

White Paper

JORNADA E CUIDADO DO INDIVÍDUO COM MIASTENIA GRAVIS

Apoio AstraZeneca

SUMÁRIO

<i>JORNADA E CUIDADO DO INDIVÍDUO COM MIASTENIA GRAVIS</i>	1
INTRODUÇÃO	4
MÉTODO	4
CONTEXTO HISTÓRICO	5
ETIOLOGIA.....	5
EPIDEMIOLOGIA	6
IMPACTO PSICOLÓGICO, SOCIAL E PROFISSIONAL	6
CLASSIFICAÇÃO DA DOENÇA	7
DIAGNÓSTICO	8
SINTOMAS INICIAIS.....	8
BARREIRAS AO DIAGNÓSTICO.....	9
AValiação CLÍNICA DA DOENÇA	10
AValiação POR MEIO DE EXAMES ADICIONAIS	11
ESCALAS DE QUALIDADE DE VIDA	12
TRATAMENTOS	13
REABILITAÇÃO E A IMPORTÂNCIA DA EQUIPE MULTIDISCIPLINAR	14
PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT)	17
NOVOS MEDICAMENTOS PARA MIASTENIA GRAVIS.....	20
DESAFIOS NO SUCESSO DO TRATAMENTO.....	21
IMPACTO DA DOENÇA NAS ATIVIDADES DIÁRIAS E DESAFIOS SOCIAIS	23
PERSPECTIVA DO PACIENTE	23
PAPEL DO PACIENTE E ASSOCIAÇÕES DE PACIENTES FRENTE AOS DESAFIOS SOCIAIS.....	24
IMPORTÂNCIA DO ENGAJAMENTO DIGITAL.....	25
PERSPECTIVAS FUTURAS	25
CONSIDERAÇÕES FINAIS	26
REFERÊNCIAS	28

Disclaimer

Este documento é resultado de uma construção colaborativa e voluntária entre indivíduos com Miastenia Gravis, associações de pacientes e profissionais da saúde. Foi organizado pela AstraZeneca, com consultoria da IQVIA.

Não consiste em uma iniciativa promocional de qualquer tratamento farmacológico e nem trata ou fomenta acesso judicial a terapias. Este documento é uma ferramenta de conscientização e educação sobre a Miastenia Gravis no Brasil, destinada a todos os públicos interessados no assunto.

Apoio institucional



**ACADEMIA
BRASILEIRA
DE NEUROLOGIA**

Autores e autoras

Alberto Rolim Muro Martinez, Aline Nishida, Ana Carolina Garrido, Ana Terzian, André Macedo Serafim da Silva, Andréa Maria Amarante de Oliveira, Anna Paranhos, Antoine Daher, Ariadne Guimarães Dias, Betânia Oliveira, Daiane Beneduzzi, Dea Desire de Oliveira, Diego Aranda, Georgia de Freitas Guimarães, Hamilton Cirne Fernandes Franco, Iara Muller Bernz, Isandra Oliveira Meirelles, Lidia Costa, Luiza Osuna Falavigna, Marcelle Cipriano, Mariana Zink, Maristela Sampaio, Matheus Altafin Carvalho, Michele Deiró Santos e Rita Helena Duarte Dias Labronici.

Iniciativa



Desenvolvimento



Introdução

A Miastenia Gravis é uma doença neuromuscular autoimune caracterizada por fraqueza motora flutuante que envolve músculos oculares, bulbares, dos membros e/ou respiratórios.

A **fraqueza motora flutuante**, condição em que a força muscular diminui de forma variável e imprevisível, é devida a um ataque imunológico mediado por anticorpos, direcionado às proteínas na membrana pós-sináptica da junção neuromuscular (receptores de acetilcolina ou proteínas associadas a receptores) (1). Em cerca de dois terços dos pacientes, o envolvimento dos músculos oculares extrínsecos apresenta-se como o sintoma inicial, geralmente progredindo para envolver outros músculos bulbares (que desempenham funções essenciais na respiração, deglutição e fala) e musculatura dos membros, resultando em Miastenia Gravis generalizada (1,2). A fraqueza dos músculos respiratórios pode levar à crise miastênica, que pode ser fatal, exigindo ventilação mecânica e alimentação por sonda nasogástrica (3).

Cerca de 10% dos pacientes apresentam sintomas limitados aos músculos oculares extrínsecos, com a condição resultante chamada de Miastenia Gravis ocular. Sexo e idade parecem influenciar a ocorrência de Miastenia Gravis. Abaixo de 40 anos de idade, a proporção feminino:masculino é de cerca de 3:1; no entanto, entre 40 e 50 anos, bem como durante a puberdade, é aproximadamente igual. Acima de 50 anos, ocorre mais comumente em homens (1,2).

Esse *White Paper* (isto é, guia de discussão que apresenta dados aprofundados sobre determinado assunto) foi proposto juntamente com diversas pessoas envolvidas no ecossistema da Miastenia Gravis - pacientes, associações de pacientes e profissionais da saúde - com o objetivo

de conscientizar não só as pessoas inseridas nesta comunidade, mas também toda a sociedade brasileira acerca da jornada de uma pessoa com Miastenia Gravis.

Desde os obstáculos iniciais encontrados no diagnóstico até as melhores opções de cuidado, este documento busca fornecer uma visão abrangente sobre os desafios e necessidades enfrentados pelos pacientes. Abordamos os principais aspectos que afetam as atividades diárias dos pacientes e oferecemos sugestões para contribuir com um melhor prognóstico desses pacientes.

Método

Foi realizada uma revisão abrangente da literatura com um intuito de fornecer um panorama atual sobre temas relacionados à jornada do paciente com Miastenia Gravis e para construir guias de discussão utilizados em um encontro presencial.

A revisão da literatura foi conduzida nos bancos de dados Medline (via PubMed), Embase e Biblioteca Cochrane entre novembro de 2023 e janeiro de 2024. Os principais termos utilizados para refinar a pesquisa foram “Myasthenia Gravis” “Treatment”, “Diagnosis” e “Quality of life”.

Os guias de discussão foram apresentados a um grupo de trabalho incluindo pacientes, associações de pacientes e profissionais de saúde (fisioterapeuta, fonoaudiólogo e neurologistas) para capturar suas percepções sobre a jornada de um indivíduo com Miastenia Gravis e elucidar as

principais necessidades não atendidas de Miastenia Gravis no Brasil.

As percepções foram compiladas e organizadas em tópicos que serão aprofundados e exemplificados com trechos das falas dos participantes a seguir.

Contexto histórico

Os primeiros relatos de possíveis casos de Miastenia Gravis foram descritos há vários séculos, contudo, apenas em 1877 que a Miastenia Gravis foi reconhecida como doença definida (4). O termo 'miastenia gravis' foi aceito em uma reunião da Sociedade de Psiquiatria e Neurologia de Berlim em 1899, onde 'miastenia' significa fraqueza muscular e 'gravis' significa grave (5).

Antes da introdução do tratamento, entre 1915 e 1934, a prevalência estimada de Miastenia Gravis era de 1 a cada 200.000 habitantes e 70% dos pacientes diagnosticados morriam de insuficiência respiratória ou pneumonia dentro de 1-2 anos (6). Após 1934, com a introdução dos inibidores de acetilcolinesterase, a mortalidade reduziu para 30% em 1955 e a prevalência aumentou para 1 a cada 20.000 habitantes e (7).

Ao longo dos anos, a abordagem para tratar a Miastenia Gravis evoluiu significativamente. O tratamento padrão incluía inibidores da acetilcolinesterase, corticosteroides e outros medicamentos imunossupressores, que modificam amplamente o sistema imune.

Saindo de um diagnóstico genérico com uma abordagem única de tratamento, a Miastenia Gravis está entrando em uma era em que sua complexidade é melhor compreendida e mais precisamente abordada, permitindo que os pacientes tenham uma maior expectativa de vida (8).

No entanto, apesar do claro aumento da expectativa de vida, inicia-se uma discussão acerca da qualidade de vida desses pacientes e como os medicamentos disponíveis impactam em seu dia a dia.

O cenário do tratamento da Miastenia Gravis está prestes a mudar significativamente, com novos medicamentos direcionados a nuances intrincadas da resposta imunológica com potencial abordagem direta e refinada para mitigar os sintomas da doença, menos efeitos colaterais e melhor eficácia.

Etiologia

A Miastenia Gravis é uma doença autoimune que afeta a junção neuromuscular, estrutura do sistema nervoso que permite a comunicação de neurônios motores e fibras musculares, permitindo a contração muscular através da ação de neurotransmissores, como a acetilcolina. A doença ocorre porque o corpo produz anticorpos que interferem nessa comunicação (1). A maioria dos pacientes (85%) apresentam anticorpos que atacam diretamente os receptores de acetilcolina (AChR)(Figura 1), enquanto outros têm anticorpos contra outras moléculas, como a tirosina quinase músculo-específica (MuSK) ou a proteína 4 relacionada ao receptor de lipoproteína de baixa densidade (LRP4) (1). No entanto, cerca de 5% dos pacientes apresentam anticorpos de baixa afinidade ou baixa concentração, que não são detectados em ensaios de rotina, sendo classificados como "soronegativos" (9).

A Miastenia Gravis é influenciada por fatores ambientais (e.g., luz do sol, medicamentos, entre outros) e genéticos (9). A hereditariedade tem um papel importante, e estudos mostram que há uma taxa de 82,1% de casos familiares entre os pacientes com a doença (10). Além disso, a presença de um tipo de tumor chamado timoma pode estar relacionada à Miastenia Gravis. O timo é uma glândula localizada no tórax, é o principal órgão do sistema imunológico pois sua função é a maturação de linfócitos T, célula branca do sangue que promove o combate de infecções no corpo. O timoma é um tumor raro que afeta as células do timo e promove o acúmulo de células T imaturas. Cerca de metade dos pacientes com timoma desenvolvem Miastenia Gravis, representando 10-15% de todos os casos de Miastenia Gravis (11).

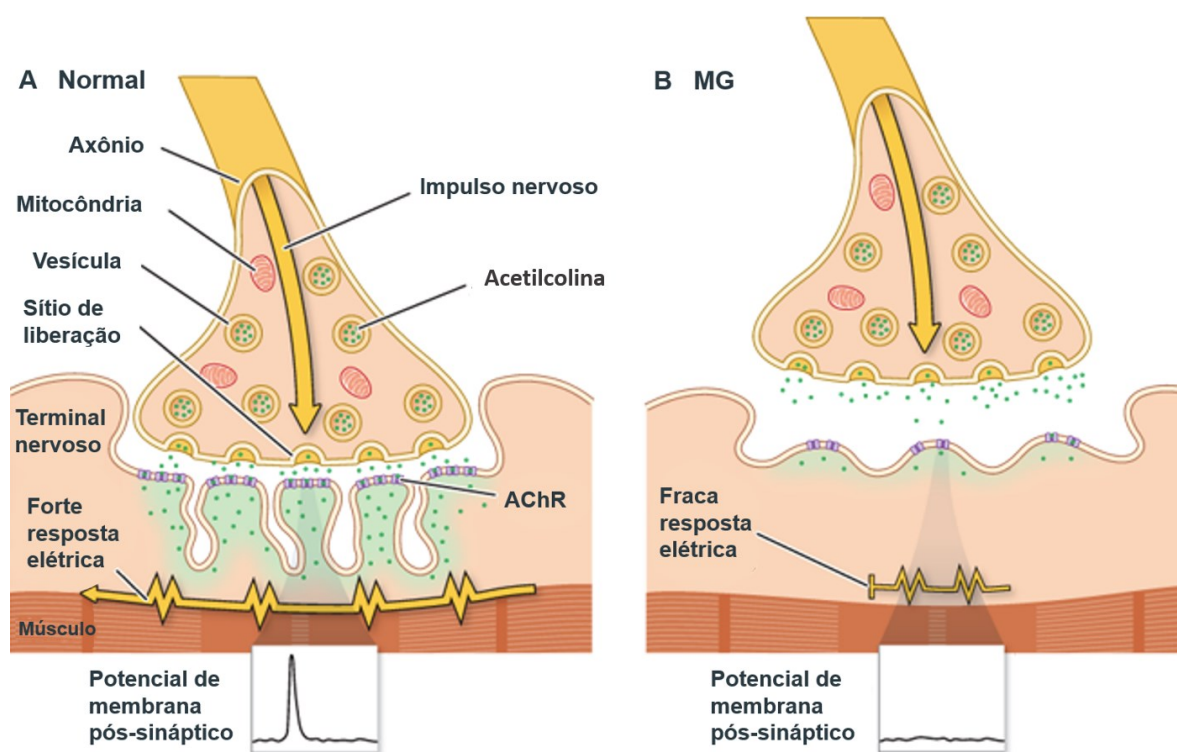


Figura 1. Junção neuromuscular normal (A) e de um indivíduo com miastenia gravis (B). AChR: receptores de acetilcolina. Fonte: Adaptado de Drachman e colaboradores (2014) (12).

Epidemiologia

Os dados de incidência e prevalência de Miastenia Gravis têm variado ao longo do tempo e entre diferentes regiões geográficas. Estima-se que a incidência global de Miastenia Gravis ao longo do tempo variou de 0,15 a 61,33 casos por milhões de pessoas-ano, enquanto a prevalência é de 2,19 a 36,71 casos a cada 100.000 habitantes. Com os avanços tecnológicos, as taxas de prevalência da doença tendem a aumentar, pois estes permitem não apenas que os indivíduos sejam diagnosticados, mas também propiciam tratamentos que possibilitam melhor prognóstico e maior taxa de sobrevida (8).

De modo geral, a doença atinge principalmente homens em idade avançada (70-75 anos) e mulheres jovens (20-34 anos) e por isso é chamada de bimodal (7). A partir de dados internacionais, foi constatado que em 10% dos casos de Miastenia Gravis, os indivíduos afetados apresentam início dos sintomas antes dos 18 anos de idade (13). Apesar de todas as etnias serem afetadas pela doença, existe uma maior prevalência

em indivíduos de descendência africana (8).

Impacto Psicológico, Social e Profissional

As consequências da Miastenia Gravis são amplas, não se resumindo apenas a limitações físicas, mas implicando no bem-estar emocional, na vida social e nas atividades laborais ou acadêmicas (14).

A prevalência de ansiedade e de depressão entre pacientes com Miastenia Gravis é elevada, podendo chegar a 70%, contudo, são em grande parte diagnosticados tardiamente (15). O impacto psicológico está associado ao **peso da doença e ao próprio tratamento (ex: eventos adversos)**, que impacta na rotina e na qualidade de vida do paciente, afetando o senso de utilidade do indivíduo (16).

As alterações de humor também geram **ônus para a vida social** dessas pessoas, que relatam impacto negativo em suas relações pessoais, dificuldade de se conectar com outras pessoas e sentimento de solidão (14). Alguns pacientes

reportam uma tendência de isolamento causada pelo estigma social, onde tentam ao máximo evitar possíveis constrangimentos relacionados a sua doença, como a dificuldade em falar e em se alimentar (16).

A **perda de performance profissional** devido aos sintomas também é bastante mencionada entre pacientes com Miastenia Gravis, já que precisam descansar mais entre tarefas, ou até mesmo estendê-las por um período maior, repercutindo diretamente na carreira. Muitos se aposentam mais cedo, mudam a área de atuação ou mesmo perdem o emprego, segundo estatísticas de diversos países (14,16).

O impacto no trabalho é um importante marcador da consequência social causada pela Miastenia Gravis, haja vista os diversos benefícios que o trabalho traz para o indivíduo: autorrespeito, possibilidade de conexões sociais, sentimento de utilidade e satisfação pessoal. O impacto na carreira também pode afetar a vida financeira desses pacientes, que precisam arcar com o tratamento. Muitos dos pacientes que, após o início dos sintomas, ficam desempregados são mais jovens, utilizam tratamentos imunossupressores por tempo prolongado e apresentam sintomas neuropsiquiátricos com maior frequência, resultando em prejuízo para a qualidade de vida (14,16).

"Eu trabalhava com prancheta e o lápis caía da minha mão. Começava a escrever errado, às vezes meu dedo não pegava a tecla. A máquina fotográfica ficava pesada e eu não conseguia fechar o olho direito. Eu me engasgava mais com líquidos do que com sólidos, achava que era devido ao meu tratamento dentário que fazia na época."

- Paciente com MG

Classificação da doença

Enquanto a Miastenia Gravis é classificada como uma doença autoimune adquirida, a miastenia congênita trata-se de uma doença de caráter hereditário. A miastenia congênita e do desenvolvimento mimetiza muitas das manifestações clássicas da Miastenia Gravis (17) e

normalmente é causada por uma mutação em genes que estão relacionados a estruturas do receptor de acetilcolina (18).

Os pacientes com Miastenia Gravis autoimune podem ser categorizados em subtipos de acordo com a presença de certos anticorpos, apresentação clínica, comorbidades e epidemiologia (variando de acordo com a faixa etária em que as exacerbações clínicas manifestam-se). As diferentes categorias possibilitam um melhor diagnóstico e tratamento dos pacientes (9). Os principais subtipos de Miastenia Gravis são:

- **Miastenia Gravis associada ao timoma**, que afeta os pacientes de forma generalizada e é causada pela ação de anticorpos anti-AChR. A Miastenia Gravis é a doença autoimune com maior associação a timomas (9);
- **Miastenia Gravis de início precoce com anti-AChR**: caracterizada pelo início dos sintomas antes dos 50 anos de idade, com expressão positiva de anticorpos anti-AChR. Pacientes com timoma são excluídos desse subtipo (9);
- **Miastenia Gravis de início tardio com Anti-AChR**: tem como principal diferença o início dos sintomas, que ocorre após os 50 anos de idade. Além disso, esses pacientes não possuem evidências de timoma (9);
- **Miastenia Gravis associada a anticorpos Anti-MuSK**: não expressa anti-AChR, uma vez que raramente encontra-se a expressão positiva de anticorpos anti-MuSK e anti-AChR. Esse subtipo afeta principalmente adultos e envolve predominantemente os músculos bulbares e cranianos (9);
- **Miastenia Gravis associada a anticorpos Anti-LRP4**: afeta cerca de 1% dos pacientes com Miastenia Gravis na maioria das vezes com sintomas oculares ou leves. Não são observadas alterações no timo nesse subtipo da doença. A maioria dos testes comerciais não detectam o anticorpo anti-LRP4, tornando o diagnóstico ainda mais desafiador (9,19).

▪ **Miastenia Gravis soronegativa:** conforme já mencionado, a Miastenia Gravis soronegativa não apresenta anticorpos detectáveis devido à baixa afinidade ou baixa concentração dos mesmos, representando um subgrupo bastante heterogêneo patologicamente (9);

Outro método de classificação da Miastenia Gravis é o proposto pela *Myasthenia Gravis Foundation of America* (MGFA), desenvolvido para identificar subgrupos de pacientes com Miastenia Gravis que compartilham características clínicas ou gravidade da doença que possam indicar diferentes prognósticos ou resposta à terapia (Tabela 1)(20).

Tabela 1. Classificação clínica da Miastenia Gravis de acordo com a MGFA (*Myasthenia Gravis Foundation of America*).

Classe	Descrição
Classe I	Qualquer fraqueza de músculo ocular. Fraqueza e fadiga ocular. Força normal em outros músculos.
Classe II	Fraqueza menor em outros músculos, além do músculo ocular. Fraqueza do músculo ocular de qualquer gravidade.
IIa	Predominantemente, acometimento dos membros. Menor acometimento dos músculos da orofaringe.
IIb	Predominantemente, acometimento dos músculos da orofaringe, respiratórios ou ambos. Menor acometimento dos músculos dos membros, tronco ou ambos.
Classe III	Fraqueza moderada em outros músculos, além do músculo ocular. Fraqueza do músculo ocular de qualquer gravidade.
IIIa	Predominantemente, acometimento dos membros, tronco ou ambos. Menor acometimento dos músculos da orofaringe.
IIIb	Predominantemente, acometimento dos músculos da orofaringe, respiratórios ou ambos. Menor acometimento dos músculos dos membros, tronco ou ambos.
Classe IV	Fraqueza acentuada, acometendo outros músculos além do músculo ocular. Fraqueza do músculo ocular de qualquer gravidade.
IVa	Predominantemente, acometimento de músculos dos membros, tronco ou ambos. Menor acometimento dos músculos da orofaringe.
IVb	Predominantemente, acometendo músculos da orofaringe, respiratórios ou ambos. Menor acometimento dos músculos dos membros, tronco ou ambos.
Classe V	Intubação com ou sem ventilação mecânica, exceto quando usado no cuidado rotineiro no pós-operatório. O uso de sonda nasogástrica sem intubação coloca o paciente em Classe IVb

Fonte: Adaptado de Jaretzki e colaboradores (2000) (20).

Diagnóstico

Sintomas iniciais

A Miastenia Gravis é uma das doenças imunológicas em que a patogênese (estudo que busca entender como uma doença desenvolve-se) e

a fisiopatologia (descrição de como as funções do corpo são modificadas em resposta a uma doença) são bastante estudadas e descritas pela literatura (21).

Entretanto, o diagnóstico depende de uma avaliação clínica criteriosa por parte do médico responsável, que deve possuir conhecimento suficiente para diferenciar o diagnóstico da Miastenia

Gravis de outras doenças neurológicas e psiquiátricas (exemplo, Síndrome de Eaton-Lambert, Esclerose Lateral Amiotrófica, entre outras), somado a exames laboratoriais (18).

Uma possível razão para que os pacientes despendam tanto tempo até encontrar um especialista é a grande variedade e flutuação dos sintomas. Os primeiros sintomas da Miastenia Gravis se manifestam, em grande parte dos pacientes, em músculos da face, principalmente músculos responsáveis pela atividade ocular e propagam-se para outros músculos em cerca de 80% dos pacientes. Os sintomas mais relevantes incluem diplopia (visão dupla), ptose (queda da pálpebra),

fraqueza respiratória, nos músculos faciais e do pescoço (22).

“Eu trabalhava em horários sem constância (eventos), me sentia melhor à noite e de manhã estava exausta (não conseguia engolir, nem abrir os olhos). Pensava: Ah é cansaço, trabalhei muito a noite. Mas comecei a perceber que em épocas de calor era pior, no frio eu ficava mais disposta.”

- Paciente com MG

Os sintomas podem ser apresentados de forma única ou em combinação (22). Os menos frequentes incluem: voz anasalada, dificuldade para mastigar ou engolir, fadiga em braços e pernas e marcha instável ou falta de equilíbrio resultantes da fraqueza muscular (Figura 2) (23).

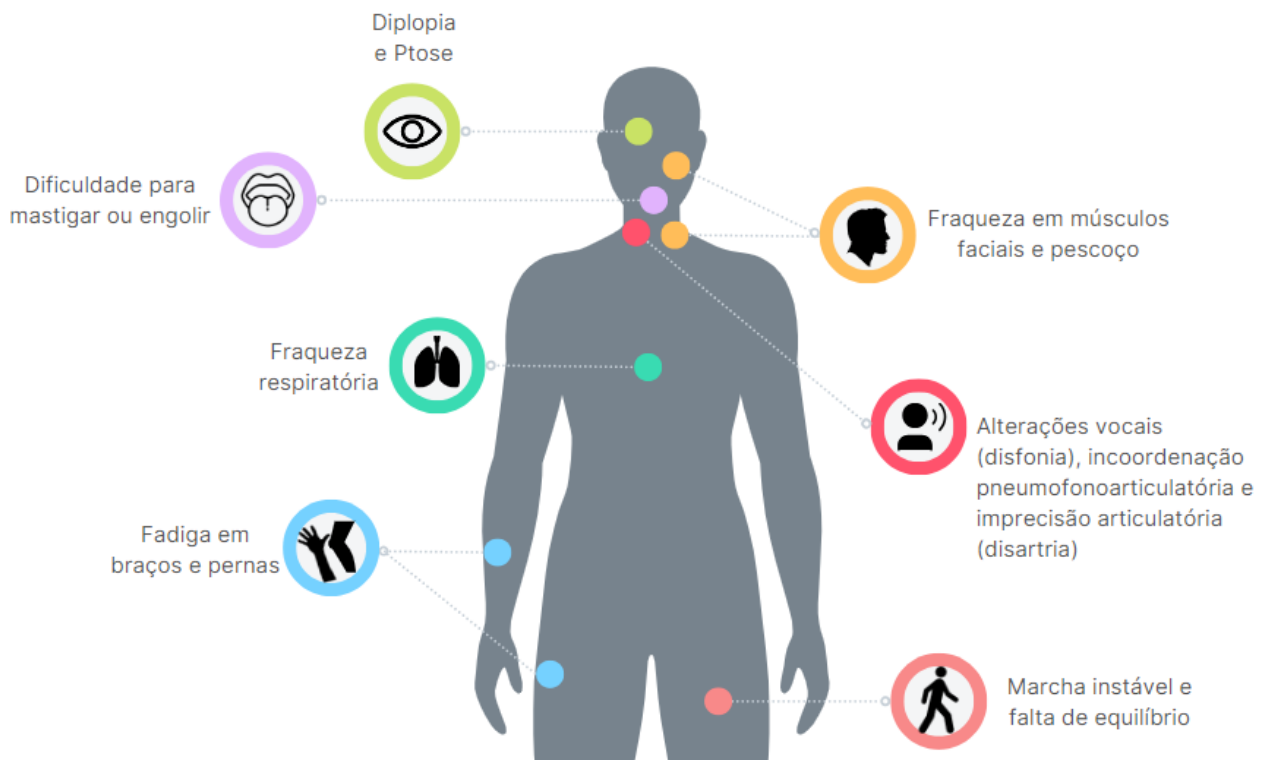


Figura 2. Sintomatologia da Miastenia Gravis.

Fonte: Elaboração própria.

Barreiras ao diagnóstico

O diagnóstico da Miastenia Gravis ainda é cercado por barreiras para pacientes, cuidadores e profissionais de saúde. Dado o caráter raro da doença, é importante ressaltar as dificuldades enfrentadas para obter informações assertivas sobre

a Miastenia Gravis e seus protocolos de diagnóstico e tratamento. Apesar dos avanços na área tecnocientífica, muitos profissionais não têm acesso a recursos detalhados durante sua formação acadêmica ou educação continuada. Em particular, no contexto das doenças raras, onde é fundamental uma transição eficaz das informações mais recentes

para a prática clínica, esses obstáculos podem resultar em **atrasos no diagnóstico dos pacientes**. Além disso, profissionais de saúde destacam que o sistema de referência e contrarreferência falha quando se trata de doenças raras, havendo pouca divulgação sobre centros especializados para o diagnóstico e tratamento dessas condições (24).

As dificuldades para o diagnóstico incluem: confusão dos sintomas com outros distúrbios neurológicos ou psiquiátricos, acesso limitado a exames confirmatórios e falta de uma rede especializada no distúrbio. Até que o paciente encontre um profissional capacitado a diagnosticar a doença, ele é **atendido por diversos profissionais da saúde**.

O estudo de Beekman e colaboradores apontou que um grupo de 100 pacientes passou por atendimento com 181 profissionais (neurologistas, oftalmologistas, internistas, otorrinolaringologistas, psiquiatras e fisioterapeutas) até o diagnóstico da Miastenia Gravis, com a realização de diversos procedimentos prévios não específicos para o diagnóstico da doença (21).

A maioria dos pacientes (56%) recebe diagnóstico entre 2 e 10 anos do início dos sintomas, podendo chegar a mais 10 anos de espera, enquanto 44% são diagnosticados em menos de 1 ano (25).

Levando em consideração as necessidades priorizadas pelas famílias de pessoas com Miastenia Gravis, outro fator que pode impactar o diagnóstico é o próprio **acesso aos serviços de saúde no Brasil**.

A falta de divulgação de informações sobre a doença impossibilita que a família e amigos auxiliem o indivíduo na busca pelo diagnóstico. Quando ainda não está definido o diagnóstico, mas os primeiros sintomas já se manifestam, os serviços de saúde parecem não solucionar os problemas da pessoa afetada (26).

Além disso, quando a doença ocorre em um membro de famílias que residem afastadas de grandes centros, a locomoção torna-se uma barreira significativa para o diagnóstico. Adicionalmente, o impacto financeiro para essas famílias também é

considerável, devido aos custos elevados com transporte e hospedagem (26).

O atraso no diagnóstico não apenas afeta a qualidade de vida do paciente, mas também o bem-estar da família, dos profissionais de saúde e da sociedade em geral.

"Comecei no otorrino, com dificuldade de deglutir. Fui para o oftalmologista, cardiologista e aí neurologista. A neurologista me encaminhou para o exame, mas colocou apenas membros inferiores. Quem fez o exame percebeu que era necessário fazer no rosto também. Fiz tomografia também, mas a neurologista disse que não era nada, disse que iria passar para outro colega e daria um retorno (o que não aconteceu). Já com outro médico, comecei a tomar o piridostigmina, mas ainda estava com muita fraqueza, e o médico falou que tinha que ir ao psiquiatra. Já o terceiro neurologista encaminhou para um hospital universitário, mas só conseguiu fazer a timectomia recentemente por conta da pandemia."

- Paciente com MG

Indivíduos com diagnóstico tardio tendem a experimentar uma maior percepção de fadiga em comparação com aqueles diagnosticados dentro do primeiro ano após o início dos sintomas (27,28).

A persistência dos sintomas de fadiga muscular pode reduzir a produtividade do indivíduo e impactar negativamente seu estado emocional, levando a uma diminuição da autoestima e aumentando o risco de ansiedade e depressão (27,28).

Além disso, o sistema de saúde enfrenta desafios devido ao aumento no número de consultas e na frequência das visitas dos pacientes aos profissionais de saúde. Embora o resultado da Escala de Qualidade de Vida relacionada à Miastenia Gravis (MG-QoL) seja ligeiramente inferior para aqueles com diagnóstico tardio, é importante reconhecer que essas escalas têm limitações na reprodução fiel da qualidade de vida dos pacientes (27,28).

Detalhes adicionais sobre a escala MG-QoL e suas limitações serão discutidos na seção "Impacto da Doença nas Atividades Diárias".

Avaliação clínica da doença

Ao avaliar um paciente com suspeita da doença, é importante demonstrar a capacidade de fadiga de um determinado músculo por meio de testes que avaliam a força antes e após esforço repetitivo desse músculo (levantar e abaixar os braços ou levantar-se e sentar-se de maneira repetitiva). Essa triagem é importante para confirmar uma suspeita da doença antes de partir para exames adicionais que são mais caros e específicos.

Outros testes clínicos relevantes para o diagnóstico da Miastenia Gravis são (23,29):

Teste do Gelo: Durante 2 minutos aplica-se gelo na pálpebra de um dos olhos afetados por ptose e após esse tempo deve ser comparado com uma imagem dos olhos antes da aplicação. Caso haja melhora na ptose, o teste é considerado positivo;

Teste de Biefang: O paciente deve mexer as pálpebras por até 10 segundos e depois fixar o olhar para sua frente. Caso seja observado uma redução na ptose, o teste é considerado positivo;

Teste de Simpson: Nesse teste o paciente deve fixar o olhar para cima durante 1 a 2 minutos. O aparecimento ou intensificação da ptose caracteriza um resultado positivo para MG;

Sinal de Contração de Pálpebra de Cogan: Após fixar o olhar para baixo, a pálpebra de um paciente com suspeita de MG pode contrair-se, tornando os olhos mais abertos do que a posição inicial, caracterizando um resultado positivo para MG.

Há um método que permite diagnosticar pacientes com suspeita de Miastenia Gravis, especialmente aqueles que apresentam sintomas oculares. Este método possibilita um diagnóstico em 3 a 5 minutos e utiliza o edrofônio, um fármaco que inibe a acetilcolinesterase. Esta enzima é responsável por degradar a acetilcolina, que é crucial para a contração muscular. Ao aumentar a quantidade de acetilcolina na junção neuromuscular, os sintomas da Miastenia Gravis são aliviados rapidamente. Conforme comentado, esse teste é mais específico para sintomas oculares, em específico a ptose. No entanto, em casos em que o paciente possui sintomas severos de fraqueza muscular, o teste com edrofônio apresenta maior sensibilidade (23,29).

A sensibilidade deste teste é aproximadamente de 80-90%, no entanto, possui

algumas limitações, como a baixa especificidade para Miastenia Gravis e o risco de produzir resultados falso-positivos ou falso-negativos. Além disso, há riscos associados ao teste, como aumento da salivação, cólica gastrointestinal, bradicardia sintomática e broncoespasmo (19).

"Pacientes com miastenia são trabalhosos, pois os sintomas são flutuantes - estão bem em um dia e mal no outro... O paciente com miastenia sofre de fadiga. Apesar dos avanços tecnológicos, o método de diagnóstico da Miastenia Gravis é o mesmo há pelo menos 15 anos e pode ser doloroso e incômodo."

- Neurologista

Avaliação por meio de exames adicionais

Além do diagnóstico clínico, é importante a realização de exames adicionais para o diagnóstico preciso da Miastenia Gravis. Esses métodos de diagnóstico auxiliam na correta classificação da doença e permitem que o paciente tenha um melhor prognóstico (21).

Os principais exames confirmatórios são realização de testes sorológicos para detecção de anticorpos (Anti-AChR, Anti-MuSK e Anti-LRP4), estudo da junção neuromuscular e estimulação repetitiva através da eletroneuromiografia (exame que avalia a atividade elétrica dos nervos e músculos) e estudo de imagem do timo (19).

Os testes sorológicos para Miastenia Gravis consistem na detecção de autoanticorpos contra receptores musculares específicos, como os receptores de acetilcolina (AChR), tirosina quinase específica do músculo (MuSK) e proteína relacionada ao receptor de lipoproteína de baixa densidade 4 (LRP4). A presença desses autoanticorpos pode confirmar o diagnóstico de Miastenia Gravis em muitos pacientes. Cerca de 85% dos pacientes com Miastenia Gravis generalizada têm anticorpos AChR, enquanto aproximadamente 8% têm anticorpos MuSK e cerca de 1% tem anticorpos LRP4 (19).

A estimulação nervosa repetitiva, realizada durante a eletroneuromiografia, é o teste de escolha

para avaliação de pacientes com potencial disfunção da junção neuromuscular. A eletroneuromiografia de fibra única é especialmente sensível para detectar Miastenia Gravis. Outros testes podem ser realizados para excluir diagnósticos alternativos, como ressonância magnética ou tomografia computadorizada do cérebro, e punção lombar para análise do líquido cefalorraquidiano em casos de anormalidades nos nervos cranianos. Recomenda-se fazer exames de imagem do tórax para identificação de timomas (19).

Além disso, é sugerido que todos os pacientes com Miastenia Gravis façam exames para verificar como está funcionando a tireoide, já que problemas autoimunes nessa glândula são comuns em pessoas com Miastenia Gravis (19).

Quando um paciente é diagnosticado com Miastenia Gravis, é atribuído a ele um código específico da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10). Essa codificação é crucial para a organização e comunicação entre profissionais de saúde, facilitando a condução do cuidado e um tratamento eficaz. A Miastenia Gravis é categorizada sob o código G70 no CID-10, englobando diversas subcategorias que abordam diferentes aspectos e manifestações dessa doença, como a miastenia congênita e do desenvolvimento, identificada pelo código G70.2 (30).

Escalas de qualidade de vida

Atualmente, existem várias escalas para se avaliar a melhora do paciente com o tratamento, sendo as mais utilizadas em ensaios clínicos Miastenia Gravis Quantitativa (QMG - do inglês, *Quantitative Myasthenia Gravis*); Atividade de Vida Diária em Miastenia Gravis (MG-ADL - do inglês, *MG Activity of Daily Living*); Miastenia Gravis Composto (MGC - do inglês, *MG Composite*); e Qualidade de Vida 15 itens em Miastenia Gravis (MG-QOL-15 - do inglês, *MG Quality of Life 15-items*) (31).

A QMG foi introduzida em 1998 e avalia a força muscular e fadiga por meio de medidas objetivas (exemplo, visão dupla, disfagia, função

respiratória) (32). A MG-ADL, por sua vez foi desenvolvida em 1999 e consiste em um questionário rápido respondido pelo próprio paciente, que avalia a frequência e a gravidade dos sintomas (33). Já a MGC foi introduzida em 2008 e é composta pelos itens de melhor desempenho para avaliar funções comumente afetadas pela Miastenia Gravis (exemplo, fechamento dos olhos, respiração, flexão ou extensão do pescoço, entre outros) da QMG, da MG-ADL e do Teste Muscular Manual (procedimento utilizado para mensurar a força muscular) (34). E por fim, a MG-QOL-15 também foi desenvolvida em 2008 e é composta por 15 perguntas respondidas pelos pacientes que avaliam sintomas oculares, fala, mobilidade, trabalho, vida social, entre outros (35).

“O exame físico em consultório engana muito, o dia a dia é diferente do que vemos em consultório. Em linhas gerais, o médico não costuma mensurar qualidade de vida em consultas, até mesmo em estudos clínicos se tem dificuldade. A miastenia gravis em específico tem ensinado a importância de se acessar qualidade de vida. Com a chegada de novos tratamentos, qualidade de vida entrou como desfecho e passou a ser rediscutida.”

