

# BMJ Best Practice

## Miastenia gravis

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



# Tabela de Conteúdos

<b>Resumo</b>	<b>3</b>
<b>Fundamentos</b>	<b>4</b>
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	6
<b>Prevenção</b>	<b>8</b>
Prevenção secundária	8
<b>Diagnóstico</b>	<b>9</b>
Caso clínico	9
Abordagem passo a passo do diagnóstico	9
Fatores de risco	14
Anamnese e exame físico	14
Exames diagnóstico	16
Diagnóstico diferencial	18
Critérios de diagnóstico	19
<b>Tratamento</b>	<b>21</b>
Abordagem passo a passo do tratamento	21
Visão geral do tratamento	24
Opções de tratamento	26
Novidades	43
<b>Acompanhamento</b>	<b>45</b>
Recomendações	45
Complicações	45
Prognóstico	46
<b>Diretrizes</b>	<b>48</b>
Diretrizes de tratamento	48
<b>Recursos online</b>	<b>50</b>
<b>Nível de evidência</b>	<b>51</b>
<b>Referências</b>	<b>52</b>
<b>Imagens</b>	<b>61</b>
<b>Aviso legal</b>	<b>63</b>

## Resumo

- ◇ Distúrbio autoimune crônico da membrana pós-sináptica na junção neuromuscular do músculo esquelético.
- ◇ Caracterizado por fraqueza muscular que aumenta com o exercício (fadiga) e melhora com o repouso. Comumente se apresenta com pálpebras caídas, visão dupla, fraqueza apendicular e/ou orofaríngea e dispneia.
- ◇ Títulos séricos de anticorpos antirreceptor da acetilcolina ou anticorpos antitirosina quinase músculo-específica elevados estão presentes. Foram identificados anticorpos contra 4 novos autoantígenos, a proteína relacionada a receptor de lipoproteína de baixa densidade (LRP4), agrina, colágeno Q e cortactina, localizados na junção neuromuscular. A eletrofisiologia clínica mostra resposta decrescente à estimulação nervosa repetitiva ou aumento do tremor no estudo de fibra única.
- ◇ Os tratamentos incluem agentes anticolinesterase e imunoterapia. Uma timectomia pode ser necessária e demonstrou ser eficaz em pessoas com miastenia gravis generalizada que são positivas para anticorpos antirreceptor da acetilcolina (AChR) sem timoma. Ainda não está claro em quais estágios da miastenia gravis, em quais pacientes e em qual sequência em relação a outras terapias a timectomia deve ser realizada em pacientes sem timoma. O eculizumabe, um novo anticorpo monoclonal que inibe a ativação do complemento, demonstrou ser clinicamente benéfico em pacientes com miastenia gravis generalizada e anticorpos anti-AChR.
- ◇ Aproximadamente 15% a 20% dos pacientes podem apresentar uma crise miastênica (exacerbação necessitando de ventilação mecânica).
- ◇ A maioria dos pacientes, mas não todos, apresenta qualidade de vida satisfatória e expectativa de vida normal graças aos avanços no diagnóstico e no tratamento imunossupressor e imunomodulador.

## Definição

A miastenia gravis (MG) é um distúrbio autoimune crônico da membrana pós-sináptica na junção neuromuscular (JNM) do músculo esquelético. Anticorpos circulantes antirreceptor nicotínico da acetilcolina (AChR) e proteínas associadas comprometem a transmissão neuromuscular.[1] Os pacientes se apresentam com fraqueza muscular, que tipicamente piora com a atividade continuada (fadiga) e melhora com repouso. A intensidade varia desde fraqueza isolada da musculatura ocular a fraqueza muscular generalizada e insuficiência respiratória com necessidade de ventilação mecânica.

## Epidemiologia

A miastenia gravis (MG) é uma doença incomum com uma prevalência mundial estimada de 100 a 200 por milhão da população.[27] Embora a MG, segundo relatos, ocorra em todos os grupos étnicos, diferenças relativas na prevalência da doença ainda estão por ser determinadas. Um estudo da Noruega revelou uma taxa de incidência anual de 8.8 a 16 por milhão, e prevalência de 131 a 145 por milhão.[28] Um estudo do norte de Portugal relatou uma prevalência pontual de 111.7 por milhão com a maior taxa de prevalência em indivíduos acima dos 65 anos de idade, principalmente em homens, nos quais ela foi de 288.1 por milhão, com uma taxa de incidência geral de 6.3 milhões por ano.[29] Um estudo da Coreia revelou uma taxa de incidência de 2.44 por 100,000 pessoas-ano e taxas de prevalência de 9.67 e 10.66 por 100,000 pessoas em 2010 e 2011, respectivamente.[30]

A doença se manifesta desde a primeira infância até a idade avançada e pode ocorrer em ambos os sexos, embora as mulheres sejam mais afetadas.[20] As mulheres geralmente apresentam a doença durante a idade fértil. Os homens geralmente desenvolvem os sintomas em idade mais avançada, com idade mediana de início na sétima década. Parece que a prevalência de MG está aumentando, particularmente em países desenvolvidos. Isso pode decorrer, em parte, do envelhecimento da população, da maior longevidade dos pacientes com MG e da disponibilidade de ferramentas diagnósticas mais precisas. Em Ontário, no Canadá, a taxa de prevalência era de 32.0 para uma população de 100,000 habitantes e aumentou ao longo do tempo de 16.3/100,000 em 1996 para 26.3/100,000 em 2013, mas as taxas de incidência permaneceram estáveis ao longo desse mesmo período. O padrão bimodal de taxas mais elevadas em mulheres jovens e homens mais velhos também foi confirmado nesta população.[31] Um estudo de pacientes manifestando achados puramente oculares descobriu um efeito bimodal da idade em mulheres com picos aos 30 e 60 anos de idade. Porém, nos homens, a idade de pico do início foi aos 70 anos.[32] Nesse estudo, não estratificado por tipo de autoanticorpo, não caucasianos tenderam a ser mais jovens, controlando por sexo.

O subconjunto de MG com anticorpos antitirosina quinase músculo-específica (MuSK) afeta predominantemente mulheres (de 80% a 90% dos pacientes). A incidência é significativamente mais alta em mulheres negras, particularmente nos EUA, e a idade média de início dos sintomas é depois dos 30 anos de idade, e mais precocemente na MG MuSK negativa.[3]

## Etiologia

Diversas linhas de evidências sugerem que a miastenia gravis (MG) é uma doença autoimune, órgão-específica, mediada por anticorpo. Estão presentes anticorpos na junção neuromuscular (JNM), o local da patologia.[33] Cerca de 80% a 90% dos pacientes possuem anticorpos antirreceptor nicotínico da acetilcolina (AChR) detectáveis na membrana muscular pós-sináptica da JNM. Outros 3% a 7% de pacientes apresentam anticorpos antitirosina quinase músculo-específica (MuSK), outra proteína da

JNM. Alguns pacientes que não apresentam anticorpos anti-AChR detectáveis por ligação padrão e modulação de anticorpos podem apresentar anticorpos ligadores anti-AChR usando um ensaio baseado em célula.[34] A transferência passiva de anticorpos anti-AChR em modelos experimentais com roedores ou de imunoglobulinas de pacientes com MG causa sintomas similares aos da MG em roedores.[35] Além disso, a imunização com AChR reproduz a MG em modelos experimentais com animais.[36] Adicionalmente, a remoção de anticorpos por plasmáfereze ou imunossupressão melhora os sintomas em pacientes com MG.[37] [38] Os anticorpos contra proteína relacionada a receptor de lipoproteína de baixa densidade (LRP4) foram relatados em pacientes que são negativos para anticorpos anti-AChR e anti-MuSK.[22] [23] [24] Anticorpos antiagrina foram demonstrados no soro, tanto em pacientes que apresentam anticorpos contra AChR (mas, até hoje, não em pacientes com anticorpos anti-MuSK) quanto em pacientes sem AChR, MuSK ou LRP4.[8] [25] A importância clínica dos anticorpos contra o colágeno Q e a cortactina ainda não está clara.

A etiologia para a síntese de anticorpos autoimunes permanece obscura, embora certos genótipos, particularmente vinculados ao complexo antígeno leucocitário humano (HLA), possam ser mais suscetíveis.[39] Vários artigos relataram polimorfismos de núcleo único em uma ampla variedade de genes em diferentes populações de pacientes com miastenia gravis.[40] [41] O timo também pode estar envolvido. A MG está associada à hiperplasia folicular tímica ou ao timoma em 70% e 10% dos pacientes, respectivamente.[42] Embora quase todos os pacientes com MG e timoma tenham anticorpos anti-AChR, foram relatados MG e timoma maligno concomitantes em um paciente que era soronegativo para AChR.[43] Células mioides tímicas expressam AChR e podem desencadear a síntese de autoanticorpos. Por outro lado, na MG MuSK positiva, a histologia da glândula tímica costuma ser, mas não invariavelmente, normal e timomas são raros.[21] Ainda não há dados publicados sobre a histologia tímica em um número suficiente de pacientes com anticorpos anti-LRP4 e antiagrina que permitam a detecção de um padrão. Há muitos estudos que demonstram anormalidades no número e na função das células T e B regulatórias em pacientes com MG, que provavelmente estão envolvidas em permitir o estado de autoimunidade e doença autoimune.[44] [45] [46] [47]

Não há outros fatores de risco específicos para o desenvolvimento de miastenia gravis além da genética (MHC e outros genes)[41] [48] e presença de outras doenças autoimunes no paciente e nos membros da família.[49] Um estudo na Espanha revelou MG familiar em 3.46% das ocorrências entre 462 casos de MG, representando 16 casos de 8 famílias não relacionadas.[50]

## Fisiopatologia

Na miastenia gravis (MG) com anticorpos a receptores da acetilcolina (AChRs), um ataque autoimune contra AChRs acarreta a destruição da membrana pós-sináptica.[20] O número reduzido de sítios de ligação disponíveis para a acetilcolina causa geração inconsistente de potenciais de ação na fibra muscular, que se manifesta como fraqueza muscular esquelética. A tirosina quinase músculo específica (MuSK) é uma proteína dependente de agrina na membrana muscular com uma função essencial na ancoragem de AChR nas pontas das dobras pós-sinápticas. Nesse aspecto, ratos deficientes em proteína MuSK apresentaram desagrupamento de AChR[51] e os anticorpos anti-MuSK no plasma, isolados de pacientes com MG MuSK positiva, inibiram fortemente o agrupamento de AChR em células musculares cultivadas.[52] Anticorpos contra proteína relacionada a receptor de lipoproteína (LRP4) e contra agrina modificam a função da junção pós-sináptica in vitro.[8] [24] A sensibilização de animais com LRP4 resulta em miastenia gravis experimental, e anticorpos anti-LRP4 transferem o bloqueio neuromuscular para animais virgens de tratamento.[53] Relatou-se indução experimental de MG autoimune em camundongos por sensibilização

com agrina.[54] O estado da placa terminal em pacientes com MG com anticorpos anti-LRP4 e antiagrina é desconhecido. A função, se houver, dos anticorpos a componentes citoplasmáticos, incluindo titina e outros anticorpos com estriações transversais, rapsina e rianodina, também não está compreendida definitivamente. Eles podem afetar a intensidade, mas não causam déficits na transmissão neuromuscular.

## Classificação

### Classificação clínica da miastenia gravis pela Myasthenia Gravis Foundation of America[2]

Classe I: qualquer fraqueza da musculatura ocular; possível ptose; força muscular normal em todos os outros músculos

Classe II: fraqueza leve de outros músculos; pode ocorrer fraqueza da musculatura ocular de qualquer intensidade

- IIa: predominantemente em músculos dos membros e/ou axiais
- IIb: predominantemente em músculos orofaríngeos e/ou respiratórios

Classe III: fraqueza moderada de outros músculos; pode ocorrer fraqueza da musculatura ocular de qualquer intensidade

- IIIa: predominantemente em músculos dos membros e/ou axiais
- IIIb: predominantemente em músculos orofaríngeos e/ou respiratórios

Classe IV: fraqueza intensa de outros músculos; pode ocorrer fraqueza da musculatura ocular de qualquer intensidade

- IVa: predominantemente em músculos dos membros e/ou axiais
- IVb: predominantemente em músculos orofaríngeos e/ou respiratórios; uso de sonda alimentar sem intubação

Classe V: intubação necessária para manutenção de vias aéreas

### Presença de anticorpos antitirosina quinase músculo-específica (MuSK)

- Miastenia gravis (MG) MuSK negativa: ausência de anticorpos anti-MuSK
- MG MuSK positiva: presença de anticorpos anti-MuSK

Esses tipos frequentemente apresentam diferentes características epidemiológicas e clínicas.[3]

### Presença de anticorpos direcionados contra LRP4, agrina, colágeno Q e cortactina

- Ainda não há informações suficientes sobre esses autoanticorpos para saber se há fenótipos clínicos invariavelmente específicos associados aos anticorpos desses antígenos ou se esses anticorpos também podem ser observados raramente em outros distúrbios.[4]
- Alguns pacientes com anticorpos contra proteína relacionada a receptor de lipoproteína de baixa densidade (LRP4) não apresentam anticorpos detectáveis antirreceptor da acetilcolina (AChR) ou



anti-MuSK. Pacientes com MG podem raramente apresentar anticorpos contra ambos, AChR e MuSK.[5] [6] [7]

- Alguns pacientes com anticorpos antiagrina também apresentam anticorpos anti-AChR; alguns não apresentam anticorpos detectáveis anti-AChR, anti-MuSK ou anti-LRP4; e alguns apresentam anticorpos a outro antígeno de junção neuromuscular.[8] [9] [10] [11]
- A importância clínica dos anticorpos contra o colágeno Q ainda não está clara. Como o colágeno Q é uma proteína que ancora acetilcolinesterase na junção neuromuscular, os anticorpos podem ter um efeito na transmissão neuromuscular.
- Um estudo constatou que 3% (12/415) de amostras de soro de pacientes com MG tinham anticorpos ao colágeno Q em comparação com 2% dos controles (1/43). Dos 12 pacientes com MG positiva para o anticorpo do colágeno Q, 5 também eram positivos para anticorpos ao AChR e 2 eram positivos para anticorpos anti-MuSK. Não está claro se esses anticorpos afetam a resposta à acetilcolinesterase nesses pacientes.[12] [13]
- Estudos relataram anticorpos reativos com a cortactina.[14] [15] [16] [17] [18] A importância clínica desses anticorpos ainda não foi estabelecida e a presença deles não é específica para MG, uma vez que ela foi relatada em pacientes com miopatias. A cortactina é intracelular e interage com a actina. Nas células musculares, ela pode estar envolvida na contração. No entanto, como a proteína é intracelular, os anticorpos anticortactina provavelmente não veriam seu antígeno-alvo no músculo intacto. Até o momento, foram observados anticorpos anticortactina em pacientes que também apresentam anticorpos anti-AChR, mas não anti-MuSK, bem como nos pacientes "duplamente soronegativos" (ou seja, sem anticorpos detectáveis anti-AChR usando ensaios padrão ou anti-MuSK).[15]

## Prevenção secundária

Reconhecimento imediato e tratamento da infecção para evitar o agravamento dos sintomas de miastenia gravis (MG). Infecções constituem um fator importante para o desencadeamento de crise miastênica. Corticosteroides e outros medicamentos imunossupressores podem mascarar os sinais e sintomas clínicos usuais das infecções.

Manejo adequado durante cirurgia eletiva para minimizar o risco de crise miastênica. O paciente deve ser submetido a uma rigorosa avaliação por um neurologista antes da programação da cirurgia visando a otimização do tratamento clínico da MG e o rastreamento de possíveis fatores de risco para a crise. O neurologista deverá verificar as funções respiratória e de deglutição. Os fatores de risco potenciais para a crise devem ser monitorados e devem ser tomadas ações para evitar infecções, depleção de volume, aspiração e medicamentos como corticosteroides em altas doses e certos antibióticos (aminoglicosídeos, ciprofloxacino, clindamicina, eritromicina) ou derivados semelhantes ao curare.



## Caso clínico

### Caso clínico #1

Uma mulher de 25 anos de idade se apresenta com fala arrastada recorrente que piora quando ela continua a falar. Ela apresenta problemas de deglutição, que pioram quando continua a comer, e visão dupla, que piora quando costura, lê ou assiste TV. Ela relata que sua cabeça é pesada e difícil de manter erguida. Seus sintomas têm piorado progressivamente nos últimos 6 meses. Ela apresenta fraqueza intermitente em pernas e braços. Ela tem medo de cair, em virtude de suas pernas fracas, e tem problemas para pentear o cabelo e colocar desodorante. Ela relata uma sensação de fadiga generalizada e, ocasionalmente, dispneia.

### Caso clínico #2

Um homem de 76 anos de idade relata visão dupla nos últimos 2 meses. Nas últimas 2 semanas, ele desenvolveu ptose bilateral (pálpebras caídas). Sua ptose é às vezes tão intensa que ele segura seus olhos abertos para ler. Ele é incapaz de dirigir em virtude da ptose e diplopia (visão dupla). Seus sintomas são geralmente melhores pela manhã e evoluem no decorrer do dia.

## Outras apresentações

A doença geralmente se apresenta em 1 de 3 formas diferentes: ocular, orofaríngea ou generalizada. Aproximadamente 50% dos pacientes se apresentam com sintomas puramente oculares (ptose, diplopia), denominados miastenia ocular.[19] Entre 50% e 60% dos pacientes que se apresentam com sintomas puramente oculares evoluirão para desenvolver doença generalizada, e o mesmo ocorrerá com a grande maioria dos pacientes em até 1 ou 2 anos. Em geral, 15% a 20% dos pacientes sofrerão uma crise miastênica (exacerbação necessitando de ventilação mecânica), e ela geralmente ocorre nos 2 primeiros anos após o diagnóstico de miastenia gravis (MG).[20] O subconjunto de pacientes com anticorpos antitirosina quinase músculo específica (MuSK) se apresenta com 3 fenótipos predominantes: fraqueza faciofaríngea intensa, com atrofia dos músculos envolvidos na doença de longa duração; fraqueza cervical e respiratória predominante com evolução frequente para crise; e aspectos clínicos indistinguíveis da MG MuSK negativa.[3] Usando um ensaio baseado em célula, relatou-se que alguns pacientes com MG ocular sem anticorpos antirreceptor da acetilcolina (AChR) detectáveis apresentavam autoanticorpos anti-MuSK.[21] O fenótipo clínico de pessoas miastênicas positivas para anticorpos anti-LRP4 e antiagrina ainda não está claro, embora, em um relato, pacientes com LRP4 apresentassem MG generalizada leve a moderada, com padrão semelhante ao da maioria dos pacientes positivos para anticorpos anti-AChR.[8] [9] [10] [22] [23] [24] [25] [26] A importância clínica dos anticorpos contra o colágeno Q e a cortactina ainda não está clara.

## Abordagem passo a passo do diagnóstico

A miastenia gravis (MG) ocorre em todos os grupos étnicos e em ambos os sexos.[19] Ela comumente afeta mulheres adultas jovens (abaixo de 40 anos) e homens mais velhos (acima de 60 anos), mas pode ocorrer em qualquer idade. Após uma revisão da história médica do paciente e de achados típicos ao exame físico, o diagnóstico de MG pode ser estabelecido por testes sorológicos e clínicos. Se o teste sorológico não tiver

nada digno de nota, deverão ser realizados testes clínicos neurofisiológicos. Testes de função pulmonar podem ajudar a prever se a respiração está afetada, de modo a evitar uma crise miastênica.

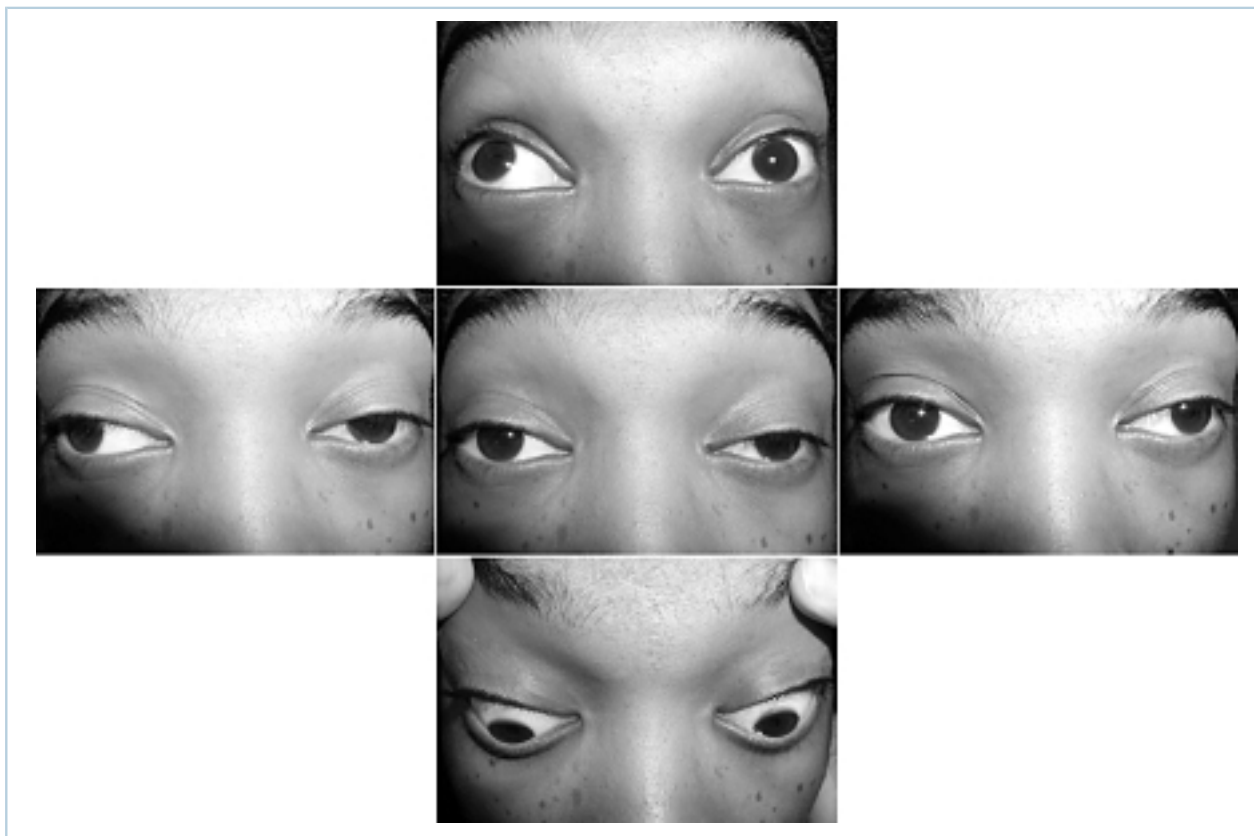
## História

Os aspectos típicos são fraqueza e fadigabilidade dos músculos esqueléticos, com uma distribuição característica. A doença geralmente se apresenta em 1 das 3 formas diferentes: ocular, orofaríngea ou generalizada. Dependendo da forma inicial predominante, pacientes com MG podem se queixar de uma variedade de sintomas, incluindo ptose, diplopia, disartria (transtorno da fala), disfagia (dificuldade de deglutição), paresia facial, fraqueza muscular proximal e dispneia. Caracteristicamente, a fraqueza nos membros piora com atividade (fadiga) e melhora com repouso e as flutuações mostram uma variação diurna (melhor pela manhã que no fim do dia). Menos comumente, os pacientes podem apresentar fraqueza predominante ou exclusivamente dos membros, às vezes chamada de miastenia gravis das cinturas escapular e pélvica.

## Exame físico

A gravidade clínica da MG geralmente é graduada funcional e regionalmente.[2] [56] [57]

A fraqueza muscular com fadiga pode ser localizada ou generalizada, envolvendo as pálpebras, os músculos extraoculares, a face, a orofaringe, o pescoço, os músculos respiratórios e os membros. Ptose e diplopia ocorrem precocemente na maioria dos pacientes.[19] A duração da ptose (que geralmente é superior a 3 minutos) é verificada pedindo-se ao paciente para olhar para cima e anotando o tempo até que a ptose se desenvolva. Levantar a pálpebra superior pode induzir ptose na pálpebra contralateral. Resfriar a pálpebra por pelo menos 2 minutos com uma compressa de gelo melhora a ptose em mais de 95% dos pacientes com MG, mas pode não melhorar a ptose grave.[58] Entre 50% e 60% dos pacientes que se apresentam com sintomas puramente oculares evoluirão para desenvolver doença generalizada, e o mesmo ocorrerá com a grande maioria dos pacientes em até 1 ou 2 anos.[20]



*Ptose da pálpebra superior esquerda em paciente com miastenia gravis*

*Foroozan R, Sambursky R Ocular myasthenia gravis and inflammatory bowel disease: a case report and literature review Br J Ophthalmol. 2003;87:1186-7*

Quando os músculos faciais e orofaríngeos são afetados, pode ocorrer um sorriso achatado ou transversal característico, ou voz nasalada e dificuldade na mastigação e deglutição.

O exame físico dos membros revela fraqueza muscular proximal com fadiga. O tempo de abdução do braço (que normalmente é superior a 3 minutos) é verificado pedindo ao paciente para manter os braços estendidos.

Não deve haver perda muscular aparente (com exceção dos pacientes com o subtipo de MG com anticorpos antitirosina quinase músculo-específica [MuSK]) e os reflexos são normais. As sensações não se alteram e não há disfunção autonômica. Em casos de crises miastênicas, ocorre grave comprometimento respiratório e/ou bulbar.

## Aspectos de MG MuSK positiva comparados a MG MuSK negativa

A MG MuSK positiva se apresenta com 3 fenótipos predominantes.

- Grave fraqueza faciofaríngea, com atrofia dos músculos envolvidos em doença prolongada.
- Fraqueza respiratória e cervical predominante, com frequente evolução para crise. Em uma série, 46% dos pacientes com MG MuSK positiva evoluíram para crise em comparação com apenas 7.3% dos pacientes de MG soronegativos.<sup>[59]</sup>
- Aspectos clínicos indistinguíveis de MG MuSK negativa.<sup>[3]</sup>

Os seguintes aspectos clínicos diferenciam MG MuSK positiva de MG MuSK negativa:

- Características oculares não são comuns, mas podem ocorrer.
- Presença de atrofia facial e da língua por exame clínico e ressonância nuclear magnética (RNM).
- A fraqueza nos membros é leve.
- Pacientes com fraqueza proeminente cervical e dos músculos respiratórios podem ter exames eletrodiagnósticos normais nos músculos da face e dos membros; para estabelecer o diagnóstico, são necessários testes dos músculos envolvidos.
- A fraqueza tende a ser mais intensa; 23% dos pacientes evoluíram para crise e 85% tiveram classificação III ou maior da Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) em uma experiência clínica.[3]
- Resposta clínica insatisfatória à terapia com inibidor da colinesterase.[3]

## Características da MG positiva para LRP4 e agrina

Relatou-se que pacientes com MG e anticorpos contra LRP4 apresentam MG leve a moderada semelhante à de alguns pacientes com anticorpos antirreceptores da acetilcolina (AChR).[10] [44] [60] Embora esses estudos sejam maiores que os estudos menores originais que relataram anticorpos anti-LRP4 pela primeira vez, números maiores serão necessários para caracterizar completamente os fenótipos clínicos e quaisquer padrões de idade de início, diferença em sexo e grupos étnicos/raciais para LRP4, bem como aqueles com agrina.

## Características da MG positiva para cortactina

Em geral, um pequeno número de pacientes que apresentou anticorpos anticortactina e nenhum anticorpo detectado para AChR ou MuSK teve doença leve a moderada, incluindo MG ocular, com padrão semelhante ao observado na AChR.[10] Neste momento, não sabemos se algum desses pacientes também apresentava anticorpos contra LRP4, agrina, colágeno Q ou AChR que seriam demonstrados apenas com tecnologia de AChR agrupado com base em células.

## Visão geral das investigações

MG é um diagnóstico clínico respaldado por testes sorológicos e eletrofisiológicos. Inicialmente, todos os pacientes devem ser submetidos a teste sorológico.

- Pesquisa de anticorpos anti-AChR: anticorpos anti-AChR são detectados em 80% a 90% dos pacientes com MG generalizada e em 50% dos pacientes com MG ocular, com 99% de especificidade em ambos os casos.[58] O título absoluto não se correlaciona com a gravidade da doença na MG, apesar de ter sido sugerido que níveis de anticorpos anti-AChR de alta modulação se correlacionam com a gravidade em alguns estudos. Um ensaio baseado em célula para anticorpos anti-AChR usando receptores agrupados identificou pacientes com miastenia gravis, que em geral pareciam similares a pacientes com AChR padrão, com um aumento na porcentagem em doença de início pré-puberal.[61] Se o exame padrão para anticorpos anti-AChR for negativo, faça o teste sorológico dos anticorpos antitirosina quinase músculo-específica (MuSK).
- Pesquisa de anticorpos anti-MuSK: anticorpos anti-MuSK são detectados em até 70% dos pacientes com MG generalizada soronegativos para AChR.[3] [52] Nos EUA, os anticorpos são comuns na população negra; 70% das mulheres negras com MG generalizada soronegativa apresentam anticorpos anti-MuSK.[3] Ensaio baseado em célula podem aumentar a porcentagem de resultados positivos.[21]

- Ensaios de anticorpo antirreceptor de músculo estriado (antititina e antirrianodina): esse teste não é realizado rotineiramente em todos os pacientes, e os anticorpos são raros em pacientes sem timoma que não sejam pacientes com "início tardio".[62] Eles são detectados em 75% a 95% dos pacientes com timoma e MG. A presença desses anticorpos pode indicar recorrência de timoma.[63]
- O teste para anticorpos contra LRP4, agrina e cortactina não está amplamente disponível e, neste momento, não está claro quão específicos estes anticorpos são contra MG. Certamente, os anticorpos contra cortactina são observados em miopatias e isso sugere que o teste para anticorpos anticortactina não seria útil como um teste diagnóstico.[14] [16]

Se o teste sorológico não tiver nada digno de nota, então testes eletrofisiológicos devem ser realizados.

- A estimulação nervosa repetitiva (RNS) com baixa frequência deverá mostrar um decremento. Nesse procedimento, são aplicados choques elétricos ao nervo e os potenciais de ação são registrados por meio de eletrodos de superfície colocados sobre o músculo.[58] A melhora de um decremento basal após exercício breve (facilitação pós-exercício) e o decremento acentuado 2 a 3 minutos após o exercício (exaustão pós-exercício) são aspectos eletrodiagnósticos típicos. A sensibilidade desse teste é de 79% na MG generalizada e 50% na MG ocular, enquanto a especificidade é 97%. Um decréscimo de 7% a 8% foi sugerido como ponto de corte para os músculos faciais.[64] Ampliar o número de músculos testados aumenta a chance de demonstrar decréscimo significativo.[65] Se a RNS for negativa ou duvidosa, recomenda-se eletromiografia de fibra única (SFEMG).
- A SFEMG é uma medida da transmissão da junção neuromuscular (JNM) entre 2 ou mais fibras musculares adjacentes inervadas pelo mesmo axônio motor. A SFEMG mostra uma maior variabilidade das latências motoras (jitter) ou falha completa na transmissão da JNM (bloqueio) nas fibras musculares. Quando realizado na musculatura facial, o teste é positivo em 86% a 92% dos pacientes com MG ocular, com especificidade de 70% a 96%. Na MG generalizada, a especificidade e a sensibilidade relatadas são de até 98%.

Uma tomografia computadorizada (TC) do tórax deve ser realizada em todos os pacientes recém-diagnosticados para detectar timoma (que ocorre em aproximadamente 15% dos pacientes com MG) ou hiperplasia tímica (que ocorre em 75% dos pacientes com MG). A RNM de rotina é dispendiosa e não oferece benefício adicional. Relatou-se que a tecnologia de RNM mais recente pode ser capaz de identificar hiperplasia folicular de centro germinativo e diferenciá-la do timo normal.[66] [67] O teste com Tensilon ou edrofônio é, em grande parte, de interesse histórico, mas pode ser usado ocasionalmente por neuro-oftalmologistas para avaliação de oftalmoparesia e/ou ptose isolada. Piridostigmina ou neostigmina injetável com atropina raramente é usada para reduzir os efeitos colaterais. Uma resposta clínica à piridostigmina oral como teste diagnóstico, principalmente para fraqueza dos membros, pode ser enganosa. O "teste do gelo" pode ser útil quando usado em um paciente com ptose significativa e é inequivocamente positivo. O bloco de gelo é colocado sobre o olho com ptose por até 5 minutos e deve haver uma melhora na ptose em >5 mm.[68]

[Fig-2]

## Crise miastênica

É uma complicação da MG e uma emergência médica, definida como uma exacerbação que exige ventilação mecânica. A indicação para ventilação mecânica inclui capacidade vital forçada (CVF) de 15 mL/kg ou menos (normal  $\geq 60$  mL/kg) e força inspiratória negativa (NIF) de 20 cm H<sub>2</sub>O ou menos (normal  $\geq 70$  cm H<sub>2</sub>O). São tomadas medidas seriadas da CVF e da NIF. Os médicos não devem

esperar por gasometria arterial anormal, pois ela ocorre em um estágio tardio na evolução, depois da descompensação clínica. O julgamento clínico deve sempre ser um suplemento e, se houver necessidade, substituir os parâmetros respiratórios.[69] Os fatores de risco de crise incluem falta de adesão à medicação, adição de medicamentos para comorbidades que podem piorar a transmissão neuromuscular e infecções concomitantes, principalmente infecções respiratórias.[69] A crise de MG pode ser provocada por infecções, aspiração, medicamentos incluindo corticosteroides em altas doses, cirurgia, medicamentos contraindicados ou relativamente contraindicados na MG, não adesão à medicação, administração de inibidores de checkpoint como terapia de câncer[55] ou trauma. Devem ser tomadas medidas adequadas para eliminar os fatores desencadeadores. A fraqueza da musculatura orofaríngea também pode contribuir para insuficiência respiratória. É necessário um alto índice de suspeita clínica, pois os pacientes podem inicialmente parecer estáveis.[20] [70] Pacientes mais velhos e pacientes com outras doenças autoimunes parecem ter uma chance elevada de desenvolver crise miastênica.[71]

## Fatores de risco

### Fracos

#### história familiar de distúrbios autoimunes

- A presença de outras doenças autoimunes no paciente e nos membros da família parece aumentar o risco de miastenia gravis (MG).[49]

#### marcadores genéticos

- Genes HLA específicos e polimorfismos de nucleotídeo único em outros genes envolvidos no sistema imunológico estão associados a diferentes quadros clínicos de MG.[40] [41] [48]

#### terapia dirigida ao câncer

- MG induzida por tratamento foi relatada após a administração de inibidores de checkpoint (terapia dirigida ao câncer).[55]

