

PORTARIA Nº 29, DE 10 DE MAIO DE 2010

O Secretário de Atenção à Saúde, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se estabelecer parâmetros sobre a Miastenia Gravis no Brasil e de diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade, precisão de indicação e posologia;

Considerando as sugestões dadas à Consulta Pública SAS nº 12, de 10 de março de 2010;

Considerando a Portaria SAS/MS nº 375, de 10 de novembro de 2009, que aprova o roteiro a ser utilizado na elaboração de PCDT, no âmbito da Secretaria de Atenção à Saúde - SAS; e

Considerando a avaliação do Departamento de Atenção Especializada - Secretaria de Atenção à Saúde, resolve:

Art. 1º Aprovar, na forma do Anexo desta Portaria, o PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS - MIASTENIA GRAVIS.

§ 1º O Protocolo, objeto deste Artigo, que contém o conceito geral da Miastenia Gravis, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

§ 2º É obrigatória a observância desse Protocolo para fins de dispensação de medicamento nele previsto;

§ 3º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de medicamento preconizado para o tratamento da Miastenia Gravis, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura do respectivo Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, conforme o modelo integrante do Protocolo; e

§ 4º Os gestores estaduais e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 2º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

ALBERTO BELTRAME

ANEXO

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

Miastenia Gravis

1. METODOLOGIA DE BUSCA

Para a análise da eficácia dos tratamentos específicos para a Miastenia Gravis atualmente registrados na ANVISA e, portanto, disponíveis para utilização e comercialização no Brasil, foram realizadas as buscas nas bases descritas abaixo. Foram avaliados todos os estudos disponíveis nas bases descritas e selecionadas para avaliação meta-análises e ensaios clínicos randomizados, controlados e duplo-cegos publicados até a data limite de 01/10/2009.

Na base Medline/Pubmed: "prednisone"[Substance Name] AND "myasthenia gravis"[Mesh], "azathioprine"[Substance Name] AND " myasthenia gravis "[Mesh], "cyclosporine"[Substance Name] AND "myasthenia gravis"[Mesh], "Intravenous Immunoglobulins"[Substance Name] AND "myasthenia gravis"[Mesh], "Plasmapheresis"[Substance Name] AND "myasthenia gravis"[Mesh], limitadas a: "Humans, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial"

Na base Ovid MEDLINE: Intravenous Immunoglobulins AND myasthenia gravis AND Clinical Trial [Publication Type], Plasmapheresis AND myasthenia gravis AND Clinical Trial [Publication Ty p e]

Na base Cochrane: "Intravenous Immunoglobulins", "Plasmapheresis", "myasthenia gravis"

Destas buscas resultaram 54 artigos, foram excluídos série de casos, ensaios abertos, estudos de farmacocinética. Foram incluídos artigos não indexados e outros citados nestas fontes.

2. INTRODUÇÃO

A Miastenia Gravis (MG) é uma doença autoimune da porção pós-sináptica da junção neuromuscular caracterizada por fraqueza flutuante que melhora com o repouso e piora com o exercício, infecções, menstruação, ansiedade, estresse emocional e gravidez.(1) Tal fraqueza pode ser limitada a grupos musculares específicos (i.e., músculos oculares, faciais, bulbares) ou ser generalizada.(2,3) A crise miastênica é definida por insuficiência respiratória associada a fraqueza muscular grave.(1)

A incidência da MG varia de 1-9 por milhão, e a prevalência de 25-142 por milhão de habitantes, havendo discreto predomínio em mulheres.(4) 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.(5,6)

Na maioria dos pacientes a MG é causada por anticorpos contra receptores de acetilcolina (ACh). O papel destes anticorpos na etiologia da MG foi claramente estabelecido nos anos 70, quando a plasmaferese provou ser eficaz na remoção dos mesmos e na conseqüente melhora funcional por mais de 2 meses.(7) Existem também alterações anatômicas bem estabelecidas, tais como aumento do tamanho da junção neuromuscular e diminuição do comprimento da membrana pós-sináptica.(7).

Por tratar-se de doença de caráter autoimune, outras afecções de mesma natureza podem coexistir em paciente com diagnóstico de MG, devendo ser rastreadas de forma racional, (4) especialmente hipo/hipertireoidismo e doença do timo. Setenta por cento dos pacientes com MG tem hiperplasia de timo e aproximadamente 10% tem timoma - com potencial para comportamento maligno - sendo este mais comum nos pacientes entre 50 e 70 anos de idade. Entre outras doenças possivelmente concomitantes estão a artrite reumatóide, lupus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren, aplasia de células vermelhas, colite ulcerativa e doença de Addison.(5)

As complicações clínicas mais importantes da MG são a tetraparesia e a insuficiência respiratória (crise miastênica). A mortalidade dos pacientes com MG é extremamente baixa (1,7 por milhão da população geral) graças aos avanços na área da medicina intensiva.(1)

O tratamento da MG objetiva o controle dos sintomas motores característicos, a diminuição das exacerbações, o aumento do período em remissão e tratamento das crises miastênicas. O comportamento da MG frente à gestação, cirurgias de grande porte e ao uso de anestésicos e outros medicamentos será abordado a seguir em seções específicas.

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

G 70.0 Miastenia Gravis

4. DIAGNÓSTICO

A história e os achados físicos dão usualmente as pistas iniciais mais importantes da definição da MG, seguidos pelos exames complementares. (1,2)

4.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Anamnese: uma história detalhada dos sintomas de fraqueza muscular e fadigabilidade é imprescindível para o esclarecimento de queixas vagas, associadas à MG. É importante inquirir sobre progressão dos sintomas miastênicos, que usualmente afetam os músculos oculares na fase inicial, mas tendem a generalizar-se dentro de 2-3 anos após o diagnóstico.

