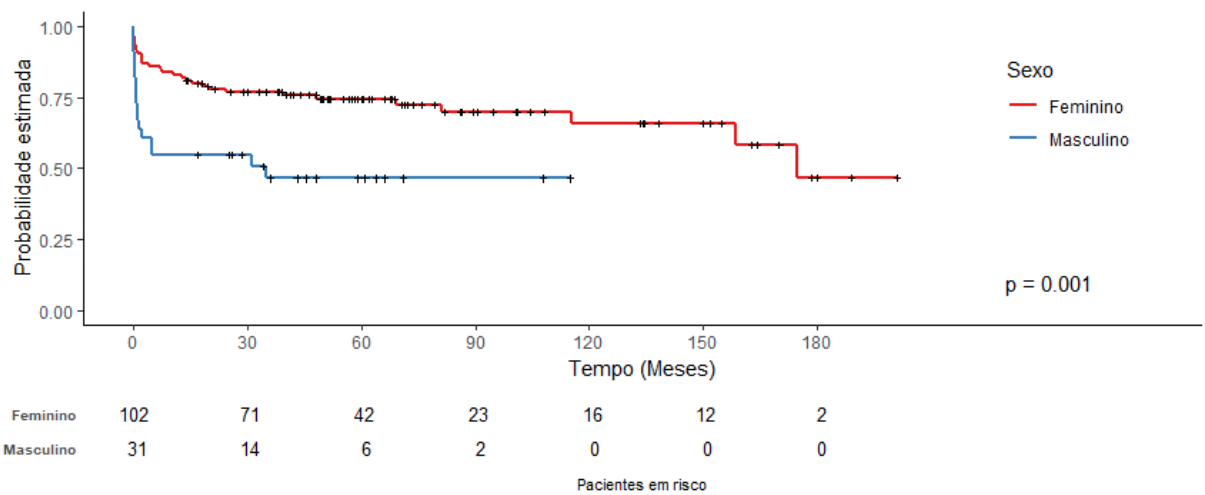


Gráfico B.216 - Curva de sobrevivência estimada de Infecção por Cor

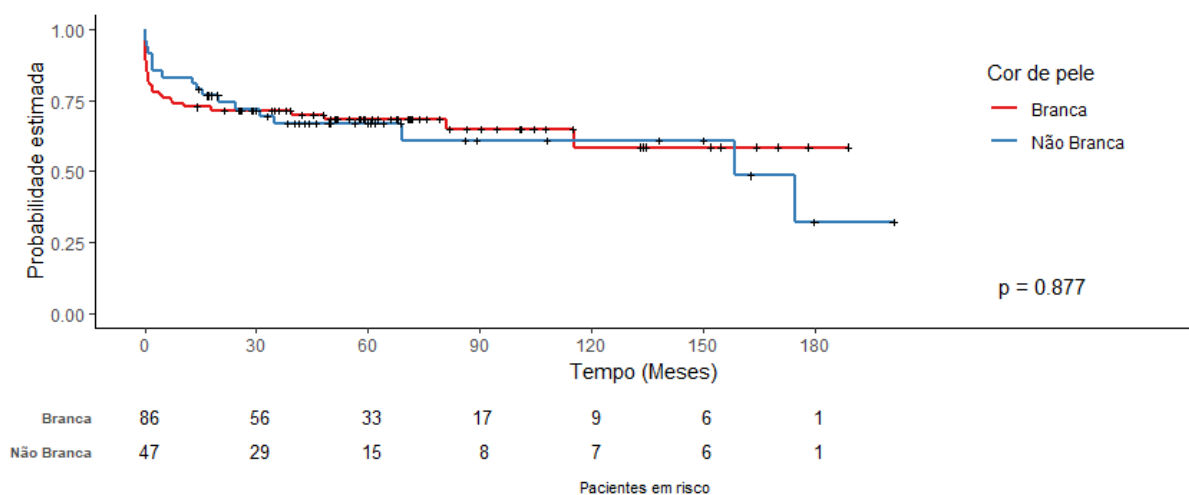


Gráfico B.217 - Curva de sobrevivência estimada de Infecção por Idade

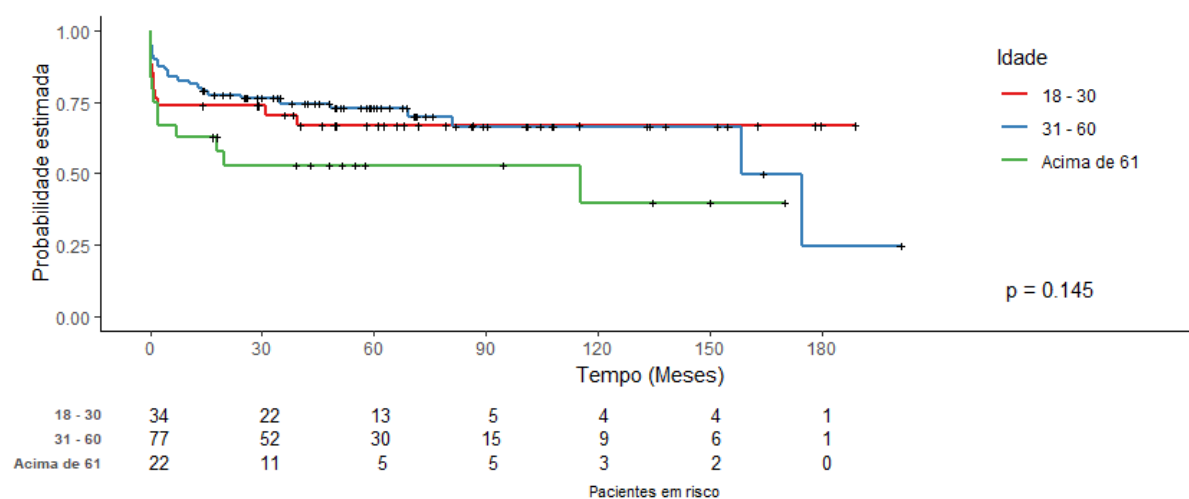


Gráfico B.218 - Curva de sobrevivência estimada de Infecção por Miosite

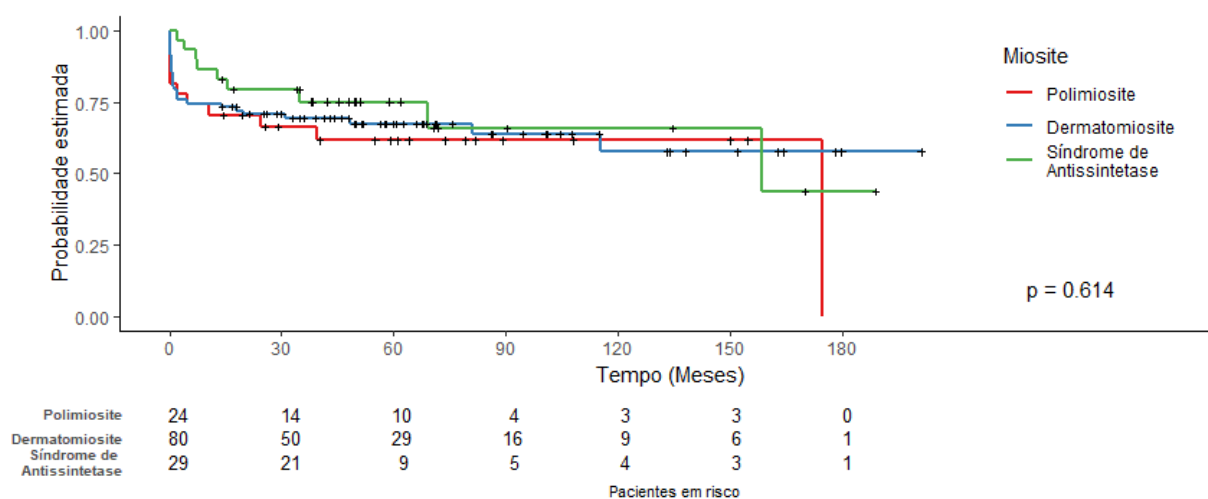


Gráfico B.219 - Curva de sobrevivência estimada de Infecção por Acamado

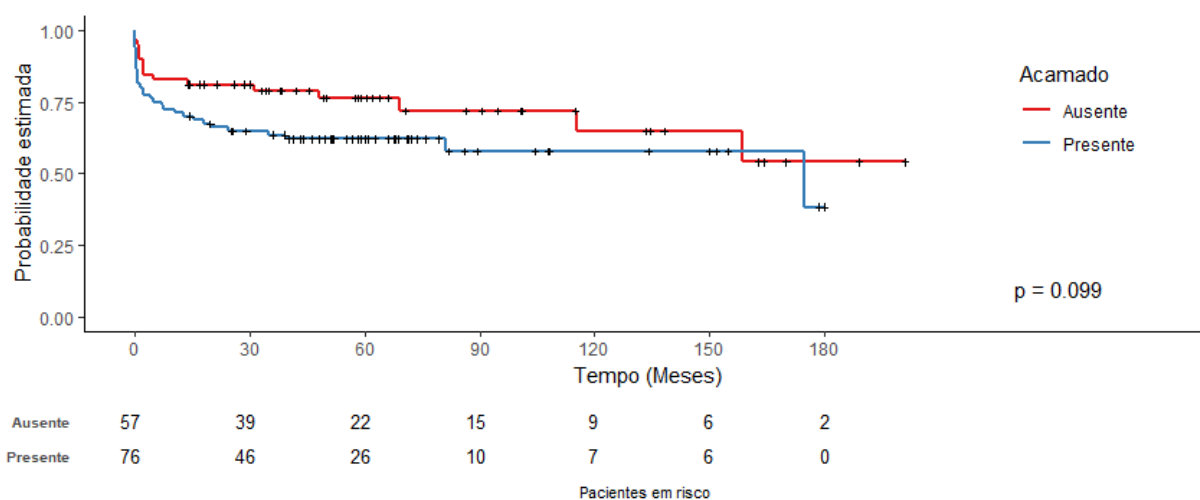


Gráfico B.220 - Curva de sobrevivência estimada de Infecção por CPK

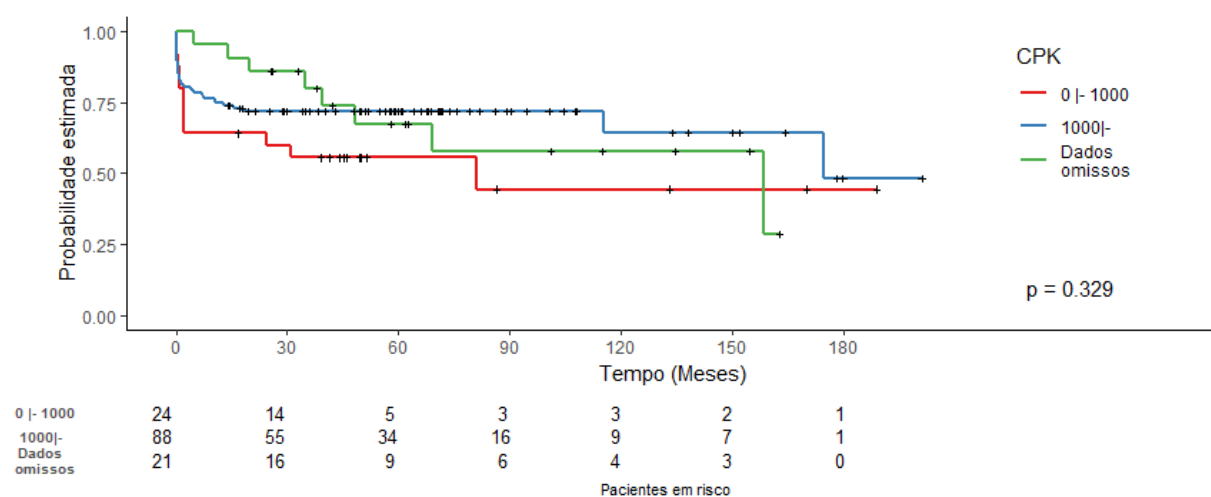


Gráfico B.221 - Curva de sobrevivência estimada de Infecção por Disfagia

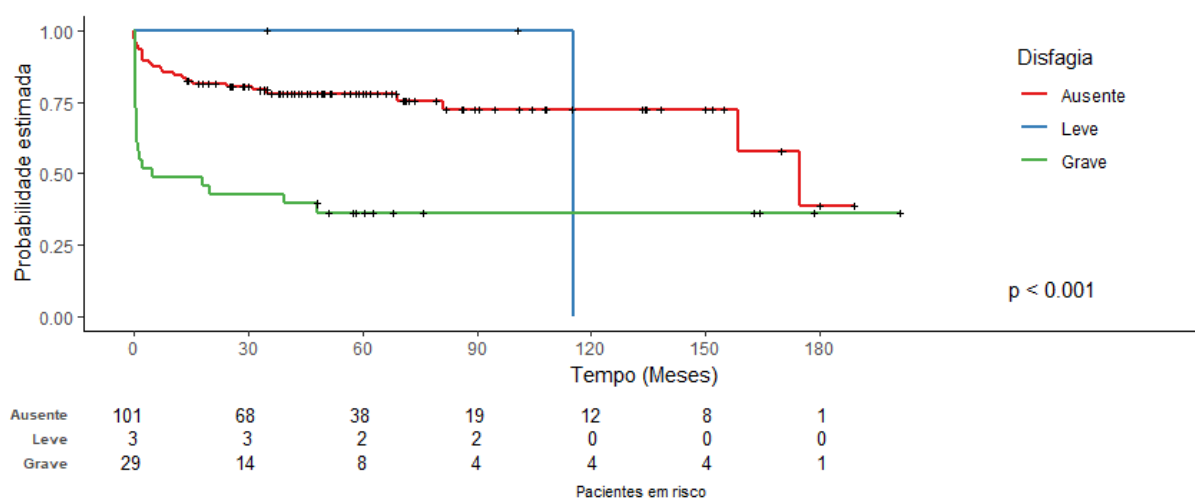


Gráfico B.222 - Curva de sobrevivência estimada de Infecção por Acometimento pulmonar

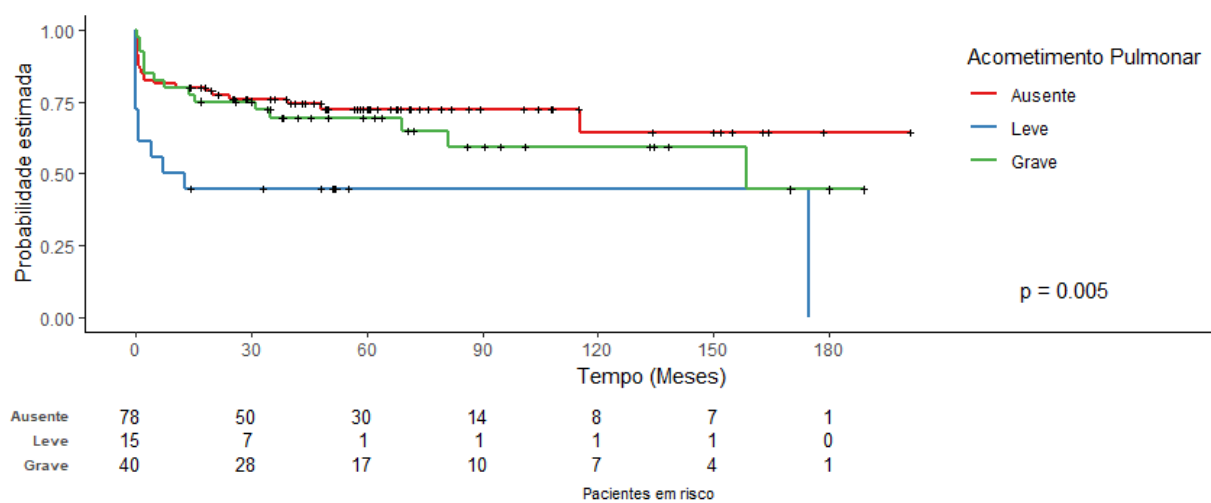


Gráfico B.223 - Curva de sobrevivência estimada de Infecção por Vasculite

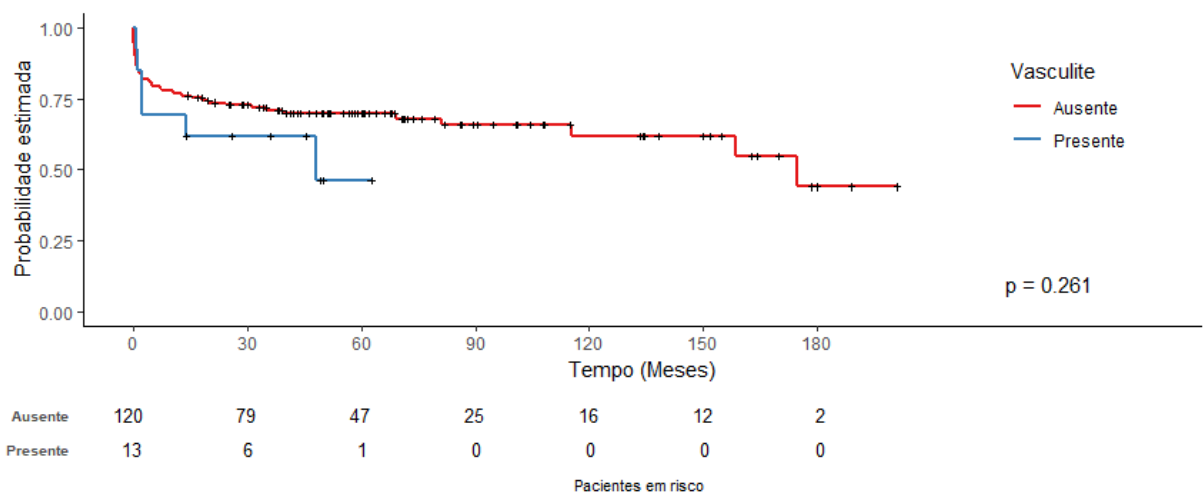


Gráfico B.224 - Curva de sobrevivência estimada de Infecção por Acometimento cutâneo extenso

