

# Relatório de **recomendação**

Julho/2020

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

## Miastenia Gravis



MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

# Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Miastenia Gravis

2020 Ministério da Saúde.

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

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

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

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

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CPCDT

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

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

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

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

*Elaboração*

COORDENAÇÃO DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS –

CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

## CONTEXTO

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

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

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

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

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

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

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

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

## APRESENTAÇÃO

A proposta de atualização do PCDT de Miastenia *Gravis* é uma demanda que cumpre o Decreto 7.508 de 28 de junho de 2011 e as orientações previstas no artigo 26º e o parágrafo único, sobre a responsabilidade do Ministério da Saúde de atualizar os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Este PCDT apresenta a atualização da versão publicada em 2015.

Assim a proposta de atualização do PCDT Miastenia Gravis com a revisão do conteúdo foi apresentada aos membros do Plenário da CONITEC em sua 88ª Reunião Ordinária, os quais recomendaram favoravelmente ao texto.

O Protocolo segue agora para consulta pública a fim de que se considere a visão da sociedade e para que se possa receber as suas contribuições, que poderão ser tanto de conteúdo científico quanto um relato de experiência. Gostaríamos de saber a sua opinião sobre a proposta como um todo, assim como se há recomendações ou algum aspecto importante que deixou de ser considerado.

## DELIBERAÇÃO INICIAL

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

## 1. INTRODUÇÃO

A *Miastenia Gravis* (MG) é uma doença autoimune da junção neuromuscular, cuja principal característica é fraqueza muscular flutuante, que melhora com o repouso e piora com o exercício ou ao longo do dia. A fraqueza pode ser limitada a grupos musculares específicos (músculos oculares, faciais, bulbares) ou ser generalizada. A crise miastênica (CM) é definida por insuficiência respiratória associada à fraqueza muscular grave<sup>1</sup>.

A incidência da MG varia de 5 a 30 casos por milhão de habitantes por ano<sup>2,3</sup>, e a prevalência de 100 a 200 casos por milhão de habitantes, havendo um discreto predomínio em mulheres<sup>4</sup>. A idade de início é bimodal, sendo os picos de ocorrência em torno de 20-34 anos para mulheres e 70-75 anos para homens<sup>5</sup>.

Na maioria dos pacientes (cerca de 85%), a MG é causada por anticorpos contra receptores de acetilcolina (anti-AChR). O segundo anticorpo mais frequente é o anticorpo anti-tirosinoquinase músculo específico (anti-MuSk) (7%)<sup>1</sup>. Pela resposta imunológica desencadeada, verificam-se alterações estruturais e funcionais da junção neuromuscular<sup>6</sup>.

Nos casos de MG autoimune, outras afecções de mesma natureza podem coexistir em pacientes com diagnóstico de MG, devendo ser rastreadas de forma racional<sup>7</sup>, incluindo doenças do timo. Setenta por cento dos pacientes têm hiperplasia de timo e aproximadamente 10% têm timoma – com potencial para comportamento maligno – sendo este mais comum em pacientes entre 50 e 70 anos de idade. Entre outras doenças possivelmente concomitantes, estão doença de Graves, artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren, aplasia de células vermelhas, colite ulcerativa e doença de Addison<sup>8</sup>.

As complicações clínicas mais relevantes da MG são tetraparesia e insuficiência respiratória e a mortalidade dos pacientes reduziu de forma significativa nos últimos anos (0,06 a 0,89 por milhão de pessoas/ano), graças aos avanços na área da medicina intensiva<sup>1,3,9</sup>.

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



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

Neste Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), será abordado o diagnóstico e tratamento da Miastenia Gravis, bem como da Crise Miastênica e de outros casos especiais relacionados a MG.

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

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

## 3. DIAGNÓSTICO

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

### 3.1. Diagnóstico Clínico

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

Apesar de que a MG possa reproduzir fraqueza em qualquer grupo muscular, existem certas apresentações que são características da doença. A grande maioria dos pacientes apresenta manifestações oculares como ptose e/ou diplopia e, destes casos, cerca de metade desenvolve doença generalizada em dois anos<sup>11</sup>. Em torno de 15% dos pacientes apresentam sintomas bulbares como disartria, disfagia ou fadiga ao mastigar. Uma menor porcentagem dos casos inaugura sua apresentação com sinais de fraqueza em áreas focais e isoladas como a região cervical e respiratória<sup>12</sup>.

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

**Quadro 1.** Classificação clínica da MG conforme MGFA<sup>13</sup>

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

### 3.2. Exames complementares

Os exames complementares de eletroneuromiografia ou dosagem sérica de anticorpos são confirmatórios e essenciais para o diagnóstico da doença.

- Eletroneuromiografia: estimulação nervosa repetitiva, realizado durante a eletroneuromiografia, é o teste de escolha para avaliação de pacientes com potencial disfunção da junção neuromuscular, variando a sensibilidade conforme o segmento anatômico. O estudo será positivo caso seja registrado um decremento do potencial de ação muscular composto maior que 10% na comparação entre o primeiro e o quarto ou quinto estímulo. Caso o estudo seja normal e, ainda permaneça a suspeita diagnóstica, pode ser necessária a realização da eletromiografia de fibra única.

- Dosagem sérica de anticorpos: o exame laboratorial mais comumente utilizado mede a quantidade de anti-AChR. Existem 3 subtipos de anticorpos: ligador, modulador e bloqueador<sup>14</sup>. Embora o ligador seja o mais importante, a presença de qualquer um dos três confirma o diagnóstico.

Os pacientes com ausência anti-AChR podem apresentar presença de anticorpos anti-MuSK.

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

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

### 3.3. Diagnóstico diferencial

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

A disfunção da junção neuromuscular pode ser induzida por fármacos específicos (penicilamina, agentes curarizantes, procainamida, quininas, aminoglicosídeos, entre outros) ou intoxicações (organofosforados, botulismo, entre outros)<sup>15</sup>.

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



#### **4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

Serão incluídos neste Protocolo os pacientes que apresentarem manifestações clínicas compatíveis com MG e pelo menos um exame complementar confirmando a doença.

#### **5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

Serão excluídos deste Protocolo os pacientes que apresentarem outras formas de miastenia que não forem a MG (conforme diagnóstico diferencial).

#### **6. CASOS ESPECIAIS**

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

##### **6.1. Gravidez**

A maior incidência de MG em mulheres ocorre no seu período de vida fértil<sup>16, 17</sup>. Sendo assim, o uso de método anticoncepcional deve ser abordado para as mulheres com MG (conforme rotina ginecológica), especialmente nos primeiros anos após o diagnóstico e naquelas pacientes em que a doença ainda não está sob controle<sup>16, 18</sup>. Embora em longo prazo a gestação não altere a evolução da doença, ela pode ser uma das causas de exacerbações (inclusive da CM) com comportamento altamente variável e imprevisível durante a gestação e no período de puerpério, bem como nas gestações subsequentes<sup>16,17,19</sup>. Contudo, embora as mulheres com MG possam planejar a gestação para o período em que a doença estiver sob controle e fazendo uso de medicamentos seguros para gestação, não é raro que a gravidez ocorra de forma inesperada<sup>17</sup>.

A avaliação da segurança do uso de medicamentos durante a gravidez e amamentação deve ser revisada antes da mudança de prescrição do tratamento para a mulher com MG. No período da gestação, a regra geral é evitar a exposição a medicamentos considerados com potencial de risco para o feto, porém deve sempre ser considerada a relação entre risco e benefício, pois o uso de alguns medicamentos podem ser aceitáveis principalmente nas mulheres em que a doença não está

controlada (quadro 2)<sup>16-18,20</sup>. Embora utilizada para tratamento da CM, a plasmaférese costuma ser evitada nas gestantes devido a possibilidade de hipotensão durante o tratamento<sup>16</sup>.

**Quadro 2.** Categorias de risco dos medicamentos durante a gestação<sup>16,17</sup>.

<b>Categoria de risco</b>	<b>Medicamentos</b>
Fator de risco B: estudos em animais não mostraram anormalidades, embora estudos em mulheres não tenham sido realizados.	Prednisona
Fator de risco C: estudos em animais mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos.	Ciclosporina, imunoglobulina e piridostigmina
Fator de risco D: há riscos para o feto durante a gravidez.	Azatioprina e ciclofosfamida

Embora a fase tardia do trabalho de parto pode ser prolongada, a via de parto deve respeitar as indicações obstétricas<sup>16-18</sup>. O uso de anestesia (local ou regional) para realização do parto costuma ser seguro independente da via de parto, mas medicamentos contraindicados para pacientes com MG devem ser evitados<sup>16-19,21</sup> (ver seção Cuidados pré, peri, e pós-operatórios). Com relação às complicações obstétricas, a frequência de rompimento prematuro de membranas (pré-termo) da bolsa amniótica pode estar aumentado nas gestantes com MG, principalmente naquelas em uso de corticosteroides, podendo ocasionar parto prematuro<sup>16,19</sup>. A MG foi relacionada com mortalidade materna, aborto e parto prematuro em alguns estudos<sup>16</sup>. O sulfato de magnésio deve ser evitado, mesmo na pré-eclâmpsia e eclâmpsia, em função do seu efeito bloqueador neuromuscular<sup>16</sup>.

Como existe a possibilidade do neonato apresentar a MG do subtipo 'neonatal transitória', o neonato deve ser mantido sob monitorização por pelo menos 48 horas e informar os pais sobre a possibilidade de ocorrer esse subtipo de MG no neonato<sup>16-18</sup> (conforme item 5.2). No puerpério, embora com risco 'teórico' da passagem desses anticorpos através do leite materno, não há recomendação de restrição da amamentação pela mãe<sup>16,18</sup>. O tratamento da MG no período de puerpério deve ser revisado para evitar o uso de medicamentos que possam passar para o neonato pelo leite materno<sup>22</sup>.

Nesse sentido, o uso de anticolinesterásico (piridostigmina), corticosteroides (prednisona) e imunoglobulina humana pela mãe foi considerado compatível com a amamentação (seguro para o neonato)<sup>16,18,22</sup>. No entanto, o uso de imunossupressores (azatioprina e ciclosporina) deve ter seu uso criterioso (podendo ser contraindicado) durante o período de amamentação<sup>16,22</sup>.

## 6.2. Miastenia gravis neonatal transitória

A MG neonatal transitória resulta da transferência passiva de anticorpos maternos através da placenta da mãe, podendo ocorrer em média até 10% dos neonatos filhos de mães com MG<sup>16-19</sup>. O seu início pode não ser imediato, ocorrendo após algumas horas ou dias do nascimento, podendo durar entre duas semanas e alguns meses, mas a recuperação espontânea costuma ocorrer dentro de 4 semanas<sup>16-18</sup>. Os neonatos podem apresentar choro fraco, dificuldade de sucção, fraqueza generalizada, tônus muscular diminuído, dificuldade respiratória, ptose palpebral e diminuição da expressão facial<sup>17</sup>. O diagnóstico é feito com base na avaliação clínica, não sendo necessária a realização da dosagem do anticorpo ou de eletroneuromiografia no neonato<sup>18</sup>.

O tratamento de suporte (internação em UTI, intubação, ventilação mecânica, sonda nasogástrica, entre outras medidas), assim como o uso de medicamentos sintomáticos (anticolinesterásicos) é recomendado até que os anticorpos maternos sejam eliminados e ocorra a recuperação espontânea da criança<sup>16-18</sup>. A possibilidade do uso de imunoglobulina humana ou exsanguíneo transfusão pode ser recomendada no neonato somente nos casos graves, mas a necessidade desse tipo de tratamento costuma ser uma situação rara<sup>18</sup>.

Em raros casos associados à produção de anticorpo contra o receptor 'fetal' de acetilcolina pela mãe, o feto pode apresentar diminuição dos movimentos fetais e polidrâmnio durante a gravidez, bem como artrogrípese<sup>16,17</sup>. A MG neonatal transitória não pode ser confundida com o subtipo 'miastenia congênita e do desenvolvimento', que é doença de caráter não autoimune e com apresentação clínica distinta, na qual a mãe não tem anticorpos circulantes.

## 6.3. Miastenia congênita e do desenvolvimento

As Miastenias Congênicas e do Desenvolvimento são doenças que causam alteração na margem de segurança da transmissão neuromuscular por diferentes mecanismos<sup>23,24</sup>. A mutação de genes

relacionados com as estruturas do receptor de acetilcolina são a causa da disfunção da junção neuromuscular<sup>23-30</sup>. Tradicionalmente, existem diferentes subtipos, os quais costumam ser classificadas pelo local onde ocorre o defeito primário da transmissão neuromuscular (pré-sináptica, sináptica e pós-sináptica), mas a associação dessa classificação com as alterações genéticas, encontradas até o momento, pode ser utilizada para facilitar a identificação dos pacientes<sup>24,26,28,29</sup>. Embora algumas das manifestações clínicas e eletrofisiológicas dos pacientes com miastenia congênita e do desenvolvimento possam ser semelhantes às de pacientes com MG causada por anticorpos, as manifestações clínicas dependem do subtipo que o paciente apresenta, sendo que alguns apresentam aspectos clínicos típicos desde o nascimento ou período neonatal, enquanto outros permanecem sem receber diagnóstico até a adolescência ou a vida adulta, principalmente quando os sintomas são leves<sup>25-30</sup>.

Na investigação das miastenias congênitas e do desenvolvimento, avaliações clínicas e eletrofisiológicas são fundamentais para comprovar a presença de alteração da margem de segurança da junção neuromuscular, classificar o local de alteração, auxiliar o estudo molecular e definir o tipo de tratamento<sup>26</sup>. O diagnóstico pode ser confirmado pelo conjunto: manifestação clínica, estudo eletrofisiológico (eletroneuromiografia/estimulação repetitiva/eletromiografia de fibra única) e estudo molecular (genética).

Como esses pacientes não apresentam benefício com tratamento com corticosteroides, imunossuppressores, plasmaférese, imunoglobulina ou timentomia, o tratamento inicial pode ser feito com anticolinesterásico (piridostigmina). No entanto, existem raros subtipos que não se beneficiam ou pioram com o uso da piridostigmina (síndrome do canal lento, deficiência de acetilcolinesterase da placa motora, deficiência da proteína DOK7, entre outros subtipos). O diagnóstico desses raros subtipos pode ser também sugerido pela falta de resposta (ou piora) ao uso dos anticolinesterásicos e alterações da eletroneuromiografia (como o 'potencial repetitivo'), sendo confirmado através de análise genética. Nesses casos, a piridostigmina está contraindicada<sup>23-30</sup>.

#### **6.4. Miastenia gravis soronegativa**

Conforme mencionado previamente, os anticorpos anti-AChR ocorrem na maioria dos pacientes com MG. No entanto, em aproximadamente 15% dos pacientes esses anticorpos não são encontrados e os pacientes podem ser, inicialmente, classificados como MG do subtipo 'Soronegativa'<sup>31</sup>. Nesses pacientes, a MG é causada por outros auto-anticorpos, como anti-MuSK, anti-LRP4, entre outros.

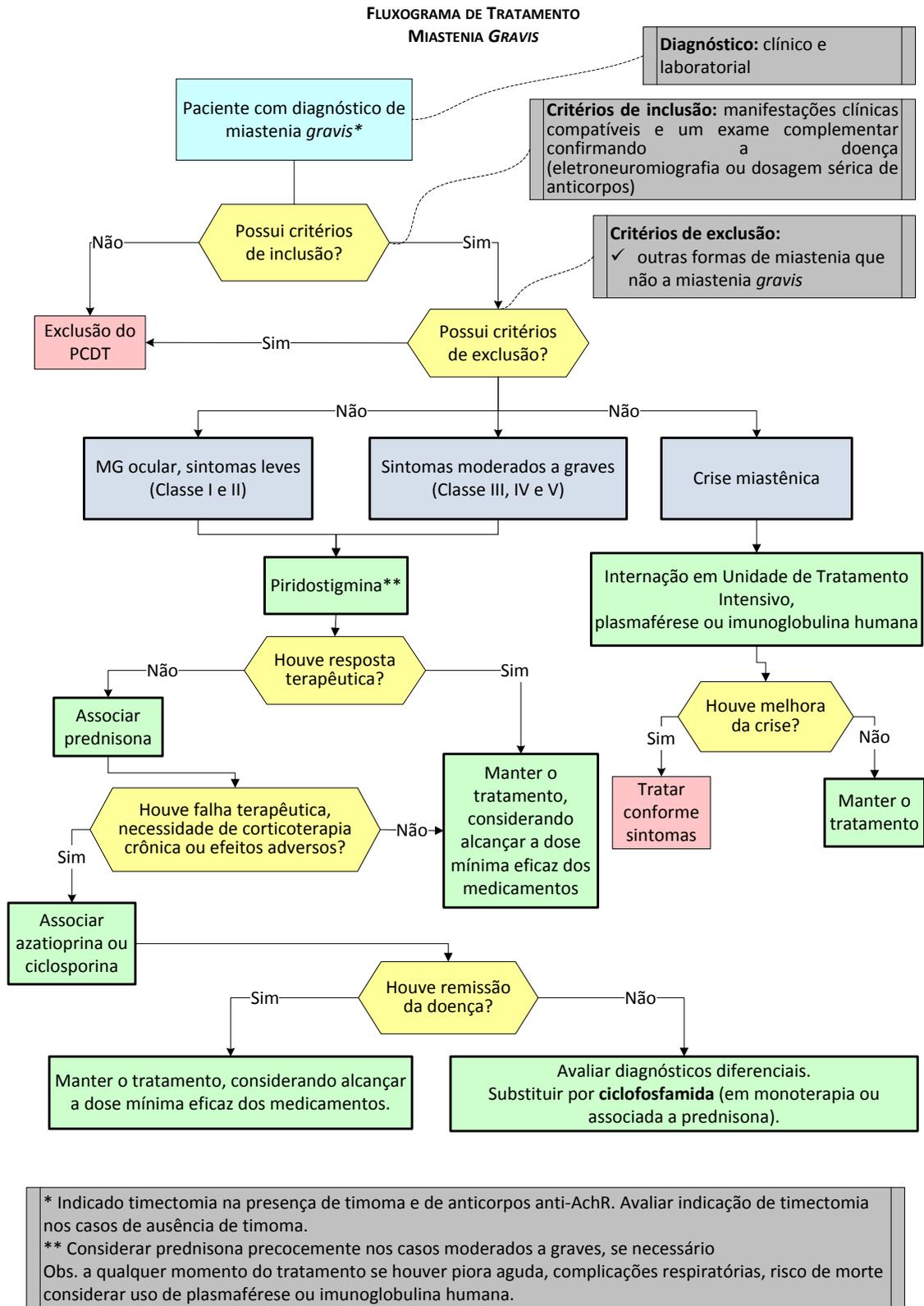
Nessa situação, o anticorpo anti-MuSK é o mais frequente, sendo encontrado em cerca de 50% dos pacientes com MG sem o anticorpo anti-AChR<sup>31,32</sup>. O anticorpo anti-MuSK tem características fisiopatológicas diferentes: pertence a classe IgG4, não se liga ao complemento e não tem relação com alterações do timo<sup>(31-34)</sup>. Embora algumas das manifestações clínicas e eletrofisiológicas dos pacientes possam ser semelhantes às de pacientes com MG pelo anticorpo anti-AChR, costumam ser mais frequentes insuficiência respiratória, fraqueza muscular e atrofia de músculos da língua, face, pescoço e cinturas escapular<sup>31,32,34</sup>.

Com relação ao tratamento destes pacientes, a timectomia não está indicada e os anticolinesterásicos (piridostigmina) não são efetivos (e podem até piorar a doença)<sup>31-34</sup>.

Outros anticorpos foram associados a MG naqueles pacientes que não apresentam anticorpos anti-AChR ou anti-MuSK (MG 'duplo soronegativa'). Os estudos que avaliam a eficácia do tratamento nestas formas estão em andamento, mas parece que esses subtipos de MG, como por exemplo o subtipo causado pelo anticorpo anti-LRP4, tem boa resposta ao mesmo tratamento específico utilizado para pacientes com MG causada por anticorpo anti-AChR, embora timectomia parece não mostrar benefício também nesses pacientes<sup>31</sup>.

