



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

PORTARIA Nº 1.169, DE 19 DE NOVEMBRO DE 2015

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Miastenia Gravis.

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

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

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

Considerando a atualização da busca e avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (CONITEC), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e da Assessoria Técnica da SAS/MS, resolve:

Art. 1º Ficam aprovados, na forma do Anexo, disponível no sítio: www.saude.gov.br/sas, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Miastenia Gravis.

Parágrafo único. O Protocolo de que trata este artigo, que contém o conceito geral da miastenia gravis, critérios de diagnóstico, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, Distrito Federal e Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

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

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 5º Fica revogada a Portaria nº 29/SAS/MS, de 10 de maio de 2010, publicada no Diário Oficial da União nº 88, de 11 de maio de 2010, seção 1, páginas 45-49.

ALBERTO BELTRAME



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

MIASTENIA GRAVIS

1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Para a análise da eficácia dos tratamentos específicos para a miastenia gravis (MG) registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e, portanto, disponíveis para comercialização e utilização no Brasil, foram realizadas 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. Os termos de busca foram os seguintes:

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 Type].

Na Biblioteca Cochrane: "Intravenous Immunoglobulins", "Plasmapheresis", "myasthenia gravis".

Dessas buscas resultaram 54 artigos. Foram ainda incluídos artigos não indexados e outros citados nessas fontes. Foram excluídos estudos de farmacocinética.

Em 21/11/2014, foi realizada atualização da busca na literatura. Na base MEDLINE/PubMed, utilizando-se os termos e filtros "(Myasthenia Gravis"[Mesh]) AND "Therapeutics"[Mesh]Filters activated: Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Reviews, Publication date from 2009/01/01, Humans, Portuguese, English, Spanish", foram localizadas 22 referências. Dessas, seis foram selecionadas para leitura na íntegra.

Na base Embase, utilizando-se a estratégia "'myasthenia gravis'/exp AND 'therapy'/exp AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [2009-2014]/py", foram localizados 58 estudos, dos quais nove foram selecionados.

Na base Cochrane, utilizando-se a estratégia "'myasthenia gravis" in Title, Abstract, Keywords, Publication Year from 2009 in Cochrane Reviews', foram localizadas cinco revisões sistemáticas; todas foram selecionadas.



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

Foram excluídos estudos com desfechos não clínicos, de fase II, revisões não sistemáticas, bem como aqueles que comparam técnicas cirúrgicas. Foi ainda consultado o *UpToDate*[®] versão 19.3. A atualização da busca na literatura resultou na inclusão de nove novas referências.

Ao todo, incluem-se 68 referências neste Protocolo.

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). A fraqueza pode ser limitada a grupos musculares específicos (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 de habitantes, e a prevalência de 25-142 por milhão de habitantes, havendo um 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 desses anticorpos na etiologia da MG foi claramente estabelecido nos anos 1970, quando a plasmaférese provou ser eficaz na sua remoção e na consequente melhora funcional por mais de 2 meses(7). Verificam-se 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 pacientes com diagnóstico de MG, devendo ser rastreadas de forma racional(4), especialmente hipo ou hipertireoidismo e doença 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 artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren, aplasia de células vermelhas, colite ulcerativa e doença de Addison(5).

As complicações clínicas mais relevantes da MG são tetraparesia e 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 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 e outros medicamentos será abordado a seguir em seções específicas.



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

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

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

- G70.0 Miastenia gravis

4 DIAGNÓSTICO

A história e os achados físicos dão usualmente as pistas iniciais mais importantes para a 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 a 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: Frequentemente há queixa de ptose palpebral, visão borrada ou diplopia, particularmente após uma sessão de leitura ou ao final do dia. O acometimento da musculatura ocular externa estará presente em 90%-95% dos casos em algum momento da doença. Uma maneira de aumentar a sensibilidade da detecção desse 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 frequentemente. 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 frequente, a fraqueza facial pode ser detectada pedindo ao paciente que feche os olhos contra resistência. Eventualmente, pode apresentar um “sorriso canino” devido à falência da musculatura do canto da boca e à retração labial.

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



Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção à Saúde

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 solicitar aos pacientes que contem 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 um litro.

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

Os pacientes com MG podem ser classificados em quatro grupos de acordo com a Classificação de Osserman e Genkins(10), levando em consideração o padrão de fraqueza. Na Tabela 1 estão indicados os grupos e as respectivas prevalências.

TABELA 1: Classificação da miastenia gravis conforme Osserman e Genkins(10).

GRUPO	PREVALÊNCIA	SINAIS
Grupo 1: Ocular	25%	Ptose, diplopia.
Grupo 2a: Generalizada leve	35%	Acometimento ocular e de extremidades, sem sinais bulbares proeminentes.
Grupo 2b: Generalizada moderada-grave	20%	Sinais oculares ou bulbares, acometimento variável da musculatura apendicular, sem crises.
Grupo 3: Aguda fulminante	11%	Sinais generalizados com acometimento bulbar proeminente, com crises.
Grupo 4: Grave de instalação tardia	9%	Generalizada, sinais bulbares proeminentes, com crises.

4.2 EXAMES COMPLEMENTARES

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



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

Estudo eletroneuromiográfico: A estimulação elétrica repetitiva, realizada durante a eletromiografia, é o teste de escolha para avaliação de pacientes com potencial disfunção da junção neuromuscular(9). É 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 e Genkins(10). A técnica inicial recomendada é a da estimulação repetitiva a 3-4 Hz (4). O estudo será positivo caso seja registrado um decremento do potencial de ação muscular composto evocado maior que 10% na comparação entre o primeiro e o quarto ou quinto estímulo(1,4), apresentando 75% de sensibilidade(6). As conduções neurais sensitiva e motora são normais, enquanto que a eletromiografia pode eventualmente demonstrar um padrão miopático concomitante. Caso o estudo seja normal e ainda permaneça a suspeita diagnóstica, recomenda-se a realização da eletromiografia de fibra única(11), que apresenta uma sensibilidade de 99%, excluindo virtualmente MG caso sua análise seja normal.

Análise laboratorial: O teste imunológico mais comumente utilizado para o diagnóstico de MG mede a quantidade de anticorpo antirreceptor de ACh marcado por alfa-bungarotoxina (pesquisa de anticorpo antimúsculo estriado). A sensibilidade do teste é de 50% na MG ocular e 85% na MG generalizada(6).

Outros exames: Uma vez confirmado o diagnóstico, deve-se investigar a ocorrência concomitante de outras doenças frequentemente associadas com MG. Para tal, recomenda-se realização de tomografia computadorizada de tórax para investigar aumento de volume do timo e planejar intervenção cirúrgica, se indicada. Hemograma, função renal e hepática, eletrólitos, velocidade de eritrossedimentação, provas de função tireoidiana e de atividade reumática são exames necessários para excluir outras doenças(1,4).

4.3 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Doenças que causam fraqueza muscular sistêmica ou de nervos cranianos podem ser confundidas com MG(12). Síndromes miastênicas congênitas (não confundir com MG juvenil ou neonatal transitória) são raras e de natureza não autoimune. A MG induzida por fármacos tem sido associada a penicilamina, curare, procainamida, quininas e aminoglicosídeos. Quando o acometimento for proeminente, a MG pode ser confundida com esclerose lateral amiotrófica. 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 Eaton-Lambert, tireoideopatias, oftalmoplegia externa progressiva e distrofia óculo-faríngea.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo os pacientes que apresentarem três dos critérios abaixo(1,4,7), sendo que pelo menos um deles deve ser baseado nos achados a



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

exames complementares (estudo eletroneuromiográfico ou teste imunológico para anticorpo antirreceptor 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 serviço especializado; ou
- eletromiografia de fibra única positiva (com jitter médio maior que 20 microsegundos); ou
- concentração de anticorpos antirreceptores de ACh maior que 1 nmol/L.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo os pacientes que apresentarem:

- outras formas de miastenia que não forem a MG (ver diagnóstico diferencial);
- ou
- contraindicações ou efeitos adversos intoleráveis aos medicamentos indicados.

7 CASOS ESPECIAIS

7.1 CRISE MIASTÊNICA

Definida como insuficiência respiratória associada a fraqueza muscular grave, é uma complicação potencialmente fatal que ocorre em aproximadamente 15%-20% dos pacientes com MG(13). A mortalidade nesses casos caiu de 40% no início da década de 1960 para apenas 4% a partir de meados da década de 1970, devido em grande parte à melhora dos cuidados respiratórios e das unidades de terapia intensiva e, em menor parcela, devido ao amplo uso de imunoterapias como plasmaférese e imunoglobulina humana (ver tratamento da crise miastênica a seguir).

Thomas et al.(13), ao avaliarem 73 episódios de crises miastênicas, observaram que 74% dos pacientes apresentaram 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, dispneia, aumento de secreções, disartria e fraqueza generalizada. Por essa razão é que usualmente recomenda-se a redução ou mesmo a interrupção do medicamento



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

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 1º 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 nos pacientes com anticorpos antirreceptores de ACh negativos. Se houver sintomas desagradáveis, recomenda-se iniciar piridostigmina na dose de 1,0 mg/kg de peso, com ajuste gradual da dose conforme os sintomas. Para pacientes com doença moderada a grave, utiliza-se prednisona em dose de 1,0 mg/kg, com alternância de dose após 2-4 semanas. Transcorrido esse período, recomenda-se diminuir gradativamente a dose (aproximadamente 1-5 mg a cada 2-4 semanas, dependendo do peso do paciente) até a suspensão total. Outros imunossupressores são desencorajados nesses pacientes, embora tenham-se obtido alguns resultados satisfatórios em séries de casos com azatioprina, ciclosporina(16,17) e imunoglobulina(18).

7.3 GRAVIDEZ

A longo prazo, não há piora do desfecho. O curso da doença é altamente variável e imprevisível durante a gestação e pode mudar nas gestações subsequentes(19). Em 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 sintomas ou não apresentaram alteração. Das mães que pioraram, 30% o fizeram no período pós-parto. A regra geral na condução dessa situação é evitar uso de outros agentes imunossupressores além da prednisona pelos efeitos teratogênicos, embora a plasmáfereze e a imunoglobulina tenham se mostrado seguras nessas 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 antirreceptores de ACh através da placenta. Há um risco teórico da passagem desses anticorpos através do leite materno, mas a grande maioria dos bebês não apresenta problemas durante a amamentação(5).

7.4 MIASTENIA GRAVIS AUTOIMUNE NEONATAL TRANSITÓRIA

Pode ocorrer em até 10% dos neonatos filhos de mães com MG. Tal condição resulta da transferência passiva de anticorpos maternos antirreceptores de ACh através da placenta, tendo início usualmente nos primeiros 3 dias de vida, manifestando-se através de choro fraco, dificuldade de sucção, fraqueza generalizada, tônus diminuído, dificuldade respiratória, ptose e diminuição da expressão facial e com



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

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 essa condição podem ser tratados sintomaticamente com medicamentos anticolinesterásicos. Crianças com crise miastênica podem necessitar de plasmaférese. A imunoglobulina humana parece não ser efetiva nesses casos(21).

7.5 MIASTENIA GRAVIS *ANTI-MUSK*

Aproximadamente 50% dos pacientes com MG sem anticorpos antirreceptores de ACh apresentam anticorpos contra uma enzima da membrana muscular denominada tirosinoquinase músculo-específica (*anti-MuSK*). Lavernic et al.(22) analisaram 17 pacientes com essa condição, observando uma maior prevalência de mulheres, predominância de envolvimento facial e bulbar e refratariedade aos anticolinesterásicos.

7.6 CUIDADOS PERIOPERATÓRIOS E MANEJO MEDICAMENTOSO

Vários cuidados especiais são necessários ao paciente com MG submetido a procedimento cirúrgico, em razão dos riscos envolvidos: 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 reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico e 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) devem ser realizados, bem como avaliação do *status* cardíaco (bloqueios de condução, hipertrofia de câmaras cardíacas). Do ponto de vista medicamentoso, deve-se garantir a estabilidade clínica do paciente com a mínima dose possível. A suspensão do corticoide 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 Grupo 3 e 4) e da urgência do procedimento, pode-se lançar mão de plasmaférese pré-operatória(23). A escolha da anestesia geral envolve o uso de agentes inalantes ou de agentes intravenosos. Entre os primeiros, sevoflurano, isoflurano e halotano, apesar de diminuírem a transmissão neuromuscular em 50% dos casos, proporcionam boas condições operatórias sem o uso de medicamentos paralisantes. O 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). Os relaxantes musculares não despolarizantes devem ter a sua administração reduzida a 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,



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

barbitúricos, lidocaína e a gabapentina(25). Nos casos de pacientes com MG clinicamente estabilizada, não há indicação de uso de imunoglobulina e plasmaférese pré-operatória.

8 TRATAMENTO

8.1 CRISE MIASTÊNICA

A crise miastênica nada mais é do que uma situação de refratariedade aguda (geralmente o grupo 3 de Osserman e Genkins) à terapia utilizada que necessita de uma ação relativamente rápida, devido aos riscos envolvidos. Nessa situação, a primeira recomendação é reduzir ou suspender 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 certo tempo para que surtam efeito terapêutico nos pacientes com MG (azatioprina, por exemplo, pode levar meses), as intervenções com início de ação mais rápido são a plasmaférese e a imunoglobulina, sendo ambas igualmente eficazes (ver seção específica sobre o uso das duas).

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 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.

Inibidor da acetilcolinesterase (piridostigmina)

A piridostigmina inibe transitoriamente o catabolismo da ACh pela acetilcolinesterase aumentando a quantidade e a duração desse neurotransmissor na fenda sináptica e, conseqüentemente, melhorando a força muscular.

Apesar de não haver estudos randomizados, duplo-cego, contra-placebo para piridostigmina padrão, sua eficácia no controle sintomático da MG está bem estabelecida(1,5,12,26).

Com eficácia similar à da piridostigmina padrão na melhora dos sintomas motores(5), a piridostigmina de liberação controlada não oferece vantagens sobre a forma padrão, em função de sua absorção intestinal errática. É indicada principalmente para pacientes que se queixam de fraqueza incapacitante ao despertar. Nesses casos, ao invés do uso de medicamento de liberação lenta, recomenda-se apenas acordar 30 minutos mais cedo e tomar a piridostigmina padrão.



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

Prednisona

É o agente imunossupressor mais comumente utilizado em caso de MG. Ensaios clínicos randomizados, controlados, duplo-cegos(27,28) demonstram sua eficácia contra a doença no controle dos sintomas e diminuição de exacerbações. Corticosteroides são reservados para os casos refratários à piridostigmina. Os diferentes esquemas de administração (uso diário, uso em dias alternados ou em pulsoterapia) não parecem apresentar eficácias distintas(29,30). No caso dos pacientes com indicação de manutenção crônica de corticoide, a associação de azatioprina parece contribuir para redução de dose do primeiro, diminuindo substancialmente a gama de seus eventos adversos associados após 3 anos de seguimento(28). Pulsoterapia intravenosa intermitente com metilprednisolona também foi sugerida como poupadora de glicocorticoide e de seus eventos adversos(27). No entanto, a ausência de ensaios a longo prazo (por mais de 3 anos) não permite a recomendação do uso da metilprednisolona de forma sistemática.

Azatioprina

A azatioprina é provavelmente o segundo imunossupressor mais utilizado em caso de MG depois da prednisona(1). Três ensaios clínicos controlados e randomizados comprovaram a sua eficácia em 70% dos pacientes(28,31,32), isoladamente ou em associação com prednisona, não somente sobre os sintomas motores mas também como poupadora de glicocorticoide. Assim, seu uso é indicado para aqueles pacientes resistentes a glicocorticoide, com eventos adversos importantes ou que precisem de redução da dose da prednisona.

Ciclosporina

A ciclosporina é reservada para aqueles pacientes com MG generalizada que não responderam adequadamente a piridostigmina, corticoterapia, azatioprina e associação das duas últimas opções(5). Trata-se de um imunossupressor de ação mais rápida do que a azatioprina (2-3 meses), com efeito sobre a imunidade celular(33). Dois importantes ensaios clínicos randomizados, controlados contra-placebo avaliaram a eficácia e a tolerância da ciclosporina em pacientes com MG generalizada(34,35) 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. A ciclosporina é contraindicada em pacientes acima de 50 anos com hipertensão arterial sistêmica preexistente ou creatinina sérica basal acima de 1 mg/dL do valor normal(34). Inexistem ensaios clínicos que comparem a ciclosporina com outros imunossupressores. Outro desfecho relevante mais bem avaliado por Ciafaloni et al.(35) foi seu efeito poupador de glicocorticoide, tendo observado que 95% dos pacientes são capazes de diminuir ou mesmo suspender a prednisona após o início da



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

ciclosporina. Uma meta-análise concluiu que há efeitos benéficos da ciclosporina em monoterapia ou associada ao glicocorticoide(36).

Ciclofosfamida

Trata-se de um agente alquilante com propriedades imunossupressoras com efeito primordial sobre linfócitos B, amplamente utilizado em distúrbios autoimunes(37). Recomenda-se esse imunossupressor apenas nos casos de refratariedade aos medicamentos anteriores. Seu uso é limitado devido aos seus eventos adversos, 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(37), tanto sobre os sintomas motores quanto pela diminuição de dose de glicocorticoide necessária. No entanto, além da amostra reduzida, o tempo de seguimento (12 meses) foi insuficiente para avaliar a ocorrência de eventos adversos significativos. Uma meta-análise concluiu que há efeitos benéficos da ciclofosfamida em monoterapia ou associada ao glicocorticoide(36).

Imunoglobulina humana

As primeiras descrições do uso da imunoglobulina humana intravenosa (IGIV) para tratamento da MG foram publicadas em 1984(38,39). Desde então, vários estudos não controlados têm demonstrado sua eficácia, especialmente nas formas agudas da doença(18,40-43), mas também nos casos de MG refratária, como terapia de manutenção por pelo menos 1 ano(44,45). Um grande ensaio randomizado e controlado(46) com 87 pacientes refratários ao medicamento imunossupressor concluiu que a IGIV é tão eficaz quanto a plasmaférese, mas preferível em relação à mesma devido ao perfil de eventos adversos. Dois ensaios clínicos randomizados e controlados foram realizados avaliando o papel da IGIV nas situações crônicas leve-moderadas: o de Wolfe et al.(47), que foi interrompido pela falta de disponibilidade do fármaco no mercado, e, depois, o de Gajdos et al.(48). Neste último, após analisar 173 pacientes, os autores não encontraram diferenças significativas entre as doses de 1,0 g/kg *versus* 2,0 g/kg administradas ao longo de 3 dias. Dalakas et al.(49) consideram que o uso da IGIV humana é justificado na falta da plasmaférese, 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(44,50). Assim, o presente Protocolo recomenda o uso da IGIV apenas para quadros de piora aguda da MG que apresentem risco de complicações respiratórias. Inexistem estudos de tratamento crônico de manutenção com IGIV.



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

Assim sendo, o uso sistemático nessas situações não é recomendado, dando-se preferência ao uso de outros imunossupressores por via oral.

Outros imunossupressores

Até o presente momento, não há estudo controlado e randomizado comparando outros imunossupressores com os tratamentos já estabelecidos para a MG. Existem apenas relatos de casos e ensaios abertos(51-53), porém com poucos pacientes e reduzido tempo de seguimento(54-57). O uso de micofenolato não demonstrou benefício adicional no controle dos sintomas miastênicos quando utilizado junto com glicocorticoide(58), achado confirmado por meta-análise(36). Assim, devido ao seu alto custo e riscos inerentes e à inexistência de comparação com tratamentos já estabelecidos, a utilização desses medicamentos ainda não pode ser recomendada. Mais recentemente, o metotrexato foi testado como poupador de corticoide, em comparação com azatioprina, em 31 pacientes com MG, obtendo-se excelentes resultados em 10 meses de uso(59). Esse medicamento é particularmente promissor, uma vez que é seguro e de posologia simples. No entanto, ensaios clínicos randomizados devem confirmar sua real eficácia no tratamento dos pacientes com MG.

8.3 MODALIDADES TERAPÊUTICAS NÃO FARMACOLÓGICAS

Plasmaférese

Existem várias séries de casos(60-62) demonstrando claramente um benefício em curto prazo e segurança dessa modalidade terapêutica, tanto clinicamente quanto na diminuição dos títulos de anticorpos antirreceptores de ACh. Inexistem ensaios clínicos randomizados adequados que determinem se a plasmaférese é superior à imunoglobulina, apenas indícios de que é igualmente eficaz(46). Assim, em casos de exacerbação clínica com risco de morte, a plasmaférese deve ser considerada da mesma forma que a imunoglobulina, se esta última for contraindicada ou não estiver disponível(63,64).

Timectomia

A timectomia está indicada para pacientes com timoma. No entanto, o papel desse procedimento em pacientes com MG sem a presença de timoma é incerto. Uma revisão baseada em evidências de 21 estudos controlados, não randomizados(65) concluiu que os pacientes com MG sem timoma que vão à timectomia têm uma chance 1,7 vezes maior de melhora clínica, 1,6 de tornarem-se assintomáticos e 2,0 de remissão espontânea sem medicamento. No entanto, todos os estudos revisados apresentavam sérios problemas metodológicos, tais como não randomização, desfechos indefinidos e ausência de controle para importantes variáveis como sexo, idade, técnicas cirúrgicas, tempo e gravidade de doença. Assim, a timectomia é



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

considerada como uma “opção contribuidora” para o aumento da probabilidade de melhora ou remissão da MG não timomatososa em pacientes entre a adolescência e os 60 anos de idade(65). 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(66,67).

8.4 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.

8.5 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

Tratamento de manutenção

- 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: Duas estratégias são recomendadas em pacientes refratários à piridostigmina(5):

a) iniciar com altas doses matinais (40-60 mg/dia), por via oral, durante 2 semanas e, a seguir, administrar em dias alternados até o controle total dos sintomas. Após esse período, diminuir 5,0 mg a cada 2-3 semanas. Nessa fase, caso haja recidiva, considerar a associação com outro imunossupressor indicado neste Protocolo;

b) iniciar com doses baixas (15-20 mg/dia), com aumento gradual (5,0 mg a cada 2-4 dias) até melhora dos sintomas.

Em geral, o primeiro esquema é preferido nos casos de MG moderada-grave e 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), esse evento adverso é minimizado pelo aumento gradual da dose da prednisona.

- Azatioprina: Em adultos, iniciar com dose de 50 mg/dia, por via oral, com aumento gradual nos próximos 1-2 meses até 2-3 mg/kg/dia.

- Ciclosporina: Iniciar com 3-4 mg/kg/dia por via oral, dividida em duas doses, com aumento gradual de 6 mg/kg/dia a cada 2-3 meses, conforme necessário para o



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

controle dos sintomas. Após a obtenção da melhora máxima, diminuir a dose ao longo de meses até a mínima tolerável (3,0 mg/kg/dia).

- Ciclofosfamida: Pulsoterapia intravenosa mensal na dose de 500 mg/m² por 12 meses.

Crise miastênica

- Imunoglobulina humana: A melhor evidência da eficácia da IGIV na MG(48) utilizou a dose de 1,0 g/kg de peso, administrada ao longo de 3 dias consecutivos, sendo esta a dose recomendada neste Protocolo.

- Plasmaférese: Há dúvidas sobre a posologia mais eficaz da plasmaférese no tratamento da MG refratária(1). Em geral, realiza-se troca de 2-3 litros de plasma três vezes por semana até que a força muscular esteja significativamente restituída (em geral pelo menos 5-6 trocas no total). Melhora funcional é detectada após 2-4 trocas. Pacientes devem iniciar imunossuppressores concomitantemente, devido à transitoriedade dos efeitos da plasmaférese sobre a função muscular. Em razão dos eventos adversos (trombose, tromboflebite, infecção e instabilidade cardiovascular), a plasmaférese é limitada a situações de crise miastênica(62,68).

8.6 BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Piridostigmina: Melhora dos sintomas motores.

- Prednisona: melhora motora e aumento do tempo de remissão de doença.

- Azatioprina: Melhora dos sintomas motores e tempo de remissão, isoladamente ou em associação com glicocorticoide, e diminuição da dose da prednisona.

- Ciclosporina: Efeito poupador de glicocorticoide e melhora motora.

- Ciclofosfamida: Melhora dos sintomas motores e diminuição de dose do glicocorticoide.

- Imunoglobulina humana: Melhora funcional na classificação de Osserman e Genkins em curto prazo em casos de MG refratária a imunossuppressores.