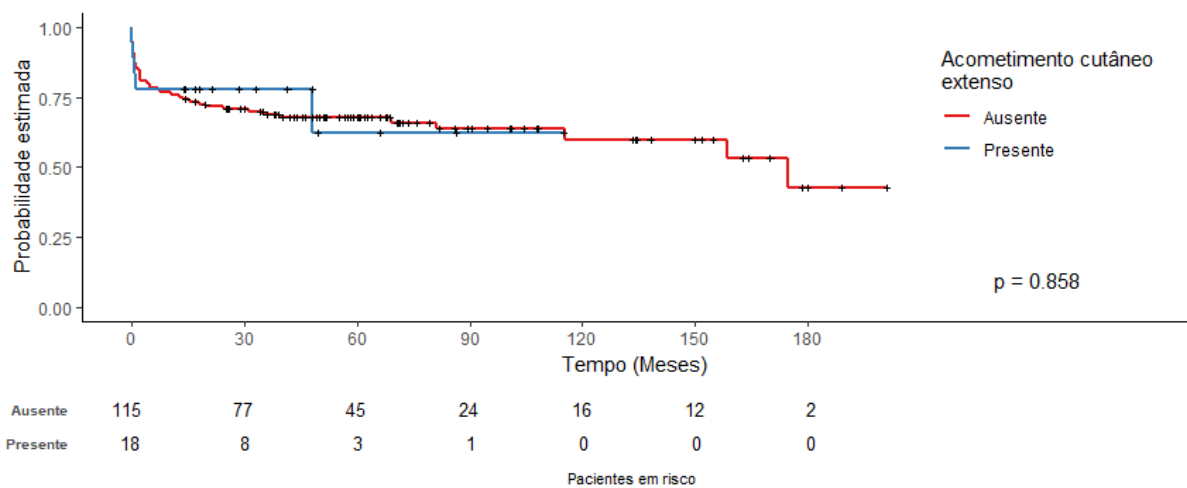


Gráfico B.225 - Curva de sobrevivência estimada de Infecção por Heliotropo

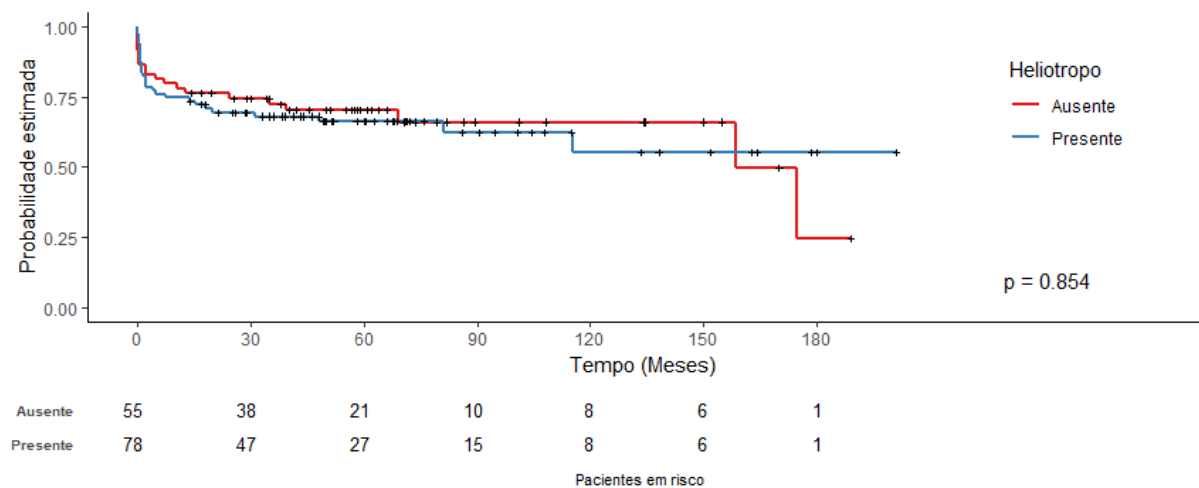


Gráfico B.226 - Curva de sobrevivência estimada de Infecção por Gotttron

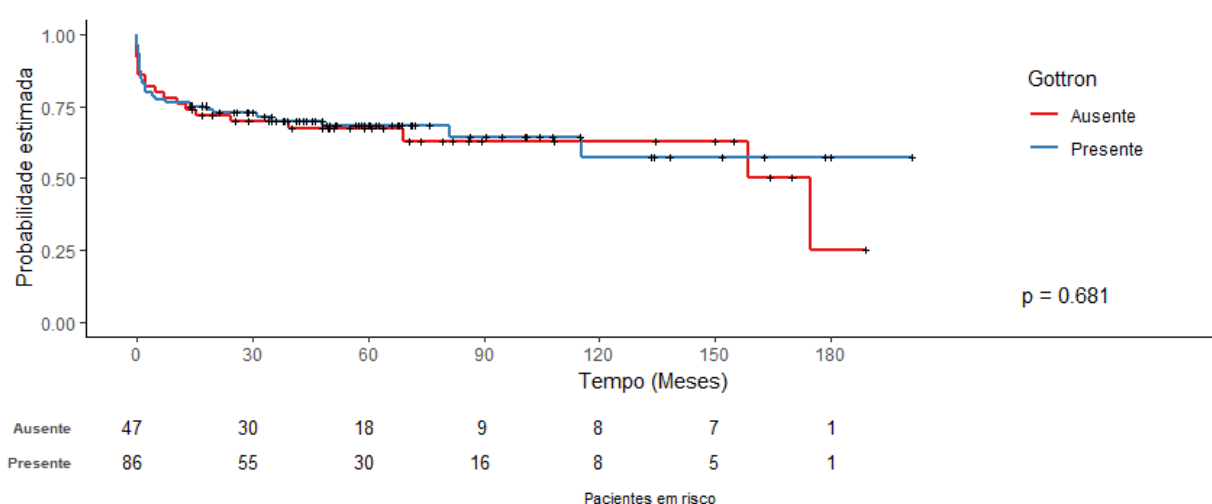


Gráfico B.227 - Curva de sobrevivência estimada de Infecção por Fraqueza

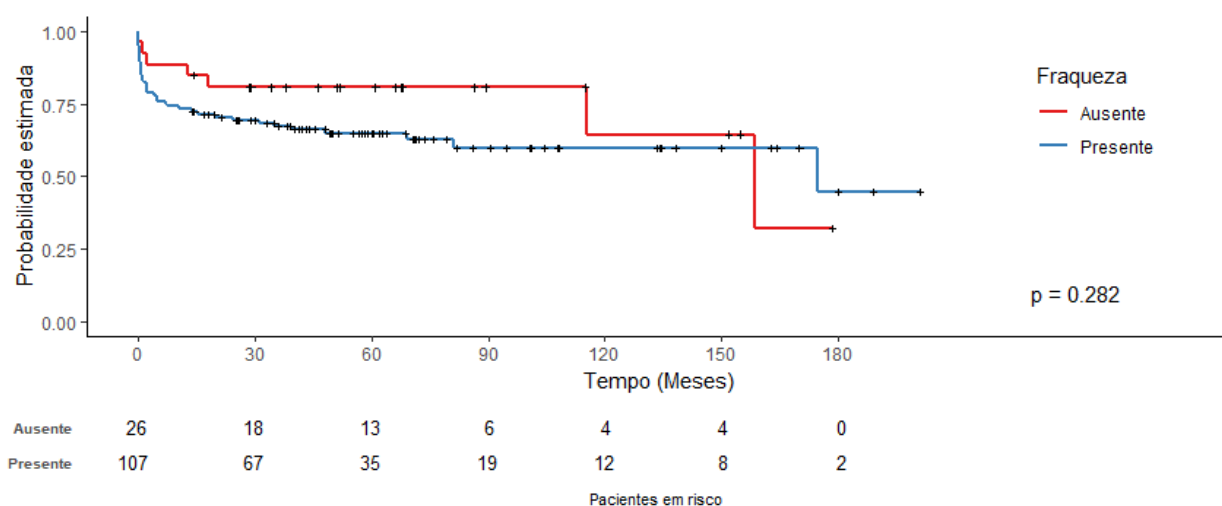


Gráfico B.228 - Curva de sobrevivência estimada de Infecção por Úlceras e/ou calcinose

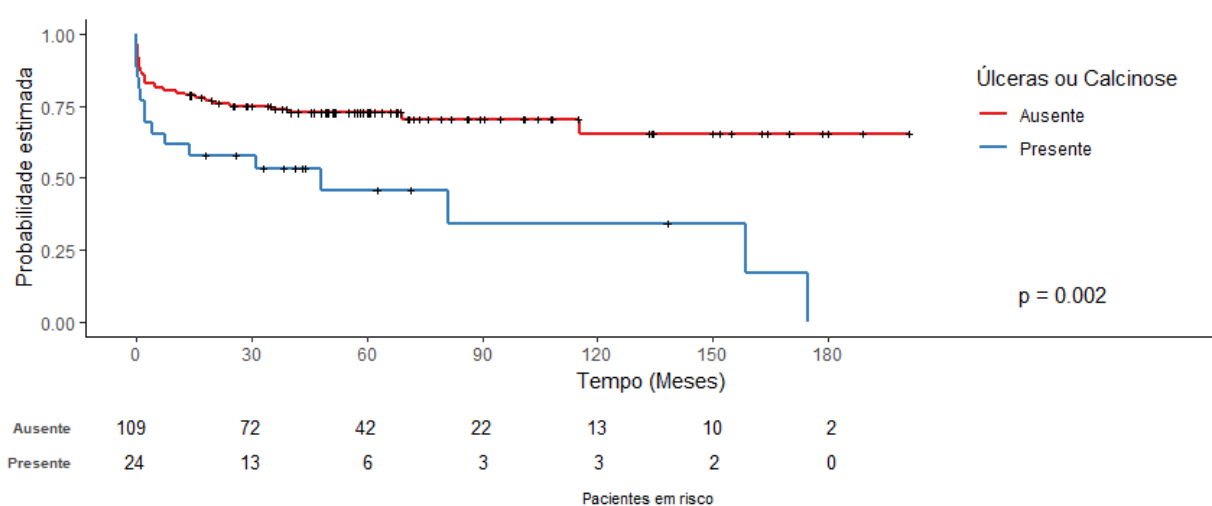


Gráfico B.229 - Curva de sobrevivência estimada de Infecção por Artrite

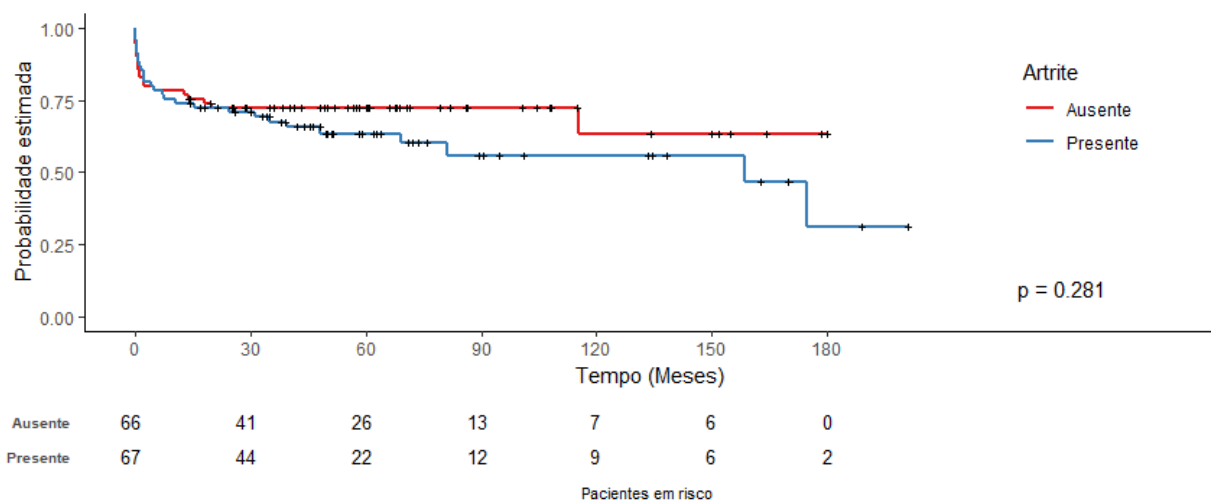


Gráfico B.230 - Curva de sobrevivência estimada de Infecção por Mãos de mecânico

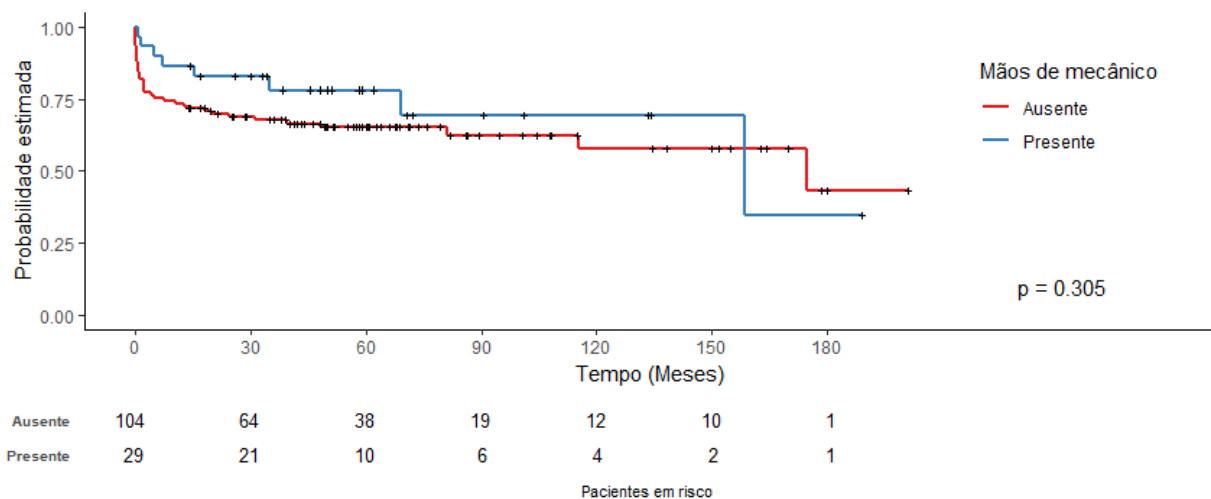


Gráfico B.231 - Curva de sobrevivência estimada de Infecção por fenômeno de Raynaud

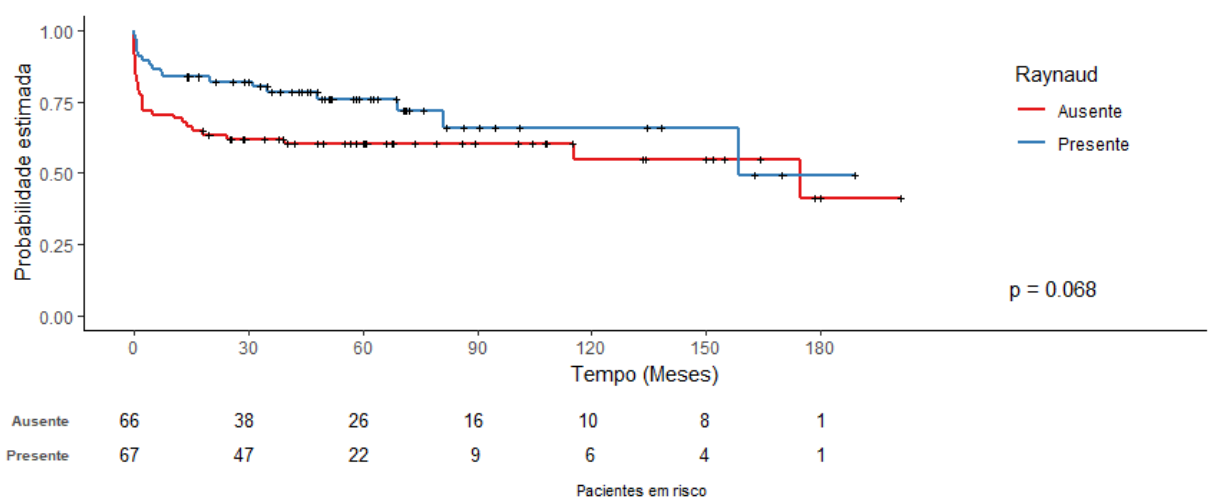


Gráfico B.232 - Curva de sobrevivência estimada de Infecção por Hipotireoidismo

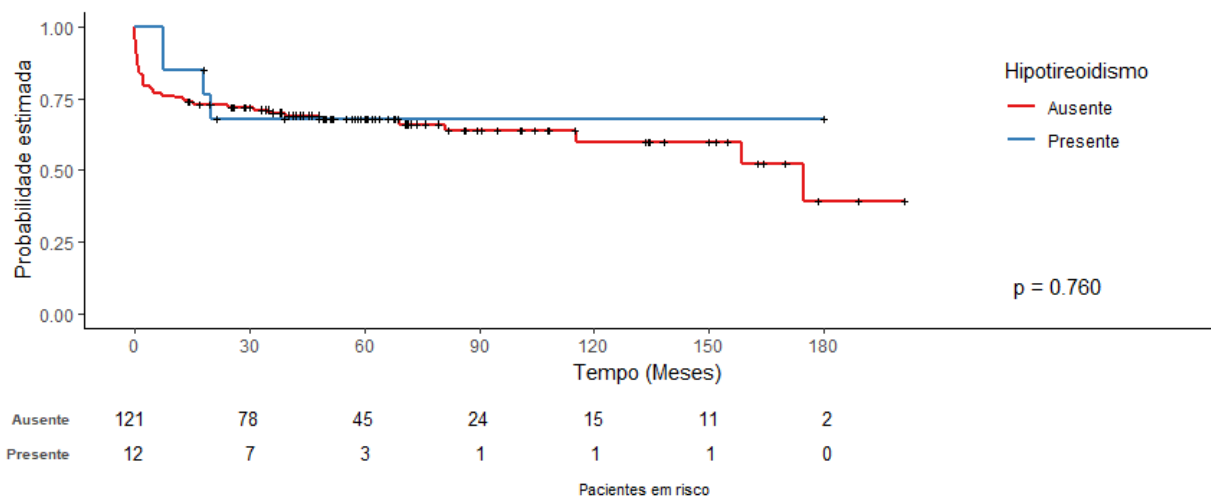


Gráfico B.233 - Curva de sobrevivência estimada de Infecção por Hipertensão

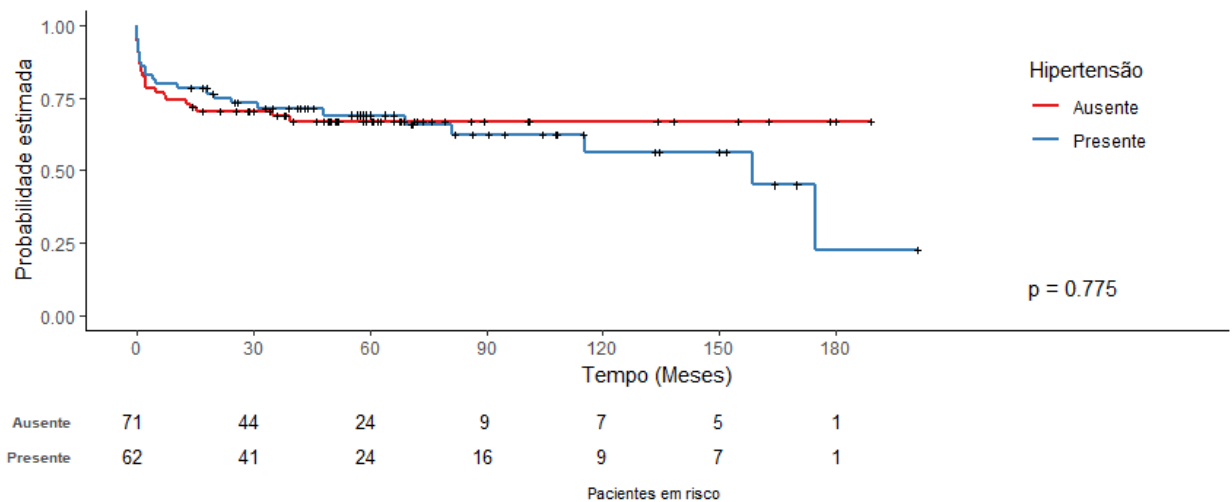


Gráfico B.234 - Curva de sobrevivência estimada de Infecção por Diabetes

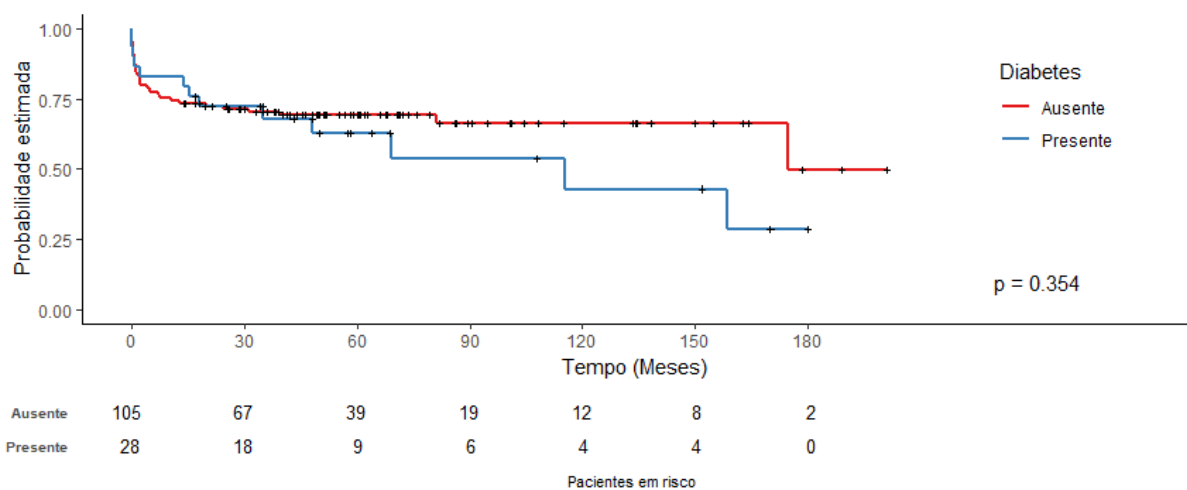


Gráfico B.235 - Curva de sobrevivência estimada de Infecção por Doenças cardiovasculares

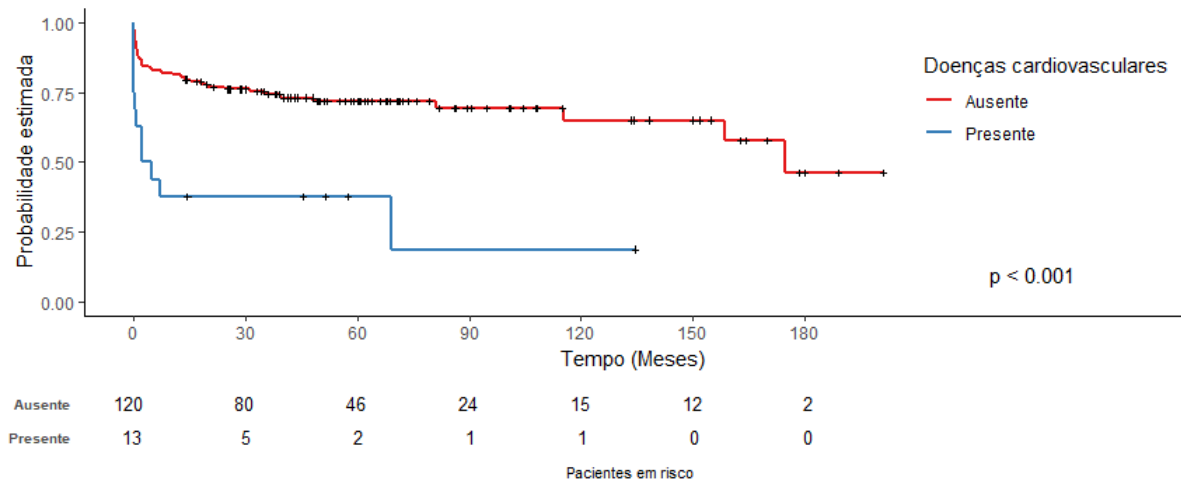


Gráfico B.236 - Curva de sobrevivência estimada de Infecção por Dislipidemia

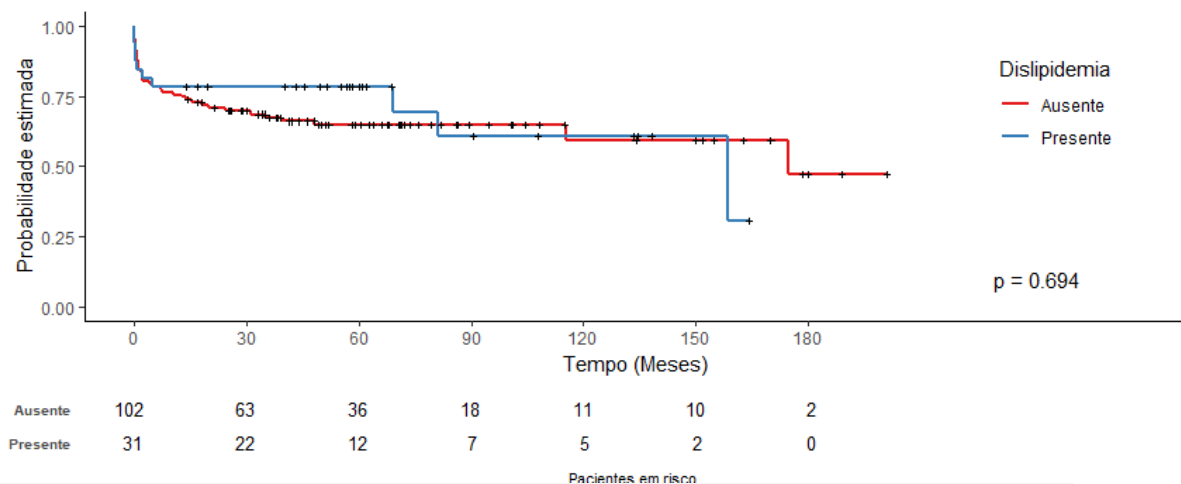


Gráfico B.237 - Curva de sobrevivência estimada de Infecção por Tabagismo

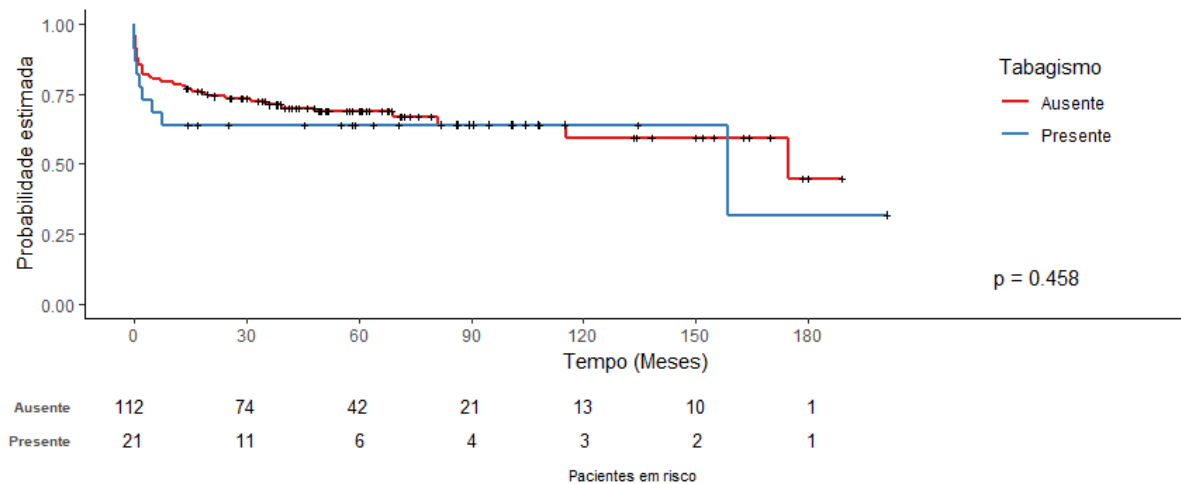


Gráfico B.238 - Curva de sobrevivência estimada de Infecção por Diagnóstico de câncer

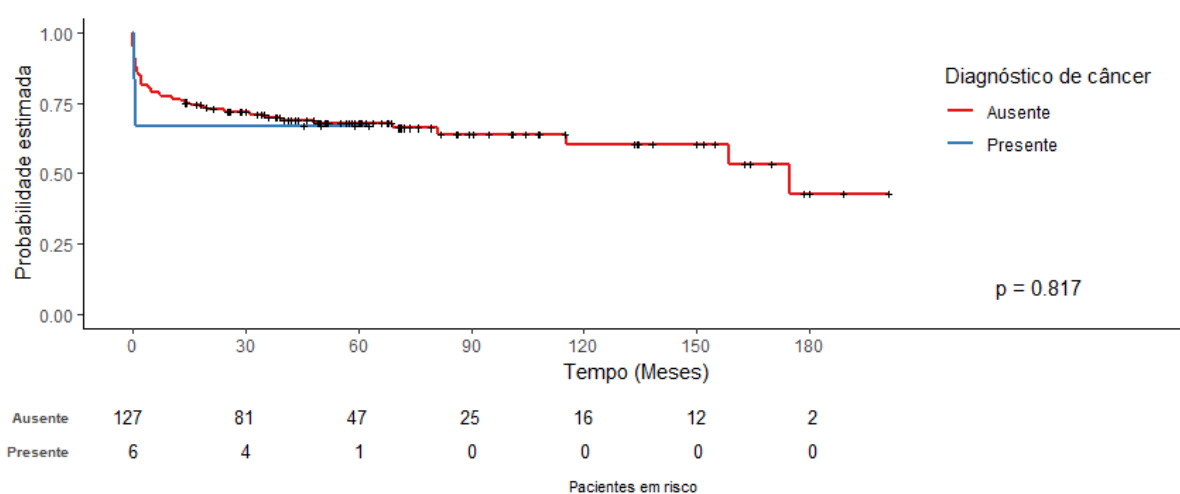


Gráfico B.239 - Curva de sobrevivência estimada de Infecção por anti-MDA5

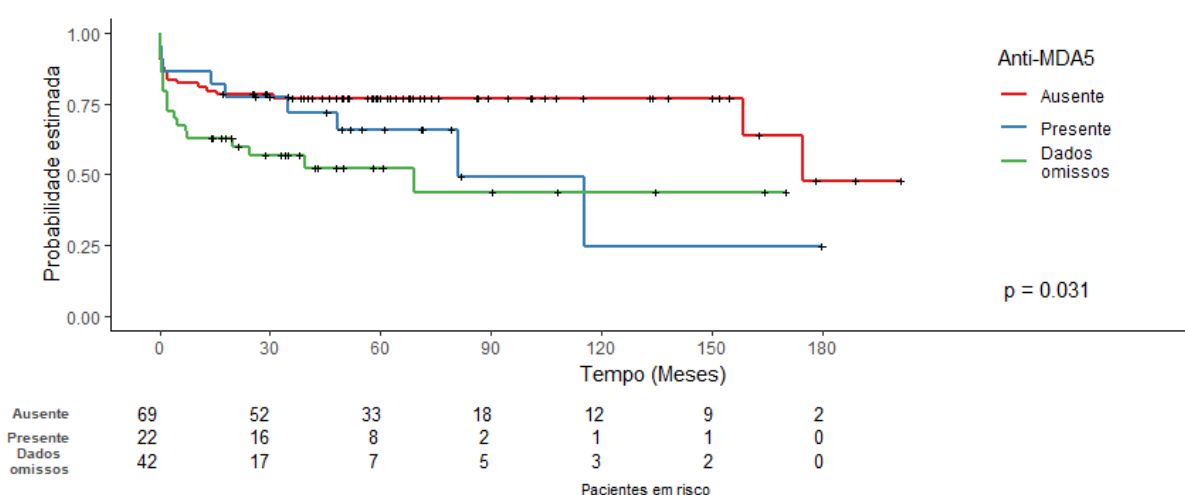


Gráfico B.240 - Curva de sobrevivência estimada de Infecção por anti-Mi2

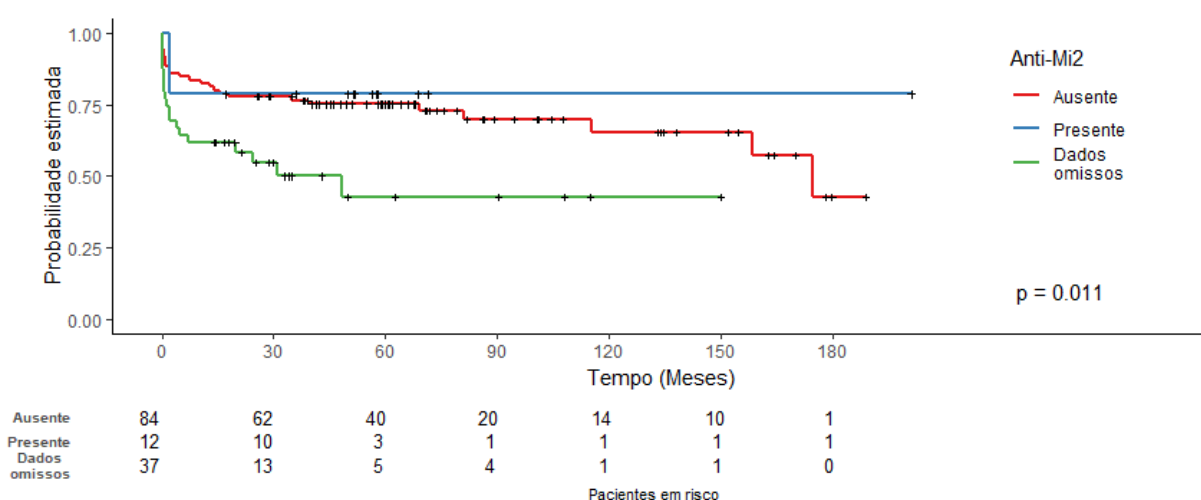


Gráfico B.241 - Curva de sobrevivência estimada de Infecção por anti-Ku

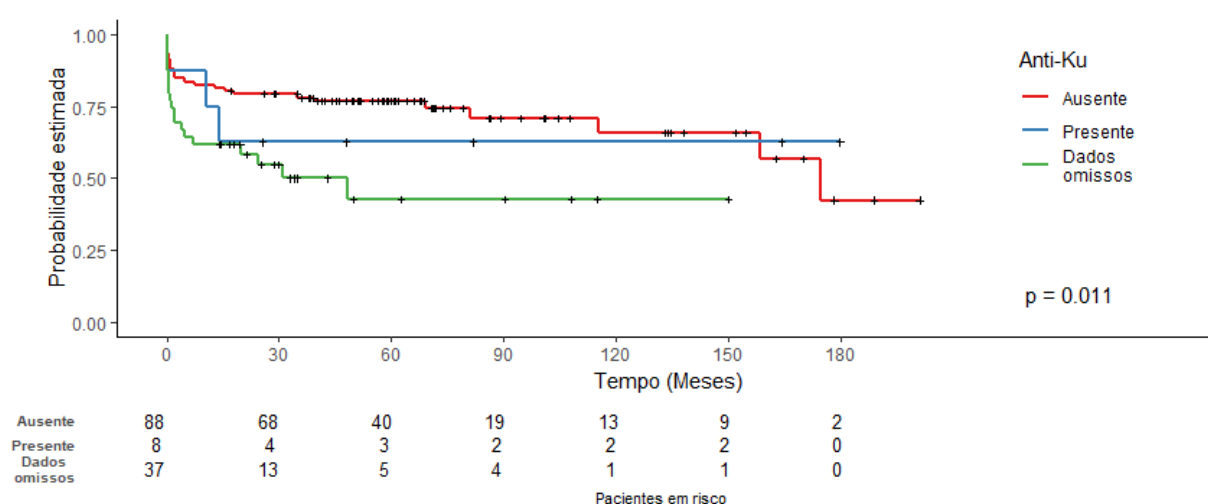


Gráfico B.242 - Curva de sobrevivência estimada de Infecção por anti-Pm/Scl

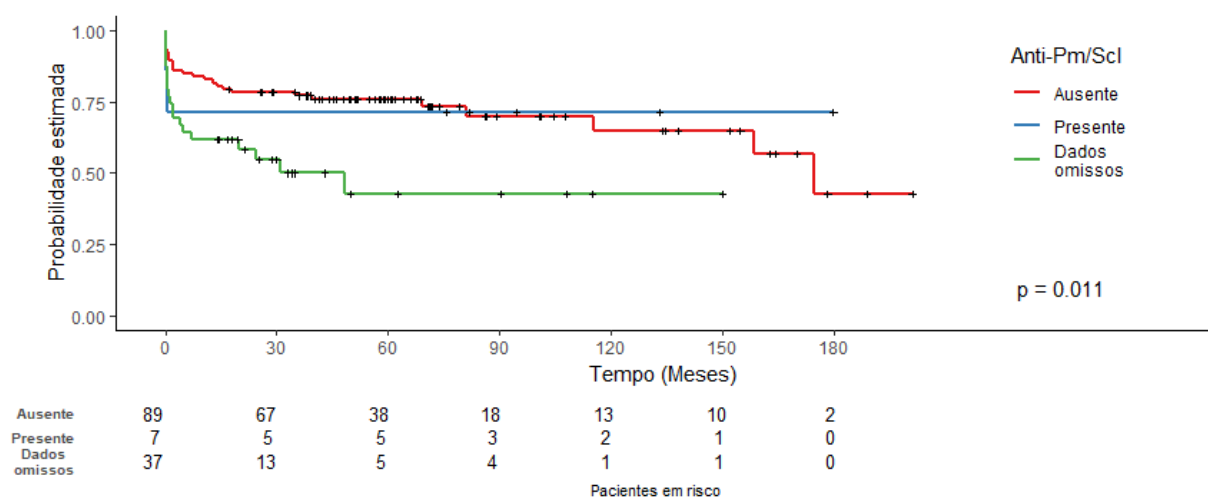


Gráfico B.243 - Curva de sobrevivência estimada de Infecção por anti-SRP

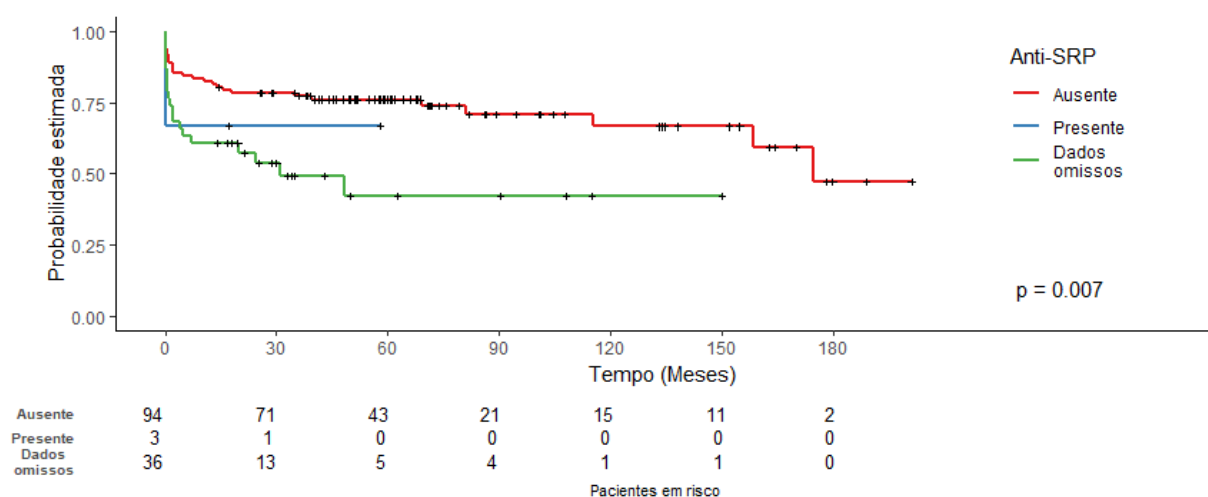


Gráfico B.244 - Curva de sobrevivência estimada de Infecção por anti-Jo-1

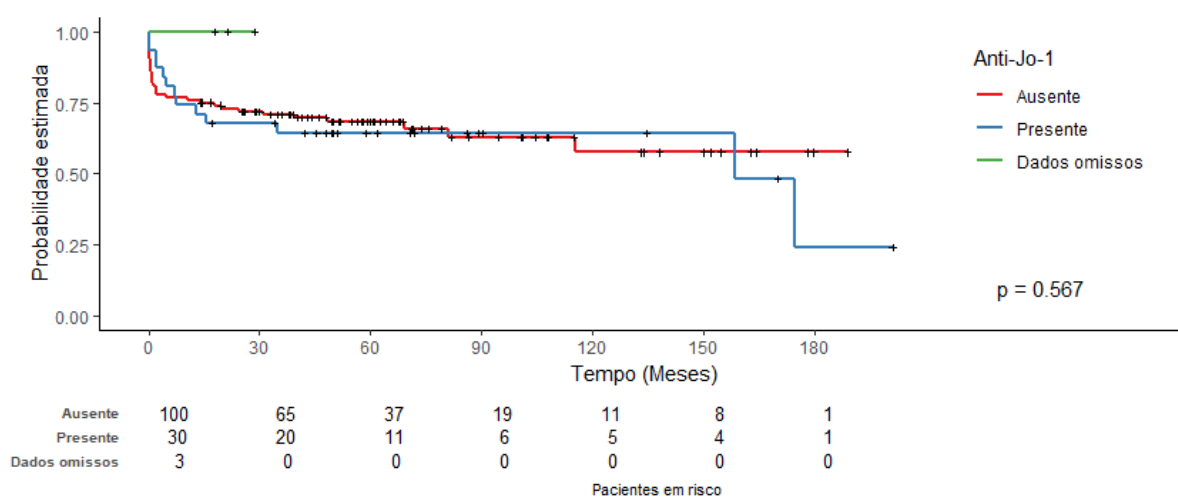


Gráfico B.245 - Curva de sobrevivência estimada de Infecção por PL7-PL12-EJ

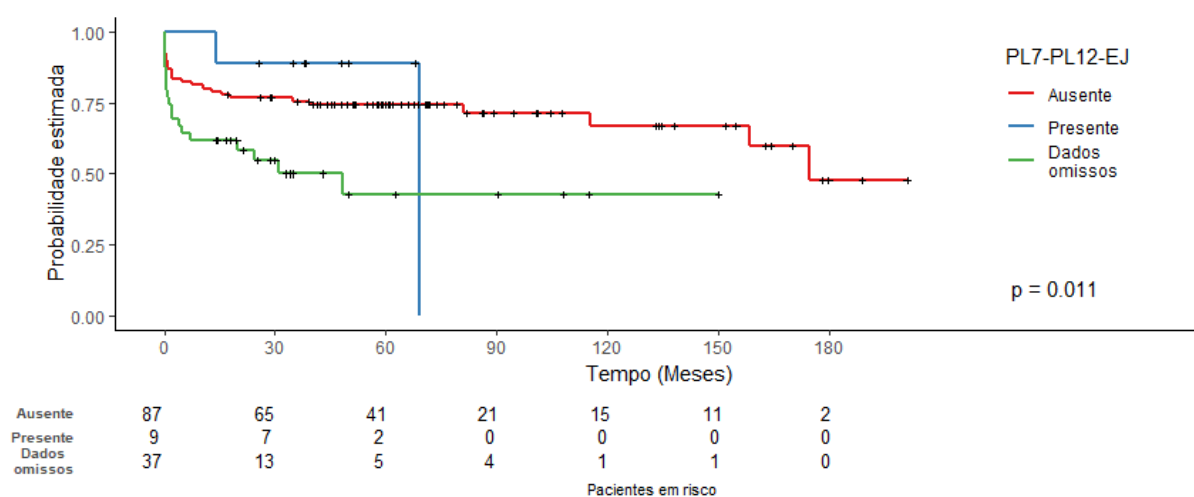


Gráfico B.246 - Curva de sobrevivência estimada de Infecção por anti-Ro52

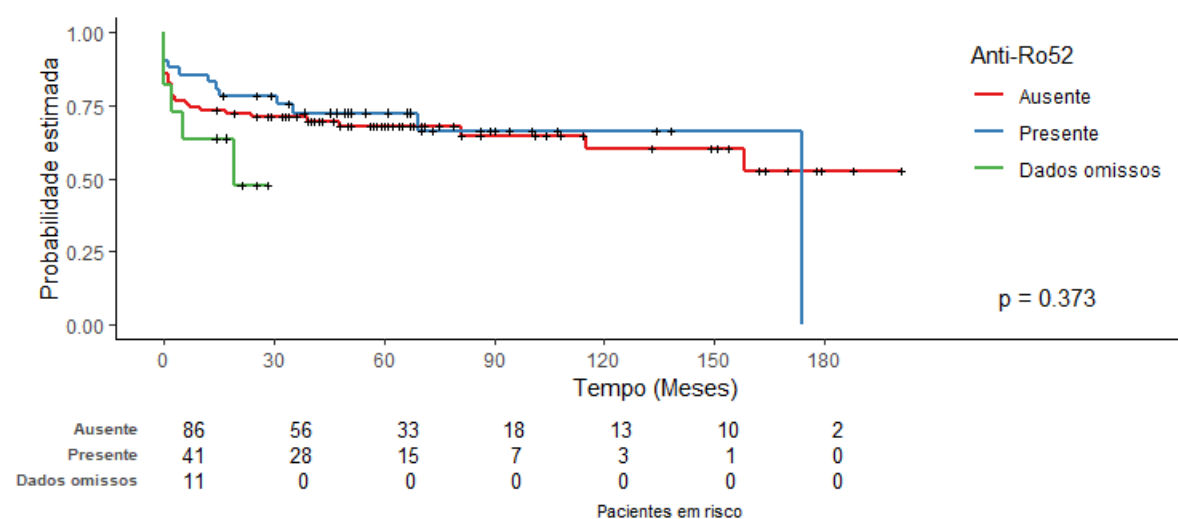


Gráfico B.247 - Curva de sobrevivência estimada de Infecção por Tempo até o diagnóstico

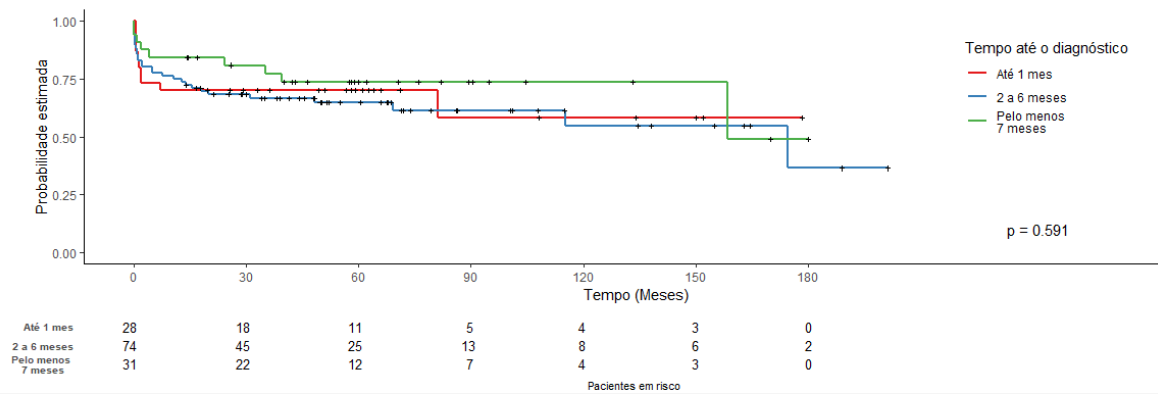


Gráfico B.248 - Curva de sobrevivência estimada de Infecção por Prednisona no tratamento de indução

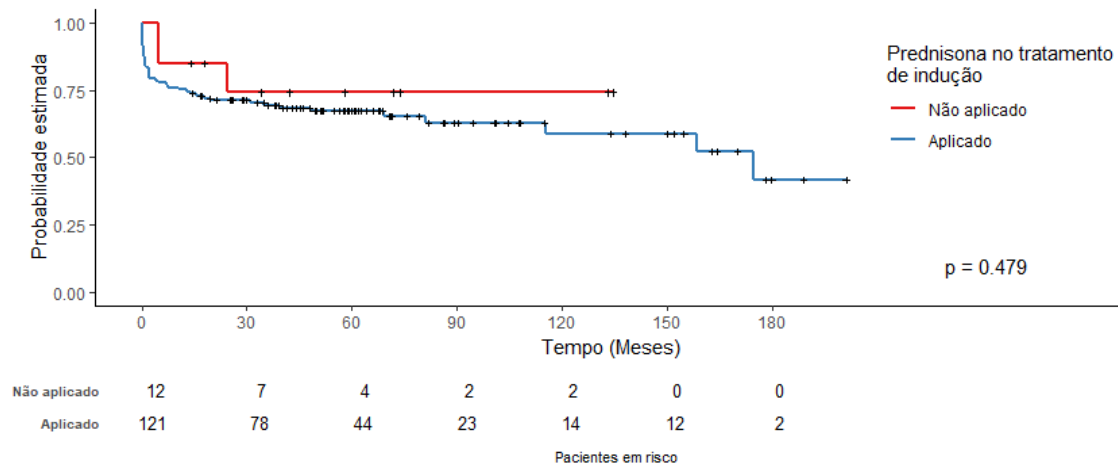


Gráfico B.249 - Curva de sobrevivência estimada de Infecção por número de drogas modificadoras do curso da doença durante o tratamento de indução

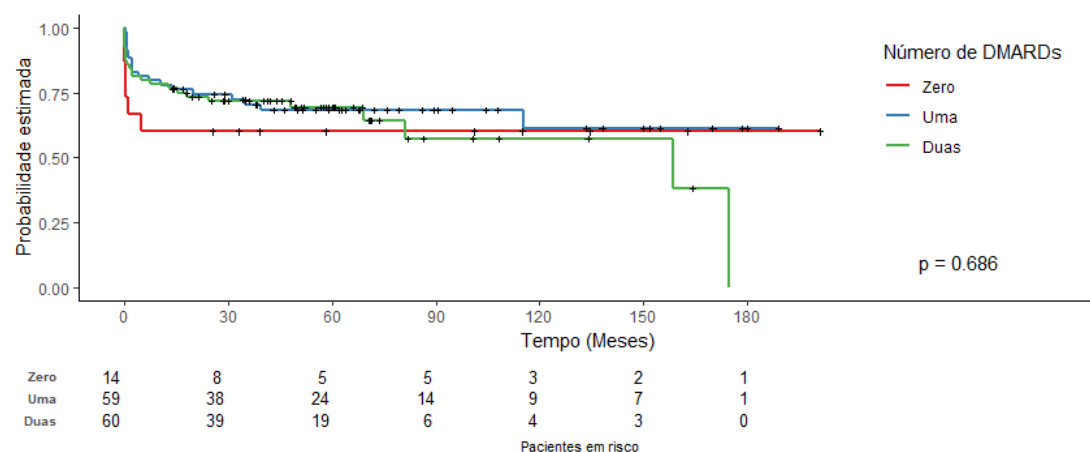


Gráfico B.250 - Curva de sobrevivência estimada de Infecção por metotrexato no tratamento de indução

