

Fatores preditores de resposta a Azatioprina e Micofenolato de Mofetila em pacientes com a Doença do Espectro da Neuromielite Óptica: um estudo de coorte multicêntrico

Resumo

FATORES PREDITORES DE RESPOSTA A AZATIOPRINA E MICOFENOLATO DE MOFETILA EM PACIENTES COM A DOENÇA DO ESPECTRO DA NEUROMIELITE ÓPTICA: UM ESTUDO DE COORTE MULTICÊNTRICO. Introdução: Doença do Espectro da Neuromielite Óptica (DENMO) é uma doença autoimune do sistema nervoso central, caracterizado clinicamente por surtos e remissões, acarretando incapacidade funcional. Taxas de recidiva de 44%-53% foram relatadas em pacientes com DENMO sob uso da Azatioprina (AZA) e 27-50% sob micofenolato mofetila (MMF). A predição de resposta insatisfatória pode ajudar a determinar quais pacientes têm maior probabilidade de se beneficiar dos tratamentos com anticorpos monoclonais desde o início. **Objetivo:** definir fatores preditores de resposta insatisfatória a AZA e MMF em paciente com DENMO. **Material e métodos:** estudo de coorte ambispectivo, pacientes advindos do ambulatório de neuroimunologia de Salvador, Brasil e do Walton Centre, Reino Unido. A AZA e MMF foram utilizadas por no mínimo seis meses em pacientes com diagnóstico de DENMO. O desfecho principal é resposta insatisfatória à terapia, caracterizada por aqueles que, no mínimo após 4 meses de uso do medicamento, apresentarem um surto grave (caracterizado por EDSS ≥ 6 ou um aumento $\geq 0,5$ se o paciente já tiver EDSS ≥ 6 ou se apresentar déficit visual grave com acuidade visual $< 20/200$ em um olho ou acometimento bilateral) ou dois surtos não-graves em um ano. A análise de regressão de Cox foi utilizada para identificar fatores preditores desta resposta. **Resultados:** Foram incluídos 103 pacientes com DENMO, idade média de 38 anos, 83% do sexo feminino e 65% da etnia negra, com mediana de 2,5 anos de seguimento. Resposta insatisfatória a AZA ou MMF foi observada em 42% dos pacientes. Na análise multivariável, surto grave (RR 3,13; IC 95% 1,37-7,18, $p = 0,007$) ou taxa de surto anualizada ≥ 1 antes do início da terapia (RR 4,84; IC 95% 2,01- 11,65, $p \leq 0,001$) foram fatores preditores de resposta insatisfatória. Os pacientes negros com DENMO tiveram um risco menor de resposta insatisfatória (RR 0,39, IC 95% 0,17-0,85, $p = 0,019$). **Conclusão:** surto grave e maior taxa de surto anualizada antes do início da AZA ou MMF foram associados com uma resposta insatisfatória a essas terapias. Esses achados podem auxiliar na definição precoce de terapias mais eficazes em pacientes com perfil de maior risco.

Palavras-chave: 1. Doença do Espectro da Neuromielite Óptica; 2. Fatores Preditores; 3. Azatioprina; 4. Micofenolato de mofetila.

Predictors factors of response to azathioprine and mycophenolate mofetil in patients with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: a multicenter cohort study

Summary.

Abstract

Introduction: Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD) is an autoimmune inflammatory disease of the central nervous system, clinically characterized by relapses and remissions, causing functional disability. Relapse rates of 44-53% have been reported in patients with NMOSD receiving azathioprine (AZA) and 27-50% with mycophenolate mofetil (MMF). Predicting unsatisfactory response could assist to determine which patients are most likely to benefit from monoclonal antibody treatments from the outset.

Objective: to define predictors of unsatisfactory response to azathioprine and mycophenolate mofetil in patients with NMOSD.

Methodology: ambispective cohort study, patients treated at the neuroimmunology outpatient clinic in Salvador, Brazil and the Walton Centre, Liverpool, UK. AZA and MMF were used for at least six months in patients diagnosed with NMOSD. The main outcome is unsatisfactory response to therapy. Unsatisfactory responders were those that, despite using the medication for at least 4 months, presented one severe attack (characterized by EDSS ≥ 6 or an increase $\geq 0,5$ if the patient already had EDSS ≥ 6 or if a severe visual impairment $< 20/200$ affects one eye or bilateral visual involvement) or two non-severe attacks in one year. Cox regression was used to identify predictors of unsatisfactory response to AZA and MMF.

Results: 103 patients with NMOSD were included, median age 38 years, 83% female, 65% black ethnicity with 2.5 years (IQR 1.0–8.8) of follow-up. Unsatisfactory response to azathioprine or mycophenolate mofetil was observed in 42% of patients. A preceding severe attack was more common in unsatisfactory response (31.1% vs. 76.7%, $p \leq 0.001$). In multivariable analysis, severe attack (RR 3.13; 95% CI 1.37-7.18, $p = 0.007$) or annualized relapse rate ≥ 1 (RR 4.84; 95% CI 2.01-11.65, $p \leq 0.001$) were unsatisfactory response predictors to AZA and MMF. Interestingly, black patients with NMOSD had a lower risk of this outcome (RR 0.39, 95% CI 0.17-0.85, $p = 0.019$).

Conclusion: Severe attack and a higher annualized relapse rate before commencing AZA or MMF were associated with unsatisfactory response to AZA and MMF. These findings may guide the prescription of higher efficacy drugs since outset in patients with elevated risk of worse outcomes.

Key words: Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder; Predictors; Azathioprine; Mycophenolate mofetil.

Tabela III. Características clínicas e demográficas da coorte total e dos subgrupos de soropositivos e soronegativos para anticorpo AQP4-IgG.

Variáveis	Total	Soropositivos AQP4-IgG	Soronegativos AQP4-IgG
Idade de início, média (DP)	38 (12,9)	37 (13,0)	39 (12,9)
Sexo feminino, n (%)	86 (83,5)	69 (90,7)	17 (62,9)
Etnia, n (%)			
Pretos	67 (65,0)	44 (57,8)	23 (85,1)
Branços	33 (31,9)	29 (38,7)	4 (14,8)
Asiáticos	3 (2,9)	3 (3,9)	0
Tempo desde o diagnóstico até o fim de seguimento em anos, mediana (IQR)	2,5 (1,0-8,8)	2,6 (1,0-9,1)	2,2 (1,0-8,1)
Primeira síndrome, n (%)			
Neurite Óptica	25 (24,2)	17 (22,3)	8 (29,6)
Mielite transversa	35 (33,9)	29 (38,1)	6 (22,2)
Área póstrema	6 (5,8)	4 (5,2)	2 (7,4)
Neurite óptica e mielite transversa	21 (20,3)	14 (18,4)	7 (25,9)
Outros	16 (15,5)	16 (21,0)	0
EDSS antes de AZA ou MMF, mediana (DP)	4,9 (2,0)	5,2 (1,9)	4,0 (2,0)

AQP4-IgG positivos, n (%)	76 (73,7)	76 (100)	-
Doença autoimune, n (%)	18 (17,4)	14 (18,4)	4 (14,8)
Taxa anual de surto, mediana (IQR)	1,0 (0,6-2,0)	1,0 (0,5-2,0)	0,6 (0,5-2,0)
Lesão na medula espinhal na RM, n (%)	79 (76,6)	55 (72,3)	24 (88,9)
Lesão no cérebro na RM, n (%)	53 (51,4)	38 (50,0)	15 (55,6)
Tratamento, n (%)			
AZA	34 (33,0)	23 (30,2)	11 (40,7)
AZA + esteroide	53 (51,4)	38 (50,0)	15 (55,6)
MMF	2 (1,9)	2 (2,6)	0
MMF + esteroide	14 (13,5)	13 (17,1)	1 (3,7)
Morte, n (%)	3 (2,9)	2 (2,6)	1 (1,3)

Abreviaturas: AQP4-IgG: anticorpo anti-aquaporina 4 IgG; AZA: azatioprina; DP: desvio padrão; EDSS: Escala Expandida do Estado de Incapacidade; IQR: intervalo interquartil; MMF: micofenolato de mofetila; RM: ressonância magnética.

Tabela IV. Comparações demográficas e clínicas entre pacientes com resposta satisfatória e insatisfatória a AZA ou MMF em pacientes com DENMO.