- Plasmaférese: Melhora da função motora em curto prazo, não especificamente da crise miastênica.

9 MONITORIZAÇÃO

- Piridostigmina: Controle de eventos adversos colinérgicos.

- Prednisona: Controle de eventos adversos.

- Azatioprina: Hemograma e provas de função hepática a cada semana até estabilização da dose; após, uma vez por mês. Queda na contagem dos leucócitos totais a 3.000-4.000/mm³ ou nos linfócitos abaixo de 1.000/mm³ é indicadora de uma dose adequada(5). A azatioprina deve ser suspensa se os leucócitos diminuírem até 2.500/mm³ ou se o número absoluto de neutrófilos estiver abaixo de 1.000/mm³.



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

- Ciclosporina: O nível sérico deve ser mantido entre o pico de 50-150 ng/mL. Esse parâmetro, bem como pressão arterial, níveis de eletrólitos (sódio, potássio, cálcio e magnésio) e função renal, deve ser monitorizado periodicamente. Ajustes de doses devem ser feitos sempre que níveis estejam maiores que o pico de 150 ng/mL ou se a creatinina sérica esteja maior que 150% do valor basal(5).

- Ciclofosfamida: Controle dos eventos adversos (desconforto gastrointestinal, toxicidade medular óssea, alopecia, cistite hemorrágica, teratogenicidade, esterilidade, risco aumentado de infecções oportunistas e neoplasias malignas).

- Imunoglobulina humana: Avaliação da função renal antes e após a administração, especialmente em diabéticos e pacientes com insuficiência renal crônica; pacientes com deficiência de IgA devem ser monitorizados rigorosamente pelo risco de anafilaxia, embora esta seja uma ocorrência rara. A administração de IGIV é menos complexa que a realização de plasmaférese e apresenta menos de 5% de eventos adversos leves e autolimitados. Entretanto, o custo da terapia com IGIV geralmente é maior(5,68).

- Plasmaférese: Exame vascular periférico, cardíaco e controle de infecções.

10 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

Os pacientes devem ser reavaliados 1 semana e 1 ano após o tratamento, adotando-se a Classificação de Osseman e Genkins (Tabela 1).

11 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.

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).

12 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

É obrigatório informar ao paciente ou ao seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e eventos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.



Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção à Saúde

13 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Drachman DB. Myasthenia gravis. *N Engl J Med.* 1994;330(25):1797-810.
2. Scherer K, Bedlack RS, Simel DL. Does this patient have myasthenia gravis? *JAMA.* 2005;293(15):1906-14.
3. Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, Gilhus NE, Hart IK, Harms L, et al. Guidelines for the treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol.* 2006;13(7):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(9):1239-47.
5. Amato A, Russell JA. Disorders of neuromuscular transmission. In: Amato AA, Russell JA. *Neuromuscular disorders.* New York: McGraw Hill; 2008. p. 457-528.
6. Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol.* 2009;8(5):475-90.
7. Vincent A, Palace J, Hilton-Jones D. Myasthenia gravis. *Lancet.* 2001;357(9274):2122-8.
8. Wirtz P, Sotodeh M, Nijhuis Pea. Difference in distribution of muscle weakness between myasthenia gravis and de Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;73(6):766-8.
9. Oh SJ, Eslami N, Nishihira T, Sarala PK, Kuba T, Elmore RS, et al. Electrophysiological and clinical correlation in myasthenia gravis. *Ann Neurol.* 1982;12(4):348-54.
10. Osserman KE, Genkins G. Studies in myasthenia gravis: review of a twenty-year experience in over 1200 patients. *Mt Sinai J Med.* 1971;38(6):497-537.
11. Gilchrist JM, Massey JM, Sanders DB. Single fiber EMG and repetitive stimulation of the same muscle in myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 1994;17(2):171-5.
12. Heitmiller RF. Myasthenia gravis: clinical features, pathogenesis, evaluation, and medical management. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;11(1):41-6.
13. 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.
14. Keeseey JC. "Crisis" in myasthenia gravis: an historical perspective. *Muscle Nerve.* 2002; 26(1):1-3.
15. Snead OC 3rd, Benton JW, Dwyer D, Morley BJ, Kemp GE, Bradley RJ, et al. Juvenile myasthenia gravis. *Neurology.* 1980;30(7 Pt 1):732-9.
16. Evoli A, Batocchi AP, Bartoccioni E, Lino MM, Minisci C, Tonali P. Juvenile myasthenia gravis with prepubertal onset. *Neuromuscul Disord.* 1998;8(8):561-7.



Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção à Saúde

17. Lindner A, Schalke B, Toyka KV. Outcome in juvenile-onset myasthenia gravis: a retrospective study with long-term follow-up of 79 patients. *J Neurol*. 1997;244(8):515-20.
18. Selcen D, Dabrowski ER, Michon AM, Nigro MA. High-dose intravenous immunoglobulin therapy in juvenile myasthenia gravis. *Pediatr Neurol*. 2000;22(1):40-3.
19. Batocchi AP, Majolini L, Evoli A, Lino MM, Minisci C, Tonali P. Course and treatment of myasthenia gravis during pregnancy. *Neurology*. 1999;52(3):447-52.
20. Plauché WC. Myasthenia gravis in mothers and their newborns. *Clin Obstet Gynecol*. 1991;34(1):82-99.
21. Tagher RJ, Baumann R, Desai N. Failure of intravenously administered immunoglobulin in the treatment of neonatal myasthenia gravis. *J Pediatr*. 1999;134(2):233-5.
22. Lavnjic D, Losen M, Vujic A, De Baets M, Hajdukovic LJ, Stojanovic V, et al. The features of myasthenia gravis with autoantibodies to MuSK. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(8):1099-102.
23. Krucylak PE, Naunheim KS. Preoperative preparation and anesthetic management of patients with myasthenia gravis. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;11(1):47-53.
24. de José Maria B, Carrero E, Sala X. Myasthenia gravis and regional anaesthesia. *Can J Anaesth*. 1995;42(2):178-9.
25. Boneva N, Brenner T, Argov Z. Gabapentin may be hazardous in myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2000;23(8):1204-8.
26. Mehndiratta MM, Pandey S, Kuntzer T. Acetylcholinesterase inhibitor treatment for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev*. [Internet]. 2014; (10) [acesso em 21/11/2014]. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006986.pub3/abstract>.
27. Lindberg C, Andersen O, Lefvert AK. Treatment of myasthenia gravis with methylprednisolone pulse: a double blind study. *Acta Neurol Scand*. 1998;97(6):370-3.
28. Palace J, Newsom-Davis J, Lecky B. A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. *Myasthenia Gravis Study Group. Neurology*. 1998;50(6):1778-83.
29. Warmolts JR, Engel WK. Benefit from alternate-day prednisone in myasthenia gravis. *N Engl J Med*. 1972;286(1):17-20.
30. Evoli A, Batocchi AP, Palmisani MT, Lo Monaco M, Tonali P. Long-term results of corticosteroid therapy in patients with myasthenia gravis. *Eur Neurol*. 1992;32(1):37-43.
31. Bromberg MB, Wald JJ, Forsheva DA, Feldman EL, Albers JW. Randomized trial of azathioprine or prednisone for initial immunosuppressive treatment of myasthenia gravis. *J Neurol Sci*. 1997;150(1):59-62.



Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção à Saúde

32. [No authors listed]. 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(11):1157-63.
33. Tindall RS, Rollins JA, Phillips JT, 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(12):719-24.
34. Tindall RS, Phillips JT, Rollins JA, Wells L, Hall K. A clinical therapeutic trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci*. 1993;681:539-51.
35. Ciafaloni E, Nikhar NK, Massey JM, Sanders DB. Retrospective analysis of the use of cyclosporine in myasthenia gravis. *Neurology*. 2000;55(3):448-50.
36. Hart IK, Sathasivam S, Sharshar T. Immunosuppressive agents for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(4):CD005224.
37. De Feo LG, Schottlender J, Martelli NA, Molfino NA. Use of intravenous pulsed cyclophosphamide in severe, generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2002;26(1):31-6.
38. Fateh-Moghadam A, Wick M, Besinger U, Geursen RG. High-dose intravenous gammaglobulin for myasthenia gravis. *Lancet*. 1984;1(8381):848-9.
39. Gajdos P, Outin H, Elkharrat D, Brunel D, de Rohan-Chabot P, Raphael JC, et al. High-dose intravenous gammaglobulin for myasthenia gravis. *Lancet*. 1984;1(8373):406-7.
40. Arsura E. Experience with intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Clin Immunol Immunopathol*. 1989;53(2 Pt 2):S170-9.
41. Gajdos P, Outin H, Morel E, Raphael J, Goulon M. High dose intravenous gamma globulin for myasthenia gravis: an alternative to plasma exchange. *Ann N Y Acad Sci*. 1987;505:842-4.
42. Cosi V, Lombardi M, Piccolo G, Erbetta A. Treatment of myasthenia gravis with high-dose intravenous immunoglobulin. *Acta Neurol Scand*. 1991;84(2):81-4.
43. Zinman L, Ng E, Brill V. IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2007;68(11):837-41.
44. Achiron A, Barak Y, Miron S, Sarova-Pinhas I. Immunoglobulin treatment in refractory Myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2000;23(4):551-5.
45. Hilkevich O, Drory VE, Chapman J, Korczyn AD. The use of intravenous immunoglobulin as maintenance therapy in myasthenia gravis. *Clin Neuropharmacol*. 2001;24(3):173-6.
46. Gajdos P, Chevret S, Clair B, Tranchant C, Chastang C. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Clinical Study Group. *Ann Neurol*. 1997;41(6):789-96.
47. Wolfe G, Barohn R, Foster BJ, Jackson C, Kissel J, Day J, et al. Myasthenia Gravis-IVIG Study Group. Randomized, controlled trial of intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2002;26(4):549-52.



Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção à Saúde

48. Gajdos P, Tranchant C, Clair B, Bolgert F, Eymard B, Stojkovic T, et al. Treatment of myasthenia gravis exacerbation with intravenous immunoglobulin: a randomized double-blind clinical trial. *Arch Neurol.* 2005;62(11):1689-93.

49. Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune neuromuscular diseases: present status and practical therapeutic guidelines. *Muscle Nerve.* 1999;22(11):1479-97.

50. Gajdos P, Chevret S, Toyka KV. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12:CD002277.

51. Evoli A, Di Schino C, Marsili F, Punzi C. Successful treatment of myasthenia gravis with tacrolimus. *Muscle Nerve.* 2002;25(1):111-4.

52. Yoshikawa H, Mabuchi K, Yasukawa Y, Takamori M, Yamada M. Low-dose tacrolimus for intractable myasthenia gravis. *J Clin Neurosci.* 2002;9(6):627-8.

53. Meriggioli MN, Rowin J. Treatment of myasthenia gravis with mycophenolate mofetil: a case report. *Muscle Nerve.* 2000;23(8):1287-9.

54. Schneider C, Gold R, Reiners K, Toyka KV. Mycophenolate mofetil in the therapy of severe myasthenia gravis. *Eur Neurol.* 2001;46(2):79-82.

55. Ciafaloni E, Massey JM, Tucker-Lipscomb B, Sanders DB. Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: an open-label pilot study. *Neurology.* 2001;56(1):97-9.

56. 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(3):146-50.

57. 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.

58. 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(5):1429-33.

59. Heckmann JM, Rawoot A, Bateman K, Renison R, Badri M. A single-blinded trial of methotrexate versus azathioprine as steroid-sparing agents in generalized myasthenia gravis. *BMC Neurology.* 2011;11:97.

60. Qureshi AI, Choudhry MA, Akbar MS, Mohammad Y, Chua HC, Yahia AM, et al. Plasma exchange versus intravenous immunoglobulin treatment in myasthenic crisis. *Neurology.* 1999;52(3):629-32.

61. Rønager J, Ravnborg M, Hermansen I, Vorstrup S. Immunoglobulin treatment versus plasma exchange in patients with chronic moderate to severe myasthenia gravis. *Artif Organs.* 2001;25(12):967-73.

62. Ebadi H, Barth D, Bril V. Safety of plasma exchange therapy in patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2013;47(4):510-4.

63. Barnett C, Wilson G, Barth D, Katzberg HD, Bril V. Changes in quality of life scores with intravenous immunoglobulin or plasmapheresis in patients with myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84(1):94-7.



Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção à Saúde

64. 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.

65. 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.

66. Cea G, Benatar M, Verdugo RJ, Salinas RA. Thymectomy for non-thymomatous myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev*. [Internet]. 2013; (10). [acesso em 21/11/2014]. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008111.pub2/abstract>.

67. Diaz A, Black E, Dunning J. Is thymectomy in non-thymomatous myasthenia gravis of any benefit? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014;18(3):381-9.

68. Bird S. Treatment of myasthenia gravis [Internet]. UpToDate; 2014. [acesso em 21/11/2014]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-myasthenia-gravis>.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

AZATIOPRINA, CICLOSPORINA E IMUNOGLOBULINA HUMANA.

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações 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 os seguintes benefícios:

- melhora dos sintomas motores e tempo de remissão com azatioprina,
- efeito poupador de corticoide e melhora motora com ciclosporina e
- melhora funcional em curto prazo em casos de MG refratária a outros imunossuppressores com imunoglobulina.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso desses medicamentos:

- não se sabe ao certo os riscos do uso de ciclosporina e imunoglobulina humana na gravidez; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;
- há riscos para o feto durante a gravidez, porém o benefício do uso de azatioprina pode ser maior do que o risco, o que deve ser discutido com o médico;



Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção à Saúde

- ciclofosfamida: não deve ser usada durante a gestação pelo risco de má formação do feto;

- 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 da ciclosporina: problemas nos rins e no fígado, tremores, aumento da quantidade de pelos 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, dor de cabeça, unhas e cabelos quebradiços, coceira, espinhas, náusea, 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, 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.

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

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

- () azatioprina
- () ciclosporina
- () imunoglobulina humana

Local:
Data:
Nome do paciente:
Cartão Nacional de Saúde:
Nome do responsável legal:
Documento de identificação do responsável legal:



Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção à Saúde

_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal		
Médico Responsável:	CR	U
	M:	F:
_____ 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 1 – No CEAF, a imunoglobulina humana intravenosa corresponde aos procedimentos especiais da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS: 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) e 06.04.31.006-4 Imunoglobulina humana 6,0 g injetável (por frasco).

NOTA 2 – No âmbito hospitalar, a imunoglobulina humana intravenosa corresponde ao seguinte procedimento especial da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS: 06.03.03.003-3 Imunoglobulina humana 1,0 g injetável (por frasco).

NOTA 3: A administração endovenosa de ciclofosfamida é contemplada pelo procedimento 0303020024 - Pulsoterapia II (por aplicação), da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS.