

Relatório de **recomendação**

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

Nº580

Abril/2021

Miastenia Gravis



MINISTÉRIO DA SAÚDE

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE
COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE
COORDENAÇÃO DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Miastenia Gravis

2021 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovações em Saúde - DGITIS

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CPCDT

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração

COORDENAÇÃO DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS –
CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Comitê Gestor

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovações em Saúde – DGITIS

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CPCDT

Secretaria de Atenção Especializada à Saúde – SAES/MS

Grupo Elaborador

Acary Souza Bulle Oliveira - Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)

Bárbara Corrêa Krug - HAOC

Camila Araújo da Silva - HAOC

Candice Beatriz Treter Gonçalves - HAOC

Francisco Tellechea Rotta - Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre

Jessica Yumi Matuoka – HAOC

Vitor Félix Torres - Hospital Nossa Senhora da Conceição

Haliton Alves de Oliveira Junior - HAOC

Paulo Dornelles Picon – UFRGS

Ana Paula Giacomio Assunção Souza de Jesus - CPCDT/DGITIS/SCTIIE

Rosângela Maria Gomes – CPCDT/DGITIS/ SCTIIE

Revisão

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CPCDT

Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

Jorgiany Souza Emerick Ebeidalla – SCTIE/MS

Sarah Nascimento Silva - Coordenadora Substituta - SCTIE/MS

Marta da Cunha Lobo Souto Maior - Coordenadora Substituta - CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Ávila Teixeira Vidal – Coordenadora CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado – Coordenadora-Geral CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Vania Cristina Canuto Santos – Diretora DGITIS/SCTIE/MS

CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que alterou a Lei nº 8.080 de 1990, dispondo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT).

Os PCDT são documentos que visam garantir o melhor cuidado de saúde diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no SUS. Podem ser utilizados como materiais educativos aos profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS que estabelecem critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; posologias recomendadas; mecanismos de controle clínico; e acompanhamento e verificação dos resultados terapêuticos a serem seguidos pelos gestores do SUS.

Os PCDT devem incluir recomendações de condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde de que se tratam, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A lei reforçou a análise baseada em evidências científicas para a elaboração dos protocolos, destacando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde.

Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM nº 2.009 de 2012 instituiu na Conitec uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de definir os temas para novos protocolos, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além da revisão periódica dos PCDT vigentes, em até dois anos. A Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT é composta por representantes de Secretarias do Ministério da Saúde interessadas na elaboração de diretrizes clínicas: Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria Especial de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde.

Após concluídas as etapas de definição do tema e escopo do PCDT, de busca, seleção e análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da Conitec, com posterior disponibilização deste documento para contribuição de sociedade, por meio de consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, antes da deliberação final e publicação. A consulta pública é uma importante etapa de revisão externa dos PCDT.

O Plenário da Conitec é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de PCDT, além dos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, bem como sobre a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM. Cabe à Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE), a gestão e a coordenação das atividades da Conitec.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde deverá submeter o PCDT à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a ele relacionado antes da sua publicação e disponibilização à sociedade.

APRESENTAÇÃO

A proposta de atualização do PCDT de Miastenia *Gravis* é uma demanda que cumpre o Decreto nº 7.508 de 28 de junho de 2011 e as orientações previstas no artigo 26º e o parágrafo único, sobre a responsabilidade do Ministério da Saúde de atualizar os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Este PCDT apresenta a atualização da versão publicada em 2015, com inclusão do exame complementar de diagnóstico dosagem sérica de anticorpos de acetilcolina (anti-AChR).

DELIBERAÇÃO INICIAL

Os membros da Conitec presentes na 88ª Reunião do Plenário, realizada nos dias 07, 08 e 09 de julho de 2020, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação deste Protocolo.

CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 27/2020 foi realizada entre os dias 21 de julho a 10 de agosto de 2020. A seguir é apresentado o resumo da análise das contribuições recebidas, ressaltando-se que foram consideradas apenas as encaminhadas no período estipulado e por meio do sítio eletrônico da Conitec.

Os dados foram avaliados quantitativa e qualitativamente, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições.

Foram recebidas ao todo 34 contribuições. A grande maioria dos participantes (n= 33; 97%) classificou a proposta de PCDT como boa ou muito boa na avaliação geral.

As contribuições obtidas foram, majoritariamente, realizadas por pessoa física (n=32; 94,1%), que se identificou como pacientes (n=21; 65,6%), familiar, amigo ou cuidador de paciente (n=6; 18,8%) e profissional de saúde (n=5; 15,62%). A maior parte dos indivíduos era branca (n= 25; 78%), do sexo feminino (n= 22; 69%) e com idade entre 40 – 59 anos (n= 20; 63%). As Regiões brasileiras que estiveram representadas foram a região Sudeste (n= 26; 76%), seguida das regiões Nordeste (n= 6; 18%), Sul (n= 1; 3 %) e Centro-Oeste (n= 1; 3%). Das 34 contribuições recebidas, 41% (n= 14) relatou tomar conhecimento da consulta pública por meio de associações/entidades de classe.

Do total de contribuições, 55,9% (n=19) responderam “sim” à pergunta “Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto?” e 26,5% (n= 9) destas responderam à pergunta “Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto?”.

As contribuições foram agrupadas e analisadas nos eixos principais a seguir:

Contribuição	Resposta
Incorporação de rituximabe	Medicamento não possui registro na Anvisa para esta condição clínica.
Incorporação de eculizumabe	Medicamento não possui registro na Anvisa para esta condição clínica.
Incorporação da dosagem de anticorpo anti receptor de acetilcolina	Quando a proposta de atualização do PCDT foi pautada, na 88ª Reunião da Conitec, o Plenário apontou a necessidade da avaliação do exame da dosagem de anticorpos anti-AchR. A tecnologia foi avaliada e incorporada, conforme consta no Relatório de Recomendação nº 598.
Incorporação da dosagem de anti musk	Exame não avaliado pela Conitec. Foi incorporado o exame de anticorpos anti-receptor de acetilcolina, conforme item anterior.
Tímectomia para pacientes com doença até dois anos.	Acrescentado no texto o seguinte trecho: “Tímectomia também deve ser considerada em pacientes com MG generalizada, com piora progressiva, especialmente em pacientes com diagnóstico mais recente.”
Reabilitação para os pacientes	<p>Inserido o seguinte texto na seção de abordagem terapêutica:</p> <p>“A melhora da mobilidade, do bem-estar psicológico, da integração no meio social, da estabilidade da doença e da possibilidade de emprego de acordo com suas habilidades físicas possibilitam um aumento da qualidade de vida dos pacientes com MG³⁶.</p> <p>O treinamento muscular respiratório (TMR) é uma alternativa na tentativa de minimizar ou retardar o declínio da função respiratória, presente na maioria dos pacientes miastênicos, que é associado aos índices de morbidade e mortalidade. Proporciona ganhos de força e resistência muscular respiratória. Porém, não há consenso sobre a melhor técnica, protocolo e eficácia do TMR em cada estágio da doença^{37,38}.”</p>

<p>Acesso ao tratamento em pacientes que não possuem alterações nos exames, mas apresentam sintomas clínicos</p>	<p>Inserido o seguinte texto nos critérios de inclusão: “Pacientes com diagnóstico clínico compatível com MG, mas com resultados negativos de anticorpos ant-Ach e eletroneuromiografia recomenda-se prova terapêutica com piridostigmina por 3 meses para avaliação da resposta e confirmação do diagnóstico”.</p>
<p>Inclusão do farmacêutico como parte do processo frente as particularidades da farmacoterapia que são mencionadas no PCDT (medicamentos contraindicados que pioram a Miastenia Gravis (MG), contraindicação em situações especiais, por exemplo, evitar a “sulfatação” em gestantes com MG por piorar o bloqueio neuromuscular, fármacos comumente utilizados que são excretados no leite materno, entre outros).</p>	<p>Inserido o seguinte texto no PCDT: Após diagnóstico definido, recomenda-se acompanhamento por equipe multidisciplinar, conforme necessidades (médico, fisioterapeuta, educador físico, fonoaudiólogo, nutricionista, psicólogo, farmacêutico).</p>

O conteúdo integral da consulta pública se encontra disponível na página da CONITEC em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Contribuicoes/2020/CP_CONITEC_27_2020_PCDT_Miastenia.pdf

DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário realizada nos dias 08 e 09 de dezembro de 2020 deliberaram, por unanimidade recomendar a aprovação da atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Miastenia Gravis. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 575/2020. O tema será encaminhado para a decisão do Secretário da SCTIE.

Na 104ª Reunião Ordinária do Plenário da Conitec, realizada no dia 09 de dezembro de 2021, foi recomendada a exclusão de medicamentos cujos registros sanitários estariam caducados ou cancelados no Brasil, entre eles, imunoglobulina humana 3 g pó liofilizado para solução injetável ou solução injetável e 6 g em pó para solução injetável. A decisão de exclusão das apresentações foi publicada por meio da Portaria SCTIE/MS nº 83/2021. Na 106ª Reunião Ordinária do Plenário da Conitec, em 10 de março de 2022, foi apresentado informe acerca da alteração dos PCDT que preconizavam os medicamentos excluídos, incluindo o PCDT de Miastenia Gravis, o qual aguardava publicação à época.



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS

PORTARIA CONJUNTA Nº 11, de 23 de MAIO de 2022.

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Miastenia Gravis.

A SECRETÁRIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE e a SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se atualizarem os parâmetros sobre a miastenia gravis no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando o Registro de Deliberação Nº 575/2020 e o Relatório de Recomendação nº 580 – Dezembro de 2020 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a atualização da busca e avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAES/MS), resolvem:

Art. 1º Fica aprovado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Miastenia Gravis.

Parágrafo único. O Protocolo objeto deste artigo, que contém o conceito geral da miastenia gravis, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponível no sítio <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt>, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento da miastenia gravis.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com essa doença em todas as etapas descritas no anexo a esta Portaria, disponível no sítio citado no parágrafo único do art. 1º.

Art. 4º Fica revogada a Portaria SAS/MS nº 1.169, de 19 de novembro de 2015, publicada no Diário Oficial da União nº 222, de 20 de novembro de 2015, seção 1, página 82.

Art. 5º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

MAÍRA BATISTA BOTELHO

SANDRA DE CASTRO BARROS

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS MIASTENIA GRAVIS

1. 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 fraqueza pode ser limitada a grupos musculares específicos (músculos oculares, faciais, bulbares) ou ser generalizada. A crise miastênica (CM) é definida por insuficiência respiratória associada à fraqueza muscular grave¹.

A incidência da MG varia de 5 a 30 casos por milhão de habitantes por ano², e a prevalência de 100 a 200 casos por milhão de habitantes, havendo um discreto predomínio em mulheres³. A idade de início é bimodal, sendo os picos de ocorrência em torno de 20-34 anos para mulheres e 70-75 anos para homens⁴.

Na maioria dos pacientes (cerca de 85%), a MG é causada por anticorpos contra receptores de acetilcolina (anti-AChR). O segundo anticorpo mais frequente é o anticorpo anti-tirosinquinase músculo específico (anti-MuSk) (7%)¹. Pela resposta imunológica desencadeada, verificam-se alterações estruturais e funcionais da junção neuromuscular⁵.

Nos casos de MG autoimune, outras afecções de mesma natureza podem coexistir em pacientes com diagnóstico de MG, devendo ser rastreadas de forma racional⁶, incluindo doenças do timo. Setenta por cento dos pacientes têm hiperplasia de timo e aproximadamente 10% têm timoma – com potencial para comportamento maligno – sendo este mais comum em pacientes entre 50 e 70 anos de idade. Entre outras doenças possivelmente concomitantes, estão a doença de Graves, artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren, aplasia de células vermelhas, colite ulcerativa e doença de Addison⁷.

As complicações clínicas mais relevantes da MG são tetraparesia e insuficiência respiratória, e a mortalidade dos pacientes reduziu de forma significativa nos últimos anos (0,06 a 0,89 por milhão de pessoas/ano), graças aos avanços na área da medicina intensiva^{1,8,9}.

O tratamento da doença objetiva o controle dos sintomas motores característicos, a diminuição das exacerbações, o aumento do período em remissão e o tratamento das crises miastênicas. O comportamento da MG frente à gestação, a cirurgias de grande porte e ao uso de anestésicos, outros medicamentos e miastenia neonatal e congênita serão abordados em casos especiais.

A identificação de fatores de risco e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

Este Protocolo visa estabelecer os critérios diagnósticos e terapêuticos da miastenia gravis. A metodologia de busca e avaliação das evidências estão detalhadas no Apêndice 1.

2. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- G70.0 Miastenia gravis
- G70.2 Miastenia congênita e do desenvolvimento

3. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da MG baseia-se tanto nas manifestações clínicas neuromusculares como também exames complementares (provas sorológicas e estudo eletroneuromiográfico) ¹⁰.

3.1. Diagnóstico Clínico

A doença é clinicamente caracterizada por progressiva fraqueza e fadiga da musculatura musculoesquelética, muitas vezes de caráter flutuante. A sensibilidade diagnóstica também varia consideravelmente dependendo se o paciente tem apresentação ocular ou generalizada.

Apesar de que a MG possa reproduzir fraqueza 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 anos¹¹. Em torno de 15% dos pacientes apresentam sintomas bulbares como disartria, disfagia ou fadiga ao mastigar. Uma menor porcentagem dos casos inaugura sua apresentação com sinais de fraqueza em áreas focais e isoladas como a região cervical e respiratória¹².

Os pacientes com MG podem ser classificados de acordo com Classificação clínica da *Myasthenia Gravis Foundation of America* (MGFA) (Quadro 1)¹³.

Quadro 1. Classificação clínica da MG conforme MGFA¹³

CLASSE I	Qualquer fraqueza do músculo ocular Fraqueza ao fechamento ocular Força normal em outros músculos
CLASSE II	Fraqueza menor em outros músculos, além do músculo ocular Fraqueza do músculo ocular de qualquer gravidade
Ila	Predominantemente, acometendo músculos dos membros, tronco ou ambos. Menor acometimento dos músculos da orofaringe.
Ilb	Predominantemente, acometendo músculos da orofaringe, respiratórios ou ambos. Menor acometimento dos músculos dos membros, tronco ou ambos.
CLASSE III	Fraqueza moderada em outros músculos, além do músculo ocular Fraqueza do músculo ocular de qualquer gravidade
IIIa	Predominantemente, acometendo músculos dos membros, tronco ou ambos. Menor acometimento dos músculos da orofaringe.
IIIb	Predominantemente, acometendo músculos da orofaringe, respiratórios ou ambos. Menor acometimento dos músculos dos membros, tronco ou ambos.
CLASSE IV	Fraqueza acentuada, acometendo outros músculos além do músculo ocular Fraqueza do músculo ocular de qualquer gravidade
IVa	Predominantemente, acometendo músculos dos membros, tronco ou ambos. Menor acometimento dos músculos da orofaringe.
IVb	Predominantemente, acometendo músculos da orofaringe, respiratórios ou ambos. Menor acometimento dos músculos dos membros, tronco ou ambos.
CLASSE V	Intubação com ou sem ventilação mecânica, exceto quando usado no cuidado rotineiro no pós-operatório. O uso de sonda nasogátrica sem intubação coloca o paciente em CLASSE IVb.

3.2. Exames complementares

Os exames complementares de eletroneuromiografia ou dosagem sérica de anticorpos são confirmatórios e essenciais para o diagnóstico da doença. O exame de dosagem sérica de anticorpos de acetilcolina (anti-AChR) deve ser priorizado.

- Eletroneuromiografia: estimulação nervosa repetitiva, realizado durante a eletroneuromiografia, é o teste de escolha para avaliação de pacientes com potencial disfunção da junção neuromuscular, variando a sensibilidade conforme o segmento anatômico. 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. Se disponível no serviço, pode ser realizada a eletromiografia de fibra única.

- Dosagem sérica de anticorpos: o exame laboratorial mais comumente utilizado mede a quantidade de anti-AChR. Existem 3 subtipos de anticorpos: ligador, modulador e bloqueador¹⁴ e a presença de qualquer um dos três confirma o diagnóstico. O subtipo ligador é o mais importante e prevalente. Cerca de 50% e 85% - 90% dos pacientes com MG ocular e generalizada, respectivamente, apresentam positividade^{15,16}. Os valores de referência podem variar entre laboratórios¹⁷, mas para os exames com registro ativo no Brasil, valores inferiores a 0,25 nmol/L indicam negatividade; entre 0,25 e 0,40 nmol/L são inconclusivos; e superiores a 0,40 nmol/L indicam positividade¹⁸. No caso de resultados inconclusivos, o diagnóstico deve se basear em achados clínicos e eletroneuromiográficos. Ressalta-se que a dosagem desses anticorpos parece ter correlação baixa com gravidade e progressão de doença, não sendo recomendado para avaliação de resposta ao tratamento^{1,17}.

- Outros exames: uma vez confirmado o diagnóstico, deve-se investigar a ocorrência concomitante de outras doenças frequentemente associadas com MG. Especialmente, preconiza-se investigação radiológica do mediastino, para a avaliação do timo.

Nos casos de anticorpos negativos recomenda-se a análise genética para miastenia congênita.



3.3. Diagnóstico diferencial

Doenças que causam fraqueza muscular sistêmica ou de nervos cranianos podem ser confundidas ou mimetizar MG.

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)¹⁹.

A MG pode ser confundida com esclerose lateral amiotrófica (ELA), lesões intracranianas com efeito de massa ou lesões de tronco encefálico que podem causar achados oculares de nervos cranianos. Diagnósticos diferenciais com doenças neuromusculares incluem a síndrome de Eaton-Lambert, oftalmoplegia externa progressiva (miopatia mitocondrial), distrofia óculofaríngea, entre outros.

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo 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 eletroneuromiografia preconiza-se a prova terapêutica com piridostigmina por três meses para avaliação da resposta e confirmação do diagnóstico.

5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo:

- a) os pacientes que apresentarem outras formas de miastenia que não forem a MG (conforme diagnóstico diferencial); e
- b) 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.

6. CASOS ESPECIAIS

O reconhecimento dos subtipos da MG, bem como de situações especiais relacionadas com a doença, é importante para justificar a decisão terapêutica diferenciada que pode ser necessária para o paciente que se encontra em alguma dessas situações.

6.1. Gravidez

A maior incidência de MG em mulheres ocorre no seu período de vida fértil^{20,21}. Sendo assim, o uso de método anticoncepcional deve ser abordado para as mulheres com MG (conforme rotina ginecológica), especialmente nos primeiros anos após o diagnóstico e naquelas pacientes em que a doença ainda não está sob controle^{20,22}. Embora em longo prazo a gestação não altere a evolução da doença, ela pode ser uma das causas de exacerbações (inclusive da CM) com comportamento altamente variável e imprevisível durante a gestação e no período de puerpério, bem como nas gestações subsequentes^{20,21,23}. Contudo, embora as mulheres com MG possam planejar a gestação para o período em que a doença estiver sob controle e fazendo uso de medicamentos seguros para gestação, não é raro que a gravidez ocorra de forma inesperada²¹.

A avaliação da segurança do uso de medicamentos durante a gravidez e amamentação deve ser revisada antes da mudança de prescrição do tratamento para a mulher com MG. No período da gestação, a regra geral é evitar a exposição a medicamentos considerados com potencial de risco para o feto, porém deve sempre ser considerada a relação entre risco e benefício, pois o uso de alguns medicamentos podem ser aceitáveis principalmente nas mulheres em que a doença não está controlada (Quadro 2)^{20-22,24}. Embora utilizada para tratamento da CM, a plasmaférese costuma ser evitada nas gestantes devido a possibilidade de hipotensão durante o tratamento²⁰.

Quadro 2. Categorias de risco dos medicamentos durante a gestação^{20,21}.

Categoria de risco	Medicamentos
Fator de risco B: estudos em animais não mostraram anormalidades, embora estudos em mulheres não tenham sido realizados.	Prednisona

Categoria de risco	Medicamentos
Fator de risco C: estudos em animais mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos.	Ciclosporina, imunoglobulina e piridostigmina
Fator de risco D: há riscos para o feto durante a gravidez.	Azatioprina e ciclofosfamida

Embora a fase tardia do trabalho de parto pode ser prolongada, a via de parto deve respeitar as indicações obstétricas²⁰⁻²². O uso de anestesia (local ou regional) para realização do parto costuma ser seguro independente da via de parto, mas medicamentos contraindicados para pacientes com MG devem ser evitados^{20-23,25} (ver seção Cuidados pré-, peri-, e pós-operatórios). Com relação às complicações obstétricas, a frequência de rompimento prematuro de membranas (pré-termo) da bolsa amniótica pode estar aumentada nas gestantes com MG, principalmente naquelas em uso de corticosteroides, podendo ocasionar parto prematuro^{20,23}. A MG foi relacionada com mortalidade materna, aborto e parto prematuro em alguns estudos²⁰. O sulfato de magnésio deve ser evitado, mesmo na pré-eclâmpsia e eclâmpsia, em função do seu efeito bloqueador neuromuscular²⁰.

Como existe a possibilidade de o neonato apresentar a MG do subtipo 'neonatal transitória', o neonato deve ser mantido sob monitorização por pelo menos 48 horas e informar os pais sobre a possibilidade de ocorrer esse subtipo de MG no neonato²⁰⁻²² (conforme o item 6.2 Miastenia gravis neonatal transitória).

No puerpério, embora com risco 'teórico' da passagem desses anticorpos por meio do leite materno, não há recomendação de restrição da amamentação pela mãe^{20,22}. O tratamento da MG no período de puerpério deve ser revisado para evitar o uso de medicamentos que possam passar para o neonato pelo leite materno²³. Nesse sentido, o uso de anticolinesterásico (piridostigmina), corticosteroides (prednisona) e imunoglobulina humana pela mãe foi considerado compatível com a amamentação (seguro para o neonato)^{20,22,23}. No entanto, o uso de imunossuppressores (azatioprina e ciclosporina) deve ter seu uso criterioso (podendo ser contraindicado) durante o período de amamentação^{20,23}.

6.2. Miastenia gravis neonatal transitória

A MG neonatal transitória resulta da transferência passiva de anticorpos maternos através da placenta da mãe, podendo ocorrer em média até 10% dos neonatos filhos de mães com MG²⁰⁻²³. O seu início pode não ser imediato, ocorrendo após algumas horas ou dias do nascimento, podendo durar entre

duas semanas e alguns meses, mas a recuperação espontânea costuma ocorrer dentro de 4 semanas²⁰⁻²². Os neonatos podem apresentar choro fraco, dificuldade de sucção, fraqueza generalizada, tônus muscular diminuído, dificuldade respiratória, ptose palpebral e diminuição da expressão facial²¹. O diagnóstico é feito com base na avaliação clínica, não sendo necessária a realização da dosagem do anticorpo ou de eletroneuromiografia no neonato²².

O tratamento de suporte (internação em UTI, intubação, ventilação mecânica, sonda nasogástrica, entre outras medidas), assim como o uso de medicamentos sintomáticos (anticolinesterásicos) é preconizado até que os anticorpos maternos sejam eliminados e ocorra a recuperação espontânea da criança²⁰⁻²². A possibilidade do uso de imunoglobulina humana ou exsanguíneo transfusão pode ser considerada no neonato somente nos casos graves, mas a necessidade desse tipo de tratamento costuma ser uma situação rara²².

Em raros casos associados à produção de anticorpo contra o receptor 'fetal' de acetilcolina pela mãe, o feto pode apresentar diminuição dos movimentos fetais e polidrâmnio durante a gravidez, bem como artrogripose^{20,21}. A MG neonatal transitória não pode ser confundida com o subtipo 'miastenia congênita e do desenvolvimento', que é doença de caráter não autoimune e com apresentação clínica distinta, na qual a mãe não tem anticorpos circulantes.

6.3. Miastenia congênita e do desenvolvimento

As miastenias congênitas e do desenvolvimento são doenças que causam alteração na margem de segurança da transmissão neuromuscular por diferentes mecanismos^{26,27}. A mutação de genes relacionados com as estruturas do receptor de acetilcolina são a causa da disfunção da junção neuromuscular²⁶⁻³³. Tradicionalmente, existem diferentes subtipos, os quais costumam ser classificadas pelo local onde ocorre o defeito primário da transmissão neuromuscular (pré-sináptica, sináptica e pós-sináptica), mas a associação dessa classificação com as alterações genéticas, encontradas até o momento, pode ser utilizada para facilitar a identificação dos pacientes^{27,29,31,32}. Embora algumas das manifestações clínicas e eletrofisiológicas dos pacientes com miastenia congênita e do desenvolvimento possam ser semelhantes às de pacientes com MG causada por anticorpos, as manifestações clínicas dependem do subtipo que o paciente apresenta, sendo que alguns apresentam aspectos clínicos típicos desde o nascimento ou período neonatal, enquanto outros permanecem sem receber diagnóstico até a adolescência ou a vida adulta, principalmente quando os sintomas são leves²⁸⁻³³.

Na investigação das miastenias congênitas e do desenvolvimento, avaliações clínicas e eletrofisiológicas são fundamentais para comprovar a presença de alteração da margem de segurança da junção neuromuscular, classificar o local de alteração, auxiliar o estudo molecular e definir o tipo de tratamento²⁹. O diagnóstico pode ser confirmado pelo conjunto: manifestação clínica, estudo eletrofisiológico (eletroneuromiografia/estimulação repetitiva/eletromiografia de fibra única) e estudo molecular (genética).

Como esses pacientes não apresentam benefício com tratamento com corticosteroides, imunossuppressores, plasmaférese, imunoglobulina ou timectomia, o tratamento inicial pode ser feito com anticolinesterásico (piridostigmina). No entanto, existem raros subtipos que não se beneficiam ou pioram com o uso da piridostigmina (síndrome do canal lento, deficiência de acetilcolinesterase da placa motora, deficiência da proteína DOK7, entre outros subtipos). O diagnóstico desses raros subtipos pode ser também inferido pela falta de resposta (ou piora) ao uso dos anticolinesterásicos e alterações da eletroneuromiografia (como o 'potencial repetitivo'), sendo confirmado por análise genética. Nesses casos, a piridostigmina está contraindicada²⁶⁻³³.

6.4. Miastenia gravis soronegativa

Conforme mencionado previamente, os anticorpos anti-AChR ocorrem na maioria dos pacientes com MG. No entanto, em aproximadamente 15% dos pacientes esses anticorpos não são encontrados e os pacientes podem ser, inicialmente, classificados como MG do subtipo 'Soronegativa'³⁴. Nesses pacientes, a MG é causada por outros auto-anticorpos, como anti-MuSK, anti-LRP4, entre outros.

Nessa situação, o anticorpo anti-MuSK é o mais frequente, sendo encontrado em cerca de 50% dos pacientes com MG sem o anticorpo anti-AChR^{34,35}. O anticorpo anti-MuSK tem características fisiopatológicas diferentes: pertence a classe IgG4, não se liga ao complemento e não tem relação com alterações do timo³⁴⁻³⁷. Embora algumas das manifestações clínicas e eletrofisiológicas dos pacientes possam ser semelhantes às de pacientes com MG pelo anticorpo anti-AChR, costumam ser mais frequentes insuficiência respiratória, fraqueza muscular e atrofia de músculos da língua, face, pescoço e cinturas escapular^{34,35,37}.

Com relação ao tratamento destes pacientes, a timectomia não está indicada e os anticolinesterásicos (piridostigmina) não são efetivos (e podem até piorar a doença)³⁴⁻³⁷.

Outros anticorpos foram associados a MG naqueles pacientes que não apresentam anticorpos anti-AChR ou anti-MuSK (MG 'duplo soronegativa'). Os estudos que avaliam a eficácia do tratamento nestas formas estão em andamento, mas parece que esses subtipos de MG, como por exemplo o subtipo causado pelo anticorpo anti-LRP4, tem boa resposta ao mesmo tratamento específico utilizado para pacientes com MG causada por anticorpo anti-AChR, embora timectomia parece não mostrar benefício também nesses pacientes³⁴.

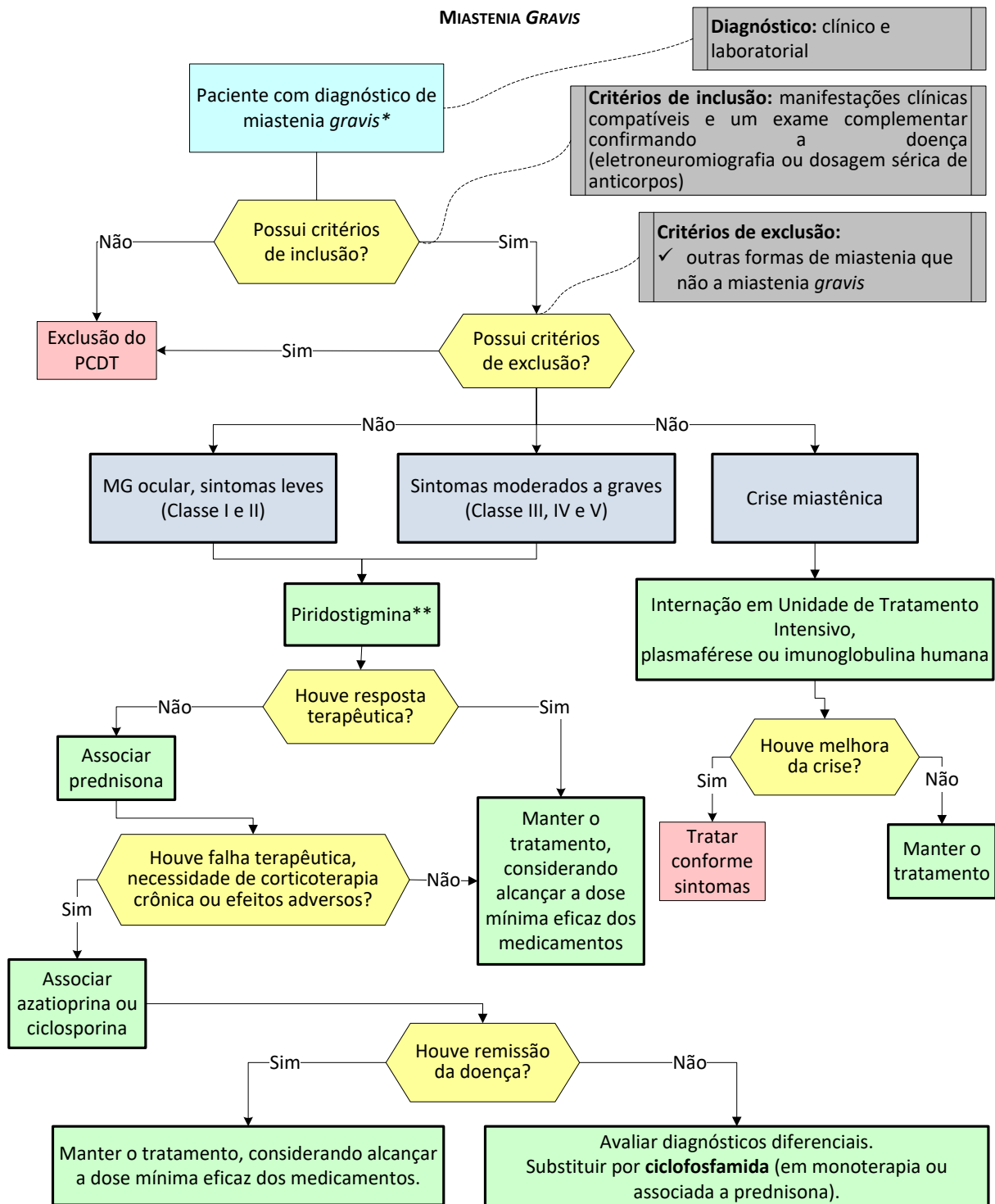
7. ABORDAGEM TERAPÊUTICA

O objetivo do tratamento é tornar os pacientes minimamente sintomáticos ou melhores, minimizando os efeitos colaterais dos medicamentos¹⁹. É definido de acordo com a intensidade dos sintomas (leves, moderados e graves), características da doença (crise miastênica, presença de timoma, presença de anticorpos anti-ACh) e resposta aos tratamentos anteriores (casos refratários). O fluxograma de tratamento encontra-se na Figura 1. O tratamento sintomático é feito com inibidores da acetilcolinesterase (piridostigmina), e o tratamento modificador da doença ou de manutenção, das crises miastênicas e dos casos refratários é feito com imunossuppressores, imunoglobulina, plasmaférese e timectomia. Inexiste tempo predefinido de tratamento, visto que se trata de uma doença crônica e com sintomas muitas vezes flutuantes. Assim, deve-se tentar sempre o controle da doença com a menor dose necessária com vistas à suspensão de medicamentos, se possível, conforme o alívio dos sinais e sintomas referidos³⁸.

A melhora da mobilidade, do bem-estar psicológico, da integração no meio social, da estabilidade da doença e da possibilidade de emprego de acordo com suas habilidades físicas possibilitam um aumento da qualidade de vida dos pacientes com MG³⁹.

O treinamento muscular respiratório (TMR) é uma alternativa na tentativa de minimizar ou retardar o declínio da função respiratória, presente na maioria dos pacientes miastênicos, que é associado aos índices de morbidade e mortalidade. Proporciona ganhos de força e resistência muscular respiratória. Porém, não há consenso sobre a melhor técnica, protocolo e eficácia do TMR em cada estágio da doença^{40,41}.

**FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO
MIASTENIA GRAVIS**



* Indicado timentomia na presença de timoma e de anticorpos anti-AchR. Avaliar indicação de timentomia 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 plasmaférese ou imunoglobulina humana.

Figura 1: Fluxograma de tratamento de pacientes com *Myasthenia Gravis*



7.1. Tratamento sintomático

Os inibidores da acetilcolinesterase, como a piridostigmina, inibem transitoriamente o catabolismo da acetilcolina (ACh) pela acetilcolinesterase aumentando a quantidade e a duração desse neurotransmissor na fenda sináptica e, conseqüentemente, melhorando a força muscular. A piridostigmina é indicada para o tratamento inicial da doença e também pode ser utilizada no tratamento de manutenção^{42,43}. A dose deve ser ajustada baseada nos sintomas e efeitos adversos⁴².

Para os pacientes que não respondem adequadamente a piridostigmina, a conduta é adicionar o corticosteroide para obter a remissão dos sintomas. A prednisona é o corticosteroide mais comumente utilizado em MG. Os diferentes esquemas de administração (uso diário, uso em dias alternados ou em pulsoterapia) podem ser utilizados.

A apresentação clínica mais frequente de MG é a forma Ocular (MGO), com comprometimento dos músculos extraoculares, elevadores palpebrais e orbiculares dos olhos, com sintomas de ptose e diplopia, merecendo atenção terapêutica especial. Os objetivos do tratamento para a MGO são retornar o indivíduo a um estado de visão clara e impedir o desenvolvimento ou limitar a gravidade da MG Generalizada (MGG). Os tratamentos incluem medicamentos sintomáticos e corticosteroides. O uso de baixa dose de prednisona com escalada gradual tem sido relacionado com maiores segurança, eficácia e tolerância no tratamento da MGO⁴⁴.

7.2. Tratamento modificador da doença ou de manutenção

No caso dos pacientes com indicação de manutenção crônica de corticosteroide, a associação com outros imunossupressores parece contribuir para redução de dose, diminuindo substancialmente os efeitos adversos. Se não for possível manter a remissão com uma dose suficientemente baixa de corticosteroide, a imunossupressão é introduzida^{45,46}.

O uso dos imunossupressores azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida são indicados de forma isolada ou em associação com prednisona para pacientes resistentes, com efeitos adversos importantes ou que precisem de redução da dose da prednisona.

A timectomia está indicada para pacientes com timoma. Já nos pacientes com anticorpos anti-AChR, especialmente com formas generalizadas da doença, resultados de pesquisas clínicas com timectomia têm variado bastante em muitos aspectos, o que dificulta sua análise de eficácia, tais como: duração e gravidade clínica, escolha e intensidade de terapia com medicamentos imunossupressores, duração do acompanhamento pós-cirúrgico, inclusão de casos de timoma, falta de informação de novos surtos ou re-operações e diferentes técnicas cirúrgicas⁴⁷⁻⁴⁹. No entanto, pode ser considerada em pacientes com piora progressiva, especialmente em pacientes com diagnóstico mais recente⁴³.

O benefício da timectomia associada a prednisona em pacientes sem timoma foi demonstrado por ensaio clínico randomizado com seguimento de 5 anos e revisão sistemática com meta-análise. Esse procedimento cirúrgico proporciona chance de remissão da doença maior do que aqueles tratados clinicamente, permitindo-se inferir que a timectomia, juntamente com outras condutas, pode ser utilizada para o tratamento desses pacientes. Entretanto, em análise de subgrupo, a timectomia não esteve relacionada com melhora em alguns desfechos (melhora na Escala *Quantitative Myasthenia Gravis* - QMG) e redução na necessidade diária de prednisona em homens com instalação da MG em idade superior a 40 anos⁵⁰⁻⁵². Sendo assim, o tratamento imunossupressor em pacientes timectomizados, ou não timectomizados, com comprometimento sintomatológico progressivo pode ser considerado em pacientes selecionados.

7.3. Tratamento da doença refratária

Para pacientes com resposta ineficaz à terapia imunossupressora ou com efeitos adversos inaceitáveis, não há um guia terapêutico claro e de consenso. Estudos pequenos têm demonstrado efeitos benéficos com altas doses de ciclofosfamida, podendo ser utilizada como alternativa terapêutica nos casos de refratariedade aos demais imunossupressores^{53,54}.

Se a resposta continua não esperada, deve-se considerar outros diagnósticos, incluindo MG congênita ou MG autoimune-adquirida com anticorpos anti-MuSK. Pacientes com MG anti-MuSK têm uma resposta variável ao anticolinesterásico, usualmente com pouca melhora, mas com efeitos adversos frequentes e limitantes (conforme casos especiais).

A imunoglobulina ou plasmaférese são indicadas como tratamentos de curto prazo em pacientes com MG com sinais de ameaça à vida, como insuficiência respiratória ou disfagia; na preparação para

cirurgia em pacientes com disfunção bulbar significativa; quando é necessária uma resposta rápida ao tratamento; quando outros tratamentos são insuficientemente eficazes; e antes do início dos corticosteroides, se necessário, para prevenir ou minimizar as exacerbações⁴².

A escolha entre imunoglobulina e plasmaférese depende de fatores individuais do paciente e da experiência e disponibilidade no serviço. São considerados igualmente eficazes no tratamento de MG generalizada grave, sendo a eficácia da imunoglobulina menos certa na MG mais leve ou em MG ocular e a plasmaférese pode ser mais eficaz que a imunoglobulina em pacientes com MG pelo anticorpo anti-MuSK^{42,55,56}.

A evidência disponível da imunoglobulina como terapia de manutenção é ainda insuficiente para preconizá-la neste Protocolo^{42,43,55,57}.

7.4. Tratamento da Crise Miastênica (CM)

A Crise Miastênica (CM) é a complicação mais grave da MG, sendo definida por episódio de rápida deterioração da força muscular suficiente para causar insuficiência respiratória com necessidade de ventilação mecânica⁵⁸⁻⁶⁰. A maior incidência da CM ocorre nos primeiros anos da doença, nos pacientes com maior gravidade e naqueles com pouca resposta ao tratamento⁵⁸⁻⁶⁰. O mecanismo da CM ocorre devido fraqueza da musculatura orofaríngea (prejudicando a proteção de vias aéreas e consequente aspiração de secreções) e fraqueza dos músculos intercostais e diafragma (causando hipoventilação)^{58,59}.

A mortalidade por CM foi drasticamente reduzida após a década de 1960, de 80% para menos de 5%, devido admissão do paciente em unidades de terapia intensiva (UTI), ao uso de ventilação mecânica, reconhecimento e tratamento de fatores precipitantes, uso de anticolinesterásicos, plasmaférese, imunoglobulina humana, corticoesteroides e imunossupressores⁵⁸⁻⁶¹. Apesar de a mortalidade ainda persistir elevada, quando a CM é tratada adequadamente não interfere na sobrevida do paciente^{58,59}.

Sendo assim, o tratamento da CM consiste em medidas de suporte, tratamento específico e controle dos fatores precipitantes, conforme detalhado no Quadro 3^{34,42,58-62}.



Quadro 3. Tratamento da crise miastênica (CM)

Medidas de suporte	<ul style="list-style-type: none"> – Admissão do paciente em UTI; – Monitorização rigorosa da função respiratória; – Tratamento da insuficiência respiratória (intubação orotraqueal e ventilação mecânica); – Cuidados gerais (uso de sonda nasogástrica, sonda vesical, prevenção de trombose venosa profunda, suporte nutricional, traqueostomia, entre outras medidas).
Tratamento específico	<ul style="list-style-type: none"> – Início de uso de anticolinesterásicos (fase inicial do tratamento da CM em pacientes sem diagnóstico prévio de MG); – Avaliação da suspensão do uso de anticolinesterásicos (suspensão por 24 a 72 horas naqueles pacientes que estão sob ventilação mecânica e também para diagnóstico diferencial com crise colinérgica); – Plasmaférese ou imunoglobulina humana.
Controle dos fatores precipitantes	<p>Reconhecimento e tratamento de fatores precipitantes: infecções, distúrbios hidroeletrólíticos, estresse emocional, gravidez, cirurgias, exercício extenuante, medicamentos que agem sobre a transmissão neuromuscular, falta de resposta ao tratamento ou tratamento irregular.</p>

8. FÁRMACOS

- Piridostigmina: comprimidos de 60 mg.
- Prednisona: comprimidos de 5 mg e 20 mg.
- Azatioprina: comprimido de 50 mg.
- Ciclosporina: cápsulas de 10 mg, 25 mg, 50 mg e 100 mg e solução oral 100 mg/mL – 50 mL
- Ciclofosfamida: frascos-ampolas de 200 mg e 1.000 mg.
- Imunoglobulina humana: frascos de 0,5 g, 1,0 g, 2,5 g e 5,0 g.



8.1. Esquema de administração

- Piridostigmina: Inicia-se a piridostigmina em 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 dose é gradualmente ajustada, se necessário, à medida que houver o controle dos sintomas miastênicos e a redução dos eventos adversos. 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: Iniciar com doses baixas (15-20 mg/dia), com aumento gradual até a dose máxima de 1mg/kg/dia. Pode-se optar por iniciar com a dose de 1 mg/kg/dia, no entanto deve-se atentar para uma possibilidade de piora clínica transitória, inclusive desencadeando Crise Miastênica. Por esta razão, muitos neurologistas iniciam o medicamento em dias alternados, com dose inicial de 10 mg, com aumento gradual de 10 mg a cada três dias, até 0,75 mg/kg para a forma ocular, ou até 100 mg ou 1,5 mg/kg/em dias alternados, para a forma generalizada. Após melhora máxima, inicia-se tentativa de redução gradual da dose da prednisona, podendo ser necessária a associação de imunossupressores, que tem como objetivo principal a diminuição da dosagem de prednisona.
- Azatioprina: em adultos, iniciar com dose de 50 mg/dia, por via oral, com aumento gradual até 2-3 mg/kg/dia.
- Ciclosporina: iniciar com 3-4 mg/kg/dia por via oral, dividida em duas doses, com aumento gradual até 6 mg/kg/dia, conforme necessário para o controle dos sintomas. Após a obtenção da melhora máxima, diminuir a dose ao longo de meses até a mínima tolerável (3,0 mg/kg/dia).
- Ciclofosfamida: pulsoterapia intravenosa, mensal, na dose de 500 mg/m². A dose poderá ser ajustada gradativamente, se não houver melhora clínica ou efeitos adversos, num total de até 2000 mg/m². As pulsoterapias com ciclofosfamida são administrados mensalmente por seis meses, depois a cada dois meses, para um total de nove ciclos.
- Imunoglobulina humana: dose total máxima de 2 g/kg administrada ao longo de 2 a 5 dias.

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

Uma vez que manifestações mínimas sejam alcançadas com o medicamento poupador de prednisona, recomenda-se manter a primeira opção introduzida, por pelo menos um a dois anos e, então, diminuir a sua dose, progressivamente, a cada três ou seis meses, até encontrar a mínima dose efetiva.

8.2. Benefícios esperados

- Remissão da doença.
- melhora da força muscular e fadiga;
- melhora da função respiratória;
- redução do tempo de internação;
- prevenção de crises miastênicas.

9. MONITORAMENTO DO TRATAMENTO

Os pacientes devem ser reavaliados clínica e laboratorialmente pelo menos a cada três meses. A avaliação clínica pode intermédio da classificação MGFA e Escala composta de MG (Quadro 4)⁶³ ou QMG (teste quantitativo para MG) (Tabela 1)⁶⁴.

A avaliação laboratorial deve ser realizada de acordo com o medicamento, respeitando seus eventos adversos, dando ênfase para:

- Prednisona: glicemia ao menos a cada 3 meses, avaliação oftalmológica e densitometria óssea periódica, conforme PCDT da Osteoporose, do Ministério da Saúde.

- Azatioprina: hemograma e provas de função hepática (AST/TGO e ALT/TGP) a cada 3 meses. A azatioprina deve ser suspensa se os leucócitos diminuírem até $2.500/\text{mm}^3$ ou se o número absoluto de neutrófilos estiver abaixo de $1.000/\text{mm}^3$ ou insuficiência hepática grave.

- Ciclosporina: dosagem do nível sérico anual (manter entre 50-150 ng/mL). Controle da pressão arterial e avaliação da função renal (creatinina) a cada 3 meses. Suspender o tratamento em caso de nível sérico tóxico ou insuficiência renal grave.
- Ciclofosfamida: hemograma a cada 3 meses e exame qualitativo de urina. Suspender em casos de toxicidade hematológica ou cistite hemorrágica grave.
- Imunoglobulina humana: Avaliação da função renal e dosagem sérica de IgA antes da primeira administração. Suspender em casos de hipersensibilidade grave.

Quadro 4 - Escala composta para Miastenia Grave para língua portuguesa do Brasil⁶⁰

Ptose (olhar para cima facilmente) (exame médico)	> 45 segundos 0	11-45 segundos 1	1-10 segundos 2	Imediata 3
Visão dupla (olhar fixo lateral) (esquerda ou direita) (exame médico)	> 45 segundos 0	11-45 segundos 1	1-10 segundos 3	Imediata 4
Fechamento dos olhos (exame médico)	Normal 0	Fraqueza leve (abertura com esforço externo) 0	Fraqueza moderada (podem ser abertos facilmente) 1	Fraqueza grave (incapaz de manter os olhos fechados) 2
Fala (história do paciente)	Normal 0	Gagueira intermitente ou fala nasal 2	Gagueira constante ou fala nasal que pode ser compreendida 4	Dificuldade no entendimento da fala 6
Mastigação (história do paciente)	Normal 0	Fadiga com alimentos sólidos 2	Fadiga com alimentos moles 4	Tube gástrico 6
Deglutição (história do paciente)	Normal 0	Raros episódios de engasgo ou dificuldade para engolir 2	Dificuldade frequente na deglutição com necessidade de alteração na dieta 5	Tube gástrico 6
Respiração (consequência da MG)	Normal 0	Dispneia de esforço 2	Dispneia em repouso 4	Ventilador dependente 9

Flexão ou extensão de pescoço (exame médico)	Normal 0	Fraqueza leve 1	Fraqueza moderada (~50% fraca ± 15%) 3	Fraqueza grave 4
Abdução de ombros (exame médico)	Normal 0	Fraqueza leve 2	Fraqueza moderada (~50% fraca ± 15%) 4	Fraqueza grave 5
Flexão do quadril (exame médico)	Normal 0	Fraqueza leve 2	Fraqueza moderada (~50% fraca ± 15%) 4	Fraqueza grave 5

Nota: "Fraqueza moderada" para os itens pescoço e membros deve ser interpretada como fraqueza equivalente a 50%±15% do esperado para uma força normal. Qualquer fraqueza mais leve do que isto seria classificada como leve e qualquer fraqueza mais grave seria classificada como grave.

Total de pontos: _____

Tabela 1 - Teste Quantitativo para Miastenia Gravis adaptado para língua portuguesa do Brasil⁶¹.

Comprometimento	Nenhum	Leve	Moderado	Grave	Pontos
Gradação	0	1	2	3	
Visão dupla (olhar fixo lateral) (segundos)	60	11-59	1-10	Espontâneo	
Ptose (olhar fixo para cima) (segundos)	60	11-59	1-10	Espontâneo	
Músculos faciais	Fechamento normal das pálpebras	Fechamento completo. Resistência fraca	Fechamento completo. Sem resistência	Fechamento incompleto	
Deglutição (120mL água)	Normal	Tosse mínima ou limpar a garganta	Tosse intensa, engasga ou regurgitação nasal	Não consegue engolir. Teste não realizado	
Contar em voz alta de 1 a 50 (início da disartria)	Nenhum sinal até 50	Disartria entre 30-49	Disartria entre 10-29	Disartria até 9	

Comprometimento	Nenhum	Leve	Moderado	Grave	Pontos
Gradação	0	1	2	3	
Braço direito estendido (90° sentado) (segundos)	240	90-239	10-89	0-9	
Braço esquerdo estendido (90° sentado) (segundos)	240	90-239	10-89	0-9	
Capacidade vital forçada (% do predito)	≥80%	65%-79%	50%-64%	<50%	
Preensão palmar direita (kg)					
Homem	≥45	15-44	5-14	0-4	
Mulher	≥30	10-29	5-9	0-4	
Preensão palmar esquerda (kg)					
Homem	≥35	15-34	5-14	0-4	
Mulher	≥25	10-24	5-9	0-4	
Em supino, manter a cabeça erguida em 45 graus (segundos)	120	30-119	1-29	0	
Perna direita estendida 45 a 50° (supino)	100	31-99	1-30	0	
Perna esquerda estendida 45 a 50° (supino)	100	31-99	1-30	0	

9.1. Cuidados pré-, peri- e pós-operatórios

Vários cuidados especiais são necessários ao paciente com MG submetido a procedimento cirúrgico, em razão dos riscos envolvidos na anestesia e cirurgia. Como a timectomia é um dos procedimentos cirúrgicos mais citados em pacientes com MG, a maior parte dos protocolos realizados antes, durante e após cirurgias são baseados nos procedimentos adotados em pacientes submetidos a timectomia. Outro procedimento cirúrgico em que a anestesia (e analgesia) é muito citada em pacientes com MG é o parto, principalmente em procedimentos baseados em anestesia regional.

No período pré-operatório, fatores preditivos de complicação pela MG devem ser avaliados. A avaliação anestésica deve ser feita conforme rotina anestésica e cirúrgica. No entanto, além da realização de exames laboratoriais de rotina, eletrocardiograma e radiografia de tórax, é indicada adicionalmente a avaliação da função cardíaca e pulmonar bem como o estudo estrutural do tórax (presença de timoma e possível compressão traqueal) por tomografia computadorizada⁶⁵⁻⁶⁷.

Com relação ao tratamento da MG no período pré-operatório, deve-se garantir a estabilidade clínica do paciente com a menor dose possível dos medicamentos²⁵. A maior parte dos imunossuppressores não interfere na anestesia, exceto a azatioprina (interferindo no efeito da succinilcolina) e dos agentes bloqueadores neuromusculares não despolarizantes^{25,68}.

A imunoglobulina humana ou a plasmaférese devem ser consideradas no período pré-operatório somente para pacientes sem controle adequado da doença^{25,42,66,67}. A suspensão do corticosteroide (ou sua redução), se possível, pode diminuir o risco de problemas de cicatrização e infecção⁶⁶. O uso de 'pré-medicamentos' com sedativos e opioides devem ser evitados devido efeito depressor da função respiratória^{25,69}.

Para a intervenção cirúrgica, a escolha da anestesia geral envolve o uso de agentes inalantes ou de agentes intravenosos⁶⁶. Entre os primeiros, sevoflurano, isoflorano e halotano, apesar de diminuírem a transmissão neuromuscular em 50% dos casos, proporcionam boas condições operatórias sem o uso de medicamentos paralisantes (principalmente com sevoflurano)^{25,66}. O propofol é o agente intravenoso de eleição, por não alterar a transmissão neuromuscular⁶⁶. Relaxantes musculares (principalmente os agentes bloqueadores neuromusculares do tipo não despolarizantes) devem ser evitados, mesmo em menores doses, mas naqueles pacientes em que o uso é necessário, rocurônio e vecurônio têm se mostrados seguros, além do sugamadex (reversor do efeito do bloqueador neuromuscular)^{25,68,69}.

Existem casos raros de complicações neuromusculares em pacientes com MG durante a cirurgia pela aplicação de anestésicos regionais, mas anestesia (e analgesia) epidural tem se mostrado segura (principalmente durante anestesia/analgesia no parto)^{25,66}.

Se possível, a extubação deve ser realizada no centro cirúrgico, sendo que os pacientes sem condições de extubação podem ser admitidos em UTI para tentativa de extubação antes do período de 24 horas

após a cirurgia (no entanto, admissão na UTI para extubação após cirurgia não deve ser realizada como rotina)^{25,65,69}.

No 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^{25,65,66,70}. A insuficiência respiratória (persistência de intubação orotraqueal por período maior que 24 horas) costuma ser a complicação pós-operatória mais relatada em pacientes com MG, sendo seu tratamento no período pós-operatório semelhante ao tratamento da CM não relacionada com cirurgia ou anestesia. Recomenda-se a analgesia no período pós-operatório²⁵.

9.2. Cuidados com medicamentos em pacientes com Miastenia Gravis

Para pacientes com MG preconiza-se a vacinação anual contra influenza sazonal⁵⁸. A vacina pneumocócica é indicada para todos os indivíduos com doenças pulmonares crônicas e para aqueles que recebem terapia imunossupressora. A maioria das vacinas vivas atenuadas deve ser evitada em pacientes com MG em uso medicamentos imunossupressores.

No Quadro 5 estão descritos alguns medicamentos que podem desencadear ou piorar a doença.

Quadro 5. Medicamentos que podem desencadear ou piorar a miastenia gravis

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 medicamentos	Anticorpos monoclonais anti-PD1 (nivolumabe e pembrolizumabe), toxina botulínica, cloroquina, hidroxicloroquina, magnésio, penicilamina, quinina, fenitoína, morfina, barbitúricos

10. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes deste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e adequação de uso do(s) medicamento(s).

Doentes de miastenia gravis devem ser atendidos em serviços especializados, para seu adequado diagnóstico, inclusão no Protocolo e acompanhamento. Após o diagnóstico, recomenda-se o acompanhamento por equipe multidisciplinar, conforme necessidades (médico, fisioterapeuta, educador físico, fonoaudiólogo, nutricionista, psicólogo, farmacêutico). Deve-se atentar para os pacientes com dificuldades diagnósticas, refratários ao tratamento clínico ou com intolerância medicamentosa.

Os procedimentos diagnósticos (Grupo 02 e seus vários subgrupos – clínicos, cirúrgicos, laboratoriais e por imagem), terapêuticos clínicos (Grupo 03), terapêuticos cirúrgicos (Grupo 04 e os vários subgrupos cirúrgicos por especialidades e complexidade) e de transplantes (Grupo 05 e seus seis subgrupos) da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS podem ser acessados, por código ou nome do procedimento e por código da CID-10 para a respectiva doença, no SIGTAP – Sistema de Gerenciamento dessa Tabela (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabelaunificada/app/sec/inicio.jsp>), com versão mensalmente atualizada e disponibilizada.

Os estados e municípios deverão manter atualizadas as informações referentes aos registros de estoque, distribuição e dispensação do(s) medicamento(s) e encaminhar estas informações ao Ministério da Saúde via Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (BNAFAR), conforme as normativas vigentes.

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 para local se organizar no sentido de evitar o fornecimento concomitante da imunoglobulina humana pela Autorização de Internação Hospitalar (AIH/SIH-SUS) e Solicitação/Autorização de Medicamentos (APAC/SIA-SUS).

11. REFERÊNCIAS

- 1 Hehir, M. K. & Silvestri, N. J. Generalized Myasthenia Gravis: Classification, Clinical Presentation, Natural History, and Epidemiology. *Neurol Clin* **36**, 253-260, doi:10.1016/j.ncl.2018.01.002 (2018).
- 2 (!!! INVALID CITATION !!! 2,3).
- 3 Phillips, L. H., 2nd. The epidemiology of myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* **998**, 407-412, doi:10.1196/annals.1254.053 (2003).
- 4 Grob, D., Brunner, N., Namba, T. & Pagala, M. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle Nerve* **37**, 141-149, doi:10.1002/mus.20950 (2008).
- 5 Vincent, A., Palace, J. & Hilton-Jones, D. Myasthenia gravis. *Lancet* **357**, 2122-2128, doi:10.1016/s0140-6736(00)05186-2 (2001).
- 6 Literature review of the usefulness of repetitive nerve stimulation and single fiber EMG in the electrodiagnostic evaluation of patients with suspected myasthenia gravis or Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Muscle Nerve* **24**, 1239-1247 (2001).
- 7 AA, A. & JA, R. in *Neuromuscular disorders* (eds Amato AA & Russell JA) 457-528 (McGraw Hill, 2008).
- 8 Drachman, D. B. Myasthenia gravis. *N Engl J Med* **330**, 1797-1810, doi:10.1056/nejm199406233302507 (1994).
- 9 Carr, A. S., Cardwell, C. R., McCarron, P. O. & McConville, J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC Neurol* **10**, 46, doi:10.1186/1471-2377-10-46 (2010).
- 10 Martinez Torre, S., Gomez Molinero, I. & Martinez Giron, R. [An update on myasthenia gravis]. *Semergen* **44**, 351-354, doi:10.1016/j.semerg.2018.01.003 (2018).
- 11 Grob, D., Arsura, E. L., Brunner, N. G. & Namba, T. The course of myasthenia gravis and therapies affecting outcome. *Ann N Y Acad Sci* **505**, 472-499, doi:10.1111/j.1749-6632.1987.tb51317.x (1987).
- 12 Sih, M., Soliven, B., Mathenia, N., Jacobsen, J. & Rezania, K. Head-drop: A frequent feature of late-onset myasthenia gravis. *Muscle Nerve* **56**, 441-444, doi:10.1002/mus.25526 (2017).
- 13 Jaretzki, A., 3rd *et al.* Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Ann Thorac Surg* **70**, 327-334, doi:10.1016/s0003-4975(00)01595-2 (2000).
- 14 Drachman, D. B. Myasthenia Gravis. *Semin Neurol* **36**, 419-424, doi:10.1055/s-0036-1586265 (2016).
- 15 Bourque, P. R. & Breiner, A. Myasthenia gravis. *CMAJ* **190**, E1141-E1141, doi:10.1503/cmaj.180656 (2018).
- 16 Sieb, J. P. Myasthenia gravis: an update for the clinician. *Clin Exp Immunol* **175**, 408-418, doi:10.1111/cei.12217 [doi] (2014).
- 17 Fortin, E., Cestari, D. M. & Weinberg, D. H. Ocular myasthenia gravis: an update on diagnosis and treatment. *Curr Opin Ophthalmol* **29**, 477-484, doi:00055735-201811000-00002 [pii] 10.1097/ICU.0000000000000526 [doi] (2018).
- 18 BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Gestão, Incorporação de tecnologias e Inovação em Saúde - DGITIS. Comissão nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec. Exame de dosagem de anticorpo anti-receptor de acetilcolina para diagnóstico da Miastenia Gravis Relatório Nº598 de 2021. In: DGITIS, (eds Ministério da Saúde); (2021).
- 19 Bird, S. J. in *UpToDate* (eds Jeremy M & Shefner) (2019).
- 20 Waters, J. Management of Myasthenia Gravis in Pregnancy. *Neurol Clin* **37**, 113-120, doi:10.1016/j.ncl.2018.09.003 (2019).

- 21 Hamel, J. & Ciafaloni, E. An Update: Myasthenia Gravis and Pregnancy. *Neurol Clin* **36**, 355-365, doi:10.1016/j.ncl.2018.01.005 (2018).
- 22 Norwood, F. *et al.* Myasthenia in pregnancy: best practice guidelines from a U.K. multispecialty working group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **85**, 538-543, doi:10.1136/jnnp-2013-305572 (2014).
- 23 Ducci, R. D., Lorenzoni, P. J., Kay, C. S., Werneck, L. C. & Scola, R. H. Clinical follow-up of pregnancy in myasthenia gravis patients. *Neuromuscul Disord* **27**, 352-357, doi:10.1016/j.nmd.2017.01.021 (2017).
- 24 Ferrero, S., Pretta, S., Nicoletti, A., Petrera, P. & Ragni, N. Myasthenia gravis: management issues during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* **121**, 129-138, doi:10.1016/j.ejogrb.2005.01.002 (2005).
- 25 Blichfeldt-Lauridsen, L. & Hansen, B. D. Anesthesia and myasthenia gravis. *Acta Anaesthesiol Scand* **56**, 17-22, doi:10.1111/j.1399-6576.2011.02558.x (2012).
- 26 Lorenzoni, P. J., Scola, R. H., Kay, C. S. & Werneck, L. C. Congenital myasthenic syndrome: a brief review. *Pediatr Neurol* **46**, 141-148, doi:10.1016/j.pediatrneurol.2011.12.001 (2012).
- 27 Souza, P. V. *et al.* Clinical and genetic basis of congenital myasthenic syndromes. *Arq Neuropsiquiatr* **74**, 750-760, doi:10.1590/0004-282x20160106 (2016).
- 28 Lorenzoni, PJ & RH, S. in *Tratado de Neurologia da Academia Brasileira de Neurologia* (eds Joaquim & Osvaldo M. Takayanagui Pereira Brasil Neto) 631-637 (Elsevier, 2013).
- 29 Lorenzoni, P. & Scola, R. in *Neurogenética na Prática Clínica*. (eds Pedroso & França Jr MC JL, Camargos ST, Barsottini OGP, Kok F) (Atheneu Ltda, 2019).
- 30 Vanhaesebrouck, A. E. & Beeson, D. The congenital myasthenic syndromes: expanding genetic and phenotypic spectrums and refining treatment strategies. *Curr Opin Neurol*, doi:10.1097/wco.0000000000000736 (2019).
- 31 Finsterer, J. Congenital myasthenic syndromes. *Orphanet J Rare Dis* **14**, 57, doi:10.1186/s13023-019-1025-5 (2019).
- 32 Engel, A. G. Congenital Myasthenic Syndromes in 2018. *Curr Neurol Neurosci Rep* **18**, 46, doi:10.1007/s11910-018-0852-4 (2018).
- 33 McMacken, G., Abicht, A., Evangelista, T., Spendiff, S. & Lochmuller, H. The Increasing Genetic and Phenotypical Diversity of Congenital Myasthenic Syndromes. *Neuropediatrics* **48**, 294-308, doi:10.1055/s-0037-1602832 (2017).
- 34 Dalakas, M. C. Immunotherapy in myasthenia gravis in the era of biologics. *Nat Rev Neurol* **15**, 113-124, doi:10.1038/s41582-018-0110-z (2019).
- 35 Evoli, A. *et al.* Myasthenia gravis with antibodies to MuSK: an update. *Ann N Y Acad Sci* **1412**, 82-89, doi:10.1111/nyas.13518 (2018).
- 36 Clifford, K. M. *et al.* Thymectomy may not be associated with clinical improvement in MuSK myasthenia gravis. *Muscle Nerve* **59**, 404-410, doi:10.1002/mus.26404 (2019).
- 37 Pasnoor, M. *et al.* Clinical findings in MuSK-antibody positive myasthenia gravis: a U.S. experience. *Muscle Nerve* **41**, 370-374, doi:10.1002/mus.21533 (2010).
- 38 Farmakidis, C., Pasnoor, M., Dimachkie, M. M. & Barohn, R. J. Treatment of Myasthenia Gravis. *Neurol Clin* **36**, 311-337, doi:10.1016/j.ncl.2018.01.011 (2018).
- 39 Twork, S., Wiesmeth, S., Klewer, J., Pöhlau, D. & Kugler, J. Quality of life and life circumstances in German myasthenia gravis patients. *Health Qual Life Outcomes* **8**, 129, doi:10.1186/1477-7525-8-129 (2010).
- 40 Fregonezi, G. A., Resqueti, V. R., Güell, R., Pradas, J. & Casan, P. Effects of 8-week, interval-based inspiratory muscle training and breathing retraining in patients with generalized myasthenia gravis. *Chest* **128**, 1524-1530, doi:10.1378/chest.128.3.1524 (2005).
- 41 Juliana Luri, N. *et al.* O efeito do treinamento muscular respiratório na miastenia grave. *Revista Neurociências* **17**, doi:10.34024/rnc.2009.v17.8602 (2009).
- 42 Sanders, D. B. *et al.* International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. *Neurology* **87**, 419-425, doi:10.1212/wnl.0000000000002790 (2016).

- 43 Sussman, J. *et al.* The Association of British Neurologists' myasthenia gravis guidelines. *Ann N Y Acad Sci* **1412**, 166-169, doi:10.1111/nyas.13503 (2018).
- 44 Benatar, M. *et al.* Efficacy of prednisone for the treatment of ocular myasthenia (EPITOME): A randomized, controlled trial. *Muscle and Nerve* **53**, 363-369, doi:10.1002/mus.24769 (2016).
- 45 Sieb, J. P. Myasthenia gravis: emerging new therapy options. *Curr Opin Pharmacol* **5**, 303-307, doi:10.1016/j.coph.2005.01.010 (2005).
- 46 Hart, I. K., Sathasivam, S. & Sharshar, T. Immunosuppressive agents for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev*, Cd005224, doi:10.1002/14651858.CD005224.pub2 (2007).
- 47 Gronseth, G. S. & Barohn, R. J. Practice parameter: thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* **55**, 7-15, doi:10.1212/wnl.55.1.7 (2000).
- 48 Barohn, R. J. Treatment and clinical research in myasthenia gravis: how far have we come? *Ann N Y Acad Sci* **1132**, 225-232, doi:10.1196/annals.1405.036 (2008).
- 49 Ropper, A. H. RetroSternal--Looking Back at Thymectomy for Myasthenia Gravis. *N Engl J Med* **375**, 576-577, doi:10.1056/NEJMe1607953 (2016).
- 50 Wolfe, G. I. *et al.* Randomized trial of thymectomy in myasthenia gravis. *New England Journal of Medicine* **375**, 511-522, doi:10.1056/NEJMoa1602489 (2016).
- 51 Wolfe, G. I. *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. *The Lancet Neurology* **18**, 259-268, doi:10.1016/S1474-4422(18)30392-2 (2019).
- 52 Cataneo, A. J. M., Felisberto, G., Jr. & Cataneo, D. C. Thymectomy in nonthymomatous myasthenia gravis - systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis* **13**, 99, doi:10.1186/s13023-018-0837-z (2018).
- 53 Silvestri, N. J. & Wolfe, G. I. Treatment-refractory myasthenia gravis. *J Clin Neuromuscul Dis* **15**, 167-178, doi:10.1097/cnd.0000000000000034 (2014).
- 54 Mantegazza, R. & Antozzi, C. When myasthenia gravis is deemed refractory: clinical signposts and treatment strategies. *Ther Adv Neurol Disord* **11**, 1756285617749134, doi:10.1177/1756285617749134 (2018).
- 55 Gajdos, P., Chevret, S. & Toyka, K. V. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* **12**, Cd002277, doi:10.1002/14651858.CD002277.pub4 (2012).
- 56 Barth, D., Nabavi Nouri, M., Ng, E., Nwe, P. & Bril, V. Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis. *Neurology* **76**, 2017-2023, doi:10.1212/WNL.0b013e31821e5505 (2011).
- 57 Achiron, A., Barak, Y., Miron, S. & Sarova-Pinhas, I. Immunoglobulin treatment in refractory Myasthenia gravis. *Muscle Nerve* **23**, 551-555, doi:10.1002/(sici)1097-4598(200004)23:4<551::aid-mus14>3.0.co;2-o (2000).
- 58 Godoy, D. A., Mello, L. J., Masotti, L. & Di Napoli, M. The myasthenic patient in crisis: an update of the management in Neurointensive Care Unit. *Arq Neuropsiquiatr* **71**, 627-639, doi:10.1590/0004-282x20130108 (2013).
- 59 Lorenzoni, P. & Scola, R. in *Condutas em Emergências Neurológicas: diagnóstico e tratamento* (eds HAG Teive, EM Novak, & MC Lange) (Segmento Farma, 2011).
- 60 Thomas, C. E. *et al.* Myasthenic crisis: clinical features, mortality, complications, and risk factors for prolonged intubation. *Neurology* **48**, 1253-1260, doi:10.1212/wnl.48.5.1253 (1997).
- 61 Keeseey, J. C. "Crisis" in myasthenia gravis: an historical perspective. *Muscle Nerve* **26**, 1-3, doi:10.1002/mus.10095 (2002).
- 62 Ortiz-Salas, P., Velez-Van-Meerbeke, A., Galvis-Gomez, C. A. & Rodriguez, Q. J. Human Immunoglobulin Versus Plasmapheresis in Guillain-Barre Syndrome and Myasthenia Gravis: A Meta-Analysis. *J Clin Neuromuscul Dis* **18**, 1-11, doi:10.1097/cnd.0000000000000119 (2016).
- 63 Oliveira, E. F. *et al.* Brazilian-Portuguese translation, cross-cultural adaptation and validation of the Myasthenia Gravis Composite scale. A multicentric study. *Arq Neuropsiquiatr* **74**, 914-920, doi:10.1590/0004-282x20160129 (2016).

- 64 Oliveira, E. F. *et al.* Quantitative Myasthenia Gravis Score: a Brazilian multicenter study for translation, cultural adaptation and validation. *Arq Neuropsiquiatr* **75**, 457-463, doi:10.1590/0004-282x20170075 (2017).
- 65 Leuzzi, G. *et al.* Thymectomy in myasthenia gravis: proposal for a predictive score of postoperative myasthenic crisis. *Eur J Cardiothorac Surg* **45**, e76-88; discussion e88, doi:10.1093/ejcts/ezt641 (2014).
- 66 Krucylak, P. E. & Naunheim, K. S. Preoperative preparation and anesthetic management of patients with myasthenia gravis. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* **11**, 47-53 (1999).
- 67 d'Empaire, G., Hoaglin, D. C., Perlo, V. P. & Pontoppidan, H. Effect of prethymectomy plasma exchange on postoperative respiratory function in myasthenia gravis. *J Thorac Cardiovasc Surg* **89**, 592-596 (1985).
- 68 de Boer, H. D., Shields, M. O. & Booij, L. H. Reversal of neuromuscular blockade with sugammadex in patients with myasthenia gravis: a case series of 21 patients and review of the literature. *Eur J Anaesthesiol* **31**, 715-721, doi:10.1097/eja.000000000000153 (2014).
- 69 Sungur, Z. & Senturk, M. Anaesthesia for thymectomy in adult and juvenile myasthenic patients. *Curr Opin Anaesthesiol* **29**, 14-19, doi:10.1097/aco.000000000000272 (2016).
- 70 Leventhal, S. R., Orkin, F. K. & Hirsh, R. A. Prediction of the need for postoperative mechanical ventilation in myasthenia gravis. *Anesthesiology* **53**, 26-30, doi:10.1097/0000542-198007000-00006 (1980).



TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

AZATIOPRINA, CICLOFOSFAMIDA, CICLOSPORINA, IMUNOGLOBULINA, PIRIDOSTIGMINA E
PREDNISONA

Eu, _____ (nome do(a) paciente),
declaro ter sido informado(a) sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos
relacionados ao uso de **azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, imunoglobulina, piridostigmina e
prednisona** indicados para o tratamento da **Miastenia Gravis**.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram esclarecidas pelo
médico _____ (nome do médico que
prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado (a) de que o medicamento que passo a receber
pode trazer os seguintes benefícios:

- Remissão da doença;
- melhora da força muscular e fadiga;
- melhora da função respiratória;
- redução do tempo de internação;
- prevenção de crises miastênicas.

Fui também informado (a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos
e riscos:

– Azatioprina e ciclofosfamida: medicamentos classificados como fator de risco D para
gestantes (há riscos para o feto durante a gravidez, porém o benefício pode ser maior que o risco). O
uso deve ser discutido com seu médico;

– Ciclosporina, imunoglobulina e piridostigmina: medicamentos classificados como fator de
risco C para gestantes (estudos em animais mostraram anormalidades nos descendentes, porém não
há estudos em humanos; o risco para o feto não pode ser descartado, mas um benefício potencial
pode ser maior que os riscos). Caso engravide, devo avisar imediatamente ao meu médico.

– Prednisona: medicamento classificado como fator de risco B para gestantes (estudos em animais não mostraram anormalidades, embora estudos em mulheres não tenham sido realizados ou não foram adequados; o medicamento deve ser prescrito com cautela). Caso engravide, devo avisar imediatamente ao meu médico.

– Efeitos adversos da azatioprina: diminuição das células brancas, vermelhas e plaquetas do sangue, náusea, vômitos, diarreia, dor abdominal, fezes com sangue, problemas no fígado, febre, calafrios, diminuição de apetite, vermelhidão de pele, queda de cabelo, aftas, dores nas juntas, problemas nos olhos (retinopatia), falta de ar, pressão baixa;

– Efeitos adversos de ciclosporina: problemas nos rins e no fígado, tremores, aumento da quantidade de pelos no corpo, hipertensão, crescimento da gengiva, aumento dos níveis de colesterol e triglicéridios, formigamentos, dor no peito, batimentos rápidos do coração, convulsões, confusão, ansiedade, depressão, fraqueza, dores de cabeça, unhas e cabelos quebradiços, coceira, espinhas, náuseas, vômitos, perda de apetite, soluços, inflamação na boca, dificuldade para engolir, sangramentos, inflamação do pâncreas, prisão de ventre, desconforto abdominal, diminuição das células brancas do sangue, linfoma, calorões, aumento da quantidade de cálcio, magnésio e ácido úrico no sangue, toxicidade para os músculos, problemas respiratórios, sensibilidade aumentada à temperatura e aumento das mamas;

– Efeitos adversos da imunoglobulina humana: dor de cabeça, calafrios, febre, reações no local de aplicação da injeção que incluem dor, coceira e vermelhidão, aumento de creatinina e ureia no sangue e problemas graves nos rins.

– Efeitos adversos da piridostigmina: náuseas, vômitos, diarreia, cólicas abdominais, aumento do peristaltismo e das secreções brônquicas, diminuição dos batimentos cardíacos, bradicardia e miose, fraqueza muscular, entre outros;

– Efeitos adversos da prednisona: retenção de líquidos, aumento da pressão arterial, problemas no coração, fraqueza nos músculos, problema nos ossos (osteoporose, problemas de estômago (úlceras estomacais), inflamação do pâncreas (pancreatite), dificuldade de cicatrização de feridas, pele fina e frágil, irregularidades na menstruação e manifestação de diabetes melito;

Medicamentos podem ser contraindicados em casos de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos ou aos componentes da fórmula.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei ser atendido (a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.



Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

() Sim () Não

Meu tratamento constará do(s) seguinte(s) medicamento(s):

() Azatioprina

() Ciclofosfamida

() Ciclosporina

() Imunoglobulina

() Piridostigmina

() Prednisona

Local:	Data:	
Nome do paciente:		
Cartão Nacional de Saúde:		
Nome do responsável legal:		
Documento de identificação do responsável legal:		
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal		
Médico responsável:	CRM:	UF:
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____		

NOTA 1: Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

NOTA 2: 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).

METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

1. Escopo e finalidade da Diretriz

A atualização do Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) da Miastenia Gravis iniciou-se com reunião presencial, realizada dia 23 de maio de 2019 em Brasília/Distrito Federal, para delimitação do escopo. O objetivo desta reunião foi a discussão da atualização do referido PCDT.

Essa reunião presencial contou com a presença de sete membros do Grupo Elaborador, sendo quatro dos quais especialistas e três metodologistas, além de um representante de associação de pacientes e três representantes do Comitê Gestor.

A dinâmica da reunião foi conduzida com base no PCDT vigente (Portaria nº 1.169, de 19 de novembro de 2015) e na estrutura de PCDT definida pela Portaria nº 375, de 10 de novembro de 2009. Cada seção do PCDT foi discutida entre o Grupo Elaborador com o objetivo de revisar as condutas clínicas e identificar as tecnologias que poderiam ser consideradas nas recomendações.

Foi estabelecido que as recomendações diagnósticas, de tratamento ou acompanhamento que utilizassem tecnologias previamente disponibilizadas no SUS não teriam questões de pesquisa definidas por se tratar de práticas clínicas estabelecidas, exceto em casos de incertezas atuais sobre seu uso, casos de desuso ou oportunidades de desinvestimento. Como não foram elencadas novas questões de pesquisa para a revisão do PCDT, a relatoria do texto foi distribuída entre os médicos especialistas. Esses profissionais foram orientados a referenciar as recomendações com base nos estudos pivotais, meta-análises e diretrizes atuais que consolidam a prática clínica e a atualizar os dados epidemiológicos descritos no PCDT vigente.

2. Equipe de elaboração e partes interessadas

Colaboração externa

Além dos representantes do Ministério da Saúde do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde do Ministério da Saúde (DGITIS/MS), outros técnicos participaram do

desenvolvimento deste Protocolo, sendo metodologistas do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC), colaboradores e especialistas no tema.

Todos os presentes do Grupo Elaborador preencheram o formulário de Declaração de Conflitos de Interesse, que foram enviados ao Ministério da Saúde, como parte dos resultados.

Avaliação da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

O Protocolo foi apresentado na 75ª reunião da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, realizada no dia 17 de dezembro de 2019, com a participação de áreas deste Ministério e, após a análise e realização dos ajustes/correções apontadas, foi por unanimidade decidido pautar o tema na reunião da Conitec.

Consulta pública

Foram apresentados os resultados da Consulta Pública nº 27 na 93ª reunião do Plenário da Conitec realizada nos dias 08 e 09 de dezembro, após a análise e discussão de todos presentes, foi deliberado, por unanimidade, recomendar a aprovação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Miastenia Gravis apresentado no Relatório de Recomendação nº 580. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 575/2020.

3. Busca da evidência

Para auxiliar na atualização do PCDT, foram realizadas buscas na literatura nas bases de dados Pubmed e Embase, conforme a seguinte pergunta PICO (Quadro A):

Quadro A – Pergunta PICO

População	Pacientes com Miastenia <i>Gravis</i>
Intervenção	Tratamentos medicamentosos com indicação aprovada para MG no Brasil e timectomia
Comparação	Sem restrição de comparadores
Desfechos	Melhora dos sintomas, eventos adversos

O quadro B apresenta as estratégias de buscas realizadas, bem como o número de artigos localizados e o número de selecionados.

Quadro B - Descrição das buscas

Base	Estratégia	Localizados	Duplicados	Selecionados
Medline (via PubMed) Data da busca: 29/08/2019	"Myasthenia Gravis"[Mesh] OR "Myasthenia Gravis"[All Fields] AND "2014/08/21"[PDAT] : "2019/08/19"[PDAT] AND (Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp])	41	21	Motivo das exclusões: - não respondiam a pergunta PICO: 72
Medline (via PubMed) Data da busca: 29/08/2019	"Myasthenia Gravis"[Mesh] OR "Myasthenia Gravis"[All Fields] AND "2014/08/21"[PDAT] : "2019/08/19"[PDAT] AND Guideline[ptyp]	3		
Embase Data da busca: 18/10/2018	('myasthenia gravis'/exp OR 'myasthenia gravis') AND ([meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim AND [2014-2019]/py AND [article]/lim	55		

Outros estudos de conhecimento dos especialistas foram incluídos para a atualização da seção de casos especiais do PCDT.

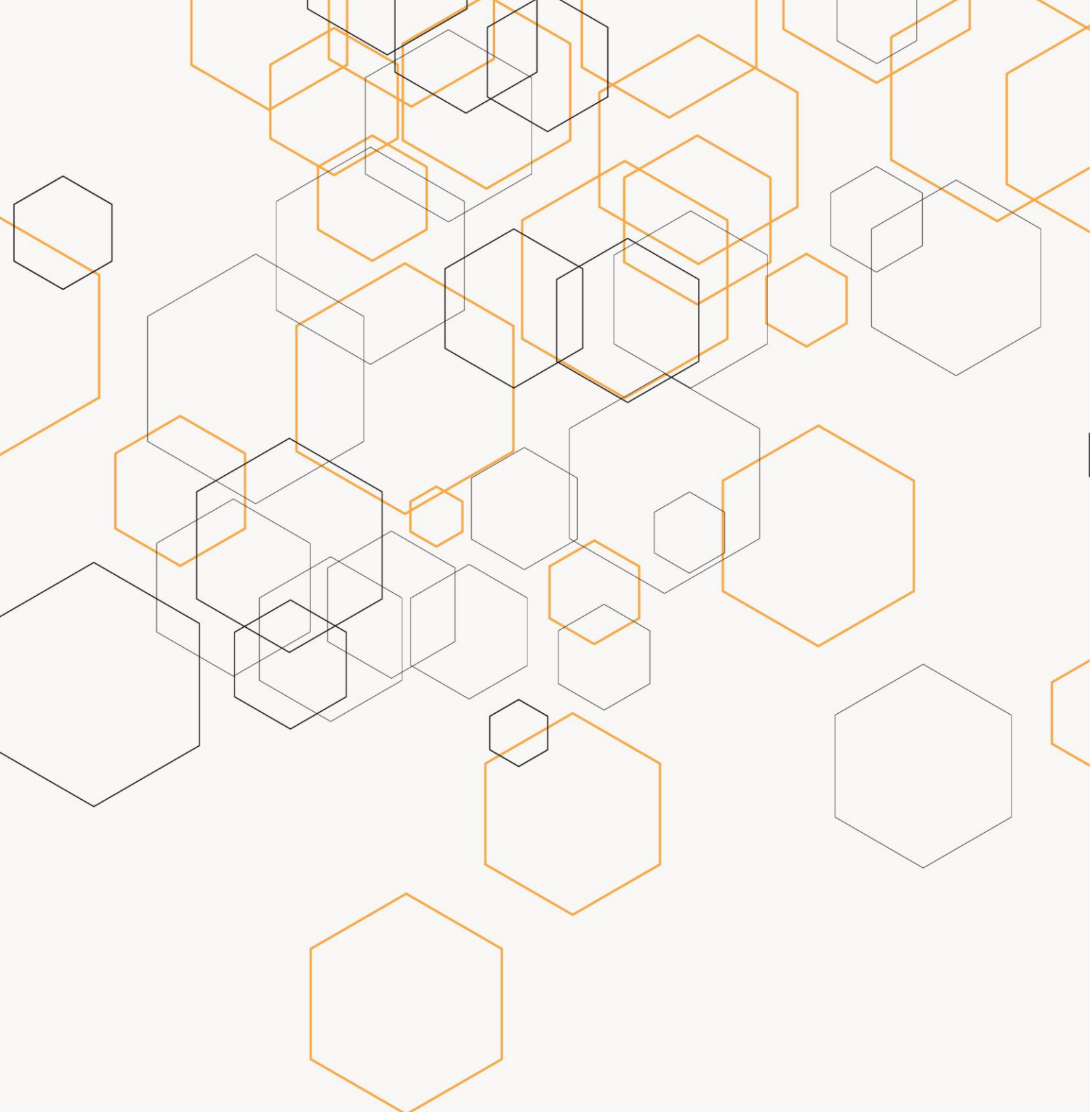
4. Exclusão de medicamentos sem registro sanitário vigente no Brasil

À 104ª Reunião Ordinária do Plenário da Conitec, realizada no dia 09 de dezembro de 2021, foi analisado o Relatório de Recomendação nº 694/2021, que se refere à exclusão de medicamentos cujos registros sanitários estariam caducados ou cancelados no Brasil. Nessa ocasião, foi deliberado, por

unanimidade, recomendar a exclusão de imunoglobulina humana 3 g pó liofilizado para solução injetável ou solução injetável e imunoglobulina humana 6 g em pó para solução injetável, devido à ausência de registros válidos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). A decisão de exclusão das apresentações foi publicada por meio da Portaria SCTIE/MS nº 83, de 29 de dezembro de 2021.

Como essas apresentações de imunoglobulina humana estavam contempladas no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Miastenia Gravis, fez-se necessário excluí-las da presente versão desse Protocolo. Para tal, foi adequado o Relatório de Recomendação nº 580/2021 da Conitec.

Essa necessidade foi informada à 96ª Reunião da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, realizada dia 22 de fevereiro de 2022, e também à 106ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada nos dias 09 e 10 de março de 2022



Conitec

Comissão Nacional de Incorporação
de Tecnologias no Sistema Único de Saúde

**DISQUE
SAÚDE
136**



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



**PÁTRIA AMADA
BRASIL**
GOVERNO FEDERAL