Anormalidades oculares: freqüentemente há queixa de ptose palpebral, visão borrada ou diplopia, particularmente após uma sessão de leitura ou ao final do dia. O envolvimento da musculatura ocular externa estará presente em 90%-95% dos casos em algum momento da doença. Uma maneira de aumentar a sensibilidade da detecção deste achado é pedir ao paciente que olhe para cima de forma sustentada ou abra e feche ambos os olhos repetidamente. Após a manobra, oftalmoplegia completa e nistagmo também podem ser vistos, embora menos freqüentes. Quando a manifestação inicial de uma síndrome miastênica for de origem ocular, a hipótese de Síndrome de Eaton-Lambert é virtualmente excluída.(8)

Anormalidades de musculatura bulbar e facial: um terço dos pacientes apresenta dificuldade de mastigação e deglutição, podendo haver inclusive, emagrecimento associado. Regurgitação nasal de líquidos ou sólidos pode resultar do acometimento dos músculos faríngeos e palatais. Caso haja fraqueza concomitante de língua, disartria e voz anasalada podem sobrevir. Embora menos freqüente a fraqueza facial pode ser detectada pedindo ao paciente que feche os olhos contra resistência. Eventualmente, o paciente pode apresentar um "sorriso canino" por falência da musculatura do canto da boca, e retração labial

Envolvimento apendicular: fraqueza muscular dos membros e pescoço é encontrada em até 30% dos pacientes, sendo que em apenas 3% destes o predomínio é distal.

Anormalidades respiratórias: ocasionalmente os pacientes podem apresentar-se com insuficiência respiratória por fraqueza diafragmática e de músculos respiratórios acessórios (9) configurando a crise miastênica. Uma maneira eficaz de avaliar disfunção respiratória à beira do leito é pedir que o paciente conte em voz alta até 20 após uma inspiração máxima. Caso seja incapaz de realizar tal tarefa sem interromper para respirar novamente, sua capacidade vital forçada pode ser estimada em menos de 1 litro.

Demais partes do exame neurológico: sensibilidade e reflexos usualmente são normais.

Os pacientes com MG podem ser classificados em 4 grupos de acordo com a Classificação de Osserman e Genkins, (10) levando em consideração o padrão de fraqueza. Na segunda coluna são apresentadas as prevalências de cada um dos grupos (Quadro 1):

QUADRO 1 - Classificação da Miastenia Gravis conforme Osserman e Genkins

Grupo 1: Ocular	20%	Ptose, diplopia
Grupo 2a: Generalizada leve	30%	Envolvimento ocular e de extremidades, sem sinais bulbares proeminentes
Grupo 2b: Generalizada moderada- grave	20%	Sinais oculares ou bulbares, envolvimento variável da musculatura apendicular, sem crises presentes
Grupo 3: Aguda fulminante	11%	Sinais generalizados com envolvimento bulbar proeminente, com crises presentes
Grupo 4: Grave de instalação tardia	9%	Generalizada, sinais bulbares proeminentes e crises presentes

Fonte: Referência 10

4.2 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Testes laboratoriais confirmatórios são essenciais para o diagnóstico de MG. A ordem de realização dos mesmos é sugerida:

Estudo eletroneuromiográfico: o teste da estimulação elétrica repetitiva, realizado durante a eletromiografia, é o teste de escolha para avaliação de pacientes com potencial disfunção da junção neuromuscular,(9) sendo o método diagnóstico mais resolutivo entre os disponíveis para o diagnóstico de MG (1) variando a sensibilidade conforme o segmento anatômico e a classe de doença, segundo a classificação de Osserman.(10) A técnica inicial recomendada é a da estimulação repetitiva a 3-Hz.(4) O teste será positivo caso seja registrado um decremento do potencial de ação muscular composto evocado maior que 10% quando comparado entre o primeiro e o quarto ou quinto estímulo, (1,4) apresentando 75% de sensibilidade.(6) As neuroconduções sensitiva e motora são normais, enquanto que a eletromiografia pode eventualmente demonstrar um padrão miopático concomitante. Caso este exame seja normal e ainda permanecer suspeição diagnóstica, recomenda-se a realização da eletromiografia de fibra única, (11) que apresenta uma sensibilidade de 99%, excluindo virtualmente MG caso sua análise for normal.

Laboratorial: o teste imunológico mais comumente utilizado para o diagnóstico de MG mede a quantidade de anticorpo anti-receptor de Ach marcado por alfa-bungarotoxina (pesquisa de anticorpo antimúsculo estriado). A sensibilidade deste teste é de 50% na MG ocular e 85% na MG generalizada.(6)

Outros exames: uma vez confirmado o diagnóstico, deve-se investigar concomitância de outras doenças freqüentemente associadas com MG. Para tal, recomenda-se realização de tomografia computadorizada de tórax à procura de aumento de volume do timo e planejamento de cirurgia caso houver indicação no futuro. Hemograma, função renal e hepática, eletrólitos, velocidade de eritrossedimentação, provas de função tireóidea e de atividade reumática são necessárias para excluir outras doenças. (1,4)

4.3 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Outras doenças que causam fraqueza muscular sistêmica ou de nervos cranianos podem ser confundidas com MG.(12) Síndromes miastênicas congênicas (não confundir com miastenia gravis juvenil, ou neonatal transitória) são raras e de natureza não-autoimune. MG induzida por fármacos tem sido associada a penicilamina, curare, procainamida, quininas e aminoglicosídeos. Lesões intracranianas com efeito de massa ou lesões de tronco encefálico(7) podem causar achados oculares de nervos cranianos que mimetizam a miastenia.(1) Outras síndromes incluem a síndrome de Lambert-Eaton, tireoideopatias, oftalmoplegia externa progressiva e distrofia óculo-faríngea.

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

O diagnóstico de MG requer a presença de três dos critérios abaixo, (1,4,7) sendo que pelo menos um deles deve ser baseado nos achados/exames complementares (estudo eletroneuromiográfico ou teste imunológico anticorpo anti-receptor de Ach):

Fraqueza adquirida de músculos voluntários incluindo aqueles inervados por nervos cranianos;

Flutuação e fadigabilidade;

Resposta eletromiográfica com decremento de amplitude do potencial muscular de pelo menos 10% após estimulação repetitiva a 3-5 Hz; ou

Melhora clínica objetiva após instituição de medicamentos anticolinesterásicos realizada em Centro de Referência ou;

Eletromiografia de fibra única positiva (com jitter médio maior que 20micro s); ou

Concentração de anticorpos anti-receptor de acetilcolina maior que 1nM.

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos todos os pacientes que apresentarem:

- outras formas de miastenia que não forem a MG (ver diagnóstico diferencial) ou

-contra-indicações ou efeitos adversos intoleráveis aos medicamentos indicados.

7. CASOS ESPECIAIS

7.1 CRISE MIASTÊNICA: Definida como disfunção respiratória que exige ventilação mecânica, é uma complicação potencialmente fatal que ocorre em aproximadamente 15%-20% dos pacientes com MG.(13) A mortalidade nestes casos caiu de 40% no início da década de 60 para apenas 4% a partir de meados da década de 70, devido em grande parte a melhoria dos cuidados respiratórios e das unidades de terapia intensiva, e, em menor parcela, devido ao amplo uso de imunoterapias como plasmaferese e imunoglobulina (ver tratamento da Crise Miastênica a seguir). Thomas et AL(13) estudaram 73 episódios de crises miastênicas e observaram que 74% dos pacientes apresentou episódio nos primeiros 2 anos de doença, sendo infecção a maior causa identificável de precipitação (38%). Em 30% dos casos não foi encontrada nenhuma causa precipitante. Apesar dos avanços em termos de mortalidade observados em 25 anos a média de duração de intubação nos pacientes com crise (2 semanas) não apresentou diminuição significativa. Um dos diagnósticos diferenciais importantes nas crises miastênicas são as chamadas "crises colinérgicas", geralmente por excesso de medicamentos anticolinesterásicos (neostigmina, piridostigmina). Em ambas as situações o paciente pode apresentar visão borrada, dispnéia, aumento de secreções, disartria e fraqueza generalizada. Por esta razão é que usualmente recomenda-se a redução ou mesmo a interrupção do medicamento anticolinesterásico vigente na eventualidade de um quadro respiratório fulminante associado à MG em atividade.(14)

7.2 MIASTENIA GRAVIS JUVENIL: Trata-se de uma situação definida pelo surgimento de sinais e sintomas miastênicos entre o primeiro e o 18º ano de idade, (15) perfazendo 10% de todos os casos de MG. No entanto, alguns casos relatados na literatura podem representar, na verdade, Miastenia Congênita (doença sem caráter autoimune), particularmente naqueles com anticorpos anti-receptor de acetilcolina negativos. Nestes casos, se houver sintomas incapacitantes, recomenda-se iniciar piridostigmina 1mg/kg de peso com ajuste gradual de dose conforme sintomas. Para pacientes com doença moderada a grave, utiliza-se prednisona em doses de 1mg/kg com alternância de dose após 2-4 semanas. Transcorrido este período diminuir gradativamente a dose (aproximadamente 1-5 mg a cada 24 semanas, dependendo do peso do paciente) até a suspensão total. Outros imunossupressores são

desencorajados nestes pacientes, em-bora tenha se obtido alguns resultados satisfatórios em séries de casos com azatioprina, ciclosporina(16,17) e imunoglobulina.(18)

7.3 GRAVIDEZ: A gravidez não piora o desfecho à longo prazo da MG. Na verdade, o curso da doença é altamente variável e imprevisível durante a gestação e pode mudar nas gestações subseqüentes. (19) Em recente revisão da literatura(20) envolvendo 322 gestações de 225 mães miastênicas, observou-se piora dos sintomas em 41% das pacientes. Cinquenta e nove por cento ou melhoraram dos mesmos ou permaneceram inalteradas. Das mães que pioraram, 30% o fizeram no período pós-parto. A regra geral na condução desta situação é evitar uso de outros agentes imunossupressores além da prednisona pelos efeitos teratogênicos, embora a plasmaferese e a imunoglobulina tenham se mostrado seguras nestas situações, quando estritamente necessárias.(19) Sulfato de magnésio deve ser evitado em mãe pré-eclâmpticas em função do seu efeito bloqueador neuromuscular. A maior preocupação acaba sendo a miastenia neonatal transitória, resultante da transferência passiva de anticorpos maternos anti receptor-Ach através da placenta. Existe um risco teórico da passagem destes anticorpos através do leite materno, mas a grande maioria dos bebês não apresenta problemas durante a amamentação.(5)

7.4 MG AUTOIMUNE NEONATAL TRANSITÓRIA: Pode ocorrer em até 10% dos neonatos filhos de mães com MG. Tal condição resulta da transferência passiva de anticorpos maternos anti receptor-Ach através da placenta, tendo início usualmente nos primeiros 3 dias de vida, manifesta através de choro fraco, dificuldade de sucção, fraqueza generalizada, tônus diminuído, dificuldade respiratória, ptose e diminuição da expressão facial e com resolução espontânea após 18-20 dias. A MG autoimune neonatal transitória não pode ser confundida com Miastenia Congênita, doença de caráter não-autoimune e com apresentação clínica distinta e mais tardia. Os pacientes com esta condição podem ser tratados sintomaticamente com medicamentos anticolinesterásicos. Crianças com crise miastênica podem necessitar de plasmaferese. A imunoglobulina humana parece não ser efetiva nestes.(21)

7.5. MG ANTI-MUSK: Aproximadamente 50% dos pacientes com MG sem anticorpos anti-receptor de acetilcolina apresentam anticorpos contra uma enzima da membrana muscular, denominada tirosina quinase músculo-específica (anti-MuSK). Em estudo recente, Lavrnic e cols (22) analisaram 17 pacientes com esta condição observando uma maior prevalência de mulheres, envolvimento facial e bulbar predominantes e refratariedade aos anti-colinesterásicos.