- Neurologista

Nos últimos anos, as autoridades regulatórias enfatizaram o uso dessas escalas como ideais na avaliação de eficácia em ensaios clínicos (31). Essas escalas fornecem resultados reportados pelos pacientes e pelos médicos, e permitem que o avaliador aprofunde sua compreensão do sofrimento do paciente, podendo ser utilizadas nas consultas médicas na prática clínica para avaliar se o tratamento está adequado (31,36).

Entretanto, apesar da confiança nessas escalas ser considerada alta, ainda existem algumas limitações como a dificuldade em mensurar eventos adversos (31) e a variação nos resultados de acordo com o intervalo em que são aplicadas (36), sendo indispensável a constante avaliação clínica.

“É muito importante acessar a qualidade de vida e a atividade de vida diária, o que já é mensurado em consultórios de maior padrão. Essas escalas são utilizadas como desfechos em alguns estudos e podem ser utilizadas para avaliar e decidir o tratamento do paciente.”

- Neurologista

Manejo clínico

Os objetivos do tratamento são tornar os pacientes pouco sintomáticos ou ao menos garantir alguma melhora sintomática, com diminuição das exacerbações e aumento do período de remissão, com o menor frequência de eventos adversos possível, e por consequência uma melhora na qualidade de vida dessa pessoa (18).

A Miastenia Gravis é uma doença crônica, mas tratável, e muitos pacientes podem alcançar remissão sustentada dos sintomas e plena capacidade funcional.

Tratamentos

Historicamente, os primeiros medicamentos utilizados no tratamento da Miastenia Gravis foram os inibidores de acetilcolinesterase (exemplo, piridostigmina), introduzidos em 1934, consistindo em tratamentos sintomáticos (que aliviam os sintomas). Conforme mencionado anteriormente, a acetilcolinesterase é uma enzima responsável por hidrolisar e inativar a acetilcolina, interrompendo a propagação do impulso nervoso. Ao se inibir a ação dessa enzima, a quantidade de acetilcolina aumenta na junção neuromuscular, permitindo sua ligação aos AChR e, consequentemente, aumentando a ativação muscular em um curto período. A dose utilizada depende de múltiplos fatores (exemplo, sintomas, prática de atividade física, resposta ao medicamento). Normalmente são utilizados em conjunto com outro medicamento, mas em alguns casos a terapia isolada é suficiente para o controle dos sintomas (6,37-39).

A timectomia foi uma das primeiras abordagens terapêuticas reconhecidas para Miastenia Gravis, sendo introduzida em 1939. Atualmente, segundo o Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT), a timectomia é recomendada para pacientes com Miastenia Gravis associada à timoma e pacientes com Miastenia Gravis sem timoma associada à anti-AChR com menos de 65 anos de idade, além de pacientes com Miastenia Gravis soronegativa (18). Entretanto, a cirurgia não é recomendada em casos de Miastenia Gravis associada a anticorpos anti-MuSK e anti-LRP4 e Miastenia Gravis soronegativa (39,40). Normalmente, os medicamentos utilizados para tratar a Miastenia Gravis antes da cirurgia são continuados após o procedimento, ficando a cargo do médico como diminuir gradualmente os medicamentos (41).

Pacientes que realizaram a timectomia apresentaram melhora significativa da doença, menos hospitalizações devido a crises miastênicas e necessitaram de doses menores de prednisona ou adição de azatioprina para alcançar e manter a remissão da doença (6).

Posteriormente, na década de 1960, os corticosteroides (exemplo, prednisona) foram introduzidos no tratamento de Miastenia Gravis, sendo a primeira terapia imunossupressora (tratamento que impede que o organismo produza os anticorpos que atacam a junção neuromuscular) para esses pacientes. A dose e a frequência de uso são variáveis. Após poucas semanas de tratamento, já é possível observar melhora dos sintomas, quando a dose é lentamente reduzida para a menor possível. Contudo, **o uso de corticosteroides está associado a vários eventos adversos** (complicações indesejadas decorrentes do tratamento), sejam eles de curto prazo (exemplo, insônia e alterações de humor) ou longo prazo (exemplo, osteoporose, glaucoma, hipertensão). Ademais, alguns pacientes não respondem bem aos corticosteroides, sendo necessárias doses muito elevadas que aumentam mais ainda os riscos de eventos adversos (6,37-40).

Com o objetivo de reduzir a dose dos corticosteroides, potencializar os seus efeitos

benéficos e reduzir os eventos adversos, foram adotados os imunossuppressores não-esteroidais, que incluem azatioprina, micofenolato de mofetila, ciclosporina, metotrexato, tacrolimus, entre outros. Entretanto, a melhora dos sintomas pode demorar meses, sendo necessário o uso concomitante de corticoides para manter a doença controlada (6,37-40).

"Eu comecei com piridostigmina e com a prednisona. Prednisona aumentou até 60 mg por 2 anos e meio. Dois meses antes da cirurgia foi azatioprina. Esse ano eu fui ao oftalmologista, e tenho catarata pela prednisona. Mesmo interrompendo o tratamento, as crises decorrentes da prednisona continuaram. Eu também não tenho sentido melhora desde a timectomia. Depois da cirurgia eu melhorei, mas precisei operar o ouvido e os sintomas voltaram."

- Paciente com MG

Em 1976, a plasmaférese (procedimento que remove e substitui o plasma sanguíneo do paciente) passou a ser utilizada como tratamento de Miastenia Gravis, uma vez que remove anticorpos e outros componentes. Apesar de apresentar melhora dos sintomas dentro de 3 dias, a duração da resposta é bastante variável. Além disso, a plasmaférese requer acesso à veia central (subclávia ou femoral), necessitando de ambiente hospitalar especializado e podendo acarretar algumas complicações (exemplo, perda sanguínea, infecções, hematomas) (6,39).

Por fim, na década de 1980, a imunoglobulina intravenosa (IgIV) foi inserida como uma alternativa de tratamento para Miastenia Gravis, demonstrando eficácia em pacientes com doença grave ou exacerbação aguda em poucos dias. O uso a longo prazo vem demonstrando melhora dos sintomas e maior controle da doença, além de ser útil na redução de corticosteroides. Ademais, a IgIV também é comumente utilizada na estabilização de pacientes antes da cirurgia e como terapia de transição ao se iniciar altas doses de corticosteroides, para minimizar ou prevenir o agravamento da fraqueza, que pode ocorrer em alguns pacientes no começo do tratamento (6,39).

Em suma, pacientes não candidatos à timectomia iniciam o tratamento com piridostigmina (inibidor de acetilcolinesterase) e, caso não apresentem melhora, os corticosteroides são introduzidos. Se porventura o paciente apresentar muitos eventos adversos, o médico pode optar por um imunossupressor não-esteroidal, reduzindo a dose de prednisona ou até substituindo-a. Já plasmaférese e a IgIV são mais indicadas em casos de crises miastênicas e também podem ser utilizados como tratamento de manutenção quando os pacientes não respondem (39) (

Figura 3).

Reabilitação e a importância da equipe multidisciplinar

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a reabilitação é definida como "um conjunto de intervenções destinadas a otimizar a funcionalidade e reduzir a incapacidade em indivíduos com problemas de saúde em interação com o seu ambiente" (42). É um processo que requer abordagem multidisciplinar (por exemplo, fisioterapeutas, educadores físicos, psicólogos, fonoaudiólogos, nutricionistas, entre outros profissionais) que engloba terapias individualizadas com o objetivo de melhorar a independência funcional do paciente, com ênfase na educação e na autogestão.

"Definição de melhorar a qualidade de vida: devolver a autonomia e funcionalidade para um indivíduo. Um grande profissional responsável por isso é o terapeuta ocupacional."

- Paciente com MG

Em doenças neuromusculares, um programa de reabilitação eficaz pode maximizar as funções físicas e psicossociais dos pacientes, além de manter a qualidade de vida (43).

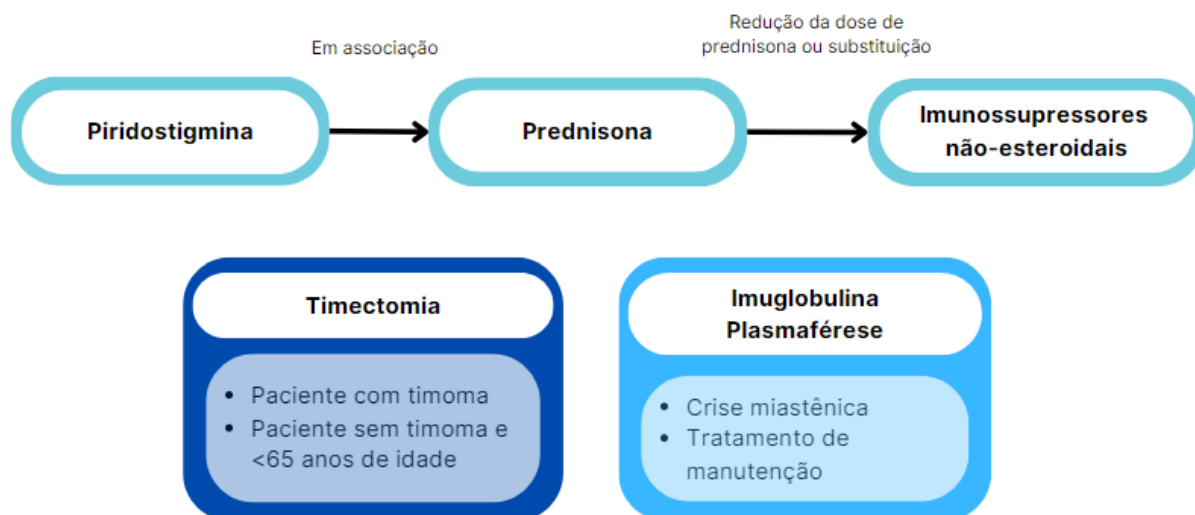


Figura 3. Fluxograma da atual estratégia de tratamento para pacientes com miastenia gravis.

Fonte: Elaboração própria.

Uma das alternativas de reabilitação do paciente com Miastenia Gravis é a prática de exercícios físicos, que pode muitas vezes parecer inviável para os indivíduos acometidos. Entretanto, é importante salientar que a fadiga experienciada pelos pacientes é generalizada e não localizada em músculos ou decorrente de movimentos específicos. Dessa forma, pacientes com Miastenia Gravis tendem a se sentir desestimulados a praticar exercícios físicos e podem entender que essas atividades possam piorar seus sintomas (44).

Contudo, essa prática pode atuar como um componente chave do tratamento. Em um estudo que contou com 779 pacientes com Miastenia Gravis, foi observado que níveis mais altos de atividades físicas estavam associados a níveis mais baixos de fadiga (45). Paralelamente, pacientes com comorbidades cardíacas exibem maior saúde cardiovascular com a prática de exercícios físicos (46). Ademais, o tratamento a longo prazo com corticosteroides pode levar ao desenvolvimento de várias comorbidades, tornando as atividades físicas ainda mais pertinentes (44). Apesar dos benefícios explicitados, é necessário ressaltar que a frequência e a intensidade dos exercícios físicos irão depender da gravidade da doença e deve ser individualmente adaptada, assim, é imprescindível o acompanhamento com profissional especializado,

como um fisioterapeuta ou educador físico (44) (Figura 4).

Paralelamente, o treinamento muscular respiratório (TMR) também é uma alternativa no tratamento da fadiga e da insuficiência respiratória, pois é capaz de promover maior resistência respiratória e melhor desempenho físico, além de reduzir a incidência de complicações da Miastenia Gravis, como a dispneia (falta de ar) (47,48). O TMR pode ser realizado por técnicas variadas que apresentam diferentes níveis de complexidade, contudo, quando utilizado incorretamente pode ser ineficaz e piorar os sintomas do paciente. Além disso, é crucial enfatizar que os estudos que avaliam o TMR são caracterizados por uma falta de rigor metodológico e abrangem um número limitado de participantes que, em sua maioria, se encontram em estágio leve a moderado da doença. Também é possível notar que há uma ausência de consenso em relação a melhor técnica, ao protocolo ideal e à eficácia do TMR em cada estágio da doença. Assim, embora pareça ser eficiente, ainda se vê necessária uma análise cuidadosa dos resultados apresentados (49).

A fonoaudiologia também é uma especialidade de grande relevância na reabilitação do paciente com Miastenia Gravis. A fraqueza da musculatura facial e orofaringolaríngea pode

provocar o comprometimento de funções bulbares (voz, fala, respiração e deglutição), e a gravidade pode piorar em quadros de crises miastênicas. A avaliação clínica dessas funções deve ser realizada por um fonoaudiólogo com expertise em doenças neuromusculares, contemplando uma história clínica e de vida do paciente bastante detalhada, seguida de uma avaliação estrutural (exame físico) e funcional (voz, fala, respiração, entre outros). Com a intervenção fonoaudiológica, é possível aprimorar as funções orais (sugar, mastigar, falar, respirar) utilizando abordagens individualizadas adequadas conforme o curso da doença (50-53) (Figura 4).

Em relação as disfunções bulbares, a disfagia destaca-se diante de suas complicações nutricionais, respiratórias e na qualidade de vida. O exame clínico da disfagia consiste em avaliar a biomecânica da deglutição, iniciando sempre pela habilidade do paciente em deglutir a própria saliva, e precedido sempre da sua habilidade de proteção de vias áreas (mensurada através do pico de fluxo de tosse) (54). No manejo da disfagia orofaríngea, o trabalho em conjunto entre o fonoaudiólogo e um

profissional nutricionista é fundamental para as adequações das consistências da alimentação/hidratação via oral aos valores nutricionais, de hidratação e calóricos da dieta, como também para maximizar o prazer alimentar e a qualidade de vida desses indivíduos (55,56) (Figura 4).

A limitação física da Miastenia Gravis também impacta a saúde mental do indivíduo acometido, exigindo um intenso processo de readaptação das atividades diárias que pode acarretar quadros depressivos e ansiosos (15). Além de reduzir a qualidade de vida do paciente, os transtornos de humor também prejudicam a adesão terapêutica, tornando o acompanhamento psicológico uma peça crucial na reabilitação do indivíduo com miastenia (57-59). Da mesma forma, a terapia ocupacional auxilia o paciente com Miastenia Gravis a desenvolver novas formas de realizar tarefas diárias, promovendo maior conservação de energia e técnica compensatória, aumentando ainda mais a qualidade de vida do indivíduo (43) (Figura 4).

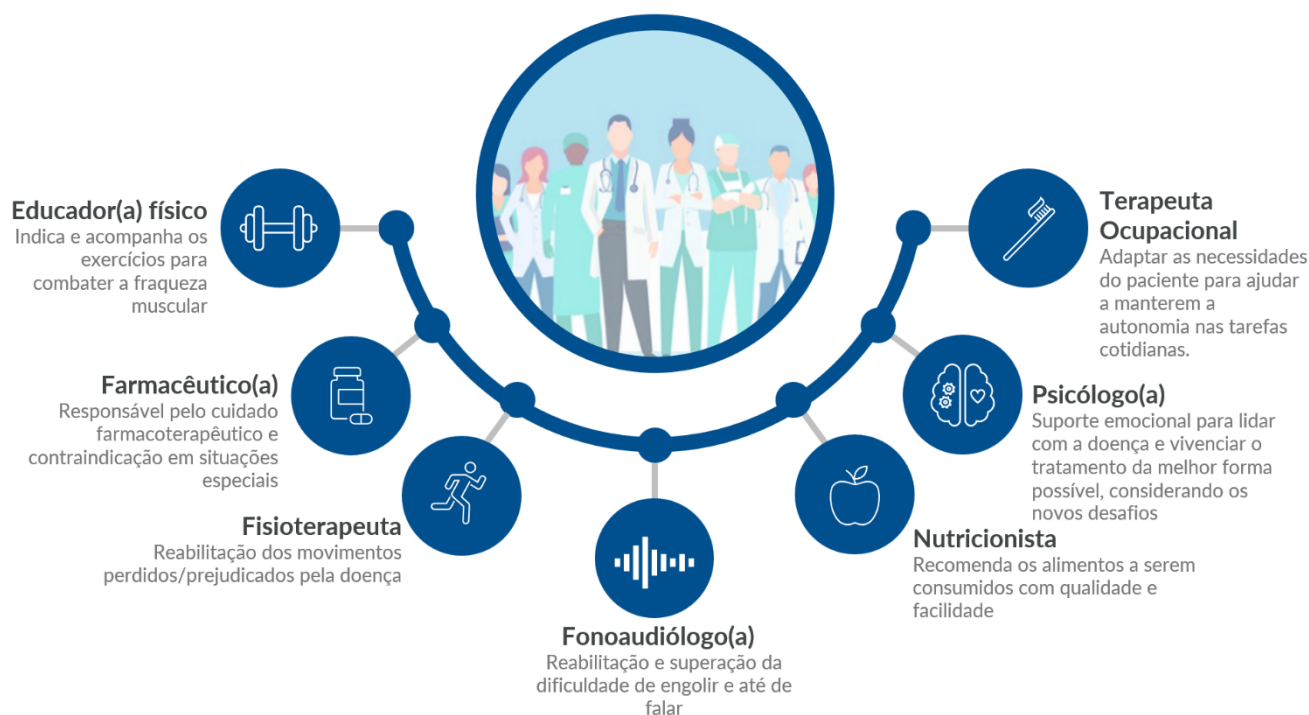


Figura 4. Papéis da equipe multidisciplinar na reabilitação do paciente com miastenia.
 Fonte: Elaboração própria.

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT)

O PCDT para o manejo de Miastenia Gravis, publicado em 2022, estabelece critérios de diagnóstico e tratamento, com os medicamentos, posologias recomendadas, mecanismos de controle clínico e o acompanhamento e verificação dos resultados terapêuticos a serem seguidos pelos profissionais do Sistema Único de Saúde (SUS) (18).

Crítérios de inclusão e exclusão

Estão incluídos no protocolo pacientes que apresentam manifestações clínicas compatíveis com Miastenia Gravis e pelo menos um exame complementar confirmatório da doença, considerando os códigos de CID-10 G70.0 (Miastenia gravis) e G70.2 (Miastenia congênita e do desenvolvimento). No caso de pacientes com diagnóstico clínico compatível com Miastenia Gravis, mas com resultados negativos de anticorpos anti-AChR e eletroneuromiografia, fica preconizado a prova terapêutica com piridostigmina por três meses para avaliação da resposta e confirmação do diagnóstico. Estão excluídos do protocolo pacientes que apresentam outras formas de miastenia que não forem Miastenia Gravis e pacientes que apresentam toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou contraindicações absolutas ao uso do respectivo medicamento ou procedimento preconizado (18).

Diagnóstico

De acordo com o PCDT, o diagnóstico da Miastenia Gravis é realizado a partir de sintomas clínicos e através de exames adicionais. O diagnóstico clínico deve ser realizado de acordo com a tabela de classificação da doença produzida pela Miastenia GravisFA (*Myasthenia Gravis Foundation of America*), (Tabela 1) (60).

São indicados como exames complementares prioritários a dosagem sérica de anti-AChR e eletroneuromiografia. A dosagem de outros anticorpos não é mencionada. Também são

recomendados a investigação radiológica do mediastino para avaliação do timo, e o diagnóstico diferencial para intoxicação farmacológica e outras doenças neuromusculares. O método clínico baseado na utilização do edrofônio não está descrito no PCDT do Brasil (23,29).

“Nunca fui positivada pela dosagem de anticorpos. Apesar da indicação no rol, foi negado pelo hospital porque a instituição não realiza o exame. Médico indicou procurar lugar mais barato ou pagar do próprio bolso...”

- Paciente com MG

Tratamento

O tratamento é definido de acordo com a intensidade dos sintomas (leves, moderados e graves), características da doença (crise miastênica, presença de timoma, presença de anticorpos anti-AChR) e resposta aos tratamentos anteriores (casos refratários) (18).

O tratamento sintomático é feito com inibidores de acetilcolinesterase (piridostigmina) e, caso o paciente não responda adequadamente, a conduta é adicionar um corticosteroide. No caso de pacientes com indicação de manutenção crônica com corticosteroides, deve-se associar a imunossupressores (azatioprina, ciclosporina e ciclofosfamida) para reduzir a dose e diminuir os eventos adversos. Visto que a doença é crônica e com sintomas flutuantes, não existe um tempo predefinido de tratamento. Dessa forma, recomenda-se que o controle da doença seja realizado com a menor dose necessária, com o objetivo de interromper o tratamento à medida que os sinais e sintomas relatados são aliviados (18).

Na ocorrência de crise miastênica, o tratamento consiste em medidas de suporte (internação em UTI, monitorização e tratamento da função respiratória, e cuidados gerais) e um tratamento específico. Caso o paciente não apresente diagnóstico prévio de Miastenia Gravis, inicia-se o uso de anticolinesterásicos, que devem ser suspensos por 24 a 72 horas em pacientes que estão sob ventilação mecânica e para diagnóstico diferencial de crise colinérgica. Se o paciente já

apresenta diagnóstico prévio, é indicado o uso de plasmaférese ou IgIV (18).

Por fim, a timectomia é indicada para pacientes com timoma e pode ser considerada em pacientes que apresentam piora progressiva, especialmente naqueles com diagnóstico recente (18).

Nos casos de Miastenia Gravis ocular ou Miastenia Gravis com sintomas leves a graves, o tratamento inicial consiste em piridostigmina. Se não houver resposta terapêutica, recomenda-se a associação com prednisona, considerando alcançar a

menor dose eficaz. Entretanto, em caso de falha terapêutica, necessidade de corticoterapia crônica ou eventos adversos, preconiza-se a associação com azatioprina ou ciclosporina. Se ainda não ocorrer remissão da doença, devem ser avaliados diagnósticos diferenciais e substituição terapêutica por ciclofosfamida, isolada ou associada à prednisona. Vale ressaltar que, se houver piora aguda, complicações respiratórias ou risco de morte a qualquer momento do tratamento, o uso de plasmaférese ou IgIV devem ser considerados (Figura 5) (18).

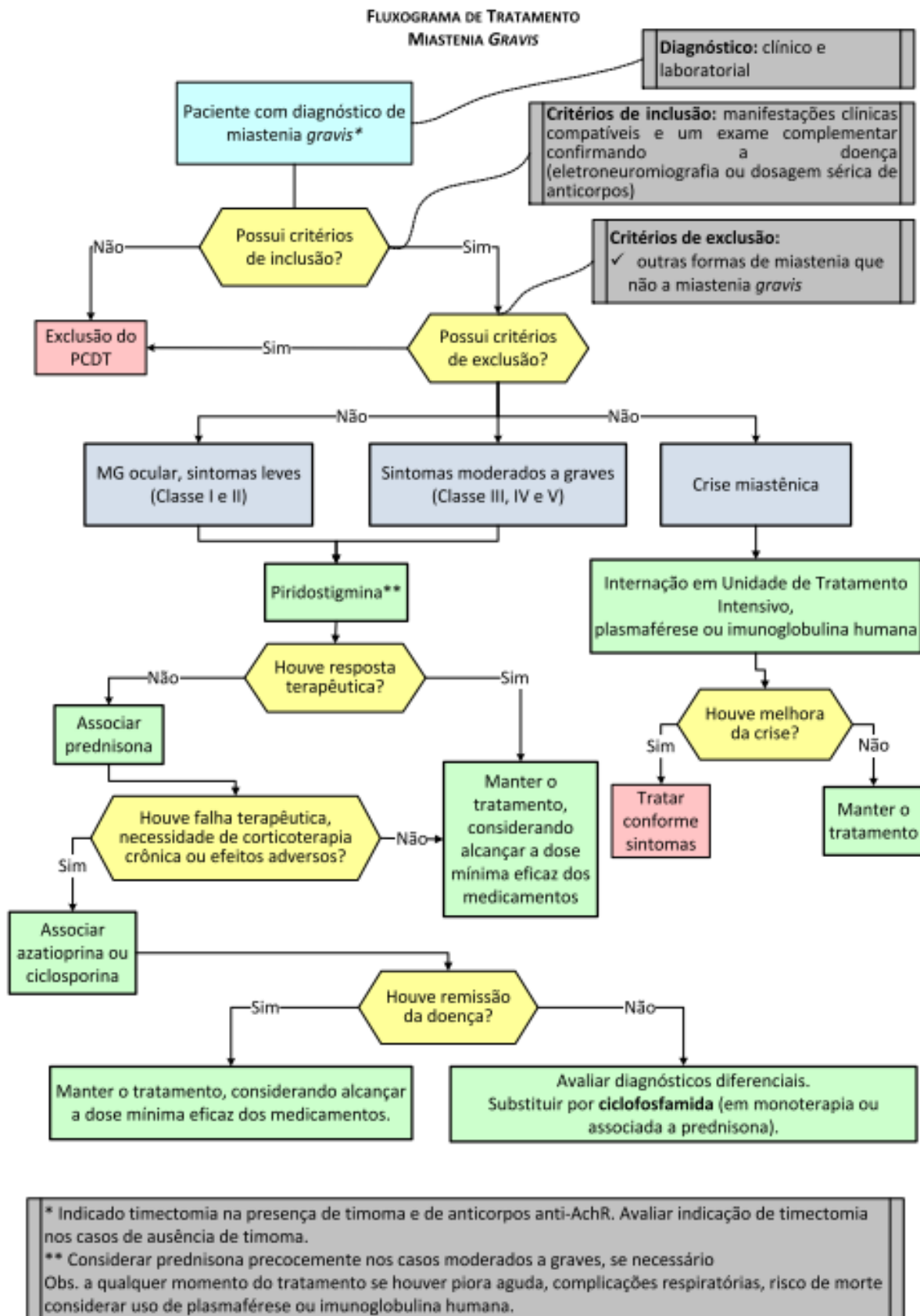


Figura 5. Fluxograma de tratamento de miastenia gravis segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (2022).

Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Miastenia Gravis (18).

Novos medicamentos para Miastenia Gravis

Existe uma grande variedade de medicamentos sendo desenvolvidos ou já aprovados em outros países, contudo, alguns ainda não estão disponíveis ou não possuem aprovação regulatória para Miastenia Gravis no Brasil. Alguns desses medicamentos estão descritos na Tabela 2.

Tabela 2. Sumário de novos medicamentos para o tratamento de miastenia gravis.

Medicamento	Mecanismo de ação	Grupos alvo	Dose e forma de administração	Evidência atual
Inibidores de complemento				
Eculizumabe	Inibidor do complemento C5	Miastenia Gravis anti-AChR +	900mg administrados por via IV semanalmente durante 4 semanas, seguido de manutenção de 1200mg a cada 2 semanas.	Disponível no Brasil, mas não apresenta indicação em bula para Miastenia Gravis.
Ravulizumabe	Inibidor do complemento C5 (ação longa)	Miastenia Gravis anti-AChR +	Dose baseada no peso administrada por via IV. Dose de ataque única de 2.400mg-3.000mg e doses de manutenção de 3.000-3.600mg a cada 8 semanas.	Aprovado para o tratamento de pacientes Miastenia Gravis AChR+.
Zilucoplan	Inibidor do complemento C5 e C5b	Miastenia Gravis anti-AChR +	Dose única diária de 0,3mg/kg administrada por via SC.	Ainda não aprovado no Brasil, mas disponível em outros países.
Bloqueadores de FcRn				
Efgartigimode alfa	Antagonista de FcRn	Todos os subtipos de Miastenia Gravis	Primeiro ciclo de 10mg/kg/dose semanalmente por via IV durante 4 semanas e repetir ciclos e, intervalos variáveis com base na recorrência dos sintomas.	Ainda não aprovado no Brasil, mas disponível em outros países.
Rozanolixizumabe	Anticorpo monoclonal anti-FcRn	Todos os subtipos de Miastenia Gravis	No estudo de fase 2, foram administrados 7mg/kg semanalmente por via SC durante 3 semanas, seguidos de 7mg/kg semanais ou 3 doses de 4mg/kg.	Ainda não aprovado no Brasil, mas disponível em outros países.
Nipocalimabe	Anticorpo monoclonal anti-FcRn	Todos os subtipos de Miastenia Gravis	Doses de 60mg/kg administradas via IV a cada 2 semanas.	Em desenvolvimento clínico.
Batoclimabe	Anticorpo monoclonal anti-FcRn	Todos os subtipos de Miastenia Gravis	Doses de 340-680mg administradas por via SC por semana de indução, seguido de manutenção de 340mg a cada 1-2	Em desenvolvimento clínico.

			semanas.	
Terapias direcionadas às células B e células plasmáticas				
Rituximabe	Anticorpo monoclonal anti-CD20	Todos os subtipos de Miastenia Gravis	Vários regimes são utilizados. Geralmente duas doses de 1g administradas por via IV com intervalo de 2 semanas ou infusões de 375mg/m ² repetidas semanalmente por 4 semanas.	Disponível no Brasil, mas não apresenta indicação em bula para Miastenia Gravis.
Inebilizumabe	Anticorpo monoclonal anti-CD19	Miastenia Gravis anti-AChR+ ou anti-MuSK	Duas doses de 300mg cada administradas por via IV com intervalo de 2 semanas e manutenção após 6 meses.	Em desenvolvimento clínico.
Tolebrutinibe	Inibidor da tirosina quinase de Bruton	Todos os subtipos de Miastenia Gravis	Dose diária administrada por via oral.	Em desenvolvimento clínico.
Terapias direcionadas às vias de quimiocinas e citocinas				
Belimumabe	Anticorpo monoclonal contra BAFF	Miastenia Gravis anti-AChR+ ou anti-MuSK	Doses de 10mg/kg a cada duas semanas por 4 semanas administradas por via IV e, então, uma vez a cada 4 semanas.	Disponível no Brasil, mas não apresenta indicação em bula para Miastenia Gravis.
Telitacicept	Inibição de BAFF e APRIL	Miastenia Gravis anti-AChR+ ou anti-MuSK	Doses de 160 ou 240mg administradas por via SC semanalmente.	Ainda não aprovado no Brasil, mas disponível em outros países.
Diversas				
Terapia com células CAR-T	Depleção direcionada de células autoimunes com células T geneticamente modificadas.	Todos os subtipos de Miastenia Gravis	Infusão IV.	Disponível no Brasil, mas não apresenta indicação para Miastenia Gravis.
Transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas	Ablação imunológica e repovoamento.	Todos os subtipos de Miastenia Gravis	-	Disponível no Brasil, mas não apresenta indicação para Miastenia Gravis.

Anti-AChR+: anticorpo contra o receptor de acetilcolina positivo; Anti-LRP4+: anticorpo contra a proteína 4 relacionada ao receptor de lipoproteína de baixa densidade positivo; Anti-MuSK: anticorpo contra a tirosina-quinase específica do músculo; APRIL: ligante indutor de proliferação; BAFF: fator de ativação de células B; FcRn: receptor cristalizável de fragmento neonatal; IV: intravenosa; Miastenia Gravis: miastenia gravis; SC: subcutânea.

Fonte: Adaptado de Nair e colaboradores (2023) e *ClinicalTrials.gov* (61,62).

Desafios no sucesso do tratamento

Apesar das várias alternativas terapêuticas disponíveis, ainda existem alguns obstáculos que dificultam o sucesso do tratamento e estão em sua maioria interligados, como a falta de acesso, a não

adesão, a alfabetização em saúde e a relação médico-paciente.

Mesmo com diversos tratamentos disponíveis, **a falta de acesso ainda é um grande empecilho** para os pacientes com Miastenia Gravis. Diferentemente de diretrizes internacionais, o PCDT de Miastenia Gravis não inclui o uso de medicamentos *off-label* (uso diferente do aprovado

em bula), como é o caso dos medicamentos biológicos (por exemplo, rituximabe) (18). Dessa forma, os pacientes precisam arcar com os custos destes medicamentos, muitas vezes elevados, ou entrar com processos de judicialização que, por sua vez, impactam o planejamento orçamentário do setor público e atrasam o início do tratamento (63).

“O melhor protocolo é tratar com o tratamento mais eficaz/específico. Apesar disso, o acesso a esses tratamentos como primeiro tratamento nem sempre é tão fácil.”

- Neurologista

A não adesão ao tratamento é um desafio de magnitude internacional que implica na piora dos sintomas e da qualidade de vida e no aumento dos custos em saúde (64). Em grande parte, a não adesão está associada à complexidade do tratamento (por exemplo, diferentes medicamentos e/ou múltiplas doses por dia), a ocorrência de eventos adversos, a forma de administração, transtornos de humor, entre outros (59).

Nesse contexto, é primordial **a educação do paciente frente a sua doença**. A alfabetização em saúde consiste na capacidade do indivíduo de obter, processar e compreender informações e serviços básicos de saúde necessários para a tomada de decisão de saúde apropriada. Devido à falta de alfabetização em saúde, o paciente apresenta maior dificuldade em entender e manejar suas condições médicas, podendo esconder ou não mencionar detalhes importantes ao médico devido ao constrangimento, falta de conhecimento ou consultas muito rápidas (65).

“É importante formar a família e o paciente, informar sobre a doença, as fases, o que pode ocorrer nas crises, o que fazer, sobre dieta... Capilarizar esse cuidado, fazer com que não dependam 100% do médico.”

- Neurologista

Em um estudo que avaliou a perspectiva dos pacientes com Miastenia Gravis frente ao seu tratamento, publicado em 2023 (66), ficou clara a necessidade de maior educação do paciente, no qual foi observado **que a correta interpretação da doença**

pelos pacientes melhora a compreensão e até mesmo reduz os riscos associados à ansiedade ou estresse. Os autores ainda ressaltam que devido ao conhecimento impreciso do paciente, este poderá querer intensificar terapias desnecessárias e, assim, ficar mais exposto ao eventos adversos dos medicamentos (66).

Outro fator que dificulta a escolha do tratamento correto é **a relação médico-paciente**. Particularmente na condução de doenças crônicas de difícil manejo como a Miastenia Gravis, pacientes com Miastenia Gravis podem sentir uma **sensação de desconexão com os profissionais de saúde**, devido às barreiras de comunicação decorrentes do tempo curto de consulta, lacunas na percepção da carga da doença e do tratamento e diferenças nos objetivos do tratamento. Enquanto para alguns profissionais a maior preocupação se baseia no manejo dos sintomas e de eventos adversos clinicamente relevantes, a atenção do paciente está voltada para sua qualidade de vida e como o tratamento impacta em seu dia a dia (67). Além disso, alguns pacientes ainda relatam que o profissional com menos conhecimento da doença, não entende ou até mesmo não acredita nos sintomas da Miastenia Gravis, desencorajando-os a procurar assistência em momentos de crise (67).

“A gente tende a culpar muito o médico, mas o paciente se sente intimidado pelo processo todo, teve experiências ruins e não fala (ele também não consegue organizar, se preparar para a consulta). E de um outro lado temos o médico que tem o tempo corrido e não dá conta de tudo.”

- Paciente com MG

“É importante que o paciente se sinta à vontade para reclamar do tratamento, porque é obrigação do médico oferecer outras opções.”

- Neurologista

“O paciente tem que ter empoderamento frente a sua doença, os pacientes não irão responder igualmente a todos os tratamentos.”

- Neurologista

“Se o paciente sabe o porquê ele está utilizando cada tratamento, é muito mais fácil de realizar o tratamento e melhora a aderência.”

- Neurologista

Impacto da Doença nas Atividades Diárias e Desafios Sociais

Desde o diagnóstico, em consequência dos sintomas flutuantes, pacientes com Miastenia Gravis necessitam de readaptações constantes em sua rotina, interferindo em suas tarefas diárias, sua vida social, seu trabalho, entre outras áreas cruciais (67).

Perspectiva do paciente

As limitações físicas da Miastenia Gravis implicam diretamente em simples atividades do dia a dia, como vestir-se, tomar um banho ou até mesmo alimentar-se. Além disso, também afetam atividades chamadas de instrumentais, ou seja, habilidades mais complexas necessárias para viver de forma independente, como dirigir, gerenciar suas finanças, cozinhar e realizar tarefas domésticas. Dessa forma, o paciente com miastenia necessita muitas vezes se preparar e organizar a logística dessas atividades, dividindo-as em seguimentos menores ou fazendo pausas para realizar tarefas que gastem menos energia ou minimizem os sintomas (16).

Simultaneamente, têm-se o impacto emocional gerado pelo medo e pela preocupação quanto aos sintomas (exemplo, dificuldade em respirar, visão dupla, fadiga) e outras vezes relacionada à falta de disponibilidade e os custos de tratamento. Os pacientes relatam frustração pela forma que a doença impacta suas rotinas e qualidades de vida, descrevendo sentimentos de

negação, constrangimento, culpa e uma tendência de isolamento devido ao estigma social (16).

Eles expressam que o isolamento é uma forma de evitar constrangimentos que, em sua maioria, estão relacionadas a sintomas fonaudiológicos, como a dificuldade em falar, em se alimentar de forma independente e em, até mesmo, sorrir (50,68). Da mesma forma, muitos pacientes reportam a ptose como uma grande barreira na vida social, onde outras pessoas podem entender como um indicador de embriaguez ou consumo de substâncias ilícitas (69).

A ansiedade e a depressão atingem aproximadamente 30% dos pacientes com Miastenia Gravis, podendo chegar até 70%, e são em sua maioria ignoradas ou tardiamente diagnosticadas, levando ao atraso no início do tratamento e piora dos sintomas (15). Em um estudo realizado em 2020 com 26 pacientes com Miastenia Gravis que apresentavam sintomas de ansiedade e/ou depressão, apenas metade dos participantes havia sido diagnosticada e estava recebendo o tratamento adequado (14). Essas comorbidades psiquiátricas devem ser consideradas no tratamento dos pacientes, uma vez que alteram a autopercepção da gravidade da doença, assim como a percepção de resposta e o sucesso do tratamento (70).

Ademais, estima-se que pelo menos dois a cada três pacientes com Miastenia Gravis sofrerão impacto no trabalho e/ou na renda (14). Em um estudo que contou com 330 pacientes com Miastenia Gravis atualmente empregados, o percentual médio de tempo de trabalho perdido (absenteísmo) foi de 13,3%, com 26,7% para perda de produtividade (presenteísmo) e 30,0% para comprometimento geral do trabalho (71).

Os pacientes relatam que os sintomas os impedem de trabalhar e muitos faltam ao trabalho devido aos tratamentos, hospitalizações ou exacerbações dos sintomas. A Miastenia Gravis não só pode limitar o paciente de trabalhar em tempo integral, como também reduzir sua produtividade e exigir adaptações, como redistribuição de tarefas ou descanso entre as atividades. Pacientes mais jovens

tendem a mudar seus planos para o futuro, como o curso superior que pretendem estudar e a carreira que desejam seguir, enquanto os mais velhos tendem a trocar de emprego ou até mesmo recusar promoções que exijam um comprometimento ainda maior (16).

Portanto, fica claro como a Miastenia Gravis limita a independência dos indivíduos acometidos. Alguns pacientes contam com um cuidador formalmente remunerado para assistência, enquanto outros dependem de familiares, cônjuges ou amigos. Essa dependência é capaz de aumentar ainda mais o sentimento de culpa dos pacientes, que se sentem como um fardo financeiro e social (16,67).

Por fim, é importante ressaltar que o próprio tratamento da Miastenia Gravis apresenta impacto na qualidade de vida dos pacientes, sendo em grande parte devido à ocorrência de eventos adversos. Os impactos mais relatados pelos pacientes como decorrentes da terapia medicamentosa estão relacionados à interferência no sono e à redução das atividades físicas e sociais (72).

Dentre os principais medicamentos utilizados no tratamento de Miastenia Gravis, destaca-se os corticosteroides orais, em que a dose desses fármacos está relacionada à piora da qualidade de vida dos pacientes (38, 70). Dessa forma, é importante que os médicos busquem um equilíbrio entre os riscos e benefícios dos tratamentos disponíveis, sempre tendo em vista utilizar a menor dose possível (75).

Papel do paciente e associações de pacientes frente aos desafios sociais

Conforme já foi mencionado, a educação do paciente é essencial para garantir o bom controle da doença, entretanto seu papel se estende ao envolvimento em ensaios clínicos, não apenas como participantes, mas como colaboradores.

Essa contribuição é essencial, uma vez que os pacientes com Miastenia Gravis sabem, por experiência própria, da importância de um diagnóstico preciso, de um melhor tratamento, de informações corretas e de mais conhecimento acerca da doença. A colaboração entre pesquisadores e pacientes melhora a qualidade dos estudos, aumenta os resultados da investigação e sua relevância, apoia a divulgação dos resultados e garante a implementação na prática clínica (76).

Além disso, vale ressaltar que essa colaboração vai além dos ensaios clínicos e abrange também a elaboração de diretrizes clínicas, a avaliação de tecnologias em saúde, entre outras atividades.

Nesse contexto, destaca-se o papel das associações de pacientes, que representam e defendem os interesses dos indivíduos acometidos pela doença. As associações de pacientes são grupos de indivíduos com a mesma doença, ou de seus familiares, que atuam desde a promoção de um suporte emocional até a articulação de políticas públicas, participando no movimento social ligado às demandas em saúde (77). Elas são imprescindíveis para garantir os direitos do paciente com miastenia, cobertos pela Lei Brasileira de Inclusão da Pessoa com Deficiência, como o direito à igualdade de oportunidades, ao atendimento prioritário, à habilitação e reabilitação, à assistência social, à acessibilidade, entre outros (78).

Existem alguns desafios para pesquisadores e profissionais de saúde envolvidos com doenças raras. Pesquisas de novas tecnologias para tratar doenças podem enfrentar desafios. Por exemplo, a doença pode variar de lugar para lugar, e os tratamentos atuais podem funcionar de maneira diferente para diferentes pessoas. Isso pode criar um viés, pois as pesquisas podem focar mais em pacientes com sintomas graves, deixando de fora aqueles com sintomas leves ou moderados.

Em relação ao momento de diagnóstico e tratamento, os profissionais da saúde podem enfrentar dificuldades relacionadas à falta de experiência e familiaridade com doenças raras,

implicando em diagnósticos imprecisos ou até mesmo a um grande hiato entre os sintomas e o diagnóstico. Avaliar novas tecnologias para tratar doenças pode ser complicado. Isso acontece porque muitas vezes faltam dados clínicos confiáveis, padrões de tratamento e ferramentas adequadas para medir o quão eficazes são essas tecnologias. Isso é especialmente difícil para doenças raras, pois há muitas incertezas. Por exemplo, pode ser difícil saber o verdadeiro valor de uma nova tecnologia, os custos relacionados à essa tecnologia e o impacto no orçamento da saúde. Tudo isso torna a avaliação dessas novas tecnologias um grande desafio (79).

Importância do engajamento digital

As mídias sociais são ferramentas poderosas no compartilhamento de informações e dados, e a saúde vem se tornando um tópico cada vez mais recorrente. O uso das redes sociais incentiva a educação em saúde dos pacientes com Miastenia Gravis e outras doenças, promovendo seu empoderamento e, conseqüentemente, aumentando a qualidade do cuidado (80). Além disso, as mídias sociais desempenham um importante papel no suporte emocional e social do paciente, pois possibilitam a conexão com outros doentes e seus familiares através de comunidades e a das próprias redes das associações de pacientes (81).

Em paralelo, o espaço digital rompe barreiras geográficas, permitindo que profissionais da saúde participem de discussões e adicionem informações científicas que serão divulgadas para muitos pacientes e pessoas envolvidas com as doenças. Também vale ressaltar que as mídias digitais auxiliam no constante desenvolvimento do profissional, que se mantém sempre atualizado quanto a doença através de artigos online, pesquisas clínicas, comunidades com outros profissionais da mesma área, entre outros (82).

Entretanto, é importante a verificação de que a informação divulgada é de qualidade e se está sendo veiculada para o público correto, adicionando

valor à discussão e com a linguagem apropriada para o público em questão (82).

Perspectivas futuras

Tendo em vista os múltiplos benefícios associados à educação do paciente, é de extrema importância que a mesma seja incentivada, a fim de promover a participação ativa dos pacientes na tomada de decisões referentes à sua doença (65-67). Espera-se que essa alfabetização em saúde os auxilie não só durante suas consultas com os profissionais de saúde, mas também em sua colaboração em ensaios clínicos, diretrizes clínicas, entre outros (76). Nesse cenário, evidencia-se o papel das associações de pacientes e dos profissionais de saúde no incentivo e promoção da educação dos pacientes.

As associações de pacientes tornam-se o elo entre o Estado e a sociedade, atuando como porta-vozes dos pacientes e os auxiliando na luta e conquista por direitos (77). Fundada em 1985, a Associação Brasileira de Miastenia (Abrami) (<https://www.abrami.org.br/>) tem como objetivos: contribuir para melhorar a qualidade de vida das pessoas com Miastenia Gravis; lutar pelos direitos básicos da pessoa com miastenia; oferecer apoio aos pacientes com miastenia e seus familiares; incentivar a pesquisa médica e científica; e tornar acessíveis informações sobre a doença, terapias e tratamentos. A Abrami não cobra nenhum tipo de taxa ou mensalidade aos seus associados, promovendo reuniões presenciais gratuitas, geralmente 2 a 3 por ano, além de diversas *lives* públicas (83).

Além de levar a informação ao paciente e seus familiares, a Abrami exerce o importante papel da conscientização da população, participando de programas de televisão, divulgando informações em suas redes sociais e em seu site, produzindo panfletos e materiais informativos, entre outras ações (83).

"Hoje o papel da Abrami é ouvir o paciente, dar orientação de vida diária. Orientamos a família. Orientamos deveres e obrigações. Como obter os medicamentos. A luta da ABRAMI é fazer o paciente entender a condição, auxiliar no autoconhecimento, no dia a dia."

- Membro da Abrami

"A maior conquista da associação foi a aprovação do PCDT da Miastenia."

- Membro da Abrami

Os sintomas variados e flutuantes da Miastenia Gravis podem ser confundidos com outras condições neurológicas ou psiquiátricas, levando a diagnósticos equivocados e atrasos no tratamento adequado (18).

A identificação precoce da Miastenia Gravis é essencial para evitar impactos negativos na qualidade de vida do paciente, bem como para reduzir a sobrecarga no sistema de saúde. Portanto, a conscientização é fundamental, pois o quanto antes o indivíduo procurar por assistência médica especializada, melhor o prognóstico (84).

Ao mesmo tempo, a conscientização também pode ajudar a superar os problemas do estigma social enfrentados pelos pacientes relacionado à falta de compreensão dos sintomas, constrangimento e culpa que levam ao isolamento e o impedem de buscar ajuda profissional (16).

Nesse contexto, é esperado que a participação em associações de pacientes seja encorajada, proporcionando maior acesso a informações confiáveis e atualizadas acerca de sua doença, ampliando o processo de conscientização, consolidando suas perspectivas e participação social e garantindo os direitos do paciente.

Do ponto de vista médico, é imprescindível que o profissional entenda as perspectivas de seus pacientes (67). Se o médico não construir uma boa relação com o seu paciente, este pode se sentir inibido durante as consultas e não mencionar detalhes importantes para sua terapia (exemplo, eventos adversos), ou ainda sentir-se desencorajado a buscar assistência médica.

Paralelamente, a melhora da relação médico-paciente também promove a participação ativa do paciente, em que uma comunicação mútua proporciona ao paciente um senso de controle e responsabilidade, envolvendo-se mais nas atividades de cuidado (85). É importante que o profissional inclua o paciente com miastenia nas discussões acerca das opções de tratamento, levando em consideração o impacto dos medicamentos nas atividades diárias, e na qualidade de vida e as escolhas expressas pelos próprios pacientes (67). Essa iniciativa traz múltiplos benefícios, como maior satisfação e confiança dos pacientes nos serviços de saúde; aumento da qualidade de vida; efeitos positivos e duradouros em saúde; entre outros. Assim, espera-se que os cuidados em saúde sejam orientados ao paciente, tendo como base suas opiniões, necessidades e preferências (85).

Por fim, é de extrema importância que o médico mantenha-se sempre informado e atualizado, a fim de oferecer o melhor cuidado para seus pacientes, encorajando-se sua participação em seminários, congressos, rodas de conversa, entre outros eventos (86).

Considerações finais

A Miastenia Gravis é uma doença rara, crônica e autoimune marcada por sintomas flutuantes (87), que impacta diretamente na qualidade de vida dos acometidos, afetando suas atividades diárias, seu trabalho, suas emoções e sua vida social (67).

Os desafios vividos pelo paciente com miastenia já se iniciam com a demora diagnóstica, partindo para o tratamento, quando podem vivenciar múltiplos eventos adversos com as altas doses de corticosteroides (6,37-40) e/ou não se adaptar aos medicamentos disponíveis (18). Nesse contexto, algumas práticas precisam ser adotadas, a fim de melhorar a qualidade de vida do paciente e reduzir

os obstáculos em sua jornada de diagnóstico e cuidado.

A partir da promoção do empoderamento do paciente, com base na alfabetização em saúde, o paciente com miastenia é capaz de participar ativamente das tomadas de decisão referentes a sua doença (65-67) e colaborar na realização de ensaios clínicos, diretrizes de tratamento e diagnóstico, entre outros (76). Nesse contexto, as associações de pacientes, como a Abrami, a Associação Mineira de Miastenia (AMMI) e a Casa Hunter, desempenham um papel crucial, não só na promoção dessa educação em saúde e na defesa dos direitos do paciente (77), mas também na conscientização da sociedade como um todo (83).

