

Miastenia Gravis

Portaria SAS/MS nº 229, de 10 de maio de 2010. (Retificada em 27.08.10)



1 METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

Para a análise da eficácia dos tratamentos específicos para miastenia *gravis* atualmente registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e, portanto, disponíveis para utilização e comercialização no Brasil, foram realizadas buscas nas bases descritas abaixo.

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 base Cochrane: “Intravenous Immunoglobulins”; “Plasmapheresis”; “myasthenia gravis”. Todos os ensaios clínicos randomizados e as revisões sistemáticas disponíveis, publicadas até 01/10/2009 foram selecionados.

2 INTRODUÇÃO

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 exercício, infecções, menstruação, ansiedade, estresse emocional e gravidez¹. 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 grave¹.

A incidência de MG varia de 1-9 por milhão, e a prevalência, de 25-142 por milhão de habitantes, havendo discreto predomínio em mulheres⁴. A idade de início é bimodal, sendo os picos de ocorrência em torno de 20-34 anos para mulheres e de 70-75 anos para homens^{5,6}.

Na maioria dos pacientes, MG é causada por anticorpos antirreceptores de acetilcolina (Ach). O papel destes anticorpos na etiologia de MG foi claramente estabelecido nos anos 70, quando a plasmaférese provou ser eficaz na remoção dos anticorpos e na consequente melhora funcional por mais de 2 meses⁷. Verificam-se também alterações anatômicas bem estabelecidas, tais como aumento do tamanho da junção neuromuscular e diminuição do comprimento da membrana pós-sináptica⁷.

Por se tratar de doença de caráter autoimune, outras afecções de mesma natureza podem coexistir em paciente com diagnóstico de MG, devendo ser rastreadas de forma racional⁴, especialmente hipo/ hipertireoidismo e doença do timo. Setenta por cento dos pacientes têm hiperplasia de timo e aproximadamente 10% apresentam timoma – com potencial para comportamento maligno –, sendo este mais comum em pacientes com 50-70 anos de idade. Artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren, aplasia de células vermelhas, colite ulcerativa e doença de Addison podem ocorrer concomitantemente com MG⁵.

As complicações clínicas mais importantes de MG são tetraparesia e insuficiência respiratória (crise miastênica). A mortalidade dos pacientes é extremamente baixa (1,7 por milhão da população geral), graças aos avanços na área do Intensivo¹.

Consultores: Pedro Schestatsky, Francisco Tellechea Rotta, Bárbara Corrêa Krug e Karine Medeiros Amaral

Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Alberto Beltrame

Os autores declararam ausência de conflito de interesses.

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, ou cirurgias de grande porte e ao uso de anestésicos e outros medicamentos será abordado em seções específicas.

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

- G 70.0 Miastenia *gravis*

4 DIAGNÓSTICO

História e achados físicos fornecem usualmente as pistas iniciais mais importantes para definição de MG, seguidos pelos exames complementares^{1,2}.

4.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Anamnese

Uma história detalhada dos sintomas de fraqueza muscular e de fadigabilidade é imprescindível para o esclarecimento de queixas vagas associadas a 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 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 frequentes. Quando a manifestação inicial de uma síndrome miastênica for de origem ocular, a hipótese de síndrome de Eaton-Lambert é virtualmente excluída⁸.

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 da língua, disartria e voz anasalada podem sobrevir. Embora menos frequente, a fraqueza facial pode ser detectada, ao se solicitar aos pacientes que fechem os olhos contra resistência. Eventualmente, podem apresentar um “sorriso canino”, por falência da musculatura do canto da boca e por retração labial.

Envolvimento apendicular

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

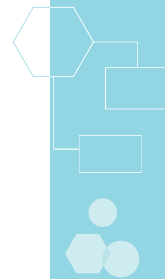
Anormalidades respiratórias

Ocasionalmente os pacientes podem apresentar-se com insuficiência respiratória por fraqueza diafragmática e de músculos respiratórios acessórios⁹, configurando 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 sejam incapazes de realizar tal tarefa sem interromper para respirar novamente, a 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 distribuídos em 4 grupos de acordo com a classificação de Osserman e Genkins¹⁰, levando em consideração o padrão de fraqueza. Na Tabela 1, estão indicados os grupos e as respectivas prevalências.

**Tabela 1 - Classificação de Miastenia Gravis conforme Osserman e Genkins¹⁰**

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

4.2 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

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

Estudo eletroneuromiográfico

Estimulação elétrica repetitiva, realizada durante eletromiografia, é o teste de escolha para avaliação de pacientes com potencial disfunção da junção neuromuscular⁹. É método diagnóstico mais resolutivo dentre os disponíveis para o diagnóstico de MG1, variando a sensibilidade conforme o segmento anatômico e a classe de doença, segundo a classificação de Osserman e Genkins¹⁰. A técnica inicial recomendada é a da estimulação repetitiva a 3-4Hz. O teste será positivo (75% de sensibilidade)⁶ se houver decremento do potencial de ação muscular composto evocado > 10% quando comparados o primeiro e o quarto ou quinto estímulo^{1,4}. Neuroconduções sensitiva e motora são normais, podendo eventualmente a eletromiografia demonstrar um padrão miopático concomitante. Caso o exame seja normal e ainda permaneça a suspeita diagnóstica, recomenda-se a realização de eletromiografia de fibra única¹¹, 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 de 85% na MG generalizada⁶.

Outros exames

Uma vez confirmado o diagnóstico, deve-se investigar a ocorrência concomitante de outras doenças frequentemente associadas a MG. Para tal, recomenda-se a realização de tomografia computadorizada de tórax para investigar aumento de volume do timo e planejar cirurgia se indicada. Hemograma, função renal e hepática, eletrólitos, velocidade de eritrossedimentação, provas de função tireoideia 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 MG¹². Síndromes miastênicas congênitas (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 encefálico⁷ podem causar achados oculares de nervos cranianos que mimetizam a miastenia¹. Outras síndromes incluem a síndrome de Lambert-Eaton, tireoideopatias, oftalmoplegia externa progressiva e distrofia oculofaríngea.



5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste protocolo de tratamento os pacientes que apresentarem 3 dos critérios abaixo^{1,4,7}, sendo que pelo menos um deles deve ser baseado nos achados/exames complementares (estudo eletroencefalográfico ou teste imunológico anticorpo antirreceptor de Ach):

- fraqueza adquirida de músculos voluntários, incluindo os inervados por nervos cranianos;
- flutuação e fatigabilidade;
- resposta eletromiográfica com decremento de amplitude do potencial muscular de pelo menos 10% após estimulação repetitiva a 3-4 Hz;
- melhora clínica objetiva após instituição de medicamentos anticolinesterásicos realizada em Serviço Especializado;
- eletromiografia de fibra única positiva
- concentração de anticorpos antirreceptores de acetilcolina > 1 nM.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste protocolo de tratamento os pacientes que apresentarem:

- outras formas de miastenia que não a MG (ver Diagnóstico Diferencial);
- contraindicações 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 MG¹³. A mortalidade nestes 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, graças ao amplo uso de imunoterapias, como plasmaférese e administração de imunoglobulina (ver Tratamento da Crise Miastênica). Thomas e cols.¹³, avaliando 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, 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 a MG em atividade¹⁴.

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 idade¹⁵, perfazendo 10% de todos os casos de MG. No entanto, segundo relatos da literatura, podem representar, na verdade, miastenia congênita (doença sem caráter autoimune), particularmente nos pacientes com anticorpos antirreceptores de Ach negativos. Se houver sintomas incapacitantes, recomenda-se iniciar piridostigmina (1 mg/kg) com ajuste gradual da dose conforme os sintomas. Para pacientes com doença moderada a grave, utiliza-se prednisona (1 mg/kg) com alternância da dose após 2-4 semanas. Transcorrido este 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 para estes pacientes, embora tenham sido obtidos alguns resultados satisfatórios em séries de casos com azatioprina, ciclosporina^{16,17} e imunoglobulina¹⁸.

7.3 GRAVIDEZ

Não há piora do desfecho a longo prazo. O curso da doença é altamente variável e imprevisível durante a gestação e pode mudar nas gestações subsequentes¹⁹. Em revisão da literatura²⁰ envolvendo 322 gestações

de 225 mães miastênicas, observou-se piora dos sintomas em 41% das pacientes. Cinquenta e nove por cento melhoraram ou permaneceram com resultados inalterados. Das mães que pioraram, 30% o fizeram no período pós-parto. A regra geral no manejo desta situação é evitar o uso de outros agentes imunossupressores, além da prednisona, pelos efeitos teratogênicos, embora a plasmaférese e a imunoglobulina tenham se mostrado seguras nestas situações, quando estritamente necessárias¹⁹. Sulfato de magnésio deve ser evitado em mães pré-eclâmpticas em função de seu efeito bloqueador neuromuscular. A maior preocupação acaba sendo a miastenia neonatal transitória, resultante da transferência passiva de anticorpos maternos antirreceptores Ach através da placenta. Há um risco teórico da passagem destes anticorpos através do leite materno, mas a grande maioria dos bebês não apresenta problemas durante a amamentação⁵.

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 Ach através da placenta, tendo início usualmente nos primeiros 3 dias de vida. Manifesta-se através de choro fraco, dificuldade de sucção, fraqueza generalizada, tônus diminuído, dificuldade respiratória, ptose e diminuição da expressão facial, com resolução espontânea após 18-20 dias. MG autoimune neonatal transitória não pode ser confundida com miastenia congênita, doença de caráter não autoimune e com apresentação clínica distinta e mais tardia. Pacientes com esta condição podem ser tratados sintomaticamente com medicamentos anticolinesterásicos. Crianças com crise miastênica podem necessitar de plasmaférese. Imunoglobulina humana parece não ser efetiva²¹.

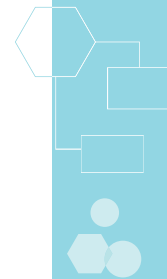
7.5 MIASTENIA GRAVIS ANTI-MUSK

Aproximadamente 50% dos pacientes com MG sem anticorpos antirreceptores Ach apresentam anticorpos contra uma enzima da membrana muscular, denominada tirosina quinase musculoespecífica (anti-Musk). Lavnrc e cols.²² analisaram 17 pacientes com esta condição, observando maior prevalência de mulheres, envolvimento facial e bulbar predominantes 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 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 necessário²³. 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. Descontinuidade do glicocorticoide 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 dos grupos 3 e 4) e da urgência do procedimento, pode-se lançar mão de plasmaférese pré-operatória²³.

A escolha da anestesia geral envolve o uso de inalação 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. 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 regionais²⁴. Os relaxantes musculares não despolarizantes devem ter sua administração reduzida a apenas um quinto da dose usualmente utilizada em pacientes normais, sendo atracúrio o fármaco de eleição. Alguns fármacos sabidamente diminuem a transmissão neuromuscular em pacientes com MG, tais como aminoglicosídeos, procainamida, betabloqueadores, fenitoína, morfina, barbitúricos, lidocaína e, mais recentemente, gabapentina²⁵.



8 TRATAMENTO

8.1 CRISE MIASTÊNICA

A crise miastênica nada mais é do que uma situação de refratariedade aguda (geralmente grupo 3 de Osserman e Genkins) à terapia utilizada que necessita de uma ação relativamente rápida pelos riscos envolvidos. 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 plasmaférese ou administração de imunoglobulina, por serem igualmente eficazes.

8.2 TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO

Inicia-se o tratamento com inibidores da acetilcolinesterase em doses padronizadas, estando reservado o uso de imunossupressores para casos selecionados, geralmente para pacientes com MG generalizada ou refratária às abordagens iniciais básicas. Não há tempo de tratamento definido, visto ser uma doença crônica e com sintomas muitas vezes flutuantes. Assim, o controle da MG deve ser tentado com a menor dose necessária com vistas à suspensão do medicamento, se possível, conforme alívio dos sinais e sintomas referidos.