7.6 CUIDADOS PER-OPERATÓRIOS E PRESCRIÇÃO DE MEDICAMENTOS NOS PACIENTES COM MG: Vários cuidados especiais são necessários ao paciente com MG submetido a procedimento cirúrgico em função dos riscos que este oferece: disfunção respiratória grave, arritmias e intolerância a agentes anestésicos. Assim, no período pré-operatório deve-se investigar sobre a concomitância de outras doenças autoimunes (presentes em 10% dos casos), tais como artrite reumatóide, lupus eritematoso sistêmico, hipotireoidismo, situações essas com potenciais implicações nos cuidados a seguir. (23) Avaliação da função pulmonar e estudo estrutural do tórax (presença de timoma e possível compressão traqueal) devemse realizados, bem como status cardíaco (bloqueios de condução, hipertrofia de câmaras cardíacas). Do ponto de vista medicamentoso, deve-se garantir a estabilidade clínica do paciente com o mínimo de medicamento possível. Descontinuidade do corticóide às vezes é possível, diminuindo o risco de problemas de cicatrização e infecção. Finalmente, em alguns casos selecionados, dependendo da classificação do paciente (especialmente pacientes no Grupo3e4) eda urgência do procedimento pode-se lançar mão de plasmaferese préoperatória.(23) A escolha da anestesia geral envolve o uso da inalação ou agentes intravenosos. 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. Propofol é o agente intravenoso de eleição, não alterando a transmissão neuromuscular. Existem casos raros de complicações neuromusculares em pacientes com MG durante a aplicação de anestésicos regionais.(24) Com relação aos relaxantes musculares não-despolarizantes, estes devem ser administrados apenas um quinto da dose usualmente utilizada em pacientes normais, sendo o atracúrio o fármaco de eleição. Por fim, lembrar de alguns fármacos que sabidamente diminuem a transmissão neuromuscular em pacientes com MG, tais como aminoglicosídeos, procainamida, betabloqueadores, fenitoína, morfina, barbitúricos, lidocaína e, mais recentemente descrita, a gabapentina.(25)

8. TRATAMENTO

8.1 CRISE MIASTÊNICA

A crise miastênica nada mais é do que uma situação de refratariedade aguda (geralmente Osseman (3)) à terapia utilizada que necessita de uma ação relativamente rápida pelos riscos que a mesma oferece. Nesta situação a primeira recomendação é reduzir ou descontinuar a terapia anticolinesterásica básica, já que em algumas situações a crise colinérgica por excesso de medicamento pode mimetizar uma crise miastênica. Como as demais opções imunossupressoras (prednisona, azatioprina, ciclofosfamida e ciclosporina) levam um certo tempo para que surtam efeito clínico nos pacientes com MG (azatioprina, por exemplo, pode levar meses), a intervenção mais rápida em termos de início de ação é a plasmaferese e a imunoglobulina, sendo igualmente eficazes (ver seção específica sobre as duas práticas).

8.2 TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO

Inicia-se com inibidores da acetilcolinesterase em doses padronizadas, sendo reservado o uso de imunossupressores em casos selecionados, geralmente nas MG generalizadas ou refratárias às abordagens iniciais básicas. Inexiste tempo pré-definido de tratamento, visto que trata-se de uma doença crônica e com sintomas muitas vezes flutuantes. Assim, deve-se tentar sempre o controle da mesma com a menor dose necessária com vistas à suspensão se possível conforme alívio dos sinais e sintomas referidos.

8.2.1 INIBIDOR DA ACETILCOLINESTERASE (PIRIDOSTIGMINA)

A piridostigmina inibe transitoriamente o catabolismo da acetilcolina (Ach) pela acetilcolinesterase aumentando a quantidade e a duração deste neurotransmissor na fenda sináptica e, conseqüentemente, melhorando a força muscular.

Piridostigmina padrão: apesar de não haver estudos randomizados, duplo-cego, contra-placebo para piridostigmina, sua eficácia no controle sintomático da MG está claramente estabelecida por estudos nível 4 de evidência. (1,5,12)

Piridostigmina de liberação controlada: apesar de eficácia similar à piridostigmina padrão na melhora dos sintomas motores, (5) a mesma não oferece vantagens sobre a forma padrão em função de sua absorção intestinal errática. Sua principal indicação é nos pacientes que se queixam de fraqueza incapacitante ao despertar. Assim, nestes casos, ao invés do uso da medicamento de liberação lenta, recomenda-se apenas acordar 30 minutos mais cedo e tomar a piridostigmina padrão.

Esquema de administração: inicia-se piridostigmina em adultos na dose de 30-60mg via oral a cada 6 horas. Em crianças a dose inicial é de 1mg/Kg. A dose é gradualmente ajustada, se necessário, à medida que houver o controle dos sintomas miastênicos e redução dos efeitos adversos. A maioria dos adultos requer 60-120mg a cada 4-6 horas. Dose máxima: 720mg/dia, por risco de crise colinérgica.

Benefícios esperados: melhora dos sintomas motores. Monitorização: controle de efeitos adversos colinérgicos. Apresentações disponíveis: comprimidos de 60mg

8.2.2 PREDNISONA

São os agentes imunossupressores mais comumente utilizados em MG. Ensaios clínicos randomizados, controlados, duplocego (26,27) demonstram sua eficácia contra a doença no controle dos sintomas e diminuição de exacerbações. São reservados para os casos refratários à piridostigmina. As diferentes posologias do corticóide (uso diário, uso alternado ou em pulsoterapia) não parecem apresentar eficácias distintas.(28,29) No caso dos pacientes com indicação de manutenção crônica de corticóide, a associação de azatioprina parece contribuir para redução da primeira, reduzindo substancialmente a gama de seus efeitos adversos associados após 3 anos de seguimento.(27) A pulsoterapia intravenosa intermitente com metilprednisolona também foi sugerida como poupadora de corticóide e seus efeitos adversos.(26) No entanto, a ausência de ensaios a longo prazo (superiores a três anos) não permitem a recomendação do uso da metilprednisolona de forma sistemática.

Esquema de administração: duas estratégias são recomendadas em pacientes refratários à piridostigmina (5): a) Começar com altas doses (orais de 1mg/kg) via oral matinais diárias por 2

semanas seguido de uso alternado até o controle total dos sintomas. Após este período, diminuir 5mg a cada 2-3 semanas. Nesta fase, caso haja recidiva, considerar associação com outro imunossupressor. Não existem ensaios clínicos randomizados comparando os demais imunossupressores entre si; b) Iniciar com doses baixas (15-20mg/dia) com aumento gradual (5mg a cada 2-4 dias) até melhoria dos sintomas. Em geral, o primeiro esquema é preferido nos casos moderado-grave, enquanto que o segundo nos casos generalizados leves ou puramente oculares refratários. (1) Embora ambos os esquemas terapêuticos estejam associados à piora transitória da força muscular (10%-30% dos casos), este efeito adverso é minimizado pelo aumento gradual da dose da prednisona.

Benefícios esperados: melhora motora e aumento do tempo de remissão de doença.

Monitorização: controle de efeitos adversos.

Apresentações disponíveis: comprimidos de 5 e 20mg

8.2.3. AZATIOPRINA

Azatioprina é provavelmente o segundo imunossupressor mais utilizado em MG depois da prednisona(1) e três ensaios clínicos controlados e randomizados comprovam a sua eficácia em 70% dos pacientes (27,30,31) isoladamente ou em associação com prednisona, não somente sobre os sintomas motores, mas também como poupadora de corticóide. Assim seu uso é indicado para aqueles pacientes corticóide-resistentes ou com efeitos adversos importantes ou que precisam reduzir a dose da prednisona.

Esquema de administração: inicia-se azatioprina via oral na dose de 50mg/dia em adultos com aumento gradual nos próximos 12 meses até 2-3 mg/Kg/dia.

Benefícios esperados: melhora dos sintomas motores e tempo de remissão, isoladamente ou em associação com corticóide e diminuição da dose da prednisona.

Monitorização: hemograma e provas de função hepática a cada semana até estabilização da dose. A partir daí, uma vez por mês. Uma queda nos leucócitos totais a 3.000-4.000/mm³, ou ainda dos linfócitos abaixo de 1.000/mm³ são indicadores de uma dose adequada.(5) A azatioprina deve ser suspensa se leucócitos diminuírem até 2500/mm³ ou número absoluto de neutrófilos abaixo de 1000/mm³.

Apresentação disponível: comprimido de 50mg.

8.2.4. CICLOSPORINA

A ciclosporina é reservada para aqueles pacientes com MG generalizada que não responderam adequadamente à corticoterapia, à azatioprina e à associação dos dois. (5) Trata-se de um imunossupressor de ação mais rápida do que a azatioprina (2-3 meses, com efeito primariamente sobre a imunidade celular. (32) Dois importantes ensaios clínicos randomizados, controlados, contra-placebo avaliaram a eficácia e a tolerância da ciclosporina em pacientes com MG generalizada (33,34) em 12 e 18 meses respectivamente com resultados encorajadores. No entanto, aproximadamente 25% dos pacientes desenvolvem toxicidade renal, o que limita seu uso mais amplo. É então contra-indicado em pacientes acima de 50 anos com hipertensão arterial sistêmica pré-existente ou creatinina sérica basal acima de 1mg/dl do valor normal. (33) Não existem ensaios clínicos que comparem a ciclosporina com outros imunossupressores. Outro desfecho importante melhor avaliado por Ciafaloni et al (34) em recente revisão foi seu efeito poupador-de-corticóide, onde observou que 95% dos pacientes são capazes de diminuir ou mesmo descontinuar a prednisona após o início da ciclosporina. Uma meta-análise recente concluiu que há efeitos benéficos da ciclosporina em monoterapia ou associada ao corticóide. (35).

Esquema de administração: inicia-se na dose de 34mg/Kg/dia por via oral, divida em duas doses ,com aumento gradual de 6mg/Kg/dia a cada 2-3 meses, conforme a estabilização do quadro. Após a obtenção da melhora máxima, diminuir a dose ao longo de meses até a mínima tolerável.

Benefícios esperados: efeito poupador de corticóide e melhora motora.

Monitorização: o nível sérico deve ser mantido entre 50-150ng/ml. Este parâmetro, bem como a pressão arterial, eletrólitos e a função renal devem ser monitorizados periodicamente. Ajustes de doses devem ser feitos sempre que níveis maiores que 150ng/ml ou se creatinina maior que 150% do valor basal. (5)

Apresentações disponíveis: cápsulas de 10, 25, 50 e 100mg e solução oral 100mg/ml - 50ml

8.2.5. CICLOFOSFAMIDA

Trata-se de um agente alquilante com propriedades imunossupressoras com efeito primordial sobre linfócitos B amplamente utilizados em distúrbios autoimunes.(36) Recomenda-se este imunossupressor apenas nos casos de refratariedade aos medicamentos anteriores. Seu uso é limitado devido aos seus efeitos adversos, tais como desconforto gastrointestinal, toxicidade medular óssea, alopecia, cistite hemorrágica, teratogenicidade, esterilidade, risco aumentado de infecções oportunistas e neoplasias malignas(5). Além disso, existe apenas um estudo controlado, randomizado, duplo-cego contra-placebo que comprova sua eficácia através de pulsos mensais por 12 meses, (36) tanto sobre os sintomas motores quanto pela diminuição de dose de corticóide necessária. No entanto, além da amostra reduzida, o tempo de seguimento (12 meses) foi insuficiente para avaliar a ocorrência de efeitos adversos significativos. Uma meta-análise recente concluiu que há efeitos benéficos da ciclofosfamida em monoterapia ou associada ao corticóide. (35)

Esquema de administração: pulsoterapia intravenosa mensal com 500mg/m² de superfície corporal por 12 meses.

Benefícios esperados: melhora dos sintomas motores e diminuição de dose dos corticóides.

