

Appendix 1

Recomendações nacionais de consenso para o diagnóstico e tratamento da Miastenia Gravis

Simão Cruz¹, Anabela Matos², Luís Braz^{3,4}, Catarina Falcão Campos^{5,6}, João Cerqueira^{7,8}, Luísa Medeiros⁹, Ernestina Santos^{10,11}, Luís Santos¹², Andreia Veiga¹³

1 – Serviço de Neurologia, Unidade Local de Saúde Amadora / Sintra, Amadora, Portugal

2 – Serviço de Neurologia, Unidade Local de Saúde de Coimbra, Coimbra, Portugal

3 – Serviço de Neurologia, Unidade Local de Saúde S. João, Porto, Portugal

4 – Departamento de Neurociências e Saúde Mental, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

5 – Serviço de Neurologia, Departamento de Neurociências e Saúde Mental, Unidade Local de Saúde de Santa Maria, Lisboa, Portugal

6 – Centro de Estudos Egas Moniz, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

7 – Serviço de Neurologia, Unidade Local de Saúde de Braga, Braga, Portugal

8 – Instituto de Investigação em Ciências da Vida e da Saúde, Escola de Medicina, Universidade do Minho, Braga, Portugal

9 – Consulta de Doenças Neuromusculares, Unidade Local de Saúde S. José, Lisboa, Portugal

10 – Serviço de Neurologia, Unidade Local de Saúde Santo António, Porto, Portugal

11 – Unidade Multidisciplinar de Investigação Biomédica, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Porto, Portugal

12 – Consulta de Doenças Neuromusculares, Unidade Local de Saúde de Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal

13 – Serviço de Neurologia, Unidade Local de Saúde de Trás-os-Montes e Alto Douro, Vila Real, Portugal

Conteúdo

INTRODUÇÃO	3
OBJETIVOS	3
METODOLOGIA.....	4
TÓPICO 1: Investigação diagnóstica	6
TÓPICO 2: Critérios de diagnóstico	15
TÓPICO 3: Avaliação da resposta ao tratamento	19
TÓPICO 4: Tratamento sintomático	25
TÓPICO 5: Tratamento crónico imunossupressor ou imunomodulador	28
5.1. Indicações para iniciar tratamentos imunossupressores.....	28
5.2. Corticoterapia crónica.....	29
5.3. Imunossupressores Não Esteróides tradicionais	37
5.4. Antagonistas do recetor Fc neonatal (aFcRn) e Inibidores do fator C5 da cascata do complemento (iC5).....	46
5.5. Rituximab	56
5.6. imunoglobulinas I.V. e plasmaferese crónicas	67
TÓPICO 6: Crise Miasténica.....	70
TÓPICO 7: Timectomia	79
TÓPICO 8: Gravidez, parto e amamentação.....	83
ALGORITMOS TERAPÊUTICOS	88
REFERÊNCIAS.....	95

INTRODUÇÃO

A Miastenia Gravis (MG) é a doença primária da junção neuromuscular mais comum, com uma prevalência estimada em aproximadamente 11 por 100.000 habitantes, de acordo com um estudo realizado no Norte de Portugal [1]. Anticorpos patogénicos desempenham um papel essencial na fisiopatologia da doença, com particular destaque para os anticorpos dirigidos contra o recetor da acetilcolina (AChR) na membrana pós-sináptica, que podem ser detetados em até 90% dos casos [2]. Entre os doentes seronegativos para os anticorpos anti-AChR, podem encontrar-se anticorpos contra a cinase específica do músculo (MuSK) em até 50% destes casos [3].

O elemento essencial do diagnóstico da MG é a existência de manifestações clínicas de fraqueza muscular que pode afetar diversos grupos musculares. A deteção de anticorpos patogénicos no soro e a demonstração neurofisiológica de disfunção da junção neuromuscular ajudam a confirmar o diagnóstico.

O prognóstico da MG modificou-se drasticamente ao longo das últimas décadas, como consequência dos avanços na medicina intensiva e, sobretudo, do uso crescente de tratamentos imunossupressores e imunomoduladores [4]. Tradicionalmente, o tratamento da MG tem assentado no uso de piridostigmina, corticosteróides orais e imunossupressores não esteróides não seletivos, amplamente utilizados noutras doenças autoimunes neurológicas e sistémicas. O uso destas opções terapêuticas na MG é suportado essencialmente pela extensa experiência prática e por recomendações de peritos, uma vez que a evidência de eficácia provém de estudos de baixa qualidade. Porém, nos últimos anos o cenário terapêutico da MG tem vindo a alterar-se substancialmente com o surgimento de novos fármacos, como os antagonistas do recetor Fc neonatal (aFcRn) e os inibidores do fator C5 da cascata do complemento (iC5), que atuam através de mecanismos seletivos e que demonstraram, em ensaios clínicos controlados, aleatorizados e com dupla ocultação, uma eficácia e um perfil de segurança extremamente favoráveis [5, 6].

Nos últimos 10 anos foram publicadas recomendações nacionais de diversos países, na sua maioria dedicadas apenas aos aspectos terapêuticos da doença [5–9]. No ano 2010 foi publicado pela primeira vez um documento de orientação clínica de âmbito europeu [10] e, mais tarde, em 2016 e 2021 foram publicadas recomendações de consenso intercontinentais [11, 12]. Em ambos os casos, as orientações referem-se exclusivamente ao tratamento da MG e não abordam as questões relacionadas com o diagnóstico.

OBJETIVOS

O principal objetivo para a elaboração destas recomendações foi uniformizar a prática clínica relativamente ao diagnóstico e ao tratamento da MG em Portugal e fornecer orientações detalhadas com aplicabilidade prática. Adicionalmente, procurou-se preencher algumas das principais lacunas das Recomendações Internacionais de Consenso de 2016 e 2021 [11, 12], nomeadamente: 1) elaborar

critérios de diagnóstico da doença, que permitam melhorar a fiabilidade diagnóstica, particularmente nos casos de MG Seronegativa; 2) melhorar a objetividade da classificação de gravidade da doença e definir os parâmetros que devem guiar as decisões terapêuticas; 3) fornecer orientações detalhadas e práticas relativamente à escolha e à utilização dos diversos fármacos com papel bem estabelecido no tratamento da MG; 4) especificar o papel do rituximab e dos novos imunossupressores seletivos no tratamento da MG.

METODOLOGIA

A iniciativa para a elaboração destas recomendações surgiu em Setembro de 2023, no âmbito da Sociedade Portuguesa de Estudos de Doenças Neuromusculares. Nessa ocasião foi constituído um grupo de trabalho composto por nove neurologistas que, pela sua experiência assistencial e pela área geográfica onde desenvolviam a sua atividade clínica, se considerou serem representativos da diversidade de práticas diagnósticas e terapêuticas entre os vários centros que fazem o acompanhamento de doentes com MG em Portugal.

A escassez de evidência de elevada qualidade relativamente aos vários aspectos do diagnóstico e do tratamento da MG dificulta a aplicação a esta doença de metodologias de elaboração de recomendações exclusivamente baseadas na evidência. Assim, para a produção destas recomendações foi escolhida uma metodologia assente no consenso, recorrendo ao método RAM (*RAND / UCLA Appropriateness Method*) [13], uma variante de método de Delphi utilizada, por exemplo, na elaboração das Recomendações Internacionais de Consenso de 2016 e 2021 [11, 12]. Este método permite combinar a análise da melhor evidência disponível com a opinião de peritos e, devido às suas características operacionais, minimiza o risco de viés que poderia resultar da discussão em grupo, nomeadamente pelo efeito que a presença de outros elementos do grupo ou que a pressão manifesta ou implícita para a obtenção de um consenso poderia ter sobre o desempenho ou a opinião individual de cada membro.

Inicialmente foram definidos pelo grupo de trabalho oito tópicos principais e, dentro destes, as questões que seriam alvo de recomendações. A redação inicial das recomendações para cada tópico foi realizada por dois elementos do grupo de trabalho (SC e AM). Após a redação inicial, um destes elementos (SC), através de correio eletrónico, partilhava o texto das recomendações e a respetiva fundamentação individualmente com cada um dos restantes elementos do grupo de trabalho (LB, CFC, JC, LM, ES, LS e AV), a quem era então pedido que avaliasse cada recomendação através de uma pontuação de 1 a 9 quanto à adequação: uma pontuação compreendida entre 1 e 3 significaria que a recomendação era inapropriada (ou seja, os riscos implícitos na afirmação em apreciação seriam claramente superiores aos benefícios); uma pontuação de 4 a 6 significaria que a adequação era incerta (ou seja, a relação risco/benefício não era clara ou então não existiam condições para emitir uma opinião sobre o tópico em apreciação); uma pontuação de 7 a 9 significaria que a recomendação era apropriada. Quando a pontuação atribuída era inferior a 9, eram fornecidos comentários e sugestões para melhoria do conteúdo

ou da formulação do texto. O elemento de ligação (SC) recebia as apreciações individuais de cada um dos outros elementos do grupo e, juntamente com o outro elemento redator (AM), analisava as sugestões do grupo de trabalho e elaborava propostas de reformulação do texto ou argumentava a favor da manutenção da redação inicial. Em seguida, o texto revisto era novamente partilhado individualmente com cada elemento do grupo e o processo de avaliação era então repetido. O consenso era alcançado quando a mediana das pontuações atribuídas a cada recomendação pelos elementos do grupo se encontrava no intervalo compreendido entre 7 e 9, e não existiam mais do que dois votos com pontuação inferior a 7.

TÓPICO 1: Investigação diagnóstica

1.1. Investigação diagnóstica inicial

Os **anticorpos anti-AChR** podem ser identificados na maioria dos doentes com MG e a técnica mais utilizada é o ensaio por radioimunoprecipitação (RIA ou RIPA), que apresenta uma especificidade de 98-99% em todos os doentes, e uma sensibilidade >85% na MG Generalizada e 40-70% na MG Ocular [14]. O ensaio baseado em células fixas (F-CBA) pode aumentar ligeiramente a sensibilidade em comparação com o RIA. O ensaio baseado em células vivas (L-CBA) é a técnica mais sensível para a deteção de anticorpos anti-AChR mas a sua disponibilidade está limitada a laboratórios de referência [15]. Esta técnica permite nomeadamente detetar um subgrupo de anticorpos anti-AChR que têm uma afinidade demasiado baixa para os AChR em solução mas que podem ser detetados se os AChR forem expressos em elevada concentração e numa conformação idêntica à nativa, ou seja, agrupados numa membrana celular (*clustered AChR*). Estes anticorpos podem ser identificados em até 60% dos doentes seronegativos para os anticorpos anti-AChR e anti-MuSK pesquisados pela técnica RIA, e parecem ocorrer sobretudo em doentes mais jovens e com manifestações clínicas mais ligeiras [16-17].

Globalmente, cerca de 4-6% de todos os doentes com MG e 30-40% dos seronegativos para os anti-AChR têm anticorpos anti-MuSK detetáveis no soro. A coexistência entre anticorpos anti-AChR e anti-MuSK no mesmo doente é excepcional [18, 19]. O método mais utilizado para a deteção dos **anticorpos anti-MuSK** é o RIA, que apresenta uma especificidade de quase 100%. O L-CBA pode permitir detetar anticorpos anti-MuSK em aproximadamente 5% dos doentes duplamente seronegativos (anti-AChR e anti-MuSK) nos métodos RIA e F-CBA [15]. Ao contrário do serogrupo com anticorpos anti-AChR, entre os doentes com MG associada a anticorpos anti-MuSK uma apresentação clínica puramente ocular, embora seja possível, é incomum. Também de modo distinto do serogrupo com anticorpos anti-AChR, a MG com anticorpos anti-MuSK afeta com um predomínio evidente o sexo feminino (85-90% dos casos) e o pico de incidência ocorre antes dos 40 anos de idade. Apesar de existirem características clínicas e neurofisiológicas que são mais comuns em doentes com anticorpos anti-MuSK do que naqueles com anticorpos anti-AChR, qualquer fenótipo clínico pode ocorrer em associação com qualquer um dos dois principais anticorpos. Portanto, não é possível prever o subgrupo serológico de cada doente com base na apresentação clínica [20, 21].

Os **anticorpos anti-LRP4** têm sido descritos em doentes duplamente seronegativos, numa proporção possivelmente em redor de 19%, utilizando principalmente o método L-CBA. Alguns doentes com anticorpos anti-LRP4 também expressam anticorpos anti-AChR ou anti-MuSK [22]. Os anticorpos anti-LRP4 não parecem ocorrer em indivíduos saudáveis mas podem ser identificados em 10% de doentes com Esclerose Lateral Amiotrófica [23] e em casos raros de Neuromielite Ótica [24]. Diversos dados sugerem que os anticorpos anti-LRP4 são clinicamente significativos e provavelmente patogénicos [25, 26].

A **estimulação nervosa repetitiva (ENR)** de baixa frequência tem uma especificidade muito elevada para o diagnóstico de MG (91-98%) mas apresenta uma sensibilidade limitada, quer para o diagnóstico de

MG Generalizada (74-84%) quer, sobretudo, para a confirmação de MG Ocular (22-54%) [14, 27]. A escolha de um músculo clinicamente afetado e a utilização de um protocolo alargado são fatores que contribuem para um aumento da sensibilidade da ENR [14, 28, 29]. A pesquisa do fenómeno de exaustão pós-exercício é um fator adicional que pode potenciar a sensibilidade da ENR, embora de forma pouco expressiva e menos decisiva, por exemplo, do que a avaliação de vários músculos [30]. Em casos com forte suspeita clínica mas com ENR repetitiva a 2-3 Hz normal, alguns autores sugerem que a utilização de frequências de 6-7 Hz pode resultar num aumento da sensibilidade [31, 32]. Em indivíduos saudáveis, o ligeiro decremento da área do potencial de ação, como resposta à ENR a baixa frequência, é mais acentuado do que o decremento da amplitude [33]. Por esse motivo, deve utilizar-se o decremento da amplitude como parâmetro de referência na avaliação da resposta à ENR a baixa frequência. O decremento da amplitude da 4^a resposta $\geq 10\%$ em comparação com a 1^a resposta, em pelo menos um músculo, é geralmente a definição utilizada para o diagnóstico neurofisiológico de uma doença da junção neuromuscular, com base na opinião da maioria dos peritos e nas recomendações da Associação Americana de Medicina Eletrodiagnóstica [34]. No entanto, alguns estudos sugerem que a redução do ponto de corte de 10 para 7% permite aumentar a sensibilidade em até 20%, conservando uma especificidade > 94% [35, 36].

Os **estudos do jitter** neuromuscular com elétrodos de fibra única (SFE) ou com elétrodos de agulha concêntrica (CNE) são a técnica neurofisiológica mais sensível para a deteção de uma doença da junção neuromuscular. A sensibilidade do estudo depende dos músculos avaliados e, embora não exista nenhum músculo que seja universalmente o mais afetado, o aumento do *jitter* nos músculos faciais é mais frequente do que nos músculos dos membros [37]. A escolha de um músculo clinicamente fraco é muito importante para potenciar a sensibilidade do estudo, particularmente em doentes com doença ligeira ou com fraqueza afetando apenas alguns músculos. Por exemplo, na MG Ocular a sensibilidade do estudo do *jitter* no músculo extensor comum dos dedos é aproximadamente 61-76% [38-40], enquanto no músculo orbicular dos olhos ascende até 93-100% [41-43]. Na verdade, se o *jitter* for normal num músculo clinicamente fraco, é possível excluir MG como causa da fraqueza muscular. A principal limitação do estudo do *jitter* é a sua especificidade, uma vez que o aumento do *jitter* pode ocorrer também em doenças musculares primárias, em doenças que afetam os nervos cranianos, periféricos ou o 2º neurónio motor [44].

O **teste do gelo** consiste na aplicação de um saco de gelo ou de um objeto gelado equivalente sobre uma pálpebra com ptose evidente durante pelo menos 2 minutos. O teste é considerado positivo se resultar numa melhoria ≥ 2 mm na ptose palpebral [45]. A sensibilidade estimada deste teste é 92-94% para a MG Ocular e 82% para a MG Generalizada, e a especificidade varia entre 79-97% [14, 46].

RECOMENDAÇÕES para a estratégia diagnóstica em casos suspeitos de Miastenia OCULAR

- **1^a fase:**
 - Em todos os casos com manifestações clínicas puramente oculares suspeitas de Miastenia Gravis, deve efetuar-se inicialmente o rastreio de **anticorpos anti-AChR**.

Votos do painel:
mediana 9 pontos,
unânime
 - Em todos os casos em que as manifestações clínicas incluam ptose palpebral evidente, deve realizar-se inicialmente, se for possível, o “**teste do gelo**”.

Votos do painel:
mediana 9 pontos,
unânime
 - Nas instituições onde os estudos neurofisiológicos são de acesso fácil e rápido, pode ponderar-se efetuar na 1^a fase da investigação diagnóstica um estudo neurofisiológico com **estimulação nervosa repetitiva** a 2-3 Hz que inclua nervos/músculos da face. Esse estudo poderá ser complementado ou substituído por um **estudo do Jitter** do músculo orbicular do olho, se esta técnica for facilmente acessível.

Votos do painel:
mediana 9 pontos,
unânime
- **2^a fase:**
 - Se um teste de rastreio não detetar anticorpos anti-AChR, deve efetuar-se um estudo neurofisiológico com **estimulação nervosa repetitiva** a 2-3 Hz que inclua músculos da face. Se for facilmente acessível, esse estudo poderá ser complementado ou substituído por um **estudo do Jitter** do músculo orbicular do olho.

Votos do painel:
mediana 9 pontos,
unânime
 - Apesar da baixa probabilidade pré-teste, a pesquisa de **anticorpos anti-MuSK** pode ser ponderada nesta fase se este recurso estiver facilmente disponível.

Votos do painel:
mediana 9 pontos,
unânime
 - A administração de 1 comprimido de piridostigmina 60 mg, com reavaliação clínica após 30 a 60 minutos, pode também ser utilizada como um auxiliar diagnóstico nestes casos.

Votos do painel:
mediana 9 pontos,
intervalo 7-9
- **3^a fase:**
 - Se os testes de rastreio para anticorpos anti-AChR e anti-MuSK forem ambos negativos e o único estudo neurofisiológico realizado tiver sido a estimulação nervosa repetitiva que não detetou uma resposta decremental patológica pode ponderar-se a requisição

Votos do painel:
mediana 9 pontos,
unânime

de um **estudo do Jitter** num laboratório de neurofisiologia com experiência nesta técnica.

- Adicionalmente, pode ponderar-se a pesquisa – através de ensaio baseado em células vivas (L-CBA) realizado num laboratório de referência – dos **anticorpos anti-AChR, anti-MuSK e LRP4**, salvaguardando que a hipótese de diagnóstico foi reavaliada e se mantém.

Votos do painel:
mediana 9 pontos,
intervalo 7–9

RECOMENDAÇÕES para a estratégia diagnóstica em casos suspeitos de Miastenia GENERALIZADA

○ 1^a fase:

- Em todos os casos com manifestações clínicas suspeitas de Miastenia Gravis generalizada, deve efetuar-se inicialmente o rastreio de **anticorpos anti-AChR**.
- Em mulheres jovens (idade <50 anos), com manifestações predominantemente orofaríngeas e/ou respiratórias, deve ser também incluído inicialmente o rastreio de **anticorpos anti-MuSK**.
- Em todos os casos com manifestações clínicas suspeitas de Miastenia Gravis generalizada deve efetuar-se inicialmente um estudo neurofisiológico que inclua a **estimulação nervosa repetitiva (ENR)** a 2 ou 3 Hz e, se for facilmente acessível e a ENR for negativa, o estudo do *Jitter*.
- Em todos os casos em que as manifestações clínicas incluam ptose palpebral proeminente, pode realizar-se inicialmente, se for possível, o “**teste do gelo**”.

Votos do painel:
mediana 9 pontos,
unânime

○ 2^a fase:

- Nos casos em que tenham sido rastreados inicialmente apenas os anticorpos anti-AChR e estes não tenham sido detetados, deve efetuar-se a pesquisa de **anticorpos anti-MuSK**.
- A administração de 1 comprimido de piridostigmina 60 mg, com reavaliação clínica após 30 a 60 minutos, pode ser utilizada como um auxiliar diagnóstico em todos os casos mas particularmente

Votos do painel:
mediana 9 pontos,
unânime

Votos do painel:
mediana 9 pontos,
intervalo 6–9

naqueles que tenham tido a 1^a fase de investigação diagnóstica negativa e que mantenham sinais clínicos de fraqueza muscular evidentes.

○ **3^a fase:**

- Se os testes de rastreio para anticorpos anti-AChR e anti-MuSK forem ambos negativos e o único estudo neurofisiológico realizado tiver sido a ENR que não detetou uma resposta decremental patológica, pode ponderar-se a requisição de um **estudo do Jitter** num laboratório de neurofisiologia com experiência nesta técnica.
- Adicionalmente, pode ponderar-se a pesquisa – através de ensaio baseado em células vivas (L-CBA) realizado em laboratórios de referência – dos **anticorpos anti-AChR, anti-MuSK e LRP4**, salvaguardando que a hipótese de diagnóstico foi reavaliada e se mantém.

Votos do painel:
mediana 9 pontos,
unânime

Votos do painel:
mediana 9 pontos,
unânime

RECOMENDAÇÕES sobre os aspetos técnicos da utilização dos Meios Auxiliares de Diagnóstico

- **Anticorpos anti-AChR:** rastreio inicial através de técnicas disponíveis na maioria dos laboratórios hospitalares e comerciais, nomeadamente o radioimunoensaio (RIA ou RIPA) ou, eventualmente, o ensaio baseado em células fixas (F-CBA). A pesquisa de anticorpos anti-recetores agrupados (*clustered AChR*), também designados anticorpos anti-AChR de baixa afinidade, requer a utilização de um ensaio baseado em células vivas (L-CBA), técnica realizada exclusivamente em laboratórios de referência.
- **Anticorpos anti-MuSK:** rastreio inicial através de técnicas disponíveis na maioria dos laboratórios hospitalares e comerciais, nomeadamente o radioimunoensaio (RIA ou RIPA) ou, eventualmente, o ensaio baseado em células fixas (F-CBA).
- **Anticorpos anti-LRP4:** devem ser pesquisados através de um ensaio baseado em células vivas (L-CBA), técnica realizada exclusivamente em laboratórios de referência.
- **Teste do Gelo:** aplicação de um saco de gelo ou de um objeto gelado equivalente sobre uma pálpebra com ptose durante pelo menos 2 minutos. O teste é considerado positivo se resultar numa melhoria ≥ 2 mm na ptose palpebral.

- Estimulação Nervosa Repetitiva (ENR): o protocolo deve incluir pelo menos 4 músculos (nasal ou orbicular do olho, trapézio, ancóneo ou extensor do indicador, e um músculo da mão [abdutor curto do polegar ou abdutor do 5º dedo]). A estimulação deve ser realizada a 2 ou 3 Hz e produzir 10 respostas. Em geral, um estudo deve ser considerado positivo se for identificado um decremento da amplitude da 4ª resposta $\geq 10\%$ em comparação com a 1ª resposta, em pelo menos um músculo. No entanto, se o decremento for $\geq 7\%$ e for inequivocamente reproduzível, em área e amplitude, também pode ser considerado positivo. Em casos com apresentação clínica muito sugestiva do diagnóstico de MG mas ENR inicialmente negativa, podem tentar-se complementos técnicos, como a utilização de frequências 5 a 7 Hz e a avaliação do fenômeno de exaustão pós-exercício.
- Estudo do Jitter: o estudo do jitter pode ser realizado com elétrodo de fibra única (SFE) ou de agulha concêntrica (CNE). Os requisitos técnicos e os critérios de diagnóstico recomendados por consenso no ano 2019, bem como os valores de referência publicados para cada uma destas técnicas, devem ser adotados. Na MG Ocular ou na MG Generalizada Ligeira, o músculo orbicular do olho ou o músculo frontalis devem ser a opção inicial; se o estudo do jitter for normal no primeiro músculo, o outro deve ser analisado em seguida. Na MG Generalizada deve ser avaliado preferencialmente um músculo sintomático, desde que existam valores de referência publicados para esse músculo; em alternativa, podem ser estudados o músculo orbicular do olho ou o músculo frontalis.

1.2. Utilidade da repetição da pesquisa de anticorpos se o resultado inicial tiver sido negativo

A seroconversão com os anticorpos anti-AChR parece ocorrer em pelo menos 15% dos doentes inicialmente seronegativos que repetiram o teste a partir dos 6 meses, e foi descrita em 40% daqueles que repetiram o teste mais de 12 meses após o inicial [47–49]. Idealmente, a pesquisa inicial dos anticorpos deve ser realizada antes de serem instituídos tratamentos imunossupressores (incluindo plasmaferese) e a sensibilidade da repetição do teste é provavelmente maior se esta for efetuada após descontinuação destes tratamentos [48, 49].

RECOMENDAÇÃO

- Se os testes de rastreio para anticorpos anti-AChR e anti-MuSK forem ambos negativos e se não for possível pesquisar a presença dos anticorpos anti-AChR, anti-MuSK e LRP4 num laboratório de referência através de L-CBA, deve ponderar-se repetir o teste inicial para os anticorpos anti-AChR pelo menos 6 meses após o teste inicial.

Votos do painel:
mediana 9 pontos,
unânime

1.3. Utilidade da pesquisa de anticorpos anti-Músculo Estriado ou anti-Titina

Os anticorpos anti-músculo estriado resultam essencialmente da reação imunológica contra a proteína titina no sarcómero. Nalguns casos, os anticorpos anti-músculo estriado também refletem a existência de anticorpos contra o receptor da rianodina, encontrado no retículo sarcoplasmático [50–52]. Quase todos os doentes com MG e timoma têm anticorpos anti-músculo estriado. Nos doentes com MG sem timoma, cerca de 50% dos que têm o início da doença após os 50 anos têm anticorpos anti-músculo estriado. Pelo contrário, a existência destes anticorpos é muito rara em casos com início da doença antes dos 50 anos de idade e em doentes sem anticorpos anti-AChR [51–53]. Portanto, em doentes com MG de início precoce (< 50 anos), a deteção de anticorpos anti-músculo estriado é fortemente sugestiva da existência de timoma. Em sentido oposto, a ausência destes anticorpos neste grupo de doentes virtualmente exclui a possibilidade de um timoma [50, 53, 54]. Globalmente, os anticorpos anti-músculo estriado têm uma sensibilidade idêntica à da TC de tórax para o diagnóstico de timoma [53].

RECOMENDAÇÕES

- Os anticorpos anti-músculo estriado ou anti-titina podem ser pesquisados em **todos** os casos de MG com anticorpos **anti-AChR** que iniciam os sintomas da doença **antes dos 50 anos** de idade, pelo seu elevado valor preditivo para a existência de timoma neste subgrupo de doentes. No entanto, para esta finalidade não substituem a TC de tórax.
- Nos casos de MG com anticorpos anti-AChR que iniciam os sintomas da doença **após os 50 anos** de idade, **não** parece

Votos do painel:
mediana 9 pontos,
intervalo 8–9

Votos do painel:
mediana 9 pontos,
unânime

existir utilidade na pesquisa de anticorpos anti-músculo estriado.

1.4. Rastreio inicial de timoma e pertinência de reavaliações posteriores se o rastreio inicial for negativo

Na MG, 10-15% dos doentes têm um timoma. Em quase todos estes casos são detetados anticorpos anti-AChR e a doença é habitualmente generalizada [18]. No entanto, existem exceções e nomeadamente existem descrições de MG seronegativa associada a timoma. Na MG com anticorpos anti-MuSK geralmente não ocorrem alterações no timo [18, 55].

O surgimento tardio de timoma em doentes com MG inicialmente sem timoma detetado por TC ou mesmo por histologia após timectomia eletiva, embora muito raro encontra-se descrito. Na maioria dos casos descritos, a identificação do timoma é feita num período de exacerbação das manifestações miasténicas sem desencadeante aparente. O tempo de evolução da MG aquando da deteção do timoma varia entre 5 e 15 anos. Na maioria dos casos descritos, a MG teve início numa idade inferior a 50 anos [56-59].

As recomendações da Sociedade Europeia de Oncologia Médica (ESMO) consideram que a TC de tórax com contraste intravenoso é o método de eleição para o diagnóstico de timoma [60]. A capacidade da TC para o diagnóstico de massas no mediastino anterior parece ser idêntica ou superior à da RM, exceto para o diagnóstico de lesões quísticas ou para esclarecer a distinção entre timoma e hiperplasia tímica. Apesar disso, a sensibilidade para o diagnóstico de timoma é aproximadamente 83% [61, 62].

RECOMENDAÇÕES

- O rastreio de timoma deve ser realizado através de TC do tórax. Votos do painel: mediana 9 pontos, unânime
- O rastreio de timoma deve ser realizado imediatamente após o diagnóstico, em todos os doentes com MG com anticorpos anti-AChR. Votos do painel: mediana 9 pontos, unânime
- Na MG seronegativa, o rastreio de timoma deve ser ponderado.
- Embora na MG com anticorpos anti-MuSK a ocorrência de alterações no timo, nomeadamente timoma, seja Votos do painel: mediana 9 pontos, unânime

extremamente rara, pode ser ponderada a realização de rastreio de timoma.

Votos do painel:
mediana 9 pontos,
intervalo 7-9

- Em doentes com MG e anticorpos anti-AChR, inicialmente sem timoma identificado por TC ou por histologia, deve considerar-se a repetição de TC de tórax se ocorrer uma exacerbação significativa das manifestações miasténicas não atribuível a um dos fatores de agravamento bem estabelecidos (ex.: redução da medicação imunossupressora, infecção, cirurgia, utilização de medicamento associado a um elevado risco de agravamento da MG).

Votos do painel:
mediana 9 pontos,
unânime

TÓPICO 2: Critérios de diagnóstico

2.1. Manifestações Clínicas com utilidade diagnóstica na MG

A manifestação clínica cardinal da MG é a fatigabilidade da fraqueza muscular, que consiste no surgimento ou agravamento de fraqueza muscular em consequência de um esforço prolongado ou repetitivo, e a sua melhoria com o repouso. A expressão clínica deste fenómeno é extremamente variada e depende dos grupos musculares que são afetados em cada doente. Os sintomas referidos pelos doentes são frequentemente inespecíficos e por esse motivo o grupo de trabalho decidiu basear este tópico nos sinais detetáveis ao exame físico. Com a finalidade de graduar a certeza diagnóstica dividimos os sinais clínicos da MG em dois grupos: 1) “sinais clínicos compatíveis e muito específicos de MG” que, portanto, não é expectável que sejam encontrados em doentes com diagnósticos alternativos (tabela 1); 2) “sinais clínicos compatíveis mas pouco específicos de MG”, ou seja, sinais que podem ser encontrados na MG e que são enquadráveis como manifestações desta doença mas que também podem ocorrer em diversos diagnósticos diferenciais (tabela 2).

Tabela 1: **sinais clínicos compatíveis e muito específicos do diagnóstico de MG.**

Fatigabilidade da força muscular: surgimento ou agravamento inequívoco (idealmente mensurável ou quantificável) da fraqueza muscular em qualquer topografia durante o exame físico
Ptose palpebral unilateral ou assimétrica cuja presença ou lateralidade variam entre observações
Ptose palpebral com sinal de Cogan e/ou sinal da cortina
Oftalmoparesias cujo padrão é incompatível com uma lesão isolada de nervos cranianos ou de uma topografia do SNC, ou com uma miopia intraorbitária
Padrão de oftalmoparesias variável entre observações
Fraqueza (indolor) na mastigação e abertura involuntária da mandíbula após 20 segundos de pressão mantida sobre o mento

Votos do painel: mediana 9 pontos, intervalo 6–9

Tabela 2: sinais clínicos compatíveis mas pouco específicos do diagnóstico de MG.

Ptose palpebral que coexiste com fraqueza do encerramento palpebral
Ptose palpebral bilateral simétrica ou ptose unilateral cuja lateralidade não varia entre observações
Diplopia sem oftamoparesias visíveis clinicamente, particularmente se for intermitente
Qualquer padrão de oftalmoparesias compatível com uma lesão isolada de nervos cranianos ou de uma topografia do SNC
Fraqueza facial simétrica, envolvendo ambos os andares da face ou apenas o encerramento palpebral
Disartria flácida e/ou disfonia nasal
Paralisia das cordas vocais, com ou sem estridor audível clinicamente
Disfagia orofaríngea
Fraqueza da língua
Tosse com força diminuída
Ortopneia e respiração paradoxal
Queda cefálica (<i>dropped head</i>)
Fraqueza da flexão cervical
Fraqueza proximal dos membros superiores e/ou inferiores

Votos do painel: mediana 9 pontos, intervalo 6–9

2.2. Definição de MG Ocular

A definição adotada pelo grupo de trabalho é a que foi definida pelo painel de peritos das Recomendações Internacionais de Consenso publicadas em 2016 [11].

RECOMENDAÇÃO

O termo “MG Ocular” designa **qualquer padrão** de fraqueza muscular que afeta **exclusivamente os músculos oculares** extrínsecos (resultando em diplopia, com ou sem oftalmoparesias detetáveis clinicamente) ou o músculo levantador da pálpebra (resultando em ptose palpebral). A fraqueza concomitante do encerramento palpebral não impede a designação mas a força muscular nos restantes músculos faciais, nos músculos mastigadores, orofaríngeos/laríngeos, respiratórios, axiais e dos membros é obrigatoriamente normal. A designação **não depende do tempo de evolução** da doença.

Votos do painel:
mediana 9 pontos,
unânime

2.3. Critérios de diagnóstico de MG

O grupo de trabalho concordou que a existência de manifestações clínicas compatíveis é um **critério essencial** para o diagnóstico de MG. Assim, a deteção de anticorpos associados à MG, por exemplo em doentes com timoma, não permite isoladamente o diagnóstico de MG. A especificidade dos sinais clínicos foi considerada um fator determinante para o estabelecimento do grau de certeza diagnóstica. Foi também assumido que a deteção de **anticorpos anti-AChR** ou **anti-MuSK**, perante a existência de manifestações compatíveis, era suficiente para a confirmação do diagnóstico **definitivo** de MG (figura 1). Relativamente aos anticorpos anti-LRP4, persistem incertezas quanto à sua especificidade para o diagnóstico de MG e, como tal, o grupo de trabalho considerou que não podem ser equiparados aos anticorpos anti-AChR e anti-MuSK quanto ao significado diagnóstico.

Os seguintes fatores foram considerados **critérios de suporte**:

- Estimulação Nervosa Repetitiva a baixa frequência compatível com um defeito pós-sináptico da transmissão neuromuscular;
- Estudo do Jitter / EMG de Fibra Única compatível com um defeito da transmissão neuromuscular (e excluída doença muscular primária, de nervos periféricos/cranianos, de raízes nervosas ou do 2º neurônio motor);

- Melhoria inequívoca dos sinais miasténicos ao exame físico coincidindo com a toma de piridostigmina;
- Teste do gelo positivo (no caso de existir ptose palpebral evidente);
- Anticorpos anti-LRP4 positivos.

Além do cenário em que são detetados anticorpos anti-AChR ou anti-MuSK (MG Seropositiva), o grupo de trabalho considerou que pode assumir-se o diagnóstico **definitivo** de **MG Seronegativa** se existirem sinais clínicos muito específicos e pelo menos um critério de suporte. Por outro lado, se os sinais clínicos forem menos específicos mas coexistirem com pelo menos um critério de suporte, o diagnóstico de MG é apenas **Provável**. Perante a ausência de critérios de suporte, o grau de certeza do diagnóstico deve ser apenas **Possível** (figura 1). Em todos os casos seronegativos para os anticorpos anti-AChR e anti-MuSK é essencial, tanto quanto possível, excluir os diagnósticos diferenciais plausíveis para as manifestações clínicas.

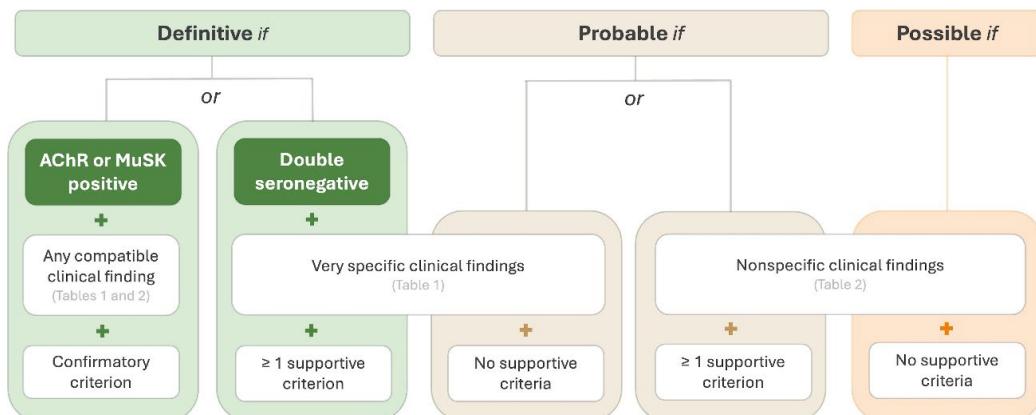


Figura 1: critérios e graus de certeza do diagnóstico de MG.

TÓPICO 3: Avaliação da resposta ao tratamento

3.1. Estado Pós-Intervenção

O Estado Pós-Intervenção é um conceito definido pela Fundação Americana de Miastenia Gravis (MGFA) com o objetivo de uniformizar a terminologia utilizada para descrever o estado clínico dos doentes num dado momento da sua evolução, particularmente após intervenções terapêuticas [63]. O grupo de trabalho concordou em recomendar a utilização destas definições na sua redação original.

RECOMENDAÇÃO de conceitos a utilizar na definição do Estado Pós-Intervenção na MG

- **Remissão Completa Estável:** ausência de sintomas ou sinais da MG durante pelo menos 1 ano e ausência de tratamento dirigido à doença neste período. Não existe nenhuma evidência de fraqueza muscular no exame físico. A única exceção admitida é a fraqueza isolada do encerramento palpebral.
- **Remissão Farmacológica:** definição idêntica à da Remissão Completa Estável exceto pelo facto de manter algum tratamento dirigido à MG. A toma de piridostigmina é excluída desta categoria porque o seu uso pressupõe a existência de fraqueza muscular.
- **Manifestações Mínimas (MM):** ausência de sintomas ou de limitações funcionais devidos à MG mas ao exame físico detetam-se sinais de fraqueza muscular, além da fraqueza isolada do encerramento palpebral.
 - **MM-0:** ausência de qualquer forma de tratamento para a MG durante pelo menos 1 ano
 - **MM-1:** ausência de tratamento com piridostigmina ou outros tratamentos sintomáticos mas o doente continua a receber alguma forma de imunossupressão
 - **MM-2:** tratamento apenas com piridostigmina em baixa dose (< 120 mg/dia) durante pelo menos 1 ano
 - **MM-3:** tratamento com piridostigmina e com alguma forma de imunossupressão durante o último ano
- **Melhoria:** redução substancial das manifestações clínicas prévias ao tratamento ou redução substancial sustentada das doses dos fármacos utilizados no tratamento da MG.
- **Estado inalterado:** ausência de modificação substancial das manifestações clínicas prévias ao tratamento ou das doses dos fármacos utilizados.
- **Agravamento:** aumento substancial das manifestações clínicas prévias ao tratamento ou das doses dos fármacos utilizados no tratamento da MG

- **Morte relacionada com a MG:** morte devido a manifestações clínicas da doença, a complicações do tratamento da doença ou nos 30 dias seguintes à realização de timectomia.

[Votos do painel (0 a 9 pontos): mediana 9, unânime]

3.2. Classificação Clínica

A Classificação Clínica criada pela MGFA tem como objetivo uniformizar a graduação da gravidade clínica dos doentes num dado momento [63]. Esta classificação encontra-se dividida em 5 classes: a classe I refere-se à existência de manifestações clínicas exclusivamente oculares; as classes II, III e IV referem-se à existência de manifestações clínicas generalizadas com gravidade ligeira, moderada e grave, respetivamente; a classe V implica que tenha ocorrido intubação orotraqueal devido à doença. As Recomendações Internacionais de Consenso de 2016 introduzem uma ligeira modificação à definição da classe V e fazem-na coincidir com a definição de Crise Miasténica, definida como a necessidade de intubação orotraqueal ou de ventilação não invasiva (para evitar a intubação) devido à disfunção ventilatória decorrente do agravamento da fraqueza muscular miasténica [11]. Na classificação da MGFA, as classes II, III e IV são subdivididas em A e B: A, significa que a fraqueza muscular afeta predominantemente músculos axiais e/ou dos membros; B, significa que a fraqueza muscular afeta predominantemente músculos orofaríngeos e/ou respiratórios. Apesar da vasta utilização desta classificação, o grupo de trabalho das presentes recomendações reconheceu a existência de uma lacuna importante que origina incertezas e alguma heterogeneidade na aplicação desta classificação: não é fornecida nenhuma indicação sobre a forma de distinguir os conceitos de “ligeira”, “moderada” e “grave”, correspondentes às classes II, III e IV. Para o efeito, o grupo de trabalho elaborou definições complementares baseadas no impacto dos sintomas miasténicos (não oculares) nas atividades da vida diária (tabela 3).

RECOMENDAÇÃO de conceitos a utilizar na Classificação Clínica da MG

Tabela 3: Classificação Clínica da MGFA modificada.

I	Ocular	Envolvimento exclusivo de músculos oculares extrínsecos	
II	Generalizada Ligeira	II A: predomínio em músculos axiais e/ou dos membros	II B: predomínio em músculos orofaríngeos e/ou respiratórios
		<i>Sintomas não têm impacto na atividade física e/ou laboral</i>	<i>Não existe necessidade de modificação da consistência dos alimentos e dos líquidos</i>
III	Generalizada Moderada	III A: predomínio em músculos axiais e/ou dos membros	III B: predomínio em músculos orofaríngeos e/ou respiratórios
		<i>Sintomas dificultam a atividade física e/ou laboral mas não afetam as atividades básicas da vida diária</i>	<i>Existe necessidade de modificação da consistência dos alimentos e/ou dos líquidos</i>
IV	Generalizada Grave	IV A: predomínio em músculos axiais e/ou dos membros	IV B: predomínio em músculos orofaríngeos e/ou respiratórios
		<i>Sintomas impedem a atividade física e/ou laboral e afetam as atividades básicas da vida diária</i>	<i>Necessidade de intubação nasogástrica para alimentação e/ou hidratação</i>
V	Crise Miasténica	Necessidade de intubação orotraqueal ou de ventilação não invasiva devido a disfunção ventilatória causada pela MG	

[Votos do painel (0 a 9 pontos): mediana 9, unânime]

3.3. Objetivos terapêuticos

As Recomendações Internacionais de Consenso de 2016 propõem que o objetivo para o tratamento da MG deve ser a obtenção da Remissão ou do Estado de Manifestações Mínimas, sem efeitos adversos ou com efeitos adversos ligeiros que não exijam nenhuma intervenção dirigida [11]. O grupo de trabalho das presentes recomendações concorda com esta recomendação mas identificou a necessidade de incorporar nos objetivos terapêuticos uma clarificação sobre a corticoterapia crónica como principal determinante de efeitos adversos significativos. Assim, procurou-se definir a dose máxima de prednisolona considerada segura como tratamento crónico de manutenção. A este respeito, as recomendações nacionais do Japão de 2022 estabelecem como objetivo do tratamento uma dose de manutenção de prednisolona ≤ 5 mg/dia, porque consideram que o tratamento prolongado com uma dose > 5 mg/dia condiciona um risco aumentado de efeitos adversos [9]. Nas recomendações conjuntas da Alemanha, Áustria e Suíça, de 2023, os autores consideram que uma dose de 7.5 mg/dia (ou equivalente) é o limiar para o surgimento da maioria dos efeitos adversos (“limiar de Cushing”) [6]. Adicionalmente, num artigo de revisão sobre os efeitos adversos da corticoterapia sistémica, publicado em 2013, o limiar para a maioria dos principais efeitos adversos foi indicado como uma dose ≥ 7.5 mg/dia

(ou equivalente) [64]. Por outro lado, as recomendações britânicas de 2015 propõem que a dose de 15-20 mg em dias alternados é um limiar aceitável no tratamento crónico [7]. Com base em todos estes dados, o nosso grupo de trabalho recomenda que a dose-alvo para o tratamento crónico com prednisolona seja igual ou inferior a 7,5 mg/dia.

RECOMENDAÇÕES

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none">➤ O objetivo do tratamento da MG é alcançar a “Remissão” ou um estado de “Manifestações Mínimas”, sem efeitos adversos ou com efeitos adversos apenas ligeiros (sintomas ligeiros, cuja resolução não requer uma intervenção dirigida).
➤ A dose-alvo ideal de corticosteróide após ser alcançada a “Remissão” ou um estado de “Manifestações Mínimas” deve ser igual ou inferior a 5 mg/dia de prednisolona (ou equivalente), embora uma dose de 7,5 mg/dia possa ser um objetivo aceitável se tiver ocorrido reaggravamento clínico com doses inferiores. | <p>Votos do painel:
mediana 9 pontos,
unânime</p> <p>Votos do painel:
mediana 9 pontos,
unânime</p> |
|--|---|

3.4. Instrumentos para avaliação da resposta ao tratamento na prática clínica

As escalas mais utilizadas na avaliação longitudinal dos doentes com MG, quer em contexto assistencial quer de investigação são a *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living* (MG-ADL), a *Myasthenia Gravis Composite* (MGC) scale e a *Quantitative Myasthenia Gravis* (QMG). Estas três escalas encontram-se validadas.

A MG-ADL é um questionário que avalia 8 dos principais sintomas desta doença e permite atribuir a cada um uma pontuação entre 0 e 3, dependendo da ausência ou da máxima frequência/gravidade do sintoma, respetivamente. A pontuação total é compreendida entre 0 e 24, e foi demonstrado que uma variação de pelo menos 2 pontos nesta escala é clinicamente significativa [65]. A sua aplicação demora 2-3 minutos e pode ser feita pelo próprio doente ou por um profissional de saúde. A sua fiabilidade encontra-se comprovada e é independente de quem aplica o questionário (o doente vs. um profissional de saúde) [66].

A escala MGC combina a avaliação de 4 sintomas, de acordo com as informações fornecidas pelo doente, com a avaliação de 6 parâmetros no exame físico. A aplicação desta escala é relativamente rápida, não requer instrumentos específicos e a sua fiabilidade encontra-se demonstrada. A pontuação total é

compreendida entre 0 e 50, e verificou-se que uma variação de pelo menos 3 pontos nesta escala é clinicamente significativa [67].

A QMG é uma escala quantitativa que, para a sua aplicação, requer um período prolongado (cerca de 30 minutos) e a utilização de alguns instrumentos (ex.: dinamômetro, espirometria) nem sempre disponíveis na prática clínica. Por estes motivos, é habitualmente reservada para contextos de investigação clínica. A pontuação total é compreendida entre 0 e 39, e foi demonstrado que uma variação de pelo menos 3 pontos nesta escala é clinicamente significativa [68].

Entre as medidas de evolução clínica dependentes do doente incluem-se também escalas de qualidade de vida validadas para a MG, tais como a *Revised Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item score (MG-QoL-15r)* [69]. Recentemente, estudos demonstraram que a aplicação de uma simples questão de resposta binária (sim/não) – “*Considerando todas as formas com a MG o/a afeta, se ao longo dos próximos meses tivesse de permanecer como está agora, diria que o seu estado atual é satisfatório?*” – permite definir um “Estado de Sintomas Aceitável para o Doente” (PASS, *patient acceptable symptom state*) e que a resposta afirmativa a esta questão tem uma forte correlação com as variações clinicamente significativas nas escalas MG-ADL e MGC [70].

RECOMENDAÇÕES

- Durante o seguimento dos doentes com MG devem ser avaliados regularmente os sintomas e sinais específicos da doença. Para este efeito recomenda-se a aplicação regular das escalas MG-ADL e MGC.

Votos do painel:
mediana 9 pontos,
intervalo 7 – 9

- Durante o seguimento dos doentes com MG estes devem ser questionados regularmente acerca da sua qualidade de vida e da sua satisfação global relativamente ao controlo da doença, no mínimo através de uma pergunta geral como a utilizada na definição de PASS.

Votos do painel:
mediana 9 pontos,
unânime

3.5. Avaliação seriada do título dos anticorpos anti-AChR ou anti-MuSK

A maioria dos estudos sugere que o título dos anticorpos anti-AChR não tem uma correlação fiável com a gravidade da doença nem com a evolução clínica [71, 72]. Pelo contrário, no que se refere aos

anticorpos anti-MuSK, geralmente existe correlação entre o título e a gravidade da doença, e a variação do título ao longo do tempo parece refletir a atividade da doença [19, 20].

RECOMENDAÇÕES

- As decisões terapêuticas na MG com anticorpos anti-AChR não devem basear-se no título destes anticorpos. Adicionalmente, não se recomenda a sua avaliação seriada com o objetivo de monitorizar a resposta ao tratamento.

- Na MG com anticorpos anti-MuSK a monitorização do título dos anticorpos pode ser utilizada como um elemento de suporte na suspeita de recidivas ou para a interpretação da resposta ao tratamento se persistirem dúvidas na avaliação clínica.

Votos do painel:
mediana 9 pontos,
unânime

Votos do painel:
mediana 9 pontos,
intervalo 5–9

TÓPICO 4: Tratamento sintomático

De acordo com as Recomendações Internacionais de Consenso de 2016, a piridostigmina deve fazer parte do tratamento inicial da MG na maioria dos doentes. Por outro lado, a descontinuação bem sucedida deste fármaco pode ser um indicador de que o doente alcançou os objetivos terapêuticos e pode sinalizar o momento adequado para iniciar o desmame de outras terapêuticas [11].

Na MG com anticorpos anti-MuSK, os inibidores da acetilcolinesterase podem ter um benefício escasso ou podem até causar um agravamento das manifestações clínicas, mesmo com doses baixas. Por outro lado, o limiar para a ocorrência de efeitos adversos muscarínicos e nicotínicos é mais baixo [73, 74].

Outros fármacos, tais como os agonistas adrenérgicos β_2 e a 3,4-diaminopiridina, foram já tentados como tratamento sintomático da MG mas a sua utilização nesta indicação não foi formalmente avaliada em ensaios clínicos controlados e aleatorizados e não é recomendada pelo grupo de peritos internacionais que formularam as Recomendações de Consenso de 2016 nem pelos painéis nacionais de vários países [6-9, 11, 75-77].

4.1. Indicações para a prescrição de piridostigmina

RECOMENDAÇÕES

- A piridostigmina deve ser tentada na fase inicial do tratamento em todos os doentes com MG sintomática, independentemente do subgrupo serológico.

Votos do painel:
mediana 9 pontos,
unânime

4.2. Dose inicial e titulação de piridostigmina

RECOMENDAÇÕES

- Recomenda-se iniciar com 30 mg (meio comprimido) em 3 ou 4 tomas distribuídas pela fase do dia em que o doente prevê estar fisicamente ativo. Não existe utilidade em efetuar tomas ao deitar ou durante o período de sono noturno.

Votos do painel:
mediana 9 pontos,
unânime

- Se o medicamento for bem tolerado mas os sintomas miasténicos persistirem, pode aumentar-se ao fim 3 a 4 dias para uma dose de 60 mg (1 comprimido) 4 vezes por dia. Se for necessário e bem tolerado, pode aumentar-se posteriormente até 6 tomas diárias de 60 mg ou até uma dose máxima de 90 mg (1 comprimido e meio) em 4 ou 5 tomas diárias.

Votos do painel:
mediana 9 pontos,
unânime
- Na MG com anticorpos anti-MuSK a titulação deve ser mais lenta e deve existir uma vigilância particularmente atenta quanto à possibilidade de agravamento clínico e de efeitos adversos significativos.

Votos do painel:
mediana 9 pontos,
unânime

4.3. Indicações para a descontinuação de piridostigmina

RECOMENDAÇÕES

- Geralmente, em doentes que se encontram concomitantemente medicados com fármacos imunossupressores, o início do desmame destes deve ser precedido pela suspensão bem sucedida da piridostigmina porque a descontinuação deste medicamento sem reaggravamento clínico é um indicador de que os objetivos do tratamento foram atingidos.

Votos do painel:
mediana 9 pontos,
unânime
- Quando o doente se encontrar sem sintomas miasténicos de forma sustentada, deverá considerar-se iniciar a redução da dose de piridostigmina (ex.: a um ritmo de 30 a 60 mg por semana) até completar a descontinuação.

Votos do painel:
mediana 9 pontos,
unânime
- Nos doentes em crise miasténica com necessidade de ventilação mecânica invasiva, a piridostigmina deve ser transitoriamente suspensa devido ao risco de aumento das secreções brônquicas e de broncospasmo.

Votos do painel:
mediana 9 pontos,
unânime

4.4. Outros tratamentos sintomáticos na MG

RECOMENDAÇÕES

- Não se recomenda a utilização de outros fármacos no tratamento sintomático da MG.

Votos do painel:
mediana 9 pontos,
unânime

TÓPICO 5: Tratamento crónico imunossupressor ou imunomodulador

5.1. Indicações para iniciar tratamentos imunossupressores

As Recomendações Internacionais de Consenso de 2016 indicam que deve ser proposto o início de imunossupressão a todos os doentes que não alcançaram os objetivos terapêuticos após uma tentativa adequada com piridostigmina [11]. No entanto, os estudos que analisaram a história natural da MG sugerem que a ocorrência de remissões espontâneas é rara (12 a 22%) [2, 3]. Adicionalmente, na experiência dos elementos que compõem o nosso grupo de trabalho, a probabilidade de remissão ou, pelo menos, de controlo satisfatório dos sintomas sem imunossupressão é muito reduzida se a gravidade clínica é moderada (classe III MGFA) ou superior. Assim, admitimos que será importante propor imunossupressão desde o diagnóstico nalguns doentes, sem aguardar pela resposta a uma tentativa com piridostigmina em monoterapia.

RECOMENDAÇÕES

- Deve ser proposta imunossupressão a todos os doentes com manifestações clínicas ligeiras mas incómodas, incluindo MG Ocular, que não alcançaram os objetivos terapêuticos com piridostigmina em monoterapia. Votos do painel:
mediana 9 pontos,
unânime

- Deve ser proposta imunossupressão desde o início a todos os doentes em crise miasténica (classe V MGFA) ou com manifestações generalizadas moderadas (classe III MGFA) ou graves (classe IV MGFA), porque é improvável que consiga alcançar-se o objetivo terapêutico de forma sustentada apenas com piridostigmina e tratamentos imunomoduladores de ação rápida. Votos do painel:
mediana 9 pontos,
unânime

5.2. Corticoterapia crónica

5.2.1. Indicações para corticoterapia oral como 1^a linha de imunossupressão

Entre as décadas de 1960 e de 1990 foram realizados vários ensaios clínicos que tentaram comprovar a eficácia da corticoterapia na MG. No entanto, a maioria destes estudos incluíram amostras muito reduzidas e com raras exceções, não conseguiram atingir esse objetivo[78].

Na MG Ocular, o ensaio clínico EPITOME, apesar da amostra muito reduzida, demonstrou uma superioridade inequívoca da prednisona: 83% dos doentes tratados alcançaram estado de manifestações mínimas às 16 semanas de tratamento, em contraste com o grupo placebo, onde nenhum doente alcançou este objetivo [79].

Apesar não existir uma clara evidência de eficácia proveniente de ensaios clínicos aleatorizados, como comprovado numa revisão Cochrane realizada em 2005, os corticosteróides são reconhecidos na maioria das recomendações de consenso e das opiniões de peritos como o fármaco mais eficaz na indução e manutenção de melhoria clínica sustentada [11, 80]. Um dos motivos para a sua utilização como 1^a linha neste contexto é o seu início de ação rápido: em muitos casos os primeiros sinais de melhoria clínica começam a observar-se nas primeiras 2 semanas de tratamento em alta dose [81].

RECOMENDAÇÕES

- Os corticosteróides são o agente imunossupressor oral mais eficaz na MG e devem ser utilizados como tratamento de primeira linha em doentes que cumprem as indicações enumeradas no ponto 5.1. para iniciar tratamentos imunossupressores. Deve existir uma precaução especial com o uso crónico dos corticosteróides em doentes com elevado risco de efeitos adversos graves (ex.: glaucoma, osteoporose, diabetes mellitus com mau controlo glicémico).

Votos do painel:
mediana 9 pontos,
unânime

5.2.2. Esquemas de titulação, manutenção e desmame

De acordo com evidência de ensaios clínicos e de outros estudos, bem como da ampla experiência de peritos, um regime com toma única em dias alternados parece minimizar os efeitos adversos enquanto permite um controlo adequado dos sintomas de MG [82–86]. Um ensaio clínico publicado em 2021, que comparou dois grupos de doentes com MG moderada ou grave (classes MGFA III a V) tratados com

diferentes regimes de titulação de prednisona, verificou que a proporção de doentes que se encontravam em estado de manifestações mínimas sem necessidade de corticoterapia aos 12 meses, e sem recidivas nem necessidade de novas tomas de prednisona até aos 15 meses, era superior no grupo “de titulação rápida” (39% vs. 9%). A dose cumulativa de prednisona também foi inferior nesse grupo. A frequência de complicações relacionadas com a prednisona foi idêntica nos dois grupos [87]. As recomendações da Associação dos Neurologistas Britânicos de 2015 [7] defendem a utilização de tomas em dias alternados desde o início em todos os cenários clínicos, independentemente da gravidade.

Na MG Ocular, e eventualmente também na MG Generalizada Ligeira e Moderada não bulbar, a maioria dos peritos recomenda iniciar prednisolona com dose baixa e aumentar depois gradualmente até alcançar o objetivo terapêutico ou até alcançar a dose máxima de 1 mg/kg/dia [81, 85]. Alguns autores defendem concretamente que a corticoterapia se inicie em dias alternados (10-20 mg de prednisolona) com posterior titulação ascendente a um ritmo semanal, de acordo com a resposta clínica [86].

Na MG Generalizada, a decisão acerca da estratégia para iniciar e gerir a corticoterapia é menos consensual. Alguns autores propõem que se inicie com dose diária alta (1 a 1.5 mg/kg/dia, habitualmente não > 100 mg/dia) e que se mantenha esta dose durante pelo menos 4 a 6 semanas [81, 85]. Nessa altura, alguns sugerem iniciar-se o desmame em dias alternados[85]. Outros autores propõem uma transição imediata para dias alternados em doentes com MG Ligeira ou se a duração da corticoterapia diária tiver sido < 1 mês; para os restantes é proposto um desmame em esquema de tomas diárias [81]. Existe evidência de que, nalguns doentes, há um risco de agravamento clínico nos primeiros dias após o início de corticoterapia em alta dose e este é o motivo pelo qual se reserva frequentemente esta estratégia para doentes que se encontram internados e a realizar concomitantemente um tratamento de ação rápida (ex.: imunoglobulinas I.V. ou plasmaferese) [86, 88].

Nas estratégias de indução, que implicam a utilização de dose máxima desde o início, a maioria dos doentes inicia a melhoria clínica até às 8 semanas de tratamento [85, 86, 88, 89]. Embora a melhoria possa acentuar-se após as 8 semanas, é improvável que ocorra uma melhoria clínica decisiva além dos 3 meses de corticoterapia em dose máxima, altura em que é portanto expectável observar um benefício máximo [85]. Assim, a maioria dos autores defende que o desmame se inicie entre as 4 e as 8 semanas, sobretudo se já se observarem sinais de melhoria clínica satisfatória ou se, pelo contrário, parecer não existir resposta clínica [81, 85, 86, 88].

Os esquemas com tomas em dias alternados devem ser evitados em doentes com diabetes mellitus, devido ao risco de flutuações glicémicas significativas. Nos esquemas com dias alternados, se se verificar o agravamento dos sintomas ou dos sinais de fraqueza muscular nos dias sem toma, pode considerar-se acrescentar uma toma de baixa dose (5-10 mg) nesses dias [89].

RECOMENDAÇÕES

[Na literatura médica encontram-se sugestões de esquemas de titulação e de desmame de corticoterapia oral muito diversos, baseadas sobretudo na experiência de peritos. Não existe evidência de elevada qualidade que favoreça algum esquema específico. Estas recomendações apresentam sugestões de esquemas que os membros do grupo de trabalho consideraram consensualmente que seriam adequados, embora não refletem necessariamente a prática individual de cada um.]

- **MG Ocular, MG Generalizada Ligeira e MG Generalizada Moderada Não Bulbar (classes I, IIa, IIb, e IIIa)**
 - Iniciar prednisolona na dose de **10 mg/dia** (ou equivalente*) e aumentar 5 a 10 mg a cada 5 a 7 dias até ocorrer a resolução dos sintomas ou até atingir dose máxima de 1 mg/kg/dia (ou 100 mg/dia) se não tiver havido remissão dos sintomas com doses inferiores.
 - Manter durante pelo menos 4 e não mais do que 8 semanas a dose que permitiu a resolução dos sintomas ou a dose máxima e depois, independentemente da resposta clínica, iniciar o desmame.
 - O esquema de desmame dependerá do perfil do doente:
 - *Se existir colaboração suficiente para um esquema de desmame em dias alternados* (redigir um calendário com as doses poderá ser útil para melhorar a adesão) – **reduzir 10 mg por semana em dias alternados** até suspender a toma num dos dias, ficando nessa altura a tomar a dose inicial a cada 48h; em seguida, **reduzir 5 mg a cada 2 semanas** até à dose de **40 mg** em dias alternados, depois **reduzir 5 mg por mês** até à dose de **20 mg** em dias alternados e, finalmente, **reduzir 2,5 mg por mês** até alcançar a dose mínima eficaz ou até completar o desmame. Nos casos em que ocorra agravamento dos sintomas nos dias sem toma, poderá manter-se uma dose baixa (ex.: 5 mg) nesses dias.
 - *Se não existir colaboração suficiente para um esquema de desmame em dias alternados, ou em doentes diabéticos com mau controlo glicémico* – **reduzir 5 mg a cada 2 semanas** até à dose de

10 mg por dia; depois, **reduzir 2,5 mg por mês** até alcançar a dose mínima eficaz ou até **completar** o desmame.

- Durante o desmame, se ocorrer ressurgimento ou reaggravamento dos sintomas, deverá retomar-se a dose imediatamente anterior.
- **MG Generalizada Moderada Bulbar, MG Generalizada Grave e Crise Miasténica (classes IIIb, IV e V)**
 - Esquema de indução dependerá da gravidade e do contexto:
 - *Em doentes com MG classe IIIb ou IV, idealmente em internamento*
– após começar tratamento com IgIV ou plasmaferese, iniciar prednisolona **oral** (ou equivalente*) na dose de **1 a 1.5 mg/kg/dia**. Se o internamento, ou pelo menos o tratamento com IgIV ou plasmaferese, não for possível, é preferível seguir o esquema de titulação ascendente proposto no ponto anterior.
 - *Em doentes que se encontram em Crise Miasténica, internados em Cuidados Intensivos* – concomitantemente com o início de um ciclo de plasmaferese ou IgIV, iniciar prednisolona oral na dose de 1a 1.5 mg/kg/dia (máximo 100 mg/dia).
 - Manter durante pelo menos 4 e não mais do que 8 semanas a dose que permitiu a resolução dos sintomas ou a dose máxima e depois, independentemente da resposta clínica, iniciar o desmame.
 - Esquema de desmame dependerá do perfil do doente e da magnitude da resposta:
 - *Se tiver sido alcançado o estado de remissão ou de manifestações mínimas e se existir colaboração suficiente para um esquema de desmame em dias alternados* (redigir um calendário com as doses poderá ser útil para melhorar a adesão) – **reduzir 10 mg por semana em dias alternados** até suspender a toma num dos dias, ficando nessa altura a tomar a dose inicial a cada 48h; em seguida, **reduzir 5 mg a cada 2 semanas** até à dose de **40 mg** em dias alternados, depois **reduzir 5 mg por mês** até à dose de **20 mg** em dias alternados e, finalmente, **reduzir 2,5 mg por mês** até alcançar a dose mínima eficaz ou até completar o desmame. Nos casos em

que ocorra agravamento dos sintomas nos dias sem toma, poderá manter-se uma dose baixa (ex.: 5 mg) nesses dias.

- *Se a melhoria tiver sido incompleta* – começar por aumentar 10 mg por semana num dia enquanto se reduz 10 mg no dia seguinte, até alcançar esquema de 80 mg alternando com 40 mg. Depois seguir um esquema idêntico ao do ponto anterior.
 - *Se não existir colaboração suficiente para um esquema de desmame em dias alternados, ou em doentes diabéticos com mau controlo glicémico* – **reduzir 5 mg a cada 2 semanas até à dose de 40 mg** por dia; depois, **reduzir 5 mg por mês até à dose de 15 mg** por dia; finalmente, **reduzir 2,5 mg por mês** até alcançar a dose mínima eficaz ou até completar o desmame.
- Durante o desmame, se ocorrer ressurgimento ou reaggravamento dos sintomas, deverá retomar-se a dose imediatamente anterior.

* “Equivalente”: dose de prednisolona equivalente à dose diária mas distribuída em dias alternados, ou dose equivalente de outro corticosteróide.

[Votos do painel (0 a 9 pontos): mediana 9, unânime]

5.2.3. Vigilâncias e profilaxias recomendadas

As recomendações que se encontram enumeradas neste ponto baseiam-se sobretudo em revisões não sistemáticas sobre os efeitos adversos dos corticosteróides e as estratégias de mitigação [64, 81, 90]. No que diz respeito concretamente à possível ocorrência de úlceras pépticas em associação com a corticoterapia crónica, existe evidência de elevada qualidade (nomeadamente meta-análises de ensaios clínicos controlados e aleatorizados) que indica que não existe um aumento significativo do risco: parece tratar-se de um efeito adverso muito raro e a sua frequência não é significativamente maior do que a que se observou nos grupos placebo [91, 92].

RECOMENDAÇÕES

- **Osteoporose**

- Em mulheres pós-menopausa e em homens com idade ≥ 50 anos, deve realizar-se **densitometria óssea** (da coluna lombar e colo do fémur) no início do tratamento e repetir após 1 ano, se for utilizada prednisolona numa dose ≥ 7,5 mg/dia (ou equivalente*) durante > 3 meses. Se for normal e permanecer estável, deve reavaliar-se a cada 2-3 anos. Se a densidade óssea estiver diminuída, deve reavaliar-se anualmente.
- Devem prescrever-se **suplementos de cálcio** (1200 mg/dia) e **colecalciferol** (800 a 2000 UI/dia) a todos os doentes medicados com prednisolona ≥ 7,5 mg/dia (ou equivalente*).
- Devem prescrever-se **bifosfonatos** a todas as mulheres pós-menopausa e a todos os homens com idade ≥ 50 anos medicados com prednisolona ≥ 7,5 mg/dia (ou equivalente*). Deve ponderar-se a prescrição de Bifosfonatos a mulheres pré-menopausa e homens com idade < 50 anos se estiverem medicados com prednisolona > 30 mg/dia durante > 1 mês ou se houver antecedentes de fraturas associadas a traumatismos minor.
- Os doentes tratados com bifosfonatos que, apesar disso, tenham novas fraturas patológicas, devem ser referenciados a consulta de **Reumatologia** para eventual otimização do tratamento farmacológico.

- **Diabetes mellitus**

- Deve **evitar**-se esquemas de corticoterapia em **dias alternados** de forma a prevenir flutuações glicémicas, sobretudo em doentes com mau controlo glicémico.
- Deve vigiar-se a **glicemia em jejum** e a **hemoglobina glicada** a cada **6 meses** durante corticoterapia com dose equivalente a ≥ 7.5 mg/dia de prednisolona.

- Se glicemia em **jejum** > 126mg/dL ou **HbA1c** > 7.0%: deve referenciar-se ao Médico de Família ou a consulta externa de Medicina Interna ou Endocrinologia para otimização do controlo glicémico.
- **Glaucoma / Cataratas**
 - Se existirem **fatores de risco para glaucoma** (história pessoal ou familiar de glaucoma de ângulo aberto; diabetes; miopia grave; doença do tecido conjuntivo, nomeadamente Artrite Reumatóide) ou se for previsível a necessidade de corticoterapia **prolongada** (> 3 meses) em **dose alta** ($\geq 7,5$ mg/dia de prednisolona ou equivalente*), deve ser feita uma referenciação precoce para avaliação por Oftalmologia e idealmente deve existir um seguimento pelo menos anual.
 - Os doentes sob corticoterapia com **doses baixas/moderadas** (< 7,5 mg/dia de prednisolona ou equivalente*) durante pelo menos 6-12 meses devem ter avaliação anual por Oftalmologia.
- **Úlcera péptica**
 - Os doentes com **risco elevado de úlceras pépticas** (utilização frequente de AINEs; antecedentes de úlceras pépticas ou de hemorragia digestiva; comorbilidades graves [ex.: neoplasia avançada]) deverão iniciar um inibidor da bomba de protões concomitantemente com o início da corticoterapia.
 - Nos doentes **sem fatores de risco** não existe evidência de uma associação significativa entre a corticoterapia e a ocorrência de úlceras pépticas. Apesar disso, poderá ponderar-se iniciar um inibidor da bomba de protões concomitantemente com o início da corticoterapia, particularmente se surgirem sintomas suspeitos de esofagite, gastrite ou úlcera péptica.
- **Infeções**
 - Profilaxia de pneumonia por **Pneumocystis jirovecii**:
 - Deve ser instituída durante o tratamento com prednisolona numa dose ≥ 20 mg/dia (ou equivalente*) em doentes com idade ≥ 65

anos e com doença pulmonar coexistente, ou se estiver adicionalmente sob tratamento com ciclofosfamida ou rituximab.

- Deve ser ponderada durante um tratamento com duração ≥ 1 mês de prednisolona numa dose ≥ 20 mg/dia (ou equivalente*), sobretudo se existir uma causa adicional de imunossupressão (ex.: neoplasia hematológica, outros fármacos imunossupressores concomitantes).
- Esquema recomendado: cotrimoxazol 800/160 mg, 3 vezes por semana.
- Esquema alternativo: atovaquona 150 mg/mL, 10 mL (1500 mg) 1 vez por dia.

➤ **Vacinação e rastreio de infecções crónicas:** ver ponto 4 do tópico 5.3.

* “Equivalente”: dose de prednisolona equivalente à dose diária mas distribuída em dias alternados, ou dose equivalente de outro corticosteróide.

[Votos do painel (0 a 9 pontos): mediana 9, unânime]

5.3. Imunossupressores Não Esteróides tradicionais

5.3.1. Indicações para iniciar um Imunossupressor Não Esteróide na MG

As recomendações relativas a este ponto são essencialmente sobreponíveis às que constam das Recomendações Internacionais de Consenso de 2016 [11].

RECOMENDAÇÕES

- Utilizar um Imunossupressor Não Esteróide tradicional **isoladamente**:
 - Se a corticoterapia crónica for recusada pelo doente ou se estiver contraindicada com base no seu perfil de comorbilidades.

- Utilizar um Imunossupressor Não Esteróide tradicional **desde o início, em combinação** com o corticosteróide:
 - Se existir um risco elevado de efeitos adversos relacionados com a corticoterapia crónica, com base no perfil de comorbilidades do doente (ex.: Diabetes mellitus, Osteoporose, Glaucoma).
 - Se ao neurologista assistente parecer improvável que as manifestações clínicas do doente permaneçam adequadamente controladas com prednisolona em monoterapia e numa dose considerada segura.

- **Adicionar posteriormente** um Imunossupressor Não Esteróide tradicional, em doentes sob corticoterapia:
 - Se surgirem efeitos adversos da corticoterapia, encarados como significativos pelo doente e/ou pelo médico assistente.
 - Se a resposta clínica tiver sido insuficiente após um período de corticoterapia com duração e doses adequadas (dose até 1 mg/kg/dia durante pelo menos 6 a 8 semanas).
 - Se a **corticoterapia não puder ser reduzida** para uma dose segura ($\leq 7,5$ mg/dia ou equivalente) devido a recidiva dos sintomas.

[Votos do painel (0 a 9 pontos): mediana 9, intervalo 8–9]

5.3.2. Escolha do fármaco a utilizar

A evidência de eficácia da azatioprina, da ciclosporina e da ciclofosfamida na MG provém de ensaios clínicos controlados, aleatorizados e com dupla ocultação, embora com amostras de dimensão reduzida [93–96]. A utilização do micofenolato de mofetil é apoiada por séries numerosas de casos e por estudos *open label* [97–100] que demonstraram um benefício claro, embora esta impressão não tenha sido confirmada por ensaios clínicos controlados, aleatorizados e com ocultação [101–103].

Um estudo de coorte prospectivo publicado em 2024 (PROMISE-MG) [104] comparou a eficácia e a segurança do micofenolato de mofetil e da azatioprina numa amostra de 78 doentes com diagnóstico recente, emparelhados para todas as características demográficas e clínicas e para a utilização e dose de corticoterapia, e *naïve* para o uso de imunossupressores não esteróides, IgIV e plasmaferese. Neste estudo, verificou-se que a frequência e amplitude da melhoria em indicadores centrados no doente (ex.: MG-ADL e MG-QoL15r) e em medidas relatadas pelo médico (ex.: MGC) foram superiores no grupo tratado com micofenolato, embora sem diferenças estatisticamente significativas. De qualquer forma, pelo menos 70% dos doentes obtiveram melhoria clinicamente significativa em todos os indicadores de *outcome* utilizados, o que reforça a impressão de que ambos são tratamentos úteis na MG, nomeadamente numa fase precoce da doença. Este estudo também revelou que o tempo necessário até que pelo menos 75% dos doentes melhorem sob micofenolato é 13 a 18 meses; este período é bastante superior portanto ao tempo de seguimento (3 e 9 meses) adotado nos ensaios clínicos realizados com este fármaco e este dado poderá ajudar a explicar o facto de não se terem obtido resultados significativos [101, 102].

O efeito do metotrexato na MG foi avaliado num ensaio clínico controlado, aleatorizado e com dupla ocultação, que avaliou vários indicadores após 12 meses de tratamento e não identificou um significativo efeito poupadour de corticosteróides; os indicadores de melhoria clínica revelaram uma tendência favorável ao metotrexato (20 mg/semana) mas que apenas foi estatisticamente significativa na análise *post hoc* [105]. Dois outros estudos, aleatorizados mas com qualidade metodológica inferior, que utilizaram doses mais baixas mas com um período de seguimento mais longo (10 e 17.5 mg/semana durante 18 e 24 meses, respetivamente), revelaram um significativo efeito poupadour de corticosteróides e uma eficácia equivalente à da azatioprina [106, 107].

Relativamente aos efeitos adversos, a azatioprina, o micofenolato e o metotrexato são geralmente considerados fármacos bem tolerados e seguros. Elevação das transaminases e alterações do hemograma podem ocorrer com estes três fármacos mas são provavelmente mais frequentes com a azatioprina, de acordo com a experiência do nosso grupo de trabalho e com as informações que constam no “Resumo das Características do Medicamento”. Interações medicamentosas são pouco frequentes e geralmente pouco significativas. Na comparação entre azatioprina e micofenolato, o estudo PROMISE-MG verificou que os efeitos adversos ocorreram mais frequentemente no grupo tratado com azatioprina (32% vs. 19%), e a gravidade foi também superior (91% dos doentes que tiveram efeitos adversos com a azatioprina

descontinuaram o fármaco vs. 44% no grupo do micofenolato; 55% dos casos de efeitos adversos com azatioprina foram classificados como graves vs. 34% com micofenolato). Os seguintes efeitos adversos ocorreram exclusivamente em doentes tratados com azatioprina: hepatotoxicidade (15%), reação de hipersensibilidade tardia tipo síndrome gripal (9%), linfopenia (3%) e pancreatite (3%). Pelo contrário, 15% dos doentes tratados com micofenolato tiveram sintomas gastrointestinais (vs. nenhum no grupo da azatioprina) [104].

No ensaio clínico do metotrexato com dupla ocultação, os únicos efeitos adversos que foram mais frequentes no grupo tratado com metotrexato foram sintomas gastrointestinais e infecções, embora nenhum tenha sido considerado grave [105]. No estudo que comparou metotrexato e azatioprina, não existiram diferenças significativas relativamente à tolerabilidade [107].

A ciclosporina e o tacrolimus têm um perfil de tolerabilidade e de segurança mais desfavorável, dentro do qual se destacam: nefropatia (*ciclosporina >> tacrolimus*), efeitos adversos neurológicos (*tacrolimus >> ciclosporina*), hipertensão arterial, hiperlipidemia, hiperglicemias/Diabetes (*tacrolimus >> ciclosporina*), efeitos adversos estéticos (*ciclosporina >> tacrolimus*) [86, Resumo das Características dos Medicamentos (Infarmed)].

A ciclofosfamida, embora seja mais segura em pulsos intravenosos com doses baixas do que em tomas orais diárias, tem riscos potencialmente muito graves, tais como: cistite hemorrágica, fibrose vesical e neoplasia da bexiga (possíveis, mesmo com tratamentos curtos); leucemia aguda; nefrotoxicidade (necrose tubular aguda); miocardite e cardiomiopatia; amenorreia e azoospermia/oligospermia. Além da potencial gravidade dos efeitos adversos, estes são frequentes e podem motivar a descontinuação do tratamento em cerca de 33% dos doentes [109].

Adicionalmente, a ciclosporina e, em menor grau, o tacrolimus e a ciclofosfamida têm interações medicamentosas numerosas e que envolvem fármacos de uso comum (ex.: anticoncepcionais orais, anticonvulsivantes, alguns anti-hipertensores).

O tempo necessário para se observar um efeito terapêutico é também um fator muito importante na escolha dos imunossupressores não esteróides. A latência expectável até ao início do efeito terapêutico para os vários imunossupressores não esteróides é a seguinte:

- Azatioprina – pode começar a observar-se a partir dos 6 meses mas habitualmente apenas se torna evidente entre os 10-12 e os 15 meses [86, 93, 107]
- Micofenolato mofetil – frequentemente torna-se evidente a partir dos 6 meses [86, 100]
- Metotrexato –frequentemente o efeito inicia-se entre os 3 e os 6 meses [86]
- Ciclosporina – pode começar a observar-se a partir das 2 semanas e habitualmente é máximo entre os 3 e os 4 meses [86, 94]

- Tacrolimus – pode começar a observar-se entre os 1-2 meses e habitualmente é máximo antes dos 6 meses [86, 108]

Na decisão entre os vários fármacos imunossupressores não esteróides, as Recomendações Internacionais de Consenso indicam a azatioprina como uma opção de 1^a linha, referem que o uso de ciclosporina é limitado pelos seus efeitos adversos e que o micofenolato e o tacrolimus são amplamente usados, apesar da ausência de evidência de ensaios clínicos controlados, aleatorizados e com ocultação [11]. Relativamente ao metotrexato, a versão atualizada destas Recomendações [12] propõe que seja considerado o seu uso como poupadão de corticosteróides se as opções alternativas com evidência de ensaios clínicos controlados e aleatorizados não tiverem sido eficazes ou bem toleradas. Quanto à ciclofosfamida, é recomendado que fique reservada para casos refratários.

As recomendações nacionais de países europeus defendem a utilização de azatioprina como imunossupressor não esteróide de 1^a linha e, como alternativas, micofenolato, ciclosporina, tacrolimus ou metotrexato [6–8].

RECOMENDAÇÕES

- Os imunossupressores não esteróides (INE) tradicionais no tratamento da MG devem ser vistos como uma terapêutica adjuvante destinada essencialmente à manutenção do efeito de terapêuticas de elevada eficácia cujo uso prolongado deva ser limitado por questões de segurança (corticosteróides) ou logísticas (novos imunossupressores, IgIV e plasmaferese).¹
- Não existe benefício previsível na utilização sequencial de mais do que 2 INE tradicionais, se a descontinuação de cada um deles tiver sido motivada por ineficácia.²
- A azatioprina e o micofenolato mofetil podem ser considerados como primeiras opções de INE tradicional, quer na MG Ocular quer na MG Generalizada. O metotrexato é a opção alternativa.³
- A escolha do fármaco deve basear-se no perfil de comorbilidades, nas possíveis interações medicamentosas e, sobretudo, na rapidez de efeito necessária em cada caso individual.³
- No cenário terapêutico atual, a ciclofosfamida, a ciclosporina e o tacrolimus não devem ser utilizados no tratamento da MG.³

[Votos do painel (0 a 9 pontos): mediana 9, intervalo 7–9]

Notas explicativas:

1. Os imunossupressores não esteróides (INE) tradicionais têm uma evidência de eficácia escassa e de baixa qualidade no tratamento da MG. Além disso, vários destes fármacos têm uma longa latência até ao início do efeito terapêutico, o que limita a sua utilidade. Não é portanto expectável que possam proporcionar uma melhoria adicional, ampla e rápida, em doentes que se mantêm muito sintomáticos após corticoterapia em alta dose e outras terapêuticas de elevada eficácia e de ação rápida (IgIV e plasmaferese).
2. Perante a falência de 2 imunossupressores tradicionais é muito improvável que uma 3^a ou uma 4^a opção sejam úteis. Esta noção está refletida na definição de MG Refratária estabelecida nas Recomendações Internacionais de Consenso publicadas em 2016 [11].
3. Embora a azatioprina, o micofenolato mofetil, o metotrexato, a ciclosporina, o tacrolimus e a ciclofosfamida sejam todos tradicionalmente enumerados como opções no tratamento da MG, este grupo de trabalho considera que:
 - A azatioprina é uma opção segura e habitualmente bem tolerada mas tem um período muito prolongado de latência para o efeito terapêutico, o que limita a sua utilidade;
 - O micofenolato mofetil é também uma opção segura e habitualmente bem tolerada, e tem como principais vantagens em comparação com a azatioprina: 1) um período de latência para o efeito terapêutico significativamente mais curto; 2) uma eficácia possivelmente maior; 3) um perfil de efeitos adversos ainda mais favorável, nomeadamente no que se refere à frequência de elevação das transaminases e de citopenias no hemograma;
 - O metotrexato é uma opção segura e habitualmente bem tolerada, e tem como principal vantagem, em comparação com a azatioprina, um período de latência para o efeito terapêutico significativamente mais curto; em comparação com o micofenolato mofetil, dispõe de evidência mais escassa e tem um perfil de segurança ligeiramente mais desfavorável;
 - A ciclosporina e o tacrolimus têm efeitos adversos muito frequentes, que podem limitar a adesão terapêutica, e apresentam numerosas interações medicamentosas que podem diminuir a sua eficácia ou potenciar a sua toxicidade;
 - A ciclofosfamida tem efeitos adversos muito frequentes e potencialmente muito graves.

5.3.3. Titulação e dose de manutenção de cada fármaco

As recomendações que se encontram enumeradas neste ponto baseiam-se sobretudo em revisões não sistemáticas e opiniões de peritos sobre a utilização dos imunossupressores não esteróides tradicionais no tratamento da MG [85, 86, 88].

RECOMENDAÇÕES

	Dose inicial	Titulação	Dose de manutenção	Tempo até início do efeito
azatioprina	50 mg, 1 toma/dia	Aumentar 50 mg a cada 1 a 2 semanas	2.5 (2 a 3) mg/kg/dia	≥ 10–12 meses
micofenolato mofetil	500 mg, 2 tomas/dia	Após 1 a 2 semanas aumentar para 1000 mg 2 tomas/dia, ou 500 mg 4 tomas/dia	2000 a 3000 mg/dia	≥ 6 meses
metotrexato	10 mg/semana divididos em 1 ou 2 tomas no mesmo dia	Aumentar 2.5 mg a cada 1 a 2 semanas	15 a 20 mg/semana	≥ 3–6 meses

[Votos do painel (0 a 9 pontos): mediana 9, unânime]

5.3.4. Vigilâncias e profilaxias gerais e específicas

As recomendações que se encontram enumeradas neste ponto baseiam-se sobretudo em Normas da Direção Geral da Saúde, em revisões não sistemáticas e em consensos/opiniões de peritos [90, 110, 111].

RECOMENDAÇÕES

- **Vacinas**

[Independentemente dos imunossupressores utilizados]

➤ CONSIDERAÇÕES GERAIS:

- Sempre que possível, a vacinação deve ser realizada em períodos de remissão da doença e com menor imunossupressão.
- Em caso de doença grave, a prioridade deve ser o início da terapêutica imunossupressora e não a vacinação.

➤ Assegurar o cumprimento do PROGRAMA NACIONAL DE VACINAÇÃO:

- Vacinas vivas (ex.: VASPR) só podem ser administradas até 4 semanas antes de iniciar terapêutica imunossupressora. A BCG está contraindicada neste contexto.
 - Vacinas inativadas devem idealmente ser administradas até 2 semanas antes de iniciar terapêutica imunossupressora.
- Recomendar **vacinação anual contra a GRIPE**.
- Recomendar **vacinação contra a doença PNEUMOCÓCICA invasiva e não invasiva** com vacina polissacárida conjugada de 20 serotipos em dose única.
- Recomendar **vacinação contra o vírus VARICELLA zoster**, utilizando a vacina recombinante (não viva) em 2 doses com pelo menos 2 meses de intervalo, indicada nas seguintes situações:
- Se nunca tiver tido contacto prévio com VZV;
 - Se tiver > 50 anos de idade e tiver tido previamente contacto com VZV.
- Recomendar **vacinação contra HEPATITE B** se nunca tiver sido vacinado ou se o título de anticorpos anti-HBs for < 10 UI/L.
- Esquema normal: 0, 1 e 6 meses
 - Esquema acelerado: 0, 1 e 2 meses + 12 meses (reforço)
 - Esquema super-acelerado: 0, 1 e 3 semanas + 12 meses (reforço)
- (1-2 meses após a 3^a dose repetir doseamento do anticorpo anti-HBs: se continuar < 10 mIU/mL, pode repetir-se o mesmo esquema mas utilizando o dobro da dose [40 µg])*
- **Rastreios e profilaxias de infecções crónicas**
 - Os seguintes rastreios são recomendados para **TODOS** os doentes sob tratamento crónico com imunossupressores não esteróides:
 - Hepatite B – rastreio de infecção ativa (antígeno HBs), de infecção crónica (anticorpo anti-HBc) e de imunização (anticorpo anti-HBs).
 - Tuberculose latente – teste serológico para quantificação do interferão gama (IGRA).

- Se o rastreio for positivo para infecção ativa ou crónica pelo vírus da **Hepatite B**, deve ser feita a referenciação do doente para uma consulta de Hepatologia ou Infecciologia.
 - Se o rastreio for positivo para **Tuberculose**, deve ser feita a referenciação do doente para um Centro de Diagnóstico Pneumológico ou para consulta de Infecciologia.
- **Outras medidas para prevenção de complicações**
 - **Neoplasias:**
 - O aumento do risco oncológico verifica-se no tratamento crónico com qualquer imunossupressor não esteróide e parece correlacionar-se com a dose utilizada e com a duração do tratamento (sobretudo duração > 5 anos).
 - Devem cumprir-se os programas de rastreio oncológico estabelecidos pela Direção Geral da Saúde.
 - Deve reforçar-se a importância de vigiar as características dos nevos cutâneos e de evitar uma exposição solar de risco.
 - Se for iniciado tratamento com metotrexato, deve ser administrado **ácido fólico** 5 mg numa toma única semanal que deverá ocorrer com pelo menos 24 horas de intervalo em relação ao metotrexato. Quando os efeitos adversos, particularmente os gastrointestinais, persistem apesar desta medida, pode ser útil aumentar o número de tomas de ácido fólico até 5-6 dias por semana (exceto no dia da toma de metotrexato).
 - Quando se planeia o tratamento com azatioprina pode ser útil dosear a enzima **Tio-Purina Metiltransferase (TPMT)**: se estiver ausente, o fármaco deve ser evitado; se a atividade estiver diminuída, é prudente ajustar a dose de forma a evitar toxicidade e, se a dose ajustada for muito baixa, poderá ser preferível utilizar alternativamente outro imunossupressor não esteróide.
 - **Vigilâncias analíticas periódicas**

- **Azatioprina, micofenolato mofetil e metotrexato:** hemograma e transaminases no fim do 1º mês de tratamento e, depois, aproximadamente a cada 3 meses.
- Deve ponderar-se a descontinuação se a contagem de leucócitos ou de linfócitos descer para $<3000/\mu\text{L}$ ou $<500/\mu\text{L}$, respetivamente, ou se as transaminases aumentarem para ≥ 3 vezes o limite superior do normal.
 - Não se recomenda a reintrodução da azatioprina após descontinuação por reação idiossincrática (síndrome febril com exantema), citopenias ou elevação acentuada das transaminases porque o risco de recorrência é elevado.

[Votos do painel (0 a 9 pontos): mediana 9, unânime]

5.4. Antagonistas do recetor Fc neonatal (aFcRn) e Inibidores do fator C5 da cascata do complemento (iC5)

Os antagonistas do recetor Fc neonatal (aFcRn) têm como principal mecanismo de ação o bloqueio da ligação da fração Fc dos anticorpos séricos do tipo IgG ao seu recetor nas células endoteliais. Em situações fisiológicas, esta ligação permite prolongar a semi-vida dos anticorpos porque impede a sua degradação intracelular pelos lisossomas e culmina com a sua libertação de novo na circulação [112, 113]. O bloqueio desta ligação promove então a degradação não seletiva de auto-anticorpos, com previsíveis benefícios em doenças mediadas por auto-anticorpos, como é o caso da MG. À data da elaboração destas recomendações, encontram-se aprovados, pela Agência Europeia do Medicamento, dois fármacos aFcRn para utilização como terapêutica adjuvante na MG: o efgartigimod (via intravenosa ou subcutânea), aprovado para a MG generalizada com anticorpos anti-AChR, e o rozanolixizumab (via subcutânea), aprovado para a MG generalizada com anticorpos anti-AChR ou anti-MuSK.

A eficácia do efgartigimod foi claramente demonstrada no ensaio clínico ADAPT, um estudo de fase 3, controlado por placebo, que incluiu 84 doentes no braço de tratamento ativo, com formas generalizadas de MG, com ou sem tratamentos imunossupressores concomitantes, com uma duração média de doença de 10 anos e uma pontuação média de 9.2 na escala MG-ADL. O *endpoint* primário era uma redução ≥ 2 pontos na escala MG-ADL após o 1º ciclo e este objetivo foi alcançado por 68% dos doentes tratados, em contraste com apenas 30% no grupo placebo ($p=<0,0001$). Praticamente todos os restantes *endpoints* foram alcançados. A frequência de efeitos adversos graves ou que motivaram descontinuação do tratamento foi idêntica em ambos os grupos. Infecção urinária ou das vias aéreas superiores foi o único efeito adverso que ocorreu mais frequentemente no grupo tratado [114]. Estes resultados foram confirmados no estudo de extensão *open-label* ADAPT+ [115]. Adicionalmente, vários estudos observacionais que relataram a utilização deste fármaco em contexto de vida real confirmaram as principais conclusões e ofereceram ainda evidência de um efeito poupadour de corticosteróides, de eficácia e segurança em contextos ou subgrupos que não foram incluídos no ensaio ADAPT (ex.: tratamento da crise miasténica manifesta ou iminente, monoterapia, doentes com neoplasias ativas, com timomas malignos ou com MG associada ao tratamento com inibidores do checkpoint imunológico) [116–125]. O ensaio clínico de fase 3 ADAPT-SC+ comprovou a equivalência terapêutica da formulação subcutânea [126].

O rozanolixizumab foi estudado no ensaio clínico de fase 3 MycarinG que incluiu doentes com MG com anticorpos anti-AChR ou anti-MuSK, distribuídos por dois braços terapêuticos com duas doses distintas e um braço correspondente ao grupo placebo. Cada um dos três braços do estudo incluiu 66 ou 67 doentes, os critérios de inclusão e exclusão eram semelhantes ao do estudo ADAPT; a gravidade média e, sobretudo, a duração média da doença eram inferiores. Tal como no estudo ADAPT, a superioridade do fármaco sobre o placebo foi significativa e ampla em praticamente todos os *endpoints* [127]. A eficácia e a segurança a longo prazo foram demonstradas num estudo de extensão *open-label* [128].

Os inibidores da proteína terminal do complemento C5 (iC5) foram adaptados recentemente ao tratamento da MG tendo como racional o papel bem demonstrado da cascata do complemento na fisiopatologia da MG com anticorpos anti-AChR e apoiado pela evidência pré-clínica de que o bloqueio de C5 altera a gravidade da doença [129–131]. Um dos principais riscos associados ao tratamento com iC5 é o aumento do risco de infecções por bactérias capsuladas, particularmente pela *Neisseria meningitidis*. Actualmente encontram-se aprovados pela Agência Europeia do Medicamento o eculizumab (via intravenosa), o ravulizumab (via intravenosa) e o zilucoplan (via subcutânea). Ao contrário do ravulizumab e do zilucoplan, que foram aprovados como tratamentos adjuvantes da MG Generalizada com anticorpos anti-AChR, sem especificações adicionais, o eculizumab recebeu aprovação exclusivamente para casos que cumpram a definição de MG Refratária.

O eculizumab foi o primeiro iC5 aprovado para o tratamento da MG. No ensaio clínico de fase 3, “REGAIN”, controlado contra placebo, foram incluídos 62 ou 63 doentes em cada um dos dois grupos, todos cumprindo a definição de MG Refratária. Neste estudo observou-se uma melhoria estatisticamente significativa em todas as escalas utilizadas para a avaliação da resposta à terapêutica e a ocorrência de efeitos adversos não foi mais frequente do que no grupo placebo [132]. Estas conclusões foram reforçadas pelo estudo de extensão *open-label* [133]. Uma análise *post hoc* do estudo de extensão revelou um efeito poupadão de corticosteróides e de outros imunossupressores [134]. Adicionalmente, a eficácia do eculizumab como tratamento de resgate na Crise Miasténica foi sugerida por relatos de caso e séries de casos [135, 136]. Uma vez que, de acordo com o ensaio REGAIN e o seu estudo OLE, a maioria do benefício clínico ocorreu nos primeiros 3 meses do tratamento, parece razoável descontinuar o fármaco ao fim deste período se não tiver ocorrido melhoria significativa. Pelo contrário, nos doentes que melhoraram com o eculizumab, a suspensão abrupta do tratamento pode levar a um rápido reaggravamento. Alguns peritos sugerem que, após 6 meses de tratamento bem sucedido e depois de se confirmar a estabilização do efeito, pode ponderar-se iniciar o desmame e nomeadamente aumentar o intervalo entre administrações [137].

O ravulizumab foi desenvolvido com o intuito de possibilitar um efeito terapêutico mais prolongado do que o do eculizumab e, dessa forma, permitir administrações menos frequentes (a cada 8 semanas, por oposição aos tratamentos quinzenais necessários durante a fase de manutenção com eculizumab). O zilucoplan é um fármaco subcutâneo que requer administração diária. A eficácia e segurança destes dois fármacos foram confirmados nos ensaios clínicos de fase 3 “CHAMPION MG” e “RAISE”, respetivamente, ambos controlados contra placebo e utilizando critérios de inclusão e exclusão e medidas de *endpoint* semelhantes aos aplicados nos ensaios clínicos ADAPT e MycarinG [138, 139]. Os estudos de extensão *open-label* reforçaram as conclusões dos ensaios clínicos de fase 3 [140, 141].

Foram publicadas recentemente três meta-análises que produziram resultados bastante distintos e estas diferenças poderão estar fundamentalmente relacionadas com os ensaios clínicos que foram incluídos e com o *outcome* primário escolhido pela meta-análise [142–144]. Estas três meta-análises

partilham algumas lacunas que limitam a relevância e a fiabilidade das suas conclusões: 1) nenhuma definiu claramente a população-alvo e todas incluíram os resultados da amostra total, mesmo considerando que os ensaios dos iC5 incluíram apenas casos com anticorpos anti-AChR, enquanto os dos aFcRn incluíram também doentes com anticorpos anti-MuSK e eventualmente seronegativos; 2) não foi analisado o impacto de algumas características basais das amostras, diferentes entre os vários estudos e potencialmente modificadoras do efeito terapêutico; 3) a duração do período de tratamento e do período total de observação também diferiu consideravelmente entre os vários estudos e este aspeto também não parece ter sido devidamente controlado. A meta-análise de Saccà et al., que incluiu os ensaios de fase 3 dos cinco novos imunossupressores já aprovados pela Agência Europeia do Medicamento e não considerou ensaios de fase 2, comprovou que o efeito de todos os iC5 e aFcRn analisados quanto à redução da MG-ADL, da QMG e do MGComposite (MGC) foi significativamente superior ao do placebo. Quando comparados entre si, constatou que o efeito na MG-ADL foi idêntico mas que a redução na QMG e na escala de qualidade de vida (MGQoL-15) foi significativamente maior nos doentes tratados com aFcRn. De acordo com esta meta-análise, o fármaco com maior probabilidade de ser o melhor tratamento, com base na MG-ADL e na QMG, é o efgartigimod, seguido pelo rozanolixizumab 10 mg [142].

Outro estudo procedeu a uma comparação indireta entre o efgartigimod e o ravulizumab através da análise dos ensaios de fase 3 destes fármacos, começando por ajustar as características da amostra do ADAPT de forma que tivesse características basais idênticas às da amostra do CHAMPION. Às 4 semanas de tratamento, o efgartigimod teve uma melhoria significativamente maior na MG-ADL, na QMG e na MG-QoL15r quando comparado com o ravulizumab. Ao longo das 26 semanas de duração, esta diferença foi significativa apenas para a escala MG-QoL. Na altura da máxima resposta, a proporção de doentes que tiveram uma redução ≥ 4 ou 5 pontos na MG-ADL com o efgartigimod foi significativamente maior do que com o ravulizumab. Na altura da máxima resposta, o número necessário para tratar (NNT) do efgartigimod foi inferior ao do ravulizumab. Portanto, este estudo sugere que o efgartigimod poderá ser mais eficaz e ter um efeito mais rápido do que o ravulizumab [145].

5.4.1. Indicações para utilização na MG

As recomendações referentes a este ponto refletem a interpretação que o grupo de trabalho fez da evidência disponível relativamente a estes novos fármacos e da evidência e experiência acumulada com a utilização das restantes opções terapêuticas. Foram considerados os seguintes pressupostos:

- Os iC5 e os aFcRn são inquestionavelmente os fármacos cuja utilização no tratamento da MG Generalizada se baseia em evidência científica de qualidade mais elevada. Estes fármacos têm várias características que os colocam como opções claramente superiores para o tratamento da MG, quando comparados com as alternativas tradicionais: 1) um mecanismo de ação seletivo, que se traduz num bom perfil de segurança, superior ao dos corticosteróides e de

todos os imunossupressores não esteróides (INE) tradicionais; 2) uma eficácia muito elevada que foi demonstrada em ensaios clínicos robustos e que conduziu à sua aprovação formal pela Agência Europeia do Medicamento para o tratamento da MG, tornando-os nos únicos fármacos com indicação formal para o tratamento da MG além dos corticosteróides; 3) uma rapidez de ação muito superior à dos INE tradicionais, superior também à do rituximab, e apenas comparável com a das IgIV e da plasmaferese, mas com claras vantagens logísticas e de segurança. Considerando estes fatores, admite-se que estes fármacos tenham o potencial para serem utilizados como 1^a linha na maioria dos cenários clínicos na MG Generalizada, inclusivamente substituindo os corticosteróides devido ao seu perfil de segurança muito desfavorável. No entanto, atualmente o custo previsivelmente muito elevado destes novos imunossupressores poderá limitar a sua utilização em larga escala.

- A utilização prévia de rituximab não deve ser considerado como um requisito universal para a aprovação da utilização dos iC5 e dos aFcRn na MG com anticorpos anti-AChR pelos seguintes motivos: 1) a evidência de eficácia do rituximab neste subgrupo é de qualidade muito inferior e a magnitude do efeito terapêutico parece ser também consideravelmente menor; 2) a melhor evidência de eficácia que existe publicada relativamente ao rituximab é de um ensaio clínico que recrutou uma amostra de dimensão reduzida, composta por doentes com diagnóstico recente e com uma gravidade ligeira a moderada, distinguindo-se portanto desfavoravelmente da evidência disponível para os novos imunossupressores; 3) o tempo necessário até ao início do efeito clínico do rituximab é superior ao dos iC5 e dos aFcRn.
- O tratamento crónico de manutenção com IgIV em ciclos regulares não deve ser considerado uma alternativa preferencial aos novos imunossupressores tendo em conta os seguintes fatores: 1) a evidência que suporta esta opção é escassa e de muito baixa qualidade; 2) a escassez recorrente de produtos hemoderivados deve motivar uma prescrição criteriosa de IgIV; 3) apesar do perfil de segurança habitualmente favorável, os efeitos adversos e os riscos de complicações associados ao tratamento com IgIV são superiores aos identificados nos estudos já realizados com os novos imunossupressores; 4) não é claro que o custo seja significativamente menor, tendo em conta que, pelo menos no caso dos aFcRn, alguns doentes conseguem manter-se controlados durante intervalos de tempo comparativamente mais prolongados entre ciclos.
- A utilização prévia de imunossupressores não esteróides (INE) tradicionais também não deverá ser considerado como um requisito universal para a aprovação da utilização destes fármacos na MG porque o papel dos INE tradicionais no tratamento da MG é essencialmente o de poupadões de corticosteróides. A evidência de eficácia é muito limitada e globalmente de baixa qualidade. Na prática clínica e em estudos observacionais verifica-se que não é expectável que os INE conduzam a uma melhoria clínica significativa se a resposta aos corticosteróides tiver sido inexistente ou reduzida. Adicionalmente, o intervalo de tempo

necessário para o início do efeito clínico torna inviável que se dependa do contributo destes fármacos para a melhoria rápida e sustentada em casos muito sintomáticos.

RECOMENDAÇÕES

- Os Inibidores do fator C5 do Complemento (iC5) e os Antagonistas do recetor Fc neonatal (aFcRn) devem ser reservados para situações clínicas em que a elevada eficácia e a rapidez de ação sejam fatores determinantes para o tratamento. Recomenda-se o uso destes fármacos, *idealmente como tratamento transitório*, numa das seguintes indicações:
 - Na MG Generalizada **Ligeira** (classe IIa ou b MGFA) ou **Moderada não bulbar** (classe IIIa) se não se observar melhoria clínica significativa* após pelo menos 2 ciclos de rituximab, independentemente das terapêuticas utilizadas previamente;
 - Na MG Generalizada **Moderada bulbar** (classe IIIb MGFA) ou **Grave** (classe IV) se não se observar melhoria clínica significativa* sob prednisolona em dose e duração adequadas;
 - Na MG Generalizada **Moderada bulbar** (classe IIIb MGFA) ou **Grave** (classe IV) se não se observar melhoria clínica significativa* após 1 ciclo de rituximab, em caso de recusa ou incumprimento de prednisolona;
 - Na MG Generalizada **Moderada bulbar** (classe IIIb MGFA) ou **Grave** (classe IV) se ocorrer reaggravamento clínico com a redução da dose de prednisolona para $\leq 7,5$ mg/dia e após tentativa terapêutica adequada com pelo menos 2 imunossupressores não esteróides tradicionais (Micofenolato mofetil, metotrexato e/ou azatioprina);
 - Na **Crise Miasténica** (classe V MGFA) se não for possível o desmame ventilatório e a remoção de sonda nasogástrica (ou encerramento de gastrostomia percutânea) após: 1 ciclo inicial de um dos tratamentos de ação rápida tradicionais (Imunoglobulinas I.V. ou plasmaferese) + 1 ciclo adicional do outro tratamento de ação rápida tradicional não utilizado inicialmente (Plasmaferese ou imunoglobulinas I.V.) [realizado 1 a 2 semanas após a conclusão do tratamento inicial] + prednisolona oral em dose 1 mg/kg/dia

durante pelo menos 4 semanas e paralelamente às tentativas com IgIV e/ou plasmaferese.

* *Melhoria clínica significativa: redução de ≥ 2 pontos na escala MG-ADL ou ≥ 3 pontos nas escalas MG Composite e QMG.*

[Votos do painel (0 a 9 pontos): mediana 9, intervalo 6–9]

5.4.2. Escolha do fármaco específico

À semelhança do ponto anterior, com base na evidência disponível relativamente a estes novos fármacos e na evidência e experiência acumulada com a utilização das restantes opções terapêuticas, foram considerados os seguintes pressupostos:

- Os iC5 são utilizados exclusivamente na MG com anticorpos anti-AChR porque este é o único serogrupo de MG cuja fisiopatologia conta com uma participação decisiva da cascata do complemento.
- Na comparação entre iC5 e aFcRn, os aFcRn parecem apresentar pelo menos duas vantagens: 1) não acarretam o risco de infecções meningocócicas graves nem implicam portanto a necessidade de medidas de mitigação deste risco (nomeadamente a vacinação prévia e a antibioterapia profilática); 2) os esquemas posológicos já testados baseiam-se em ciclos e, portanto, é possível fazer-se a frequência do tratamento depender da ocorrência e duração da resposta clínica. Relativamente à eficácia, a evidência comparativa disponível oferece conclusões contraditórias, pelo que não é possível atualmente estabelecer uma superioridade inequívoca de um destes grupos sobre o outro ou de um fármaco específico sobre os restantes.

RECOMENDAÇÕES

- Os iC5 apenas podem ser utilizados na MG Generalizada com anticorpos anti-AChR. Pelo contrário, os aFcRn podem ser usados quer na MG com anticorpos anti-AChR quer nos restantes serogrupos – MG com anticorpos anti-MuSK e MG seronegativa –, embora apenas o rozanolixizumab se encontre aprovado para estas indicações adicionais.

- Na MG com anticorpos anti-AChR, com base na evidência disponível os aFcRn e os iC5 devem ser considerados igualmente eficazes. O perfil de segurança e os esquemas posológicos podem auxiliar a escolha entre estes dois grupos farmacológicos.
- Dentro do grupo dos aFcRn, a escolha entre o efgartigimod (intravenoso ou subcutâneo) e o rozanolixizumab (subcutâneo) deverá ser individualizada e basear-se em critérios como a preferência do doente quanto à via e à frequência de administrações, e o perfil de adesão terapêutica do doente.
- Dentro do grupo dos iC5, devido à sua vantagem posológica, o ravulizumab deve ser utilizado preferencialmente, em detrimento do eculizumab. O zilucoplan pode ser uma alternativa adequada em casos selecionados, dependendo da preferência do doente e do seu perfil de adesão terapêutica.

[Votos do painel (0 a 9 pontos): mediana 9, intervalo 8–9]

5.4.3. Esquemas posológicos

As recomendações relativas a este ponto baseiam-se nos esquemas posológicos utilizados nos ensaios clínicos de fase 3 e/ou indicados no Resumo das Características do Medicamento, de acordo com a aprovação pela Agência Europeia do Medicamento.

RECOMENDAÇÕES

- **eculizumab (intravenoso):** indução com 900 mg semanal durante 4 semanas; manutenção inicia-se com 1200 mg na 5^a semana e, depois, 1200 mg 2/2 semanas.
- **ravulizumab (intravenoso):** indução com 2400 mg (40-59 kg), 2700 mg (60-99 kg) ou 3000 mg (\geq 100 kg) em dose única; manutenção com 3000 mg (40-59 kg), 3300 mg (60-99 kg) ou 3600 mg (\geq 100 kg) após 2 semanas e, depois, 8/8 semanas.
- **zilucoplan (subcutâneo):** uma administração diária de uma dose ajustada ao peso (16.6 mg [$<$ 56 kg], 23 mg [\geq 56 e $<$ 77 kg] ou 32.4 mg [\geq 77 kg]).

- **efgartigimod (intravenoso):** cada ciclo é composto por uma administração semanal de 10 mg/kg durante 4 semanas consecutivas.
- **rozanolixizumab (subcutâneo):** cada ciclo é composto por uma administração semanal durante 6 semanas consecutivas de uma dose ajustada ao peso (280 mg [\geq 35 e < 50 kg], 420 mg [\geq 50 e < 70 kg], 560 mg [\geq 70 e < 100 kg] ou 840 mg [\geq 100 kg]).

[Votos do painel (0 a 9 pontos): mediana 9 pontos, unânime]

5.4.4. Duração do tratamento

As recomendações referentes a este ponto refletem a interpretação que o grupo de trabalho fez da evidência disponível relativamente a estes novos fármacos.

RECOMENDAÇÕES

- Os iC5 e os aFcRn devem *idealmente* ser utilizados de forma *transitória*, como terapêutica de ponte até ao previsível início de efeito terapêutico de um INE tradicional em utilização concomitante. No entanto, se tiver ocorrido melhoria clínica significativa* com um iC5 ou um aFcRn, e se este benefício tiver sido perdido com a redução de dose ou suspensão deste fármaco, deve retomar-se o tratamento e ponderar-se o ajuste de dose ou a substituição do imunossupressor tradicional concomitante.
- Para o desmame dos iC5, recomenda-se reduzir gradualmente a dose e a frequência de administrações até à sua descontinuação, quando tiver sido possível alcançar um benefício clínico máximo, de forma sustentada, e o INE tradicional concomitante estiver já previsivelmente no seu período de efeito terapêutico pleno.
- Quanto ao efgartigimod:
 - Se após o 1º ciclo não ocorrer uma melhoria significativa * ou se a pontuação total na escala MG-ADL se mantiver \geq 5 pontos [sendo >50% atribuível a itens não oculares], o 2º ciclo deverá ser realizado 4 semanas após a última infusão.
 - Se ocorrer uma melhoria significativa* após o 1º ciclo e a pontuação total na escala MG-ADL for agora < 5 pontos, deve realizar-se o 2º ciclo apenas se essa

melhoria tiver sido perdida. A repetição do tratamento deverá ocorrer apenas quando se iniciar o reaggravamento e pelo menos 4 semanas após a conclusão do ciclo anterior. Este intervalo deve determinar a periodicidade dos ciclos subsequentes.

- Relativamente ao rozanolixizumab ainda não existem dados que permitam emitir recomendações quanto à periodicidade dos ciclos de tratamento.

* **Melhoria clínica significativa:** redução de ≥ 2 pontos na escala MG-ADL ou ≥ 3 pontos nas escalas MG Composite e QMG.

[Votos do painel (0 a 9 pontos): mediana 9, intervalo 6–9]

5.4.5. Profilaxias

As recomendações referentes a este ponto incluem as medidas que foram adotadas nos ensaios clínicos ou ainda as que se encontram expressas no Resumo das Características do Medicamento, de acordo com a aprovação pela Agência Europeia do Medicamento.

RECOMENDAÇÕES

- O tratamento com **Inibidores de C5** implica um risco elevado de infecção por bactérias capsuladas, sobretudo *Neisseria meningitidis*. Por conseguinte, algumas medidas prévias de profilaxia são obrigatórias:
 - **Vacinação dirigida à *N. meningitidis***
 - Grupo B: 2 doses com 1 mês de intervalo; dose de reforço 1 ano após o esquema inicial e depois a cada 2-3 anos.
 - Grupos ACWY: 2 doses com 2 meses de intervalo; dose de reforço a cada 5 anos.
 - A vacinação deve ser **concluída 2 a 4 semanas antes de iniciar o tratamento com iC5**.

- Profilaxia antibiótica (ex.: Ciprofloxacina 500 mg/dia) durante pelo menos 4 semanas após a conclusão da vacinação é recomendada, sobretudo se for indispensável iniciar o tratamento com iC5 num intervalo de tempo < 2 semanas.
- Vacinação dirigida ao *Haemophilus influenzae*, em dose única, e vacinação anti-pneumocócica são aconselhadas.
- Os Antagonistas do FcRn não requerem rastreios analíticos ou vacinações específicas prévias, e não necessitam de vigilância analítica regular durante o período de tratamento.

[Votos do painel (0 a 9 pontos): mediana 9 pontos, unânime]

5.5. Rituximab

5.5.1. Indicações para utilização na MG

O primeiro ensaio clínico que avaliou o uso do rituximab na MG, controlado por placebo, com aleatorização e com dupla ocultação foi um ensaio de fase 2, publicado em 2021, “BeatMG” [146]. Este ensaio incluiu 25 doentes no braço do tratamento ativo e 27 doentes no braço placebo, e selecionou doentes adultos com MG Generalizada com anticorpos anti-AChR, que se encontrassem sob uma dose estável de prednisona e eventualmente imunossupressores não esteróides. O tratamento consistiu em 2 ciclos separados por 6 meses e cada ciclo incluía uma administração semanal de 375 mg/m² repetida ao longo de 4 semanas consecutivas. Seria considerado que tinha sido alcançado o *endpoint* primário se ocorresse uma redução ≥ 75% na dose média diária de prednisona nas semanas 49-52 em comparação com as 4 semanas anteriores à aleatorização, juntamente com melhoria clínica ou pelo menos ausência de agravamento significativo. O *endpoint* primário foi atingido por 60% dos doentes tratados com rituximab mas também por 56% dos participantes do grupo placebo, o que correspondia à pré-definição de futilidade. Os restantes indicadores de eficácia foram tendencialmente favoráveis ao grupo tratado mas sem significância estatística. A frequência de efeitos adversos relacionados com o tratamento foi idêntica entre grupos.

O estudo “RINOMAX”, publicado em 2022, foi um ensaio clínico controlado, aleatorizado e com dupla ocultação que incluiu doentes com o diagnóstico recente (≤ 12 meses antes) de MG Generalizada com anticorpos anti-AChR e com uma pontuação ≥ 6 na escala QMG [147]. Foi permitida a utilização de prednisolona em dose ≤ 40 mg/dia nas semanas anteriores e de IgIV ou plasmaferese nos 12 meses previos, mas foram excluídos doentes tratados com outros imunossupressores nos últimos 12 meses. O tratamento ativo consistiu numa administração única de 500 mg de rituximab. O *outcome* primário pré-definido foi a proporção de doentes com manifestações mínimas da doença sob uma dose de prednisolona ≤ 10 mg/dia na semana 16, que não tivessem tido necessidade de terapêuticas de resgate entre as semanas 9 e 16. O grupo tratado com rituximab era composto por 25 doentes e o grupo placebo por 22. O *outcome* primário foi atingido por 71% dos doentes tratados com rituximab e 29% dos doentes incluídos no grupo placebo. Análises de sensibilidade realizadas para permitir o ajustamento para os desequilíbrios existentes nas características basais entre os 2 grupos não alteraram a significância estatística do *outcome* primário. Análises *post hoc* dos *endpoints* secundários revelaram uma redução significativamente superior nas pontuações das escalas QMG, MG-ADL e MG-QoL. A proporção de doentes com efeitos adversos graves (incluindo infecções) foi idêntica entre os dois grupos.

Duas revisões sistemáticas baseadas em estudos observacionais, em casos publicados e em séries de casos apoiam a utilidade do rituximab no tratamento da MG com anticorpos anti-AChR [148, 149].

Quanto à MG anti-MuSK, as primeiras descrições de um efeito muito benéfico surgiram através de séries de casos [150–152]. Porém, a melhor evidência disponível provém de uma revisão prospectiva

multicêntrica com ocultação, que comparou, entre 55 doentes anti-MuSK+, um grupo de 24 tratados com rituximab e outro grupo, com 31 doentes, não tratados com rituximab. 58% dos doentes sob rituximab atingiram o *endpoint* primário, por oposição a 16% no grupo controlo [153].

Uma revisão sistemática e um estudo observacional de grande dimensão identificaram a existência de anticorpos anti-MuSK como principal fator preditivo para resposta favorável ao rituximab [149, 154]. O motivo da aparente maior eficácia do rituximab no tratamento da MG com anticorpos anti-MuSK em comparação com a MG com anticorpos anti-AChR é que os primeiros são anticorpos da subclasse IgG4 que, como tal, são segregadas predominantemente por células B de semi-vida curta (plasmablastos) e este é o subgrupo de células B produtoras de anticorpos preferencialmente depletado pelos fármacos anti-CD20+. Por outro lado, os anticorpos anti-AChR são das subclasses IgG1 ou IgG3, que são segregadas sobretudo por plasmócitos maduros e de semi-vida longa, e esta subpopulação de células B não é significativamente afectada pelo rituximab porque não expressa o抗énio CD20 [148, 155, 156].

Em teoria, a utilização numa fase inicial da doença permite limitar a formação de plasmócitos maduros secretores de anticorpos patogénicos, que seriam resistentes ao rituximab [147, 156]. Este racional foi testado num estudo observacional que analisou vários indicadores clínicos em doentes com MG AChR+ ou seronegativa (MuSK+ foram excluídos) recém-diagnosticados ou refratários, tratados com rituximab ou com imunossupressores convencionais [157]. Os resultados evidenciaram uma superioridade significativa no tratamento com rituximab vs. imunossupressores convencionais, e também no tratamento com rituximab de doentes recém-diagnosticados vs. refratários. Apesar destes dados, diversos estudos, incluindo meta-análises, sugerem que o rituximab também confere benefício clínico numa grande proporção de doentes com MG Refratária, independentemente do subgrupo serológico, embora este benefício pareça ser mais frequente, amplo e prolongado em doentes com ac anti-MuSK [158–160]. Portanto, embora exista evidência de eficácia na MG refratária, a utilização numa fase precoce da doença tem duas vantagens principais: parece ser mais eficaz (provavelmente como consequência de não se encontrar ainda estabelecida uma população de plasmócitos maduros [não passíveis de depleção pelo rituximab] produtores de anticorpos patogénicos); 2) diminui a probabilidade de estarem a ser utilizados concomitantemente outros imunossupressores, que parece ser o principal fator de risco para complicações infecciosas (nomeadamente Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva) em doentes com MG.

Uma meta-análise recente, baseada sobretudo em ensaios clínicos de fase 3, comparou os principais novos imunossupressores biológicos já aprovados para a MG e incluiu também os dois ensaios clínicos do rituximab. Nesta comparação, concluiu que o rituximab era claramente o fármaco com menor probabilidade de ser o melhor tratamento de acordo com os resultados nas escalas MG-ADL e QMG [140]. Um estudo observacional publicado em 2022 comparou a eficácia e a segurança do rituximab (n=57) e do eculizumab (n=20) no tratamento da MG refratária, apenas em doentes com anticorpos anti-AChR. Neste estudo, a redução da pontuação na escala QMG e a proporção de doentes em remissão ou manifestações

mínimas aos 12 e aos 24 meses foi significativamente superior no grupo tratado com eculizumab. Em ambos os grupos, foi possível reduzir a dose de corticosteróide oral [161].

A perspetiva dominante é a de que o início do efeito do rituximab é um pouco mais tardio do que o dos novos imunossupressores: parece demorar pelo menos 6 a 8 semanas após a infusão e pode até ser necessário repetir o ciclo de rituximab para que o benefício se torne evidente [161]. No entanto, um estudo envolvendo 35 doentes tratados com rituximab, identificou uma melhoria clinicamente significativa em 86% dos doentes ao fim de 1 mês após o ciclo de indução e outro estudo constatou o início da resposta clínica em vários doentes a partir das 2 semanas [162, 163].

As recomendações internacionais de consenso de 2021 estabelecem que, na MG com anticorpos anti-MuSK, o rituximab deve ser considerado como uma opção terapêutica precoce em doentes que têm uma resposta insatisfatória à imunoterapia inicial. Quanto à MG com anticorpos anti-AChR, considerando sobretudo os dados do ensaio Beat-MG, e ainda desconhecendo os do RINOMAX, é referido que a eficácia do rituximab na MG refratária com anticorpos anti-AChR é incerta e que este fármaco deve ser uma opção apenas se os doentes não toleram ou não respondem adequadamente a outros imunossupressores [12]. As recomendações de um grupo de peritos de países de língua alemã propõem que, na MG com anticorpos anti-MuSK, o rituximab deva ser escolhido como a 1^a linha para o tratamento de doentes com «MG (altamente) ativa», com ou sem corticosteróides associados. Quanto à MG com anticorpos anti-AChR, sugerem que o rituximab possa ser considerado como uma das 1^a linhas (assim como os inibidores do complemento e os antagonistas do FcRn) para o tratamento de doentes com «MG (altamente) ativa», com ou sem corticosteróides associados [6].

As recomendações referentes a este ponto refletem a interpretação que o grupo de trabalho fez da evidência disponível relativamente ao rituximab e da evidência e experiência acumulada com a utilização das restantes opções terapêuticas. Foram assumidos os seguintes pressupostos:

- Atualmente existe ampla evidência da utilidade do rituximab no tratamento da MG. A eficácia e a durabilidade da resposta parecem ser superiores na MG com anticorpos anti-MuSK mas existe evidência proveniente de um ensaio clínico e de meta-análises de estudos observacionais que apoia o benefício do rituximab também na MG com anticorpos anti-AChR.
- Alguns estudos sugerem que o benefício máximo do rituximab se obtém com a sua utilização numa fase precoce da doença. Apesar disso, existem dados consistentes que apoiam a utilidade também na MG Refratária.
- O tempo necessário até ao início do efeito clínico (6 a 8 semanas) é bastante inferior ao dos imunossupressores não esteróides tradicionais. Este dado, juntamente com a evidência de eficácia na MG Refratária, torna o rituximab numa opção importante em doentes que recusam corticoterapia ou que evidenciam uma resposta insuficiente a este tratamento.

Adicionalmente, pelo facto de ser administrado em contexto hospitalar e com uma frequência de tratamentos muito baixa, o rituximab é também uma excelente opção para casos de adesão terapêutica duvidosa ou manifestamente insuficiente.

- Por outro lado, a evidência de eficácia é claramente menos sólida, quer quanto à qualidade dos estudos quer quanto à magnitude do efeito descrito (no que se refere concretamente aos indicadores de eficácia e à rapidez do benefício clínico), quando comparado com os Antagonistas do FcRn e com os Inibidores do Complemento.
- Este grupo de trabalho considera que a evidência disponível situa o rituximab numa posição intermédia de eficácia e segurança no algoritmo terapêutico, entre os imunossupressores não esteróides tradicionais e os novos imunossupressores (Antagonistas do FcRn e Inibidores do Complemento).

RECOMENDAÇÕES

<ul style="list-style-type: none"> ➤ O rituximab <i>deve</i> ser utilizado na MG com anticorpos <u>anti-MuSK</u> em todos os casos em que a corticoterapia não tenha permitido alcançar o objetivo terapêutico, não tenha sido aceite ou a adesão não tenha sido adequada. ➤ O rituximab <i>pode</i> ser considerado na MG com anticorpos <u>anti-AChR</u> nos seguintes cenários: <ul style="list-style-type: none"> ○ Como tratamento adjuvante na MG Generalizada Ligeira (MGFA classe II), se a corticoterapia não for suficientemente eficaz; ○ Em substituição da corticoterapia, se esta não for aceite ou se a adesão não for adequada: <ul style="list-style-type: none"> ● Na MG Generalizada Ligeira (MGFA classe II), como <i>2ª linha</i>, se a <i>1ª linha</i> – piridostigmina e um imunossupressor não esteróide tradicional – não tiver sido eficaz, após uma tentativa com dose e duração adequadas; ● Na MG Generalizada Moderada bulbar (MGFA classe IIIb) ou Grave (MGFA classe IV), como <i>1ª linha</i>; ● Na Crise Miasténica (MGFA classe V), como <i>1ª linha</i>, após resposta terapêutica inicial a imunoglobulinas 	Votos do painel: mediana 9 pontos, unânime
<ul style="list-style-type: none"> ➤ O rituximab <i>pode</i> ser considerado na MG com anticorpos <u>anti-AChR</u> nos seguintes cenários: <ul style="list-style-type: none"> ○ Como tratamento adjuvante na MG Generalizada Ligeira (MGFA classe II), se a corticoterapia não for suficientemente eficaz; ○ Em substituição da corticoterapia, se esta não for aceite ou se a adesão não for adequada: <ul style="list-style-type: none"> ● Na MG Generalizada Ligeira (MGFA classe II), como <i>2ª linha</i>, se a <i>1ª linha</i> – piridostigmina e um imunossupressor não esteróide tradicional – não tiver sido eficaz, após uma tentativa com dose e duração adequadas; ● Na MG Generalizada Moderada bulbar (MGFA classe IIIb) ou Grave (MGFA classe IV), como <i>1ª linha</i>; ● Na Crise Miasténica (MGFA classe V), como <i>1ª linha</i>, após resposta terapêutica inicial a imunoglobulinas 	Votos do painel: mediana 9, intervalo 6–9

I.V. ou plasmaferese. Neste cenário, deverá aguardar-se pela quase normalização do nível de imunoglobulinas séricas antes de iniciar o tratamento com rituximab.

5.5.2. Esquemas posológicos

Diversos esquemas posológicos têm sido utilizados em doentes com MG, desde esquemas convencionais (ex.: 375 mg/m², semanal em 4 semanas consecutivas, ou 1000 mg em 2 administrações com intervalo de 2 semanas) até vários esquemas de baixa dose (ex.: 1000 mg em administração única, 500 mg em 2 administrações com intervalo de 2 semanas, 375 mg/m², em 2 administrações com intervalo de 2 semanas) [164]. Em duas meta-análises que compararam esquemas convencionais com esquemas utilizando doses mais baixas verificaram que não existiam diferenças significativas na proporção de doentes que melhoraram, alcançaram remissão ou manifestações mínimas, reduziram a dose de prednisona para ≤ 10 mg/dia ou descontinuaram imunossupressores. Também não existiram diferenças significativas quanto aos efeitos adversos apesar da tendência favorável aos esquemas de baixa dose [160, 164]. Pelo contrário, outra meta-análise que efetuou uma comparação idêntica na MG Refratária, verificou que a proporção de doentes que alcançaram o estado de manifestações mínimas foi superior no grupo tratado com alta dose (84% vs. 39%), não se verificando diferenças significativas na incidência de efeitos adversos. Estes dados sugerem que, pelo menos na MG Refratária, a utilização de esquemas de tratamento com alta dose pode ser preferível [165].

Alguma evidência proveniente de outras doenças autoimunes sugere que a magnitude do efeito terapêutico clínico se correlaciona com o grau de depleção de células B e não com a dose utilizada [166]. Adicionalmente, alguns estudos levantam a hipótese de que a utilização de um esquema de baixa dose permita uma depleção idêntica à dos esquemas convencionais mas com uma repopulação mais precoce. No entanto, este facto não parece associar-se a um agravamento clínico mais frequente ou mais precoce [167].

A evidência quanto à necessidade de repetição do tratamento é contraditória. Por um lado, alguns estudos sugerem que a maioria dos doentes tem recidivas após um ciclo inicial ou que necessita de ciclos subsequentes para evitarem recidivas [153, 168]. Em sentido contrário, existem estudos que apontam para uma proporção considerável de doentes que mantêm resposta clínica sustentada por períodos prolongados após 1 único ciclo de tratamento, particularmente na MG com anticorpos anti-MuSK [169, 170].

O nadir da população circulante de linfócitos B ocorre tipicamente às 4 semanas após o final de um ciclo de rituximab. O início do aumento da população de linfócitos B inicia-se em média por volta das 24

semanas após o final do ciclo anterior [149]. Alguns estudos sugerem que existe uma boa correlação entre a contagem de células B no sangue periférico e a resposta clínica, e a contagem de células CD20+ ou CD19+ revelou utilidade na previsão de recidivas em várias doenças autoimunes [171, 172]. No entanto, num estudo observacional na MG a repopulação de células B não pareceu ser um bom fator preditivo à escala individual porque 43% dos doentes que tiveram recidivas clínicas não tinham evidenciado repopulação de células B [173].

A variação do título de anticorpos anti-AChR não parece ter correlação com a evolução clínica durante o tratamento com rituximab [148]. Em sentido contrário, os títulos de anticorpos anti-MuSK parecem ter uma correlação estreita com a gravidade da doença e encontram-se descritas reduções de até 90% no título sérico em doentes que respondem clinicamente ao rituximab [149, 152]. Adicionalmente, em comparação com os doentes que se mantêm em remissão completa, têm sido descritas elevações no título de anticorpos anti-MuSK nos doentes que têm recidivas [174]. Enquanto estes estudos defendem a utilização de indicadores clínicos (ex.: recidiva) ou da monitorização de marcadores séricos na decisão sobre o momento de repetir o tratamento, outros estudos defendem a realização de tratamentos regulares com uma periodicidade fixa de 4 a 6 meses [149, 175].

Na revisão prospectiva com ocultação que analisou uma coorte de MG com anticorpos anti-MuSK tratada com rituximab, os autores sugerem repetir o tratamento nos doentes que não responderam ao 1º ciclo e propõem fazê-lo quando se verifica o início da repopulação de linfócitos B [153].

Para a elaboração das recomendações referentes a este ponto foram assumidos os seguintes pressupostos:

- Existe evidência de que os esquemas com dose inferior têm uma eficácia equivalente à dos esquemas tradicionais com doses mais elevadas. No entanto, tendo em conta o mecanismo de ação do rituximab e as particularidades quanto às subclasses de IgG e aos estádios de células B mais implicados na fisiopatologia da MG com anticorpos anti-AChR, neste serogrupo, e particularmente com uma evolução prolongada da doença, poderá ser necessária uma dose superior. No que se refere aos esquemas de baixa dose, encontram-se descritas várias doses distintas, sem que tenham sido identificadas diferenças significativas no seu efeito.
- Na MG com anticorpos anti-MuSK, um estudo que comparou três esquemas terapêuticos diferentes, verificou que a amplitude e a duração da resposta foi significativamente superior com o esquema de 375 mg/m² semanal em 4 semanas consecutivas e mensal nos 2 meses seguintes. No entanto, uma meta-análise que incluiu este serogrupo de MG e que comparou esquemas convencionais com esquemas de baixa dose não identificou diferenças significativas.

- A utilização de baixas doses parece diminuir a frequência e a gravidade da hipogamaglobulinemia e, por conseguinte, o risco infecioso associado.
- Não existe evidência consensual quanto à decisão de repetir o tratamento e, sobretudo, quanto ao intervalo ideal entre tratamentos. A contagem de células CD19+ parece ser um indicador pouco fiável e o título de anticorpos anti-AChR tem uma má correlação com a evolução clínica e com a resposta terapêutica. Em sentido contrário, os anticorpos anti-MuSK poderão ser um indicador útil para as decisões relacionadas com a repetição do tratamento.

RECOMENDAÇÕES

- **Dose:** A escolha de um esquema de **dose elevada** (opção A: 2 administrações de 1000 mg, com intervalo de 2 semanas entre si; opção B: 375 mg/m², com frequência semanal em 4 semanas consecutivas) ou de um esquema de **dose reduzida** (ex.: 2 administrações de 500 mg, com intervalo de 2 semanas entre si; 375 mg/m²em 2 administrações com um intervalo de 2 semanas entre si) deverá basear-se em vários fatores, tais como: o tempo de evolução da doença, o historial de resposta ou refratariedade a outras terapêuticas, e o perfil de risco infecioso do doente.
- **Repetição do tratamento:**
- Quando a **resposta** clínica for considerada **suficiente** pode ponderar-se retomar apenas se surgirem novamente sintomas, embora esta estratégia pressuponha um seguimento clínico cuidadoso e um fácil contacto do doente com a equipa médica assistente aquando do ressurgimento dos primeiros sintomas.
 - Se a **resposta** clínica inicial for **parcial** pode repetir-se o tratamento quando se observar reaggravamento dos sintomas, assegurando que tenha decorrido um intervalo mínimo de aproximadamente 6 meses desde a última administração.
 - Se a **resposta** clínica **não** for considerada **significativa** pode tentar-se um 2º ciclo, com dose superior, em caso de MG Generalizada Ligeira (classe IIa ou b MGFA) ou Moderada não bulbar (classe IIIa MGFA); em casos com gravidade superior é mais apropriado avançar para uma alternativa terapêutica com maior eficácia esperada.

[Votos do painel (0 a 9 pontos): mediana 9 pontos, unânime]

5.5.3. Vigilâncias e profilaxias

O rituximab é geralmente visto como um fármaco seguro. Numa meta-análise que comparou o rituximab com o eculizumab na MG, o rituximab foi inclusivamente considerado mais seguro, apesar do excelente perfil de segurança do eculizumab [165]. Apesar da escassa evidência comparativa entre esquemas convencionais e de baixa dose quanto à segurança, uma meta-análise identificou uma tendência (não estatisticamente significativa) para efeitos adversos menos frequentes em doentes tratados com esquemas de baixa dose [164].

Em 2015 foram publicados os dados de segurança de mais de 3 000 doentes com Artrite Reumatóide tratados com rituximab e acompanhados durante um período de 11 anos. Os resultados demonstram que o rituximab não aumenta significativamente o risco de efeitos adversos graves, incluindo infecções graves, eventos cardiovasculares ou neoplasias [176]. Nos ensaios clínicos RINOMAX e BeatMG, também não houve uma maior frequência de efeitos adversos relevantes, nomeadamente infeciosos, no grupo ativo [146, 147].

O rituximab reconhecidamente pode induzir hipogamaglobulinemia, particularmente com ciclos repetidos de tratamento, e a hipogamaglobulinemia pode teoricamente aumentar o risco de infecções graves [177–179]. O risco de infecções parece estar aumentado sobretudo em doentes com hipogamaglobulinemia prévia ao tratamento (ex.: relacionada com a doença de base ou com os outros tratamentos) [180]. Além disso, o risco parece também estar associado com a imunossupressão concomitante e prévia, particularmente corticoterapia [181]. Um estudo retrospectivo multicêntrico envolvendo doentes com MG com anticorpos anti-AChR ou anti-MuSK identificou hipogamaglobulinemia em 37% dos casos e, em 70% destes doentes, a hipogamaglobulinemia era ligeira. Os doentes que tiveram intercorrências infeciosas tinham níveis séricos de IgG mais baixos, quer pré- quer pós-tratamento. Não se verificou uma associação com a ocorrência de infecções graves [182]. De qualquer forma, existe evidência de que a utilização de esquemas de baixa dose permite reduzir a incidência de hipogamaglobulinemia e assim diminuir o risco teórico de infecções e o receio da repetição do tratamento com rituximab no caso de haver indicação clínica para tal [183].

Existem três infecções que levantam particular preocupação no tratamento com rituximab: Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LEMP), Hepatite B e Pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*. O risco de LEMP em doentes com Artrite Reumatóide tratados com rituximab é aproximadamente 1 / 20 000 [184]. Até agora só foram descritos cinco casos de LEMP em doentes com Miastenia Gravis: três destes casos ocorreram em doentes tratados com rituximab mas em todos estes estavam a ser utilizados adicionalmente ou tinham sido usados num passado recente corticoterapia oral, azatioprina e/ou micofenolato mofetil [182, 185, 186]. Nos restantes dois casos de LEMP em doentes com MG – ambos sob corticoterapia oral em alta dose e azatioprina 100-200 mg/dia – não foi utilizado rituximab [187, 188]. De acordo com um protocolo de prevenção e tratamento de infecções associadas aos imunossupressores usados em doenças autoimunes, publicado na Acta Médica Portuguesa em 2021, que cita, entre outras, as orientações da *Infectious Diseases Society of America* (IDSA), não está recomendado nenhum tipo de

rastreio (ex.: pesquisa e quantificação de anticorpo IgG anti-JCV) para estratificação do risco de LEMP em doentes tratados com rituximab [111].

Existem casos descritos de reativação de Hepatite B em associação com o tratamento com rituximab [181, 189]. De acordo com as recomendações da *European Association for the Study of the Liver* (EASL), devem ser rastreados para infecção por VHB todos os candidatos a terapêutica imunossupressora, através da determinação do AgHBs, anti-HBs e anti-HBc [190]. A presença de anticorpo anti-HBs não previne a reativação mas a sua ausência é importante para a decisão de vacinar o doente sem contacto/imunidade para VHB, pelo que está recomendada a sua determinação [188].

A frequência de pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (PPj) em doentes com Linfoma tratados com rituximab é 1.5-6% [191]. O risco parece ser maior quando são utilizados concomitantemente outros imunossupressores mas também já foi descrita em monoterapia com rituximab [192]. O risco de PPj associado ao rituximab não é consensual, com alguns estudos iniciais sem descrição de qualquer caso após esta terapêutica. Um estudo retrospectivo entre 1998 e 2001 relatou 30 casos de PPj, mas a maioria tinha recebido múltiplos outros agentes imunossupressores, com ou sem corticoterapia [188]. O protocolo publicado na Acta Médica Portuguesa em 2021 recomenda que seja considerada a profilaxia em doentes sob rituximab, sobretudo se estiverem concomitantemente sob corticoterapia em alta dose ou sob quimioterapia. O fármaco recomendado para a profilaxia é o Cotrimoxazol, na dose 800/160 mg 3 vezes por semana ou 400/80 mg diário [111].

Outra infecção muito importante neste contexto é a Tuberculose. Embora os vários ensaios clínicos envolvendo fármacos anti-CD20 não tenham identificado um aumento do risco de Tuberculose, o documento de orientação clínica elaborado em conjunto pelas Sociedades Portuguesas de Pneumologia, Reumatologia, Gastroenterologia e Dermatologia, recomenda que o rastreio, idealmente com radiografia de tórax, IGRA e teste de tuberculina, deve ser realizado em todos os doentes que vão iniciar imunossupressores biológicos. Se o teste de tuberculina ou o IGRA forem positivos e a possibilidade de Tuberculose ativa tiver sido excluída, o doente deve ser tratado como tendo Tuberculose Latente. Os doentes com rastreio negativo devem repetir anualmente o rastreio enquanto se mantiverem em tratamento com imunossupressores biológicos [193].

As reações relacionadas com a perfusão podem ocorrer com o rituximab e parecem ser decorrentes da liberação de citocinas e outros mediadores inflamatórios. O risco parece ser maior na primeira administração e diminui em ciclos subsequentes. A maioria das reações relacionadas com a perfusão é de gravidade leve ou moderada mas já foram descritos eventos que conduziram à morte. Os sintomas mais frequentes são: cefaleias, febre, prurido, urticária ou outros exantemas, desconforto faríngeo/laríngeo, hipertensão. O resumo das características do medicamento recomenda a utilização de um antipirético, um antihistamínico e um corticosteróide previamente ao início das infusões. O uso de esquemas de baixa ou muito baixa dose pode diminuir o risco de reações relacionadas com a perfusão e também de outros efeitos adversos [194, 195].

Um estudo que analisou 40 doentes com MG, incluindo 14 com idade ≥ 65 anos, quase todos tratados com esquemas convencionais ($375 \text{ mg/m}^2 \times 4$ ou $1000 \text{ mg} \times 2$), verificou que a eficácia e a segurança do tratamento aos 12 meses é idêntica entre doentes com idade < 65 ou ≥ 65 anos. O único fator preditivo de resposta ao rituximab foi a ausência de doença refratária [196]. Uma série menor mas que incluiu apenas doentes com idade > 50 anos (média 66 anos), também constatou uma boa eficácia e segurança do tratamento com rituximab em esquema convencional neste grupo etário [197].

RECOMENDAÇÕES

- **Infecções**

➤ Profilaxia de pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*:

- Recomendada durante o tratamento com rituximab concomitantemente com prednisolona numa dose $\geq 20 \text{ mg/dia}$ ou com outra causa de imunossupressão.
- Esquema recomendado: Cotrimoxazol 800/160 mg, 3 vezes por semana. Esquema alternativo: Atovaquona 150 mg/mL, 10 mL (1500 mg) 1 vez por dia.

➤ Outras infecções e vacinação: ver ponto 4. do tópico 5.3.

➤ Especificidades referentes à vacinação de doentes candidatos ou já em tratamento com rituximab:

- As vacinas sazonais e os eventuais reforços de dose de vacinas que integram o Programa Nacional de Vacinação devem ser administradas pelo menos 2 (vacinas inativadas) ou 4 semanas (vacinas vivas) antes de iniciar o tratamento com rituximab.
- Se não for possível cumprir esta medida e o tratamento já tiver sido iniciado, as vacinas devem ser administradas pelo 3 e idealmente 6 meses após o último tratamento com rituximab.
- No caso concreto da Vacinação Sazonal contra a Gripe, esta pode realizar-se logo que fique disponível.

- **Reações relacionadas com a perfusão**

➤ Profilaxia com **paracetamol** 1 g por via oral + **anti-histamínico** oral ou intramuscular (ex.: hidroxizina 25 mg, cetirizina 10 mg ou clemastina 2 mg)

+ **corticosteróide** (ex.: metilprednisolona 100 a 125 mg I.V.),
aproximadamente 30 a 60 minutos antes de iniciar infusão de rituximab.

[Votos do painel (0 a 9 pontos): mediana 9 pontos, unânime]

5.6. imunoglobulinas I.V. e plasmaferese crónicas

Em 2023 foi publicado um ensaio clínico de fase 3, controlado por placebo, aleatorizado e com dupla ocultação, que teve como principal objetivo determinar se as IgIV administradas regularmente tinham um efeito poupadão de corticosteróides. Foram incluídos 30 doentes em cada grupo: exclusivamente doentes com anticorpos anti-AChR, com manifestações clínicas generalizadas e sob uma dose de prednisona ≥ 15 e ≤ 60 mg/dia, estável (pelo menos 1 mês). O protocolo terapêutico consistia numa dose de carga de 2 g/kg e em ciclos de manutenção de 1 g/kg a cada 3 semanas. Às 39 semanas não se verificou uma diferença estatisticamente significativa entre grupos em nenhum dos *endpoints* pré-definidos [198]. A evidência de eficácia das IgIV no tratamento crónico de manutenção na MG provém, portanto, de estudos observacionais [199–205]. O esquema terapêutico usado nestes estudos foi variado: incluiu habitualmente um ciclo de indução com uma dose superior, tipicamente 2 g/kg, e ciclos subsequentes com doses entre 0,4 e 1 g/kg, a uma frequência que variou entre 3/3 semanas e 3/3 meses.

Quanto à plasmaferese, a evidência de eficácia no tratamento crónico de manutenção na MG provém exclusivamente de estudos observacionais, que consistem essencialmente em pequenas séries de casos [206–210]. A maior destas séries utilizou um protocolo de tratamento com 3 sessões em dias alternados repetidas a cada 4 semanas [206].

5.6.1. Indicações para utilização no tratamento crónico de manutenção

As recomendações referentes a este ponto refletem a interpretação que o grupo de trabalho fez da evidência disponível relativamente a estes tratamentos e da evidência e experiência acumulada com a utilização das restantes opções terapêuticas. Foram assumidos os seguintes pressupostos:

- A evidência que apoia o uso das imunoglobulinas I.V. e, sobretudo, da plasmaferese no tratamento de manutenção da MG é escassa e de baixa qualidade.
- Os produtos hemoderivados (ex.: imunoglobulinas I.V.; albumina usada nos tratamentos de plasmaferese) têm um custo elevado e existem recorrentemente dificuldades na sua disponibilidade à escala mundial.
- As imunoglobulinas I.V., embora sejam habitualmente considerado um fármaco seguro, têm efeitos adversos e riscos bem conhecidos e não negligenciáveis, tais como: cefaleias ou mesmo meningite asséptica; eventos tromboembólicos; lesão renal aguda ou agravamento de doença renal crónica.
- A plasmaferese acarreta também o risco de complicações significativas, relacionadas com o próprio procedimento terapêutico (ex.: instabilidade hemodinâmica) ou com o cateter

venoso central (ex.: hemorragia externa ou hematoma circundante à punção; bacteriemia com ponto de partida no cateter; dissecção arterial iatrogénica).

RECOMENDAÇÕES

- O uso de imunoglobulinas I.V. como tratamento de manutenção deve restringir-se a casos selecionados de MG **Generalizada** (sobretudo com anticorpos anti-AChR), nomeadamente se mantiverem uma gravidade **moderada** ou **grave**, apesar de tentativas adequadas com prednisolona, rituximab e um Antagonista do FcRn ou um Inibidor de C5.
- O uso de plasmaferese como tratamento de manutenção deve restringir-se a casos selecionados de MG **Generalizada** com anticorpos anti-AChR ou anti-MuSK, que mantenham uma gravidade **moderada** ou **grave**, apesar de tentativas adequadas com prednisolona, rituximab, um Antagonista do FcRn, imunoglobulinas I.V. e, no caso da MG com anticorpos anti-AChR, um Inibidor do Complemento.
- As imunoglobulinas I.V. e a plasmaferese no tratamento de manutenção da MG devem idealmente ser usadas por um **período limitado**, como ponte até ao início do efeito de um imunossupressor não esteroide tradicional.

[Votos do painel (0 a 9 pontos): mediana 9, intervalo 8–9]

5.6.2. Dose e frequência dos tratamentos

As recomendações referentes a este ponto refletem a interpretação que o grupo de trabalho fez da evidência disponível relativamente a estes tratamentos.

RECOMENDAÇÕES

- **Imunoglobulinas I.V.:** 1 ciclo de indução com dose 2 g/kg dividida por 2 a 5 dias, seguido por ciclos de manutenção com dose inferior (ex.: 0,4 a 1 g/kg). A periodicidade dos ciclos de manutenção pode ser individualizada, ou seja, pode ser determinada pela

duração da resposta clínica de cada doente, embora na maioria dos casos se situe entre 3/3 e 4/4 semanas.

- **Plasmaferese:** 1 ciclo de indução com 3 a 5 sessões em dias alternados; ciclos de manutenção com 1 a 3 sessões em dias alternados, com uma periodicidade aproximadamente mensal.

[Votos do painel (0 a 9 pontos): mediana 9, intervalo 8–9]

TÓPICO 6: Crise Miasténica

6.1. Definições

As recomendações relativas a este ponto são essencialmente sobreponíveis às que constam das Recomendações Internacionais de Consenso de 2016 [11].

RECOMENDAÇÕES

- Recomenda-se a utilização das definições propostas nas Recomendações Internacionais de Consenso de 2016:
 - **Crise Miasténica Manifesta** define-se como agravamento da fraqueza miasténica ao ponto de necessitar de ventilação invasiva (intubação orotraqueal) ou não invasiva (para evitar intubação);
Votos do painel:
mediana 9 pontos,
unânime
 - **Crise Miasténica Iminente** define-se como agravamento clínico rápido que, na opinião do médico assistente, poderá conduzir a uma crise miasténica manifesta no curto prazo (dias ou semanas);
Votos do painel:
mediana 9 pontos,
unânime
 - **Exacerbação** é um termo que deve aplicar-se a doentes que cumpram os critérios de Remissão ou de Manifestações Mínimas mas que subsequentemente desenvolveram manifestações clínicas superiores às permitidas por estas definições, ou seja, deixaram de estar assintomáticos.
Votos do painel:
mediana 9 pontos,
intervalo 8-9

6.2. Sinais de alarme

As recomendações relativas a este ponto baseiam-se na evidência proveniente de estudos observacionais, na opinião de peritos e na experiência clínica dos membros do grupo de trabalho [211–213].

RECOMENDAÇÕES

- Os seguintes sinais clínicos devem motivar a suspeita de envolvimento dos músculos respiratórios e a consideração da hipótese de uma Crise Miasténica:
 - **Discurso ofegante, entrecortado**
 - Uso de **músculos acessórios** na respiração (ex.: escalenos, esternocleidomastoideu)
 - Intolerância ao decúbito devido a **ortopneia**
 - **Respiração paradoxal** (*retração do abdómen na inspiração e expansão durante a expiração*)
 - Incapacidade de realizar uma inspiração ampla e de **contar** rapidamente e em voz alta **pelo menos até 20 numa única expiração** após inspiração máxima (*este sinal só deverá ser considerado se for assegurada uma colaboração adequada por parte do doente*)
 - **Tosse muito pouco vigorosa** e ineficaz

[Votos do painel (0 a 9 pontos): mediana 9 pontos, intervalo 8–9]

6.3. Indicações para internamento

As recomendações relativas a este ponto baseiam-se na opinião de peritos internacionais e na experiência clínica dos membros do grupo de trabalho [212, 213].

RECOMENDAÇÕES

- *Recomenda-se o internamento de todos os doentes que cumpram a definição de **Crise Miasténica Manifesta ou Iminente, ou de exacerbação grave** (classe MGFA IVa ou b).*
- *Deve considerar-se o internamento perante uma **exacerbação moderada bulbar** (classe MGFA IIb).*
- Nos casos que cumpram a definição de **Crise Miasténica Manifesta ou Iminente, ou seja, que apresentem sinais de disfunção ventilatória**, deve ser discutida a possibilidade de internamento num Serviço de Medicina Intensiva.

- As alterações na gasimetria de sangue arterial surgem tardiamente na evolução da disfunção ventilatória de causa miasténica e, nestes doentes, não devem sobrepor-se aos sinais clínicos como critério para admissão num Serviço de Medicina Intensiva e para suporte ventilatório (invasivo ou não invasivo).

[Votos do painel (0 a 9 pontos): mediana 9 pontos, unânime]

6.4. Especificidades do tratamento de suporte nas exacerbações com envolvimento grave dos músculos orofaríngeos e respiratórios

As recomendações relativas a este ponto baseiam-se na opinião de peritos internacionais e na experiência clínica dos membros do grupo de trabalho [212–215].

RECOMENDAÇÕES

- Em doentes com dificuldade respiratória no contexto de MG, o *início precoce* de **Ventilação Não Invasiva** (VNI) com pressão positiva bi-nível (BiPAP), auxiliada por medidas para promover a **mobilização de secreções**, pode prevenir a necessidade de intubação orotraqueal.
 - Nestes doentes, o início de VNI deve ser considerado *antes de surgir hipercapnia* evidente na gasimetria de sangue arterial.
 - A existência de fraqueza evidente de músculos *faciais e orofaríngeos* *não deve ser considerada uma contraindicação* para ventilação não invasiva.
- A piridostigmina deve ser *transitoriamente suspensa* após a *intubação orotraqueal*, com o objetivo de diminuir as secreções orofaríngeas e respiratórias.
 - No entanto, a piridostigmina não necessita de ser suspensa durante o período em que o doente se encontra sob VNI e deve ser reiniciada em doses adequadas quando, num doente intubado, se planeia iniciar o desmame de ventilação invasiva.

- Nos casos em que a ventilação invasiva é necessária, o uso de VNI nas horas que se seguem à extubação pode aumentar a probabilidade de sucesso e diminuir o risco de reintubação.

[Votos do painel (0 a 9 pontos): mediana 9 pontos, unânime]

6.5. Tratamentos imunomoduladores de ação rápida

A eficácia das IgIV no tratamento das exacerbações de MG foi confirmada numa revisão sistemática Cochrane em 2012, que se baseou sobretudo num ensaio de IgIV controlado com placebo e em dois ensaios comparativos entre IgIV e plasmaferese [216–219]. De destacar que nalguns destes ensaios [217–219] os doentes incluídos encontravam-se em exacerbação, mas os casos com crise miasténica manifesta eram escassos ou inexistentes. Portanto, a extrapolação destas conclusões para o contexto da crise miasténica manifesta deve ser assumida com prudência.

Outro ensaio clínico comparou duas doses de IgIV [1 g/kg (num único dia) vs. 2 g/kg (dividido por 2 dias)] e não evidenciou diferenças significativas [220]. Embora tenha sido identificada uma tendência (não estatisticamente significativa) para uma ligeira superioridade da dose mais elevada, na revisão Cochrane essa diferença foi interpretada como não sendo clinicamente relevante [216].

Quanto à plasmaferese, a evidência de eficácia no tratamento da crise miasténica e das exacerbações provém de estudos que a comparam com outras opções terapêuticas, mais frequentemente com IgIV. Não existem, portanto, estudos controlados com placebo. Este facto está provavelmente relacionado com a época em que este tratamento começou a ser implementado e com a impressão de eficácia que se foi acumulando na prática clínica e em estudos observacionais, que suscitava obstáculos éticos à utilização de placebo como controlo para a plasmaferese.

Um pequeno ensaio clínico aleatorizado, sem ocultação, comparou plasmaferese diária com plasmaferese em dias alternados e não encontrou diferenças significativas relativamente à eficácia e segurança. A única diferença tendencial, ainda que não significativa, foi uma menor duração do internamento no grupo tratado com plasmaferese diária [220]. Outro fator possivelmente relevante para a resposta à plasmaferese é o momento do tratamento. Um estudo demonstrou que os doentes que iniciam este tratamento nos primeiros dois dias de internamento têm uma duração de hospitalização significativamente inferior quando comparados com os que iniciam plasmaferese após os primeiros dois dias [222].

Até ao ano 2020 tinham sido realizados seis estudos comparativos entre plasmaferese e IgIV, incluindo dois ensaios aleatorizados e quatro análises retrospectivas [73, 218, 219, 223–225]. Nestes estudos, a proporção de doentes que responderam e/ou a magnitude da resposta foram superiores no grupo tratado com plasmaferese, embora sem significância estatística. Numa meta-análise publicada em 2021 foram utilizados quatro dos referidos estudos, que os autores consideraram serem suficientemente comparáveis entre si [73, 218, 219, 224, 226]. Esta meta-análise estimou uma diferença de 19% na probabilidade de resposta favorecendo a plasmaferese, e este resultado foi estatisticamente significativo. Noutra meta-análise, publicada em 2023, o *endpoint* utilizado foi a escala QMG e, embora a diferença tenha sido tendencialmente favorável à plasmaferese, não foi alcançada significância estatística [227].

Existe evidência indireta de que a plasmaferese permite uma resposta clínica mais rápida, embora menos prolongada, em comparação com as IgIV [219, 223]. Num destes estudos, a frequência de extubação precoce nos doentes tratados com plasmaferese foi significativamente superior quando comparada com IgIV, embora outro estudo a duração total do internamento tenha sido mais curta nos doentes tratados com IgIV [223, 228]. Na MG com anticorpos anti-MuSK, um estudo observacional retrospectivo com 110 doentes em exacerbação aguda ou crise miasténica identificou uma melhoria clínica em 93% dos casos tratados com PE e em 61% dos que receberam IgIV ($p=0,0002$) [73].

Relativamente ao perfil de segurança, a meta-análise de 2021 não encontrou diferenças significativas na mortalidade dos doentes tratados com plasmaferese vs. IgIV [226]. Num estudo que analisou 1 606 doentes internados com MG verificou-se que as principais categorias de efeitos adversos – cardíacos, trombóticos, infecções sistémicas, lesão renal aguda – foram significativamente mais frequentes nos doentes tratados com plasmaferese, em comparação com IgIV [230]. Os efeitos adversos associados à plasmaferese foram significativamente menos frequentes em doentes tratados através de acesso venoso periférico e numa fase muito precoce do internamento [222, 229].

Segundo as recomendações internacionais de consenso de 2016, estes tratamentos devem ser utilizados como intervenção terapêutica urgente nas seguintes situações: insuficiência respiratória ou disfagia; previamente ao início dos corticosteróides, se for considerado necessário para prevenir ou minimizar o risco de exacerbação; previamente à realização de uma cirurgia em doentes com disfunção bulbar significativa. De acordo com estas recomendações, a evidência disponível sugere uma eficácia equivalente entre a plasmaferese e as IgIV na MG generalizada grave e na crise miasténica manifesta ou iminente. No entanto, o consenso dos peritos que integraram o painel suporta a noção de que a plasmaferese é mais eficaz e produz uma melhoria clínica mais precoce. Adicionalmente consideram que a plasmaferese é provavelmente superior às IgIV na MG com anticorpos anti-MuSK. A escolha entre plasmaferese e IgIV depende da disponibilidade de cada um destes tratamentos e também de fatores individuais dos doentes, nomeadamente comorbilidades (ex.: doentes com sepse não podem fazer plasmaferese; IgIV estão contraindicadas em doentes com estados de hipercoagulabilidade, com insuficiência renal ou com hipersensibilidade às imunoglobulinas). O painel de peritos acrescenta ainda

que muitas das complicações da plasmaferese estão relacionadas com a via de acesso e que podem ser minimizadas usando um acesso venoso periférico em vez do acesso central. Nessas recomendações é referido que o esquema de tratamento típico com plasmaferese inclui 6 a 8 sessões, habitualmente em dias alternados, e em cada sessão é trocado 1 a 1,5 vezes o volume de plasma [11]. No estudo onde foi feita a comparação entre tratamentos diários ou em dias alternados, o alvo para o volume trocado em cada sessão foi 20 a 25 ml/kg de plasma [220]. Relativamente às IgIV, as recomendações internacionais mencionam que o tratamento é habitualmente feito com a dose diária de 0,4 g/kg durante 5 dias ou 1 g/kg durante 2 dias, e referem que estes esquemas são essencialmente inspirados no sucesso inicial no tratamento da Púrpura Trombocitopénica Idiopática [11].

RECOMENDAÇÕES

- Devem receber tratamento com imunoglobulinas I.V. ou com plasmaferese **todos** os doentes que cumpram as **indicações para internamento** enumeradas no ponto 6.3.
- Na decisão entre imunoglobulinas I.V. e plasmaferese, devem ser considerados como critérios mais importantes a acessibilidade de cada uma das duas opções terapêuticas na instituição onde o doente se encontra internado, além do seu perfil de comorbilidades e do seu estado clínico atual.
- Os seguintes fatores podem favorecer a escolha da plasmaferese em detrimento das imunoglobulinas I.V., em instituições onde ambas as opções estejam disponíveis:
 - Crise Miasténica Manifesta;
 - MG com anticorpos anti-MuSK;
 - Doença Renal Crónica;
 - Estados de hipercoagulabilidade ou doença arterial grave.
- Em doentes que não apresentem nenhum dos fatores enumerados no ponto anterior, os seguintes fatores podem favorecer a escolha das imunoglobulinas **I.V.** em detrimento da plasmaferese:
 - Sepsis ativa;
 - Idade avançada;
 - Comorbilidades cardíacas significativas (nomeadamente insuficiência cardíaca);
 - Diátese hemorrágica ou hemorragias major recentes.

- Nas instituições onde exista essa possibilidade, o tratamento com plasmaferese pode realizar-se preferencialmente através de **acessos venosos periféricos**.
- No tratamento da crise miasténica manifesta ou iminente, o número de sessões de plasmaferese a realizar deve depender da resposta clínica mas habitualmente não é necessário exceder um **total de 5 a 8 sessões**.
- Em doentes que se encontrem sob suporte ventilatório (invasivo ou não invasivo), pode ser discutida com a equipa médica responsável pela realização da plasmaferese a possibilidade de realizar tratamentos com frequência **diária**, com o objetivo de tentar obter uma melhoria clínica mais rápida.
- O tratamento da crise miasténica com IgIV deve utilizar uma dose **total de 2 g/kg**, dividida por **2–5 dias**.

[Votos do painel (0 a 9 pontos): mediana 9 pontos, unânime]

6.6. Fatores precipitantes

As recomendações relativas a este ponto são baseadas nas Recomendações Internacionais de Consenso de 2021 e na experiência clínica dos membros do grupo de trabalho das presentes recomendações [12].

RECOMENDAÇÕES

- Perante uma exacerbação das manifestações clínicas da MG, devem ser considerados os **fatores precipitantes mais comuns**, nomeadamente:
 - **Doses** demasiado baixas ou redução excessivamente rápida dos fármacos imunossupressores;
 - **Infeções** agudas;
 - **Cirurgias** recentes;
 - **Gravidez**, parto ou puerpério.

- Se não forem identificados os fatores precipitantes mencionados no ponto anterior, deve avaliar-se se existe associação causal plausível com os outros medicamentos que se encontravam em utilização na altura do agravamento.
- Embora na maioria dos casos a evidência de associação causal seja limitada, os seguintes grupos farmacológicos têm sido especialmente associados com o surgimento ou a exacerbação das manifestações clínicas de MG:
 - **Inibidores do checkpoint imunitário** (ex.: pembrolizumab, nivolumab) – *podem desencadear MG ou agravar as suas manifestações*
 - **D-Penicilamina** – *pode desencadear MG*
 - **Cloroquina e hidroxicloroquina** – *podem desencadear MG ou agravar as suas manifestações*
 - **Antiarrítmicos classe Ia** (quinidina, procainamida e disopiramida) e **classe Ic** (sobretudo a propafenona) – *podem agravar as manifestações da MG*
 - **Antibióticos aminoglicosídeos** (exceto tobramicina), **macrólidos** e **fluoroquinolonas** – *podem agravar as manifestações da MG*
 - **Toxina botulínica** – *pode agravar as manifestações da MG*
 - **Magnésio** (especialmente por via parentérica) – *pode agravar as manifestações da MG*
 - **Estatinas** – *podem agravar as manifestações da MG (risco provavelmente muito baixo)*
 - **Bloqueadores beta-adrenérgicos** (ex.: Propranolol) e **bloqueadores dos canais de cálcio** (ex.: nifedipina, verapamil) – *podem agravar as manifestações da MG (risco provavelmente muito baixo)*
 - Fármacos potencialmente depressores do centro respiratório, nomeadamente **opióides** e **benzodiazepinas I.V. ou em doses elevadas** – *podem agravar as manifestações da MG*
 - **Antipsicóticos** – *podem agravar as manifestações da MG (risco provavelmente muito baixo)*
- *Nenhum destes fármacos deve ser considerado absolutamente contraindicado* na MG nem deve ser obrigatoriamente descontinuado se já se encontrava em utilização crónica na altura do início dos sintomas da doença. No entanto, a sua utilização *de novo* deve ser evitada se existirem alternativas terapêuticas equivalentes e presumivelmente mais

seguras no contexto da MG. Se não existirem alternativas equivalentes, a sua prescrição deve motivar uma vigilância cuidadosa quanto ao possível surgimento ou agravamento das manifestações clínicas de MG.

[Votos do painel (0 a 9 pontos): mediana 9 pontos, unânime]

TÓPICO 7: Timectomia

7.1. Indicações

O benefício da timectomia em doentes com MG sem timoma foi comprovado no ensaio clínico MGTX, publicado em 2016. Este foi um ensaio internacional multicêntrico, aleatorizado e com ocultação para os avaliadores clínicos, que teve a duração de 3 anos e incluiu doentes com idade entre 18 e 65 anos, com anticorpos anti-AChR, com uma duração de doença < 5 anos e com gravidade da doença entre a classe II e a classe IV MGFA. Podiam estar medicados com piridostigmina e com corticosteróides mas não com imunossupressores não esteróides. Entre a amostra total de 126 doentes, 66 foram aleatorizados para serem submetidos a timectomia + corticoterapia e 60 foram tratados com corticoterapia apenas. Ao longo do estudo, inclusivamente durante o 1º ano, e aos 36 meses, praticamente todos os *endpoints* (pontuação média nas escalas QMG e MG-ADL, dose média de prednisona, proporção de doentes que se encontravam no estado de manifestações mínimas aos 36 meses, número de internamentos por exacerbação da doença, sintomas efeitos adversos) favoreceram, com significância estatística, o grupo submetido a timectomia. Na análise por subgrupos de acordo com várias características clínicas ou demográficas, o benefício da timectomia manteve-se [230]. No estudo de extensão do ensaio MGTX, com a duração de 2 anos e perfazendo portanto 5 anos desde o início do ensaio, os mesmos *endpoints* continuaram a favorecer, com significância estatística, o grupo submetido a timectomia [231].

Numa análise *post hoc* do ensaio MGTX, os autores dividiram a amostra entre doentes que iniciaram os sintomas antes dos 50 anos e aqueles cuja idade de início foi ≥ 50 anos: no subgrupo com idade de início ≥ 50 anos não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas entre os doentes submetidos a timectomia e os restantes relativamente à pontuação na escala QMG e à dose média de prednisona [230]. Também com o objetivo de responder a esta questão, uma meta-análise de estudos observacionais verificou que os doentes com MG de início tardio tinham uma menor probabilidade de alcançar remissão estável após timectomia do que os doentes com início precoce. Além disso, no subgrupo com início tardio não foi identificado um benefício significativo (remissão completa estável ou farmacológica) entre os doentes submetidos a timectomia e os restantes [232].

As recomendações relativas a este ponto são baseadas nas Recomendações Internacionais de Consenso de 2021 e na interpretação da evidência disponível [12].

RECOMENDAÇÕES

- Geralmente indicada em todos os doentes **com timoma**.
- Indicada em doentes com MG **sem timoma** nas seguintes situações:
 - *Deve ser considerada* numa fase **precoce** da doença na MG **Generalizada** com anticorpos anti-AChR e idade entre **18 e 50 anos**, com os objetivos de melhorar a evolução clínica, minimizar as doses de imunossupressores necessárias e evitar a necessidade de internamento devido a exacerbações;
 - *Deve ser fortemente considerada* em doentes com MG **Generalizada** com anticorpos anti-AChR que **não respondem** satisfatoriamente ou que têm efeitos adversos intoleráveis após uma tentativa inicial de imunoterapia em esquema adequado;
 - *Pode ser considerada* em doentes com MG **Generalizada seronegativa**, se **não existir resposta** satisfatória aos imunossupressores ou para evitar / minimizar os efeitos adversos;
 - *Pode ser considerada* em doentes com MG **Ocular** com anticorpos anti-AChR se **não responderem** adequadamente à piridostigmina e se recusarem, não tolerarem ou não responderem adequadamente aos Imunossupressores.
- A evidência atual **não apoia** a realização de timectomia na MG com anticorpos anti-MuSK ou LRP4 (sem anticorpos anti-AChR).
- A timectomia no contexto da MG é um procedimento eletivo e deve idealmente ser realizada quando o doente se encontrar estável e for considerado seguro.

[Votos do painel (0 a 9 pontos): mediana 9 pontos, unânime]

7.2. Utilização de tratamentos imunomoduladores de ação rápida antes de uma cirurgias

As recomendações internacionais de consenso de 2016 referiam que a timectomia deve ser realizada quando a doença se encontra estável e habitualmente após um pré-tratamento, ex.: plasmaférese, IgIV ou corticosteróides [11]. A atualização de 2021 não menciona a questão do pré-tratamento [12].

Um ensaio clínico aleatorizado e com dupla ocultação, publicado em 2019, recrutou 47 doentes com MG, todos em estado de manifestações mínimas, alguns deles com timoma, e dividiu-os em dois grupos

para averiguar a eficácia das IgIV na prevenção de crise miasténica após um procedimento cirúrgico (mais frequentemente timectomia mas também ocorreram outras cirurgias [ex.: abdominais, cardíacas, ortopédicas]): um dos grupos recebeu um ciclo de IgIV 2 g/kg > 1 semana antes da cirurgia, enquanto o outro grupo foi alocado para receber um placebo. As características basais dos dois grupos não apresentavam diferenças estatísticas entre si. Não ocorreram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos relativamente à ocorrência de crise miasténica, à variação da pontuação na escala QMG, à duração da permanência no recobro ou à duração do internamento [233]. Uma meta-análise publicada em 2019 concluiu que a realização de plasmaferese prévia à timectomia não diminui o risco de crise miasténica pós-operatória em doentes com MG generalizada ligeira mas diminui significativamente esse risco em formas moderadas ou graves da doença [234]. Um estudo retrospectivo comparou a evolução clínica após timectomia em doentes pré-tratados com plasmaferese de acordo com 2 práticas distintas: tratamento com plasmaferese em todos os doentes submetidos a timectomia vs. reservar o tratamento com plasmaferese apenas para doentes com risco de desmame ventilatório difícil no pós-operatório (fatores de risco relacionados essencialmente com parâmetros de provas função respiratória). Este estudo concluiu que não existe benefício acrescido em realizar plasmaferese por rotina a todos os doentes submetidos a timectomia [235].

Vários estudos observacionais identificaram fatores independentes que permitem prever um risco elevado de crise miasténica pós-timectomia, tais como: história de crise miasténica prévia, gravidade clínica pré-operatória, existência de manifestações bulbares, maior duração da doença, dose mais elevada de piridostigmina, título mais elevado de anticorpos anti-AChR, complicações cirúrgicas (incluindo perdas hemáticas intraoperatórias > 1000 mL), timoma [236–243]. Estes fatores de risco foram corroborados numa meta-análise publicada em 2020 [244]. A utilização de corticosteróides na altura da cirurgia, em doses tão elevadas como 1,5 mg/kg/dia, parece diminuir o risco de complicações respiratórias no período pós-operatório e aumentar significativamente a probabilidade de uma evolução favorável a longo prazo [245–247].

Pelo menos dois estudos compararam o desempenho das IgIV com o da plasmaferese no tratamento pré-operatório em doentes com MG. Um pequeno ensaio clínico aleatorizado, sem ocultação, que recrutou 24 doentes, comparou um ciclo de IgIV (dose total 2 g/kg) com um ciclo de plasmaferese (5 sessões em dias alternados) e verificou que o grupo que recebeu IgIV teve uma duração de intubação significativamente menor [248]. Um estudo retrospectivo que analisou 105 doentes com MG submetidos a timectomia, não encontrou diferenças significativas entre IgIV e plasmaferese relativamente aos indicadores avaliados [249].

RECOMENDAÇÕES

- Em doentes que vão realizar timectomia ou outro procedimento cirúrgico e que se encontram em **remissão** ou em estado de **manifestações mínimas**, *não se recomenda* a realização de pré-tratamento, nomeadamente com imunoglobulinas I.V. ou plasmaferese.
- A realização de tratamento prévio à timectomia ou a outros procedimentos cirúrgicos, com o objetivo de prevenir uma exacerbação grave ou uma crise miasténica, *deve ser reservada para* doentes que permanecem sintomáticos e com uma gravidade clínica **moderada ou severa** (classes MGFA III ou IV).
- A escolha entre as duas opções de pré-tratamento (Imunoglobulinas I.V. e plasmaferese) deverá basear-se em critérios como: a acessibilidade de cada uma das duas opções terapêuticas, o perfil de comorbilidades do doente e o seu estado clínico actual (ver ponto 6.5.).
- A utilização de corticosteróides orais na altura da timectomia, mesmo em doses elevadas, *não é contraindicada nem parece acarretar riscos significativos*.

[Votos do painel (0 a 9 pontos): mediana 9 pontos, unânime]

TÓPICO 8: Gravidez, parto e amamentação

As recomendações relativas a este tópico são baseadas na opinião de peritos e na experiência clínica dos membros do grupo de trabalho [250–255].

8.1. Planeamento familiar e tratamento da MG em mulheres em idade reprodutiva

RECOMENDAÇÕES Gerais e Planeamento Familiar

- A gravidez em mulheres com MG deve ser planeada e idealmente deve ocorrer numa altura em que a doença se encontre estável, preferencialmente após os 2 primeiros anos de doença.

Votos do painel:
mediana 9 pontos,
intervalo 8–9
- As doentes devem ser tranquilizadas quanto à evolução da MG numa eventual gravidez: se a doença se encontrar estável na altura da conceção, é muito provável que não ocorram exacerbações significativas durante a gestação. Se ocorrerem exacerbações, estas são habitualmente de gravidade ligeira ou moderada e surgem mais frequentemente nos primeiros meses de gravidez.

Votos do painel:
mediana 9 pontos,
unânime
- As doentes também devem ser informadas de que não existem fatores relacionados com a MG que impeçam ou desaconselhem a gravidez, e devem ser tranquilizadas quanto à evolução de uma eventual gestação.
 - A MG não é uma doença hereditária e, embora possa existir uma predisposição genética, o risco absoluto para os filhos de uma mulher afetada é muito baixo (aproximadamente 1%).
 - Não existe um aumento do risco de complicações obstétricas em gestantes com MG.

RECOMENDAÇÕES relacionadas com as opções terapêuticas na MG

- A piridostigmina, a prednisolona e a azatioprina são geralmente considerados **seguros** na gravidez e, por conseguinte, podem ser utilizados em mulheres em idade fértil e que pretendam engravidar.
- O micofenolato mofetil e o metotrexato são fármacos **teratogénicos** e, como tal, não devem ser prescritos a mulheres com potencial reprodutivo. Se forem utilizados, devem ser asseguradas medidas contraceptivas eficazes e estes fármacos devem ser **suspensos pelo menos 3 meses antes** de se iniciarem as tentativas para engravidar, quer em doentes do sexo feminino quer em doentes do sexo masculino.
- O rituximab pode ser utilizado em mulheres em idade fértil mas as tentativas para engravidar devem idealmente iniciar-se com **pelo menos 4 meses** de intervalo após a última administração.
- Os inibidores do fator C5 da cascata do complemento e os antagonistas do receptor Fc neonatal podem ser utilizados em mulheres com potencial reprodutivo se tal for indispensável, mas a sua utilização deve ser acompanhada pelo uso de métodos contraceptivos eficazes. No entanto, se ocorrer uma gestação durante o tratamento com um destes fármacos, a decisão de manter o tratamento deve basear-se na ponderação da relação entre o risco de imunossupressão neonatal e o benefício no controlo da doença materna.
- As imunoglobulinas I.V. e S.C. e a plasmaferese podem ser utilizadas sem precauções especiais em mulheres com potencial reprodutivo.
- A timectomia, mesmo na ausência de suspeita de timoma, é **recomendada** neste grupo populacional (salvaguardando os critérios indicados no ponto 7.1.) e provavelmente diminui o risco de MG neonatal.
- Os anticorpos anti-tiroideus e a função tiroideia devem ser determinados na fase de planeamento da gravidez, com o objetivo de assegurar um estado eutiroideo durante a gravidez.

[Votos do painel (0 a 9 pontos): mediana 9 pontos, unânime]

8.2. Precauções no tratamento durante a gravidez

RECOMENDAÇÕES Gerais

- Independentemente da medicação regular que a doente se encontra a cumprir, esta nunca deve ser suspensa abruptamente na altura da deteção da gravidez e a eventual necessidade de descontinuação deve ser discutida e planeada com o neurologista assistente.
- A timectomia não deve ser realizada durante a gravidez.

[Votos do painel (0 a 9 pontos): mediana 9 pontos, unânime]

RECOMENDAÇÕES relacionadas com as opções terapêuticas na MG

- A piridostigmina é considerada um fármaco **seguro** na gravidez e, por conseguinte, pode ser utilizada sem restrições especiais nesse período.
- A prednisolona é geralmente considerada um fármaco **seguro** na gravidez mas deve ser mantida neste período apenas se for necessário para o controlo da doença e deve idealmente ser usada numa dose diária inferior a 20 mg.
- Embora não seja recomendável a introdução de imunossupressores não esteróides durante a gravidez, a azatioprina é considerada **segura** e pode ser mantida durante este período se for considerado importante para conservar o controlo da doença.
- O micofenolato mofetil e o metotrexato estão **contraindicados** na gravidez. Contudo, se tiverem sido iniciados antes da gravidez não devem ser suspensos de forma abrupta e deve assegurar-se suplementação diária de Ácido Fólico 5 mg.
- Devido ao risco de depleção transitória de células B no recém-nascido, o uso de rituximab deve ser **evitado** durante a gravidez.
- Os inibidores do fator C5 podem causar uma inibição terminal do complemento na circulação fetal e, por esse motivo, o uso destes fármacos deve ser **evitado** durante a gravidez e reservado para casos em que seja indispensável a sua utilização para assegurar um controlo adequado das manifestações clínicas.
- Os antagonistas do receptor Fc neonatal podem induzir hipogamaglobulinemia neonatal e, por esse motivo, o uso destes fármacos deve ser **evitado** durante a gravidez e

reservado para casos em que seja indispensável a sua utilização para assegurar um controlo adequado das manifestações clínicas.

- As imunoglobulinas I.V. ou S.C. e a plasmaferese são **seguras** durante a gravidez.
- O sulfato de magnésio deve ser **evitado** na profilaxia da Eclâmpsia. Se a doente desenvolver Eclâmpsia, nomeadamente com crises convulsivas, o sulfato de magnésio I.V. pode ser usado mas com extrema precaução e com supervisão pela Anestesiologia. Contudo, no contexto de crises convulsivas devem utilizar-se preferencialmente fármacos anti-crise epilética (ex.: levetiracetam).

[Votos do painel (0 a 9 pontos): mediana 9 pontos, unânime]

8.3. Questões relacionadas com o parto

RECOMENDAÇÕES

- O parto e a abordagem anestésica devem ser planeados com antecedência. Votos do painel:
mediana 9 pontos,
unânime
- A anestesia geral deve geralmente ser evitada mas, se for indispensável, não devem usar-se bloqueadores neuromusculares. Votos do painel:
mediana 9 pontos,
unânime
- Na anestesia epidural devem usar-se preferencialmente fármacos do grupo amida (ex.: ropivacaína, bupivacaína) porque reduzem a necessidade de administração sistémica de opióides. Votos do painel:
mediana 9 pontos,
unânime
- O parto vaginal deve ser o objetivo e deve ser ativamente encorajado. A realização de cesariana deve ser determinada exclusivamente por motivos obstétricos, de que é exemplo um trabalho de parto prolongado devido a exaustão materna. Votos do painel:
mediana 9 pontos,
unânime
- Durante o parto ou eventual cesariana, a medicação habitual deve manter-se. Se estiverem medicadas cronicamente com prednisolona > 7,5 mg/dia (ou equivalente), as parturientes com MG devem receber hidrocortisona 100 mg I.V. na altura do parto. Votos do painel:
mediana 9 pontos,
intervalo 7–9
- As mulheres que apresentem manifestações miasténicas generalizadas e de gravidade moderada ou severa nas últimas

<p>semanas de gravidez, poderão ser tratadas com imunoglobulinas I.V. ou plasmaferese previamente ao parto, para diminuir o risco de agravamento no parto e no puerpério.</p> <ul style="list-style-type: none"> • O parto deve ocorrer num hospital que disponha de apoio por Neonatologia e de uma Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais, devido ao risco de MG Transitória Neonatal com eventual necessidade de suporte ventilatório e nutricional ao recém-nascido. • Pelo mesmo motivo, e porque a MG Transitória Neonatal pode desenvolver-se algumas horas ou até dias após o parto, o recém-nascido deve permanecer em observação durante pelo menos 2 dias. 	<p>Votos do painel: mediana 9 pontos, unânime</p> <p>Votos do painel: mediana 9 pontos, unânime</p> <p>Votos do painel: mediana 9 pontos, unânime</p>
---	---

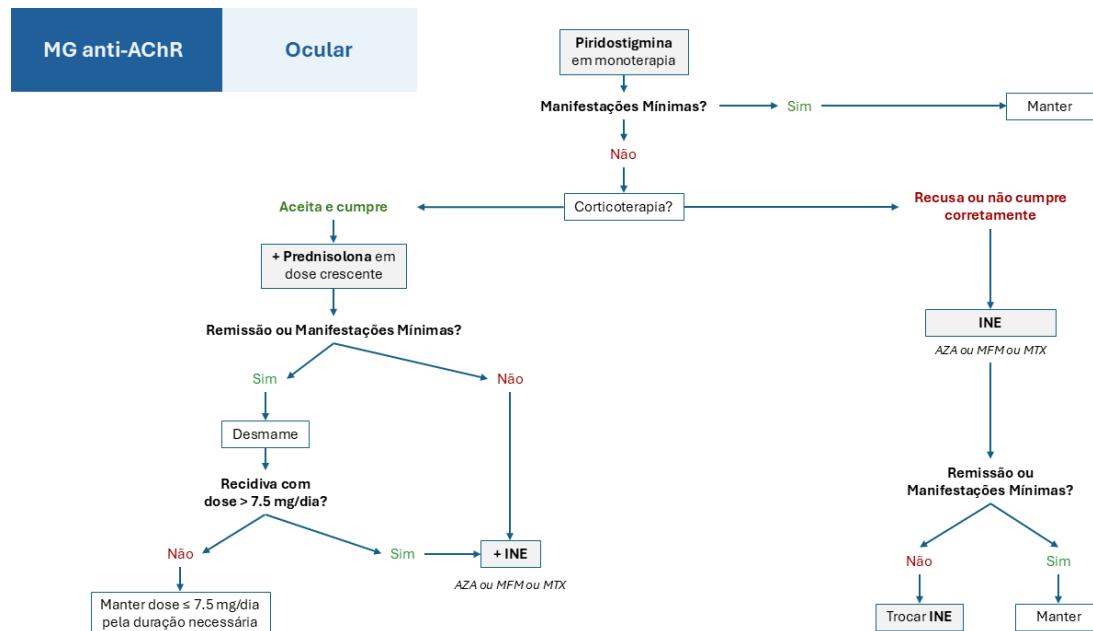
8.4. Questões relacionadas com a amamentação

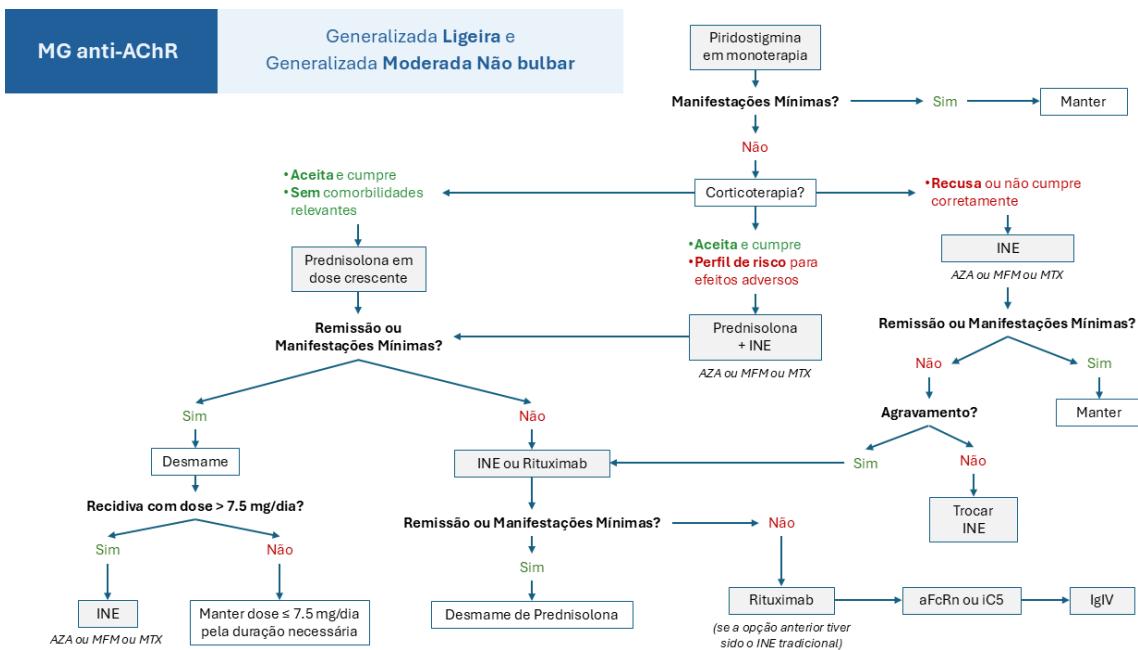
RECOMENDAÇÕES Gerais

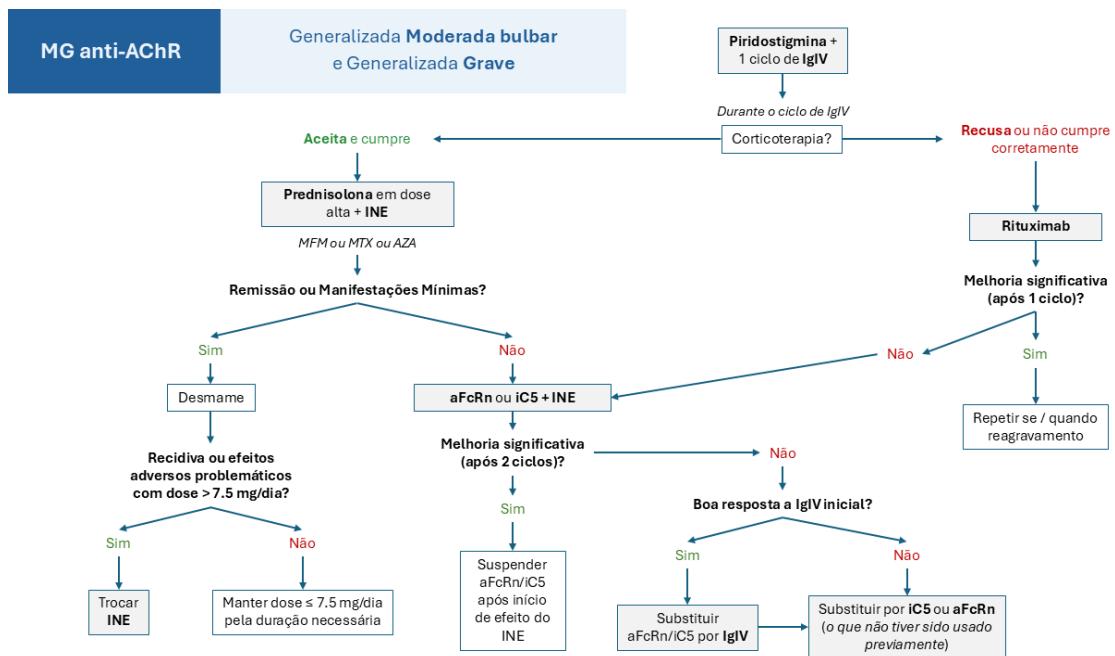
- Geralmente, a amamentação deve ser **encorajada** junto das mães com MG, tal como na população geral. Porém, em mulheres medicadas com micofenolato mofetil ou metotrexato, a amamentação deve ser **desaconselhada**.
- Os tratamentos para a MG que são considerados **seguros** durante a amamentação incluem: piridostigmina, prednisolona, azatioprina, rituximab, imunoglobulinas e plasmaferese.

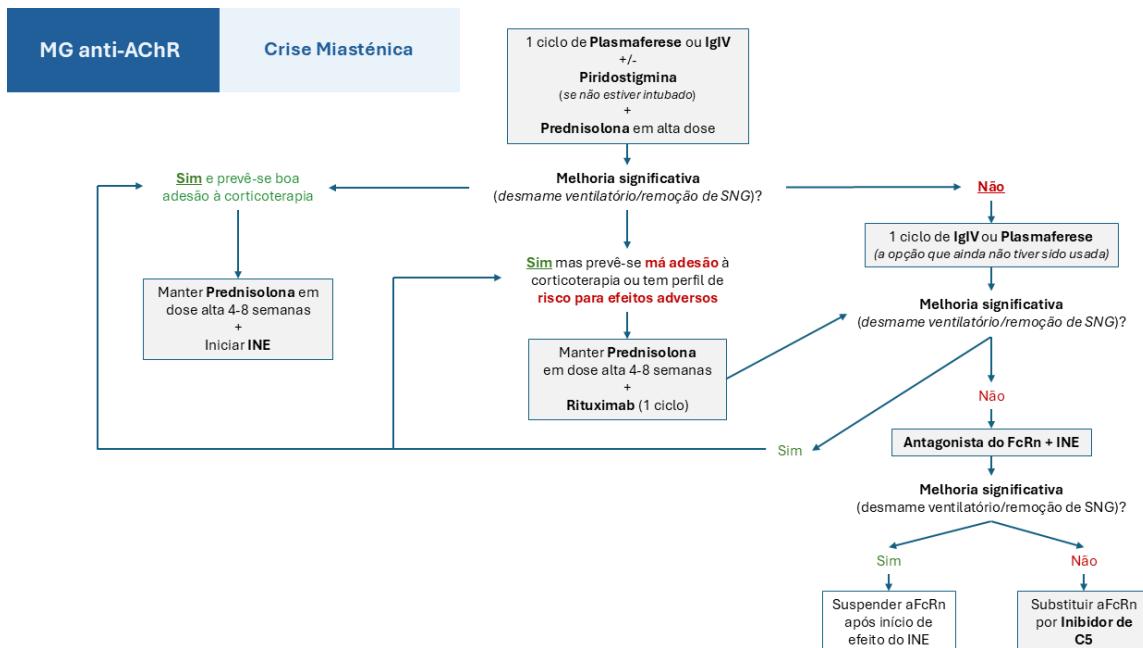
[Votos do painel (0 a 9 pontos): mediana 9 pontos, unânime]

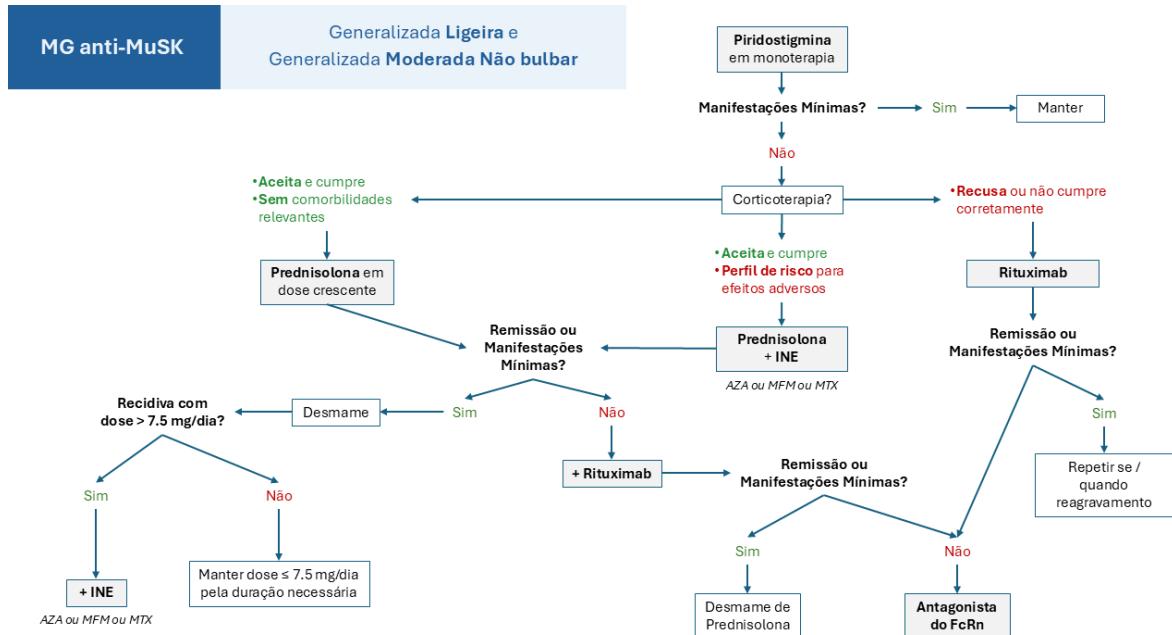
ALGORITMOS TERAPÉUTICOS

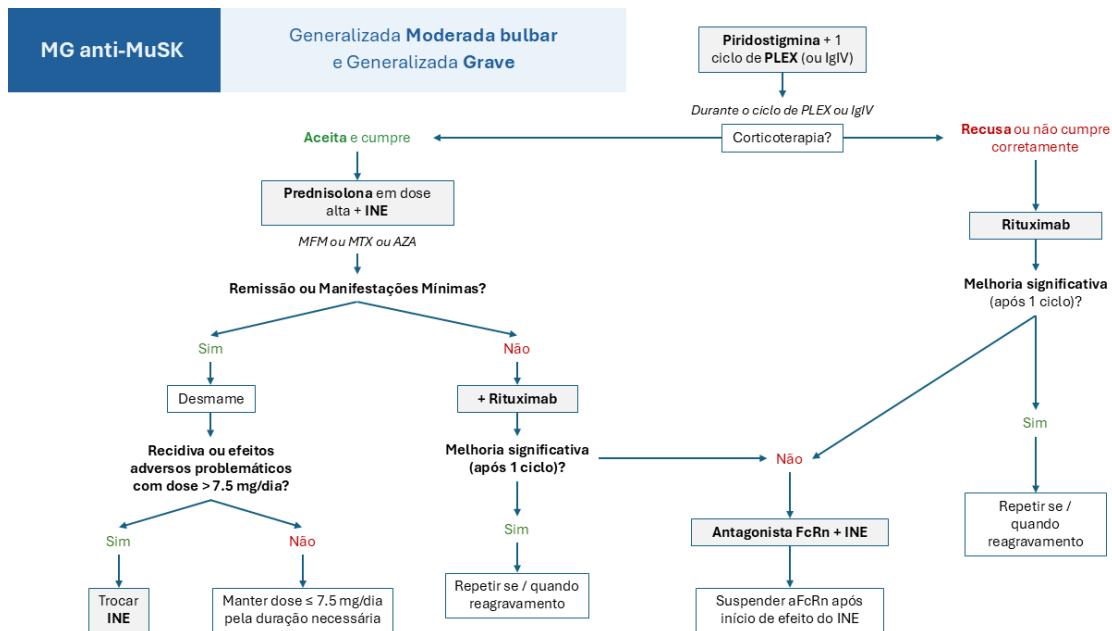


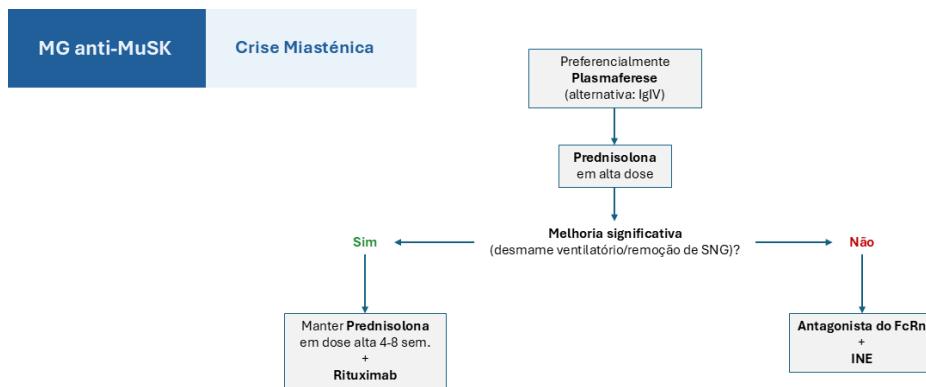












REFERÊNCIAS

- 1 - Santos E, Coutinho E, Moreira I, Silva AM, Lopes D, Costa H, et al. Epidemiology of myasthenia gravis in Northern Portugal: Frequency estimates and clinical epidemiological distribution of cases. *Muscle Nerve*. 2016;54(3):413-21. doi: 10.1002/mus.25068.
- 2 - Gilhus NE, Tzartos S, Evoli A, Palace J, Burns TM, Verschueren JJGM. Myasthenia gravis. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):30. doi: 10.1038/s41572-019-0079-y.
- 3 - Evoli A, Alboini PE, Damato V, Iorio R, Provenzano C, Bartoccioni E, et al. Myasthenia gravis with antibodies to MuSK: an update. *Ann NY Acad Sci*. 2018 Jan;1412(1):82-89. doi: 10.1111/nyas.13518.
- 4 - Grob D, Brunner NG, Namba T, Pagala M. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2008;37:141-149.
- 5 - Gilhus NE, Andersen H, Andersen LK, Boldingh M, Laakso S, Leopoldsdottir MO, et al. Generalized myasthenia gravis with acetylcholine receptor antibodies: A guidance for treatment. *Eur J Neurol*. 2024;31(5):e16229. doi: 10.1111/ene.16229.
- 6 - Wiendl H, Abicht A, Chan A, Della Marina A, Hagenacker T, Hekmat K, et al. Guideline for the management of myasthenic syndromes. *Ther Adv Neurol Disord*. 2023;16:17562864231213240. doi: 10.1177/17562864231213240.
- 7 - Sussman J, Farrugia ME, Maddison P, Hill M, Leite MI, Hilton-Jones D. Myasthenia gravis: Association of British Neurologists' management guidelines. *Pract Neurol*. 2015;15(3):199-206. doi: 10.1136/practneurol-2015-001126.
- 8 - Evoli A, Antonini G, Antozzi C, DiMuzio A, Habetswallner F, Iani C, et al. Italian recommendations for the diagnosis and treatment of myasthenia gravis. *Neurol Sci*. 2019;40(6):1111-1124. doi: 10.1007/s10072-019-03746-1.
- 9 - Murai H, Utsugisawa K, Motomura M, Imai T, Uzawa A, Suzuki S. The Japanese clinical guidelines 2022 for myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Clin Exp Neuroimmunol*. 2023;14:19-27. doi: 10.1111/cen.12739.
- 10 - Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Harms L, et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol*. 2010;17(7):893-902. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03019.x.
- 11 - Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. *Neurology*. 2016;87(4):419-25. doi: 10.1212/WNL.0000000000002790.
- 12 - Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, Benatar M, Cea G, Evoli A, et al. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. *Neurology*. 2021;96(3):114-122. doi: 10.1212/WNL.0000000000011124.
- 13 - Fitch K, Bernstein SJ, Aguilar MD, et al. The RAND/UCLA AppropriatenessMethodUser's Manual. [online]. Available at: rand.org/pubs/monograph_reports/MR1269.html.
- 14 - Benatar M. A systematic review of diagnostic studies in myasthenia gravis. *Neuromuscular Disorders* 2006; 16:459-67. doi: 10.1016/j.nmd.2006.05.006.
- 15 - Spagni G, Gastaldi M, Businaro P, Chemkhi Z, Carrozza C, Mascagna G, et al. Comparison of Fixed and Live Cell-Based Assay for the Detection of AChR and MuSK Antibodies in Myasthenia Gravis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2023;10:e200038. doi: 10.1212/NXI.000000000002000038.
- 16 - Leite MI, Jacob S, Viegas S, Cossins J, Clover L, Morgan BP, et al. IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in 'seronegative' myasthenia gravis. *Brain*. 2008;131(Pt 7):1940-52. doi: 10.1093/brain/awn092.
- 17 - Cruz PMR, Al-Hajjar M, Huda S, Jacobson L, Woodhall M, Sandeep Jayawant S, et al. Clinical Features and Diagnostic Usefulness of Antibodies to Clustered Acetylcholine Receptors in the Diagnosis of Seronegative Myasthenia Gravis. *JAMA Neurol* . 2015 Jun;72(6):642-9. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.0203.
- 18 - Gilhus NE, Verschueren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol* 2015; 14: 1023-36. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00145-3.
- 19 - Rivner MH, Pasnoor M, Dimachkie MM, Barohn RJ, Mei L. Muscle-Specific Tyrosine Kinase and Myasthenia Gravis Owing to Other Antibodies. *Neurol Clin*. 2018;36(2):293-310. doi: 10.1016/j.ncl.2018.01.004.
- 20 - Evoli A, Alboini PE, Damato V, Iorio R, Provenzano C, Bartoccioni E, et al. Myasthenia gravis with antibodies to MuSK: an update. *Ann NY Acad Sci* 2018; 1412:82-9. doi: 10.1111/nyas.13518.
- 21 - Morren J, Li Y. Myasthenia Gravis with MuSK antibodies: a narrative review. *Muscle Nerve* 2018; 58:344-58. doi: 10.1002/mus.26107.
- 22 - Zisimopoulou P, Evangelakou P, Tzartos J, Lazaridis K, Zouvelou V, Mantegazza R, et al. A comprehensive analysis of the epidemiology and clinical characteristics of anti-LRP4 in myasthenia gravis. *J Autoimmun*. 2014;52:139-45. doi: 10.1016/j.jaut.2013.12.004.
- 23 - Rivner MH, Liu S, Quarles B, Fleenor B, Shen C, Pan J, et al. Agrin and low-density lipoprotein-related receptor protein 4 antibodies in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Muscle Nerve*. 2017;55(3):430-432. doi: 10.1002/mus.25438.

- 24 - Zhang B, Tzartos JS, Belimezi M, Ragheb S, Bealmear B, Lewis RA, et al. Autoantibodies to lipoprotein-related protein 4 in patients with double-seronegative myasthenia gravis. *Arch Neurol.* 2012;69(4):445-51. doi: 10.1001/archneurol.2011.2393.
- 25 - Mori S, Motohashi N, Takashima R, Kishi M, Nishimune H, Shigemoto K. Immunization of mice with LRP4 induces myasthenia similar to MuSK-associated myasthenia gravis. *Exp Neurol.* 2017;297:158-167. doi: 10.1016/j.expneurol.2017.08.006.
- 26 - Wu H, Lu Y, Shen C, Patel N, Gan L, Xiong WC, et al. Distinct roles of muscle and motoneuron LRP4 in neuromuscular junction formation. *Neuron.* 2012;75(1):94-107. doi: 10.1016/j.neuron.2012.04.033.
- 27 - Amandusson A, Elf K, Grindlund ME, Punga AR. Diagnostic Utility of Repetitive Nerve Stimulation in a Large Cohort of Patients With Myasthenia Gravis. *J Clin Neurophysiol.* 2017;34: 400-7. doi: 10.1097/WNP.0000000000000398
- 28 - Katzberg HD, Abraham A. Electrodiagnostic Assessment of Neuromuscular Junction Disorders. *Neurol Clin.* 2021;39(4):1051-70. doi: 10.1016/j.ncl.2021.06.013.
- 29 - Costa J, Evangelista E, Conceição I, de Carvalho M. Repetitive nerve stimulation in Myasthenia Gravis: relative sensitivity of different muscles. *Clin Neurophysiol.* 2004;115(12):2776-82. doi: 10.1016/j.clinph.2004.05.024.
- 30 - Abraham A, Alabdali M, Alsulaiman A, Breiner A, Barnett C, Katzberg HD, et al. Repetitive facial nerve stimulation in myasthenia gravis 1 min after muscle activation is inferior to testing a second muscle at rest. *Clin Neurophysiol.* 2016;127(10):3294-7. doi: 10.1016/j.clinph.2016.08.004
- 31 - Sun YT, Lin TS. Is the stimulation frequency of the repetitive nerve stimulation test that you choose appropriate? *Acta Neurol Taiwan.* 2004;13(4):186-91.
- 32 - Caliandro P, Evoli A, Stålberg E, Granata G, Tonali P, Padua L. The difficulty in confirming clinical diagnosis of myasthenia gravis in a seronegative patient: a possible neurophysiological approach. *Neuromuscul Disord.* 2009;19(12):825-7. doi: 10.1016/j.nmd.2009.09.005.
- 33 - Baumann F, Henderson RD, Tremayne F, Hutchinson N, McCombe PA. Effects of prolonged repetitive stimulation of median, ulnar and peroneal nerves. *Muscle Nerve.* 2010;41(6):785-93. doi: 10.1002/mus.21604.
- 34 - AAEM Quality Assurance Committee. Practice parameter for repetitive nerve stimulation and single fiber EMG evaluation of adults with suspected myasthenia gravis or Lambert-Eaton myasthenic syndrome: summary statement American Association of Electrodiagnostic Medicine. *Muscle Nerve.* 2001;24(9):1236-8. doi: 10.1002/mus.1139.
- 35 - Lamb CJ, Rubin DI. Sensitivity and specificity of repetitive nerve stimulation with lower cutoffs for abnormal decrement in myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2020;62(3):381-385. doi: 10.1002/mus.26999.
- 36 - Abraham A, Alabdali M, Alsulaiman A, Breiner A, Barnett C, Katzberg HD, et al. Repetitive nerve stimulation cutoff values for the diagnosis of myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2017;55(2):166-70. doi: 10.1002/mus.25214.
- 37 - Sanders DB, Howard JF Jr. AAEE minimonograph #25: Single-fiber electromyography in myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 1986;9(9):809-19. doi: 10.1002/mus.880090904.
- 38 - Sanders DB, Stålberg EV. AAEM Minimonograph #25: single-fiber electromyography. *Muscle Nerve.* 1996;19:1069-83. doi: 10.1002/(SICI)1097-4598(199609)19:9<1069::AID-MUS1>3.0.CO;2-Y.
- 39 - Cui L, Guan Y, Wang H, Tang X. Single fiber electromyography in the diagnosis of ocular myasthenia gravis: report of 90 cases. *Chin Med J.* 2004a;117:848-51.
- 40 - Nogues MA, Rivero A, Stalberg E. Single fiber electromyography in myastheniagravis and other neuromuscular diseases. *Medicina (B Aires).* 1991;51:307-14.
- 41 - Valls-Canals J, Povedano M, Montero J, Pradas J. Stimulated single-fiber emg of the frontalis and orbicularis oculi muscles in ocular myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2003;28:501-3. doi: 10.1002/mus.10426.
- 42 - Katzberg HD, Bril V. A comparison of electrodiagnostic tests in ocular myasthenia gravis. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2005;6:109-13. doi: 10.1097/01.cnd.0000155026.66153.f0.
- 43 - Milone M, Monaco ML, Evoli A, Servidei S, Tonali P. Ocular myasthenia: diagnostic value of single fibre EMG in the orbicularis oculi muscle. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1993;56:720-1. doi: 10.1136/jnnp.56.6.720-a.
- 44 - Sanders DB, Arimura K, Cui LY, Ertaş M, Farrugia ME, Gilchrist J, et al. Guidelines for single fiber EMG. *Clin Neurophysiol.* 2019;130(8):1417-1439. doi: 10.1016/j.clinph.2019.04.005.
- 45 - Czaplinski A, Steck AJ, Fuhr P. Ice pack test for myasthenia gravis. A simple, noninvasive and safe diagnostic method. *J Neurol.* 2003;250:883-884. doi: 10.1007/s00415-003-1121-1.
- 46 - Omeed Fakiri M, Tavy DLJ, Hama-Amin AD, Wirtz PW. Accuracy of the ice test in the diagnosis of myasthenia gravis in patients with ptosis. *Muscle Nerve.* 2013;48(6):902-4. doi: 10.1002/mus.23857.
- 47 - Klein CJ, Beecher G, Lamb C, Naddaf E, Milone M, Liewluck T. LRP4-IgG service line testing in seronegative myasthenia gravis and controls. *J Neuroimmunol.* 2022;368:577895. doi: 10.1016/j.jneuroim.2022.577895.
- 48 - Sanders DB, Andrews I, Howard JF, Massey JM. Seronegative myasthenia gravis. *Neurology.* 1997;48:S40-S45.

- 49 - Chan KH, Lachance DH, Harper CM, Lennon VA. Frequency of seronegativity in adult-acquired generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2007; 36: 651–658. doi: 10.1002/mus.20854.
- 50 - Romi F, Skeie GO, Gilhus NE, Aarli JA. Striational antibodies in myasthenia gravis: reactivity and possible clinical significance. *Arch Neurol* 2005;62(3):442-6. doi: 10.1001/archneur.62.3.442.
- 51 - Aarli JA, Stefansson K, Marton LS, Wollmann RL. Patients with myasthenia gravis and thymoma have in their sera IgG autoantibodies against titin. *Clin Exp Immunol* 1990;82: 284-8. doi: 10.1111/j.1365-2249.1990.tb05440.x.
- 52 - Mygland A, Tysnes OB, Matre R, Volpe P, Aarli JA, Gilhus NE. Ryanodine receptor autoantibodies in myasthenia gravis patients with thymoma. *Ann Neurol* 1992;32:589-91. doi: 10.1002/ana.410320419.
- 53 - Romi F, Skeie GO, Aarli JA, Gilhus NE. Muscle autoantibodies in subgroups of myasthenia gravis patients. *J Neurol* 2000;247:369-75. doi: 10.1007/s004150050604.
- 54 - Yamamoto AM, Gajdos P, Eymard B, Tranchant C, Warter JM, Gomez L, et al. Anti-titin antibodies in myasthenia gravis: tight association with thymoma and heterogeneity of nonthymoma patients. *Arch Neurol* 2001;58:885-90. doi: 10.1001/archneur.58.6.885.
- 55 - Richards J, Howard JF Jr. Seronegative myasthenia gravis associated with malignant thymoma. *Neuromuscul Disord* 2017;27(5):417-418. doi: 10.1016/j.nmd.2017.01.023.
- 56 - Galizia EC, Farrugia ME, Swingler R. Delayed presentation of invasive thymoma in myasthenia gravis: a case report. *Neuromuscul Disord* 2011;21(4):279-81. 279-81. doi: 10.1016/j.nmd.2011.01.002.
- 57 - Toker A, Tanju S, Ozluk Y, Serdaroglu P. Thymoma appearing 10 years after an extended thymectomy for myasthenia gravis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;33(6): 1155-6. doi: 10.1016/j.ejcts.2008.03.001.
- 58 - Zouvelou V, Velonakis G, Rontogianni D, Zisis C. Appearance of thymoma 5 years after thymectomy for nonthymomatous myasthenia gravis. *J Clin Neuromuscul Dis* 2014;16(1):42-3. doi: 10.1097/CND.0000000000000039.
- 59 - Hirabayashi H, Ohta M, Okumura M, Matsuda H. Appearance of thymoma 15 years after extended thymectomy for myasthenia gravis without thymoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;22:479-81. doi: 10.1016/s1010-7940(02)00307-x.
- 60 - Girard N, Ruffini E, Marx A, Faivre-Finn C, Peters S; ESMO Guidelines Committee. Thymic epithelial tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26 Suppl 5:v40-55. doi: 10.1093/annonc/mdv277.
- 61 - Tomiyama N, Honda O, Tsubamoto M, Inoue A, Sumikawa H, Kuriyama K, et al. Anterior mediastinal tumors: diagnostic accuracy of CT and MRI. *Eur J Radiol* 2009;69(2):280-8. doi: 10.1016/j.ejrad.2007.10.002.
- 62 - Seki S, Koyama H, Ohno Y, Nishio M, Takenaka D, Maniwa Y, et al. Diffusion-weighted MR imaging vs. multi-detector row CT: direct comparison of capability for assessment of management needs for anterior mediastinal solitary tumors. *Eur J Radiol* 2014; 83:835-42. doi: 10.1016/j.ejrad.2014.01.005.
- 63 - Jaretski A 3rd, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keesey JC, Penn AS, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Neurology* 2000;55(1):16-23. doi: 10.1212/wnl.55.1.16.
- 64 - Liu D, Ahmet A, Ward L, Krishnamoorthy P, Mandelcorn ED, Leigh R, et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2013;9(1):30. doi: 10.1186/1710-1492-9-30.
- 65 - Muppudi S, Wolfe GI, Conaway M, Burns TM, and the MG Composite and MG-QOL15 Study Group. MG-ADL: still a relevant outcome measure. *Muscle Nerve*. 2011;44(5):727-731. doi: 10.1002/mus.22140.
- 66 - Dewilde S, Janssen M, Tollenaar NH, Vanoli F, Frangiamore R, Phillips G, et al. Concordance between patient-and physician-reported myasthenia gravis activities of daily living (MG-ADL) scores. *Muscle Nerve*. 2023;68(1):65-72. doi: 10.1002/mus.27837.
- 67 - Burns TM, Conaway M, Sanders DB, On behalf of the MG Composite and MG-QOL15 Study Group. The MG Composite A valid and reliable outcome measure for myasthenia gravis. *Neurology*. 2010;74(18):1434-40. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181dc1b1e
- 68 - Barohn RJ, McIntire D, Herbelin L, Wolfe GI, Nations S, Bryan WW. Reliability testing of the quantitative myasthenia gravis score. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 841: 769–72. doi: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb11015.x.
- 69 - Burns TM, Sadjadi R, Utsugisawa K, Gwathmey KG, Joshi A, Jones S, et al. International clinimetric evaluation of the MG-QoL15, resulting in slight revision and subsequent validation of the MG-QoL15r. *Muscle Nerve*. 2016;54(6):1015-1022. doi: 10.1002/mus.25198.
- 70 - Mendoza M, Tran C, Bril V, Katzberg HD, Barnett C. Patient-acceptable symptom states in myasthenia gravis. *Neurology*. 2020;95(12):e1617-e1628. doi: 10.1212/WNL.0000000000010574.
- 71 - Andersen JB, Gilhus NE, Sanders DB. Factors affecting outcome in myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2016;54(6):1041-1049. doi: 10.1002/mus.25205.
- 72 - Sanders DB, Burns TM, Cutter GR, Massey JM, Juel VC, Hobson-Webb L; Muscle Study Group. Does change in acetylcholine receptor antibody level correlate with clinical change in myasthenia gravis? *Muscle Nerve*. 2014;49(4):483-6. doi: 10.1002/mus.23944.

- 73 - Guptill JT, Sanders DB, Evoli A. Anti-MuSK antibody myasthenia gravis: clinical findings and response to treatment in two large cohorts. *Muscle Nerve*. 2011;44(1):36-40. doi: 10.1002/mus.22006.
- 74 - Punga AR, Stålberg E. Acetylcholinesterase inhibitors in MG: to be or not to be? *Muscle Nerve*. 2009;39(6):724-8. doi: 10.1002/mus.21319.
- 75 - Soliven B, Rezania K, Gundogdu B, Harding-Clay B, Oger J, Arnason BGW. Terbutaline in myasthenia gravis: a pilot study. *J Neurol Sci*. 2009;277(1-2):150-4. doi: 10.1016/j.jns.2008.09.033
- 76 - Sanders DB, Howard JF, Massey JM. 3,4-Diaminopyridine in Lambert-Eaton myasthenic syndrome and myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci*. 1993;681:588-90. doi: 10.1111/j.1749-6632.1993.tb22949.x.
- 77 - Ceccanti M, Libonati L, Ruffolo G, Cifelli P, Moret F, Frasca V, et al. Effects of 3,4-diaminopyridine on myasthenia gravis: Preliminary results of an open-label study. *Front Pharmacol*. 2022;13:982434. doi: 10.3389/fphar.2022.982434
- 78 - Lindberg C, Andersen O, Lefvert AK. Treatment of myasthenia gravis with methylprednisolone pulse: a double blind study. *Acta Neurol Scand* 1998;97:370-3. doi: 10.1111/j.1600-0404.1998.tb05968.x.
- 79 - Benatar M, McDermott MP, Sanders DB, Wolfe GI, Barohn RJ, Nowak RJ, et al. Efficacy of prednisone for the treatment of ocular myasthenia (EPITOME): A randomized, controlled trial. *Muscle Nerve* 2016;53(3):363-9. doi: 10.1002/mus.24769.
- 80 - Schneider-Gold C, Gajdos P, Toyka KV, Hohlfeld RR. Corticosteroids for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2005(2):CD002828. doi: 10.1002/14651858.CD002828.pub2.
- 81 - Farmakis C, Pasnoor M, Dimachkie MM, Barohn RJ. Treatment of myasthenia gravis. *Neurol Clin* 2018;36(2):311-337. doi: 10.1016/j.ncl.2018.01.011.
- 82 - Warmolts JR, Engel WK. Benefit from alternate-day prednisone in myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1972; 286(1): 17-20. doi: 10.1056/NEJM197201062860104.
- 83 - Pinelli P, Tonali P, Scopetta C. Long-term treatment of myasthenia gravis with alternate-day prednisone. Report on 15 patients. *Eur Neurol* 1974;12(3):129-41. doi: 10.1159/000114612.
- 84 - Seybold ME, Drachman DB. Gradually increasing doses of prednisone in myasthenia gravis. Reducing the hazards of treatment. *N Engl J Med* 1974;290(2):81-4. doi: 10.1056/NEJM197401102900204.
- 85 - Díaz-Manera J, Rojas-García R, Illa I. Treatment strategies for myasthenia gravis. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10(8):1329-42. doi: 10.1517/14656560902950619.
- 86 - Menon D, Bril V. Pharmacotherapy of Generalized Myasthenia Gravis with Special Emphasis on Newer Biologicals. *Drugs* 2022;82(8):865-887. doi: 10.1007/s40265-022-01726-y.
- 87 - Sharshar T, Porcher R, Demeret S, Tranchant C, Gueguen A, Eymard B, et al. Comparison of corticosteroid tapering regimens in myasthenia gravis: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2021;78(4):426-33. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.5407.
- 88 - Sanders DB, Evoli A. Immunosuppressive therapies in myasthenia gravis. *Autoimmunity* 2010;43(5-6):428-35. doi: 10.3109/08916930903518107.
- 89 - Gilhus NE, Verschueren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol* 2015; 14: 1023-36. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00145-3.
- 90 - Malpica L, van Duin D, Moll S. Preventing infectious complications when treating non-malignant immune-mediated hematologic disorders. *Am J Hematol*. 2019;94(12):1396-1412. doi: 10.1002/ajh.25642.
- 91 - Conn HO, Blitzer BL. Nonassociation of adrenocorticosteroid therapy and peptic ulcer. *N Engl J Med* 1976, 294: 473-9. doi: 10.1056/NEJM197602262940905.
- 92 - Conn HO, Poynard T. Corticosteroids and peptic ulcer: meta-analysis of adverse events during steroid therapy. *J Intern Med* 1994, 236: 619-32. doi: 10.1111/j.1365-2796.1994.tb00855.x.
- 93 - Palace J, Newsom-Davis J, Lecky B. A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. *Myasthenia Gravis Study Group. Neurology*. 1998;50(6):1778-83. doi: 10.1212/wnl.50.6.1778.
- 94 - Tindall RS, Rollins JA, Phillips JT, Greenlee RG, Wells L, Belendiuk G. Preliminary results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *N Engl J Med*. 1987;316(12):719-24. doi: 10.1056/NEJM198703193161205.
- 95 - Tindall RS, Phillips JT, Rollins JA, Wells L, Hall K. A clinical therapeutic trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci*. 1993;681:539-51. doi: 10.1111/j.1749-6632.1993.tb22937.x.
- 96 - De Feo LG, Schottlender J, Martelli NA, Molino NA. Use of intravenous pulsed cyclophosphamide in severe, generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2002;26(1):31-6. doi: 10.1002/mus.10133.
- 97 - Ciafaloni E, Massey JM, Tucker-Lipscomb B, Sanders DB. Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: an open-label pilot study. *Neurology*. 2001;56(1):97-9. doi: 10.1212/wnl.56.1.97.
- 98 - Hanisch F, Wendt M, Zierl S. Mycophenolate mofetil as second line immunosuppressant in Myasthenia gravis--a long-term prospective open-label study. *Eur J Med Res*. 2009;14(8):364-6. doi: 10.1186/2047-783x-14-8-364.
- 99 - Chan JW. Mycophenolate mofetil for ocular myasthenia. *J Neurol*. 2008;255(4):510-3. doi: 10.1007/s00415-008-0718-9.

- 100 - Hehir MK, Burns TM, Alpers J, Conaway MR, Sawa M, Sanders DB. Mycophenolate mofetil in AChR-antibody-positive myasthenia gravis: Outcomes in 102 patients. *Muscle Nerve*. 2010;41(5):593-8. doi: 10.1002/mus.21640.
- 101 - Muscle Study Group. A trial of mycophenolate mofetil with prednisone as initial immunotherapy in myasthenia gravis. *Neurology*. 2008;71(6):394-9. doi: 10.1212/01.wnl.0000312373.67493.7f.
- 102 - Sanders DB, Hart IK, Mantegazza R, Shukla SS, Siddiqi ZA, De Baets MHV, et al. An international, phase III, randomized trial of mycophenolate mofetil in myasthenia gravis. *Neurology*. 2008;71(6):400-6. doi: 10.1212/01.wnl.0000312374.95186.cc.
- 103 - Meriggoli MN, Rowin J, Richman JG, Leurgans S. Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Ann NY Acad Sci*. 2003;998:494-9. doi: 10.1196/annals.1254.064.
- 104 - Narayanaswami P, Sanders DB, Thomas L, Thibault D, Blevins J, Desai R, et al. Comparative effectiveness of azathioprine and mycophenolate mofetil for myasthenia gravis (PROMISE-MG): a prospective cohort study. *Lancet Neurol*. 2024;23(3):267-276. doi: 10.1016/S1474-4422(24)00028-0.
- 105 - Pasnoor M, He J, Herbelin L, Burns TM, Nations S, Vera Bril V, et al. A randomized controlled trial of methotrexate for patients with generalized myasthenia gravis. *Neurology*. 2016;87(1):57-64. doi: 10.1212/WNL.0000000000002795.
- 106 - Di L, Shen F, Wen X, Lu Y, Zhu W, Wang M, Da Y. A Randomized Open-Labeled Trial of Methotrexate as a Steroid-Sparing Agent for Patients With Generalized Myasthenia Gravis. *Front Immunol*. 2022;13:839075. doi: 10.3389/fimmu.2022.839075.
- 107 - Heckmann JM, Rawoot A, Bateman K, Renison R, Badri M. A single-blinded trial of methotrexate versus azathioprine as steroid-sparing agents in generalized myasthenia gravis. *BMC Neurol*. 2011;11:97. doi: 10.1186/1471-2377-11-97.
- 108 - Cruz JL, Wolff ML, Vanderman AJ, Brown JN. The emerging role of tacrolimus in myasthenia gravis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2015;8(2):92-103. doi: 10.1177/1756285615571873.
- 109 - Nagappa M, Netravathi M, Taly AB, Sinha S, Bindu PS, Mahadevan A. Long-term efficacy and limitations of cyclophosphamide in myasthenia gravis. *J Clin Neurosci*. 2014;21(11):1909-14. doi: 10.1016/j.jocn.2014.03.019.
- 110 - Normas nº 018/2020 e 011/2015 da Direção Geral da Saúde.
- 111 - Valdoleiros SR, Furtado I, Silva C, Gonçalves IC, Silva AS, Vasconcelos O, et al. [Guideline for the Treatment and Prevention of Infections Associated with Immunosuppressive Therapy for Autoimmune Diseases] [Article in Portuguese]. *Acta Med Port*. 2021;34(6):469-483. doi: 10.20344/amp.15625.
- 112 - Kuo TT, Baker K, Yoshida M, Qiao SW, Aveson VG, Lencer WI, Blumberg RS. Neonatal Fc receptor: from immunity to therapeutics. *J Clin Immunol*. 2010;30(6):777-89. doi: 10.1007/s10875-010-9468-4.
- 113 - Jensen PF, Schoch A, Larraillet V, Hilger M, Schlothauer T, Emrich T, Rand KD. A Two-pronged Binding Mechanism of IgG to the Neonatal Fc Receptor Controls Complex Stability and IgG Serum Half-life. *Mol Cell Proteomics*. 2017;16(3):451-456. doi: 10.1074/mcp.M116.064675.
- 114 - Howard Jr JF, Bril V, Vu T, Karam C, Peric S, Marganis T, et al. Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2021;20(7):526-536. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00159-2.
- 115 - Howard Jr JF, Bril V, Vu T, Karam C, Peric S, De Bleeker JL, et al. Long-term safety, tolerability, and efficacy of efgartigimod (ADAPT+): interim results from a phase 3 open-label extension study in participants with generalized myasthenia gravis. *Front Neurol*. 2024;14:1284444. doi: 10.3389/fneur.2023.1284444.
- 116 - Katyal N, Halldorsdottir K, Govindarajan R, Shieh P, Muley S, Reyes P, et al. Safety and outcomes with efgartigimod use for acetylcholine receptor-positive generalized myasthenia gravis in clinical practice. *Muscle Nerve*. 2023;68(5):762-766. doi: 10.1002/mus.27974.
- 117 - Fuchs L, Shelly S, Vigiser I, Kolb H, Regev K, Schwartzmann Y, et al. Real-World experience with efgartigimod in patients with myasthenia gravis. *J Neurol*. 2024;271(6):3462-3470. doi: 10.1007/s00415-024-12293-5.
- 118 - Frangiamore R, Rinaldi E, Vanoli F, Andreetta F, Ciusani E, Bonanno S, et al. Efgartigimod in generalized myasthenia gravis: A real-life experience at a national reference center. *Eur J Neurol*. 2024;31(4):e16189. doi: 10.1111/ene.16189.
- 119 - Singer M, Khella S, Bird S, McIntosh P, Paudyal B, Wadhwanji A, et al. Single institution experience with efgartigimod in patients with myasthenia gravis: Patient selection, dosing schedules, treatment response, and adverse events. *Muscle Nerve*. 2024;69(1):87-92. doi: 10.1002/mus.28003.
- 120 - Suzuki S, Uzawa A, Nagane Y, Masuda M, Konno S, Kubota T, et al. Therapeutic Responses to Efgartigimod for Generalized Myasthenia Gravis in Japan. *Neurol Clin Pract*. 2024;14(3):e200276. doi: 10.1212/CPJ.00000000000200276.
- 121 - Luo S, Jiang Q, Zeng W, Wang Q, Zou Z, Yu Y, et al. Efgartigimod for generalized myasthenia gravis: A multicenter real-world cohort study in China. *Ann Clin Transl Neurol*. 2024;11(8):2212-2221. doi: 10.1002/acn3.52142.
- 122 - Watanabe K, Ohashi S, Watanabe T, Kakinuma Y, Kinno R. Case report: Recovery from refractory myasthenic crisis to minimal symptom expression after add-on treatment with efgartigimod. *Front Neurol*. 2024;15:1321058. doi: 10.3389/fneur.2024.1321058.

- 123 - Sun F, Batra A, Dickson D, Li Y, Wu E. Efgartigimod infusion in the treatment regimen for myasthenic crisis: A case report. *Muscle Nerve*. 2024;70(2):290-292. doi: 10.1002/mus.28178.
- 124 - Zhang Z, Yang M, Luo T, Du X, Wang Z, Huang X, Zhang Y. Rescue treatment with add-on efgartigimod in a patient with impending myasthenic crisis: a case report. *Ther Adv Neurol Disord*. 2024;17:17562864241254895. doi: 10.1177/17562864241254895.
- 125 - Omar OA, Diel NJ, Gerner ST, Mück A, Huttner HB, Krämer-Best HH. Efgartigimod as Rescue Medication in a Patient with Therapy-Refractory Myasthenic Crisis. *Case Rep Neurol Med*. 2024;2024:9455237. doi: 10.1155/2024/9455237.
- 126 - Howard JF, Vu T, Li G, Korobko D, Smilowski M, Liu L, et al. Subcutaneous efgartigimod PH20 in generalized myasthenia gravis: A phase 3 randomized noninferiority study (ADAPT-SC) and interim analyses of a long-term open-label extension study (ADAPT-SC+). *Neurotherapeutics*. 2024;21(5):e00378. doi: 10.1016/j.neurot.2024.e00378.
- 127 - Bril V, Druždž A, Grosskreutz J, Habib AA, Mantegazza R, Sacconi S, et al. Safety and efficacy of rozanolixizumab in patients with generalised myasthenia gravis (MycarinG): a randomised, double-blind, placebo-controlled, adaptive phase 3 study. *Lancet Neurol*. 2023;22(5):383-394. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00077-7.
- 128 - Bril V, Druždž A, Grosskreutz J, Habib AA, Kaminski HJ, Mantegazza R, et al. Safety and efficacy of chronic weekly rozanolixizumab in generalized myasthenia gravis: the randomized open-label extension MG0004 study. *J Neurol*. 2025;272(4):275. doi: 10.1007/s00415-025-12958-9.
- 129 - Tüzün E, Huda R, Christadoss P. Complement and cytokine based therapeutic strategies in myasthenia gravis. *J Autoimmun*. 2011;37(2):136-43. doi: 10.1016/j.jaut.2011.05.006.
- 130 - Zhou Y, Gong B, Lin F, Rother RP, Medoff ME, Kaminski HJ. Anti-C5 antibody treatment ameliorates weakness in experimentally acquired myasthenia gravis. *J Immunol*. 2007;179(12):8562-7. doi: 10.4049/jimmunol.179.12.8562.
- 131 - Soltys J, Kusner LL, Young A, Richmonds C, Hatala D, Gong B, Shanmugavel V, Kaminski HJ. Novel complement inhibitor limits severity of experimentally myasthenia gravis. *Ann Neurol*. 2009;65(1):67-75. doi: 10.1002/ana.21536.
- 132 - Howard Jr JF, Utsugisawa K, Benatar M, Murai H, Barohn RJ, Illa I, et al. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Lancet Neurol*. 2017;16(12):976-986. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30369-1.
- 133 - Mantegazza R, Wolfe GI, Muppudi S, Wiendl H, Fujita KP, O'Brien FL, et al. Post-intervention Status in Patients With Refractory Myasthenia Gravis Treated With Eculizumab During REGAIN and Its Open-Label Extension. *Neurology*. 2021;96(4):e610-e618. doi: 10.1212/WNL.0000000000011207.
- 134 - Nowak RJ, Muppudi S, Beydoun SR, O'Brien FL, Yountz M, Howard Jr JF. Concomitant Immunosuppressive Therapy Use in Eculizumab-Treated Adults With Generalized Myasthenia Gravis During the REGAIN Open-Label Extension Study. *Front Neurol*. 2020;11:556104. doi: 10.3389/fneur.2020.556104.
- 135 - Oyama M, Okada K, Masuda M, Shimizu Y, Yokoyama K, Uzawa A, et al. Suitable indications of eculizumab for patients with refractory generalized myasthenia gravis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2020;13:1756286420904207. doi: 10.1177/1756286420904207.
- 136 - Yoshizumi K, Kimura T, Ukon S, Watanabe S, Kasama S, Takeda M. [Eclizumab in the treatment of myasthenia gravis crisis complicating invasive thymoma: a case study of efficacy] [Article in Japanese]. *Rinsho Shinkeigaku*. 2020;60(12):865-868. doi: 10.5692/clinicalneurol.cn-001483.
- 137 - Waheed W, Newman E, Aboukhatwa M, Moin M, Tandan R. Practical Management for Use of Eculizumab in the Treatment of Severe, Refractory, Non-Thymomatous, AChR + Generalized Myasthenia Gravis: A Systematic Review. *Ther Clin Risk Manag*. 2022;18:699-719. doi: 10.2147/TCRM.S266031.
- 138 - Vu T, Meisel A, Mantegazza R, Annane D, Katsuno M, Aguzzi R, et al. Terminal Complement Inhibitor Ravulizumab in Generalized Myasthenia Gravis. *NEJM Evid*. 2022;1(5):EV1D0a2100066. doi: 10.1056/EVID0a2100066.
- 139 - Howard JF, Bresch S, Genge A, Hewamadduma C, Hinton J, Hussain Y, et al. Safety and efficacy of zilucoplan in patients with generalised myasthenia gravis (RAISE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Neurol*. 2023;22(5):395-406. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00080-7.
- 140 - Meisel A, Annane D, Vu T, Mantegazza R, Katsuno M, Aguzzi R, et al. Long-term efficacy and safety of ravulizumab in adults with anti-acetylcholine receptor antibody-positive generalized myasthenia gravis: results from the phase 3 CHAMPION MG open-label extension. *J Neurol*. 2023;270(8):3862-3875. doi: 10.1007/s00415-023-11699-x.
- 141 - Howard JF, Bresch S, Farmakidis C, Freimer M, Genge A, Hewamadduma C, et al. Long-term safety and efficacy of zilucoplan in patients with generalized myasthenia gravis: interim analysis of the RAISE-XT open-label extension study. *Ther Adv Neurol Disord*. 2024;17:17562864241243186. doi: 10.1177/17562864241243186.
- 142 - Saccà F, Pane C, Espinosa PE, Sormani MP, Signori A. Efficacy of innovative therapies in myasthenia gravis: A systematic review, meta-analysis and network meta-analysis. *Eur J Neurol*. 2023;30(12):3854-3867. doi: 10.1111/ene.15872.

- 143 - Chen H, Qiu Y, Yin Z, Wang Z, Tang Y, Ni H, et al. Efficacy and safety of the innovative monoclonal antibodies in adults with generalized myasthenia gravis: a Bayesian network analysis. *Front Immunol.* 2023;14:1280226. doi: 10.3389/fimmu.2023.1280226.
- 144 - Ma Y, Nie X, Zhu G, Qi W, Hao L, Guo X. The Efficacy and Safety of Different Targeted Drugs for the Treatment of Generalized Myasthenia Gravis: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-analysis. *CNS Drugs.* 2024;38(2):93-104. doi: 10.1007/s40263-024-01062-7.
- 145 - van Steen C, Celico L, Spaepen E, Hagenacker T, Meuth SG, Ruck T, et al. Efgartigimod and Ravulizumab for Treating Acetylcholine Receptor Auto-antibody-Positive (AChR-Ab+) Generalized Myasthenia Gravis: Indirect Treatment Comparison. *Adv Ther.* 2024;41(6):2486-2499. doi: 10.1007/s12325-024-02856-3.
- 147 - Piehl F, Eriksson-Dufva A, Budzianowska A, Feresiadou A, Hansson W, Hietala MA, et al. Efficacy and Safety of Rituximab for New-Onset Generalized Myasthenia Gravis The RINOMAX Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2022;79(11):1105-1112. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.2887.
- 148 - Di Stefano V, Lupica A, Rispoli MG, Di Muzio A, Brighina F, Rodolico C. Rituximab in AChR subtype of myasthenia gravis: systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;91(4):392-395. doi: 10.1136/jnnp-2019-322606.
- 149 - Tandan R, Hehir 2nd MK, Waheed W, Howard DB. Rituximab treatment of myasthenia gravis: A systematic review. *Muscle Nerve.* 2017;56(2):185-196. doi: 10.1002/mus.25597.
- 150 - Guptill JT, Sanders DB, Evoli A. Anti-MuSK antibody myasthenia gravis: clinical findings and response to treatment in two large cohorts. *Muscle Nerve.* 2011;44(1):36-40. doi: 10.1002/mus.22006.
- 151 - Collongues N, Casez O, Lacour A, Tranchant C, Vermersch P, de Seze J, Lebrun C. Rituximab in refractory and non-refractory myasthenia: a retrospective multicenter study. *Muscle Nerve.* 2012;46(5):687-91. doi: 10.1002/mus.23412.
- 152 - Díaz-Manera J, Martínez-Hernández E, Querol L, Klooster R, Rojas-García R, Suárez-Calvet X, et al. Long-lasting treatment effect of rituximab in MuSK myasthenia. *Neurology.* 2012;78(3):189-93. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182407982.
- 153 - Hehir MK, Hobson-Webb LD, Benatar M, Barnett C, Silvestri NJ, Howard Jr JF, et al. Rituximab as treatment for anti-MuSK myasthenia gravis: Multicenter blinded prospective review. *Neurology.* 2017;89(10):1069-1077. doi: 10.1212/WNL.0000000000004341.
- 154 - Topakian R, Zimprich F, Iglseder S, Embacher N, Guger M, Stieglbauer K, et al. High efficacy of rituximab for myasthenia gravis: a comprehensive nationwide study in Austria. *J Neurol.* 2019;266(3):699-706. doi: 10.1007/s00415-019-09191-6.
- 155 - Lee DSW, Rojas OL, Gommerman JL. B cell depletion therapies in autoimmune disease: advances and mechanistic insights. *Nat Rev Drug Discov.* 2021;20(3):179-199. doi: 10.1038/s41573-020-00092-2.
- 156 - Dalakas MC. IgG4-Mediated Neurologic Autoimmunities: Understanding the Pathogenicity of IgG4, Ineffectiveness of IVIg, and Long-Lasting Benefits of Anti-B Cell Therapies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021;9(1):e1116. doi: 10.1212/NXI.0000000000001116.
- 157 - Brauner S, Eriksson-Dufva A, Hietala MA, Frisell T, Press R, Piehl F. Comparison Between Rituximab Treatment for New-Onset Generalized Myasthenia Gravis and Refractory Generalized Myasthenia Gravis. *JAMA Neurol.* 2020;77(8):974-981. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.0851.
- 158 - Beecher G, Anderson D, Siddiqi ZA. Rituximab in refractory myasthenia gravis: Extended prospective study results. *Muscle Nerve.* 2018;58(3):452-455. doi: 10.1002/mus.26156.
- 159 - Feng X, Song Z, Wu M, Liu Y, Luo S, Zhao C, Zhang W. Efficacy and Safety of Immunotherapies in Refractory Myasthenia Gravis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol.* 2021;12:725700. doi: 10.3389/fneur.2021.725700.
- 160 - Zhao C, Pu M, Chen D, Shi J, Li Z, Guo J, Zhang G. Effectiveness and Safety of Rituximab for Refractory Myasthenia Gravis: A Systematic Review and Single-Arm Meta-Analysis. *Front Neurol.* 2021;12:736190. doi: 10.3389/fneur.2021.736190.
- 161 - Nelke C, Schroeter CB, Stascheit F, Pawlitzki M, Regner-Nelke L, Huntemann N, et al. Eculizumab versus rituximab in generalised myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2022;93(5):548-554. doi: 10.1136/jnnp-2021-328665.
- 162 - Kefalopoulou Z-M, Veltsista D, Germeni A, Lykouras D, Tsiamaki E, Chroni E. Rituximab as a sole steroid-sparing agent in generalized myasthenia gravis: Long-term outcomes. *Neurol Sci.* 2024;45(3):1233-1242. doi: 10.1007/s10072-023-07082-3.
- 163 - Blum S, Gillis D, Brown H, Boyle R, Henderson R, Heyworth-Smith D, et al. Use and monitoring of low dose rituximab in myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82(6):659-63. doi: 10.1136/jnnp.2010.220475.
- 164 - Li T, Zhang G, Li Y, Dong S, Wang N, Yi M, et al. Efficacy and safety of different dosages of rituximab for refractory generalized AChR myasthenia gravis: A meta-analysis. *J Clin Neurosci.* 2021;85:6-12. doi: 10.1016/j.jocn.2020.11.043.
- 165 - Feng X, Song Z, Wu M, Liu Y, Luo S, Zhao C, Zhang W. Efficacy and Safety of Immunotherapies in Refractory Myasthenia Gravis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol.* 2021;12:725700. doi: 10.3389/fneur.2021.725700.
- 166 - Vital EM, Rawstron AC, Dass S, Henshaw K, Madden J, Emery P, McGonagle D. Reduced-dose rituximab in rheumatoid arthritis: efficacy depends on degree of B cell depletion. *Arthritis Rheum.* 2011;63(3):603-8. doi: 10.1002/art.30152.

- 167 - Zhao D, Zhao C, Lu J, Han Y, Sun T, Ren K, et al. Efficacy and safety of repeated low-dose rituximab therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis: A retrospective case series study. *Mult Scler Relat Disord.* 2023;70:104518. doi: 10.1016/j.msard.2023.104518.
- 168 - Muto K, Matsui N, Unai Y, Sakai W, Haji S, Udaka K, et al. Memory B cell resurgence requires repeated rituximab in myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord.* 2017;27(10):918-922. doi: 10.1016/j.nmd.2017.06.012.
- 169 - Heckmann JM. A single low-dose rituximab infusion in severe chronic refractory myasthenia gravis in resource-limited settings. *J Neurol Sci.* 2022;442:120394. doi: 10.1016/j.jns.2022.120394.
- 170 - Cortés-Vicente E, Rojas-García R, Díaz-Manera J, Querol L, Casasnovas C, Guerrero-Sola A, et al. The impact of rituximab infusion protocol on the long-term outcome in anti-MuSK myasthenia gravis. *Ann Clin Transl Neurol.* 2018;5(6):710-716. doi: 10.1002/acn3.564.
- 171 - Ruetsch-Chelli C, Bresch S, Seitz-Polski B, Rosenthal A, Desnuelle C, Cohen M, et al. Memory B Cells Predict Relapse in Rituximab-Treated Myasthenia Gravis. *Neurotherapeutics.* 2021;18(2):938-948. doi: 10.1007/s13311-021-01006-9.
- 172 - Trouvin A-P, Jacquot S, Grigioni S, Curis E, Dedreux I, Roucheux A, et al. Usefulness of monitoring of B cell depletion in rituximab-treated rheumatoid arthritis patients in order to predict clinical relapse: a prospective observational study. *Clin Exp Immunol.* 2015;180(1):11-8. doi: 10.1111/cei.12481.
- 173 - Choi K, Hong YH, Ahn SH, Baek SH, Kim JS, Shin JY, Sung JJ. Repeated low-dose rituximab treatment based on the assessment of circulating B cells in patients with refractory myasthenia gravis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2019;12:1756286419871187. doi: 10.1177/1756286419871187.
- 174 - Stathopoulos P, Kumar A, Nowak RJ, O'Connor KC. Autoantibody-producing plasmablasts after B cell depletion identified in muscle-specific kinase myasthenia gravis. *JCI Insight.* 2017;2(17):e94263. doi: 10.1172/jci.insight.94263.
- 175 - Lu J, Zhong H, Jing S, Wang L, Xi J, Lu J, et al. Low-dose rituximab every 6 months for the treatment of acetylcholine receptor-positive refractory generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2020;61(3):311-315. doi: 10.1002/mus.26790.
- 176 - van Vollenhoven RF, Fleischmann RM, Furst DE, Lacey S, Lehane PB. Longterm Safety of Rituximab: Final Report of the Rheumatoid Arthritis Global Clinical Trial Program over 11 Years. *J Rheumatol.* 2015 Oct;42(10):1761-6. doi: 10.3899/jrheum.150051.
- 177 - Keystone et al. Safety and efficacy of additional courses of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: an open-label extension analysis. *Arthritis Rheum.* 2007 Dec;56(12):3896-908. doi: 10.1002/art.23059.
- 178 - Roberts et al. Rituximab-associated hypogammaglobulinemia: incidence, predictors and outcomes in patients with multi-system autoimmune disease. *J Autoimmun.* 2015 Feb;57:60-5. doi: 10.1016/j.jaut.2014.11.009.
- 179 - Sacco KA, Abraham RS. Consequences of B-cell-depleting therapy: Hypogammaglobulinemia and impaired B-cell reconstitution. *Immunotherapy.* 2018 Jun;10(8):713-728. doi: 10.2217/imt-2017-0178.
- 180 - Gottenberg et al. Risk factors for severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in the autoimmunity and rituximab registry. *Arthritis Rheum.* 2010 Sep;62(9):2625-32. doi: 10.1002/art.27555.
- 181 - Randall KL. Rituximab in autoimmune diseases. *Aust Prescr.* 2016 Aug;39(4):131-134. doi: 10.18773/austprescr.2016.053.
- 182 - Caballero-Ávila et al. Rituximab in myasthenia gravis: efficacy, associated infections and risk of induced hypogammaglobulinemia. *Neuromuscul Disord.* 2022 Aug;32(8):664-671. doi: 10.1016/j.nmd.2022.06.006.
- 183 - Bredemeier et al. Updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials comparing low- versus high-dose rituximab for rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2015 Oct;34(10):1801-5. doi: 10.1007/s10067-015-2977-z.
- 184 - Buch et al. Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011 Jun;70(6):909-20. doi: 10.1136/ard.2010.144998.
- 185 - Kanth et al. PML in a patient with myasthenia gravis treated with multiple immunosuppressing agents. *Neurol Clin Pract.* 2016 Apr;6(2):e17-e19. doi: 10.1212/CPJ.0000000000000202.
- 186 - Afanasiev et al. Resistant myasthenia gravis and rituximab: a monocentric retrospective study of 28 patients. *Neuromuscul Disord.* 2017 Mar;27(3):251-258. doi: 10.1016/j.nmd.2016.12.004.
- 187 - Gedizlioglu et al. An unusual complication of immunosuppression in myasthenia gravis: progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neuromuscul Disord.* 2009 Feb;19(2):155-7. doi: 10.1016/j.nmd.2008.09.019.
- 188 - Dawson DM. Progressive multifocal leukoencephalopathy in myasthenia gravis. *Ann Neurol.* 1982 Feb;11(2):218-9. doi: 10.1002/ana.410110227.
- 189 - Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B. *Hepatology.* 2009 May;49(5 Suppl):S156-65. doi: 10.1002/hep.22945.
- 190 - European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017 Aug;67(2):370-398. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.021.
- 191 - Jiang et al. Pneumocystis jiroveci pneumonia in patients with non-Hodgkin lymphoma after rituximab-containing regimen: two cases of report and literature review. *J Chin Med Assoc.* 2008 Nov;71(11):579-82. doi: 10.1016/S1726-4901(08)70173-4.

- 192 - Martin-Garrido et al. Pneumocystis pneumonia in patients treated with rituximab. *Chest*. 2013 Jul;144(1):258-265. doi: 10.1378/chest.12-0477.
- 193 - Duarte et al. Position paper on tuberculosis screening in patients with immune mediated inflammatory diseases candidates for biological therapy. *Acta Reumatol Port* 2012;37:253-9.
- 194 - Zhang et al. Efficacy and safety of low- and ultralow-dose rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorder. *J Neuroimmunol*. 2024 Feb 15:387:578285. doi: 10.1016/j.jneuroim.2024.578285.
- 195 - Salzer et al. rituximab in multiple sclerosis: a retrospective observational study on safety and efficacy. *Neurology*. 2016 Nov 15;87(20):2074-2081. doi: 10.1212/WNL.0000000000003331.
- 196 - Doughty et al. Retrospective analysis of safety and outcomes of rituximab for myasthenia gravis in patients ≥65 years old. *Muscle Nerve*. 2021 Dec;64(6):651-656. doi: 10.1002/mus.27393.
- 197 - Sahai et al. Rituximab in late-onset myasthenia gravis is safe and effective. *Muscle Nerve*. 2020 Sep;62(3):377-380. doi: 10.1002/mus.26876.
- 198 - Bril e tal. Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial of the Corticosteroid-Sparing Effects of Immunoglobulin in Myasthenia Gravis. *Neurology*. 2023 Feb 14;100(7):e671-e682. doi: 10.1212/WNL.0000000000201501.
- 199 - Eienbröker et al. Intravenous immunoglobulin maintenance treatment in myasthenia gravis: a randomized, controlled trial sample size simulation. *Muscle Nerve*. 2014 Dec;50(6):999-1004. doi: 10.1002/mus.24259.
- 200 - Alcantara et al. Chronic immunoglobulin maintenance therapy in myasthenia gravis. *Eur J Neurol*. 2021 Feb;28(2):639-646. doi: 10.1111/ene.14547.
- 201 - Achiron et al. Immunoglobulin treatment in refractory Myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2000 Apr;23(4):551-5. doi: 10.1002/(sici)1097-4598(200004)23:4<551::aid-mus14>3.0.co;2-o.
- 202 - Wegner B, Ahmed I. Intravenous immunoglobulin monotherapy in long-term treatment of myasthenia gravis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2002 Dec;105(1):3-8. doi: 10.1016/s0303-8467(02)00017-3.
- 203 - Hilkevich et al. The use of intravenous immunoglobulin as maintenance therapy in myasthenia gravis. *Clin Neuropharmacol*. 2001 May-Jun;24(3):173-6. doi: 10.1097/00002826-200105000-00010.
- 204 - Hayriye et al. Intravenous immunoglobulin for prophylaxis of acute exacerbation in Myasthenia Gravis. *Neurol Sci*. 2014 Jun;35(6):891-6. doi: 10.1007/s10072-013-1621-4.
- 205 - Hellmann et al. Maintenance IVIg therapy in myasthenia gravis does not affect disease activity. *J Neurol Sci*. 2014 Mar 15;338(1-2):39-42. doi: 10.1016/j.jns.2013.10.043.
- 206 - Sheckley et al. Clinical experience with maintenance therapeutic plasma exchange in refractory generalized myasthenia gravis. *J Clin Apher*. 2021 Oct;36(5):727-736. doi: 10.1002/jca.21923.
- 207 - Triantafyllou et al. Periodic therapeutic plasma exchange in patients with moderate to severe chronic myasthenia gravis non-responsive to immunosuppressive agents: an eight year follow-up. *Ther Apher Dial*. 2009 Jun;13(3):174-8. doi: 10.1111/j.1744-9987.2009.00684.x.
- 208 - Gogovska et al. Plasma exchange in the treatment of myasthenia gravis associated with thymoma. *Int J Artif Organs*. 2003 Feb;26(2):170-3. doi: 10.1177/039139880302600212.
- 209 - Yamada et al. Maintenance plasma exchange treatment for muscle specific kinase antibody positive myasthenia gravis patients. *J Clin Apher*. 2015 Oct;30(5):314-9. doi: 10.1002/jca.21377.
- 210 - Rodnitzky RL, Bosch EP. Chronic long-interval plasma exchange in myasthenia gravis. *Arch Neurol*. 1984 Jul;41(7):715-7. doi: 10.1001/archneur.1984.04050180037013.
- 211 - Birch TB. Neuromuscular Disorders in the Intensive Care Unit. *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2021 Oct 1;27(5):1344-1364. doi: 10.1212/CON.0000000000001004.
- 212 - Rabinstein A. Acute Neuromuscular Respiratory Failure. *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2015 Oct;21(5 Neurocritical Care):1324-45. doi: 10.1212/CON.0000000000000218.
- 213 - Hocker S. Primary Acute Neuromuscular Respiratory Failure. *Neurol Clin*. 2017 Nov;35(4):707-721. doi: 10.1016/j.ncl.2017.06.007.
- 214 - Rabinstein A, Wijdicks EF. BiPAP in acute respiratory failure due to myasthenic crisis may prevent intubation. *Neurology*. 2002 Nov 26;59(10):1647-9. doi: 10.1212/01.wnl.0000033797.79530.16.
- 215 - Seneviratne J, Mandrekar J, Wijdicks EF, et al. Noninvasive ventilation in myasthenic crisis. *Arch Neurol*. 2008 Jan;65(1):54-8. doi: 10.1001/archneurol.2007.1.
- 216 - Gajdos P, Chevret S, Toyka KV. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Dec 12;12(CD002277). doi: 10.1002/14651858.CD002277.pub4.
- 217 - Zinman L, Ng E, Bril V. IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis. A randomized controlled trial. *Neurology*. 2007 Mar 13;68(11):837-41. doi: 10.1212/01.wnl.0000256698.69121.45.

- 218 - Gajdos P, Chevret S, Clair B, Tranchant C, Chastang C. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Myasthenia Gravis Clinical Study Group*. Ann Neurol. 1997 Jun;41(6):789-96. doi: 10.1002/ana.410410615.
- 219 - Barth D, Nabavi Nouri M, Ng E, Nwe P, Bril V. Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis. Neurology. 2011 Jun 7;76(23):2017-23. doi: 10.1212/WNL.0b013e31821e5505.
- 220 - Gajdos P, Tranchant C, Clair B, Bolger F, Eymard B, Stojkovic T, et al. Treatment of myasthenia gravis exacerbation with intravenous immunoglobulin: a randomized double-blind clinical trial. Arch Neurol. 2005 Nov;62(11):1689-93. doi: 10.1001/archneur.62.11.1689.
- 221 - Trikha I, Singh S, Goyal V, et al. Comparative efficacy of low dose, daily versus alternate day plasma exchange in severe myasthenia gravis: A randomised trial. J Neurol. 2007 Aug;254(8):989-95. doi: 10.1007/s00415-006-0235-7.
- 222 - Mandawat A, Kaminski HJ, Shaker ZA, et al. Outcome of plasmapheresis in myasthenia gravis: Delayed therapy is not favorable. Muscle Nerve. 2011 Apr;43(4):578-84. doi: 10.1002/mus.21924.
- 223 - Qureshi AI, Choudhry MA, Akbar MS, et al. Plasma exchange versus intravenous immunoglobulin treatment in myasthenic crisis. Neurology. 1999 Feb;52(3):629-32. doi: 10.1212/wnl.52.3.629.
- 224 - Ramos-Fransi A, Rojas-García R, Segovia S, et al. Myasthenia gravis: Descriptive analysis of life-threatening events in a recent nationwide registry. Eur J Neurol. 2015 Jul;22(7):1056-61. doi: 10.1111/ene.12703.
- 225 - Murthy J, Meena A, Chowdary G, Naryanan J. Myasthenic crisis: clinical features, complications and mortality. Neurol India. 2005 Mar;53(1):37-40; discussion 40. doi: 10.4103/0028-3886.15050.
- 226 - Ipe TS, Davis AR and Raval JS. Therapeutic Plasma Exchange in Myasthenia Gravis: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis of Comparative Evidence. Front Neurol. 2021 Aug 31:12:662856. doi: 10.3389/fneur.2021.662856.
- 227 - Pavlekovic M, Engh MA, Lugosi K, et al. Plasma Exchange versus Intravenous Immunoglobulin in Worsening Myasthenia Gravis: A Systematic Review and Meta-Analysis with Special Attention to Faster Relapse Control. Biomedicines. 2023 Nov 29;11(12):3180. doi: 10.3390/biomedicines11123180.
- 228 - Mandawat A, Kaminski HJ, Cutrer G, Katirji B, Alshekhl A. Comparative analysis of therapeutic options used for myasthenia gravis. Ann Neurol. 2010 Dec;68(6):797-805. doi: 10.1002/ana.22139.
- 229 - Guptill JT, Oakley D, Kuchibhatla M, et al. A Retrospective study of complications of therapeutic plasma exchange in myasthenia. Muscle Nerve. 2013 Feb;47(2):170-6. doi: 10.1002/mus.23508.
- 230 - Wolfe GI, et al. Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. N Engl J Med. 2016 Aug 11;375(6):511-22. doi: 10.1056/NEJMoa1602489.
- 231 - Wolfe GI, et al. Long-term effect of thymectomy plus prednisone versus prednisone alone in patients with non-thymomatous myasthenia gravis: 2-year extension of the MGTx randomised trial. Lancet Neurol. 2019 Mar;18(3):259-268. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30392-2.
- 232 - Zhang J, et al. Effects of thymectomy on late-onset non-thymomatous myasthenia gravis: systematic review and meta-analysis. Orphanet J Rare Dis. 2021 May 20;16(1):232. doi: 10.1186/s13023-021-01860-y.
- 233 - Gamez J, et al. Intravenous immunoglobulin to prevent myasthenic crisis after thymectomy and other procedures can be omitted in patients with well-controlled myasthenia gravis. Ther Adv Neurol Disord. 2019 Jul 17:12:1756286419864497. doi: 10.1177/1756286419864497.
- 234 - Reis TA, et al. Clinical usefulness of prethymectomy plasmapheresis in patients with myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2019 Dec 1;29(6):867-875. doi: 10.1093/icvts/ivz186.
- 235 - El-Bawab H, et al. Plasmapheresis before thymectomy in myasthenia gravis: routine versus selective protocols. Eur J Cardiothorac Surg. 2009 Mar;35(3):392-7. doi: 10.1016/j.ejcts.2008.11.006.
- 236 - Jiao P, et al. Analysis of influencing factors of postoperative myasthenic crisis in 564 patients with myasthenia gravis in a single center. Thorac Cancer. 2023 Feb;14(5):517-523. doi: 10.1111/1759-7714.14774.
- 237 - Jiao P, et al. Analysis of influencing factors of perioperative myasthenic crisis in 387 myasthenia gravis patients without thymoma in a single center. J Cardiothorac Surg. 2023 Jan 12;18(1):20. doi: 10.1186/s13019-023-02136-1.
- 238 - Li Y, et al. Clinical outcome and predictive factors of postoperative myasthenic crisis in 173 thymomatous myasthenia gravis patients. Int J Neurosci. 2018 Feb;128(2):103-109. doi: 10.1080/00207454.2017.1366905.
- 239 - Lu W, et al. Preoperative risk factors for prolonged postoperative ventilation following thymectomy in myasthenia gravis. Int J Clin Exp Med 2015;8(8):13990-6.
- 240 - Yu S, et al. Risk factors of myasthenic crisis after thymectomy in 178 generalized myasthenia gravis patients in a five-year follow-up study. Int J Neurosci. 2014 Nov;124(11):792-8. doi: 10.3109/00207454.2014.883391.
- 241 - Ando T, et al. Predictive factors of myasthenic crisis after extended thymectomy for patients with myasthenia gravis. Eur J Cardiothorac Surg. 2015 Nov;48(5):705-9; discussion 709. doi: 10.1093/ejcts/ezu530.

- 242 - Watanabe A, et al. Prognostic factors for myasthenic crisis after transsternal thymectomy in patients with myasthenia gravis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004 Mar;127(3):868-76. doi: 10.1016/j.jtcvs.2003.07.036.
- 243 - Chu X, et al. Predictors of postoperative myasthenic crisis in patients with myasthenia gravis after thymectomy. *Chin Med J (Engl)* 2011;124(8):1246-50.
- 244 - Liu C, et al. Assessment of the risks of a myasthenic crisis after thymectomy in patients with myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis of 25 studies. *J Cardiothorac Surg.* 2020 Sep 29;15(1):270. doi: 10.1186/s13019-020-01320-x.
- 245 - Kaneda H, et al. Preoperative steroid therapy stabilizes postoperative respiratory conditions in myasthenia gravis. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2008 Mar;56(3):114-8. doi: 10.1007/s11748-007-0195-6.
- 246 - Kataoka H, et al. Preoperative low-dose steroid can prevent respiratory insufficiency after thymectomy in generalized myasthenia gravis. *Eur Neurol.* 2014;72(3-4):228-33. doi: 10.1159/000364861.
- 247 - Tetsuka S, et al. Preoperative high-dose steroid has long-term beneficial effects for myasthenia gravis. *Neurol Res Int.* 2013;2013:709480. doi: 10.1155/2013/709480.
- 248 - Alipour-Faz A, et al. A comparison between IVIG and plasma exchange as preparations before thymectomy in myasthenia gravis patients. *Acta Neurol Belg.* 2017 Mar;117(1):245-249. doi: 10.1007/s13760-016-0689-z.
- 249 - Jensen P, Bril V. A comparison of the effectiveness of intravenous immunoglobulin and plasma exchange as preoperative therapy of myasthenia gravis. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2008 Mar;9(3):352-5. doi: 10.1097/CND.0b013e3181660807.
- 250 - Gilhus NE. Treatment considerations in myasthenia gravis for the pregnant patient. *Expert Rev Neurother.* 2023 Feb;23(2):169-177. doi: 10.1080/14737175.2023.2178302.
- 251 - Norwood F, Dhanjal M, Hill M, et al. Myasthenia in pregnancy: best practice guidelines from a U.K. multispecialty working group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014 May;85(5):538-43. doi: 10.1136/jnnp-2013-305572.
- 252 - Gilhus NEHY. Maternal myasthenia gravis represents a risk for the child through autoantibody transfer, immunosuppressive therapy and genetic influence. *Eur J Neurol.* 2018 Dec;25(12):1402-1409. doi: 10.1111/ene.13788.
- 253 - Dao KH, Bermas BL. Systemic Lupus erythematosus management in pregnancy. *Int J Womens Health.* 2022 Feb 15;14:199-211. doi: 10.2147/IJWH.S282604.
- 254 - Dobson R, Rog D, Ovadia C, et al. Anti-CD20 therapies in pregnancy and breast feeding: a review and ABN guidelines. *Pract Neurol.* 2023 Feb;23(1):6-14. doi: 10.1136/pn-2022-003426.
- 255 - Gveric-Ahmetasevic S, Colic A, Elvedji-Gasparovic V, et al. Can neonatal myasthenia gravis be predicted? *J Perinat Med.* 2008;36(6):503-6. doi: 10.1515/JPM.2008.070.