Características	Resposta Insatisfatória		Valor de P
	Não	Sim	
Idade de início, média (DP)	40,1 (13,2)	35,3 (12,1)	0,076
Sexo feminino, n (%)	51 (85,0)	38 (88,3)	0,772
Afrodescendentes, n (%)	44 (73,3)	24 (55,8)	0,091
Anos de estudo, média (DP)	9,6 (3,4)	11,1 (3,0)	0,063
Primeira síndrome, n (%)			0,500
Neurite Óptica	10 (16,6)	14 (32,5)	

Mielite transversa	21 (35,0)	14 (32,5)	
Síndrome de área postrema	3 (5,0)	3 (6,9)	
Síndrome de tronco encefálico	0	1 (2,3)	
Neurite óptica e mielite transversa	15 (25,0)	6 (13,9)	
Mielite transversa e área postrema	6 (10,0)	3 (6,9)	
Outros	5 (8,3)	2 (4,6)	
Tempo desde o diagnóstico até o fim do seguimento em anos, mediana (IQR)	3,1 (0,6-8,7)	2,1 (1,0-8,9)	0,709
Tempo de sintomas até início de AZA ou MMF, em anos, mediana (IQR)	0,50 (0,20-1,40)	0,95 (0,20-3,10)	0,231
Ataque grave antes de AZA ou MMF, n (%)	19 (31,1)	33 (76,7)	<0,001
EDSS antes de AZA ou MMF, média (DP)	4,6 (2,0)	5,2 (1,8)	0,158
TAS, mediana (IQR)	1,0 (0,5-2,0)	1,0 (0,6-2,0)	0,674
AQP4-IgG positivo, n (%)	41 (73,2)	35 (83,3)	0,160
Doença autoimune, n (%)	10 (16,6)	8 (18,6)	0,793
Lesão cerebral na RM, n (%)	30 (49,1)	17 (39,5)	0,327
Lesão na medula espinhal na RM, n (%)	44 (72,1)	31 (72,0)	0,371
Uso de esteroides, n (%)	43 (71,6)	35 (81,3)	0,352

Abreviaturas: AQP4-IgG: anticorpo anti-aquaporina 4 IgG; AZA: azatioprina; DENMO: Doença do Espectro da Neuromielite Óptica; DP: desvio padrão; EDSS: Escala Expandida do Estado de Incapacidade; IQR: intervalo interquartil; MMF: micofenolato de mofetila; RM: ressonância magnética; TAS: taxa anual de surto.

Tabela V. Análise de regressão de Cox para avaliação de preditores de resposta insatisfatória a AZA ou MMF em pacientes com DENMO.

Variáveis	Análise Univariável		Análise multivariável	
	RR (95% IC)	Valor de P	RR (95% IC)	Valor de P
Idade de início	0,99 (0,97-1,02)	0,939	1,00 (0,97-1,04)	0,579
Sexo	1,25 (0,48-3,25)	0,642	1,34 (0,43-4,18)	0,612
Afrodescendentes	0,58 (0,28-1,19)	0,141	0,36 (0,15-0,86)	0,022
Ataque grave antes de AZA ou MMF	2,44 (1,16-5,11)	0,018	2,35 (1,03-5,39)	0,042
EDSS antes de AZA ou MMF	1,00 (0,84-1,19)	0,954		
TAS $\geq$ 1 antes de AZA ou MMF	1,42 (1,08-1,87)	0,012	1,54 (1,16-2,06)	0,003
AQP4-IgG positivo	0,98 (0,42-2,26)	0,964		
AQP4-IgG negativo	0,91 (0,39-2,09)	0,830		
Doença autoimune	1,04 (0,47-2,27)	0,915		
Lesão cerebral na RM	0,78 (0,42-1,47)	0,447		
Lesão na medula espinhal na RM	0,60 (0,26-1,39)	0,241		
Tempo de sintomas até início de AZA ou MMF	0,91 (0,82-1,01)	0,107		

Abreviaturas: AQP4-IgG: anticorpo anti-aquaporina 4 IgG; AZA: azatioprina; DENMO: Doença do Espectro da Neuromielite Óptica; DP: desvio padrão; EDSS: Escala Expandida do Estado de Incapacidade; IC: intervalo de confiança; IQR: intervalo interquartil; MMF: micofenolato de mofetila; RM: ressonância magnética. RR: risco relativo; TAS: taxa anual de surto.