Monitorização: controle dos efeitos adversos

Apresentações disponíveis: frasco-ampola de 200 e 1.000mg

8.2.6. IMUNOGLOBULINA HUMANA

Desde as primeiras descrições do uso da imunoglobulina humana intravenosa (IGIV) para MG, publicadas em 1984 (45-46), vários estudos não-controlados têm demonstrado sua eficácia, especialmente nas formas agudas da doença, (47-51) mas também nos casos de MG refratária como terapia de manutenção por pelo menos 1 ano. (52,53) Um grande ensaio randomizado e controlado, (54) com 87 pacientes refratários ao medicamento imunossupressor, concluiu que a IGIV é igualmente eficaz à plasmáfereze, mas preferível em relação à mesma devido ao menor índice de efeitos adversos. Dois ensaios clínicos randomizados e controlados foram realizados avaliando o papel da IGIV nas situações crônicas leve-moderadas: o de Wolfe et al, (55) que foi interrompido pela falta de disponibilidade do fármaco no mercado e, mais recentemente, o de Gajdos et al., 2005. (56) Neste último, após analisar 173 pacientes, os autores não encontraram diferenças significativas entre as doses de 1g/Kg vs. 2g/Kg administradas ao longo de 3 dias. Dalakas e cols (57) preconizam que o uso da IGIV humana é justificado na falta da plasmáfereze, em casos refratários à terapia imunossupressora e na preparação de um paciente com fraqueza importante para timentomia. No entanto, apesar da eficácia bem estabelecida da IGIV na fase aguda, dados provenientes de estudos randomizados são ainda insuficientes para aceitar ou refutar o papel da IGIV na MG como terapia de manutenção com desfechos a longo prazo. (52).

Assim, o presente protocolo recomenda o uso da IGIV apenas para quadros de piora aguda da MG, que apresentem risco de complicações respiratórias. O uso para tratamento crônico e periódico desta doença com este medicamento não é recomendado.

Esquema de administração: A melhor evidência da eficácia da IGIV na MG (56) utilizou a dose de 1g/Kg de peso como dose total, administrada ao longo de 3 dias consecutivos, sendo esta a dose recomendada por este protocolo.

Benefícios esperados: melhora funcional na Classificação de Osserman à curto prazo em casos de MG refratária a outros imunossupressores.

Monitorização: avaliação periódica da função renal, especialmente em pacientes diabéticos; controle de IgA previamente ao tratamento infusão para avaliação do risco de anafilaxia. O uso da IGIV, entendido como sendo mais simples do que a plasmaferese, está associado com menos de 5% de efeitos adversos leves e auto-limitados. (5)

Apresentações disponíveis: ampolas com 0,5g, 1g, 2,5g, 3g, 5g e 6g.

8.2.7. OUTROS IMUNOSUPRESSORES

Inexiste até o presente momento estudo controlado e randomizado, comparando outros imunossupressores contra os tratamentos já estabelecidos para a MG. Existem apenas relatos de casos e ensaios abertos (37-39), porém com poucos pacientes e reduzido tempo de seguimento.(40-43) Mais recentemente, relatou-se que o micofenolato não demonstrou benefício adicional no controle dos sintomas miastênicos, quando utilizado junto com corticóide (44), achado confirmado por meta-análise.(35) Assim, devido ao seu alto custo e riscos inerentes e não comparação com tratamentos já estabelecidos na literatura, a ainda não pode ser recomendada a utilização de outros imunossupressores que não os incluídos neste Protocolo.

8.3 MODALIDADES TERAPÊUTICAS NÃO-FARMACO-LÓGICAS

8.3.1 PLASMAFERESE

Existem várias séries de casos(58-59) demonstrando claramente um benefício à curto prazo desta prática na MG, tanto clinicamente quanto na diminuição dos títulos de anticorpos anti-receptor de acetilcolina. Não existem ensaios clínicos randomizados controlados adequados que determinem se a plasmaferese é superior à imunoglobulina, apenas indícios de que seja igualmente eficaz.(54) Assim, em casos de exacerbação clínica com risco de vida, a plasmaferese deve ser considerada da mesma forma que a imunoglobulina, caso esta última for contra-indicada ou não estiver disponível.

Esquema terapêutico: Inexiste conclusão sobre a posologia mais eficaz da plasmaferese no tratamento da MG refratária.(1) Em geral, realiza-se troca de 2-3 litros de plasma 3 vezes por semana até que a força muscular seja significativamente restituída (em geral pelo menos 5-6 trocas no total). Melhora funcional é detectada após 2-4 trocas. Pacientes devem iniciar imunossupressores concomitantemente devido à transitoriedade dos efeitos da plasmaferese sobre a função muscular. Em função dos efeitos adversos (trombose, tromboflebite, infecção, instabilidade cardiovascular), a plasmaferese é limitada a situações de crise miastênica.

Benefícios esperados: melhora da função motora a curto prazo, não especificamente crise miastênica

Monitorização: exame vascular periférico, cardíaco e controle de infecções.

8.3.2 TIMECTOMIA

A timectomia é indicada nos pacientes com presença de timoma. No entanto, o papel deste procedimento em pacientes com MG sem a presença de timoma é incerto. Uma revisão baseada em evidências de 21 estudos controlados, não-randomizados (60) concluiu que os pacientes com MG sem timoma que vão à timectomia tem uma chance 1,7 vezes maior de melhora clínica, 1,6 de tornar-se assintomático e 2,0 remissão espontânea sem medicamento. No entanto, viu-se que todos os estudos revisados apresentavam sérios problemas metodológicos, tais como não randomização, desfechos indefinidos bem como ausência de controle para importantes variáveis como sexo, idade, técnicas cirúrgicas, tempo e gravidade de doença. Assim, a timectomia é considerada como uma "opção contribuidora" para o aumento da probabilidade de melhora ou remissão nos pacientes com MG não timomatosa, (60) em pacientes entre a adolescência e os 60 anos de idade. Em função da carência de

evidência epidemiológica sobre o assunto, tal prática, portanto, não pode ser recomendada a todos os pacientes com MG, exceto nos casos de timoma.

9. ACOMPANHAMENTO PÓS TRATAMENTO

Os pacientes devem ser reavaliados uma semana e um ano após a administração do tratamento, por meio da Escala Osserman (Quadro I)

10 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

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

Há de se observar os critérios de inclusão e exclusão de doentes neste protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como para a verificação periódica das doses de medicamento(s) prescritas e dispensadas, e da adequação de uso.