## 7. ABORDAGEM TERAPÊUTICA

O objetivo do tratamento é tornar os pacientes minimamente sintomáticos ou melhores, minimizando os efeitos colaterais dos medicamentos<sup>15</sup>. É definido de acordo com a intensidade dos sintomas (leves, moderados e graves), características da doença (crise miastênica, presença de timoma, presença de anticorpos anti-ACh) e resposta aos tratamentos anteriores (casos refratários), figura 1. O tratamento sintomático é feito com inibidores da acetilcolinesterase (piridostigmina), e o tratamento modificador da doença ou de manutenção, das crises miastênicas e dos casos refratários é feito com imunossuppressores, imunoglobulina, plasmaférese e timectomia. Inexiste tempo predefinido de tratamento, visto que se trata de uma doença crônica e com sintomas muitas vezes flutuantes. Assim, deve-se tentar sempre o controle da doença com a menor dose necessária com vistas à suspensão de medicamentos, se possível, conforme o alívio dos sinais e sintomas referidos<sup>35</sup>.



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

## 7.1. Tratamento sintomático

Os inibidores da acetilcolinesterase, como a piridostigmina, inibem transitoriamente o catabolismo da acetilcolina (ACh) pela acetilcolinesterase aumentando a quantidade e a duração desse neurotransmissor na fenda sináptica e, conseqüentemente, melhorando a força muscular. A piridostigmina é recomendada para o tratamento inicial da doença e também pode ser utilizada no tratamento de manutenção<sup>36,37</sup>. A dose deve ser ajustada baseada nos sintomas e efeitos adversos<sup>36</sup>.

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

A apresentação clínica mais frequente de MG é a forma ocular (MGO), com comprometimento dos músculos extraoculares, elevadores palpebrais e orbiculares dos olhos, com sintomas de ptose e diplopia, merecendo atenção terapêutica especial. Os objetivos do tratamento para a MGO são retornar o indivíduo a um estado de visão clara e impedir o desenvolvimento ou limitar a gravidade da MG generalizada (MGG). Os tratamentos incluem medicamentos sintomáticos e corticosteroides. Uma estratégia de baixa dose de prednisona com escalada gradual tem sido relacionada à maior segurança, eficácia e tolerância no tratamento da MGO<sup>38</sup>.

## 7.2. Tratamento modificador da doença ou de manutenção

No caso dos pacientes com indicação de manutenção crônica de corticosteroide, a associação com outros imunossupressores parece contribuir para redução de dose, diminuindo substancialmente os efeitos adversos. Se não for possível manter a remissão com uma dose suficientemente baixa de corticosteroide, a imunossupressão é introduzida<sup>39,40</sup>.

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

A timectomia está indicada para pacientes com timoma. Já nos pacientes com anticorpos anti-AChR, especialmente com formas generalizadas da doença, resultados de pesquisas clínicas com

timectomia têm variado bastante em muitos aspectos, o que dificulta sua análise de eficácia, tais como: duração e gravidade clínica, escolha e intensidade de terapia com medicamentos imunossuppressores, duração do acompanhamento pós-cirúrgico, inclusão de casos de timoma, falta de informação de novos surtos ou re-operações e diferentes técnicas cirúrgicas<sup>41-43</sup>.

O benefício da timectomia associada a prednisona em pacientes sem timoma foi demonstrado através de ensaio clínico randomizado com seguimento de 5 anos e revisão sistemática com meta-análise. O procedimento proporciona chance de remissão da doença maior do que aqueles tratados clinicamente, permitindo-se inferir que timectomia, juntamente com outras abordagens clínicas, pode ser recomendada para o tratamento desta população. Entretanto, em análise de subgrupo, a timectomia não esteve relacionada com melhora em alguns desfechos (melhora na Escala *Quantitative Myasthenia Gravis* - QMG) e redução na necessidade diária de prednisona em homens com instalação da MG em idade superior a 40 anos<sup>44-46</sup>.

### 7.3. Tratamento da doença refratária

Para pacientes com resposta ineficaz à terapia imunossupressora e/ou com efeitos adversos inaceitáveis, não há um guia terapêutico claro e de consenso. Estudos pequenos têm demonstrado efeitos benéficos com altas doses de ciclofosfamida, podendo ser utilizada como alternativa terapêutica nos casos de refratariedade aos demais imunossuppressores<sup>48,49</sup>.

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

A imunoglobulina ou plasmaférese são recomendados como tratamentos de curto prazo em pacientes com MG com sinais de ameaça à vida, como insuficiência respiratória ou disfagia; na preparação para cirurgia em pacientes com disfunção bulbar significativa; quando é necessária uma resposta rápida ao tratamento; quando outros tratamentos são insuficientemente eficazes; e antes do início dos corticosteroides, se necessário, para prevenir ou minimizar as exacerbações<sup>36</sup>.

A escolha entre imunoglobulina e plasmaférese depende de fatores individuais do paciente e da experiência e disponibilidade no serviço. São considerados igualmente eficazes no tratamento de MG generalizada grave, sendo a eficácia da imunoglobulina menos certa na MG mais leve ou em MG

ocular e a plasmaférese pode ser mais eficaz que a imunoglobulina em pacientes com MG pelo anticorpo anti-MuSK<sup>36,50,51</sup>.

A evidência disponível da imunoglobulina como terapia de manutenção é ainda insuficiente para recomendá-la neste protocolo<sup>36, 37, 47,50</sup>.

#### 7.4. Tratamento da Crise miastênica (CM)

A crise miastênica (CM) é a complicação mais grave da MG, sendo definida por episódio de rápida deterioração da força muscular suficiente para causar insuficiência respiratória com necessidade de ventilação mecânica<sup>52-54</sup>. A maior incidência da CM ocorre nos primeiros anos da doença, nos pacientes com maior gravidade e naqueles com pouca resposta ao tratamento<sup>(52-54)</sup>. O mecanismo da CM ocorre devido fraqueza da musculatura orofaríngea (prejudicando a proteção de vias aéreas e consequente aspiração de secreções) e fraqueza dos músculos intercostais e diafragma (causando hipoventilação)<sup>52,53</sup>.

A mortalidade por CM foi drasticamente reduzida após a década de 60, de 80% para menos de 5%, devido admissão do paciente em unidades de terapia intensiva (UTI), ao uso de ventilação mecânica, reconhecimento e tratamento de fatores precipitantes, uso de anticolinesterásicos, plasmaférese, imunoglobulina humana, corticoesteroides e imunossuppressores<sup>52-55</sup>. Apesar da mortalidade ainda persistir elevada, quando a CM é tratada adequadamente não interfere na sobrevida do paciente<sup>52, 53</sup>.

Sendo assim, o tratamento da CM consiste em medidas de suporte, tratamento específico e controle dos fatores precipitantes, conforme detalhado no quadro 3<sup>31, 36, 52-56</sup>.

#### Quadro 3. Tratamento da crise miastênica (CM)

Medidas de suporte	<ul style="list-style-type: none"><li>– Admissão do paciente em UTI;</li><li>– Monitorização rigorosa da função respiratória;</li><li>– Tratamento da insuficiência respiratória (intubação orotraqueal e ventilação mecânica);</li><li>– Cuidados gerais (uso de sonda nasogástrica, sonda vesical, prevenção de trombose venosa profunda, suporte nutricional, traqueostomia, entre outras medidas).</li></ul>
--------------------	--

Tratamento específico	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Início de uso de anticolinesterásicos (fase inicial do tratamento da CM em pacientes sem diagnóstico prévio de MG);</li> <li>– Avaliação da suspensão do uso de anticolinesterásicos (suspensão por 24 a 72 horas naqueles pacientes que estão sob ventilação mecânica e também para diagnóstico diferencial com crise colinérgica);</li> <li>– Plasmaférese ou imunoglobulina humana.</li> </ul>
Controle dos fatores precipitantes	Reconhecimento e tratamento do fator precipitantes: infecções, distúrbios hidroeletrolíticos, estresse emocional, gravidez, cirurgias, exercício extenuante, medicamentos que agem sobre a transmissão neuromuscular, falta de resposta ao tratamento ou tratamento irregular.

## 8. FÁRMACOS

- Piridostigmina: comprimidos de 60 mg.
- Prednisona: comprimidos de 5 mg e 20 mg.
- Azatioprina: comprimido de 50 mg.
- Ciclosporina: cápsulas de 10 mg, 25 mg, 50 mg e 100 mg e solução oral 100 mg/mL – 50 mL
- Ciclofosfamida: frascos-ampolas de 200 mg e 1.000 mg.
- Imunoglobulina humana: frascos de 0,5 g, 1,0 g, 2,5 g, 3,0 g, 5,0 g e 6,0 g.

### 8.1. Esquema de administração

- Piridostigmina: Inicia-se piridostigmina em adultos na dose de 30-60 mg via oral a cada 6 horas; em crianças a dose inicial é de 1,0 mg/kg. A dose é gradualmente ajustada, se necessário, à medida que houver o controle dos sintomas miastênicos e a redução dos eventos adversos. A maioria dos adultos requer 60-120 mg a cada 4-6 horas; dose máxima de 720 mg/dia, por risco de crise colinérgica.
- Prednisona: Iniciar com doses baixas (15-20 mg/dia), com aumento gradual até dose máxima de 1mg/kg/dia. Pode-se optar de iniciar com a dose de 1 mg/kg/dia, no entanto

deve-se atentar para uma possibilidade de piora clínica transitória, inclusive desencadeando crise miastênica. Por esta razão, muitos neurologistas iniciam o medicamento em dias alternados, com dose inicial de 10 mg, com aumento gradual de 10 mg a cada três dias, até 0,75 mg/kg para a forma ocular, ou até 100 mg ou 1,5 mg/kg/em dias alternados, para a forma generalizada. Após melhora máxima, inicia-se tentativa de redução gradual da dose da prednisona, podendo ser necessária a associação de imunossupressores, que tem como objetivo principal a diminuição da dosagem de prednisona.

- Azatioprina: em adultos, iniciar com dose de 50 mg/dia, por via oral, com aumento gradual até 2-3 mg/kg/dia.
- Ciclosporina: iniciar com 3-4 mg/kg/dia por via oral, dividida em duas doses, com aumento gradual até 6 mg/kg/dia, conforme necessário para o controle dos sintomas. Após a obtenção da melhora máxima, diminuir a dose ao longo de meses até a mínima tolerável (3,0 mg/kg/dia).
- Ciclofosfamida: pulsoterapia intravenosa, mensal, na dose de 500 mg/m<sup>2</sup>. A dose poderá ser ajustada gradativamente, se não houver melhora clínica ou efeitos adversos, num total de até 2000 mg/m<sup>2</sup>. As pulsoterapias com ciclofosfamida são administrados mensalmente por seis meses, depois a cada dois meses, para um total de nove ciclos.
- Imunoglobulina humana: dose total máxima de 2 g/kg administrada ao longo de 2 a 5 dias.
- Plasmaférese: 5-6 trocas de 2-3 litros de plasma, em dias alternados. Usualmente a melhora funcional é detectada após 2-4 trocas.

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

## 8.2. Benefícios esperados

Remissão da doença;

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

## 9. MONITORAMENTO DO TRATAMENTO

Os pacientes devem ser reavaliados clínica e laboratorialmente pelo menos a cada três meses. A avaliação clínica pode ser realizada através da classificação MGFA e Escala composta de MG (Quadro 4)<sup>57</sup> ou QMG (teste quantitativo para MG) (Tabela 1)<sup>58</sup>.

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

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

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

- Ciclosporina: dosagem do nível sérico anual (manter entre 50-150 ng/mL). Controle da pressão arterial e avaliação da função renal (creatinina) a cada 3 meses. Suspender o tratamento se nível sérico tóxico ou insuficiência renal grave.

- Ciclofosfamida: hemograma a cada 3 meses e exame qualitativo de urina. Suspender em casos de toxicidade hematológica ou cistite hemorrágica grave.

- Imunoglobulina humana: Avaliação da função renal e dosagem sérica de IgA antes da primeira administração. Suspender em casos de hipersensibilidade grave.

**Quadro 4 - Escala Composta para Miastenia Grave para língua portuguesa do Brasil<sup>62</sup>**

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

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

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

Total de pontos: \_\_\_\_\_

**Tabela 1 - Teste Quantitativo para Miastenia Gravis para língua portuguesa do Brasil<sup>63</sup>.**

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

(início da disartria)	até 50	entre 30-49	entre 10-29	9
<b>Braço direito estendido (90° sentado) (segundos)</b>	240	90-239	10-89	0-9
<b>Braço esquerdo estendido (90° sentado) (segundos)</b>	240	90-239	10-89	0-9
<b>Capacidade vital forçada (% do predito)</b>	≥80%	65-79%	50-64%	<50%
<b>Preensão palmar direita (kg)</b>				
<b>Homem</b>	≥45	15-44	5-14	0-4
<b>Mulher</b>	≥30	10-29	5-9	0-4
<b>Preensão palmar esquerda (kg)</b>				
<b>Homem</b>	≥35	15-34	5-14	0-4
<b>Mulher</b>	≥25	10-24	5-9	0-4
<b>Em supino, manter a cabeça erguida em 45 graus (segundos)</b>	120	30-119	1-29	0
<b>Perna direita estendida 45 a 50° (supino)</b>	100	31-99	1-30	0
<b>Perna esquerda estendida 45 a 50° (supino)</b>	100	31-99	1-30	0

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

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

No período pré-operatório, fatores preditivos de complicação pela MG devem ser avaliados. A avaliação anestésica deve ser feita conforme rotina anestésica e cirúrgica. No entanto, além da realização de exames laboratoriais de rotina, eletrocardiograma e radiografia de tórax, é

recomendada adicionalmente a avaliação da função cardíaca e pulmonar bem como o estudo estrutural do tórax (presença de timoma e possível compressão traqueal) por tomografia computadorizada<sup>59-61</sup>.

Com relação ao tratamento da MG no período pré-operatório, deve-se garantir a estabilidade clínica do paciente com a menor dose possível dos medicamentos<sup>21</sup>. A maior parte dos imunossuppressores não interfere na anestesia, exceto a azatioprina (interferindo no efeito da succinilcolina) e dos agentes bloqueadores neuromusculares não despolarizantes<sup>21,62</sup>.

A imunoglobulina humana ou a plasmaférese devem ser consideradas no período pré-operatório somente para pacientes sem controle adequado da doença<sup>21,36,60,61</sup>. A suspensão do corticosteroide (ou sua redução), se possível, pode diminuir o risco de problemas de cicatrização e infecção<sup>60</sup>. O uso de 'pré-medicamentos' com sedativos e opioides devem ser evitados devido efeito depressor da função respiratória<sup>21,63</sup>.

Durante a cirurgia, a escolha da anestesia geral envolve o uso de agentes inalantes ou de agentes intravenosos<sup>60</sup>. Entre os primeiros, sevoflurano, isoflorano e halotano, apesar de diminuírem a transmissão neuromuscular em 50% dos casos, proporcionam boas condições operatórias sem o uso de medicamentos paralisantes (principalmente com sevoflurano)<sup>21,60</sup>. O propofol é o agente intravenoso de eleição, não alterando a transmissão neuromuscular<sup>60</sup>. Relaxantes musculares (principalmente os agentes bloqueadores neuromusculares do tipo não despolarizantes) devem ser evitados, mesmo em menores doses, mas naqueles pacientes em que o uso é necessário, rocurônio e vecurônio têm se mostrados seguros, além do sugamadex (reversor do efeito do bloqueador neuromuscular)<sup>21,62,63</sup>.

Existem casos raros de complicações neuromusculares em pacientes com MG durante a cirurgia pela aplicação de anestésicos regionais, mas anestesia (e analgesia) epidural tem se mostrado segura (principalmente durante anestesia/analgesia no parto)<sup>21,60</sup>.

Se possível, a extubação deve ser realizada na sala de cirurgia, sendo que os pacientes sem condições de extubação podem ser admitidos em UTI para tentativa de extubação antes do período de 24 horas após a cirurgia (no entanto, admissão na UTI para extubação após cirurgia não deve ser realizada como rotina)<sup>21, 59, 63</sup>.



No pós-operatório, a necessidade de medidas de suporte intensivo parece estar associada a pacientes que antes da cirurgia apresentam doença não controlada, CM, necessidade de dose elevada de piridostigmina, sintomas de acometimento bulbar, elevado índice de massa corpórea, alteração prévia da função pulmonar, doença cardíaca, tempo prolongado de cirurgia e complexidade da cirurgia<sup>21,59,60,64</sup>. A insuficiência respiratória (persistência de intubação orotraqueal por período maior que 24 horas) costuma ser a complicação pós-operatória mais relatada em pacientes com MG, sendo seu tratamento no período pós-operatório semelhante ao tratamento da CM não relacionada com cirurgia ou anestesia. A analgesia no período pós-operatório é recomendada<sup>21</sup>.

## 9.2. Cuidados com medicamentos em pacientes com Miastenia Gravis

Para pacientes com MG recomenda-se a vacinação anual contra influenza sazonal<sup>58</sup>. A vacina pneumocócica é recomendada para todos os indivíduos com condições pulmonares crônicas e para aqueles que recebem terapia imunossupressora. A maioria das vacinas vivas atenuadas deve ser evitada em pacientes com MG em uso medicamentos imunossupressores.

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

**Quadro 5.** Medicamentos que podem desencadear ou piorar a MG

<b>Agentes anestésicos</b>	Agentes bloqueadores neuromusculares
<b>Antibióticos</b>	Aminoglicosídeos (gentamicina, neomicina, tobramicina), fluoroquinolonas (ciprofloxacina, levofloxacina, norfloxacina), macrolídeos (azitromicina, claritromicina, eritromicina)

<b>Medicamentos cardiovasculares</b>	B-bloqueadores (atenolol, labetalol, metoprolol, propranolol), procainamida e quinidina
<b>Outros medicamentos</b>	Anticorpos monoclonais anti-PD1 (nivolumabe e pembrolizumabe), toxina botulínica, cloroquina, hidroxicloroquina, magnésio, penicilamina, quinina, fenitoína, morfina, barbitúricos

## 10. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Todos os pacientes com dificuldades diagnósticas, refratários ao tratamento clínico ou com intolerância medicamentosa devem ser atendidos em serviços especializados.

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

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

Os seguintes procedimentos especiais da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS são contemplados neste PCDT:

Código procedimento	Descrição
06.04.31.001-3	Imunoglobulina humana 0,5 g injetável (por frasco)
06.04.31.002-1	Imunoglobulina humana 1,0 g injetável (por frasco)
06.04.31.003-0	Imunoglobulina humana 2,5 g injetável (por frasco)
06.04.31.004-8	Imunoglobulina humana 3,0 g injetável (por frasco)
06.04.31.005-6	Imunoglobulina humana 5,0 g injetável (por frasco)
06.04.31.006-4	Imunoglobulina humana 6,0 g injetável (por frasco)
06.03.03.003-3	Imunoglobulina humana 1,0 g injetável (por frasco)*
03.03.02.002-4	Pulsoterapia II (por aplicação)**
03.03.04.025-4	Tratamento de miastenia grave
02.11.05.008-3	Eletroneuromiograma (ENMG)
02.04.06.002-8	Densitometria óssea duo-energética de coluna (vertebras lombares e/ou fêmur)
02.02.01.031-7	Dosagem de creatinina
02.02.07.018-2	Dosagem de ciclosporina
02.02.01.047-3	Dosagem de glicose
02.02.03.015-6	Dosagem de imunoglobulina A (IGA)
02.02.01.064-3	Dosagem de transaminase glutâmico-oxalacética (TGO)
02.02.01.065-1	Dosagem de transaminase glutâmico-pirúvica (TGP)

\*Procedimento de administração da imunoglobulina humana intravenosa no âmbito hospitalar.

\*\* A administração endovenosa de ciclofosfamida.

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

## 11. REFERÊNCIAS

1. Hehir MK, Silvestri NJ. Generalized Myasthenia Gravis: Classification, Clinical Presentation, Natural History, and Epidemiology. *Neurol Clin.* 2018;36(2):253-60.
2. McGrogan A, Sneddon S, de Vries CS. The incidence of myasthenia gravis: a systematic literature review. *Neuroepidemiology.* 2010;34(3):171-83.
3. Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC Neurol.* 2010;10:46.

4. Phillips LH, 2nd. The epidemiology of myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci.* 2003;998:407-12.
5. Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2008;37(2):141-9.
6. Vincent A, Palace J, Hilton-Jones D. Myasthenia gravis. *Lancet.* 2001;357(9274):2122-8.
7. Literature review of the usefulness of repetitive nerve stimulation and single fiber EMG in the electrodiagnostic evaluation of patients with suspected myasthenia gravis or Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Muscle Nerve.* 2001;24(9):1239-47.
8. AA A, JA R. Disorders of neuromuscular transmission. In: AA A, JA R, editors. *Neuromuscular disorders.* New York: McGraw Hill; 2008. p. 457-528.
9. Drachman DB. Myasthenia gravis. *N Engl J Med.* 1994;330(25):1797-810.
10. Martinez Torre S, Gomez Molinero I, Martinez Giron R. [An update on myasthenia gravis]. *Semergen.* 2018;44(5):351-4.
11. Grob D, Arsura EL, Brunner NG, Namba T. The course of myasthenia gravis and therapies affecting outcome. *Ann N Y Acad Sci.* 1987;505:472-99.
12. Sih M, Soliven B, Mathenia N, Jacobsen J, Rezanian K. Head-drop: A frequent feature of late-onset myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2017;56(3):441-4.
13. Jaretzki A, 3rd, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keesey JC, Penn AS, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Ann Thorac Surg.* 2000;70(1):327-34.
14. Drachman DB. Myasthenia Gravis. *Semin Neurol.* 2016;36(5):419-24.
15. Bird SJ. Overview of the treatment of myasthenia gravis. 2019 [cited 28/08/2019]. In: UpToDate [Internet]. [cited 28/08/2019]. Available from: Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-myasthenia-gravis>.
16. Waters J. Management of Myasthenia Gravis in Pregnancy. *Neurol Clin.* 2019;37(1):113-20.
17. Hamel J, Ciafaloni E. An Update: Myasthenia Gravis and Pregnancy. *Neurol Clin.* 2018;36(2):355-65.
18. Norwood F, Dhanjal M, Hill M, James N, Jungbluth H, Kyle P, et al. Myasthenia in pregnancy: best practice guidelines from a U.K. multispecialty working group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014;85(5):538-43.
19. Ducci RD, Lorenzoni PJ, Kay CS, Werneck LC, Scola RH. Clinical follow-up of pregnancy in myasthenia gravis patients. *Neuromuscul Disord.* 2017;27(4):352-7.

20. Ferrero S, Pretta S, Nicoletti A, Petrera P, Ragni N. Myasthenia gravis: management issues during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005;121(2):129-38.
21. Blichfeldt-Lauridsen L, Hansen BD. Anesthesia and myasthenia gravis. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2012;56(1):17-22.
22. Ministério da Saúde. Secretaria da Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. Amamentação e uso de medicamentos e outras substâncias / Ministério da Saúde, Secretaria da Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. – 2. ed., 1. reimpr. – Brasília : Ministério da Saúde, 2014. 92 p.
23. Lorenzoni PJ, Scola RH, Kay CS, Werneck LC. Congenital myasthenic syndrome: a brief review. *Pediatr Neurol.* 2012;46(3):141-8.
24. Souza PV, Batistella GN, Lino VC, Pinto WB, Annes M, Oliveira AS. Clinical and genetic basis of congenital myasthenic syndromes. *Arq Neuropsiquiatr.* 2016;74(9):750-60.
25. Lorenzoni, PJ, RH S. Síndromes Miastênicas Congênitas. In: Joaquim, Pereira Brasil Neto OMT, editors. *Tratado de Neurologia da Academia Brasileira de Neurologia.* 1ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2013. p. 631-7.
26. Lorenzoni P, Scola R. Síndromes Miastênicas Congênitas. In: Pedroso, JL FJM, Camargos ST, Barsottini OGP, Kok F, editors. *Neurogenética na Prática Clínica.* 1ª ed: Atheneu Ltda; 2019.
27. Vanhaesebrouck AE, Beeson D. The congenital myasthenic syndromes: expanding genetic and phenotypic spectrums and refining treatment strategies. *Curr Opin Neurol.* 2019.
28. Finsterer J. Congenital myasthenic syndromes. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):57.
29. Engel AG. Congenital Myasthenic Syndromes in 2018. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2018;18(8):46.
30. McMacken G, Abicht A, Evangelista T, Spendiff S, Lochmuller H. The Increasing Genetic and Phenotypical Diversity of Congenital Myasthenic Syndromes. *Neuropediatrics.* 2017;48(4):294-308.
31. Dalakas MC. Immunotherapy in myasthenia gravis in the era of biologics. *Nat Rev Neurol.* 2019;15(2):113-24.
32. Evoli A, Alboini PE, Damato V, Iorio R, Provenzano C, Bartoccioni E, et al. Myasthenia gravis with antibodies to MuSK: an update. *Ann N Y Acad Sci.* 2018;1412(1):82-9.
33. Clifford KM, Hobson-Webb LD, Benatar M, Burns TM, Barnett C, Silvestri NJ, et al. Thymectomy may not be associated with clinical improvement in MuSK myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2019;59(4):404-10.

34. Pasnoor M, Wolfe GI, Nations S, Trivedi J, Barohn RJ, Herbelin L, et al. Clinical findings in MuSK-antibody positive myasthenia gravis: a U.S. experience. *Muscle Nerve*. 2010;41(3):370-4.
35. Farmakidis C, Pasnoor M, Dimachkie MM, Barohn RJ. Treatment of Myasthenia Gravis. *Neurol Clin*. 2018;36(2):311-37.
36. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. *Neurology*. 2016;87(4):419-25.
37. Sussman J, Farrugia ME, Maddison P, Hill M, Leite MI, Hilton-Jones D. The Association of British Neurologists' myasthenia gravis guidelines. *Ann N Y Acad Sci*. 2018;1412(1):166-9.
38. Benatar M, McDermott MP, Sanders DB, Wolfe GI, Barohn RJ, Nowak RJ, et al. Efficacy of prednisone for the treatment of ocular myasthenia (EPITOME): A randomized, controlled trial. *Muscle and Nerve*. 2016;53(3):363-9.
39. Sieb JP. Myasthenia gravis: emerging new therapy options. *Curr Opin Pharmacol*. 2005;5(3):303-7.
40. Hart IK, Sathasivam S, Sharshar T. Immunosuppressive agents for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(4):Cd005224.
41. 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;55(1):7-15.
42. Barohn RJ. Treatment and clinical research in myasthenia gravis: how far have we come? *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1132:225-32.
43. Ropper AH. RetroSternal--Looking Back at Thymectomy for Myasthenia Gravis. *N Engl J Med*. 2016;375(6):576-7.
44. Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, Minisman G, Kuo HC, Marx A, et al. Randomized trial of thymectomy in myasthenia gravis. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(6):511-22.
45. Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, Minisman G, Kuo HC, Marx A, et al. Long-term effect of thymectomy plus prednisone versus prednisone alone in patients with non-thymomatous myasthenia gravis: 2-year extension of the MGTX randomised trial. *The Lancet Neurology*. 2019;18(3):259-68.

46. Cataneo AJM, Felisberto G, Jr., Cataneo DC. Thymectomy in nonthymomatous myasthenia gravis - systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):99.
47. Achiron A, Barak Y, Miron S, Sarova-Pinhas I. Immunoglobulin treatment in refractory Myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2000;23(4):551-5.
48. Silvestri NJ, Wolfe GI. Treatment-refractory myasthenia gravis. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2014;15(4):167-78.
49. Mantegazza R, Antozzi C. When myasthenia gravis is deemed refractory: clinical signposts and treatment strategies. *Ther Adv Neurol Disord.* 2018;11:1756285617749134.
50. Gajdos P, Chevret S, Toyka KV. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12:Cd002277.
51. Barth D, Nabavi Nouri M, Ng E, Nwe P, Bril V. Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis. *Neurology.* 2011;76(23):2017-23.
52. Godoy DA, Mello LJ, Masotti L, Di Napoli M. The myasthenic patient in crisis: an update of the management in Neurointensive Care Unit. *Arq Neuropsiquiatr.* 2013;71(9a):627-39.
53. Lorenzoni P, Scola R. Crise Miastênica. In: Teive H, Novak E, Lange M, editors. *Conduitas em Emergências Neurológicas: diagnóstico e tratamento.* 2ª ed: Segmento Farma; 2011.
54. Thomas CE, Mayer SA, Gungor Y, Swarup R, Webster EA, Chang I, et al. Myasthenic crisis: clinical features, mortality, complications, and risk factors for prolonged intubation. *Neurology.* 1997;48(5):1253-60.
55. Keesey JC. "Crisis" in myasthenia gravis: an historical perspective. *Muscle Nerve.* 2002;26(1):1-3.
56. Ortiz-Salas P, Velez-Van-Meerbeke A, Galvis-Gomez CA, Rodriguez QJ. Human Immunoglobulin Versus Plasmapheresis in Guillain-Barre Syndrome and Myasthenia Gravis: A Meta-Analysis. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2016;18(1):1-11.
57. Oliveira EF, Lima VC, Perez EA, Polaro MN, Valerio BC, Pereiro JR, et al. Brazilian-Portuguese translation, cross-cultural adaptation and validation of the Myasthenia Gravis Composite scale. A multicentric study. *Arq Neuropsiquiatr.* 2016;74(11):914-20.

58. Oliveira EF, Valerio BCO, Cavalcante V, Urbano JJ, Silva AS, Polaro MN, et al. Quantitative Myasthenia Gravis Score: a Brazilian multicenter study for translation, cultural adaptation and validation. *Arq Neuropsiquiatr*. 2017;75(7):457-63.
59. Leuzzi G, Meacci E, Cusumano G, Cesario A, Chiappetta M, Dall'armi V, et al. Thymectomy in myasthenia gravis: proposal for a predictive score of postoperative myasthenic crisis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014;45(4):e76-88; discussion e.
60. Krucylak PE, Naunheim KS. Preoperative preparation and anesthetic management of patients with myasthenia gravis. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;11(1):47-53.
61. d'Empaire G, Hoaglin DC, Perlo VP, Pontoppidan H. Effect of prethymectomy plasma exchange on postoperative respiratory function in myasthenia gravis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1985;89(4):592-6.
62. de Boer HD, Shields MO, Booij LH. Reversal of neuromuscular blockade with sugammadex in patients with myasthenia gravis: a case series of 21 patients and review of the literature. *Eur J Anaesthesiol*. 2014;31(12):715-21.
63. Sungur Z, Senturk M. Anaesthesia for thymectomy in adult and juvenile myasthenic patients. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2016;29(1):14-9.
64. Leventhal SR, Orkin FK, Hirsh RA. Prediction of the need for postoperative mechanical ventilation in myasthenia gravis. *Anesthesiology*. 1980;53(1):26-30.

## TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

### AZATIOPRINA, CICLOFOSFAMIDA, CICLOSPORINA, IMUNOGLOBULINA, PIRIDOSTIGMINA E PREDNISONA

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

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

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

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

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

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

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

- Prednisona: medicamento classificado como fator de risco B para gestantes (estudos em animais não mostraram anormalidades, embora estudos em mulheres não tenham sido realizados ou

não foram adequados; o medicamento deve ser prescrito com cautela). Caso engravide, devo avisar imediatamente ao meu médico.

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

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

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

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

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

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

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

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

( ) Sim ( ) Não



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

- ( ) Azatioprina
- ( ) Ciclofosfamida
- ( ) Ciclosporina
- ( ) Imunoglobulina
- ( ) Piridostigmina
- ( ) Prednisona

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

## 1. Escopo e finalidade da Diretriz

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

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

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

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

## 2. Equipe de elaboração e partes interessadas

### 2.1. Colaboração externa

Além dos representantes do Ministério da Saúde do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde do Ministério da Saúde (DGITIS/MS), o Quadro A abaixo informa os participantes no desenvolvimento deste protocolo, sendo metodologistas do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC), colaboradores e especialistas no tema:

Grupo Elaborador

**Quadro A:** Participantes no desenvolvimento do PCDT

Nomes
Acary Souza B Oliveira
Francisco Tellechea Rotta
Paulo José Lorenzoni
Vitor Felix Torres
Bárbara Corrêa Krug
Candice Beatriz Treter Gonçalves
Haliton Alves de Oliveira Junior
Paulo Dornelles Picon

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

### 2.3. Avaliação da Subcomissão Técnica de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

Foi apresentado o protocolo na 75ª reunião da Subcomissão Técnica de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas realizada dia 17 de dezembro de 2019 com a participação de áreas deste Ministério e, após a análise e realização dos ajustes/correções apontadas, foi por unanimidade decidido pautar o tema na reunião da Conitec.

### 2.4. Consulta pública

Ainda não realizada.

## 3. Busca da evidência

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

#### Quadro B – Pergunta PICO

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

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

**Quadro C - Descrição das buscas**

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

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