## Anamnese e exame físico

### Principais fatores de diagnóstico

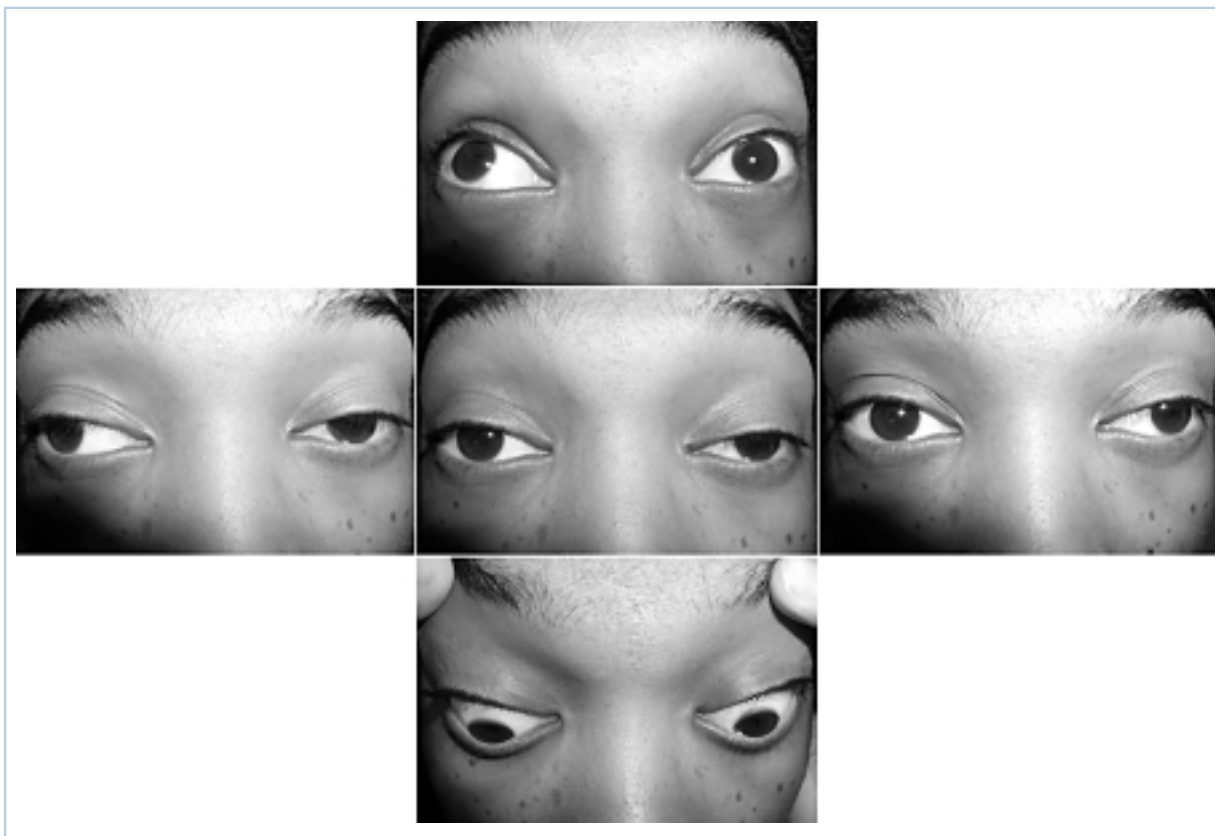
#### fatigabilidade muscular (comum)

- A fraqueza piora com atividade (fadiga) e melhora com repouso, e as flutuações geralmente, mas não sempre, mostram uma variação diurna (melhor pela manhã que no fim do dia).

#### ptose (comum)

- Pálpebras caídas e visão dupla ocorrem precocemente na maioria dos pacientes.[19] As pupilas estão preservadas.





*Ptose da pálpebra superior esquerda em paciente com miastenia gravis*  
*Foroozan R, Sambursky R Ocular myasthenia gravis and inflammatory bowel disease: a case report and literature review Br J Ophthalmol. 2003;87:1186-7*

- Levantar a pálpebra superior pode induzir ptose na pálpebra contralateral.
- Resfriar a pálpebra por pelo menos 2 minutos com uma compressa de gelo (teste do gelo) melhora a ptose em mais de 95% dos pacientes com miastenia gravis (MG). Pode não melhorar a ptose grave.

### **diplopia (comum)**

- Ocorre visão dupla precoce na maioria dos pacientes.[19]

### **disfagia (comum)**

- Ocorre dificuldade na mastigação e deglutição quando os músculos faciais e orofaríngeos são afetados. Os pacientes descrevem uma incapacidade de terminar de mastigar sua comida e completar sua refeição, e podem mudar para comidas mais leves.

### **disartria (comum)**

- Ocorrem alterações na fala quando os músculos orofaríngeos são afetados, podendo ocorrer uma voz nasalada característica.

### **paresia facial (comum)**

- Ocorrem alterações na expressão quando os músculos faciais são afetados e pode ocorrer um sorriso achatado ou transversal característico.

### **fraqueza muscular proximal (comum)**

- Dificuldade para levantar de cadeiras ou subir escadas. Não há perda muscular evidente. Os reflexos são normais. As sensações estão intactas.



- Caracteristicamente, a fraqueza nos membros piora com atividade (fadiga) e melhora com repouso, e as flutuações mostram uma variação diurna (melhor pela manhã que no fim do dia). Menos comumente, os pacientes podem apresentar fraqueza predominante ou exclusivamente dos membros, às vezes chamada de miastenia gravis das cinturas escapular e pélvica.

### dispneia (incomum)

- Se a dispneia se tornar grave o suficiente para exigir ventilação mecânica, o paciente é declarado em crise miastênica.[20]

## Exames diagnóstico

### Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
<b>análise de anticorpo sérico antirreceptor da acetilcolina (AChR)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Os resultados podem variar entre os laboratórios e as técnicas de ensaio utilizadas.</li> <li>• Os anticorpos são detectáveis em 80% a 90% dos pacientes com miastenia gravis (MG) generalizada e em até 50% dos pacientes com MG ocular.[58]</li> <li>• Sensibilidade: &gt;90% na MG generalizada; 40% a 60% na MG ocular. Especificidade: 99%.</li> <li>• Títulos de baixa ligação raramente são observados em pacientes com outras doenças autoimunes, incluindo síndrome miastênica de Lambert-Eaton (LEMS) e distúrbio do espectro da neuromielite óptica (NMOSD).</li> <li>• Se o resultado for negativo ou duvidoso, faça a pesquisa de anticorpo antitirosina quinase músculo-específica (MuSK).</li> <li>• Ensaio de modulação e ligação de anticorpos anti-AChR são raramente positivos quando o ensaio de ligação é negativo.</li> <li>• Um ensaio baseado em célula para anticorpos anti-AChR usando receptores agrupados identificou pacientes com miastenia gravis, que em geral pareciam similares a pacientes com AChR padrão, com um aumento na porcentagem em doença de início pré-puberal.[61] Ensaio baseado em célula podem aumentar a porcentagem de resultados positivos.[21]</li> </ul>	<b>título acima de um certo ponto (varia com o ensaio usado)</b>
<b>anticorpos antitirosina quinase músculo-específica (MuSK)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Teste positivo em até 70% dos pacientes com MG generalizada soronegativos para AChR.[3] [52] Considere o exame precoce em pacientes com fenótipo clássico.</li> </ul>	<b>pode ser positiva</b>
<b>testes seriados de função pulmonar</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Indicados se houver dispneia e suspeita de crise miastênica.</li> <li>• São tomadas medidas seriadas de capacidade vital forçada (CVF) e força inspiratória negativa (NIF). A indicação para ventilação mecânica inclui CVF 15 mL/kg ou menos (normal <math>\geq 60</math> mL/kg) e NIF 20 cm H<sub>2</sub>O ou menos (normal <math>\geq 70</math> cm H<sub>2</sub>O). Os médicos não devem esperar por gasometria arterial anormal, pois ela ocorre em um estágio tardio na evolução, depois da descompensação clínica. A pCO<sub>2</sub> arterial é elevada antes que quaisquer alterações sejam observadas na saturação de pO<sub>2</sub> ou O<sub>2</sub>.</li> </ul>	<b>crise miastênica: capacidade vital forçada (CVF) e força inspiratória negativa (NIF) baixas</b>

## Exames a serem considerados

Exame	Resultado
<b>anticorpos antimúsculo estriado</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Esse teste não é feito rotineiramente em todos os pacientes.</li> <li>• Esses anticorpos em alto título são raros em pacientes com MG sem timoma, com a exceção de pacientes com "início tardio".</li> <li>• Detectados em 75% a 95% dos pacientes com timoma e MG.</li> </ul>	<b>positivos, como definido pelo laboratório que realizou o ensaio</b>
<b>estimulação nervosa repetitiva</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensibilidade: 79% em MG generalizada, 50% em MG ocular. Especificidade: 97%.<sup>[58]</sup></li> <li>• Um breve exercício do músculo antes do teste pode aumentar a resposta de decremento.</li> <li>• Se o resultado for negativo e a suspeita clínica for alta, realize a eletromiografia de fibra única.</li> <li>• O decremento positivo também observado na síndrome miastênica de Lambert-Eaton (LEMS) e na esclerose lateral amiotrófica (ELA).</li> <li>• Na MG MuSK positiva, geralmente o rendimento de resultado anormal é elevado nos músculos proximais: por exemplo, trapézio, deltoide e músculos faciais. Para pacientes com fraqueza da musculatura respiratória e cervical, é importante avaliar os músculos clinicamente afetados, pois o teste pode ser normal nos músculos dos membros e da face.<sup>[3]</sup></li> </ul>	<b>diminuição &gt;10% na amplitude do potencial de ação muscular composto (PAMC) entre o primeiro e o quarto potencial em um trem de 10 estimulações do nervo motor a 2 a 3 Hz é considerada uma resposta positiva</b>
<b>eletromiografia (EMG) de fibra única</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensibilidade de 86% a 92% e especificidade de 70% a 96% em músculos faciais na MG ocular; sensibilidade e especificidade de 98% na MG generalizada.<sup>[58]</sup></li> <li>• Pode ser observado teste anormal na LEMS e na ELA, em miopatias inflamatórias ou em pacientes injetados com toxina botulínica. Portanto, é importante assegurar que os músculos tenham sido testados com o exame de agulha.</li> </ul>	<b>aumento na variabilidade das latências motoras (jitter) ou falha completa na transmissão neuromuscular (bloqueio) em algumas fibras musculares</b>
<b>tomografia computadorizada (TC) do tórax</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deve ser realizada em todos os pacientes com início na fase adulta recém-diagnosticados para detectar timoma (que ocorre em aproximadamente 15% dos pacientes com MG) ou hiperplasia tímica (que ocorre em 75% dos pacientes com MG). <sup>[Fig-2]</sup></li> </ul>	<b>aumento do timo</b>

## Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Síndrome miastênica de Lambert-Eaton (LEMS)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proeminente fraqueza proximal de pernas e braços, acompanhada por reflexos de estiramento muscular diminuídos que melhoram com breve exercício.</li> <li>• Sintomas autonômicos, como boca seca, constipação e impotência, estão presentes em alguns pacientes.</li> <li>• Os músculos oculares estão ocasionalmente envolvidos na apresentação.</li> <li>• Insuficiência respiratória é incomum.</li> <li>• Associada ao câncer pulmonar de células pequenas em até 70% dos pacientes.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Teste negativo de anticorpos antirreceptor de acetilcolina (anti-AChR) em, praticamente, todos os pacientes.</li> <li>• Anticorpos anticanal de cálcio voltagem-dependente presentes em mais de 90% dos pacientes.</li> <li>• Também é um achado útil a adenosina monofosfato cíclica (cAMP) baixa que aumenta com estimulação rápida ou exercício.</li> </ul>
<b>Botulismo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sintomas similares aos da miastenia gravis (MG), mas pode haver hipotensão, bradicardia, diarreia seguida por constipação e retenção urinária. Visão turva também é comum.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A estimulação nervosa repetitiva (RNS) em altas frequências (<math>\geq 20</math> Hz) pode revelar um pequeno incremento na resposta motora.</li> </ul>
<b>Miastenia gravis induzida por penicilamina</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Podem ocorrer sintomas similares aos da MG depois de semanas ou meses de tratamento. Eles podem diminuir com a supressão do medicamento; a recuperação pode ser lenta ou incompleta.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Teste de anticorpos anti-AChR. As propriedades do AChR nesses pacientes são diferentes daquelas apresentadas pelos pacientes com miastenia gravis idiopática em termos de especificidade e afinidade.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Miopatias primárias</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fraqueza muscular gradualmente progressiva que não é fatigável.</li> <li>Elas incluem miopatias inflamatórias autoimunes ou miopatias hereditárias, como nas doenças mitocondriais, como oftalmoplegia externa progressiva ou distrofia muscular oculofaríngea (OPMD).</li> <li>História familiar positiva em algumas miopatias.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Níveis séricos elevados de creatina quinase (CK; e aldolase) são observados com frequência.</li> <li>A biópsia muscular pode revelar o diagnóstico. Fibras vermelhas rompidas, acúmulo de mitocôndrias de aparência anormal em um espaço subsarcolêmico e fibras musculares ciclo-oxigenase (COX)-negativas sugerem doenças mitocondriais.[72]</li> <li>A análise de mutação de uma expansão de repetição curta de GCG no gene PABPN1 é diagnóstica de OPMD.[73]</li> </ul>

## Critérios de diagnóstico

### Critérios de diagnóstico e categorias de miastenia gravis[2]

Leve: classe I ou II

Classe I: qualquer fraqueza da musculatura ocular; possível ptose; força muscular normal em todos os outros músculos

Classe II: fraqueza leve de outros músculos; pode ocorrer fraqueza da musculatura ocular de qualquer intensidade

- IIa: predominantemente em músculos dos membros e/ou axiais
- IIb: predominantemente em músculos orofaríngeos e/ou respiratórios

Moderada: classe III

Classe III: fraqueza moderada de outros músculos; pode ocorrer fraqueza da musculatura ocular de qualquer intensidade

- IIIa: predominantemente em músculos dos membros e/ou axiais
- IIIb: predominantemente em músculos orofaríngeos e/ou respiratórios

Grave: classes IV e V

Classe IV: fraqueza intensa de outros músculos; pode ocorrer fraqueza da musculatura ocular de qualquer intensidade

- IVa: predominantemente em músculos dos membros e/ou axiais

- IVb: predominantemente em músculos orofaríngeos e/ou respiratórios; uso de sonda alimentar sem intubação

Classe V: intubação necessária para manutenção de vias aéreas

## Abordagem passo a passo do tratamento

Uma ampla gama de estratégias terapêuticas está disponível. A escolha da terapia depende da gravidade dos sintomas. Com os cuidados ideais, a mortalidade é rara e a maioria dos pacientes pode ter uma vida normal.[19]

### Doença leve (classes I e II)

Pacientes com sintomas leves e ocasionais não necessitam de tratamento. Pacientes com sintomas frequentes devem ser tratados com um inibidor de colinesterase.[74] O tratamento de primeira linha inclui piridostigmina, um inibidor de colinesterase, para o alívio temporário dos sintomas. São usados corticosteroides em pacientes com miastenia gravis (MG) ocular e em indivíduos com doença leve nos quais a monoterapia com piridostigmina falhou.[75] Para aqueles que precisam de doses altas de corticosteroides, outros imunossuppressores devem ser considerados, principalmente se houver comorbidades que são problemáticas para corticosteroides em altas doses, como diabetes mellitus, hipertensão, glaucoma, obesidade ou doença gastrointestinal ativa (refluxo gastroesofágico, úlceras gástricas ou duodenais). Pacientes com MG apresentam aumento do risco de osteoporose independentemente do uso de corticosteroides.[76] Pacientes com doença generalizada leve, classe II, com anticorpos antirreceptor da acetilcolina (AChR) devem ser considerados para timectomia com, ou geralmente sem, tratamento com corticosteroides, uma vez que a timectomia demonstrou ser eficaz em um ensaio clínico randomizado e controlado.[77] Em pacientes com doença leve que não precisam de corticosteroides ou outros imunossuppressores, o tratamento com esses agentes antes da timectomia não é necessário. Nesse ensaio clínico, foi usada a timectomia transesternal; portanto, não há certeza de que abordagens mais recentes e menos invasivas seriam tão eficazes. Em estudos não randomizados, robótica e técnicas cervicais e endoscópicas combinadas forneceram eficácia comparável.[78] [79]

Se os pacientes tiverem o que parece ser timoma em exames de imagem, a timectomia é indicada independentemente da MG.

### Doença moderada (classe III)

Alguns pacientes com doença moderada podem ser tratados com piridostigmina isolada, alguns com imunossuppressores isolados e alguns com uma combinação. Várias opções estão disponíveis e incluem corticosteroides em baixas doses,[80] azatioprina,[81] [82] [83] 1[C]Evidence micofenolato,[84] [85] [86] ciclosporina e tacrolimo, ou uma combinação de corticosteroides e um desses agentes.[75] [80] [87] [88]

Pacientes com MG generalizada com sintomas moderados geralmente necessitam de corticoterapia de manutenção crônica.[2] [80] É prudente começar a terapia com uma dose baixa e ajustar gradualmente até alcançar a dose máxima, pois doses altas podem induzir o agravamento dos sintomas de MG, incluindo a precipitação de uma crise miastênica. O objetivo é, por fim, estabelecer uma dose minimamente eficaz.

Outros tipos de agentes imunossuppressores são usados em pacientes com resposta incompleta a corticosteroides ou em pacientes que se beneficiariam de agentes poupadores de esteroides.[87] A maioria dos pacientes necessita de anos de tratamento com imunossuppressores. Além disso, pode ser realizada timectomia/plasmaférese em pacientes com doença moderada ou grave, com ou sem timoma.[89] [90] Pacientes com doença de classe III, quando estáveis tomando corticosteroides, devem ser considerados para timectomia com base nas evidências de um ensaio clínico bem-sucedido de timectomia que incluiu pacientes com classe II a IV.[77]

A plasmaférese e a imunoglobulina intravenosa (IGIV) também podem ser úteis em alguns pacientes quando combinadas com corticosteroides ou outros imunossuppressores, com ambas podendo ser realizadas em regime ambulatorial de forma intermitente.

Tanto a European Medicines Agency (EMA) quanto a Food and Drug Administration (FDA) dos EUA aprovaram o eculizumabe para o tratamento de MG em pacientes positivos para anticorpos anti-AChR, apesar do fracasso em atingir o desfecho principal (embora houvesse uma tendência). Os pacientes com doença de classe III devem ser considerados para o tratamento com eculizumabe se forem resistentes à terapia ou não puderem tolerar doses de corticosteroides ou outros agentes necessários para manter uma função satisfatória.[91]

## Doença grave (classe IV e V)

Esse grupo inclui pacientes com crise miastênica, aqueles que não conseguem deglutir e os que apresentam respiração comprometida. Em geral, 15% a 20% dos pacientes sofrerão uma crise miastênica (exacerbação necessitando de ventilação mecânica), que geralmente ocorre nos 2 primeiros anos após o diagnóstico de miastenia gravis (MG).[20] A crise de MG pode ser provocada por infecções, aspiração, medicamentos incluindo corticosteroides em altas doses, cirurgia, medicamentos contraindicados ou relativamente contraindicados na MG, não adesão à medicação, administração de inibidores de checkpoint como terapia de câncer[55] ou trauma. São tomadas medidas seriadas de capacidade vital forçada (CVF) e força inspiratória negativa (NIF). A indicação para ventilação mecânica inclui CVF 15 mL/kg ou menos (normal  $\geq 60$  mL/kg) e NIF 20 cm H<sub>2</sub>O ou menos (normal  $\geq 70$  cm H<sub>2</sub>O). Os médicos não devem esperar por gasometria arterial anormal, pois ela ocorre em um estágio tardio na evolução, depois da descompensação clínica.

A terapia inicial consiste em posições ventilatórias otimizadas para proporcionar repouso aos músculos respiratórios, remoção do(s) fator(es) desencadeador(es) da crise e terapia aguda para a recuperação da transmissão através da junção neuromuscular por imunoglobulina ou plasmaférese.[92] [93]

A plasmaférese apresenta uma resposta mais rápida, geralmente com início após 2 a 3 sessões;[69] porém, os efeitos são temporários, perdurando por semanas.[93] [94] É dispendiosa e requer hospitalização, o que não é um problema para crise ou crise iminente, uma vez que elas também requerem hospitalização.

A imunoglobulina intravenosa (IGIV) é fácil de administrar, mas também é cara.[92] [93] [95] [96] Quando os pacientes respondem, o início é rápido – dentro de 4 a 5 dias – com resposta máxima aparente em algumas semanas; no entanto, seus efeitos também são temporários. A IGIV não parece ser eficaz em pacientes com anticorpos anti-MuSK.[44]

Corticosteroides em altas doses podem ser iniciados concomitantemente com IGIV ou plasmaférese, pois atingem sua eficácia máxima no momento em que os efeitos da IGIV e da plasmaférese estão diminuindo.[97] [98] O uso de eculizumabe (que requer imunização com a vacina contra *Neisseria meningitidis* e tratamento com antibioticoterapia profilática) ou rituximabe deve ser considerado em pacientes que não respondem à terapia de primeira linha, especialmente naqueles com doença de nível IV.

Os cuidados de suporte incluem profilaxia para trombose venosa profunda e profilaxia para úlcera, nutrição e hidratação adequadas e evitar infecções e medicamentos que possam agravar os sintomas de miastenia.



Após a recuperação, é instituído um tratamento em longo prazo com piridostigmina, prednisolona e/ou outros imunossuppressores, caso ainda não tenham sido iniciados.[20] [75] [80] [87] 2[C]Evidence A maioria dos pacientes necessita de anos de tratamento com imunossuppressores. O objetivo é estabelecer uma dose eficaz mínima. Alguns pacientes podem precisar permanecer na terapia com corticosteroides em baixas doses cronicamente depois do ciclo inicial do tratamento. Tacrolimo geralmente é mais bem tolerado que ciclosporina.[99] A timectomia deve ser considerada para pacientes com doença de classe IV e anticorpos anti-AChR assim que estiverem estabilizados.[77]

Uma terapia intermitente crônica com IGIV, a cada 4 a 6 semanas, pode ser indicada em pacientes com agravamento dos sintomas de MG generalizada durante o início da terapia imunossupressora ou naqueles que não tolerem terapia imunossupressora.[92] [100] A utilidade da IGIV crônica tem sido questionada.[92] [101] [102]

A ciclofosfamida só é usada, raramente, em MG generalizada grave como agente poupador de esteroide.[87] Um estudo mostrou que a pulsoterapia foi bem tolerada em um pequeno grupo de pacientes, sem efeitos colaterais graves.[103] A melhora foi notável em 6 meses e estatisticamente significativa em 12 meses. O uso de doses muito altas para "reiniciar o sistema imunológico" também foi considerado eficaz em casos muito graves, embora essa abordagem não seja muito utilizada.[104] Além disso, pode ser realizada timectomia/plasmaférese em pacientes com doença moderada ou grave, com ou sem timoma.[89]

## MG tirosina quinase músculo-específica (MuSK)

Nesses pacientes, a resposta clínica à terapia com inibidor de colinesterase geralmente é menos favorável, com frequentes efeitos colaterais muscarínicos e nicotínicos e, às vezes, agravamento dos sintomas. Apesar dessa resposta desfavorável, a maioria dos pacientes recebe piridostigmina em razão de seu baixo perfil de efeitos colaterais e baixo custo. A terapia com prednisona acarreta melhora clínica em algumas semanas (observação: prednisolona é mais comumente usada fora dos EUA). Agentes poupadores de corticosteroides, como azatioprina, micofenolato, ciclosporina, tacrolimo e, em casos refratários, ciclofosfamida e rituximabe, foram usados com sucesso.[3] [105] [106] Os pacientes necessitam de tratamento em longo prazo com múltiplos agentes. Não existem evidências que suportem a escolha de um agente em relação a outro, e a terapia precisa ser ajustada para cada paciente. Assim como na MG MuSK negativa, a plasmaférese e a imunoglobulina são usadas durante crises e exacerbações agudas.

Em pacientes com MG com anticorpos anti-MuSK, o rituximabe deve ser considerado, mesmo no início da doença, como terapia de segunda linha. Há cada vez mais evidências da eficácia nessa forma de MG, com alguns pacientes apresentando respostas altamente duradouras a tal tratamento.[107]

## Timectomia

Há evidências conclusivas de um ensaio clínico randomizado e controlado sobre o benefício da timectomia em pacientes com MG sem timoma. A timectomia pode ser realizada em pacientes com doença leve, moderada ou grave, com timoma (qualquer idade) ou sem timoma, com anticorpos anti-AChR (18 a <65 anos de idade).[77] [89] Ainda não está completamente claro em quais estágios da miastenia gravis, em quais pacientes e em qual sequência em relação a outras terapias a timectomia deve ser realizada em pacientes sem timoma.

O início do benefício é tardio, raramente observado dentro de 6 meses, e exige acompanhamento de até 2 a 5 anos quanto à eficácia demonstrada. As técnicas disponíveis englobam toracotomia robótica

assistida e toracotomia usando uma abordagem transcervical ou esternotomia mediana.[78] [79]  
 Geralmente é aceito que, quanto mais completa for a remoção do timo, maior será a taxa de remissão dos sintomas de MG. Os riscos cirúrgicos incluem lesão aos nervos frênico ou laríngeo recorrente, derrame pleural, embolia pulmonar, infecção da ferida operatória ou cicatrização tardia, além de posterior instabilidade esternal. Timectomia deve ser executada em uma instituição em que os profissionais de saúde sejam experientes em cuidados anestésicos e em manejo perioperatório de pacientes com MG.

Pode ser usada plasmaférese para manejo em curto prazo de pacientes submetidos à timectomia para evitar o uso de corticosteroides perioperatórios ou outros medicamentos imunossupressores. Ocorre uma rápida resposta, com início geralmente após 2 a 3 sessões. Entretanto, os efeitos são temporários e perduram por apenas algumas semanas. Nem todos os pacientes precisam ser tratados com plasmaférese, IGIV ou corticosteroides para serem submetidos à timectomia.

O papel da timectomia para pacientes com MG MuSK permanece incerto na falta de uma patologia tímica consistente. O mesmo é válido para pacientes apenas com anticorpos contra proteína relacionada a receptor de lipoproteína de baixa densidade (LRP4) ou contra agrina.

## Gestação

A IGIV foi testada em uma pequena série de gestantes com MG como monoterapia com resultados promissores; porém, estudos com populações maiores são necessários antes que qualquer recomendação possa ser feita.[108]

## Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo ( resumo )	
doença grave (classes IV e V, crise miastênica)	
1a	intubação e ventilação mecânica
mais	plasmaférese ou imunoglobulina intravenosa
mais	cuidados de suporte
adjunto	corticosteroides
2a	eculizumabe ou rituximabe
mais	cuidados de suporte
Em curso ( resumo )	
doença leve (classes I e II)	
1a	piridostigmina

Em curso		( resumo )
	adjunto	corticosteroide ou outro imunossupressor
	adjunto	timectomia
doença moderada (classe III)		
	1a	piridostigmina e/ou imunossupressor
	adjunto	timectomia
	adjunto	plasmaférese ou imunoglobulina intravenosa
	2a	eculizumabe ou rituximabe
	adjunto	timectomia
	adjunto	plasmaférese ou imunoglobulina intravenosa
doença grave (pós-crise miastênica): sem intolerância ou contra-indicação a imunossupressores		
	1a	piridostigmina associada a imunossupressor
	adjunto	imunoglobulina intravenosa intermitente
	adjunto	timectomia
	adjunto	plasmaférese
doença grave (pós-crise miastênica): intolerância ou contra-indicação a imunossupressores		
	1a	imunoglobulina intravenosa intermitente
	adjunto	timectomia
	adjunto	plasmaférese

## Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

### Agudo

doença grave (classes IV e V, crise miastênica)

#### 1a intubação e ventilação mecânica

» A indicação para ventilação mecânica inclui capacidade vital forçada (CVF) de 15 mL/kg ou menos (normal  $\geq 60$  mL/kg) e força inspiratória negativa (NIF) de 20 cm H<sub>2</sub>O ou menos (normal  $\geq 70$  cm H<sub>2</sub>O). Alguns pacientes podem necessitar de traqueostomia e de gastrostomia endoscópica percutânea (GEP).<sup>[20]</sup>

» A terapia inicial consiste em configurações ventilatórias otimizadas para proporcionar repouso aos músculos respiratórios e na remoção do(s) fator(es) desencadeador(es) da crise.

#### mais plasmaférese ou imunoglobulina intravenosa

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

##### Opções primárias

» **plasmaférese**: 1 a 1.5 vez o volume de plasma durante cada um dos 5 tratamentos diariamente ou em dias alternados por um período de 2 semanas

##### OU

» **imunoglobulina humana normal**: 400 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia por 5 dias; ou 1000 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia por 2 dias

» É necessária terapia aguda para a recuperação da transmissão através da junção neuromuscular com imunoglobulina ou plasmaférese.

» A plasmaférese apresenta uma resposta mais rápida, geralmente com início após 2 a 3 sessões;<sup>[69]</sup> porém, os efeitos são temporários, perdurando por semanas.<sup>[93] [94]</sup> É cara e requer hospitalização.

» A imunoglobulina intravenosa (IGIV) é fácil de administrar, mas também é cara.<sup>[92] [93] [95]</sup>

## Agudo

[96] Quando os pacientes respondem, o início é rápido, em até 4 a 5 dias, com resposta máxima observável em 1 a 2 semanas; no entanto, seus efeitos também são temporários.

» Em pacientes com MG tirosina quinase músculo-específica (MuSK) positiva, a plasmaférese e a imunoglobulina são usadas durante crises e exacerbações agudas, mas a imunoglobulina pode não ser tão eficaz quanto a plasmaférese nesta subpopulação.[44]

### mais cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Os cuidados de suporte incluem profilaxia para trombose venosa profunda; profilaxia para úlcera; nutrição e hidratação adequadas; e evitar infecções e medicamentos que possam agravar os sintomas de miastenia.

### adjunto corticosteroides

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» **prednisolona**: 1 a 1.5 mg/kg por via oral uma vez ao dia

» Corticosteroides em altas doses podem ser iniciados concomitantemente com IGIV ou plasmaférese, pois atingem sua eficácia máxima no momento em que os efeitos da IGIV e da plasmaférese estão diminuindo.[97] [98] Uma vez que o paciente começou a demonstrar uma melhora máxima, a dose pode ser lentamente diminuída. A redução prematura e/ou rápida dos corticosteroides geralmente resulta em exacerbação dos sintomas.

### 2a eculizumabe ou rituximabe

#### Opções primárias

» **eculizumabe**: 900 mg por via intravenosa a cada 7 dias pelas primeiras 4 semanas, seguidos por 1200 mg em dose única 7 dias após a quarta dose, depois 1200 mg a cada 14 dias subsequentemente

#### OU

» **rituximabe**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Em pacientes que não apresentam resposta, o uso de eculizumabe ou rituximabe deve ser

## Agudo

considerado, especialmente naqueles com doença de nível IV.[107] Para reduzir o risco de infecções meningocócicas em pacientes usando eculizumabe, é necessária a imunização com a vacina contra *Neisseria meningitidis* e o tratamento com antibioticoterapia profilática.

» Em pacientes com MG com anticorpos anti-MuSK, o rituximabe deve ser considerado, mesmo no início da doença, como terapia de segunda linha, pois há cada vez mais evidências da eficácia nessa forma de MG. Alguns pacientes apresentam respostas altamente duradouras.[107]

### mais cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Os cuidados de suporte incluem profilaxia para trombose venosa profunda; profilaxia para úlcera; nutrição e hidratação adequadas; e evitar infecções e medicamentos que possam agravar os sintomas de miastenia.

## Em curso

### doença leve (classes I e II)

#### 1a piridostigmina

##### Opções primárias

» **piridostigmina**: 30-60 mg por via oral (liberação regular) duas vezes ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 30-60 mg/dia até uma dose habitual de 60-120 mg a cada 3-4 horas enquanto estiver acordado, máximo de 540 mg/dia. Uma formulação de liberação sustentada está disponível em alguns países, incluindo os EUA; no entanto, ela raramente é usada para dosagem diurna devido à absorção variável, sendo preferível para dosagem noturna em alguns pacientes.

» Pacientes com sintomas leves e ocasionais não necessitam de tratamento.

» Pacientes com sintomas frequentes devem ser tratados com um inibidor de colinesterase.[74]

» Tomar piridostigmina 30 minutos antes das refeições, com uma pequena quantidade de comida, é útil para pacientes com disfunção oral, facial, bucal, faríngea e/ou lingual. A formulação de liberação sustentada de piridostigmina pode ser usada para dosagens noturnas em pacientes

## Em curso

que necessitam de tratamento durante a noite ou que apresentam dificuldade com a primeira dose matinal de piridostigmina. Deve ser usado raramente, ou nunca, como dosagem diurna em virtude da variabilidade de absorção.

» Em pacientes com MG (miastenia gravis) MuSK (tirosina quinase músculo específica) positiva, a resposta clínica à terapia com inibidor de colinesterase geralmente é menos favorável, com frequentes efeitos colaterais muscarínicos e nicotínicos e, às vezes, agravamento dos sintomas. Apesar dessa resposta desfavorável, alguns pacientes recebem piridostigmina em razão de seu baixo perfil de efeitos colaterais e baixo custo.

» Os efeitos colaterais muscarínicos geralmente podem ser diminuídos por meio da administração de piridostigmina em combinação com glicopirrônio. Como alternativa, a loperamida pode ser útil para diarreia persistente quando a dose de piridostigmina não pode ser reduzida.

#### adjunto **corticosteroide ou outro imunossupressor**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» **prednisolona**: 15-20 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 5 mg/dia a cada 3 dias até alcançar uma dose de 60 mg uma vez ao dia, continuar até a melhora clínica ou por 2-3 meses, o que ocorrer primeiro, em seguida reduzir a dose gradualmente; ou, alternativamente, 5 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar gradualmente até dose eficaz, em seguida reduzir a dose gradualmente

#### Opções secundárias

» **azatioprina**: 50 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 50 mg/dia uma vez por semana para uma dose de manutenção de 2-3 mg/kg/dia

#### OU

» **micofenolato de mofetila**: 500 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 500 mg/dia até uma dose de manutenção de 1000 mg duas vezes ao dia; doses maiores de manutenção (1500 mg



## Em curso

duas vezes ao dia) podem ser necessárias ocasionalmente

**OU**

» **tacrolimo**: 0.075 a 0.1 mg/kg/dia por via oral administrado em doses fracionadas a cada 12 horas

**OU**

» **ciclosporina**: 2.5 mg/kg por via oral duas vezes ao dia  
A biodisponibilidade pode ser diferente para cada marca

» São usados corticosteroides em pacientes com miastenia gravis (MG) ocular e em indivíduos com doença leve nos quais a monoterapia com piridostigmina falhou.[75] Geralmente, doses menores são eficazes na miastenia gravis ocular. Iniciar com uma dose alta pode levar ao agravamento dos sintomas de MG.

» Existem vários esquemas. O medicamento pode ser administrado diariamente, em dias alternados ou como uma dose alta em um dia seguida de uma dose menor no dia seguinte.

» Para aqueles que precisam de doses altas de corticosteroides, a imunossupressão deve ser considerada, principalmente se houver comorbidades que são problemáticas para corticosteroides em altas doses, como diabetes mellitus, hipertensão, glaucoma, obesidade ou doença gastrointestinal ativa (refluxo gastroesofágico, úlceras gástricas ou duodenais). Pacientes com MG apresentam aumento do risco de osteoporose independentemente do uso de corticosteroides.[76]

» Testes para mutações no gene da tiopurina metiltransferase (TPMT) foram sugeridos antes de se iniciar o tratamento com azatioprina; embora sejam raras mutações que causem diminuições graves ou ausência da enzima.[109] [110] Sugeriu-se o monitoramento do hemograma quanto à segurança, bem como quanto ao aumento do volume corpuscular médio dos eritrócitos ou à indução de linfopenia leve para estabelecer uma resposta terapêutica.

### adjunto **timectomia**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

## Em curso

» Pacientes com doença generalizada leve, classe II, com anticorpos antirreceptor da acetilcolina (AChR) devem ser considerados para timectomia com, ou geralmente sem, tratamento com corticosteroides, uma vez que a timectomia demonstrou ser eficaz em um ensaio clínico randomizado e controlado.[77]

» Nesse ensaio clínico, foi usada a timectomia transesternal; portanto, não há certeza de que abordagens mais recentes e menos invasivas seriam tão eficazes.

» Em estudos não randomizados, robótica e técnicas cervicais e endoscópicas combinadas forneceram eficácia comparável.[78] [79]

» Se os pacientes tiverem o que parece ser timoma em exames de imagem, a timectomia é indicada independentemente da MG.

## doença moderada (classe III)

## 1a piridostigmina e/ou imunossupressor

## Opções primárias

» **piridostigmina**: 30-60 mg por via oral (liberação regular) duas vezes ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 30-60 mg/dia até uma dose habitual de 60-120 mg a cada 3-4 horas enquanto estiver acordado, máximo de 540 mg/dia. Uma formulação de liberação sustentada está disponível em alguns países, incluindo os EUA; no entanto, ela raramente é usada para dosagem diurna devido à absorção variável, sendo preferível para dosagem noturna em alguns pacientes

**-e/ou-**

» **prednisolona**: 15-20 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 5 mg/dia a cada 3 dias até alcançar uma dose de 60 mg uma vez ao dia, continuar até a melhora clínica ou por 2-3 meses, o que ocorrer primeiro, em seguida reduzir a dose gradualmente

## Opções secundárias

» **piridostigmina**: 30-60 mg por via oral (liberação regular) duas vezes ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 30-60 mg/dia até uma dose habitual de 60-120 mg a cada 3-4 horas enquanto estiver acordado, máximo de 540 mg/dia. Uma formulação de liberação sustentada está disponível em alguns países, incluindo os EUA; no entanto, ela raramente é usada

## Em curso

para dosagem diurna devido à absorção variável, sendo preferível para dosagem noturna em alguns pacientes

**--E/OU--**

» **azatioprina**: 50 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 50 mg/dia uma vez por semana para uma dose de manutenção de 2-3 mg/kg/dia

**-ou-**

» **micofenolato de mofetila**: 500 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 500 mg/dia até uma dose de manutenção de 1000 mg duas vezes ao dia; doses maiores de manutenção (1500 mg duas vezes ao dia) podem ser necessárias ocasionalmente

**-ou-**

» **tacrolimo**: 0.075 a 0.1 mg/kg/dia por via oral administrado em doses fracionadas a cada 12 horas

**-ou-**

» **ciclosporina**: 2.5 mg/kg por via oral duas vezes ao dia

A biodisponibilidade pode variar em função da marca comercial prescrita

» Alguns pacientes com doença moderada podem ser tratados com piridostigmina isolada, alguns com imunossuppressores isolados e alguns com uma combinação.

» Várias opções imunossupressoras estão disponíveis e incluem corticosteroides em baixas doses,[80] azatioprina,[81] 1[C]Evidence micofenolato,[84] [85] [86] ciclosporina e tacrolimo.[75] [80] [87] [88]

» Pacientes com MG generalizada com sintomas moderados geralmente necessitam de corticoterapia de manutenção crônica.[2] [80] É prudente começar a terapia com dose baixa e gradualmente ajustar até uma dose máxima, pois doses altas podem induzir o agravamento dos sintomas de MG, incluindo a precipitação de uma crise miastênica.

» Outros tipos de agentes imunossuppressores são usados em pacientes com resposta incompleta a corticosteroides ou em pacientes que se beneficiariam de agentes poupadores de esteroides.[87]

» A imunoterapia é ajustada para cada paciente, incluindo o tempo de início da resposta, o perfil de efeitos adversos, a disponibilidade e o custo.[75] [80] [92]

## Em curso

2[C]Evidence Tacrolimo geralmente é mais bem tolerado que ciclosporina.[99]

» Tomar piridostigmina 30 minutos antes das refeições, com uma pequena quantidade de comida, é útil para pacientes com disfunção oral, facial, bucal e/ou faríngea. A formulação de liberação sustentada de piridostigmina pode ser usada para dosagens noturnas em pacientes que necessitam de tratamento durante a noite ou que apresentam dificuldade com a primeira dose matinal de piridostigmina. Deve ser usado raramente, ou nunca, como dosagem diurna em virtude da variabilidade de absorção.

» Em pacientes com MG MuSK positiva, a resposta clínica à terapia com inibidor de colinesterase geralmente é menos favorável, com frequentes efeitos colaterais muscarínicos e nicotínicos e, às vezes, agravamento dos sintomas. Apesar dessa resposta desfavorável, alguns pacientes recebem piridostigmina em virtude de seu baixo perfil de efeitos colaterais e baixo custo.

» Os efeitos colaterais muscarínicos geralmente podem ser diminuídos por meio da administração em combinação com glicopirrônio. Como alternativa, a loperamida pode ser útil para diarreia persistente quando a dose de piridostigmina não pode ser reduzida.

» Agentes poupadores de corticosteroides, como azatioprina, micofenolato, ciclosporina, tacrolimo e, em casos refratários, ciclofosfamida e rituximabe, foram usados com sucesso.[3] Geralmente, os pacientes necessitam de tratamento em longo prazo com múltiplos agentes. Não existem evidências que suportem a escolha de um agente com relação a outro com base na eficácia, e a terapia precisa ser ajustada a cada paciente.

adjunto **timectomia**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Há evidências conclusivas de um ensaio clínico randomizado e controlado sobre o benefício da timectomia em pacientes com MG sem timoma.[77] A timectomia é realizada em pacientes com timoma (qualquer idade) ou sem timoma, com anticorpos anti-AChR (18 a <65 anos de idade).[77] [89]

» Nesse ensaio clínico randomizado,[77] foi usada a timectomia transesternal; portanto, não

## Em curso

há certeza de que abordagens mais recentes e menos invasivas seriam tão eficazes.

» As técnicas disponíveis englobam toracotomia robótica assistida e toracotomia usando uma abordagem transcervical ou esternotomia mediana.[78] [79] Geralmente é aceito que, quanto mais completa for a remoção do timo, maior será a taxa de remissão dos sintomas de MG.

» Em estudos não randomizados, robótica e técnicas cervicais e endoscópicas combinadas forneceram eficácia comparável.[78] [79]

» O início do benefício é tardio, raramente observado dentro de 6 meses, e exige acompanhamento de até 2 a 5 anos quanto à eficácia demonstrada.

» O papel da timectomia para pacientes com MG tirosina quinase músculo-específica (MuSK) positiva permanece incerto na ausência de uma patologia tímica consistente.

## adjunto

**plasmaférese ou imunoglobulina intravenosa**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

**Opções primárias**

» **plasmaférese**: 1 a 1.5 vez o volume de plasma durante cada um dos 5 tratamentos diariamente ou em dias alternados por um período de 2 semanas

**OU**

» **imunoglobulina humana normal**: 400 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia por 5 dias; ou 1000 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia por 2 dias

» A plasmaférese pode ser usada para manejo em curto prazo de pacientes submetidos à timectomia para evitar o uso de corticosteroides perioperatórios ou outros medicamentos imunossupressores.[93]

» A plasmaférese e a imunoglobulina intravenosa (IGIV) também podem ser úteis para manter a remissão nos pacientes em que, de outra forma, a MG não é bem controlada. Ambas podem ser realizadas em regime ambulatorial de forma intermitente.

## 2a

**eculizumabe ou rituximabe**

## Em curso

## Opções primárias

» **eculizumabe**: 900 mg por via intravenosa a cada 7 dias pelas primeiras 4 semanas, seguidos por 1200 mg em dose única 7 dias após a quarta dose, depois 1200 mg a cada 14 dias subsequentemente

## OU

» **rituximabe**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Os pacientes com doença de classe III devem ser considerados para o tratamento com eculizumabe se forem resistentes à terapia ou não puderem tolerar doses de corticosteroides ou outros agentes necessários para manter uma função satisfatória.[91] Para reduzir o risco de infecções meningocócicas em pacientes usando eculizumabe, é necessária a imunização com a vacina contra *Neisseria meningitidis* e o tratamento com antibioticoterapia profilática.

» Em pacientes com MG com anticorpos anti-MuSK, o rituximabe deve ser considerado, mesmo no início da doença, como tratamento de segunda linha, pois há cada vez mais evidências da eficácia nessa forma de MG. Alguns pacientes apresentam respostas dramáticas e duradouras.[107]

adjunto **timectomia**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Há evidências conclusivas de um ensaio clínico randomizado e controlado sobre o benefício da timectomia em pacientes com MG sem timoma.[77] A timectomia é realizada em pacientes com timoma (qualquer idade) ou sem timoma, com anticorpos anti-AChR (18 a <65 anos de idade).[77] [89]

» Nesse ensaio clínico randomizado,[77] foi usada a timectomia transesternal; portanto, não há certeza de que abordagens mais recentes e menos invasivas seriam tão eficazes.

» As técnicas disponíveis englobam toracotomia robótica assistida e toracotomia usando uma abordagem transcervical ou esternotomia mediana.[78] [79] Geralmente é aceito que, quanto mais completa for a remoção do timo, maior será a taxa de remissão dos sintomas de MG.

## Em curso

» Em estudos não randomizados, robótica e técnicas cervicais e endoscópicas combinadas forneceram eficácia comparável.[78] [79]

» O início do benefício é tardio, raramente observado dentro de 6 meses, e exige acompanhamento de até 2 a 5 anos quanto à eficácia demonstrada.

» O papel da timectomia para pacientes com MG tirosina quinase músculo-específica (MuSK) positiva permanece incerto na ausência de uma patologia tímica consistente.

### adjunto **plasmaférese ou imunoglobulina intravenosa**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» **plasmaférese**: 1 a 1.5 vez o volume de plasma durante cada um dos 5 tratamentos diariamente ou em dias alternados por um período de 2 semanas

#### OU

» **imunoglobulina humana normal**: 400 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia por 5 dias; ou 1000 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia por 2 dias

» A plasmaférese pode ser usada para manejo em curto prazo de pacientes submetidos à timectomia para evitar o uso de corticosteroides perioperatórios ou outros medicamentos imunossupressores.[93]

» A plasmaférese e a IGIV também podem ser úteis para manter a remissão nos pacientes em que, de outra forma, a MG não é bem controlada. Ambas podem ser realizadas em regime ambulatorial de forma intermitente.

**doença grave (pós-crise miastênica): sem intolerância ou contraindicação a imunossupressores**

### 1a **piridostigmina associada a imunossupressor**

#### Opções primárias

» **piridostigmina**: 30-60 mg por via oral (liberação regular) duas vezes ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 30-60 mg/dia até uma dose habitual de



## Em curso

60-120 mg a cada 3-4 horas enquanto estiver acordado, máximo de 540 mg/dia  
 Uma formulação de liberação sustentada está disponível em alguns países, incluindo os EUA; no entanto, ela raramente é usada para dosagem diurna devido à absorção variável, sendo preferível para dosagem noturna em alguns pacientes

-e-

» **prednisolona**: 15-20 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 5 mg/dia a cada 3 dias até alcançar uma dose de 60 mg uma vez ao dia, continuar até a melhora clínica ou por 2-3 meses, o que ocorrer primeiro, em seguida reduzir a dose gradualmente

## Opções secundárias

» **piridostigmina**: 30-60 mg por via oral (liberação regular) duas vezes ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 30-60 mg/dia até uma dose habitual de 60-120 mg a cada 3-4 horas enquanto estiver acordado, máximo de 540 mg/dia  
 Uma formulação de liberação sustentada está disponível em alguns países, incluindo os EUA; no entanto, ela raramente é usada para dosagem diurna devido à absorção variável, sendo preferível para dosagem noturna em alguns pacientes

--E--

» **azatioprina**: 50 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 50 mg/dia uma vez por semana para uma dose de manutenção de 2-3 mg/kg/dia

-ou-

» **micofenolato de mofetila**: 500 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 500 mg/dia até uma dose de manutenção de 1000 mg duas vezes ao dia; doses maiores de manutenção (1500 mg duas vezes ao dia) podem ser necessárias ocasionalmente

-ou-

» **tacrolimo**: 0.075 a 0.1 mg/kg/dia por via oral administrado em doses fracionadas a cada 12 horas

-ou-

» **ciclosporina**: 2.5 mg/kg por via oral duas vezes ao dia

A biodisponibilidade pode variar em função da marca comercial prescrita

## Opções terciárias

## Em curso

» **piridostigmina**: 30-60 mg por via oral (liberação regular) duas vezes ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 30-60 mg/dia até uma dose habitual de 60-120 mg a cada 3-4 horas enquanto estiver acordado, máximo de 540 mg/dia. Uma formulação de liberação sustentada está disponível em alguns países, incluindo os EUA; no entanto, ela raramente é usada para dosagem diurna devido à absorção variável, sendo preferível para dosagem noturna em alguns pacientes

--E--

» **prednisolona**: 15-20 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 5 mg/dia a cada 3 dias até alcançar uma dose de 60 mg uma vez ao dia, continuar até a melhora clínica ou por 2-3 meses, o que ocorrer primeiro, em seguida reduzir a dose gradualmente

--E--

» **azatioprina**: 50 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 50 mg/dia uma vez por semana para uma dose de manutenção de 2-3 mg/kg/dia

-ou-

» **micofenolato de mofetila**: 500 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 500 mg/dia até uma dose de manutenção de 1000 mg duas vezes ao dia; doses maiores de manutenção (1500 mg duas vezes ao dia) podem ser necessárias ocasionalmente

-ou-

» **tacrolimo**: 0.075 a 0.1 mg/kg/dia por via oral administrado em doses fracionadas a cada 12 horas

-ou-

» **ciclosporina**: 2.5 mg/kg por via oral duas vezes ao dia

A biodisponibilidade pode variar em função da marca comercial prescrita

» Após a recuperação, é instituído um tratamento em longo prazo com piridostigmina, prednisolona e/ou outros imunossuppressores.[20] [75] [80] [87] 2[C]Evidence

» A maioria dos pacientes necessita de anos de tratamento com imunossuppressores. O objetivo é estabelecer uma dose eficaz mínima. Alguns pacientes podem precisar permanecer na terapia com corticosteroides em baixas doses cronicamente depois do ciclo inicial do

## Em curso

tratamento. Tacrolimo geralmente é mais bem tolerado que ciclosporina.[99]

» Tomar piridostigmina 30 minutos antes das refeições, com uma pequena quantidade de comida, é útil para pacientes com disfunção oral, facial, bucal e/ou faríngea. A formulação de liberação sustentada de piridostigmina pode ser usada para dosagens noturnas em pacientes que necessitam de tratamento durante a noite ou que apresentam dificuldade com a primeira dose matinal de piridostigmina. Deve ser usado raramente, ou nunca, como dosagem diurna em virtude da variabilidade de absorção.

» Em pacientes com MG (miastenia gravis) MuSK (tirosina quinase músculo específica) positiva, a resposta clínica à terapia com inibidor de colinesterase geralmente é menos favorável, com frequentes efeitos colaterais muscarínicos e nicotínicos e, às vezes, agravamento dos sintomas. Apesar dessa resposta desfavorável, a maioria dos pacientes recebe piridostigmina em razão de seu baixo perfil de efeitos colaterais e baixo custo.

» Os efeitos colaterais muscarínicos geralmente podem ser diminuídos por meio da administração em combinação com glicopirrônio. Como alternativa, a loperamida pode ser útil para diarreia persistente quando a dose de piridostigmina não pode ser reduzida.

» Agentes poupadores de corticosteroides, como azatioprina, micofenolato, ciclosporina, tacrolimo e, em casos refratários, ciclofosfamida e rituximabe, foram usados com sucesso.[3] [105] [106] Os pacientes necessitam de tratamento em longo prazo com múltiplos agentes. Não existem evidências que suportem a escolha de um agente em relação a outro, e a terapia precisa ser ajustada para cada paciente.

#### adjunto **imunoglobulina intravenosa intermitente**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

##### Opções primárias

» **imunoglobulina humana normal**: 400 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia por 5 dias; ou 1000 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia por 2 dias

» Uma terapia intermitente com IGIV crônica, a cada 4 a 6 semanas, pode ser indicada em pacientes com agravamento de sintomas de

## Em curso

MG generalizada durante o início da terapia imunossupressora.[92] [100]

» A alta dose, esquema de 2 dias, pode ser usada em pacientes mais jovens com um risco muito baixo de complicações renais ou cardiovasculares; no entanto, o esquema de 5 dias deve ser usado para os pacientes restantes.

» A utilidade da IGIV foi questionada recentemente.[92] [101] [102]

» A IGIV não parece ser eficaz em pacientes com anticorpos anti-MuSK.[44]

## adjunto

## timectomia

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A timectomia deve ser considerada para pacientes com doença de classe IV e anticorpos anti-AChR assim que estiverem estabilizados.[77]

» A timectomia é realizada em pacientes com timoma (qualquer idade) ou sem timoma, com anticorpos anti-AChR (18 a <65 anos de idade).[77] [89]

» Há evidências conclusivas de um ensaio clínico randomizado e controlado sobre o benefício da timectomia em pacientes com MG sem timoma.[77] Nesse ensaio clínico, foi usada a timectomia transternal; portanto, não há certeza de que abordagens mais recentes e menos invasivas seriam tão eficazes.

» As técnicas disponíveis englobam toracotomia robótica assistida e toracotomia usando uma abordagem transcervical ou esternotomia mediana.[78] [79] Geralmente é aceito que, quanto mais completa for a remoção do timo, maior será a taxa de remissão dos sintomas de MG.

» Em estudos não randomizados, robótica e técnicas cervicais e endoscópicas combinadas forneceram eficácia comparável.[78] [79]

» O início do benefício é tardio, raramente observado dentro de 6 meses, e exige acompanhamento de até 2 a 5 anos quanto à eficácia demonstrada.

» O papel da timectomia para pacientes com MG tirosina quinase músculo-específica (MuSK) positiva permanece incerto na ausência de uma patologia tímica consistente.

## Em curso

adjunto **plasmaférese**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

**Opções primárias**

» **plasmaférese**: 1 a 1.5 vez o volume de plasma durante cada um dos 5 tratamentos diariamente ou em dias alternados por um período de 2 semanas

» A plasmaférese pode ser usada para manejo em curto prazo de pacientes submetidos à timectomia para evitar o uso de corticosteroides perioperatórios ou outros medicamentos imunossupressores.

## doença grave (pós-crise miastênica): intolerância ou contraindicação a imunossupressores

1a **imunoglobulina intravenosa intermitente****Opções primárias**

» **imunoglobulina humana normal**: 400 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia por 5 dias; ou 1000 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia por 2 dias

» Uma terapia intermitente com IGIV crônica, a cada 4 a 6 semanas, pode ser indicada em pacientes que não possam tolerar terapia imunossupressora.[92] [100]

» A alta dose, esquema de 2 dias, pode ser usada em pacientes mais jovens com um risco muito baixo de complicações renais ou cardiovasculares; no entanto, o esquema de 5 dias deve ser usado para os pacientes restantes.

» A utilidade da IGIV foi questionada recentemente.[92] [101] [102]

» A IGIV não parece ser eficaz em pacientes com anticorpos anti-MuSK.[44]

adjunto **timectomia**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A timectomia deve ser considerada para pacientes com doença de classe IV e anticorpos anti-AChR assim que estiverem estabilizados.[77]

» A timectomia é realizada em pacientes com timoma (qualquer idade) ou sem timoma,

## Em curso

com anticorpos anti-AChR (18 a <65 anos de idade).[77] [89] Há evidências conclusivas de um ensaio clínico randomizado e controlado sobre o benefício da timectomia em pacientes com MG sem timoma.[77]

» Nesse ensaio clínico, foi usada a timectomia transternal; portanto, não há certeza de que abordagens mais recentes e menos invasivas seriam tão eficazes.

» As técnicas disponíveis englobam toracotomia robótica assistida e toracotomia usando uma abordagem transcervical ou esternotomia mediana.[78] [79] Geralmente é aceito que, quanto mais completa for a remoção do timo, maior será a taxa de remissão dos sintomas de MG.

» Em estudos não randomizados, robótica e técnicas cervicais e endoscópicas combinadas forneceram eficácia comparável.[78] [79]

» O início do benefício é tardio, raramente observado dentro de 6 meses, e exige acompanhamento de até 2 a 5 anos quanto à eficácia demonstrada.

» O papel da timectomia para pacientes com MG tirosina quinase músculo-específica (MuSK) positiva permanece incerto na ausência de uma patologia tímica consistente.

### adjunto

### plasmaférese

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

### Opções primárias

» **plasmaférese:** 1 a 1.5 vez o volume de plasma durante cada um dos 5 tratamentos diariamente ou em dias alternados por um período de 2 semanas

» A plasmaférese pode ser usada para manejo em curto prazo de pacientes submetidos à timectomia para evitar o uso de corticosteroides perioperatórios ou outros medicamentos imunossupressores.

## Novidades

### amifampridina (3,4-diaminopiridina)

A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA concedeu a designação de medicamento órfão à amifampridina no tratamento de miastenia gravis (MG) em 2017.

### Metotrexato

Inibidor seletivo da di-hidrofolato redutase e da proliferação linfocítica, o metotrexato é usado como medicação imunossupressora para algumas doenças autoimunes. Um estudo clínico de fase III em curso atualmente foi estabelecido para determinar se o metotrexato oral é seguro e eficaz para pacientes com MG que tomam prednisona.[111] Os resultados de um estudo clínico randomizado e controlado do metotrexato foram publicados, e o endpoint primário não foi alcançado.[112] [113] [114]

### Belimumabe

Relatou-se que o fator de ativação das células B (BAFF), que promove a maturação e estimulação das células B, estava elevado no soro[115] [116] e no timo[117] de pacientes com miastenia gravis. O belimumabe, um anticorpo monoclonal que se liga ao BAFF e o inibe, foi aprovado como uma terapia para pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES). Um ensaio do belimumabe na miastenia gravis está sendo realizado atualmente.

### Etanercepte

O fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) é uma citocina pró-inflamatória envolvida no mecanismo da MG. O etanercepte, um receptor solúvel recombinante de TNF ligado a uma fração Fc, bloqueia o TNF-alfa. Um estudo piloto aberto mostrou melhora em sintomas de MG em 5 de 8 pacientes que concluíram o estudo. O medicamento foi suspenso em 2 pacientes em decorrência do agravamento dos sintomas de MG e em 1 paciente em razão de erupção cutânea.[118]

### Oligonucleotídeo antissenso EN101

Em pacientes com MG, existe uma síntese acentuada de uma isoforma de acetilcolinesterase submetida a splicing alternativo, que desativa a ACh antes que ela se ligue ao receptor (AChR). O EN101, um oligonucleotídeo antissenso, suprime a síntese da isoforma submetida a splicing alternativo e melhora a eficácia da ativação de AChR. O EN101 está sendo avaliado em ensaios clínicos com seres humanos.[119]

### Inibição do complemento

A inibição do complemento 6 por anticorpos de bloqueio ou por antagonismo competitivo do complemento por um receptor recombinante solúvel (CR1) mostrou benefícios em modelos animais de MG. Ensaios clínicos em seres humanos podem ser planejados no futuro.[119] Um ensaio acabou de ser iniciado para determinar se a inibição do complemento com eculizumabe, um anticorpo monoclonal que se liga ao componente C5 do complemento e previne a conversão para C5a e, portanto, inibe a ativação do complemento, é benéfico em pacientes positivos para AChR com miastenia gravis, após um pequeno estudo demonstrar inibição da doença em pacientes cujo tratamento fracassou ou que não toleraram pelo menos 2 agentes imunossupressores/imunomodulatórios.[120] Um estudo de fase III não conseguiu cumprir o desfecho primário, embora ele tenha alcançado vários desfechos secundários.

### Terapia com células-tronco

Transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas. Houve relatos isolados de pacientes com MG tratados com transplante de células-tronco.[121] Há um ensaio clínico em andamento, mas isso deve ser considerado terapia experimental neste momento.



## Imunossupressão com alvo específico

Indução de tolerância imune pela introdução de AChR ou parte da sequência por vias de indução de tolerância e vacina de células T ou depleção de células B e T específicas de AChR.[119]

## Recomendações

### Monitoramento

Os pacientes devem ser acompanhados em clínicas neurológicas. A frequência das consultas clínicas depende da gravidade da doença, da necessidade de monitoramento da terapia medicamentosa e da presença de outras comorbidades sistêmicas. Os pacientes devem ser indagados sobre qualquer fadiga e/ou fraqueza muscular que interfira em atividades da vida diária, deglutição e respiração, infecções e efeitos colaterais ou tolerância à terapia medicamentosa. As terapias imunossupressora e imunomodulatória devem ser monitoradas conforme indicado.

### Instruções ao paciente

Evitar medicamentos que possam exacerbar os sintomas de miastenia. A lista é extensa e inclui corticosteroides em altas doses, aminoglicosídeos, ciprofloxacino, clindamicina, eritromicina, propranolol, timolol, verapamil, fenitoína, lítio, succinilcolina e toxina botulínica. Acompanhamento na clínica a cada 3 a 12 meses, dependendo da atividade da doença. [\[Myasthenia Gravis Foundation of America\]](#) [\[National Institute of Neurological Disorders and Stroke \(NINDS\) myasthenia gravis information page\]](#) [\[Myaware \(Myasthenia Gravis Association\)\]](#)

Exercício é seguro para pacientes com miastenia gravis leve e pode fazer parte de suas intervenções gerais relacionadas à saúde.[\[125\]](#) [\[126\]](#)

## Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>reações adversas induzidas por piridostigmina</b>	<b>variável</b>	<b>alta</b>
Os efeitos colaterais muscarínicos geralmente podem ser diminuídos por meio da administração em combinação com glicopirrônio. Como alternativa, a loperamida pode ser útil para diarreia persistente quando a dose de piridostigmina não pode ser reduzida.		
<b>insuficiência respiratória</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
A crise miastênica (exacerbação necessitando de ventilação mecânica) em geral ocorre nos 2 primeiros anos após o diagnóstico de miastenia gravis (MG), mas pode recorrer em alguns pacientes. <a href="#">[20]</a> A crise de MG pode ser provocada por infecções, aspiração, medicamentos incluindo corticosteroides em altas doses, cirurgia, medicamentos contraindicados ou relativamente contraindicados na MG, não adesão à medicação, administração de inibidores de checkpoint como terapia de câncer <a href="#">[55]</a> ou trauma. São tomadas medidas seriadas de capacidade vital forçada (CVF). A indicação para ventilação mecânica inclui capacidade vital forçada (CVF) de 15 mL/kg ou menos (normal $\geq 60$ mL/kg) e força inspiratória negativa (NIF) de 20 cm H <sub>2</sub> O ou menos (normal $\geq 70$ cm H <sub>2</sub> O). Os médicos não devem esperar por gasometria arterial anormal, pois ela ocorre em um estágio tardio na evolução, depois da descompensação clínica. O julgamento clínico é importante independentemente dos valores específicos da capacidade vital forçada (CVF) e força inspiratória negativa. <a href="#">[69]</a>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>deglutição deficiente</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
Pode causar crise miastênica que necessite de ventilação mecânica. Em casos raros, pacientes podem necessitar de gastrostomia endoscópica percutânea para manter a nutrição.		
<b>aspiração aguda</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
Pacientes com deficiência na deglutição apresentam alto risco de aspiração. Infecções respiratórias, síndrome do desconforto respiratório e insuficiência respiratória subsequentes são causas importantes de morbidade e mortalidade.		
<b>pneumonia secundária</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
A deglutição deficiente pode causar aspiração e pneumonia secundária.		
<b>reações adversas induzidas por plasmaférese</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
<p>Podem ocorrer depois da terapia e incluem coagulopatia, trombocitopenia, distúrbios eletrolíticos, arritmias e hipotensão.</p> <p>Os efeitos colaterais graves relacionados ao acesso vascular incluem sangramento, pneumotórax, trombose venosa, infecção de cateter e sepse.</p> <p>Recomenda-se o monitoramento diário dos testes de coagulação, hemograma completo e eletrólitos.</p>		
<b>reações adversas induzidas por IGIV</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
<p>Pode ocorrer durante a terapia e incluir cefaleia, meningite asséptica, agravamento da enxaqueca, dorralgia, febre, calafrios, urticária e, raramente, reações anafilactoides. Ocasionalmente os pacientes podem desenvolver redução no número de leucócitos, eritrócitos e/ou plaquetas, insuficiência renal, acidente vascular cerebral (AVC) ou infarto do miocárdio. Estas 3 complicações parecem ser mais prováveis em pacientes mais velhos ou naqueles com doença cardiovascular, doença renal ou diabetes mellitus. Infusões mais lentas reduzem as chances de cefaleia, dorralgia, insuficiência renal, AVC ou infarto do miocárdio. A administração profilática de paracetamol ou um anti-inflamatório não esteroide (AINE) e difenidramina pode reduzir efeitos colaterais agudos, como febre, calafrios, cefaleia e dorralgia. O uso profilático de dexametasona intravenosa é, às vezes, útil, inclusive em pessoas com enxaqueca.</p>		

## Prognóstico

A melhora sintomática e a remissão clínica são aos objetivos da terapia. Entretanto, o início da melhora varia amplamente, de dias a meses. Tipicamente, homens mais velhos com queixas oculares respondem imediatamente à monoterapia com corticosteroides, ao passo que sintomas generalizados têm resposta mais lenta e exigem uma terapia mais agressiva. Frequentemente, é necessária terapia medicamentosa crônica de manutenção. Podem ocorrer exacerbações da doença em virtude de infecções, cirurgia,

exposição a medicamentos, câncer, gravidez ou outros estressores. A crise miastênica pode, às vezes, ser evitada com intervenção precoce agressiva durante uma exacerbação.[69]

A maioria dos pacientes, mas nem todos, apresentam boa qualidade de vida e expectativa de vida normal graças aos avanços no diagnóstico e no tratamento imunossupressor. Pacientes com idade avançada de início e comorbidades, incluindo outras doenças autoimunes associadas, apresentam um prognóstico mais desfavorável, embora este nem sempre seja o caso.[28] [122] [123]

Em um estudo de 35 gestações em 21 pacientes com miastenia gravis (MG), houve 30 nascidos vivos. No decurso dos sintomas de MG, 50% das mulheres pioraram no segundo trimestre; as outras 50% melhoraram ou permaneceram estáveis. Pacientes mais graves tendiam a piorar. Houve aumento da ruptura prematura de membranas (25.8%) e as complicações mais graves foram aborto (11.4%) e morte fetal (2.9%). Um parto cesáreo foi realizado em dois terços das gestações e a anestesia espinal foi utilizada em 73.3% dos partos. MG neonatal foi observada em 12.9% dos nascidos vivos e nenhum preditor foi encontrado.[124]

## Diretrizes de tratamento

### Europa

#### Clinical features, pathogenesis, and treatment of myasthenia gravis: a supplement to the Guidelines of the German Neurological Society

**Publicado por:** German Neurological Society

**Última publicação em:**  
2016

#### Myasthenia gravis: Association of British Neurologists' management guidelines

**Publicado por:** Association of British Neurologists

**Última publicação em:**  
2018

#### EFNS guidelines for the treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders

**Publicado por:** European Academy of Neurology (European Federation of Neurological Societies)

**Última publicação em:**  
2010

#### EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases

**Publicado por:** European Academy of Neurology (European Federation of Neurological Societies)

**Última publicação em:**  
2008

### América do Norte

#### International consensus guidance for management of myasthenia gravis

**Publicado por:** Myasthenia Gravis Foundation of America

**Última publicação em:**  
2016

#### Guidelines on the use of intravenous immune globulin for neurologic conditions

**Publicado por:** IVIG Hematology and Neurology Expert Panels; National Advisory Committee on Blood and Blood Products; Canadian Blood Services

**Última publicação em:**  
2007

#### Practice parameter: the medical treatment of ocular myasthenia (Reaffirmed 2014)

**Publicado por:** American Academy of Neurology

**Última publicação em:**  
2007

#### Practice parameter: thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (Reaffirmed 2014)

**Publicado por:** American Academy of Neurology

**Última publicação em:**  
2000

## Asia

### China guidelines for the diagnosis and treatment of myasthenia gravis

**Publicado por:** Neuroimmunology and Neuroinflammation Journal

**Última publicação em:**  
2016

## Recursos online

1. [Myasthenia Gravis Foundation of America](#) (*external link*)
2. [National Institute of Neurological Disorders and Stroke \(NINDS\) myasthenia gravis information page](#) (*external link*)
3. [Myaware \(Myasthenia Gravis Association\)](#) (*external link*)



## Nível de evidência

1. Melhora dos sintomas oculares: existem evidências de baixa qualidade quanto ao benefício de corticosteroides e azatioprina na redução do risco de evolução para miastenia gravis generalizada.[\[75\]](#)

**Nível de evidência C:** Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.

2. Melhora dos sintomas: existem evidências de baixa qualidade mostrando que não há uma diferença clara na eficácia de azatioprina (isoladamente ou em combinação com corticosteroides), micofenolato (como monoterapia ou em combinação com corticosteroides ou ciclosporina), tacrolimo (em combinação com corticosteroides e/ou plasmaférese), ciclosporina (como monoterapia ou com corticosteroides) ou ciclofosfamida (com corticosteroides) no tratamento da miastenia gravis (MG) generalizada.[\[87\]](#)

**Nível de evidência C:** Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.

## Artigos principais

- Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: executive summary. *Neurology*. 2016;87:419-425. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Jaretzki A 3rd, Barohn RJ, Ernstoff RM, 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*. 2000 Jul;70(1):327-34. [Resumo](#)
- Guptill JT, Sanders DB. Update on muscle-specific tyrosine kinase antibody positive myasthenia gravis. *Curr Opin Neurol*. 2010 Oct;23(5):530-5. [Resumo](#)
- Benatar M. A systemic review of diagnostic studies in myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord*. 2006 Jul;16(7):459-67. [Resumo](#)
- Jani-Acsadi A, Lisak RP. Myasthenic crisis: guidelines for prevention and treatment. *J Neurol Sci*. 2007 Oct 15;261(1-2):127-33. [Resumo](#)
- Chaudhuri A, Behan PO. Myasthenic crisis. *QJM*. 2009 Feb;102(2):97-107. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, et al. Randomized trial of thymectomy in myasthenia gravis. *N Engl J Med*. 2016 Aug 11;375(6):511-22. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Schneider-Gold C, Gajdos P, Toyka KV, et al. Corticosteroids for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(2):CD002828. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Hart IK, Sathasivam S, Sharshar T. Immunosuppressive agents for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD005224. [Texto completo](#) [Resumo](#)

## Referências

1. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: executive summary. *Neurology*. 2016;87:419-425. [Texto completo](#) [Resumo](#)
2. Jaretzki A 3rd, Barohn RJ, Ernstoff RM, 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*. 2000 Jul;70(1):327-34. [Resumo](#)
3. Guptill JT, Sanders DB. Update on muscle-specific tyrosine kinase antibody positive myasthenia gravis. *Curr Opin Neurol*. 2010 Oct;23(5):530-5. [Resumo](#)
4. Tzartos JS, Zisimopoulou P, Rentzos M, et al. LRP4 antibodies in serum and CSF from amyotrophic lateral sclerosis patients. *Ann Clin Transl Neurol*. 2014 Feb;1(2):80-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
5. Poulas K, Koutsouraki E, Kordas G, et al. Anti-MuSK- and anti-AChR-positive myasthenia gravis induced by d-penicillamine. *J Neuroimmunol*. 2012 Sep 15;250(1-2):94-8. [Resumo](#)

6. Rajakulendran S, Viegas S, Spillane J, et al. Clinically biphasic myasthenia gravis with both AChR and MuSK antibodies. *J Neurol*. 2012 Dec;259(12):2736-9. [Resumo](#)
7. Saulat B, Maertens P, Hamilton WJ, et al. Anti-musk antibody after thymectomy in a previously seropositive myasthenic child. *Neurology*. 2007 Aug 21;69(8):803-4. [Resumo](#)
8. Zhang B, Shen C, Bealmear B, et al. Autoantibodies to agrin in myasthenia gravis patients. *PLoS One*. 2014 Mar 14;9(3):e91816. [Texto completo](#) [Resumo](#)
9. Gasperi C, Melms A, Schoser B, et al. Anti-agrin autoantibodies in myasthenia gravis. *Neurology*. 2014 Jun 3;82(22):1976-83. [Resumo](#)
10. Zisimopoulou P, Evangelakou P, Tzartos J, et al. A comprehensive analysis of the epidemiology and clinical characteristics of anti-LRP4 in myasthenia gravis. *J Autoimmun*. 2014 Aug;52:139-45. [Resumo](#)
11. Yan M, Xing GL, Xiong WC, et al. Agrin and LRP4 antibodies as new biomarkers of myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci*. 2018 Feb;1413(1):126-35. [Resumo](#)
12. Zoltowska Katarzyna M, Belaya K, Leite M, et al. Collagen Q--a potential target for autoantibodies in myasthenia gravis. *J Neurol Sci*. 2015 Jan 15;348(1-2):241-4. [Resumo](#)
13. Vincent A, Huda S, Cao M, et al. Serological and experimental studies in different forms of myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci*. 2018 Feb;1413(1):143-53. [Resumo](#)
14. Berrih-Aknin S. Cortactin: a new target in autoimmune myositis and myasthenia gravis. *Autoimmun Rev*. 2014 Oct;13(10):1001-2. [Resumo](#)
15. Cortés-Vicente E, Gallardo E, Martínez MÁ, et al. Clinical characteristics of patients with double-seronegative myasthenia gravis and antibodies to cortactin. *JAMA Neurol*. 2016 Sep 1;73(9):1099-104. [Resumo](#)
16. Gallardo E, Martínez-Hernández E, Titulaer MJ, et al. Cortactin autoantibodies in myasthenia gravis. *Autoimmun Rev*. 2014 Oct;13(10):1003-7. [Resumo](#)
17. Labrador-Horrillo M, Martínez MA, Selva-O'Callaghan A, et al. Identification of a novel myositis-associated antibody directed against cortactin. *Autoimmun Rev*. 2014 Oct;13(10):1008-12. [Resumo](#)
18. Illa I, Cortés-Vicente E, Martínez MÁ, et al. Diagnostic utility of cortactin antibodies in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci*. 2018 Jan;1412(1):90-4. [Resumo](#)
19. Drachman DB. Myasthenia gravis. *N Engl J Med*. 1994 Jun 23;330(25):1797-810. [Resumo](#)
20. Bershad EM, Feen ES, Suarez JL. Myasthenia gravis crisis. *South Med J*. 2008 Jan;101(1):63-9. [Resumo](#)
21. Tsonis AI, Zisimopoulou P, Lazaridis K, et al. MuSK autoantibodies in myasthenia gravis detected by cell based assay--A multinational study. *J Neuroimmunol*. 2015 Jul 15;284:10-7. [Resumo](#)

22. Higuchi O, Hamuro J, Motomura M, et al. Autoantibodies to low-density lipoprotein receptor-related protein 4 in myasthenia gravis. *Ann Neurol*. 2011 Feb;69(2):418-22. [Resumo](#)
23. Pevzner A, Schoser B, Peters K, et al. Anti-LRP4 autoantibodies in AChR- and MuSK-antibody-negative myasthenia gravis. *J Neurol*. 2012 Mar;259(3):427-35. [Resumo](#)
24. Zhang B, Tzartos JS, Belimezi M, et al. Autoantibodies to lipoprotein-related protein 4 in patients with double-seronegative myasthenia gravis. *Arch Neurol*. 2012 Apr;69(4):445-51. [Resumo](#)
25. Cossins J, Belaya K, Zoltowska K, et al. The search for new antigenic targets in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci*. 2012 Dec;1275:123-8. [Resumo](#)
26. Tsigoulis G, Dervenoulas G, Tzartos SJ, et al. Double seropositive myasthenia gravis with acetylcholine receptor and lipoprotein receptor-related protein 4 antibodies. *Muscle Nerve*. 2014 Jun;49(6):930-1. [Resumo](#)
27. Phillips LH. The epidemiology of myasthenia gravis. *Semin Neurol*. 2004;24:17-20. [Resumo](#)
28. Andersen JB, Heldal AT, Engeland A, et al. Myasthenia gravis epidemiology in a national cohort; combining multiple disease registries. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2014;(198):26-31. [Texto completo](#) [Resumo](#)
29. Santos E, Coutinho E, Moreira I, et al. Epidemiology of myasthenia gravis in Northern Portugal: Frequency estimates and clinical epidemiological distribution of cases. *Muscle Nerve*. 2016;54:413-421. [Resumo](#)
30. Lee HS, Lee HS, Shin HY, et al. The epidemiology of myasthenia gravis in Korea. *Yonsei Med J*. 2016;57:419-425. [Texto completo](#) [Resumo](#)
31. Breiner A, Widdifield J, Katzberg HD, et al. Epidemiology of myasthenia gravis in Ontario, Canada. *Neuromuscul Disord*. 2016;26:41-46. [Texto completo](#) [Resumo](#)
32. Peragallo JH, Bitrian E, Kupersmith MJ, et al. Relationship between age, gender, and race in patients presenting with myasthenia gravis with only ocular manifestations. *J Neuroophthalmol*. 2016;36:29-32. [Resumo](#)
33. Engel AG, Sahashi K, Lambert EH, et al. The ultrastructural localization of the acetylcholine receptor, IgG and the third and ninth complement components at the motor end-plate and their implications for the pathogenesis of myasthenia gravis. In: Aguayo AJ, Karpatis G, eds. *Current topics in nerve and muscle research*. Amsterdam: Excerpta Medica; 1979:111-22.
34. Meriggioli MN, Sanders DB. Muscle autoantibodies in myasthenia gravis: beyond diagnosis? *Expert Rev Clin Immunol*. 2012 Jul;8(5):427-38. [Texto completo](#) [Resumo](#)
35. Toyka KV, Drachman DB, Griffin DE, et al. Myasthenia gravis. Study of humoral immune mechanisms by passive transfer to mice. *N Engl J Med*. 1977 Jan 20;296(3):125-31. [Resumo](#)
36. Patrick J, Lindstrom J. Autoimmune response to acetylcholine receptor. *Science*. 1973 May 25;180(4088):871-2. [Resumo](#)

37. Dau PC, Lindstrom JM, Cassel CK, et al. Plasmapheresis in myasthenia gravis and polymyositis. In: Dau PC, ed. Plasmapheresis and the immunobiology of myasthenia gravis. Boston, MA: Houghton Mifflin; 1979:229-47.
38. Hertel G, Mertens HG, Reuther P, et al. The treatment of myasthenia gravis with azathioprine. In: Dau PC, ed. Plasmapheresis and the immunobiology of myasthenia gravis. Boston, MA: Houghton Mifflin; 1979:315-28.
39. Giraud M, Vandiedonck C, Garchon HJ. Genetic factors in autoimmune myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1132:180-92. [Resumo](#)
40. Renton AE, Pliner HA, Provenzano C, et al. A genome-wide association study of myasthenia gravis. *JAMA Neurol.* 2015 Apr;72(4):396-404. [Resumo](#)
41. Lisak RP, Barcellos L. New insights into the genetics of autoimmune myasthenia gravis: an evolving story. *JAMA Neurol.* 2015 Apr;72(4):386-7. [Resumo](#)
42. Hohlfeld R, Wekerle H. The role of the thymus in myasthenia gravis. *Adv Neuroimmunol.* 1994;4(4):373-86. [Resumo](#)
43. Richards J, Howard JF Jr. Seronegative myasthenia gravis associated with malignant thymoma. *Neuromuscul Disord.* 2017 May;27(5):417-8. [Resumo](#)
44. Guptill JT, Soni M, Meriggioli MN, et al. Current treatment, emerging translational therapies, and new therapeutic targets for autoimmune myasthenia gravis. *Neurotherapeutics.* 2016 Jan;13(1):118-31. [Resumo](#)
45. Vander Heiden JA, Stathopoulos P, Zhou JQ, et al. Dysregulation of B cell repertoire formation in myasthenia gravis patients revealed through deep sequencing. *J Immunol.* 2017 Feb 15;198(4):1460-73. [Texto completo](#) [Resumo](#)
46. Konecny I, Stevens JA, De Rosa A, et al. IgG4 autoantibodies against muscle-specific kinase undergo Fab-arm exchange in myasthenia gravis patients. *J Autoimmun.* 2017 Feb;77:104-15. [Texto completo](#) [Resumo](#)
47. Yi JS, Guptill JT, Stathopoulos P, et al. B cells in the pathophysiology of myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2018 Feb;57(2):172-84. [Resumo](#)
48. Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol.* 2009 May;8(5):475-90. [Texto completo](#) [Resumo](#)
49. Simpson JA. Myasthenia gravis as an autoimmune disease: clinical aspects. *Ann N Y Acad Sci.* 1966 Jan 26;135(1):506-16. [Resumo](#)
50. Salvado M, Canela M, Ponseti JM, et al. Study of the prevalence of familial autoimmune myasthenia gravis in a Spanish cohort. *J Neurol Sci.* 2016 Jan 15;360:110-4. [Resumo](#)
51. Kong XC, Barzaghi P, Ruegg MA. Inhibition of synapse assembly in mammalian muscle in vivo by RNA interference. *EMBO Rep.* 2004 Feb;5(2):183-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)

52. Hoch W, McConville J, Helms S, et al. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med*. 2001 Mar;7(3):365-8. [Resumo](#)
53. Shen C, Lu Y, Zhang B, et al. Antibodies against low-density lipoprotein receptor-related protein 4 induce myasthenia gravis. *J Clin Invest*. 2013 Dec;123(12):5190-202. [Texto completo](#) [Resumo](#)
54. Yan M, Liu Z, Fei E, et al. Induction of anti-agrin antibodies causes myasthenia gravis in mice. *Neuroscience*. 2018 Mar 1;373:113-21. [Resumo](#)
55. Suzuki S, Ishikawa N, Konoeda F, et al. Nivolumab-related myasthenia gravis with myositis and myocarditis in Japan. *Neurology*. 2017 Sep 12;89(11):1127-34. [Resumo](#)
56. Burns TM, Conaway M, Sanders DB; MG Composite and MG-QOL15 Study Group. The MG Composite: A valid and reliable outcome measure for myasthenia gravis. *Neurology*. 2010 May 4;74(18):1434-40. [Resumo](#)
57. Burns TM, Grouse CK, Conaway MR, et al; MG Composite and MG-QOL15 Study Group. Construct and concurrent validation of the MG-QOL15 in the practice setting. *Muscle Nerve*. 2010 Feb;41(2):219-26. [Resumo](#)
58. Benatar M. A systemic review of diagnostic studies in myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord*. 2006 Jul;16(7):459-67. [Resumo](#)
59. Evoli A, Tonali PA, Padua L, et al. Clinical correlates with anti-MuSK antibodies in generalized seronegative myasthenia gravis. *Brain*. 2003 Oct;126(Pt 10):2304-11. [Texto completo](#) [Resumo](#)
60. Zouvelou V, Zisimopoulou P, Rentzos M, et al. Double seronegative myasthenia gravis with anti-LRP 4 antibodies. *Neuromuscul Disord*. 2013 Jul;23(7):568-70. [Resumo](#)
61. Rodriguez Cruz PM, Huda S, López-Ruiz P, et al. Use of cell-based assays in myasthenia gravis and other antibody-mediated diseases. *Exp Neurol*. 2015 Aug;270:66-71. [Resumo](#)
62. Skeie GO, Mygland A, Aarli JA, et al. Titin antibodies in patients with late onset myasthenia gravis: clinical correlations. *Autoimmunity*. 1995;20(2):99-104. [Resumo](#)
63. Choi Decroos E, Hobson-Webb LD, Juel VC, et al. Do acetylcholine receptor and striated muscle antibodies predict the presence of thymoma in patients with myasthenia gravis? *Muscle Nerve*. 2014 Jan;49(1):30-4. [Resumo](#)
64. Abraham A, Alabdali M, Alsulaiman A, et al. Repetitive nerve stimulation cutoff values for the diagnosis of myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2017 Feb;55(2):166-70. [Resumo](#)
65. Bou Ali H, Salort-Campana E, Grapperon AM, et al. New strategy for improving the diagnostic sensitivity of repetitive nerve stimulation in myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2017 Apr;55(4):532-38. [Resumo](#)

66. Priola AM, Priola SM, Giraudo MT, et al. Chemical-shift and diffusion-weighted magnetic resonance imaging of thymus in myasthenia gravis: usefulness of quantitative assessment. *Invest Radiol*. 2015 Apr;50(4):228-38. [Resumo](#)
67. Priola AM, Priola SM, Gned D, et al. Comparison of CT and chemical-shift MRI for differentiating thymoma from non-thymomatous conditions in myasthenia gravis: value of qualitative and quantitative assessment. *Clin Radiol*. 2016 Mar;71(3):e157-69. [Resumo](#)
68. Liu WW, Chen A. Diagnosing myasthenia gravis with an ice pack. *N Engl J Med*. 2016 Nov 10;375(19):e39. [Texto completo](#) [Resumo](#)
69. Jani-Acsadi A, Lisak RP. Myasthenic crisis: guidelines for prevention and treatment. *J Neurol Sci*. 2007 Oct 15;261(1-2):127-33. [Resumo](#)
70. Chaudhuri A, Behan PO. Myasthenic crisis. *QJM*. 2009 Feb;102(2):97-107. [Texto completo](#) [Resumo](#)
71. de Meel RH, Lipka AF, van Zwet EW, et al. Prognostic factors for exacerbations and emergency treatments in myasthenia gravis. *J Neuroimmunol*. 2015 May 15;282:123-5. [Resumo](#)
72. Shoffner JM, Shoubbridge EA. Oxidative phosphorylation diseases of muscle. In: Karpati G, Hilton-Jones D, Griggs RC, eds. *Disorders of voluntary muscle*. 7th ed. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2001:580-603.
73. Brais B, Bouchard JP, Xie YG, et al. Short GCG expansions in the PABP2 gene cause oculopharyngeal muscular dystrophy. *Nat Genet*. 1998 Feb;18(2):164-7. [Resumo](#)
74. Mehndiratta MM, Pandey S, Kuntzer T. Acetylcholinesterase inhibitor treatment for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(10):CD006986. [Texto completo](#) [Resumo](#)
75. Benatar M, Kaminski H. Medical and surgical treatment for ocular myasthenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(12):CD005081. [Texto completo](#) [Resumo](#)
76. Yeh JH, Chen HJ, Chen YK, et al. Increased risk of osteoporosis in patients with myasthenia gravis: a population-based cohort study. *Neurology*. 2014 Sep 16;83(12):1075-9. [Resumo](#)
77. Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, et al. Randomized trial of thymectomy in myasthenia gravis. *N Engl J Med*. 2016 Aug 11;375(6):511-22. [Texto completo](#) [Resumo](#)
78. Keijzers M, de Baets M, Hochstenbag M, et al. Robotic thymectomy in patients with myasthenia gravis: neurological and surgical outcomes. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015 Jul;48(1):40-5. [Resumo](#)
79. Goldstein SD, Culbertson NT, Garrett D, et al. Thymectomy for myasthenia gravis in children: a comparison of open and thoracoscopic approaches. *J Pediatr Surg*. 2015 Jan;50(1):92-7. [Resumo](#)
80. Schneider-Gold C, Gajdos P, Toyka KV, et al. Corticosteroids for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(2):CD002828. [Texto completo](#) [Resumo](#)

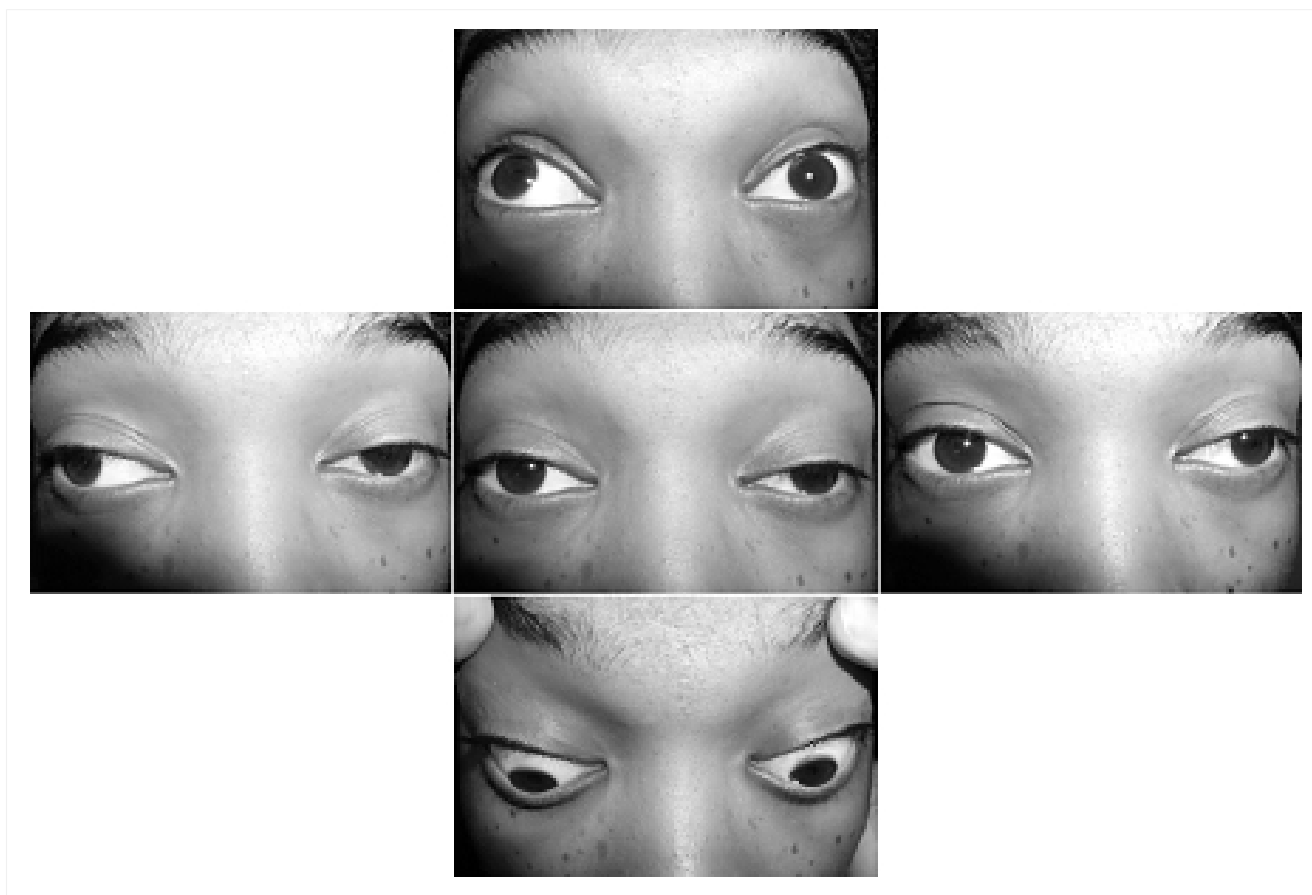


81. Palace J, Newsom-Davis J, Lecky B. A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Study Group. Neurology. 1998 Jun;50(6):1778-83. [Resumo](#)
82. Drachman DB. Present and future treatment of myasthenia gravis. N Engl J Med. 1987 Mar 19;316(12):743-5. [Resumo](#)
83. Witte AS, Cornblath DR, Schatz NJ, et al. Monitoring azathioprine therapy in myasthenia gravis. Neurology. 1986 Nov;36(11):1533-4. [Resumo](#)
84. Heatwole C, Ciafaloni E. Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: a clear and present controversy. Neuropsychiatr Dis Treat. 2008 Dec;4(6):1203-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
85. Hehir MK, Burns TM, Alpers J, et al. Mycophenolate mofetil in AChR-antibody-positive myasthenia gravis: outcomes in 102 patients. Muscle Nerve. 2010 May;41(5):593-8. [Resumo](#)
86. Sanders DB, Hart IK, Mantegazza R, et al. An international, phase III, randomized trial of mycophenolate mofetil in myasthenia gravis. Neurology. 2008 Aug 5;71(6):400-6. [Resumo](#)
87. Hart IK, Sathasivam S, Sharshar T. Immunosuppressive agents for myasthenia gravis. Cochrane Database Syst Rev. 2007;(4):CD005224. [Texto completo](#) [Resumo](#)
88. Yoshikawa H, Kiuchi T, Saida T, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled study of tacrolimus in myasthenia gravis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2011 Sep;82(9):970-7. [Resumo](#)
89. Gronseth GS, Barohn RJ. Practice parameter: thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2000 Jul 12;55(1):7-15. [Texto completo](#) [Resumo](#)
90. Barnett C, Katzberg HD, Keshavjee S, et al. Thymectomy for non-thymomatous myasthenia gravis: a propensity score matched study. Orphanet J Rare Dis. 2014 Dec 24;9:214. [Texto completo](#) [Resumo](#)
91. Howard JF Jr, Utsugisawa K, Benatar M, et al. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. Lancet Neurol. 2017 Dec;16(12):976-86. [Resumo](#)
92. Gajdos P, Chevret S, Toyka KV. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. Cochrane Database Syst Rev. 2012;(12):CD002277. [Texto completo](#) [Resumo](#)
93. Barth D, Nabavi Nouri M, Ng E, et al. Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis. Neurology. 2011 Jun 7;76(23):2017-23. [Resumo](#)
94. Köhler W, Bucka C, Klingel R. A randomized and controlled study comparing immunoadsorption and plasma exchange in myasthenic crisis. J Clin Apher. 2011 Dec;26(6):347-55. [Resumo](#)
95. Elovaara I, Apostolski S, van Doorn P, et al. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases: EFNS task force on the use of intravenous

- immunoglobulin in treatment of neurological diseases. Eur J Neurol. 2008 Sep;15(9):893-908. [Texto completo](#) [Resumo](#)
96. Feasby T, Banwell B, Benstead T, et al. Guidelines on the use of intravenous immune globulin for neurologic conditions. Transfus Med Rev. 2007 Apr;21(2 suppl 1):S57-107. [Resumo](#)
97. Wendell LC, Levine JM. Myasthenic crisis. Neurohospitalist. 2011 Jan;1(1):16-22. [Texto completo](#) [Resumo](#)
98. Sathasivam S. Current and emerging treatments for the management of myasthenia gravis. Ther Clin Risk Manag. 2011;7:313-23. [Texto completo](#) [Resumo](#)
99. Ponseti JM, Gamez J, Azem J, et al. Tacrolimus for myasthenia gravis: a clinical study of 212 patients. Ann N Y Acad Sci. 2008;1132:254-63. [Resumo](#)
100. Zinman L, Ng E, Bril V. IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis: a randomized controlled trial. Neurology. 2007 Mar 13;68(11):837-41. [Resumo](#)
101. Hellmann MA, Mosberg-Galili R, Lotan I, et al. Maintenance IVIg therapy in myasthenia gravis does not affect disease activity. J Neurol Sci. 2014 Mar 15;338(1-2):39-42. [Resumo](#)
102. Dalakas MC. IVIg in the chronic management of myasthenia gravis: is it enough for your money? J Neurol Sci. 2014 Mar 15;338(1-2):1-2. [Resumo](#)
103. De Feo LG, Schottlender J, Martelli NA, et al. Use of intravenous pulsed cyclophosphamide in severe, generalized myasthenia gravis. Muscle Nerve. 2002 Jul;26(1):31-6. [Resumo](#)
104. Drachman DB, Adams RN, Hu R, et al. Rebooting the immune system with high-dose cyclophosphamide for treatment of refractory myasthenia gravis. Ann N Y Acad Sci. 2008;1132:305-14. [Texto completo](#) [Resumo](#)
105. Nowak RJ, Dicapua DB, Zebardast N, et al. Response of patients with refractory myasthenia gravis to rituximab: a retrospective study. Ther Adv Neurol Disord. 2011 Sep;4(5):259-66. [Texto completo](#) [Resumo](#)
106. Sanders DB, Evoli A. Immunosuppressive therapies in myasthenia gravis. Autoimmunity. 2010 Aug;43(5-6):428-35. [Resumo](#)
107. Hahir MK, Hobson-Webb LD, Benatar M, et al. Rituximab as treatment for anti-MuSK myasthenia gravis: Multicenter blinded prospective review. Neurology. 2017 Sep 5;89(10):1069-77. [Resumo](#)
108. Gamez J, Salvado M, Casellas M, et al. Intravenous immunoglobulin as monotherapy for myasthenia gravis during pregnancy. J Neurol Sci. 2017 Dec 15;383:118-22. [Resumo](#)
109. Seidman EG. Clinical use and practical application of TPMT enzyme and 6-mercaptopurine metabolite monitoring in IBD. Rev Gastroenterol Disord. 2003;3(suppl 1):S30-8. [Resumo](#)
110. Sanderson J, Ansari A, Marinaki T, et al. Thiopurine methyltransferase: should it be measured before commencing thiopurine drug therapy? Ann Clin Biochem. 2004 Jul;41(Pt 4):294-302. [Resumo](#)

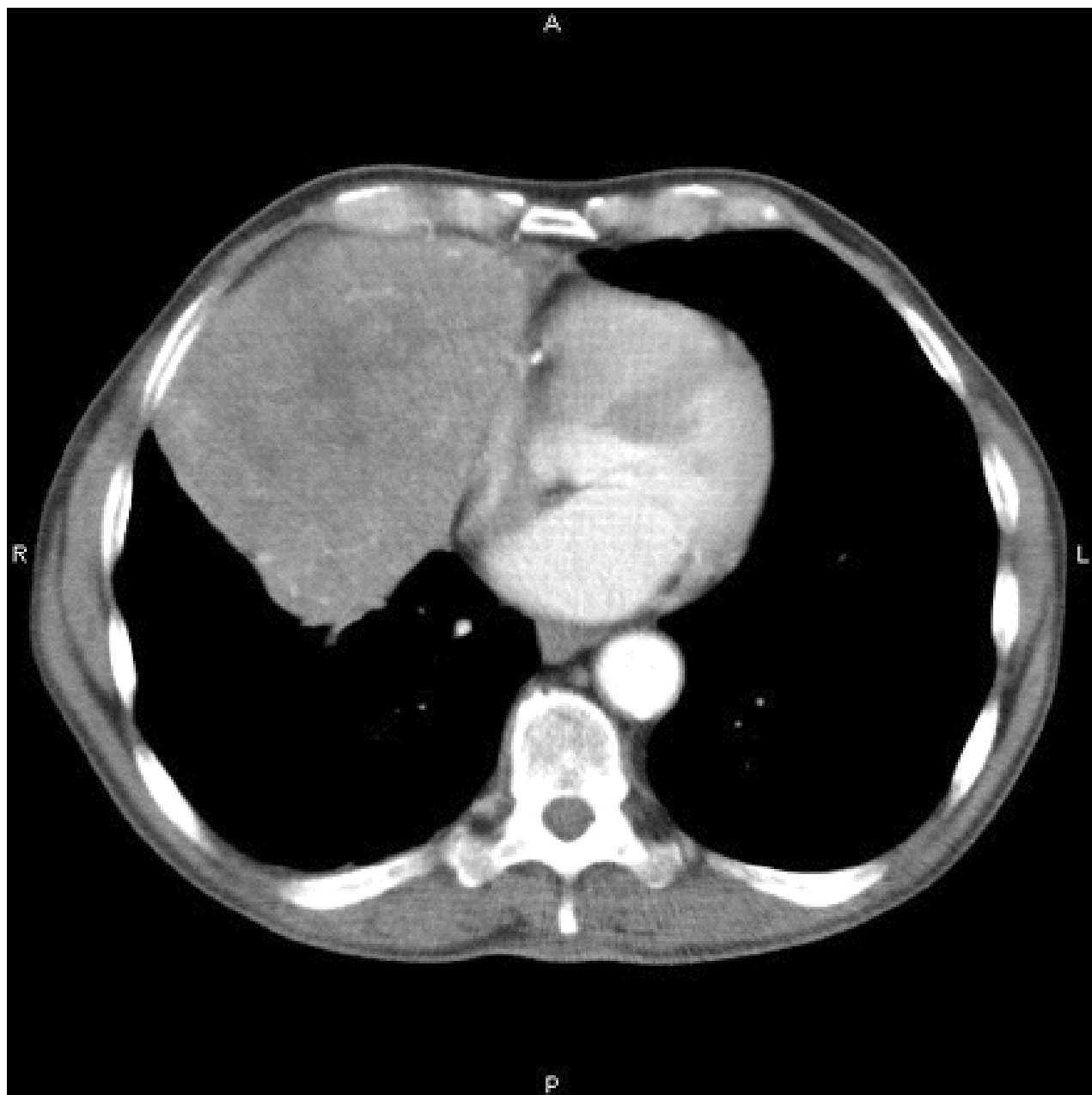
111. Pasnoor M, He J, Herbelin L, et al. Phase II trial of methotrexate in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci.* 2012 Dec;1275:23-8. [Resumo](#)
112. Neuromuscular disease: Methotrexate has no steroid-sparing effect in patients with generalized myasthenia gravis. *Nat Rev Neurol.* 2016 Aug;12(8):430. [Resumo](#)
113. Drachman DB. Comment: methotrexate for patients with generalized myasthenia gravis. *Neurology.* 2016 Jul 5;87(1):63. [Resumo](#)
114. Pasnoor M, He J, Herbelin L, et al. A randomized controlled trial of methotrexate for patients with generalized myasthenia gravis. *Neurology.* 2016 Jul 5;87(1):57-64. [Resumo](#)
115. Ragheb S, Lisak R, Lewis R, et al. A potential role for B-cell activating factor in the pathogenesis of autoimmune myasthenia gravis. *Arch Neurol.* 2008 Oct;65(10):1358-62. [Texto completo](#) [Resumo](#)
116. Kim JY, Yang Y, Moon JS, et al. Serum BAFF expression in patients with myasthenia gravis. *J Neuroimmunol.* 2008 Aug 13;199(1-2):151-4. [Resumo](#)
117. Thangarajh M, Masterman T, Helgeland L, et al. The thymus is a source of B-cell-survival factors-APRIL and BAFF-in myasthenia gravis. *J Neuroimmunol.* 2006 Sep;178(1-2):161-6. [Resumo](#)
118. Rowin J, Meriggioli MN, Tuzun E, et al. Etanercept treatment in corticosteroid-dependent myasthenia gravis. *Neurology.* 2004 Dec 28;63(12):2390-2. [Resumo](#)
119. Conti-Fine BM, Milani M, Kaminski HJ. Myasthenia gravis: past, present, and future. *J Clin Invest.* 2006 Nov;116(11):2843-54. [Resumo](#)
120. Howard JF Jr, Barohn RJ, Cutter GR, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of eculizumab in patients with refractory generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2013 Jul;48(1):76-84. [Resumo](#)
121. Bryant A, Atkins H, Pringle CE, et al. Myasthenia gravis treated with autologous hematopoietic stem cell transplantation. *JAMA Neurol.* 2016 Jun 1;73(6):652-8. [Resumo](#)
122. Gilhus NE, Nacu A, Andersen JB, et al. Myasthenia gravis and risks for comorbidity. *Eur J Neurol.* 2015 Jan;22(1):17-23. [Texto completo](#) [Resumo](#)
123. Hansen JS, Danielsen DH, Somnier FE, et al. Mortality in myasthenia gravis: a nationwide population-based follow-up study in Denmark. *Muscle Nerve.* 2016 Jan;53(1):73-7. [Resumo](#)
124. Ducci RD, Lorenzoni PJ, Kay CS, et al. Clinical follow-up of pregnancy in myasthenia gravis patients. *Neuromuscul Disord.* 2017 Apr;27(4):352-57. [Resumo](#)
125. Westerberg E, Molin C, Lindblad I, et al. Physical exercise in myasthenia gravis is safe and improves neuromuscular parameters and physical performance-based measures: a pilot study. *Muscle Nerve.* 2017 Aug;56(2):207-14. [Resumo](#)
126. Rahbek MA, Mikkelsen EE, Overgaard K, et al. Exercise in myasthenia gravis: a feasibility study of aerobic and resistance training. *Muscle Nerve.* 2017 Oct;56(4):700-9. [Resumo](#)

## Imagens



**Figura 1: Ptose da pálpebra superior esquerda em paciente com miastenia gravis**

Foroozan R, Sambursky R Ocular myasthenia gravis and inflammatory bowel disease: a case report and literature review *Br J Ophthalmol.* 2003;87:1186-7



*Figura 2: Tomografia computadorizada (TC) mostrando massa mediastinal anterior*

*Hamid UI, Jones JM. Massa mediastinal. BMJ Case Reports 2010; doi:10.1136/bcr.11.2009.2471*

## Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

**NOTA DE INTERPRETAÇÃO:** Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
	Numerais de 5 dígitos
	Numerais de 4 dígitos
	Numerais < 1

**Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais**

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Oct 23, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em [bestpractice.bmj.com](http://bestpractice.bmj.com). A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

[support@bmj.com](mailto:support@bmj.com)

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK



# BMJ Best Practice

## Colaboradores:

---

### // Autores:

#### **Robert P. Lisak, MD, FRCP (E), FAAN, FANA**

---

Parker Webber Chair in Neurology

Professor of Neurology, Professor of Immunology and Microbiology, Wayne State University School of Medicine, Detroit, MI

DIVULGAÇÕES: RPL is an unpaid member of the Medical Advisory Committee and the Research Committee of the Myasthenia Gravis Foundation of America. He has consulted for Gerson Lehman Group, in the form of two 1-hour conversations with clients of GLG on the state of current treatments in MG.

### // Reconhecimentos:

Dr Robert Lisak would like to gratefully acknowledge Dr Andrea Corse and Dr Ami Mankodi, previous contributors to this monograph. AC and AM declare that they have no competing interests.

### // Colegas revisores:

#### **Vern C. Juel, MD**

---

Associate Professor of Medicine (Neurology)

Duke University, Durham, NC

DIVULGAÇÕES: VCJ declares that he has no competing interests.