Inibidor da acetilcolinesterase (Piridostigmina)

Piridostigmina inibe transitoriamente o catabolismo da Ach pela acetilcolinesterase, aumentando a quantidade e a duração deste neurotransmissor na fenda sináptica com consequente melhora da força muscular.

Apesar de não haver estudos randomizados, duplo-cegos, contra placebo para piridostigmina padrão, sua eficácia no controle sintomático da MG está estabelecida por estudo com nível 4 de evidência^{1,5,12}.

Com eficácia similar à da piridostigmina padrão na melhora dos sintomas motores⁵, piridostigmina de liberação controlada não oferece vantagens sobre a forma padrão por ter absorção intestinal errática. Estaria indicada principalmente para pacientes com queixas de fraqueza incapacitante ao despertar. Nestes casos, ao invés do uso de medicamento de liberação lenta, recomenda-se ao paciente acordar 30 minutos mais cedo e tomar a piridostigmina padrão.

Esquema de administração: inicia-se piridostigmina em adultos na dose de 30-60 mg, por via oral, a cada 6 horas; em crianças, a dose inicial é de 1 mg/kg. A dose deve ser gradualmente ajustada, se necessário, à medida que houver controle dos sintomas miastênicos e redução dos efeitos adversos. A maioria dos adultos necessita de 60-120 mg a cada 4-6 horas.

Benefícios esperados: melhora dos sintomas motores

Monitorização: controle de efeitos adversos colinérgicos

Apresentações disponíveis: comprimidos de 60 mg

Prednisona

É o agente imunossupressor mais comumente utilizado em MG. Ensaios clínicos randomizados, controlados, duplo-cegos^{26,27} demonstram sua eficácia contra a doença no controle dos sintomas e na diminuição de exacerbações. É reservado para os casos refratários a piridostigmina. As diferentes posologias do glicocorticoide (uso diário, uso alternado ou em pulsoterapia) não parecem apresentar eficácias distintas^{28,29}. No caso dos pacientes com indicação de manutenção crônica de glicocorticoide, a associação de azatioprina parece contribuir para a redução do corticoide, diminuindo substancialmente a gama de seus efeitos adversos associados após 3 anos de seguimento²⁷. Pulsoterapia intravenosa intermitente com metilprednisolona também foi sugerida como poupadora de glicocorticoide e de seus efeitos adversos²⁶. 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.

Esquema de administração: duas estratégias são recomendadas – (1) iniciar com altas doses matinais diárias, por via oral, por 2 semanas e, a seguir, uso alternado até o controle total dos sintomas. Após este período, diminuir 5 mg 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; (2) iniciar com doses baixas (15-20 mg/dia) com aumento gradual (5 mg a cada 2-4 dias) até melhora dos sintomas.

Em geral, o primeiro esquema é preferido nos casos moderados a graves; o segundo, nos casos generalizados leves ou puramente oculares refratários¹. 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 20 mg

Azatioprina

Azatioprina é provavelmente o segundo imunossupressor mais utilizado no tratamento de MG depois de prednisona¹. Três ensaios clínicos controlados e randomizados comprovaram 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 glicocorticoide. Assim, seu uso é indicado para pacientes glicocorticoideresistentes ou com efeitos adversos importantes ou que precisem reduzir a dose de prednisona.

Esquema de administração: 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

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

Monitorização: hemograma e provas de função hepática a cada semana até a estabilização da dose; a partir daí, 1 vez por mês. Queda nos leucócitos totais (3.000-4.000/mm³) ou linfócitos ainda < 1.000/mm³ são indicadores de uma dose adequada⁵. Azatioprina deve ser suspensa se os leucócitos diminuírem até 2.500/mm³ ou o número absoluto de neutrófilos estiver <1.000/mm³.

Apresentação disponível: comprimidos de 50 mg

Ciclosporina

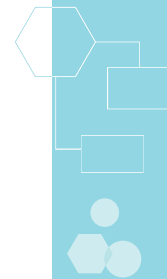
Ciclosporina é reservada para pacientes com MG generalizada que não responderam adequadamente à corticoterapia, à azatioprina e à associação das duas⁵. Trata-se de um imunossupressor de ação mais rápida do que a azatioprina (2-3 meses), com efeito primariamente sobre a imunidade celular³². Dois importantes 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. Está, então, contraindicada para pacientes com mais de 50 anos com hipertensão arterial sistêmica preexistente ou creatinina sérica basal acima de 1 mg/dl do valor normal³³. Não existem ensaios clínicos que comparem ciclosporina com outros imunossupressores. Outro desfecho importante melhor avaliado por Ciafaloni e cols.³⁴ foi seu efeito poupador de glicocorticoide, tendo sido observado que 95% dos pacientes são capazes de diminuir ou mesmo descontinuar a prednisona após o início da ciclosporina. Uma metanálise recente concluiu que há efeitos benéficos da ciclosporina em monoterapia ou associada ao glicocorticoide³⁵.

Esquema de administração: iniciar com 3-4 mg/kg/dia, por via oral, divididos em 2 doses, com aumento gradual de 6 mg/kg/dia conforme necessário para o controle dos sintomas. Após a obtenção da melhora máxima, diminuir a dose ao longo de meses até a mínima tolerável.

Benefícios esperados: efeito poupador de glicocorticoide e melhora motora

Monitorização: manter o nível sérico entre 50-150 ng/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 os níveis séricos forem > 150 ng/ml ou se a creatinina for > 150% do valor basal⁵.

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



Ciclofosfamida

Trata-se de um agente alquilante com propriedades imunossupressoras com efeito primordial sobre linfócitos B amplamente utilizado em distúrbios autoimunes³⁶. Recomenda-se o uso deste imunossupressor apenas para casos de refratariedade aos medicamentos anteriores. Seu uso é limitado por seus efeitos adversos, tais como desconforto gastrointestinal, toxicidade medular óssea, alopecia, cistite hemorrágica, teratogenicidade, esterilidade, risco aumentado de infecções oportunistas e malignidade⁵. Além disto, há apenas um estudo controlado, randomizado, duplo-cego, contra placebo, a comprovar sua eficácia através de pulsos mensais por 12 meses³⁶, relativamente aos sintomas motores e à diminuição da dose de glicocorticoide necessária. No entanto, além da amostra reduzida, o tempo de seguimento (12 meses) foi insuficiente para avaliar a ocorrência de efeitos adversos significativos. Metanálise recente concluiu que há efeitos benéficos da ciclofosfamida em monoterapia ou associada ao glicocorticoide³⁵.

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

Benefícios esperados: melhora dos sintomas motores e diminuição de dose dos glicocorticoides

Monitorização: controle dos efeitos adversos

Apresentações disponíveis: frasco-ampola de 200 e 1.000 mg

Imunoglobulina humana

As primeiras descrições do uso da imunoglobulina humana intravenosa (IGIV) para MG foram publicadas em 1984^{37,38}. Desde então, vários estudos não controlados têm demonstrado sua eficácia, especialmente nas formas agudas da doença^{18,39-42}, mas também para casos de MG refratária como terapia de manutenção por pelo menos 1 ano^{43,44}. Um grande ensaio randomizado e controlado⁴⁵, com 87 pacientes refratários ao imunossupressor, concluiu que a IGIV é tão eficaz quanto a plasmaférese, mas apresenta menor índice de efeitos adversos. Dois ensaios clínicos randomizados e controlados avaliaram o papel da IGIV nas situações crônicas de leves a moderadas: o de Wolfe e cols.⁴⁶, que foi interrompido pela falta de disponibilidade do fármaco no mercado, e, mais recentemente, o de Gajdos e cols.⁴⁷. Neste último, após analisarem 173 pacientes, os autores não encontraram diferenças significativas entre as doses de 1 e 2 g/kg. Dalakas e cols.⁴⁸ preconizam que o uso da IGIV humana se justifica na falta da plasmaférese, em casos refratários à terapia imunossupressora e na preparação de um paciente com importante fraqueza para timectomia. No entanto, apesar da eficácia bem estabelecida da IGIV na fase aguda, dados provenientes de estudos randomizados são ainda insuficientes para aceitar ou refutar seu papel na MG como terapia de manutenção com desfechos a longo prazo⁴³.

Esquema de administração: a melhor evidência da eficácia da IGIV na MG⁴⁷ utilizou a dose de 1 g/kg de peso por 3 dias consecutivos, sendo esta a dose recomendada por este protocolo.

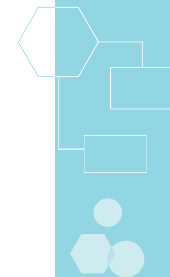
Benefícios esperados: melhora funcional na classificação de Osserman e Genkins a curto prazo em casos de MG refratária a outros imunossupressores

Monitorização: avaliação periódica da função renal, especialmente em pacientes diabéticos; controle de IgA previamente à infusão para avaliação do risco de anafilaxia. O uso da IGIV, entendido como mais simples do que a plasmaférese, está associado com menos de 5% de efeitos adversos leves e autolimitados⁵.

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

Outros Imunossupressores

Até o presente momento, não há na literatura estudo controlado e randomizado comparando estes imunossupressores contra os tratamentos já estabelecidos para MG. Existem apenas relatos de casos e promissores ensaios abertos⁴⁹⁻⁵¹, porém com poucos pacientes e reduzido tempo de seguimento⁵²⁻⁵⁵. Mais recentemente, micofenolato não demonstrou benefício adicional no controle dos sintomas miastênicos quando utilizado em associação com glicocorticoide⁵⁶, achado confirmado por metanálise³⁵. Assim, por seu alto custo e riscos inerentes e pela inexistência de comparação com tratamentos já estabelecidos, a utilização destes medicamentos ainda não pode ser recomendada.



8.3 MODALIDADES TERAPÊUTICAS NÃO FARMACOLÓGICAS

Plasmaférese

Existem várias séries de casos^{57,58} demonstrando claro benefício a curto prazo da plasmaférese na MG, tanto clinicamente quanto na diminuição dos títulos de anticorpos antirreceptores de Ach. Não há ensaios clínicos controlados e randomizados que determinem se a plasmaférese é superior à administração de imunoglobulina; existem apenas indícios de que sejam igualmente eficazes⁴⁵. Assim, em casos de exacerbação clínica com risco de vida, a plasmaférese deve ser considerada da mesma forma que a imunoglobulina, se esta última estiver contraindicada ou não for disponível.

Esquema de administração: não há consenso sobre a posologia mais eficaz da plasmaférese no tratamento da MG refratária¹. Em geral, realiza-se troca de 2-3 litros de plasma 3 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 o uso de imunossuppressores concomitantemente devido à transitoriedade dos efeitos da plasmaférese sobre a função muscular. Em razão dos efeitos adversos (trombose, tromboflebite, infecção, instabilidade cardiovascular), a plasmaférese é limitada a situações de crise miastênica.

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

Monitorização: exame vascular periférico, cardíaco e controle de infecções

Timectomia

Timectomia está indicada para pacientes com timoma. No entanto, o papel deste procedimento em pacientes com MG sem a presença de timoma é incerto. Uma revisão de 21 estudos controlados e não randomizados⁵⁹ concluiu que pacientes com MG sem timoma que serão submetidos à timectomia têm chance 1,7 vez maior de melhora clínica, 1,6 vez de se tornarem assintomáticos e 2 vezes 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, timectomia é considerada uma “opção contribuidora” para o aumento da probabilidade de melhora ou remissão de MG não timomatosa⁵⁹, em pacientes entre a adolescência e os 60 anos de idade. Em função da carência de evidência epidemiológica, 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 1 semana e 1 ano após o tratamento por meio da Classificação de Osserman e Genkins (Tabela 1).

10 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

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

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

11 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

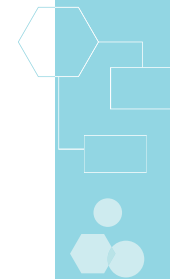
É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento preconizado neste protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.



12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Drachman DB. Myasthenia gravis. *N Engl J Med*. 1994;330(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 AA, Russel JA. Disorders of neuromuscular transmission. In: Amato AA, Russel JA, editors. *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):2122-28.
8. Wirtz PW, Sotodeh M, Nijhuis M, Van Doorn PA, Van Engelen BG, Hintzen RQ, et al. Difference in distribution of muscle weakness between myasthenia gravis and the 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. Electrophysiological and clinical correlation in myasthenia gravis. *Ann Neurol*. 1982;12(4):348-54.
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(6):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(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 BS, Swarup R, Webster EA, Chang I, et al. Myasthenic crisis: clinical features, mortality, complications, and risks 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. *Neuromusc Dis*. 1998;8(8):561-7.
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(8):515-20.
18. Selcen D, Dabrowski ED, 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. Lavrnjic 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 Thorec 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. Lindberg C, Andersen O, Lefvert AK. Treatment of myasthenia gravis with methylprednisolone pulse: a double blind study. *Acta Neurol Scand*. 1998;97:370-3.
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(6):1778-83.
28. Warmolts JR, Engel WK. Benefit from alternate-day prednisone in myasthenia gravis. *N Engl J Med*. 1972;286(1):17-20.
29. Evoli A, Batocchi AP, Palmisani MT, Lo Monaco ML, Tonali P. Long-term results of corticosteroid therapy in patients with myasthenia gravis. *Eur Neurol*. 1992;32(1):37-43.

30. Bromberg MB, Wald JJ, Forshew 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.
31. 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.
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(12):719-24.
33. Tindall RS, Phillips T, Rollins JA, Wells L, Hall K. A clinical therapeutic trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci.* 1993;681:539-51.
34. Ciafaloni E, Nikhar NK, Massey JM, Sanders DB. Retrospective analysis of the use of cyclosporine in myasthenia gravis. *Neurology.* 2000;55(3):448-50.
35. Hart IK, Sathasivam S, Sharshar T. Immunosuppressive agents for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(4):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(1):31-6.
37. Fateh-Moghadam A, Wick M, Besinger U, Geursen RG. High-dose intravenous gammaglobulin for myasthenia gravis. *Lancet.* 1984;1(8381):848-9.
38. Gajdos P, Outin HD, 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.
39. Arsura EL. Experience with intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Clin Immunol Immunopathol.* 1989;53(2 Pt 2):S170-9.
40. Gajdos P, Outin HD, Morel E, Raphael JC, Goulon M. High dose intravenous gamma globulin for myasthenia gravis: an alternative to plasma exchange. *Ann N Y Acad Sci.* 1987;505:842-44.
41. 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.
42. Zinman L, Ng E, Bril V. IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis: a randomized controlled trial. *Neurology.* 2007;68(11):837-41.
43. Achiron A, Barak Y, Miron S, Sarova-Pinhas I. Immunoglobulin treatment in refractory myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2000;23(4):551-5.
44. Hilkevich O, Drory VE, Chapman J, Korczyn AD. The use of intravenous immunoglobulin as maintenance therapy for myasthenia gravis. *Clin Neuropharmacol.* 2001;24(3):173-6.
45. 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.
46. Wolfe GI, Barohn RJ, Foster BM, Jackson CE, Kissel JT, Day JW, et al. Randomized, controlled trial of intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2002;26(4):549-52.
47. 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.
48. Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune neuromuscular diseases: present status and practical therapeutic guidelines. *Muscle Nerve.* 1999;22(11):1479-97.
49. Evoli A, Di Schino, Marsili F, Punzi C. Successful treatment of myasthenia gravis with tacrolimus. *Muscle Nerve.* 2002;25(1):111-4.
50. 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.
51. Meriggioli M, Rowin J. Treatment of myasthenia gravis with mycophenolate: a case report. *Muscle Nerve.* 2000;23(8):1287-9.
52. Schneider C, Gold R, Reiners K, Toyka KV. Mycophenolate mofetil in the therapy of severe myasthenia gravis. *Eus Neurol.* 2001;46(2):79-82.
53. Ciafaloni E, Massey JM, Tucker-Lipscomb B, Sanders DB. Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: an open label study. *Neurology.* 2001;56(1):97-9.
54. 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. Epub 2005 May 17.



55. Meriglioli 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.
56. 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.
57. Qureschi 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.
58. 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(12):967-73.
59. 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.

Termo de Esclarecimento e Responsabilidade Azatioprina, Ciclosporina e Imunoglobulina Humana

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **azatioprina, ciclosporina e imunoglobulina humana**, indicadas para o tratamento de **miastenia gravis**.

Os termos médicos foram explicados e todas as 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 melhoras:

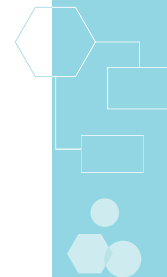
- melhora dos sintomas motores e redução do tempo de remissão com azatioprina;
- efeito poupador de glicocorticoide e melhora motora com ciclosporina;
- melhora funcional a curto prazo em casos de miastenia *gravis* refratária a outros imunossuppressores com imunoglobulina humana.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso destes 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 e isso deve ser discutido com o médico;
- efeitos adversos da 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, 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 triglicéridios, formigamentos, dor no peito, batimentos rápidos do coração, convulsões, confusão, ansiedade, depressão, fraqueza, dor de cabeça, unhas e cabelos quebradiços, coceira, espinhas, náuseas, vômitos, perda de apetite, soluços, inflamação na boca, dificuldade para engolir, sangramentos, inflamação do pâncreas, prisão de ventre, desconforto abdominal, diminuição das células brancas do sangue, linfoma, calorões, aumento da quantidade de cálcio, magnésio e ácido úrico no sangue, toxicidade para os músculos, problemas respiratórios, sensibilidade aumentada à temperatura, 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 este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

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

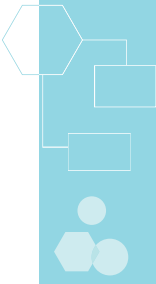


Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

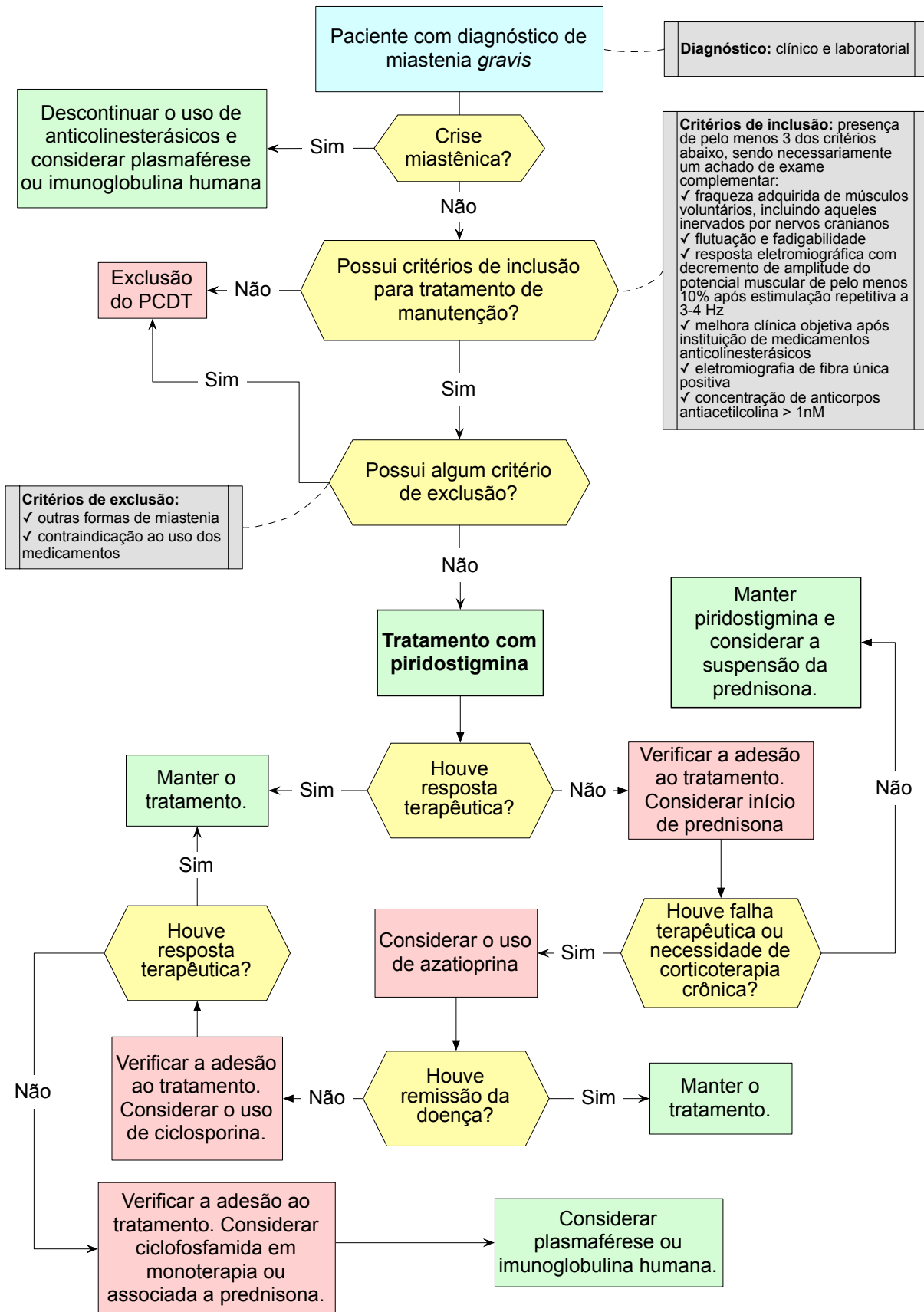
- azatioprina
- ciclosporina
- imunoglobulina humana

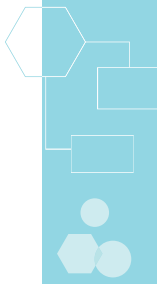
Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável:	CRM:	UF:	
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____			

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

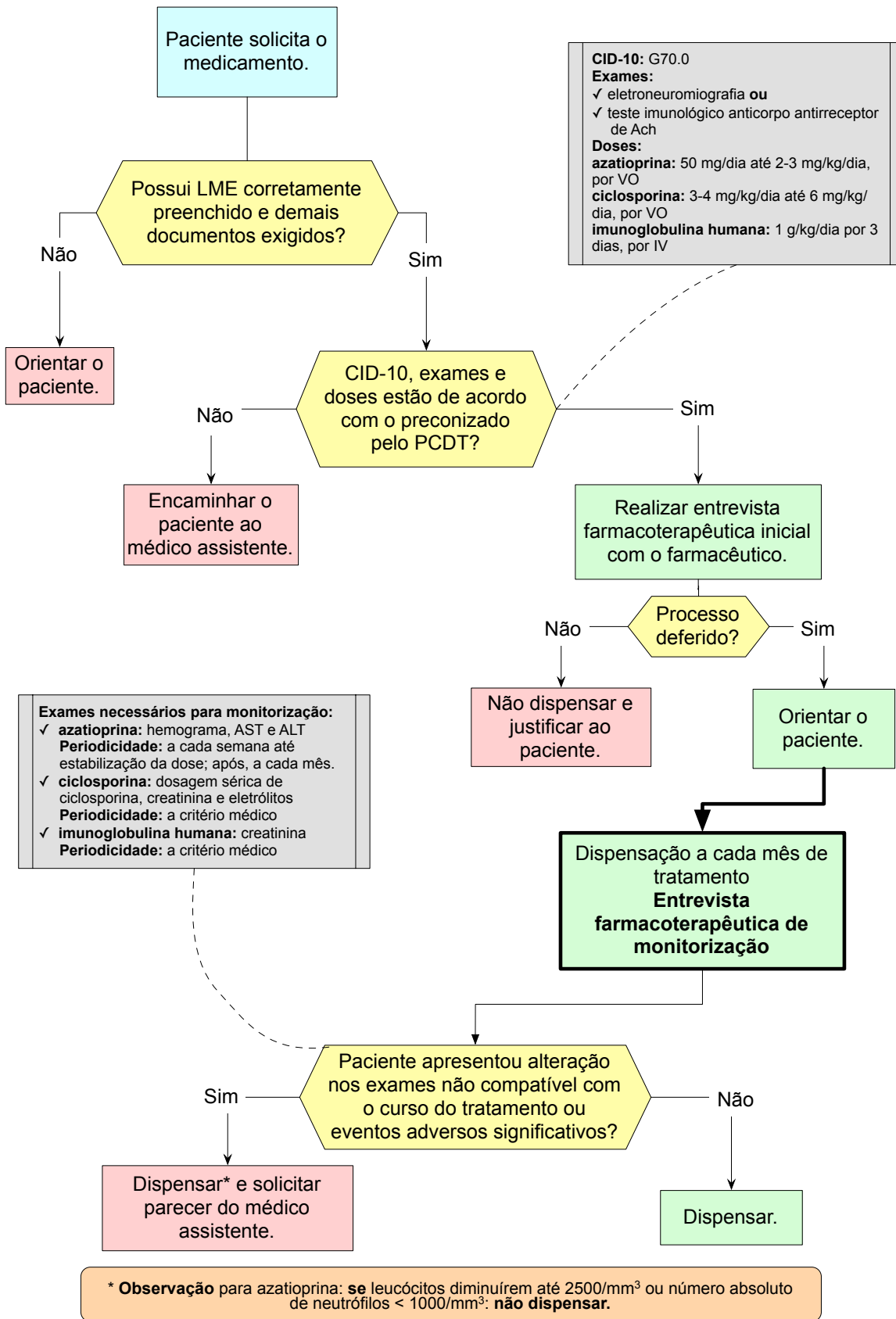


Fluxograma de Tratamento Miastenia Gravis





Fluxograma de Dispensação de Azatioprina, Ciclosporina e Imunoglobulina Humana Miastenia Gravis



Ficha Farmacoterapêutica Miastenia Gravis

1 DADOS DO PACIENTE

Nome: _____
 Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____
 Nome do cuidador: _____
 Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____
 Sexo: Masculino Feminino DN: _____ / _____ / _____ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____
 Endereço: _____
 Telefones: _____
 Médico assistente: _____ CRM: _____
 Telefones: _____

2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Com que idade teve a primeira manifestação da doença? _____

2.2 Qual o intervalo de tempo entre o primeiro sintoma e o diagnóstico definitivo?

2.3 Qual a classificação de miastenia *gravis* apresentada?

- Grupo 1: ocular
- Grupo 2a: generalizada leve
- Grupo 2b: generalizada de moderada a grave
- Grupo 3: aguda fulminante
- Grupo 4: grave de instalação tardia

2.4 Possui outras doenças diagnosticadas?

- não
- sim → Quais? _____

(a ciclosporina está contraindicada para pacientes com mais de 50 anos com hipertensão arterial sistêmica preexistente ou creatinina sérica basal > 1 mg/dl do valor normal)

2.5 Faz uso de outros medicamentos? não sim → Quais?

Nome comercial	Nome genérico	Dose total/dia e via	Data de início	Prescrito
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim

2.6 Já realizou plasmaférese? Quando? _____

2.7 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

- não
- sim → Quais? A que medicamentos? _____

3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Exames Laboratoriais - Monitorização dos Medicamentos Utilizados*

	Inicial	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês
Data prevista**							
Data							
Hemoglobina							
Leucócitos							
Neutrófilos							
Linfócitos							
ALT							
AST							
Ciclosporina sérica							
Magnésio							
Potássio							
Creatinina							

	7º mês	8º mês	9º mês	10º mês	11º mês	12º mês
Data prevista**						
Data						
Hemoglobina						
Leucócitos						
Neutrófilos						
Linfócitos						
ALT						
AST						
Ciclosporina sérica						
Magnésio						
Potássio						
Creatinina						

* Deve-se completar a tabela de acordo com os medicamentos utilizados.

** A periodicidade dos exames varia conforme o medicamento.

Para azatioprina (monitorizar hemograma, AST e ALT no início do tratamento e a cada mês)

3.1 Apresentou leucócitos entre 3.000-4.000/mm³ ou linfócitos < 1.000/mm³?

não → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (a dose do medicamento deve ser reavaliada)

sim → Dispensar

3.2 Apresentou leucócitos < 2.500/mm³ ou número absoluto de neutrófilos < 1.000/mm³?

não → Dispensar

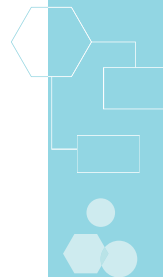
sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (o medicamento deve ser suspenso)

Para ciclosporina (monitorizar pressão arterial, creatinina, magnésio e potássio no início do tratamento e reavaliar periodicamente a critério médico. A dosagem de ciclosporina deve também ser realizada periodicamente)

3.3 Desenvolveu hipertensão ao longo do tratamento?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (a dose deve ser reduzida de 25% a 50%; persistindo a hipertensão, o tratamento deve ser descontinuado)



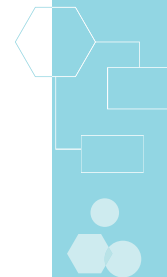


TABELA DE REGISTRO DA DISPENSAÇÃO

	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês
Data						
Nome comercial						
Lote/Validade						
Dose prescrita						
Quantidade dispensada						
Próxima dispensação (Necessita de parecer médico: sim/não)						
Farmacêutico/CRF						
Observações						

	7º mês	8º mês	9º mês	10º mês	11º mês	12º mês
Data						
Nome comercial						
Lote/Validade						
Dose prescrita						
Quantidade dispensada						
Próxima dispensação (Necessita de parecer médico: sim/não)						
Farmacêutico/CRF						
Observações						



Guia de Orientação ao Paciente Azatioprina, Ciclosporina e Imunoglobulina Humana

ESTE É UM GUIA SOBRE O MEDICAMENTO QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO SUS. SEGUINDO SUAS ORIENTAÇÕES, VOCÊ TERÁ MAIS CHANCE DE SE BENEFICIAR COM O TRATAMENTO.

O MEDICAMENTO É UTILIZADO NO TRATAMENTO DE **MIASTENIA GRAVIS**.

1 DOENÇA

- Miastenia *gravis* é uma doença que leva à fraqueza dos músculos. Melhora com repouso e piora com exercício. Também pode piorar em caso de infecções, menstruação, ansiedade, estresse emocional e gravidez.
- A fraqueza pode ser específica (músculos dos olhos ou da face, por exemplo) ou pode ser generalizada.
- A chamada “crise miastênica” ocorre quando há falta de ar (por insuficiência respiratória) associada à fraqueza muscular grave.

2 MEDICAMENTO

- Este medicamento não cura a doença, porém melhora os sintomas de fraqueza e a capacidade de realizar as atividades diárias.

3 GUARDA DO MEDICAMENTO

- Guarde o medicamento protegido do calor, ou seja, evite lugares onde exista variação de temperatura (cozinha e banheiro). Conserve o medicamento na embalagem original.
- A imunoglobulina humana deve ser guardada na geladeira, mas não deve ser congelada.

4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

- Tome os comprimidos (ou cápsulas), sem abrir ou mastigar, com a ajuda de um líquido, de preferência junto às refeições.
- Tome exatamente a dose prescrita nos dias que o médico indicou, estabelecendo um mesmo horário todos os dias.
- Em caso de esquecimento de uma dose, tome-a assim que lembrar. Não tome a dose em dobro para compensar a que foi esquecida.
- A imunoglobulina humana deve ser aplicada em ambiente hospitalar.

5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis que variam de acordo com o medicamento, tais como dor de cabeça, náuseas, vômitos, diarreia, queda de cabelo, perda de apetite, reações alérgicas, febre, calafrios, falta de ar.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas, comunique-se com o médico ou farmacêutico.
- Maiores informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, documento assinado por você ou pelo responsável legal e pelo médico.

6 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

- Não faça uso de outros medicamentos sem o conhecimento do médico ou orientação de um profissional de saúde.

7 PARA SEGUIR RECEBENDO O MEDICAMENTO

- Retorne à farmácia a cada mês, com os seguintes documentos:
 - Receita médica atual
 - Cartão Nacional de Saúde ou RG

– Exames:

para azatioprina – hemograma, AST e ALT a cada mês

para ciclosporina – dosagem sérica de ciclosporina, creatinina e eletrólitos (magnésio e potássio) com intervalos de realização a critério médico

para imunoglobulina humana – creatinina com intervalos de realização a critério médico

8 EM CASO DE DÚVIDA

- Se você tiver qualquer dúvida que não esteja esclarecida neste guia, antes de tomar qualquer atitude, procure orientação com o médico ou farmacêutico do SUS.

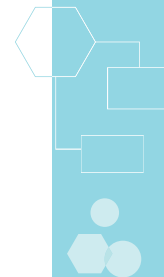
9 OUTRAS INFORMAÇÕES

LEVAR CAIXA DE ISOPOR PARA TRANSPORTAR O MEDICAMENTO DA FARMÁCIA

ATÉ SUA CASA E GUARDÁ-LO IMEDIATAMENTE NA GELADEIRA.

SE, POR ALGUM MOTIVO, NÃO USAR O MEDICAMENTO,

DEVOLVA-O À FARMÁCIA DO SUS.



GRUPO TÉCNICO

Ana Claudia Sayeg Freire Murahovschi

Fisioterapeuta
Ministério da Saúde

Mauro Medeiros Borges

Médico
Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Bárbara Corrêa Krug

Farmacêutica
Consultora do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Paulo Dornelles Picon

Médico
Consultor do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Cláudio Maierovitch Pessanha Henriques

Médico
Ministério da Saúde

Priscila Gebrim Louly

Farmacêutica
Ministério da Saúde

Guilherme Geib

Médico
Consultor do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Rafael Selbach Scheffel

Médico
Consultor do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

José Miguel do Nascimento Júnior

Farmacêutico
Ministério da Saúde

Ricardo de March Ronsoni

Farmacêutico Bioquímico
Ministério da Saúde

José Miguel Dora

Médico
Consultor do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Roberto Eduardo Schneiders

Farmacêutico Bioquímico
Ministério da Saúde

Karine Medeiros Amaral

Farmacêutica
Consultora do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Rodrigo Fernandes Alexandre

Farmacêutico
Ministério da Saúde

Liliana Rodrigues do Amaral

Enfermeira
Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Rodrigo Machado Mundim

Farmacêutico Bioquímico
Ministério da Saúde

Luana Regina Mendonça de Araújo

Farmacêutica
Ministério da Saúde

Vanessa Bruni Vilela Bitencourt

Farmacêutica Bioquímica
Ministério da Saúde

Maria Inez Pordeus Gadelha

Médica
Ministério da Saúde

Vania Cristina Canuto Santos

Economista
Ministério da Saúde

Mariama Gaspar Falcão

Farmacêutica
Ministério da Saúde