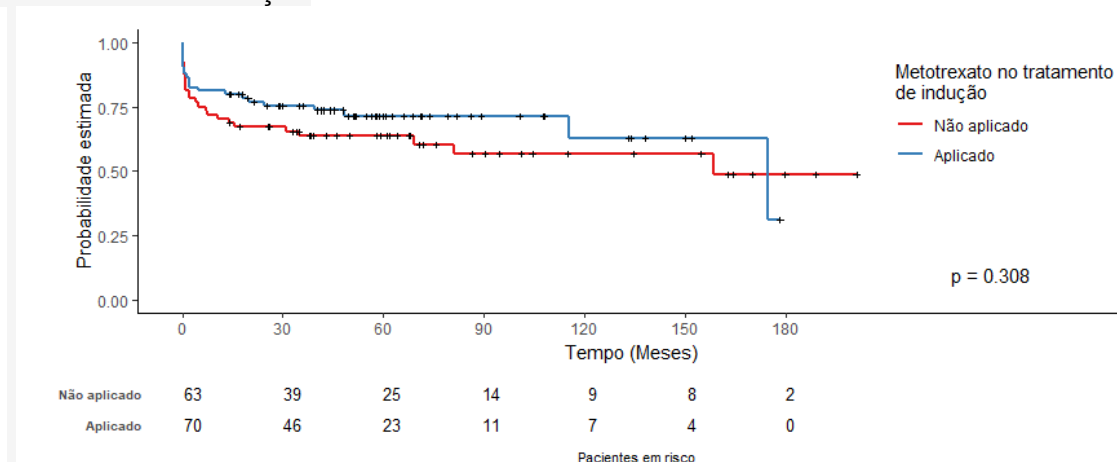


Gráfico B.251 - Curva de sobrevivência estimada de Infecção por Azatioprina no tratamento de indução

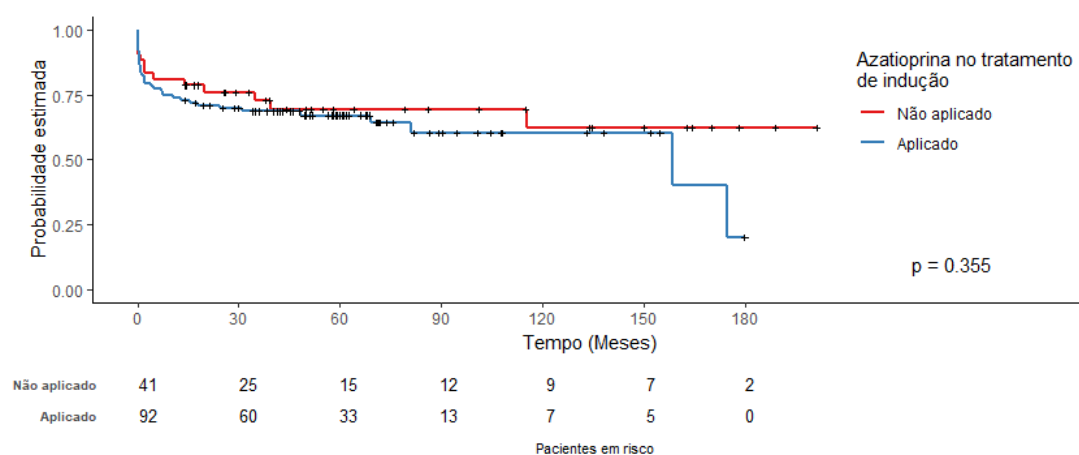


Gráfico B.252 - Curva de sobrevivência estimada de Infecção por Ciclosporina ou micofenolato de mofetila no tratamento de indução

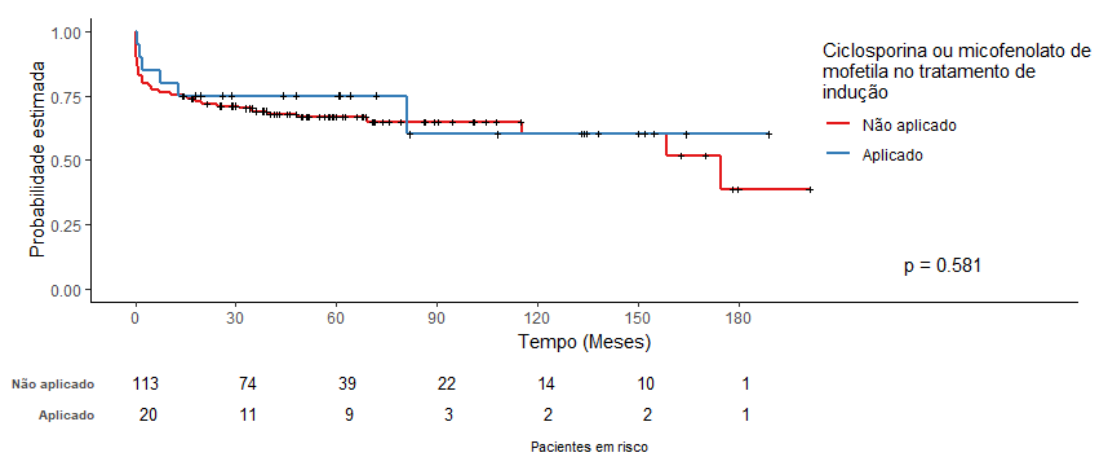


Gráfico B.253 - Curva de sobrevivência estimada de Infecção por Ciclofosfamida no tratamento de indução

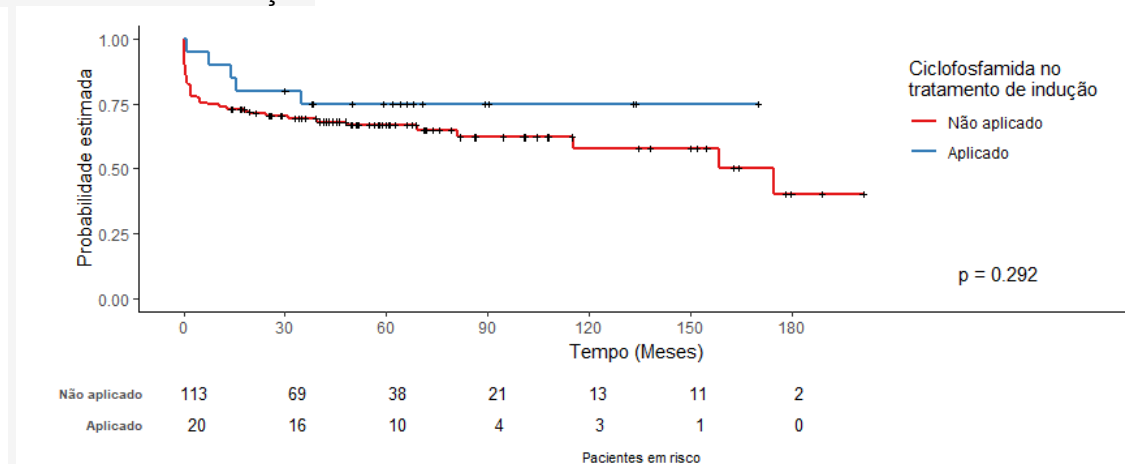


Gráfico B.254 - Curva de sobrevivência estimada de Infecção por Metotrexato no tratamento de manutenção

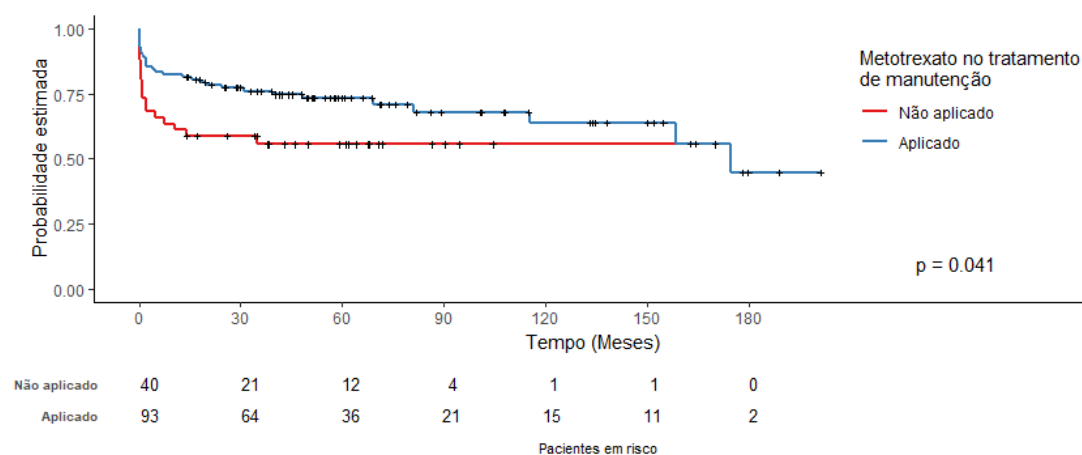


Gráfico B.255 - Curva de sobrevivência estimada de Infecção por MTX%

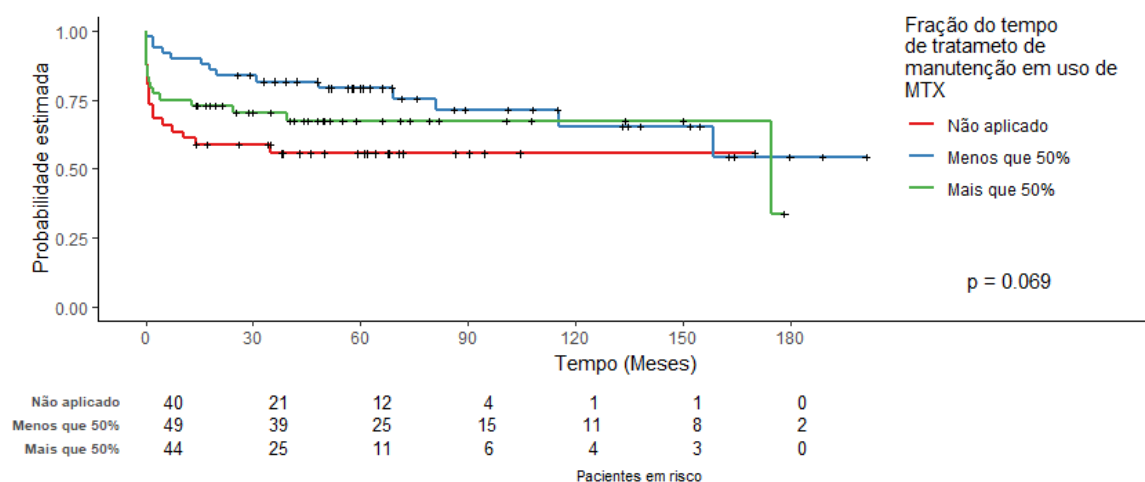


Gráfico B.256 - Curva de sobrevivência estimada de Infecção por Azatioprina no tratamento de manutenção

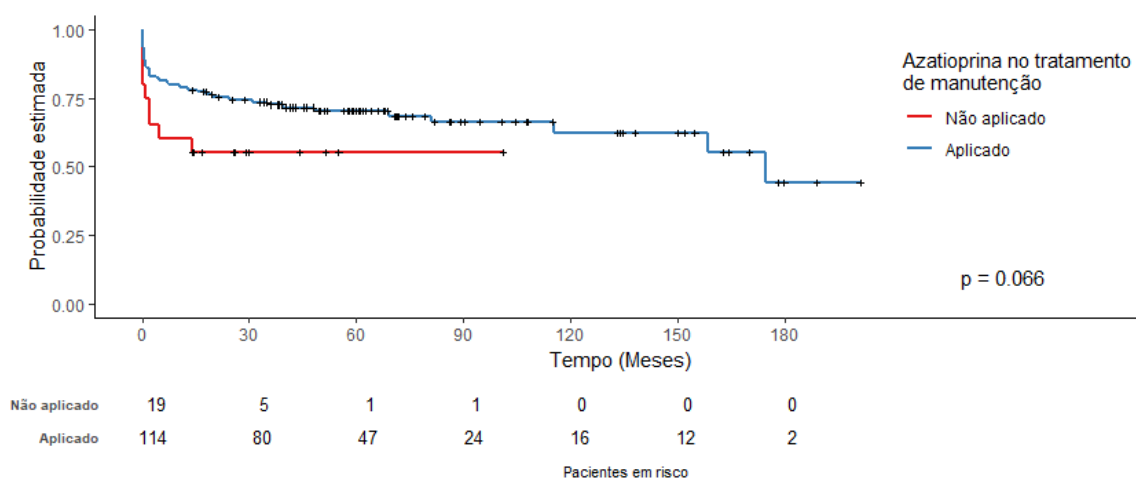


Gráfico B.257 - Curva de sobrevivência estimada de Infecção por AZA%

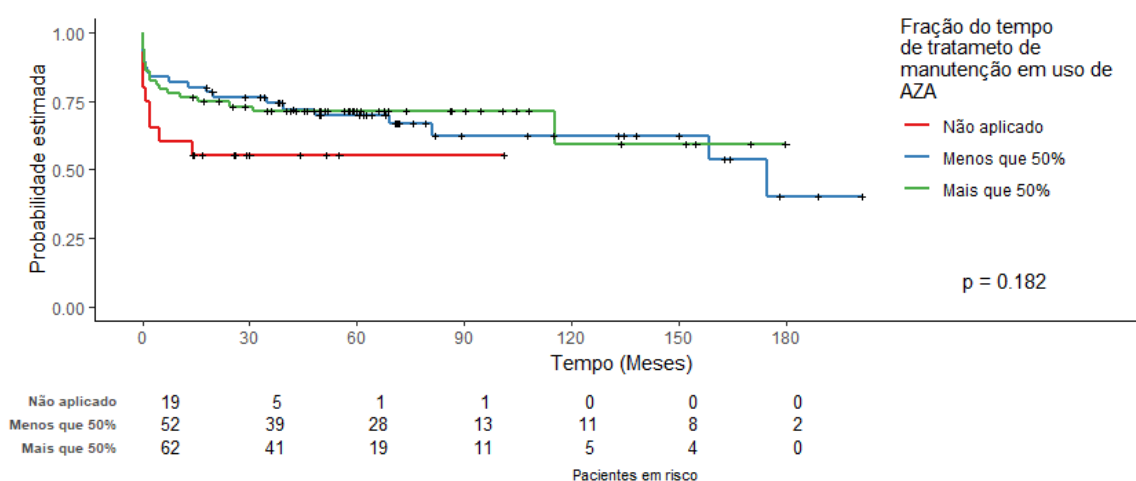


Gráfico B.258 - Curva de sobrevivência estimada de Infecção por Ciclosporina no tratamento de manutenção

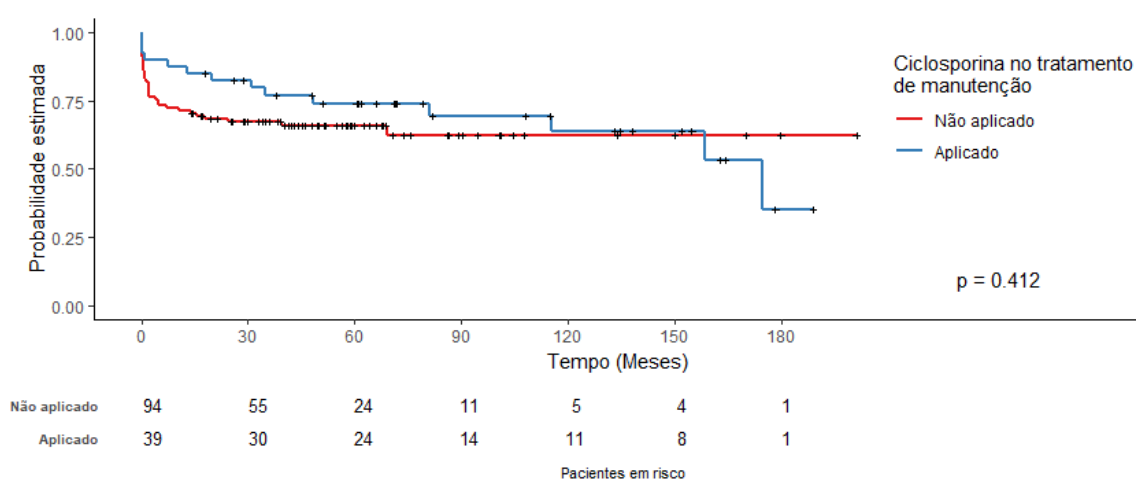


Gráfico B.259 - Curva de sobrevivência estimada de Infecção por CCP%

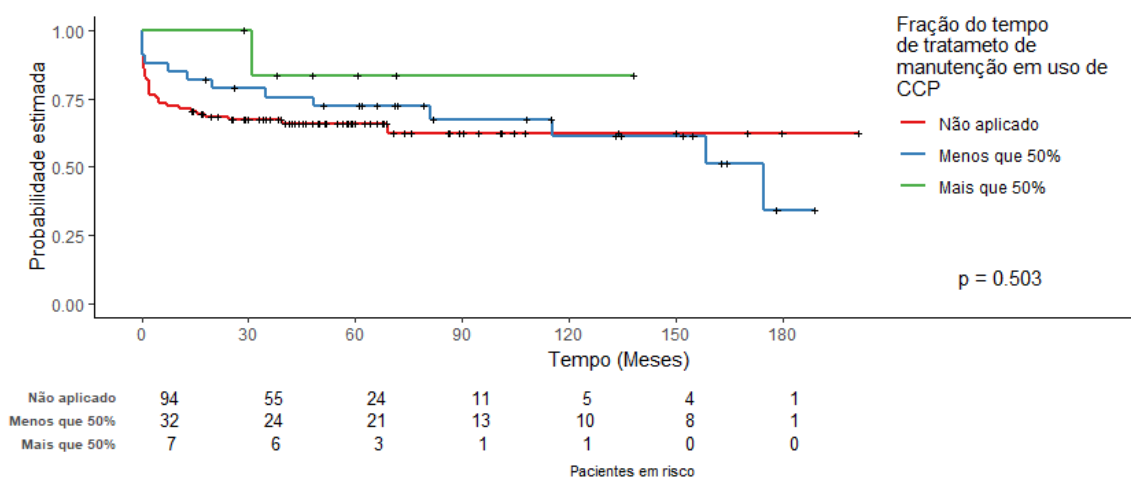


Gráfico B.260 - Curva de sobrevivência estimada de Infecção por Micofenolato de mofetila no tratamento de manutenção

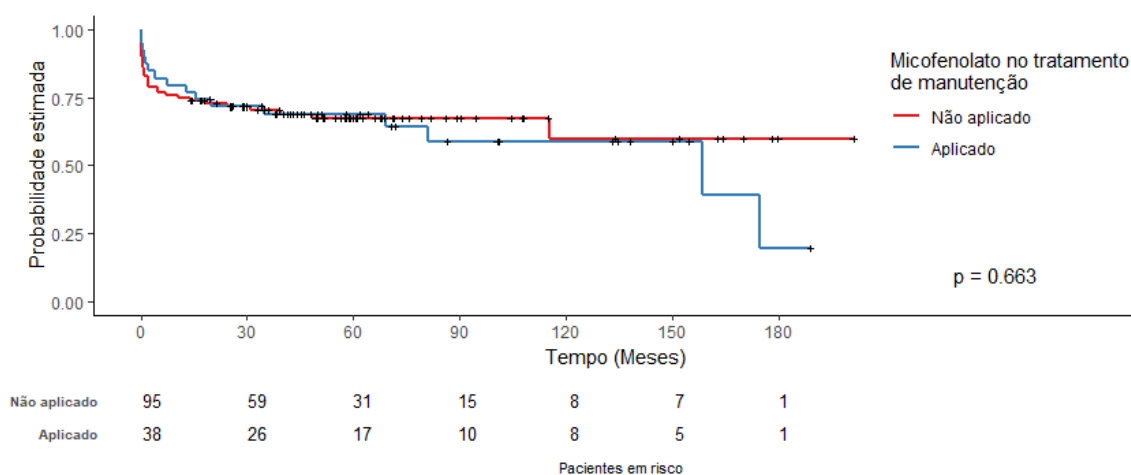


Gráfico B.261 - Curva de sobrevivência estimada de Infecção por MMF%

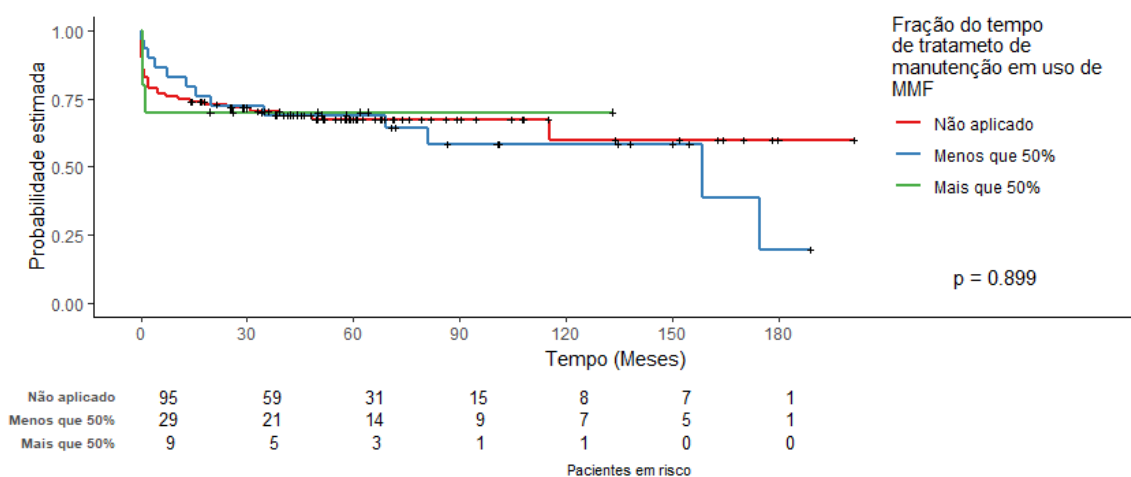


Gráfico B.262 - Curva de sobrevivência estimada de Infecção por Rituximabe no tratamento de manutenção

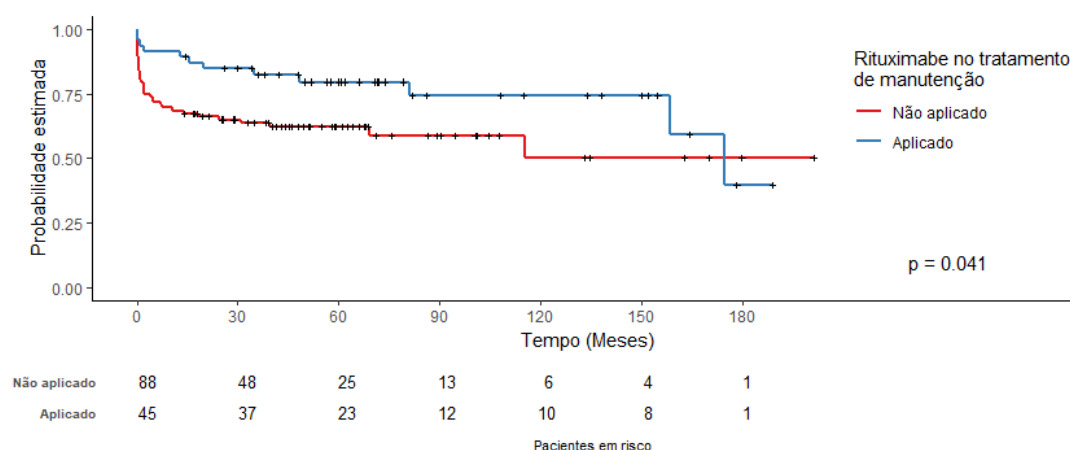


Gráfico B.263 - Curva de sobrevivência estimada de Infecção por Ciclofosfamida no tratamento de manutenção

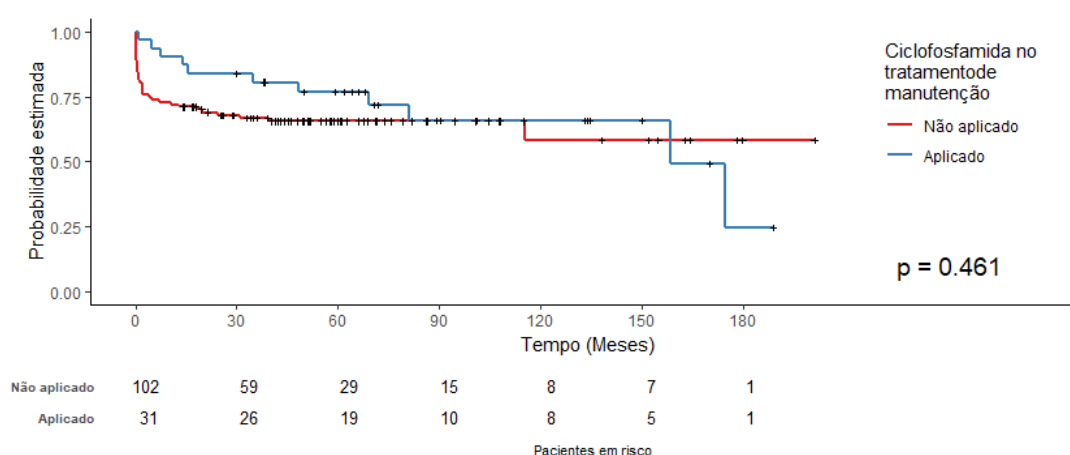


Gráfico B.264 - Curva de sobrevivência estimada de Infecção por Metilprednisolona no tratamento de manutenção

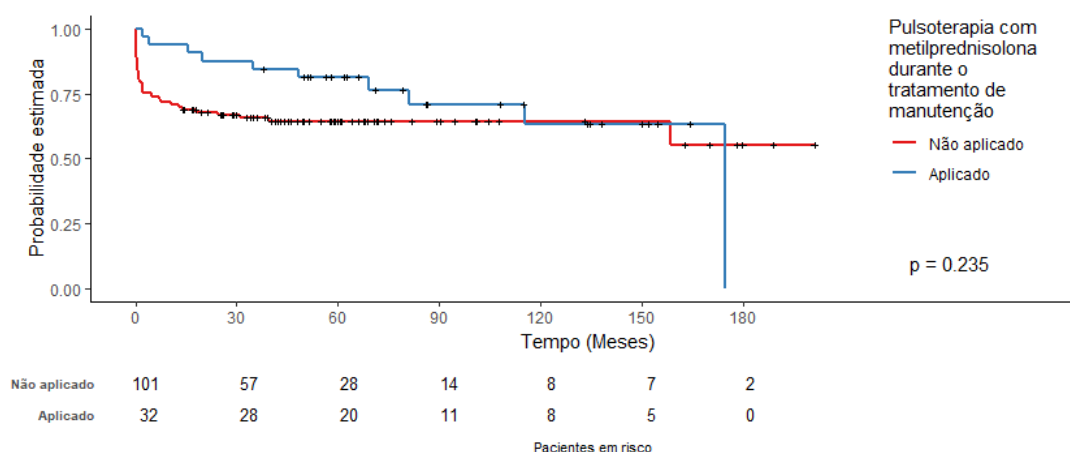
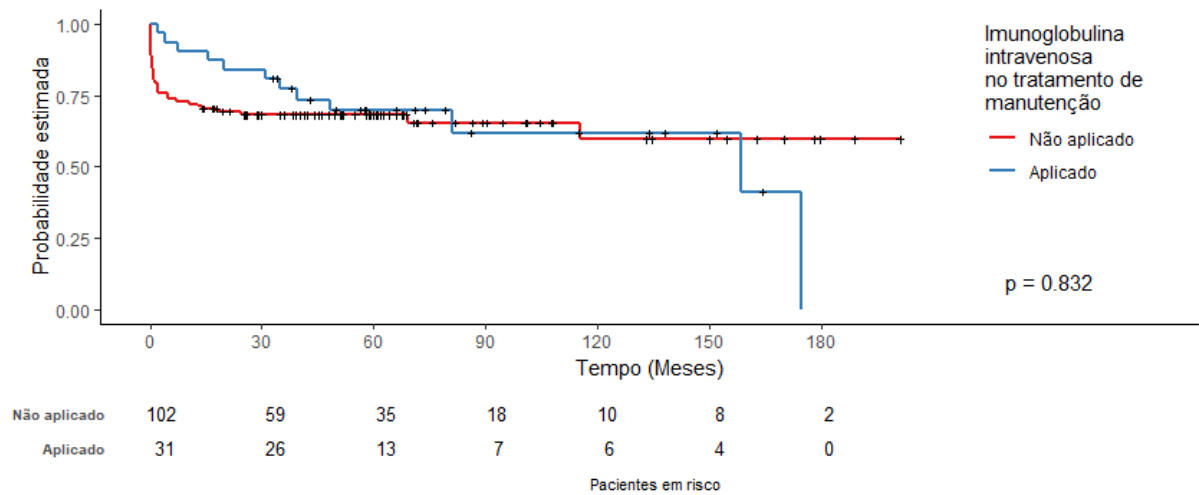


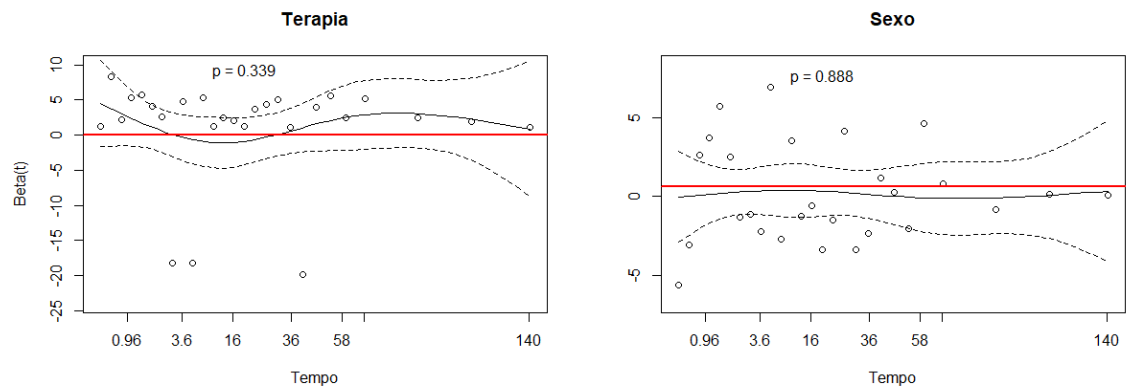
Gráfico B.265 - Curva de sobrevivência estimada de Infecção por Imunoglobulina intravenosa no tratamento de manutenção



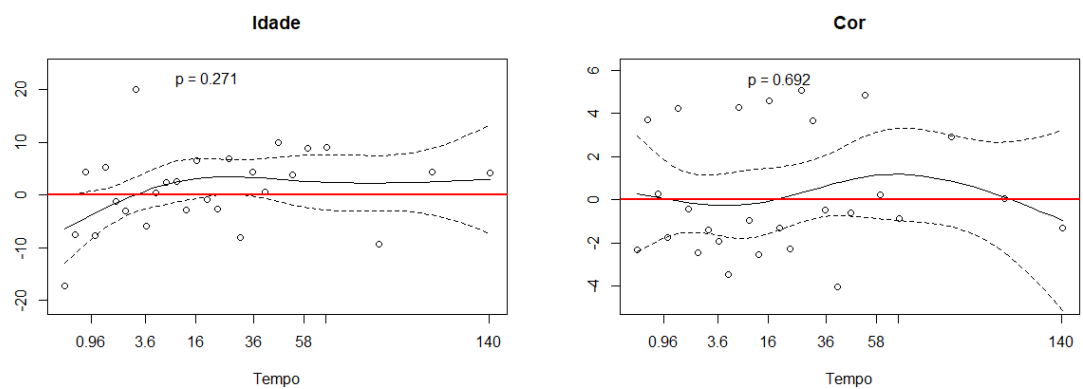
Apêndice C - Análise de resíduos

Desfecho Óbito:

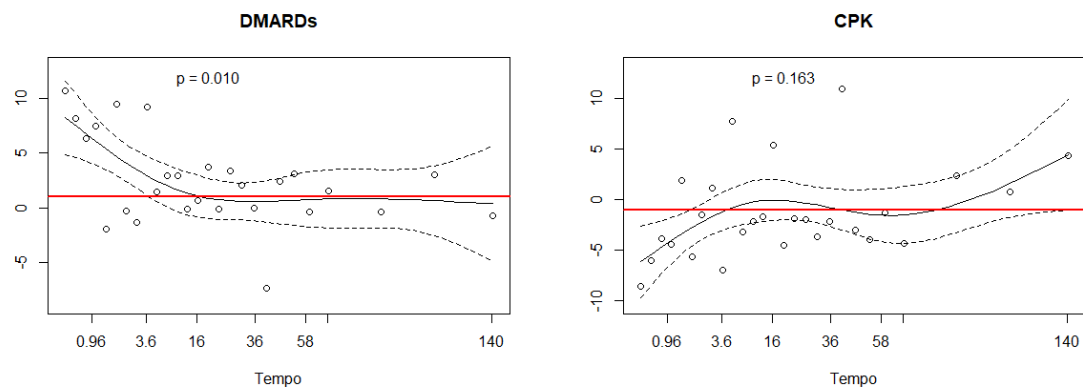
Gráficos C.1 - Resíduos de Schoenfeld para as variáveis Terapia e Sexo para o desfecho Óbito



Gráficos C.2 - Resíduos de Schoenfeld para as variáveis Idade e Cor para o desfecho Óbito



Gráficos C.3 - Resíduos de Schoenfeld para as variáveis número de DMARDs no tratamento de indução e CPK para o desfecho Óbito



Gráficos C.4 - Resíduos de Schoenfeld para as variáveis Vasculite e Diabetes para o desfecho Óbito

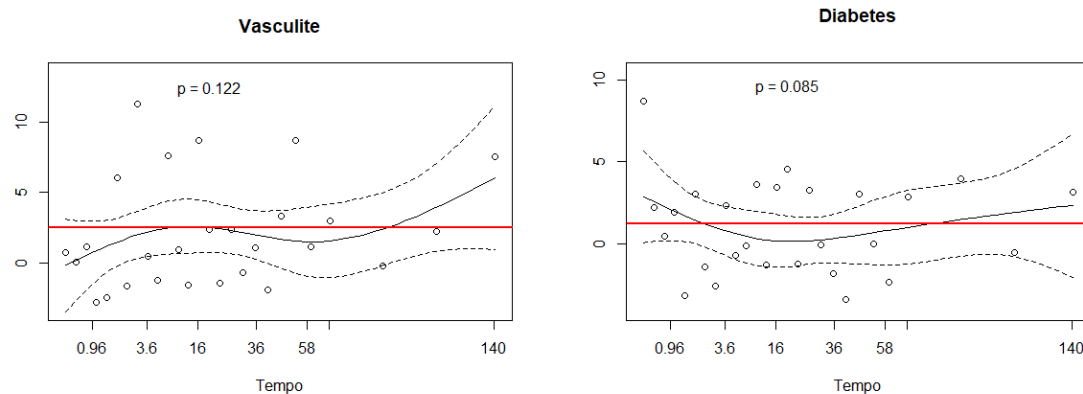
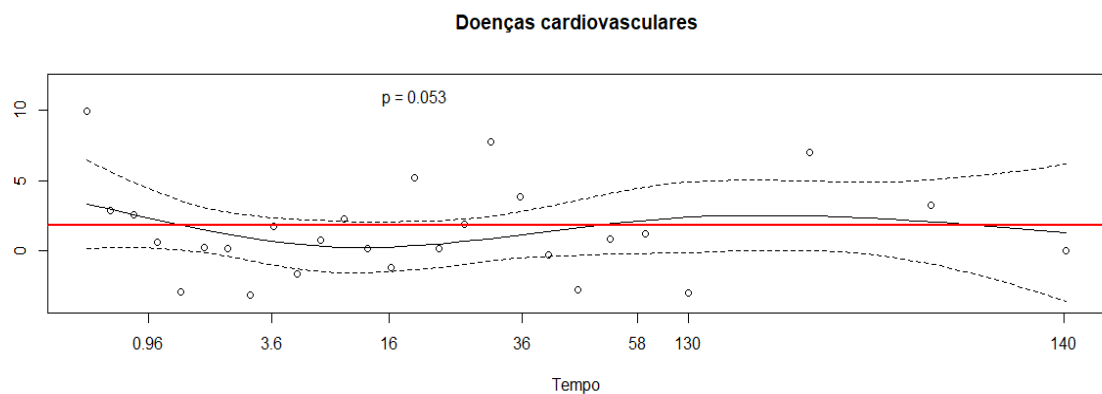


Gráfico C.5 - Resíduos de Schoenfeld para a variável Doenças cardiovasculares para o desfecho Óbito



As variáveis terapia, sexo, idade, cor, vasculite, diabetes e doenças cardiovasculares não apresentam problemas quanto à proporcionalidade das taxas de falha. Para o gráfico de resíduos de CPK, não é possível traçar uma linha reta paralela ao eixo x que se mantenha dentro da banda de confiança para todo tempo t . No entanto, o teste Qui-quadrado indica que a proporcionalidade das taxas de falha está respeitada.

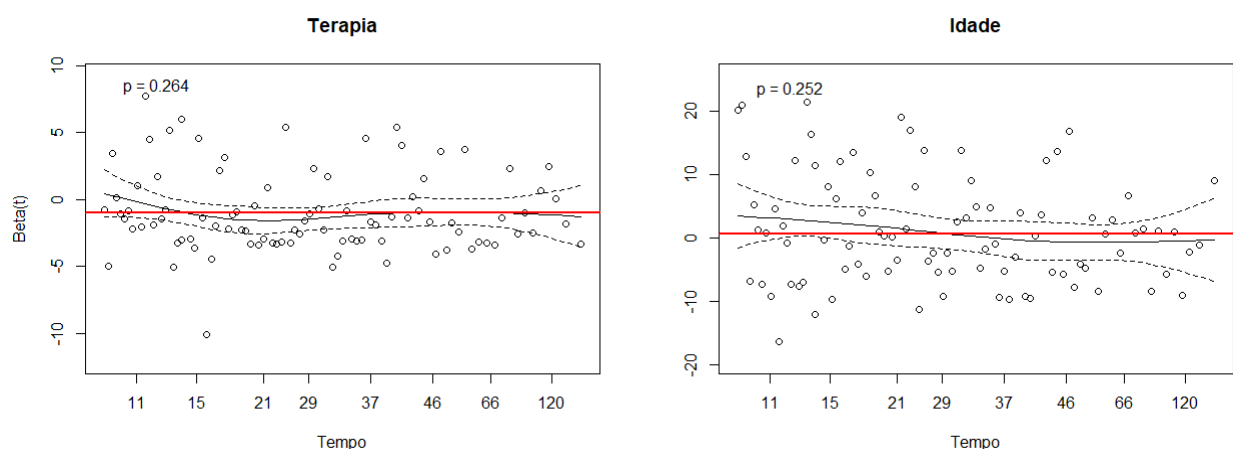
Mais uma coisa que se deve destacar são os resíduos de DMARDs, que aparentam apresentar problemas, porém, observando o Gráfico B.37, percebe-se que esta suposição está respeitada.

Assim sendo, pode-se considerar o modelo para o desfecho óbito bem ajustado.

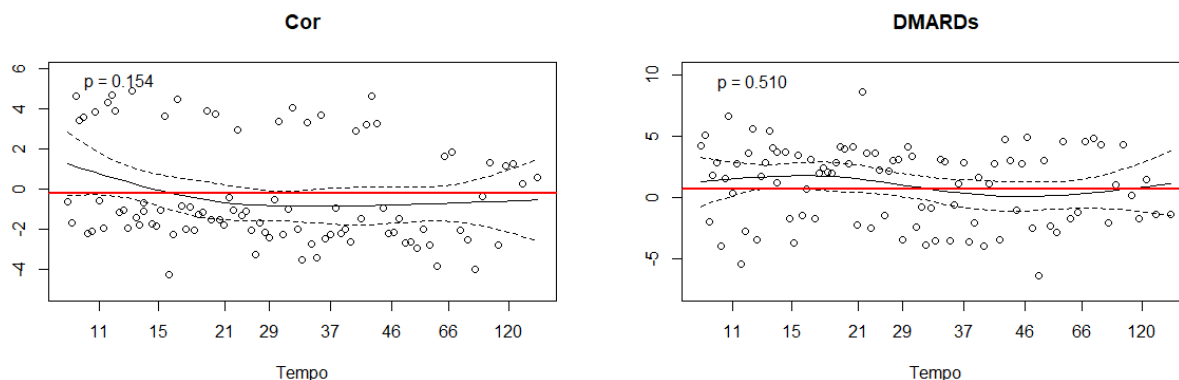
Desfecho Suspensão de Prednisona:

Os gráficos dos resíduos de Schoenfeld pelo tempo e o valor-p do teste qui-quadrado para a hipótese de igualdade dos parâmetros do fator para todo tempo são apresentados a seguir:

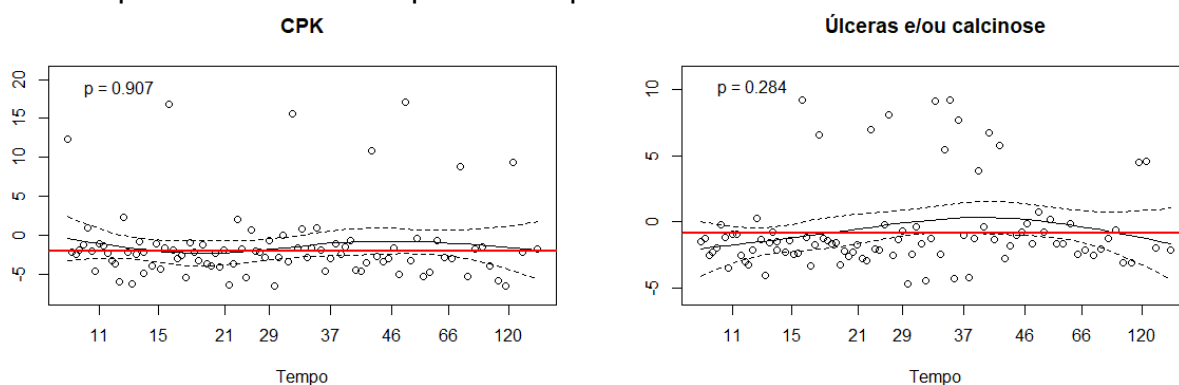
Gráficos C.6 - Resíduos de Schoenfeld para as variáveis Terapia e Idade para o desfecho Suspensão de prednisona



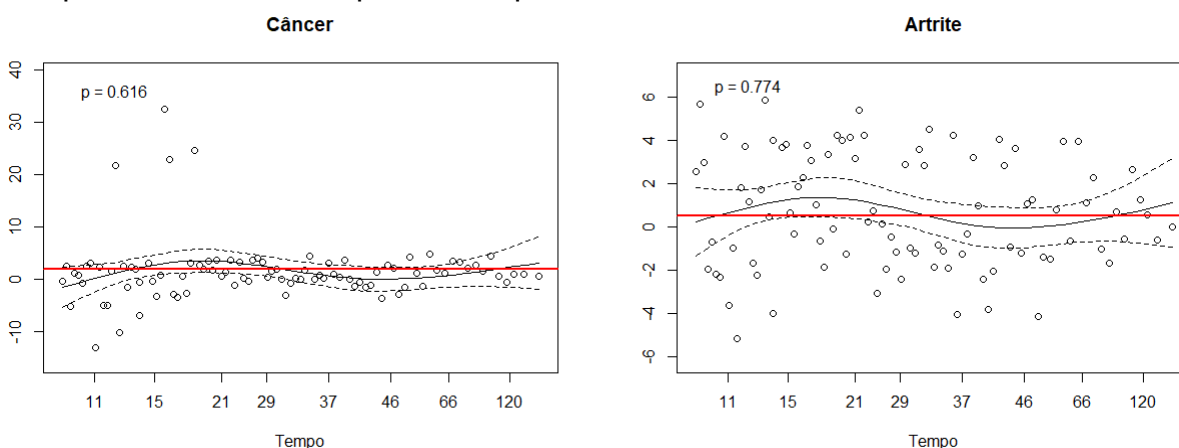
Gráficos C.7 - Resíduos de Schoenfeld para as variáveis Cor e número de DMARDs no tratamento de indução para o desfecho Suspensão de prednisona



Gráficos C.8 - Resíduos de Schoenfeld para as variáveis CPK e Úlceras e/ou Calcinose para o desfecho Suspensão de prednisona



Gráficos C.9 - Resíduos de Schoenfeld para as variáveis Diagnóstico de câncer e Artrite para o desfecho Suspensão de prednisona



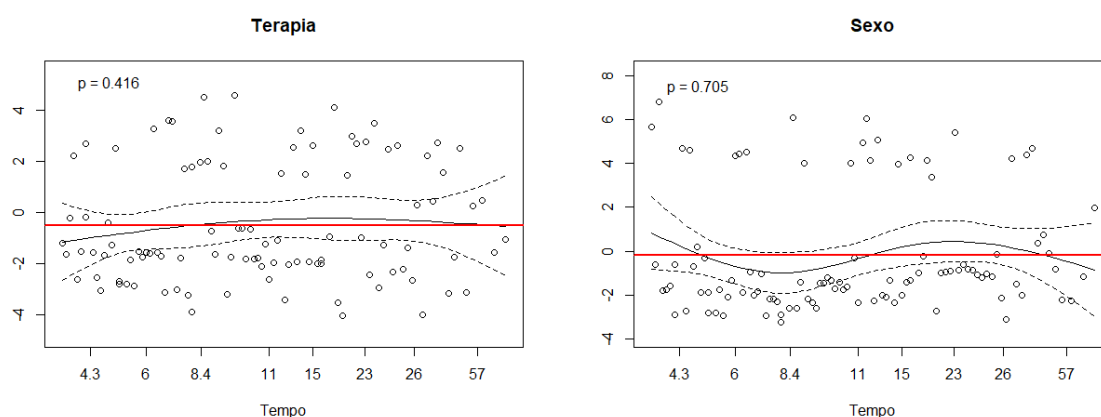
Pode-se notar que, para todos os gráficos de resíduos, consegue-se traçar uma linha paralela ao eixo x que se mantém, para todo tempo t , dentro da banda de confiança. Ou seja, podemos considerar os efeitos constantes no tempo.

Nota-se também que os valores-p dos testes qui-quadrado se encontram no canto superior esquerdo do gráfico. Estes testes também apresentam evidências estatísticas de que os parâmetros são constantes no tempo.

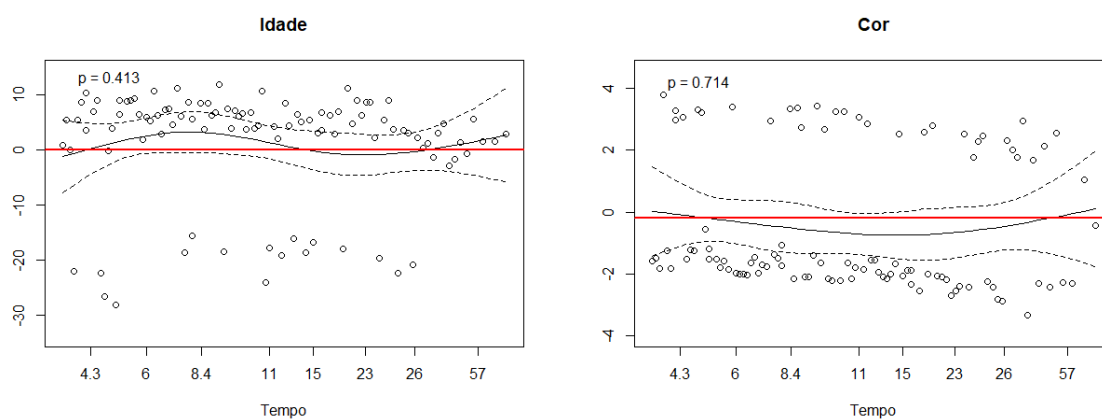
Para este desfecho, isso é suficiente para dizer que as suposições estão sendo bem respeitadas e o ajuste ficou bom.

Desfecho Resposta clínica completa:

Gráficos C.10 - Resíduos de Schoenfeld para as variáveis Terapia e Sexo para o desfecho Resposta clínica completa



Gráficos C.11 - Resíduos de Schoenfeld para as variáveis Idade e Cor para o desfecho Resposta clínica completa



Gráficos C.12 - Resíduos de Schoenfeld para as variáveis número de DMARDs no tratamento de indução e CPK para o desfecho Resposta clínica completa

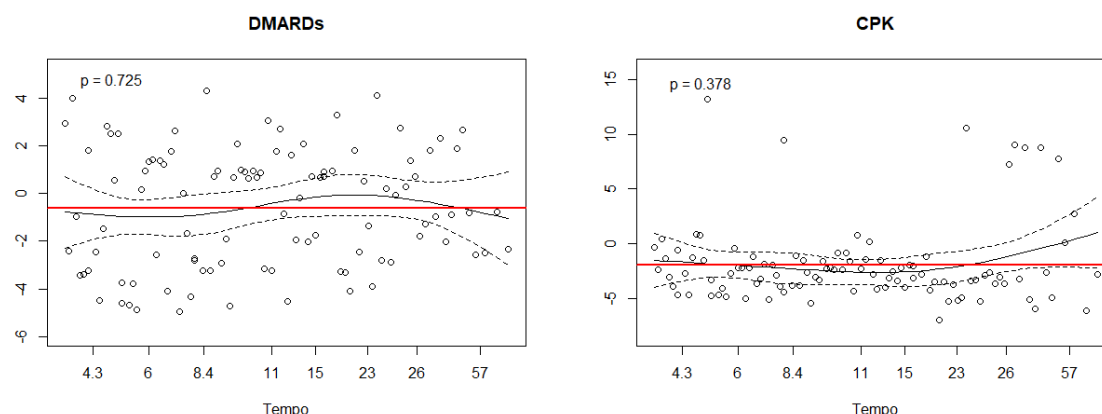
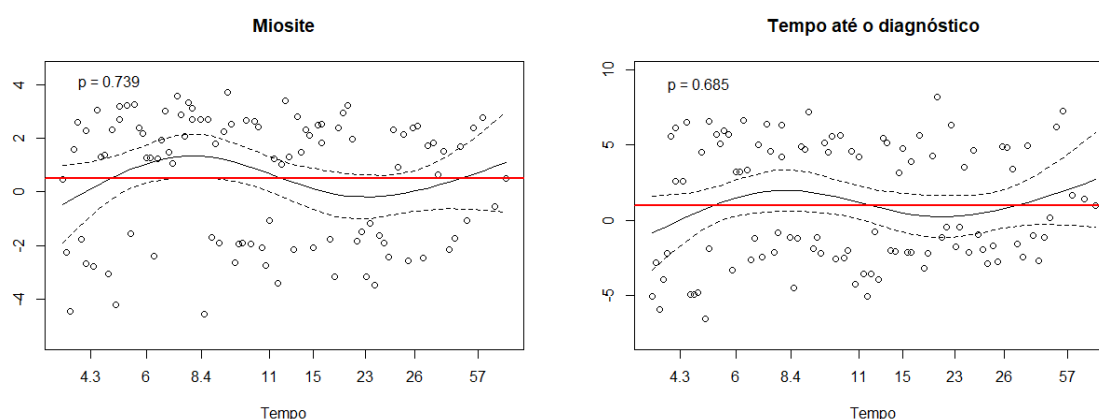


Gráfico C.13 - Resíduos de Schoenfeld para a variável Miosite para o desfecho Resposta clínica completa

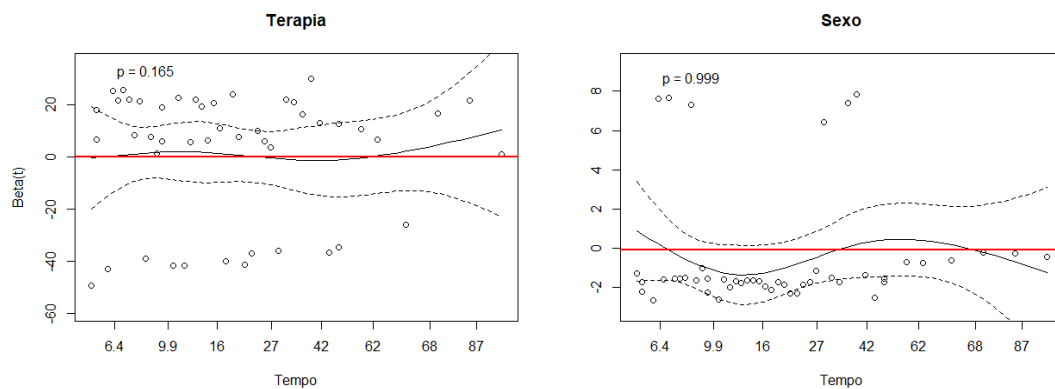


Para este desfecho, nota-se o mesmo fenômeno da resposta anterior. Para todos os gráficos de resíduos pelo tempo, consegue-se traçar uma linha paralela ao eixo x que se mantém, para todo tempo t , dentro da banda de confiança. Os testes qui-quadrado reforçam o que foi dito sobre o argumento gráfico.

Para a resposta clínica completa, as suposições do modelo estão sendo respeitadas e ajuste do modelo também foi adequado.

Desfecho Exacerbação:

Gráficos C.14 - Resíduos de Schoenfeld para as variáveis Terapia e Sexo para o desfecho Exacerbação



Gráficos C.15 - Resíduos de Schoenfeld para as variáveis Idade e Cor para o desfecho Exacerbação

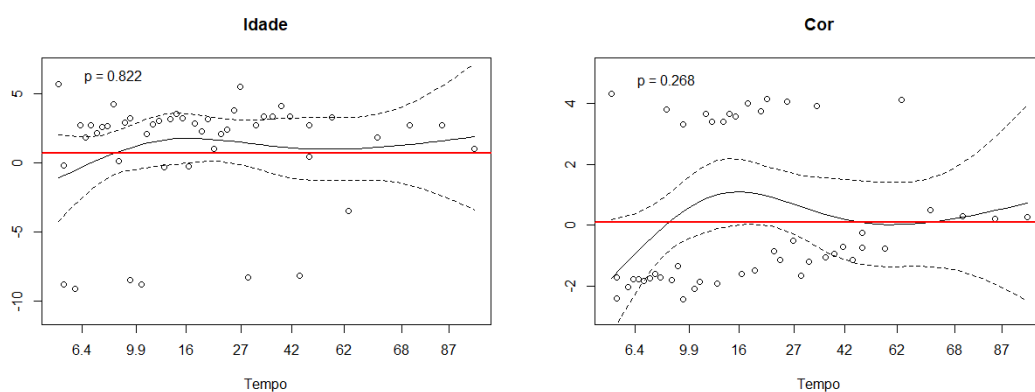
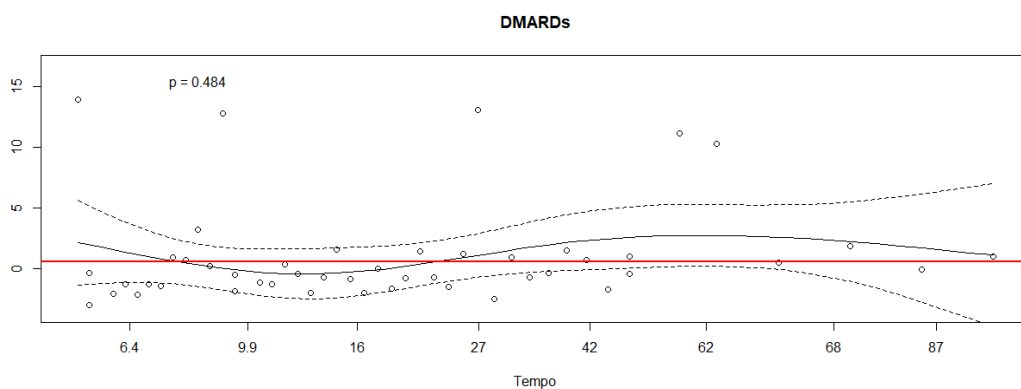


Gráfico C.16 - Resíduos de Schoenfeld para a variável número de DMARDs no tratamento de indução para o desfecho Exacerbação

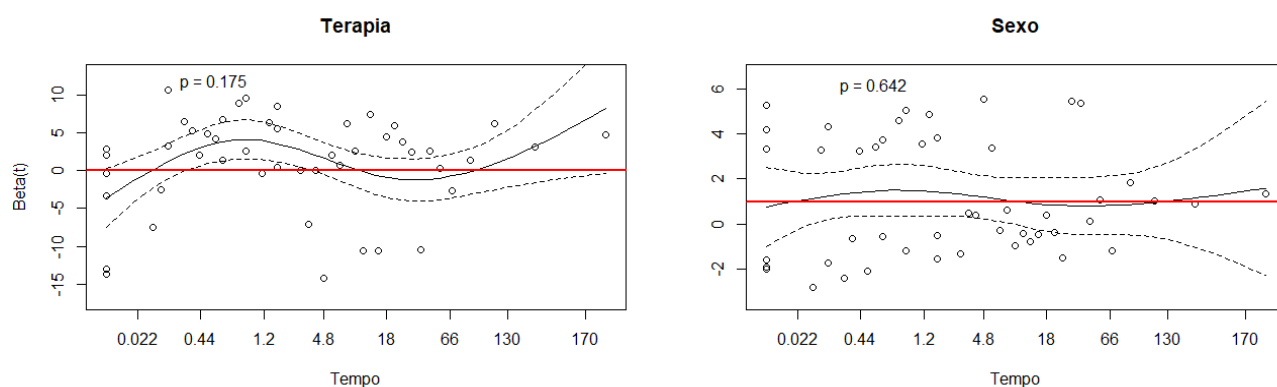


Para todos os gráficos de resíduos pelo tempo, consegue-se traçar uma linha paralela ao eixo x que se mantém, para todo tempo t , dentro da banda de confiança. Os testes qui-quadrado reforçam o que foi dito sobre o argumento gráfico.

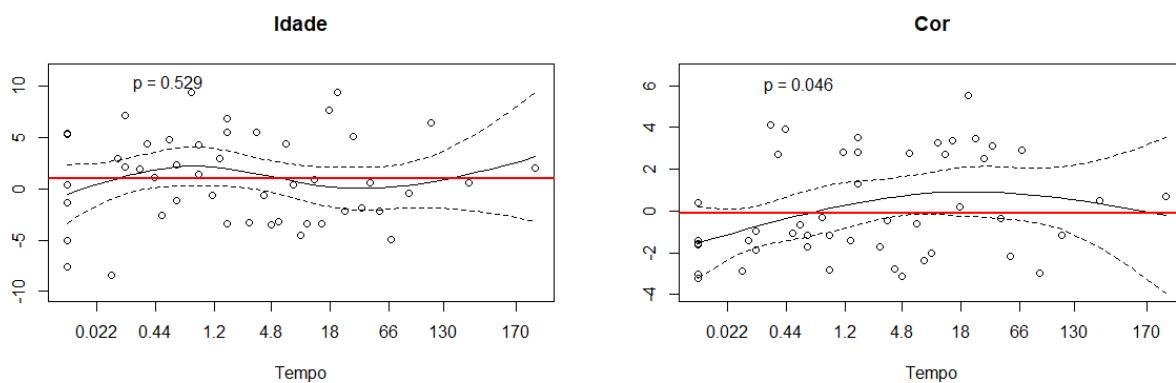
Para a exacerbação, não são observadas fugas na suposição do modelo de riscos proporcionais de Cox, logo, ajuste do modelo também foi adequado.

Desfecho Infecção:

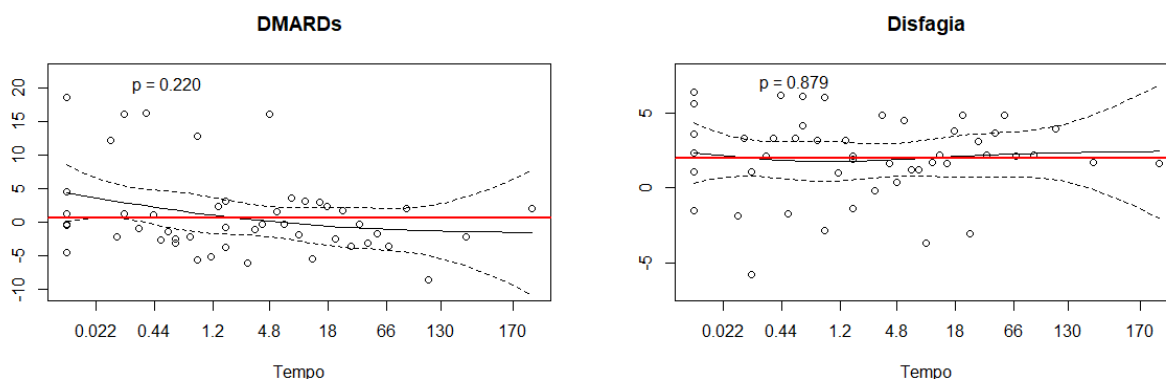
Gráficos C.17 - Resíduos de Schoenfeld para as variáveis Terapia e Sexo para o desfecho Infecção



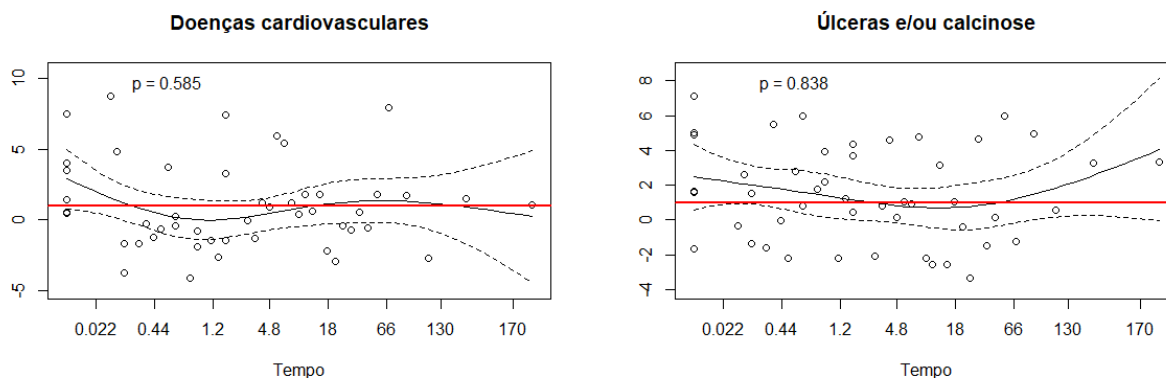
Gráficos C.18 - Resíduos de Schoenfeld para as variáveis Idade e Cor para o desfecho Infecção



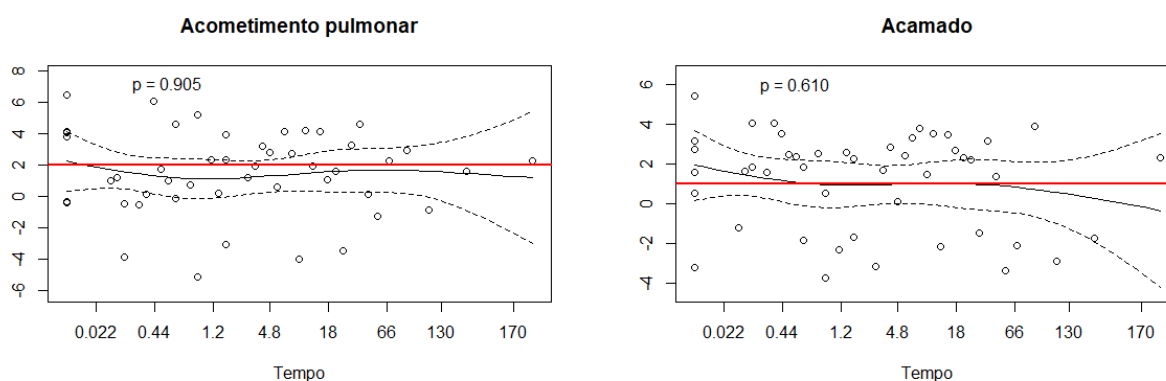
Gráficos C.19 - Resíduos de Schoenfeld para as variáveis número de DMARDs no tratamento de indução e Disfagia para o desfecho Infecção



Gráficos C.20 - Resíduos de Schoenfeld para as variáveis Doenças cardiovasculares e Úlceras e/ou calcinose para o desfecho Infecção



Gráficos C.21 - Resíduos de Schoenfeld para as variáveis Acometimento pulmonar e Acamado para o desfecho Infecção



Para todos os gráficos de resíduos pelo tempo, consegue-se traçar uma linha paralela ao eixo x que se mantém, para todo tempo y , dentro da banda de confiança, com exceção às terapias. Porém, o gráfico de Kaplan-Meier (Gráfico B.214) e o teste qui-quadrado provém evidências de que as taxas de falha para as terapias respeitam a suposição de proporcionalidade.

Os testes qui-quadrado reforçam o as conclusões tomadas a partir do argumento gráfico, com exceção de terapia (já discutido) e cor. Para cor, o argumento gráfico indica proporcionalidade enquanto o teste qui-quadrado rejeita a hipótese de taxa de falha constante no tempo. Considerando o gráfico de Kaplan-Meier (Gráfico B.216), nota-se que as curvas de sobrevivência são iguais para cor, logo, a suposição de taxas de falha proporcionais pode ser considerada respeitada.

O ajuste do modelo para infecção foi adequado, não se observa fugas na suposição de proporcionalidade das taxas de falha para este desfecho.

Apêndice D - Tabela Resumo

Fatores		Desfechos				
Referência	Nível de comparação	Óbito	Suspensão do corticoide	Resposta clínica completa	Exacerbação	Infecção
Sexo: Feminino	Masculino	=	=	=	=	↑ 211%
Cor: Branca	Não Branca	=	=	↓ 36%	=	=
Idade: De 31 a 60	De 18 a 30	=	=	=	=	=
	Maior de 60	=	=	=	=	=
Miosite: Polimiosite	Dermatomiosite	-	-	↑ 67%	-	=
	Síndrome de Antissintetase	-	-	=	-	=
CPK: Maior que 1000 (UI/L)	Até 1000 (UI/L)	=	=	=	-	-
	Dado Omisso	↓ 74%	↓ 77%	↓ 85%	-	-
Acamado: Ausente	Acamado: Presente	-	-	-	-	↑ 196%
Disfagia: Ausente	Leve	-	-	-	-	↑ 660%
	Grave	-	-	-	-	↑ 660%
Acometimento pulmonar: Ausente	Leve	-	-	-	-	↑ 353%
	Grave	-	-	-	-	↑ 353%
Vasculite: Ausente	Vasculite: Presente	↑ 670%	-	-	-	-
Úlceras e/ou Calcinose: Ausente	Úlceras e/ou Calcinose: Presente	-	↓ 47%	-	-	↑ 342%
Artrite: Ausente	Artrite: Presente	-	↑ 97%	-	-	-
Diabetes: Ausente	Diabetes: Presente	↑ 176%	-	-	-	-
Doenças cardiovasculares: Ausente	Doenças cardiovasculares: Presente	↑ 307%	-	-	-	↑ 166%
Diagnóstico de Câncer: Ausente	Diagnóstico de Câncer: Presente	-	↑ 391%	-	-	-
Tempo até o diagnóstico: De dois a seis meses	Até um mês	-	-	↑ 71%	-	-
	Mais de sete meses	-	-	↑ 84%	-	-
Terapia: Terapia 2	Terapia 1	=	↓ 64%	↓ 49%	=	=
	Terapia 3	=	=	=	=	=
DMARDs: Uma	Zero	↑ 1063%	=	=	=	=
	Duas	=	↑ 104%	↓ 45%	=	=

Legenda:

- ↑ A taxa de ocorrência do desfecho aumente em relação à referência.
- ↓ A taxa de ocorrência do desfecho diminui em relação à referência.
- = A taxa de ocorrência do desfecho é igual à taxa de ocorrência do desfecho em relação à referência.
- Fator não considerado no modelo final, mas as taxas são iguais.