11 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos, benefícios e efeitos colaterais relacionados ao uso de medicamento preconizado neste Protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Drachman DB. Myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1994; 330:1797-1810
2. Scherer K, Bedlack RS, Simel DL. Does this patient have myasthenia gravis? *JAMA*. 2005;293:1906-14
3. Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, et al. Guidelines for the treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol*. 2006;13:691-9.
4. AAEM Quality Assurance Committee. American Association of Electrodiagnostic Medicine. 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;24:1239-47.
5. Amato AA, Russel JA. Disorders of neuromuscular transmission. In: Amato AA, Russel JA. *Neuromuscular disorders*. pp 457-528; McGraw Hill, 2008
6. Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol*. 2009;8:475-90.
7. Vincent A, Palace J, Hilton-Jones D. Myasthenia gravis. *Lancet* 2001;357:2122-28
8. Wirtz PW, Sotodeh M, Nijhuis P, et al. Difference in distribution of muscle weakness between myasthenia gravis and de Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:766-768
9. Oh SJ, Eslami N, Nishihira T, et al. In Ro YI (ed): Electrophysiological and clinical correlation in myasthenia gravis. *Ann Neurol* 1982;12:348-354
10. Osserman KE, Genkins G. Studies in myasthenia gravis: a review of a twenty year experience in over 1200 patients. *Mt Sinai J Med* 1971;38:497-537

11. Gilchrist JM, Massey JM, Sanders DB. Single fiber emg and repetitive stymulation of the same muscle in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 1994;17:171-175
12. Heitmiller RF. Myasthenia gravis: clinical features, pathogenesis, evaluation, and medical management. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery* 1999;11:41-46
13. Thomas CE, Mayer SA, Gungor BS, Swarup R, Webster EA, et al. Myasthenic crisis: clinical features, mortality, complications, and risks factors for prolonged intubation. *Neurology* 1997;48:1253-1260
14. Keesey J. In ed: "Crisis" in myasthenia gravis: an historical perspective. *Muscle Nerve* 2002;26:1-3
15. Snead OC, Benton JW, Dwyer D, et al. Juvenile myasthenia gravis. *Neurology* 1980;30:732-739.
16. Evoli A, Batocchi AP, Bartoccioni E, et al. Juvenile myasthenia gravis with prepubertal onset. *Neuromusc Dis* 1998;8:561-567
17. Lindner A, Schalke B, Toyca KV. Outcome in juvenile-onset myasthenia gravis: a retrospective study with long-term follow-up of 79 patients. *J Neurol* 1997;244:515-520
18. Selcen D, Dabrowski ED, Michon AM, Nigro MA. High-dose intravenous immunoglobulin therapy in juvenile myasthenia gravis. *Pediatr Neurol* 2000;22:40-43
19. Batocchi AP, Majolini L, Evoli A, Lino MM, Minisci C, Tonali P. Course and treatment of myasthenia gravis during pregnancy. *Neurology* 1999;52:447-452
20. Plauche WC. Myasthenia gravis in mothers and their newborns. *Clin Obstet Gynecol* 1991;34:82-99
21. Tagher RJ, Bauman R, Desai N. Failuer of intravenously administered immunoglobulin in the treatment of neonatal myasthenia gravis. *J Pediatr* 1999;134:233-235
22. Lavrnic D, Losen M, Vujic A, De Baets M, Hajdukovic LJ, Stojanovic V, Trikić R, Djukić P, Apostolski S. The features of myasthenia gravis with autoantibodies to MuSK. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76:1099-102.
23. Krucylak PE, Naunheim KS. Preoperative preparation and anesthetic management of patients with myasthenia gravis. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery* 1999;11:47-53
24. de Jose Maria B, Carrero E, Sala X. Myasthenia gravis and regional anaesthesia. *Can J Anaesth* 1995;42:178-179
25. Boneva N, Brenner T, Argov Z. Gabapentin may be hazardous in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2000;23:1204-1208
26. Lindberg C, Andersen O, Lefvert AK. Treatmen of myasthenia gravis with methylprednisolone pulse: a double blind study. *Acta Neurol Scand* 1998;97:370-373
27. Palace J, Newsom-Davis J, Lecky B. A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. *Neurology* 1998;50:1778-1783
28. Warmolts JR, Engel WK. Benefit from alternate-day prednisone in myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1972;286:17-20

29. Evoli A, Batocchi AP, Palmisani MT, Monaco ML, Tonali P. Long-term results of corticosteroid therapy in patients with myasthenia gravis. *Eur Neurol* 1992;32:37-43
30. Bromberg MB, Wald JJ, Forshew DA et al. A randomized trial of azathioprine or prednisone for initial immunosuppressive treatment of myasthenia. *J Neurol Sci* 1997;150:59-62
31. Gajdos P, Elkharrat D, Chevret S, Chastang C. A randomized clinical trial comparing prednisone and azathioprine in myasthenia gravis. Results of the second interim analysis. Myasthenia Gravis Clinical Study Group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:1157-63
32. Tindall RS, Rollins JA, Phillips T, Greenlee RG, Wells L, Belendiuk G. Preliminary results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1987;316:719-24
33. Tindall RS, Rollins JA, Phillips T, Wells L, Hall K. A clinical therapeutic trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1993;21:539-51
34. Ciafaloni E, Nikhar NK, Massey JM, Sanders DB. Retrospective analysis of the use of cyclosporine in myasthenia gravis. *Neurology* 2000;55:448-50
35. Hart IK, Sathasivam S, Sharshar T. Immunosuppressive agents for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007:CD005224.
36. De Feo LG, Schottlender J, Martelli NA, Molfino NA. Use of intravenous pulsed cyclophosphamide in severe, generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2002;26:31-6
37. Evoli A, Di Schino, Marsili F, Punzi C. Successful treatment of myasthenia gravis with tacrolimus. *Muscle Nerve* 2002;25:111-4
38. Yoshikawa H, Mabuchi K, Yasukawa Y, Takamori M. Low-dose tacrolimus for intractable myasthenia gravis. *J Clin Neurosci* 2002;9:627-8
39. Meriggioli M, Rowin J. Treatment of myasthenia gravis with mycophenolate: a case report. *Muscle Nerve* 2000;23:1287-9
40. Schneider C, Gold R, Reiners K, Toyka KV. Mycophenolate mofetil in the therapy of severe myasthenia gravis. *Eur Neurol* 2001;46:79-82
41. Ciafaloni E, Massey JM, Tucker LB, Sanders DB. Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: an open label study. *Neurology* 2001;56:97-9
42. Nagane Y, Utsugisawa K, Obara D, Kondoh R, Terayama Y. Efficacy of low-dose FK506 in the treatment of Myasthenia gravis-a randomized pilot study. *Eur Neurol*. 2005;53:146-50.
43. Meriggioli MN, Rowin J, Richman JG, Leurgans S. Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Ann N Y Acad Sci*. 2003;998:494-9.
44. Wolfe GI, Barohn RJ, Sanders DB, McDermott MP; Muscle Study Group. Comparison of outcome measures from a trial of mycophenolate mofetil in myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2008;38:1429-33.
45. Fateh-Moghadam A, Wick M, Besinger U, Geursen RG. High dose intravenous gamma globulin for myasthenia gravis. *Lancet* 1984;1:848-849
46. Gajdos P, Outin HD, Elkharrat D, Brunel D, de Rohan-Chabot P, Raphael JC et al. High dose intravenous gamma globulin for myasthenia gravis. *Lancet* 1984;1:406-407

47. Selcen D, Dabrowski ER, Michon AM, Nigro MA. High-dose intravenous immunoglobulin therapy in juvenile myasthenia gravis. *Pediatr Neurol.* 2000;22:40-3.
48. Arsura EL. Experience with intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Clinical Immunology and Immunopathology* 1989;53:S170-179
49. Gajdos P, Outin HD, Morel E, Raphael JC, Goulon M. High dose intravenous gamma globulin for myasthenia gravis: na alternative to plasma exchange. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1987;505:842-844
50. Cusi V, Lombardi M, Piccolo G, Erbetta A. Treatment of myasthenia gravis with high dose intravenous immunoglobulin. *Acta Neurologica Scandinavica* 1991;84:81-84
51. Zinman L, Ng E, Brill V. IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis: a randomized controlled trial. *Neurology.* 2007;68:837-41.
52. Achiron A, Yoram Barak, Miron S, Sarova-Pinhas I. Immunoglobulin treatment in refractory myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2000;23:551-555
53. Hilkevich O, Drory VE, Chapman J, Korczyn AD. The use of intravenous immunoglobulin as maintenance therapy for myasthenia gravis. *Clin Neuropharmacol* 2001;24:173-6
54. Gajdos P, Chevret S, Clair B et al. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Ann Neurol* 1997;41:789-796
55. Wolfe GI, Barohn RJ, Foster BM, Jackson CE, Kissel JT, Day JW, Thornton CA, Nations SP, Bryan WW, Amato AA, Freimer ML, Parry GJ; Myasthenia Gravis-IVIG Study Group. Randomized, controlled trial of intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2002;26:549-52.
56. Gajdos P, Tranchant C, Clair B, Bolgert F, Eymard B, Stojkovic T, Attarian S, Chevret S; Myasthenia Gravis Clinical Study Group. Treatment of myasthenia gravis exacerbation with intravenous immunoglobulin: a randomized double-blind clinical trial. *Arch Neurol.* 2005;62:1689-93.
57. Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune neuromuscular diseases: present status and practical therapeutic guidelines. *Muscle Nerve* 1999;22:1479-97
58. Qureshi AI, Choudhry MA, Akbar et Al. Plasma exchange versus intravenous immunoglobulin treatment in myasthenic crisis. *Neurology* 1999;52:629-632
59. Ronager J, Ravnborg M, Hermansen I, Vosstrup S. Immunoglobulin treatment versus plasma exchange in patients with chronic moderate to severe myasthenia gravis. *Artif Org.* 2001;25:967-973
60. 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;55:7-15

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

Azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida e imunoglobulina humana.

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contra-indicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso do (s) medicamento (s) azatioprina, ciclosporina e imunoglobulina humana, indicados para o tratamento da miastenia gravis.

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

Assim declaro que:

Fui claramente informado(a), de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes melhorias:

-melhora dos sintomas motores e tempo de remissão com azatioprina;

- efeito poupador de corticóide e melhora motora com ciclosporina;

-melhora funcional à curto prazo em casos de MG refratária a outros imunossuppressores com imunoglobulina.

Fui também claramente informado a respeito das seguintes contra-indicações, potenciais efeitos adversos e riscos:

-ciclosporina e imunoglobulina humana: não se sabe ao certo os riscos do uso destes medicamentos na gravidez, portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente ao meu médico;

-azatioprina: há riscos para o feto durante a gravidez, porém o benefício pode ser maior que o risco e isso deve ser discutido com seu médico;

-ciclofosfamida: não deve ser usado durante a gestação pelo risco de má formação do feto. Os efeitos adversos mais comumente relatados são:

- para azatioprina: diminuição das células brancas, vermelhas e plaquetas do sangue, náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, fezes com sangue, problemas no fígado, febre, calafrios, diminuição de apetite, vermelhidão de pele, perda de cabelo, aftas, dores nas juntas, problemas nos olhos (retinopatia), falta de ar, pressão baixa

- para ciclosporina: problemas nos rins e fígado, tremores, aumento da quantidade de pêlos no corpo, pressão alta, aumento do crescimento da gengiva, aumento do colesterol e triglicérides, 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 a temperatura e aumento das mamas;

- para ciclofosfamida: náuseas, vômitos, perda de cabelo, risco aumentado de infecções, anemia, toxicidade para medula óssea, infecções na bexiga, risco de sangramento (redução do número de plaquetas);

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

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

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

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: _____		

Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica e deverá ser preenchido em duas vias, ficando uma arquivada na farmácia e a outra entregue ao usuário ou seu responsável legal.

Nota: A administração endovenosa de metilprednisolona e de ciclofosfamida é contemplada, respectivamente, pelos procedimentos 0303020016 - PULSOTERAPIA I (POR APLICAÇÃO) e 0303020024 - PULSOTERAPIA II (POR APLICAÇÃO), da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS.