

## TRATAMENTO DA MIASTENIA GRAVIS COM RITUXIMABE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE

### TREATMENT OF MYASTHENIA GRAVIS WITH RITUXIMAB: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

GUILHERMES HENRIQUE CAVALCANTE<sup>1,2</sup>, ÁLVARO ROSSANO CAVALCANTE<sup>3</sup>, LUANY PATRÍCIA LIBERATO DE OLIVEIRA<sup>2</sup>, DENISE SISTEROLLI DINIZ<sup>2</sup>, HELENA MENDONÇA<sup>2</sup>

1. Universidade Federal de Goiás, Goiânia-GO, Brasil.

2. Hospital das Clínicas da UFG - Departamento de Neurologia, Goiânia-GO, Brasil.

3. Hospital de Base de São José do Rio Preto, Departamento de Neurologia, São José do Rio Preto -SP, Brasil.

#### RESUMO

**Objetivos:** A Miastenia Gravis (MG) é uma doença neuromuscular autoimune caracterizada pela fraqueza e fadiga muscular. Apesar de diversas opções terapêuticas disponíveis, alguns pacientes apresentam resposta inadequada ou intolerância aos tratamentos convencionais. Nesse contexto, o rituximabe surge como alternativa promissora. O presente estudo tem como objetivo analisar a eficácia e o papel do rituximabe no tratamento da miastenia gravis. **Metodologia:** Realizou-se uma revisão sistemática e metanálise, envolvendo buscas nas bases de dados Pubmed, EMBASE, LILACS, Cochrane Library e Web of Science até janeiro de 2024. Foram incluídos estudos que avaliaram o rituximabe em qualquer dosagem e regime de infusão em pacientes com diagnóstico clínico de Miastenia Gravis. **Resultados:** De 3188 artigos inicialmente identificados, 34 estudos preencheram os critérios de inclusão, totalizando 725 participantes. Os resultados demonstraram que 65,7% dos pacientes atingiram um status de manifestação mínima ou melhor na escala Myasthenia Gravis Foundation of America Post-intervention Status (MGFA-PIS). A análise também revelou uma redução significativa na dose de corticosteroides e melhorias nas pontuações das escalas Quantitative Myasthenia Gravis (QMG), Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (MG-ADL), and Myasthenia Gravis Quality of Life (MG-QoL15), indicando melhora dos sintomas e da qualidade de vida. **Discussão:** O Rituximabe mostrou ser uma alternativa eficaz para o controle da Miastenia Gravis, melhorando significativamente os sintomas e reduzindo a necessidade de corticosteroides. Contudo, é necessária a realização de mais estudos randomizados e controlados para estabelecer definitivamente sua segurança e eficácia a longo prazo.

**Palavra chave:** Doenças da junção neuromuscular, Metanálise, Miastenia gravis, Revisão sistemática, Rituximab.

#### ABSTRACT

**Objectives:** Myasthenia Gravis (MG) is an autoimmune neuromuscular disease that is characterized by muscle weakness and fatigue. Despite the availability of several therapeutic options, some patients show inadequate

response or intolerance to conventional treatments. In this context, rituximab emerges as a promising alternative. This study aims to analyse the efficacy and role of rituximab in the treatment of myasthenia gravis. **Methodology:** A systematic review and meta-analysis were conducted, involving searches in the databases PubMed, EMBASE, LILACS, Cochrane Library, and Web of Science until January 2024. Studies evaluating rituximab in any dosage and infusion regimen in patients with a clinical diagnosis of myasthenia gravis were included. **Results:** Of the 3188 articles initially identified, 34 studies met the inclusion criteria, totaling 725 participants. The results demonstrated that 65.7% of the patients achieved a status of minimal manifestation or better on the Myasthenia Gravis Foundation of America Post-intervention Status (MGFA-PIS) scale. Additionally, the analysis revealed a significant reduction in the dose of corticosteroids and improvements in the scores of the Quantitative Myasthenia Gravis (QMG), Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (MG-ADL), and Myasthenia Gravis Quality of Life (MG-QoL15) scales, indicating improvement in symptoms and quality of life. **Conclusion:** Rituximab proved to be an effective alternative for controlling Myasthenia Gravis, significantly improving symptoms and reducing the need for corticosteroids. However, further randomized and controlled studies are needed to definitively establish its safety and efficacy in the long term.

**Keywords:** Meta-analysis, Myasthenia gravis, Neuromuscular junction diseases, Rituximab, Systematic review.

## INTRODUÇÃO

A Miastenia Gravis (MG) é uma doença neuromuscular autoimune caracterizada pela fraqueza muscular e fadigabilidade<sup>1</sup>, resultante de anticorpos contra o receptor de acetilcolina (anti-AChR), anticorpo contra a quinase másculo específica (anti-MuSK) ou anticorpo antiproteína<sup>4</sup> relacionada com o receptor da lipoproteína de baixa densidade (anti-LRP4).<sup>2</sup>

Embora existam várias opções de tratamento disponíveis para gerenciar essa condição crônica, como inibidores da acetilcolinesterase, corticosteroides e outras terapias imunossupressoras<sup>2</sup>, alguns pacientes podem apresentar uma resposta inadequada ou intolerância aos tratamentos convencionais.

Nesse contexto, o rituximabe, tem surgido como uma opção terapêutica para pacientes com miastenia gravis.<sup>3</sup> O rituximabe é um anticorpo monoclonal direcionado contra CD20, uma proteína transmembrana presente na superfície de linfócitos B.<sup>4</sup>

Estudos clínicos e relatos de casos têm mostrado resultados promissores com o uso do rituximabe no tratamento da miastenia gravis<sup>4</sup>. A depleção das células B pelo rituximabe<sup>4</sup>, pode reduzir a produção de anticorpos patogênicos e modular a resposta imune, resultando em melhora dos sintomas e redução da necessidade de corticosteroides.

No entanto, apesar dos resultados encorajadores, o uso do rituximabe na miastenia gravis ainda é considerado off-label, e mais estudos são necessários para avaliar sua eficácia, segurança e a melhor forma de administrá-lo, incluindo a dosagem, frequência e duração do tratamento.

Portanto, o objetivo desta revisão sistemática e metanálise é revisar e analisar as evidências disponíveis sobre o uso do rituximabe no tratamento da miastenia gravis, com a finalidade de fornecer uma visão abrangente sobre a eficácia e segurança deste medicamento no manejo da miastenia gravis.

## MÉTODOS

Esta revisão sistemática e metanálise de braço único foi conduzida em conformidade com as diretrizes Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA).

### 2.1 Estratégia de Busca

Dois pesquisadores realizaram, de forma independente, uma busca sistemática nas bases de dados PubMed, EMBASE, LILACS, Cochrane Library e Web of Science. A busca foi conduzida sem restrição de data, em janeiro de

2024, por estudos somente em inglês. A estratégia de busca foi modificada para cada base de dados.

## 2.2 Critérios de elegibilidade

### 2.2.1 Tipo de estudo

Restringimos nossa análise a estudos que preencheram os seguintes critérios de inclusão: (1) estudos randomizados e não randomizados publicados; (2) avaliam o tratamento de Miastenia Gravis com rituximabe, em qualquer dose e regime de infusão; (3) estudos que reportam desfechos de interesse. Foram excluídas pequenas séries de casos com menos de cinco participantes e não publicados em língua inglesa.

### 2.2.2 Participantes

Este estudo incluiu participantes que preencheram os seguintes critérios de elegibilidade: diagnóstico clínico de miastenia gravis, suportado por sorologia positiva e/ou achado eletrofisiológicos; qualquer grau de severidade, conforme a classificação clínica Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA); todos os subtipos de doença, de acordo com classificação sorológica, status de alteração tímica e fenótipo clínico. Foram excluídos participantes com menos de 18 anos.

### 2.2.3 Desfechos de interesse

Os desfechos primários avaliados foram: (1) a proporção de pacientes que alcançaram o status de manifestação mínima (MM) ou melhor, de acordo com a escala Myasthenia Gravis Foundation of America Post-intervention Status (MGFA-PIS); e (2) o efeito redutor de corticosteroides. Os desfechos secundários incluíram: (1) a mudança na pontuação da escala Myasthenia Gravis Quantitative Score (QMG); (2) a mudança na pontuação da escala Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (MG-ADL); (3) a mudança na pontuação da escala Myasthenia Gravis Quality of Life 15-Item (MG-QoL15); e (4) a incidência de eventos adversos.

## 2.3 Seleção dos estudos e extração de dados

A seleção dos estudos e extração dos dados foram realizadas de forma independente por dois autores, seguindo os critérios de busca e métodos de avaliação de qualidade pré-definidos. As discordâncias foram resolvidas por um consenso entre os dois autores.

## 2.4 Análise estatística

O resultado de variáveis binárias foram obtidos por meio da proporção de eventos, e, para variáveis contínuas, a diferença de média foi calculada. Os resultados da análise foram apresentados com intervalo de confiança de 95%. Usamos o teste estatístico I<sup>2</sup> para avaliar a heterogeneidade. Nos desfechos com alta heterogeneidade (I<sup>2</sup> ≥ 25%), as estimativas agrupadas foram computadas com modelo de efeitos aleatórios de DerSimonian-Laird. Valores de  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significativos. Análises estatísticas foram realizadas com o programa OpenMeta-analyst.

# RESULTADO

## 3.1 Característica dos estudos e da população

Foram identificadas 3188 publicações através da estratégia de busca nas bases de dados. Após exclusão de registros duplicados e estudos com base na análise do título/resumo restaram 76 publicações, que foram revisadas quanto aos critérios de inclusão e exclusão. Foram incluídos 34 estudos<sup>5-38</sup> (FIGURA 1), dos quais dois são estudos randomizados.<sup>6,32</sup>

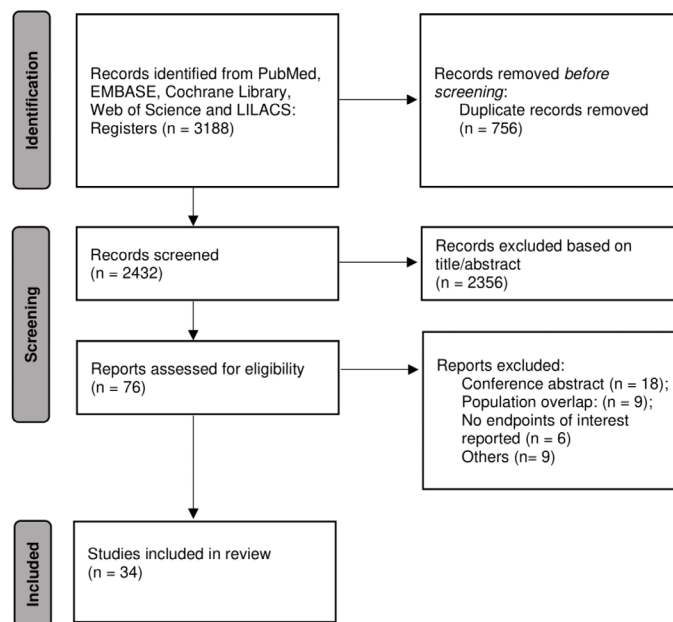


Figura 1 – Fluxograma PRISMA detalhando o processo triagem e seleção de estudos.

No total, foram incluídos 725 participantes: 287 (40%) do sexo masculino e 438 (60%) do sexo feminino. Destes, 458 (63%) são Anti-AChR positivo, 201 (28%) anti-MuSK positivo, 60 (8%) são duplo soronegativos para anti-AChR e anti-MuSK, e 4 pacientes são duplos soropositivos para anti-AChR e anti-MuSK. Timoma foi detectado em 97 participantes (13%) (não reportado em 11 estudos) (TABELA 1). A idade média de diagnóstico da miastenia gravis foi de 32,57 anos (não reportado em 11 estudos), a idade média de início do rituximabe foi de 38,21 anos (não reportado em 11 estudos). A tabela 2 resume as características básicas dos estudos incluídos na revisão sistemática.

A dose e regime de uso de rituximabe variou consideravelmente entre os estudos. Os protocolos de indução mais utilizados foram (1) 375 mg/m<sup>2</sup> semanalmente por 4 semanas e (2) duas aplicações de 1000mg com 15 dias de intervalo.

Tabela 1 – Características gerais da população

Característica	Total (%)
Sexo	
<b>Feminino</b>	438 (60%)
<b>Masculino</b>	287 (40%)
Sorologia	
<b>Anti-AChR</b>	458 (63%)
<b>Anti-MuSK</b>	201 (28%)
<b>Duplo soronegativo</b>	60 (8%)
<b>Duplo soropositivo</b>	4 (1%)
Alterações Tímicas	
<b>Timoma</b>	97 (13%)
População Total	<b>725</b>

### 3.2 Avaliação da eficácia

#### 3.2.1 Proporção de pacientes que atingiram o status de Manifestações mínimas ou melhor

A avaliação do status pós-intervenção por meio da escala MGFA-PIS foi reportada em 24 estudos. Observamos que 65.7% (95% CI 0.553 – 0.761) dos participantes atingiram um status de manifestação mínima ou superior. A heterogeneidade foi alta ( $I^2=91,09\%$ ) (FIGURA 2).

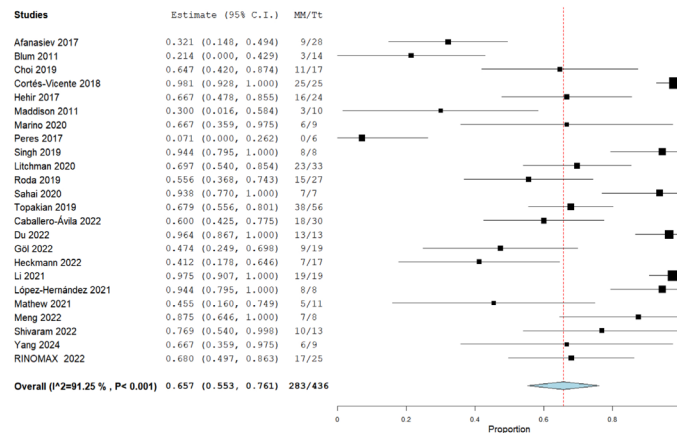


Figura 2 – Forest plot da proporção de pacientes que alcançaram um MGFA-PIS de MM ou melhor. Abreviações: CI: intervalo de confiança; MM: número de participantes que alcançaram o status de Manifestações Mínimas ou melhor; Tt: número total de participantes.

#### 3.2.2 Efeito redutor de corticosteroide

As doses de corticosteroides foram reportadas em treze estudos. A redução média na dose de corticosteroides, seguindo o tratamento com rituximabe, foi de 21,6mg de prednisona (IC 95% 26,610 – 16,591). Entretanto, a heterogeneidade foi alta ( $I^2=80,13\%$ ) (FIGURA 3).

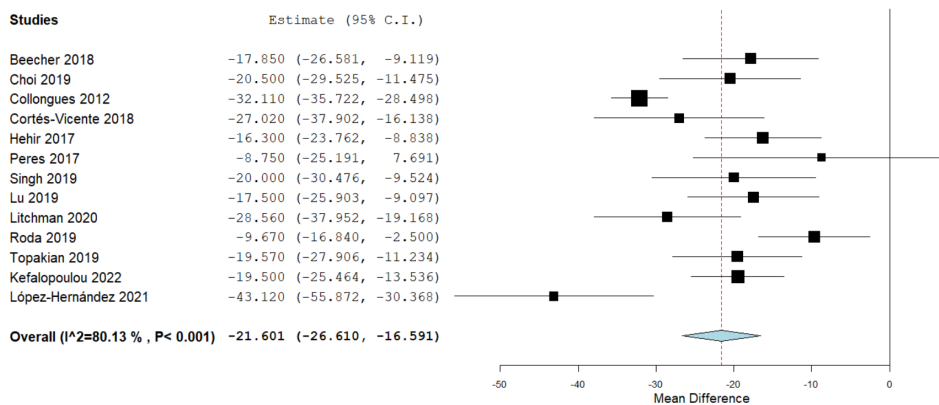


Figura 3 – Forest plot do efeito médio da terapia com rituximabe na redução da dose corticosteroides. Abreviações: CI: intervalo de confiança.

### 3.2.3 QMG

Seis estudos reportaram a escala QMG. A análise revelou uma redução média de 8,31 pontos (IC 95% 10,772 – 5,863). Entretanto, a heterogeneidade foi alta (I<sup>2</sup>=72,18%) (FIGURA 4).

### 3.2.4 MG-ADL

A escala MG-ADL foi avaliada em quatro estudos, que produziram resultados indicando uma redução de 5,08 (IC 95% 8,412 – 1,756). No entanto, a heterogeneidade foi alta (I<sup>2</sup>=91,73%) (FIGURA 4).

### 3.2.5 MG-QoL15

Quatro estudos reportaram a escala MG-QoL15. Nossas análises demonstraram uma redução de 16,245 (IC 95% 26,101- 6,930). No entanto, a heterogeneidade foi alta (I<sup>2</sup>=87,04%) (FIGURA 4).

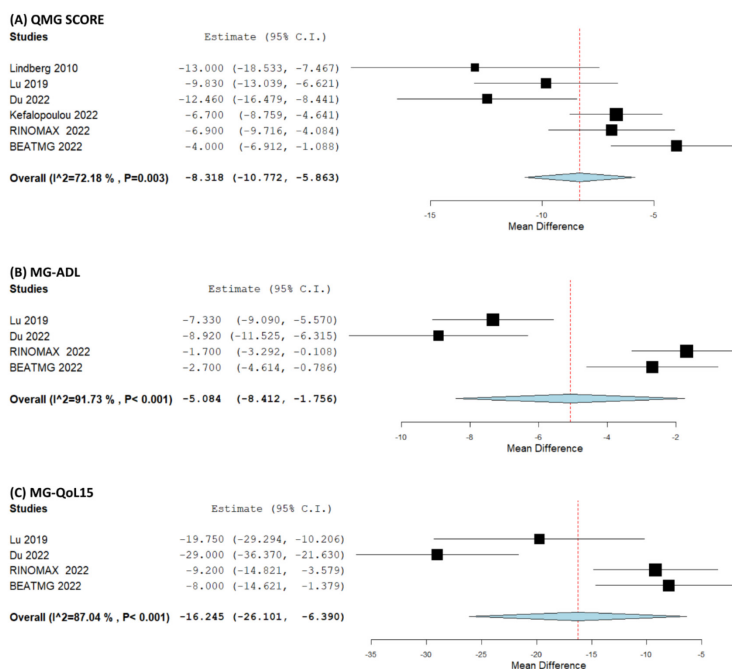


Figura 4 – (A) Forest plot da diferença média na escala Quantitative Myasthenia Gravis (QMG); (B) Forest plot da diferença média na escala Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (MG-ADL); (C) Forest plot da diferença média na escala Myasthenia Gravis-Quality of Life 15 (MG-QoL15).

Abreviações: CI: intervalo de confiança.

### 3.3 Segurança

Foram registrados 257 eventos adversos, sendo que 57 destes, são eventos adversos graves. Dentre os eventos adversos graves, foi registrado um caso de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP).

## DISCUSSÃO

Diversos estudos já reportaram o uso do rituximabe no tratamento da Miastenia Gravis, contudo a maioria destes são observacionais. Dois estudos randomizados (RINOMAX<sup>32</sup> e BEAT-MG fase II<sup>6</sup>) foram publicados em 2022, e forneceram informações mais robustas sobre o emprego do rituximabe no tratamento da MG. As diretrizes atuais suportam o rituximabe como uma opção terapêutica para casos refratários de MG<sup>3</sup>. Ademais, evidências recentes apontam a possibilidade de seu uso como primeira linha em pacientes anti-MuSK positivo.<sup>3</sup>

Nesta revisão sistemática foram incluídos 34 estudos<sup>5-38</sup>, dos quais dois são randomizados<sup>6,32</sup> e 94,12% não-randomizados.<sup>5,7-31,33-38</sup> Estes estudos incluíram participantes com MG refratária, não-refratária e indivíduos considerados naïve em relação a imunoterapia poupadora de corticosteroides. Além disso, foram incluídos participantes com diferentes subtipos de MG quanto ao perfil sorológico, idade de início da doença e status de alterações tímicas.

Em nossa metanálise verificamos que 65,7% dos pacientes atingiram um status de manifestação mínima (MM) ou melhor, na escala MGFA-PIS. Uma metanálise anterior demonstrou dados semelhantes com 64%<sup>39</sup> dos pacientes, alcançando um status de manifestação mínima (MM) ou superior.

A eficácia da terapia com rituximabe também foi avaliada nos pacientes com MG através das escalas QMG e MG-ADL, com uma redução da média 8,31 e 5,08 pontos respectivamente, após a intervenção. O que demonstra uma melhoria dos sinais e sintomas, bem como na gravidade da doença. Uma metanálise anterior também demonstrou uma redução na pontuação da escala QMG pós-intervenção, através de uma diferença padronizada de médias de -1,55.<sup>39</sup>

O impacto do tratamento com rituximabe na qualidade de vida dos indivíduos miastênicos foi avaliado pela escala MG-QoL15, com uma redução média de 16,245 pontos, indicando uma melhoria da qualidade de vida.

Outro objetivo muito importante no tratamento de pacientes com miastenia gravis é reduzir a necessidade de corticosteroides. Os resultados desta metanálise indicaram uma redução média de 21,6mg de prednisona com o tratamento com rituximabe. Uma metanálise prévia também revelou redução nas doses de corticosteroides, com uma diferença padronizada de médias de -1,46.<sup>39</sup>

Porém, em contraste com o resultado desta metanálise, o estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo em pacientes com MG anti-AChR positivo Beat-MG<sup>6</sup>, não demonstrou significância estatística no efeito poupador de corticosteroides do rituximabe em comparação com placebo. Além disso, este estudo não demonstrou melhora clínica estatisticamente significativa.

O RINOMAX<sup>32</sup> é outro estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo constituído majoritariamente de pacientes anti-AChR positivo (92%), e publicado em 2022. Neste estudo, o grupo submetido ao tratamento com rituximabe apresentou uma porcentagem superior de pacientes com status de manifestação mínima (71%) em comparação ao grupo placebo (29%), alcançando o desfecho primário. Além disso, foi observado menor necessidade de hospitalização e terapias de resgate, bem como doses mais baixas de corticosteroides no grupo tratado com rituximabe. Apesar disso, o estudo não demonstrou uma redução significativa nas escalas QMG e MG-ADL.

Essa discrepância entre os resultados pode ser atribuída a significativa heterogeneidade das populações e metodologias empregadas. Isso reforça a necessidade de novos ensaios clínicos randomizados.

Os estudos incluídos nesta revisão sistemática e metanálise, empregaram uma variedade de protocolos terapêuticos, visto que não há um protocolo estabelecido para o uso de rituximabe na MG. Dentre os regimes de indução, os mais frequentemente utilizados foram 375 mg/m<sup>2</sup> semanalmente por 4 semanas e duas aplicações de 1000mg com 15 dias de intervalo, que correspondem a esquemas já utilizados em outras condições.<sup>40,41</sup> A frequência e os critérios utilizados para indicar a dose manutenção/reinfusão também

foi diversa, com doses em intervalos padronizados ou baseadas em critérios clínicos e/ou laboratoriais. A inexistência de um protocolo otimizado para MG pode afetar o resultado desta terapia, sendo assim, novas evidências são necessárias para determinar o esquema posológico mais eficaz.

De modo geral, o rituximabe, foi bem tolerado pelos participantes. Entretanto, houve um caso de LEMP, uma condição grave causada pela reativação do vírus JC, e de elevada mortalidade. O paciente diagnosticado com LEMP evoluiu a óbito. Há um conjunto substancial de evidências que respaldam a segurança do rituximabe em doenças imunomediadas e doenças hematológicas.<sup>40,41,42</sup> Este medicamento é considerado seguro, e apenas uma pequena porcentagem de pacientes apresenta efeitos adversos graves.<sup>9,40,42</sup> Os resultados do estudo BeatMg corroboram a segurança do rituximabe na MG.<sup>6</sup>

Apesar do impacto observado sobre as escalas padronizadas MGFA-PIS, QMG, MG-ADL, MG-QoL15 e o efeito poupador de corticosteroides, os resultados deste estudo apresentaram uma heterogeneidade considerável. Esta heterogeneidade pode estar associada a grande diversidade da população estudada, que incluiu pacientes com perfis sorológicos, idade de início da doença, status de alterações tímicas e refratariedade a imunoterapia convencionais variados, bem como diferentes status clínico pré-intervenção, diversos protocolos de infusão e tempos de follow-up distintos.

Outra limitação deste estudo é a identificação de quais subgrupos têm melhor resposta ao rituximabe, apesar de dados atuais já indicarem maior benefício na população anti-MuSK positivo.<sup>3</sup> A presença de braço único também é uma limitação desta metanálise, porém esta característica reflete o desenho da maioria dos estudos incluídos.

Portanto, é imprescindível a realização de grandes ensaios clínicos randomizados conduzidos com finalidade de se avaliar a eficácia e segurança do rituximabe no contexto da miastenia gravis.

Conclui-se, portanto, que há crescente literatura indicando benefício da terapia com rituximabe na MG, que nesta metanálise é evidenciada por meio dos resultados das escalas padronizadas MGFA-PIS, QMG, MG-ADL, MG-QoL15, bem como pelo efeito poupador de corticosteroides, conforme demonstrado nesta metanálise.

Tabela 2 – Características dos estudos incluídos. Abreviações: H: homem; F: mulher; DSN: duplo soronegativo; DP: desvio padrão; MGFA-PIS: Myasthenia Gravis Foundation of America Post-intervention Status; MM: status de manifestação mínima; NR: não randomizado; R: randomizado; ND: não disponível; DSP: duplo soropositivo.

ESTUDO	TIPO DE ESTUDO	TAMANHO DA AMOSTRA	SEXO M(%)/F(%)	IDADE MÉDIA DE INÍCIO DO RITUXIMABE; MÉDIA (DP) EM ANOS	ANTICORPOS ACHR / MUSK / DSN	PROTÓCOLO DO RITUXIMABE	MGFA-PIS; ≥ MM
AFANASIEV, 2017 <sup>5</sup>	NR	28	13 (46%) / 15 (54%)	50.6 (12.0)	21 / 3 / 4	<b>Indução:</b> 1000mg no D1 e D15 ou 375 mg/m2 semanal por 4 semanas. <b>Manutenção:</b> 1000mg ou 375 mg/m2 a cada 6 meses.	9
BEATMG (2022) <sup>6</sup>	R	25	14 (56%) / 11 (44%)	53.2 (17.5)	25 / 0 / 0	<b>Indução:</b> 375mg/m2 semanal por 4 semanas. <b>Manutenção:</b> 375mg/m2 semanal por 4 semanas no sexto mês.	ND
BEECHER, 2018 <sup>7</sup>	NR	22	12 (55%) / 10 (45%)	49.4 (13.4)	10 / 9 / 3	<b>Indução:</b> 375 mg/m2 semanal por 4 semanas, seguido de 2 infusões a cada 4 semanas ou 750mg no dia D1 e D15. <b>Manutenção:</b> 2 doses de 750 mg/m2 (até um máximo de 1 g por dose) com 2 semanas de intervalo, de acordo com a situação clínica.	ND
BLUM, 2011 <sup>8</sup>	NR	14	5 (36%) / 9 (64%)	51.14 (18.42)	11 / 3 / 0	<b>Indução:</b> 500mg no D1 e D15. <b>Manutenção:</b> se a contagem de células B for superior a 1% em duas medições associadas a sinais clínicos de piora.	3
BRAUNER, 2020 <sup>9</sup>	NR	72	41 (57%) / 31 (43%)	60 (18)	60 / 0 / 12	<b>Indução:</b> infusão única de 500mg (n = 57) ou 100mg (n = 12) ou 1000mg (n = 3). <b>Manutenção:</b> 500mg a cada 6 meses ou 100mg (n = 3).	ND
CABALLER O-ÁVILA, 2022 <sup>10</sup>	NR	30	3 (10%) / 27 (90%)	40.9 (19.3)	18 / 12 / 0	<b>Indução:</b> 375mg/m2 semanal por 4 semanas, seguido de 1 dose mensal por 2 meses. <b>Manutenção:</b> de acordo com a situação clínica.	18
CHOI, 2019 <sup>11</sup>	NR	17	11 (65%) / 6 (35%)	50.52 (15.55)	9 / 6 / 2	<b>Indução:</b> 375 mg/m2 no D1 e D15. <b>Manutenção:</b> infusão única de 375 mg/m2, de acordo com a frequência de células B e situação clínica.	11
COLLONGUES, 2012 <sup>12</sup>	NR	20	9 (45%) / 11 (55%)	ND	12 / 4 / 3 *(1 DSP)	<b>Indução:</b> 375 mg/m2 semanal por 4 semanas ou 1000mg no D1 e D15. <b>Manutenção:</b> 375mg/m2 a cada 3 meses ou 1000mg conforme a situação clínica.	ND
CORTÉS-VICENTE, 2018 <sup>13</sup>	NR	25	1 (4%) / 24 (96%)	51.34 (15.82)	0 / 25 / 0	<b>Indução:</b> 375 mg/m2 semanal por 4 semanas, seguido de 375 mg/m2 mensal por 2 meses ou 1000mg no D1 e D15 ou 375 mg/m2 semanal por 4 semanas. <b>Manutenção:</b> de acordo com a situação clínica.	25
DOS SANTOS, 2020 <sup>14</sup>	NR	29	12 (41%) / 17 (59%)	49.6 (16.3)	20 / 5 / 4	<b>Protocolo A:</b> duas infusões de 1 g separadas por 2 semanas, seguidas de 1 g a cada 6 meses (N = 22); <b>Protocolo B:</b> duas infusões de 1 g separadas por 2 semanas e uma infusão aos 6 meses. Reinfusões de acordo com a situação clínica (N = 3); <b>Protocolo C:</b> 375 mg/m2 semanal por 4 semanas. Reinfusões de acordo com a situação clínica (N = 1); e <b>Protocolo D:</b> infusão de 1 g a cada 2 meses durante 1 ano e	ND

ESTUDO	TIPO DE ESTUDO	TAMANHO DA AMOSTRA	SEXO M(%)/F(%)	IDADE MÉDIA DE INÍCIO DO RITUXIMABE; MÉDIA (DP) EM ANOS	ANTICOR POS ACHR / MUSK / DSN	PROTOCOLO DO RITUXIMABE	MGFA -PIS; ≥ NIM
						depois 1 g a cada 6 meses (N = 3).	
DOUGHTY, 2021 <sup>15</sup>	NR	40	22 (55%) / 18 (45%)	55.5 (18.1)	28 / 9 / 3	<b>Indução:</b> 1000 mg x2 ou 375 mg/m <sup>2</sup> x4. <b>Manutenção:</b> rein fusão em 31 pacientes.	ND
DU, 2022 <sup>16</sup>	NR	13	6 (46%) / 7 (54%)	ND	13 / 0 / 0	<b>Indução:</b> 100mg semanal por no máximo 3 semanas. <b>Manutenção:</b> 100mg de acordo com a situação clínica e população de linfócitos CD19.	13
FATEHL, 2021 <sup>17</sup>	NR	34	12 (35%) / 22 (65%)	47.9 (15.2)	17 / 9 / 8	<b>Indução:</b> 1000mg no D1 e D15. <b>Manutenção:</b> 1000mg a cada 6 meses	ND
GÖL, 2022 <sup>18</sup>	NR	19	10 (53%) / 9 (47%)	48.6 (12.3)	10 / 6 / 1 (*2 DSP)	<b>Indução:</b> 1000mg no D1 e D15. <b>Manutenção:</b> 1000mg a cada 6 meses de acordo com a situação clínica.	9
HECKMANN, 2022 <sup>19</sup>	NR	17	1 (6%) / 16 (94%)	36.38 (15.17)	10 / 5 / 2	<b>Indução:</b> Infusão única de 375mg/m <sup>2</sup> .	7
HEHIR, 2017 <sup>20</sup>	NR	24	3 (13%) / 21 (88%)	ND	0 / 24 / 0	<b>Indução:</b> 375 mg/m <sup>2</sup> semanal por 4 semanas. <b>Manutenção:</b> 375mg/m <sup>2</sup> semanal por 4 semanas ou 02 doses de 1000mg com duas semanas de intervalo.	16
KEFALOPOULOU, 2022 <sup>21</sup>	NR	30	10 (33%) / 20 (67%)	ND	16 / 6 / 8	<b>Indução:</b> 375mg/m <sup>2</sup> semanal por 4 semanas. <b>Manutenção:</b> 375mg/m <sup>2</sup> semanal por 2 semanas a cada 6-8 meses (AChR+) ou 375mg/m <sup>2</sup> semanal por 2 semanas de acordo com a situação clínica (MuSK+).	ND
LI, 2021 <sup>22</sup>	NR	19	7 (37%) / 12 (63%)	ND	19 / 0 / 0	Dose média de cada ciclo de rituximabe foi de 183 (100-400) mg. A rein fusão depende da população de linfócitos CD19, intervalo médio de 6.9 meses	19
LINDBERG, 2010 <sup>23</sup>	NR	5	2 (40%) / 3 (60%)	ND	5 / 0 / 0	<b>Indução:</b> 375 mg/m <sup>2</sup> semanal por 4 semanas. <b>Manutenção:</b> 02 doses de 1000mg com duas semanas de intervalo (em alguns pacientes).	ND
LITCHMAN, 2020 <sup>24</sup>	NR	33	9 (27%) / 24 (73%)	ND	17 / 16 / 0	<b>Indução:</b> 375 mg/m <sup>2</sup> semanal por 4 semanas. <b>Manutenção:</b> 375mg/m <sup>2</sup> semanal por 4 semanas a cada 6 meses.	23
LÓPEZ-HERNÁNDEZ, 2021 <sup>25</sup>	NR	8	2 (25%) / 6 (75%)	ND	8 / 0 / 0	<b>Indução:</b> 1000mg no D1 e D15. <b>Manutenção:</b> 1000mg a cada 6 meses, dependendo da resposta clínica.	8
LU, 2019 <sup>26</sup>	NR	12	2 (17%) / 10 (83%)	30.6 (29.6)	12 / 0 / 0	<b>Indução:</b> 600mg em infusão única. <b>Manutenção:</b> 600mg a cada 6 meses (6 e 12m).	ND
MADDISON, 2011 <sup>27</sup>	NR	10	0 (0%) / 10 (100%)	32.7 (12.21)	7 / 3 / 0	<b>Indução:</b> 375mg/m <sup>2</sup> semanal por 4 semanas. <b>Manutenção:</b> infusão mensal em três pacientes.	3

ESTUDO	TIPO DE ESTUDO	TAMANHO DA AMOSTRA	SEXO M(%)/F(%)	IDADE MÉDIA DE INÍCIO DO RITUXIMABE; MÉDIA (DP) EM ANOS	ANTICOR POS ACHR / MUSK / DSN	PROTOCOLO DO RITUXIMABE	MGFA -PIS; ≥ MM
MARINO, 2020 <sup>28</sup>	NR	9	1 (11%) / 8 (89%)	50.4 (12.8)	0 / 9 / 0	<b>Indução:</b> 375mg/m2 semanal por 4 semanas, seguido de 1 dose de 375mg/m2 após 3 meses.	6
MATHEW, 2021 <sup>29</sup>	NR	11	9 (82%) / 2 (18%)	50.54 (18.71)	11 / 0 / 0	<b>Indução:</b> 500mg no D1 e D15; três pacientes receberam uma dosagem de 500mg 2 semanas após devido a piora clínica. <b>Manutenção:</b> 500mg a cada 6 - 12 meses, dependendo da situação clínica.	5
MENG, 2022 <sup>30</sup>	NR	8	8 (100%) / 0 (0%)	ND	0 / 8 / 0	<b>Indução:</b> 375mg/m2 no D1 e D15 ou infusão única de 375mg/m2. <b>Manutenção:</b> de acordo com a situação clínica.	7
PERES, 2017 <sup>31</sup>	NR	6	1 (17%) / 5 (83%)	62.0 (16)	4 / 0 / 2	<b>Indução:</b> 1000mg no D1 e D15. <b>Manutenção:</b> de acordo com a situação clínica, população de linfócitos CD19 e níveis de imunoglobulina, com intervalo mínimo de 4 meses.	0
RINOMAX, 2022 <sup>32</sup>	R	25	18 (72%) / 7 (28%)	67.4 (13.4)	23 / 0 / 0	<b>Indução:</b> infusão única de 500mg.	17
RODA, 2019 <sup>33</sup>	NR	27	5 (19%) / 22 (81%)	41.85	10 / 13 / 4	<b>Indução:</b> 375 mg/m2 semanal por 4 semanas ou 1000mg na semana 01 e 03. <b>Manutenção:</b> conforme a situação clínica.	15
SAHAI, 2020 <sup>34</sup>	NR	7	2 (29%) / 5 (71%)	ND	7 / 0 / 0	<b>Indução:</b> 375 mg/m2 semanal por 4 semanas ou 1000mg no D1 e D15 ou infusão única de 1000mg. <b>Manutenção:</b> a cada 6-12 meses em três pacientes.	7
SHIVARAM, 2022 <sup>35</sup>	NR	13	6 (46%) / 7 (54%)	44.84 (15.73)	10 / 1 / 1 (*1 DSP)	<b>Indução:</b> 375mg semanal por 1 - 4 semanas ou 1000mg no D1 e D15. <b>Manutenção:</b> 500-600mg de acordo com a população de linfócitos CD19/CD20, com intervalo mínimo de 3 meses.	10
SINGH, 2019 <sup>36</sup>	NR	8	7 (88%) / 1 (13%)	38.12 (11.94)	6 / 2 / 0	<b>Indução:</b> 375 mg/m2 semanal por 4 semanas. <b>Manutenção:</b> 375mg/m2 semanal por 4 semanas a cada 6 meses.	8
TOPAKIAN, 2019 <sup>37</sup>	NR	56	22 (39%) / 34 (61%)	51.01 (20.13)	39 / 14 / 3	<b>Indução:</b> 375mg/m2 no D1 e D15 ou 500mg no D1 e D15 ou 1000mg no D1 e D15 outros protocolos em 09 pacientes. <b>Manutenção:</b> de acordo com a população de células B ou situação clínica.	38
YANG, 2024 <sup>38</sup>	NR	9	1 (11%) / 8 (89%)	ND	0 / 9 / 0	<b>Indução:</b> 500mg dividido em três dias consecutivos (100mg no D1, 200mg no D2 e D3). <b>Manutenção:</b> 500mg a cada 6 - 12 meses..	6

## REFERÊNCIAS

1. Dresser L, Wlodarski R, Rezanian K, Soliven B. Myasthenia Gravis: Epidemiology, Pathophysiology and Clinical Manifestations. *JCM*. 2021 May 21;10(11):2235.
2. Gilhus NE, Tzartos S, Evoli A, Palace J, Burns TM, Verschuuren JJGM. Myasthenia gravis. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 May 2;5(1):30.
3. Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, Benatar M, Cea G, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Kuntz NL, Massey J, Melms A, Murai H, Nicolle M, Palace J, Richman D, Verschuuren J. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. *Neurology*. 2021 Jan 19;96(3):114-122.
4. Tandan R, Potter C, Bradshaw D. Pilot trial of rituximab in myasthenia gravis. *NEUROLOGY*. 2008 Mar 11;70(11):A301-A301.
5. Afanasiev V, Demeret S, Bolgert F, Eymard B, Laforêt P, Benveniste O. Resistant myasthenia gravis and rituximab: A monocentric retrospective study of 28 patients. *Neuromuscul Disord*. 2017 Mar;27(3):251-8.
6. Nowak RJ, Coffey CS, Goldstein JM, Dimachkie MM, Benatar M, Kissel JT, Wolfe GI, Burns TM, Freimer ML, Nations S, Granit V, Smith AG, Richman DP, Ciafaloni E, Al-Lozi MT, Sams LA, Quan D, Ubogu E, Pearson B, Sharma A, Yankey JW, Uribe L, Shy M, Amato AA, Conwit R, O'Connor KC, Hafler DA, Cudkowicz ME, Barohn RJ; NeuroNEXT NN103 BeatMG Study Team. Phase 2 Trial of Rituximab in Acetylcholine Receptor Antibody-Positive Generalized Myasthenia Gravis: The BeatMG Study. *Neurology*. 2022 Jan 25;98(4):e376-e389.
7. Beecher G, Anderson D, Siddiqi ZA. Rituximab in refractory myasthenia gravis: Extended prospective study results. *Muscle Nerve*. 2018 Sep;58(3):452-5.
8. Blum S, Gillis D, Brown H, Boyle R, Henderson R, Heyworth-Smith D, Hogan P, Kubler P, Lander C, Limberg N, Pillans P, Prain K, Staples C, Walsh M, McCombe P, Wong R. Use and monitoring of low dose rituximab in myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011 Jun;82(6):659-63.
9. 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 Aug 1;77(8):974-81.
10. Caballero-Ávila M, Álvarez-Velasco R, Moga E, Rojas-García R, Turon-Sans J, Querol L, Olivé M, Reyes-Leiva D, Illa I, Gallardo E, Cortés-Vicente E. Rituximab in myasthenia gravis: efficacy, associated infections and risk of induced hypogammaglobulinemia. *Neuromuscul Disord*. 2022 Aug;32(8):664-671.
11. 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 Sep 18;12:1756286419871187.
12. 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 Nov;46(5):687-91.
13. Cortés-Vicente E, Rojas-García R, Díaz-Manera J, Querol L, Casasnovas C, Guerrero-Sola A, Muñoz-Blanco JL, Bárcena-Llona JE, Márquez-Infante C, Pardo J, Martínez-Fernández EM, Usón M, Oliva-Nacarino P, Sevilla T, Illa I. The impact of rituximab infusion protocol on the long-term outcome in anti-MuSK myasthenia gravis. *Ann Clin Transl Neurol*. 2018 Jun;5(6):710-6.
14. Dos Santos A, Noury JB, Genestet S, Nadaj-Pakleza A, Cassereau J, Baron C, Videt D, Michel L, Pereon Y, Wiertelowski S, Magot A. Efficacy and safety of rituximab in myasthenia gravis: a French multicentre real-life study. *Eur J Neurol*. 2020 Nov;27(11):2277-85.
15. Doughty CT, Suh J, David WS, Amato AA, Guidon AC. Retrospective analysis of safety and outcomes of rituximab for myasthenia gravis in patients ≥65 years old. *Muscle Nerve*. 2021 Dec;64(6):651-6.
16. Du Y, Li C, Hao YF, Zhao C, Yan Q, Yao D, Li L, Zhang W. Individualized regimen of low-dose rituximab monotherapy for new-onset AChR-positive generalized myasthenia gravis. *J Neurol*. 2022 Aug;269(8):4229-40.
17. Fatehi F, Moradi K, Okhovat AA, Shojatalab G, Sedighi B, Boostani R, Sarraf P, Haghi Ashtiani B, Ghasemi M, Moussavi S, Anjidani N, Nafissi S. Zytux in Refractory Myasthenia Gravis: A Multicenter, Open-Labelled, Clinical Trial Study of Effectiveness and Safety of a Rituximab Biosimilar. *Front Neurol*. 2021 Aug 26;12:682622.
18. Göll MF, Kara F, Boz M, Mutlu A, Karakullukçu S, Boz C. [Effects of rituximab on prognosis in myasthenia gravis: A single-center experience from Turkey]. *Idegyogy Sz*. 2022 Sep 30;75(9-10):351-9.

19. Heckmann JM. A single low-dose rituximab infusion in severe chronic refractory myasthenia gravis in resource-limited settings. *J Neurol Sci.* 2022 Nov 15;442:120394.
20. Hehir MK, Hobson-Webb LD, Benatar M, Barnett C, Silvestri NJ, Howard JF Jr, Howard D, Visser A, Crum BA, Nowak R, Beekman R, Kumar A, Ruzhansky K, Chen IA, Pulley MT, LaBoy SM, Fellman MA, Greene SM, Pasnoor M, Burns TM. Rituximab as treatment for anti-MuSK myasthenia gravis: Multicenter blinded prospective review. *Neurology.* 2017 Sep 5;89(10):1069-77.
21. Kefalopoulou ZM, Veltsista D, Germeni A, Lykouras D, Tsiamakaki E, Chroni E. Rituximab as a sole steroid-sparing agent in generalized myasthenia gravis: Long-term outcomes. *Neurol Sci.* 2023 Oct 13;
22. Li H, Huang Z, Jia D, Xue H, Pan J, Zhang M, Shi K, Shi FD, Zhang C. Low-dose rituximab treatment for new-onset generalized myasthenia gravis. *J Neuroimmunol.* 2021 May 15;354:577528.
23. Lindberg C, Bokarewa M. Rituximab for severe myasthenia gravis--experience from five patients. *Acta Neurol Scand.* 2010 Oct;122(4):225-8.
24. Litchman T, Roy B, Kumar A, Sharma A, Njike V, Nowak RJ. Differential response to rituximab in anti-AChR and anti-MuSK positive myasthenia gravis patients: a single-center retrospective study. *J Neurol Sci.* 2020 Apr 15;411:116690.
25. López-Hernández JCS, Galnares-Olalde JA, Gómez-Figueroa E, Jorge de Sarachaga A, Vargas-Cañas ES. Rituximab in Refractory Myasthenia Gravis: Experience in a Single Healthcare Center in Mexico. *Cureus.* 2021 Feb 8;13(2):e13226.
26. Lu J, Zhong H, Jing S, Wang L, Xi J, Lu J, Zhou L, Zhao C. Low-dose rituximab every 6 months for the treatment of acetylcholine receptor-positive refractory generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2020 Mar;61(3):311-5.
27. Maddison P, McConville J, Farrugia ME, Davies N, Rose M, Norwood F, Jungbluth H, Robb S, Hilton-Jones D. The use of rituximab in myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011 Jun;82(6):671-3.
28. Marino M, Basile U, Spagni G, Napodano C, Iorio R, Gulli F, Todi L, Provenzano C, Bartoccioni E, Evoli A. Long-Lasting Rituximab-Induced Reduction of Specific-But Not Total-IgG4 in MuSK-Positive Myasthenia Gravis. *Front Immunol.* 2020 May 5;11:613.
29. Mathew T, Thomas K, K John S, Venkatesh S, Nadig R, Badachi S, Souza DD, Sarma G, Parry GJ. Effective Early Treatment of AChR Antibody-Positive Myasthenia Gravis with Rituximab; the Experience from a Neuroimmunology Clinic in a Developing Country. *J Cent Nerv Syst Dis.* 2021 May 17;13:117957352111016080.
30. Meng X, Zeng Z, Wang Y, Guo S, Wang C, Wang B, Guo S. Efficacy and Safety of Low-Dose Rituximab in Anti-MuSK Myasthenia Gravis Patients: A Retrospective Study. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2022 May 3;18:953-64.
31. Peres J, Martins R, Alves JD, Valverde A. Rituximab in generalized myasthenia gravis: Clinical, quality of life and cost-utility analysis. *Porto Biomed J.* 2017 Jun;2(3):81-5.
32. Roda RH, Doherty L, Corse AM. Stopping oral steroid-sparing agents at initiation of rituximab in myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord.* 2019 Jul;29(7):554-61.
33. Piehl F, Eriksson-Dufva A, Budzianowska A, Feresiadou A, Hansson W, Hietala MA, Håkansson I, Johansson R, Jons D, Kmezcic I, Lindberg C, Lindh J, Lundin F, Nygren I, Rostedt Punga A, Press R, Samuelsson K, Sundström P, Wickberg O, Brauner S, Frisell T. Efficacy and Safety of Rituximab for New-Onset Generalized Myasthenia Gravis: The RINOMAX Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2022 Nov 1;79(11):1105-12.
34. Sahai SK, Maghzi AH, Lewis RA. Rituximab in late-onset myasthenia gravis is safe and effective. *Muscle Nerve.* 2020 Sep;62(3):377-80.
35. Shivaram S, Nagappa M, Varghese N, Seshagiri DV, Doble S, Siddappa SA, Hesarur N, Sinha S, Taly AB. Rituximab in Myasthenia Gravis- Experience from a Low- and Middle-Income Country (LMIC) Setting. *Neurol India.* 2022 Sep-Oct;70(5):1931-41.
36. Singh N, Goyal V. Rituximab as induction therapy in refractory myasthenia gravis: 18 month follow-up study. *J Neurol.* 2019 Jul;266(7):1596-600.
37. Topakian R, Zimprich F, Iglseider S, Embacher N, Guger M, Stieglbauer K, Langenscheidt D, Rath J, Quasthoff S, Simschitz P, Wanschitz J, Windisch D, Müller P, Oel D, Schustereder G, Einsiedler S, Eggers C, Löscher W. High efficacy of rituximab for myasthenia gravis: a comprehensive nationwide study in Austria. *J Neurol.* 2019 Mar;266(3):699-706.
38. Yang X, Zhang W, Chang X, Li Z, Du R, Guo J. Promising efficacy of Low-Dose rituximab in Muscle specific kinase antibody positive Myasthenia Gravis. *Neurosci Lett.* 2024 Jan 1;818:137561.

39. 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 Oct 13;12:736190.
40. Kaegi C, Wuest B, Schreiner J, Steiner UC, Vultaggio A, Matucci A, Crowley C, Boyman O. Systematic Review of Safety and Efficacy of Rituximab in Treating Immune-Mediated Disorders. *Front Immunol*. 2019 Sep 6;10:199.
41. Randall KL. Rituximab in autoimmune diseases. *Aust Prescr*. 2016 Aug 1;39(4):131-4.
42. Kimby E. Tolerability and safety of rituximab (MabThera®). *Cancer Treatment Reviews*. 2005 Oct;31(6):456-73.

## ENDEREÇO CORRESPONDÊNCIA

GUILHERMÉS HENRIQUE CAVALCANTE  
CA 05, bloco G, Ed. portal do lago norte, apt 334, Brasília-DF.  
E-mail: guilhermesneuro@gmail.com

## EDITORIA E REVISÃO

### Editores chefes

Waldemar Naves do Amaral - <http://lattes.cnpq.br/4092560599116579> - <https://orcid.org/0000-0002-0824-1138>  
Nílzio Antônio da Silva - <http://lattes.cnpq.br/1780564621664455> - <https://orcid.org/0000-0002-6133-0498>

### Autores

GUILHERMÉS HENRIQUE CAVALCANTE - <http://lattes.cnpq.br/9576502639017554> - <https://orcid.org/0009-0006-0846-4645>

ÁLVARO ROSSANO CAVALCANTE - <http://lattes.cnpq.br/0762466769325656> - <https://orcid.org/0009-0007-4191-2232>

LUANY PATRÍCIA LIBERATO DE OLIVEIRA - <http://lattes.cnpq.br/9902022929746113> - <https://orcid.org/0000-0003-3423-9602>

DENISE SISTEROLLI DINIZ - <http://lattes.cnpq.br/5139602841690387> - <https://orcid.org/0000-0002-3078-6804>

HELENA MENDONÇA - <http://lattes.cnpq.br/9576502639017554> - <https://orcid.org/0000-0001-9998-4086>

Revisão Bibliotecária - Izabella Goulart

Revisão Ortográfica: Dario Alvares

Tradução: Soledad Montalbetti

Recebido: 21/05/25. Aceito: 05/06/25. Publicado em: 14/08/25.