

MINISTÉRIO DA SAÚDE

MIASTENIA GRAVIS

PORTARIA CONJUNTA SAES/SCTIE/MS
Nº 11, DE 23 DE MAIO DE 2022

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da MG baseia-se tanto nas manifestações clínicas neuromusculares como também exames complementares (provas sorológicas e estudo eletroneuromiográfico).

AVALIAÇÃO CLÍNICA

A doença é clinicamente caracterizada por progressiva fraqueza e fadiga em qualquer grupo muscular, existem certas apresentações que são características da doença. A grande maioria dos pacientes apresenta manifestações oculares como ptose ou diplopia e, destes casos, cerca de metade desenvolve doença generalizada em dois anos. Em torno de 15% dos pacientes apresentam sintomas bulbares como disartria, disfagia ou fadiga ao mastigar.

Os pacientes com MG podem ser classificados de acordo com classificação clínica da *Myasthenia Gravis Foundation of America* (MFGA) - consultar quadro de classificação na **seção 3.1 Diagnóstico Clínico** do PCDT Miastenia Gravis PT Nº 11, de 23 de maio de 2022.

AVALIAÇÃO LABORATORIAL

Dosagem sérica de anticorpos, exame laboratorial mais comumente utilizado, mede a quantidade de anti-AChR. Existem 3 subtipos de anticorpos: ligador, modulador e bloqueador e a presença de qualquer um dos três confirma o diagnóstico. No caso de resultados inconclusivos, o diagnóstico deve se basear em achados clínicos e eletroneuromiográficos.

EXAMES COMPLEMENTARES

- Eletroneuromiografia: estimulação nervosa repetitiva é o teste de escolha para avaliação de pacientes. O estudo será positivo caso seja registrado um decremento do potencial de ação muscular composto maior que 10% na comparação entre o primeiro e o quarto ou quinto estímulo. A eletromiografia de fibra única pode ser realizada.
- Outros exames: confirmado o diagnóstico, deve-se fazer a investigação radiológica do mediastino, para a avaliação do timo.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Dever ser feito diagnóstico diferencial com: esclerose lateral amiotrófica (ELA), lesões intracranianas com efeito de massa ou lesões de tronco encefálico que podem causar achados oculares de nervos cranianos, síndrome de Eaton-Lambert, oftalmoplegia externa progressiva, distrofia óculofaríngea, entre outras. A disfunção da junção neuromuscular pode ser induzida por fármacos específicos (penicilamina, agentes curarizantes, procainamida, quininas, aminoglicosídeos, entre outros) ou intoxicações (organofosforados, botulismo, entre outros).

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos os pacientes que apresentarem manifestações clínicas compatíveis com MG e **pelo menos** um exame complementar confirmatório desta doença.

Para pacientes com diagnóstico clínico compatível com MG, mas **com resultados negativos de anticorpos ant-Ach e eletro-neuromiografia**, preconiza-se a **prova terapêutica com piridostigmina por três meses** para avaliação da resposta e confirmação do diagnóstico.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo:

- os pacientes que apresentarem outras formas de miastenia que não forem a MG (conforme diagnóstico diferencial); **E**
- os pacientes que apresentarem toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) **OU** contraindicações absolutas ao uso do respectivo medicamento preconizado ou procedimento preconizados neste Protocolo.

INTRODUÇÃO

A Miastenia Gravis (MG) é uma doença autoimune da junção neuromuscular, cuja principal característica é fraqueza muscular flutuante, que melhora com o repouso e piora com o exercício ou ao longo do dia. A crise miastênica (CM) é definida por insuficiência respiratória associada à fraqueza muscular grave. Na maioria dos pacientes (cerca de 85%), a MG é causada por anticorpos contra receptores de acetilcolina (anti-AChR) e o anticorpo anti-tirosinquinase músculo específico (anti-MuSk) (7%). A incidência da MG varia de 5 a 30 casos por milhão de habitantes por ano, e a prevalência de 100 a 200 casos por milhão de habitantes. A idade de início é bimodal, sendo os picos de ocorrência em torno de 20-34 anos para mulheres e 70-75 anos para homens.

CID 10

G70.0 Miastenia gravis

G70.2 Miastenia congênita e do desenvolvimento

BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Remissão da doença;
- Melhora da força muscular e fadiga;
- Melhora da função respiratória;
- Redução do tempo de internação;
- Reversão de crises miastênicas.

MONITORIZAÇÃO

Os pacientes devem ser reavaliados clínica e laboratorialmente pelo menos a **cada três meses**.

A avaliação clínica pode ser realizada por intermédio das seguintes classificações:

- MFGA (Quadro 1) na seção 3.1
 - Escala composta de MG (Quadro 4) na seção 9
 - QMG Teste quantitativo (Tabela 1) na seção 9
- PCDT Miastenia Gravis PT Nº 11, de 23 de maio de 2022.

A avaliação laboratorial deve ser realizada de acordo com o medicamento:

- **Prednisona:** Glicemia ▪ Avaliação oftalmológica ▪ Densitometria óssea periódica (PCDT de Osteoporose)
- **Azatioprina:** Hemograma ▪ AST/TGO e ALT/TGP
- **Ciclosporina:** Função renal (creatinina) ▪ Controle pressão arterial ▪ Dosagem do nível sérico anual
- **Cliclofosfamida:** Hemograma ▪ Qualitativo de urina
- **Imunoglobulina Humana:** Função renal (creatinina) ▪ Dosagem sérica de IgA

CASOS ESPECIAIS

Gravidez - A maior incidência de MG em mulheres ocorre no seu período de vida fértil, a gestação pode exacerbar a MG. O planejamento da gravidez, a avaliação do uso de medicamentos e tratamentos inclusive no puerpério, as indicações obstétricas, a monitorização do neonato devem ser acompanhadas e monitoradas.

Miastenia congênita e do desenvolvimento - A mutação de genes relacionados com as estruturas do receptor de acetilcolina é a causa da disfunção da junção neuromuscular apresentando diferentes subtipos dependendo do local onde ocorre o defeito primário. Esses pacientes não apresentam benefício com tratamento usual, o tratamento inicial pode ser feito com piridostigmina.

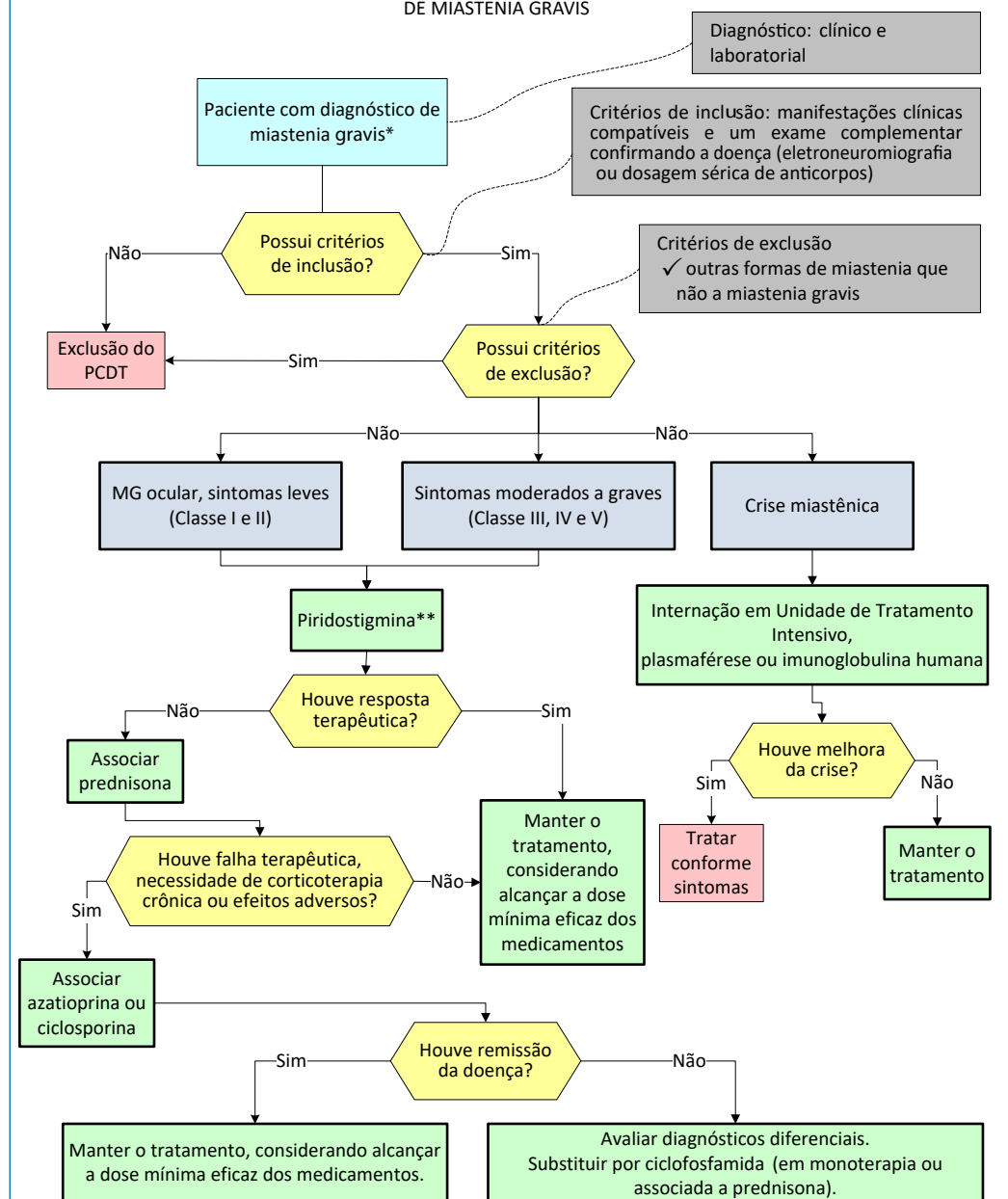
Miastenia gravis neonatal transitória - Resulta da transferência passiva de anticorpos maternos através da placenta. O diagnóstico é feito com base na avaliação clínica e o tratamento de suporte é preconizado até que os anticorpos maternos sejam eliminados

Miastenia gravis soronegativa - Os anticorpos anti-AChR não são encontrados, a MG é causada por outros auto-anticorpos, como anti-MuSK, anti-LRP4, entre outros. Em pacientes com anticorpo anti-Musk a timectomia não está indicada, e os anticolinesterásicos não são efetivos. O subtipo com anticorpo anti-LRP4 pode se beneficiar do tratamento usual para MG.

TRATAMENTO

O objetivo é tornar os pacientes minimamente sintomáticos, minimizando os efeitos colaterais dos medicamentos. É definido de acordo com a intensidade dos sintomas, características da doença (crise miastênica, presença de timoma, anticorpos anti-ACh) e resposta aos tratamentos anteriores. O tratamento sintomático é feito com inibidores da acetilcolinesterase, e o tratamento modificador da doença ou de manutenção é feito com imunossuppressores, imunoglobulina, plasmáfese e timectomia. **Inexiste tempo predefinido de tratamento.**

FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO DE MIASTENIA GRAVIS



* Indicado timectomia na presença de timoma e de anticorpos anti-AChR. Avaliar indicação de timectomia nos casos de ausência de timoma.
 ** Considerar prednisona precocemente nos casos moderados a graves, se necessário
 Obs. a qualquer momento do tratamento se houver piora aguda, complicações respiratórias, risco de morte considerar uso de plasmáfese ou imunoglobulina humana.

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

FÁRMACOS	APRESENTAÇÃO	DOSE INICIAL	DOSE MANUTENÇÃO/ DOSE MÁXIMA
Piridostigmina	Comprimidos de 60 mg.	Adultos na dose de 30-60 mg via oral a cada 6 horas; em crianças a dose inicial é de 1,0 mg/kg.	A maioria dos adultos requer 60-120 mg a cada 4-6 horas; Dose máxima de 720 mg/dia, por risco de crise colinérgica.
Prednisona	Comprimidos de 5 mg e 20 mg.	Iniciar com doses baixas (15-20 mg/dia).	Aumento gradual até a dose máxima de 1mg/kg/dia.
Azatioprina	Comprimido de 50 mg.	Dose de 50 mg/dia	Aumento gradual até 2-3 mg/kg/dia.
Ciclosporina	Cápsulas de 10 mg, 25 mg, 50 mg e 100 mg e solução oral 100 mg/mL – 50 mL	3-4 mg/kg/dia dividida em duas doses.	Aumento gradual até 6 mg/kg/dia. Após melhora máxima, diminuir a dose ao longo de meses até a mínima tolerável- 3,0 mg/kg/dia.
Ciclofosfamida	Frascos-ampolas de 200 mg e 1.000 mg.	Pulsoterapia intravenosa, mensal, na dose de 500 mg/m ²	Ajustamento gradativo até 2000 mg/m ² Pulsoterapia mensal: por seis meses, depois a cada dois meses, para um total de nove ciclos.
Imunoglobulina humana	Frascos de 0,5 g, 1,0 g, 2,5 g, e 5,0 g.	Dose total máxima de 2 g/kg administrada ao longo de 2 a 5 dias	Dose única

OUTROS PROCEDIMENTOS

Plasmaférese: 5-6 trocas de 2-3 litros de plasma, em dias alternados. Usualmente a melhora funcional é detectada após 2-4 trocas.

CUIDADOS PRÉ-, PERI- E PÓS-OPERATÓRIOS

Cuidados especiais são necessários em razão dos riscos envolvidos na anestesia e cirurgia, com especial ênfase na timectomia e parto.

Pré-operatório – Além dos exames laboratoriais de rotina, realizar a tomografia computadorizada do tórax. O paciente deve estar estabilizado com dose reduzida ou suspensão de corticosteroide.

Anestesia geral – Agentes inalantes de escolha: sevoflurano, isoflurano e halotano, apesar de diminuírem a transmissão neuromuscular em 50% dos casos, proporcionam boas condições operatórias. O propofol é o agente intravenoso de eleição, por não alterar a transmissão neuromuscular. Relaxantes musculares devem ser evitados, mas naqueles pacientes em que o uso é necessário, rocurônio, vecurônio e sugamadex têm se mostrados seguros. Anestesia (e analgesia) epidural tem se mostrado segura no parto.

Pós-operatório – A necessidade de medidas de suporte intensivo parece estar associada a pacientes que antes da cirurgia apresentam doença não controlada, CM, necessidade de dose elevada de piridostigmina, sintomas de acometimento bulbar, elevado índice de massa corpórea, alteração prévia da função pulmonar, doença cardíaca, tempo prolongado de cirurgia e complexidade da cirurgia.

CUIDADOS COM VACINAS

Preconiza-se a vacinação anual contra influenza sazonal. A vacina pneumocócica é indicada para indivíduos com doenças pulmonares crônicas e em uso terapia imunossupressora. A maioria das vacinas vivas atenuadas deve ser evitada em pacientes em uso de imunossupressores.

MEDICAMENTOS QUE PODEM DESENCADear OU PIORAR A MG

Agentes anestésicos	Agentes bloqueadores neuromusculares
Antibióticos	Aminoglicosídeos (gentamicina, neomicina, tobramicina), fluoroquinolonas (ciprofloxacina, levofloxacina, norfloxacina), macrolídeos (azitromicina, claritromicina, eritromicina).
Medicamentos cardiovasculares	B-bloqueadores (atenolol, labetalol, metoprolol, propranolol), procainamida e quinidina.
Outros	Anticorpos monoclonais anti-PD1 (nivolumabe e pembrolizumabe), toxina botulínica, cloroquina, hidroxicloroquina, magnésio, penicilamina, quinina, fenitoína, morfina, barbitúricos.

REGULAÇÃO E CONTROLE

Recomenda-se o acompanhamento por equipe multidisciplinar. Deve-se atentar para os pacientes com dificuldades diagnósticas, refratários ao tratamento clínico ou com intolerância medicamentosa.

Todos os procedimentos relativos a MG podem ser consultados pelo SIGTAP – Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabelaunificada/app/sec/inicio.jsp>)

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

Alerta-se o gestor local para evitar o fornecimento concomitante da imunoglobulina humana pela Autorização de Internação Hospitalar (AIH/SIH-SUS) e Solicitação/Autorização de Medicamentos (APAC/SIA-SUS).

As informações inseridas neste material tem a finalidade de direcionar a consulta rápida dos principais temas abordados no PCDT. A versão completa corresponde a Portaria Conjunta nº 11, de 23 de maio de 2022 e pode ser acessada em <http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes>

DISQUE
SAÚDE
136



MINISTÉRIO DA
SAÚDE
Governo
Federal