Paralelamente, a implementação de uma boa relação médico-paciente, não só será benéfica para o processo de alfabetização em saúde e empoderamento, como também irá otimizar a jornada de cuidado e gerar efeitos positivos e duradouros em saúde.

O nível de informação sobre doenças raras também é um obstáculo na jornada dos pacientes. A formação de muitos médicos e outros profissionais da saúde ainda não garante que a Miastenia Gravis e outras doenças raras sejam completamente entendidas de forma que o diagnóstico seja rápido e preciso e o tratamento seja mais específico. A difusão da informação também garante que menos

barreiras geográficas sejam criadas e o acesso à saúde seja de fato universal, com centros especializados não somente nos grandes municípios, mas em todo o território nacional (79,82).

Em resumo, o futuro da Miastenia Gravis depende de ações dos principais envolvidos nesse cenário:

- Pacientes empoderados poderão estar alertas e conscientes sobre sua condição, o que contribui para um aumento da sua qualidade de vida.
- Associações de pacientes terão papel fundamental na jornada, garantindo que as necessidades dos pacientes sejam atendidas pela legislação, difundindo informações relevantes sobre a doença para toda a sociedade através de diferentes canais e auxiliando pacientes e familiares em todos os passos dessa jornada.
- Médicos, profissionais da saúde e pesquisadores podem contribuir para que o mesmo nível de informação seja acessado em todo o território do país através da divulgação da informação, e transferência das novidades tecnológicas para a prática clínica, e assim, promover o acesso à saúde de qualidade para todos os pacientes.

Referências

1. Gilhus NE, Tzartos S, Evoli A, Palace J, Burns TM, Verschuuren JJGM. Myasthenia gravis. Nat Rev Dis Primers. 2019 May 2;5(1):1-19.
2. Conti-Fine BM, Milani M, Kaminski HJ. Myasthenia gravis: past, present, and future. J Clin Invest. 2006 Nov 1;116(11):2843-54.
3. Hehir MK, Silvestri NJ. Generalized Myasthenia Gravis - Neurologic Clinics [Internet]. [cited 2024 Jan 30]. Available from: [https://www.neurologic.theclinics.com/article/S0733-8619\(18\)30002-1/fulltext](https://www.neurologic.theclinics.com/article/S0733-8619(18)30002-1/fulltext)
4. Wilks S. On cerebritis, hysteria and bulbar paralysis, as illustrative of arrest of function of the cerebrospinal centres. Guys Hosp Rep. 1877;22:7-55.
5. Cunha FMB, Scola RH, Werneck LC. Miastenia grave: aspectos históricos. Arq Neuro-Psiquiatr. 1999 Jun;57:531-6.
6. Alhaidar MK, Abumurad S, Soliven B, Rezania K. Current Treatment of Myasthenia Gravis. 2022;
7. Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M. Lifetime course of myasthenia gravis. Muscle Nerve. 2008 Feb;37(2):141-9.
8. Bubuioc AM, Kudebayeva A, Turuspekova S, Lisnic V, Leone MA. The epidemiology of myasthenia gravis. J Med Life. 2021;14(1):7-16.
9. Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies [Internet]. [cited 2024 Jan 30]. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1474-4422\(15\)00145-3/fulltext?elsca4=Neuropsychiatry%7CInternal%2FFamily%20Medicine%7CNeurology%7CLancet](https://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1474-4422(15)00145-3/fulltext?elsca4=Neuropsychiatry%7CInternal%2FFamily%20Medicine%7CNeurology%7CLancet)
10. Liu FC, Kuo CF, See LC, Tsai HI, Yu HP. Familial aggregation of myasthenia gravis in affected families: a population-based study. Clin Epidemiol. 2017 Nov 2;9:527-35.
11. Romi F. Thymoma in myasthenia gravis: from diagnosis to treatment. Autoimmune Dis. 2011;2011:474512.
12. Drachman DB, Amato AA. Myasthenia Gravis and Other Diseases of the Neuromuscular Junction. 19th ed. Harrison's Principles of Internal Medicine; 2014.
13. Dresser L, Wlodarski R, Rezania K, Soliven B. Myasthenia Gravis: Epidemiology, Pathophysiology and Clinical Manifestations. J Clin Med. 2021 May 21;10(11):2235.
14. Vitturi BK, In A, Kim H, Mitre LP, Pellegrinelli A, Cataldo B, et al. Social , professional and neuropsychiatric outcomes in patients with myasthenia gravis. 2020;
15. Ghavampour N, Beiranvand F, Nadali J, Takhtegahi MM, Heidari ME, Salarvand S, et al. Prevalence of depression and anxiety among myasthenia gravis (MG) patients : A systematic review and meta-analysis. 2023;(June 2022):1-12.
16. Jackson K, Parthan A, Broderick L, Law N, Barnett C. Understanding the Symptom Burden and Impact of Myasthenia Gravis from the Patient ' s Perspective : A Qualitative Study. Neurology and Therapy. 2023;12(1):107-28.
17. Souza PVS de, Batistella GN de R, Lino VC, Pinto WBV de R, Annes M, Oliveira ASB. Clinical and genetic basis of congenital myasthenic syndromes. Arq Neuro-Psiquiatr. 2016 Sep;74:750-60.
18. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Miastenia Gravis. 2022;
19. Bird SJ. Diagnosis of myasthenia gravis - UpToDate [Internet]. [cited 2024 Mar 15]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-myasthenia-gravis?search=myasthenia+gravis&source=search_result&selectedTitle=2%7E150&u%E2%80%A6
20. Jaretzki A, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keesey JC, Penn AS, et al. Myasthenia gravis: Recommendations for clinical research standards. Neurology. 2000 Jul 12;55(1):16-23.
21. Beekman R, Kuks JB, Oosterhuis HJ. Myasthenia gravis: diagnosis and follow-up of 100 consecutive patients. J Neurol. 1997 Feb;244(2):112-8.
22. Berrih-Aknin S, Frenkian-Cuvelier M, Eymard B. Diagnostic and clinical classification of autoimmune myasthenia gravis. J Autoimmun. 2014;48-49:143-8.
23. Estephan E de P, Baima JPS, Zambon AA. Myasthenia gravis in clinical practice [Internet]. [cited 2024 Jan 30]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35976295/>
24. Lopes MT, Koch VH, Sarrubbi-Junior V, Gallo PR, Carneiro-Sampaio M. Difficulties in the diagnosis and treatment of rare diseases according to the perceptions of patients, relatives and health care professionals [Internet]. [cited 2024 Jan 30]. Available from: <https://www.scielo.br/j/clin/a/PmSSCnDZLJG3NKtSsDjvxZz/?lang=en>
25. Sobierajski T, Lasek-Bal A, Krzystanek M, Gilhus NE. Diagnosis and therapy of myasthenia

- gravis—the patients’ perspective: a cross-sectional study. *Front Neurol*. 2023 Aug 4;14:1214041.
26. Santos Luz G dos, Silva MRS da, DeMontigny F. PRIORITY NEEDS REFERRED BY FAMILIES OF RARE DISEASE PATIENTS. *Texto contexto - enferm*. 2016 Nov 28;25:e0590015.
 27. Adachi T, El-Hattab AW, Jain R, Nogales Crespo KA, Quirland Lazo CI, Scarpa M, et al. Enhancing Equitable Access to Rare Disease Diagnosis and Treatment around the World: A Review of Evidence, Policies, and Challenges. *Int J Environ Res Public Health*. 2023 Mar 8;20(6):4732.
 28. Borsi A, Nissinen R, Gary C, Noel W, Lee JM, McCallion J, et al. RWD104 Delayed Diagnosis Amongst gMG Patients: Results From a European Real-World Study. *Value in Health*. 2022 Dec 1;25(12):S468-9.
 29. Pasnoor M, Dimachkie MM, Farmakidis C, Barohn RJ. Diagnosis of Myasthenia Gravis. *Neurol Clin*. 2018 May;36(2):261-74.
 30. BRASIL. Ministério da Saúde. G70-G73 Doenças da junção mioneural e dos músculos [Internet]. [cited 2024 Mar 15]. Available from: http://www2.datasus.gov.br/cid10/V2008/WebHelp/g70_g73.htm
 31. Lykke J, Thomsen S, Andersen H. Outcome Measures in Clinical Trials of Patients With Myasthenia Gravis. 2020;11(December):1-8.
 32. Barohn RJ, Intire DMC, Herbelin L, Wolfe GILL, Nations S, Bryan WW. Reliability Testing of the Quantitative Myasthenia Gravis Score. 1998;
 33. Wolfe GI, Herbelin L, Nations SP, Foster B, Bryan WW, Barohn RJ. Myasthenia gravis activities of daily living profile. *Neurology*. 1999 Apr 22;52(7):1487-9.
 34. Burns TEDM, Conaway MR, Cutter GR. CONSTRUCTION OF AN EFFICIENT EVALUATIVE INSTRUMENT FOR MYASTHENIA GRAVIS: THE MG COMPOSITE. 2008;(December):1553-62.
 35. Burns TM, Conaway MR, Cutter GR, Sanders DB. LESS IS MORE , OR ALMOST AS MUCH : A 15-ITEM QUALITY-OF-LIFE INSTRUMENT FOR MYASTHENIA GRAVIS. 2008;(August):957-63.
 36. Jones SM, Gwathmey KG, Burns TM. Quality of life measures for myasthenia gravis and evaluation of non-motor symptoms. 2015;6:32-9.
 37. Tannemaat MR, Verschuuren JJGM. Emerging therapies for autoimmune myasthenia gravis : Towards treatment without corticosteroids. *Neuromuscular Disorders*. 2020;30(2):111-9.
 38. Kaminski HJ, Denk J. Corticosteroid Treatment-Resistance in Myasthenia Gravis. 2022;13(April):1-9.
 39. Corto E, Gallardo E, Illa I. Myasthenia Gravis Treatment Updates. 2020;
 40. Farmakidis C, Pasnoor M, Dimachkie MM, Barohn RJ. Treatment of Myasthenia Gravis. *Neurologic Clinics of NA*. 2018;36(2):311-37.
 41. Myasthenia Gravis Foundation of America [Internet]. [cited 2024 Jun 26]. Thymectomy. Available from: <https://myasthenia.org/Understanding-MG/Learn-More-About-MG-Treatments/MG-Brochures/thymectomy>
 42. World Health Organization (WHO). Rehabilitation [Internet]. 2023 [cited 2024 Jan 8]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/rehabilitation>
 43. Trouth AJ, Dabi A, Solieman N, Kurukumbi M, Kalyanam J. Myasthenia Gravis : A Review. 2012;2012.
 44. Erik N. Physical training and exercise in myasthenia gravis. *Neuromuscular Disorders*. 2021;31(3):169-73.
 45. Kahr L, Aadahl M, Vissing J. Fatigue , physical activity and associated factors in 779 patients with myasthenia gravis. *Neuromuscular Disorders*. 2021;31(8):716-25.
 46. Connor LO, Westerberg E, Punga AR. Myasthenia Gravis and Physical Exercise : A Novel Paradigm. 2020;11(July):1-12.
 47. Corrado B, Giardulli B. Evidence-Based Practice in Rehabilitation of Myasthenia Gravis . A Systematic Review of the Literature. 2020;
 48. Aupetitallot V, Bermejo A. Effects of Physical Exercise on Functional and Respiratory Capacity , Quality of Life , and Fatigue Perception in Myasthenia Gravis Patients : A Systematic Review. 2021;33(1):87-101.
 49. Noda JL, Sonoda LT, Sangean M, Fávero M, Fontes SV, Souza A, et al. O efeito do treinamento muscular respiratório na miastenia grave : revisão da literatura. 2009;17(1):37-45.
 50. Oda AL, Chiappetta AL de ML, Medrano LMM. Miastenia grave: o resgate do sorriso na reabilitação fonoaudiológica. 2006;
 51. Nemr NK, Simões-Zenari M, Ferreira TS, Fernandes HR, Mansur LL. Disfonia como principal queixa num quadro de miastenia grave: diagnóstico e fonoterapia. *CoDAS*. 2013;25(3):297-300.
 52. Shrubsole K, Davies C, Williams KL. Do people with Myasthenia Gravis need speech-language pathology services? A national survey of consumers’ experiences and perspectives. *International*

Journal of Speech-Language Pathology. 2022 Mar 4;24(2):133-44.

53. Tovazhnyanska OL, Klimova OM, Samoilova HP, Minukhin DV, Ponomarova KV, Yevtushenko DO, et al. Rehabilitation of the patients with myasthenia gravis as an Integral part of the patient's Treatment Algorithm in the postoperative period. *Acta Balneol.* 2021 Sep;63(3):155-9.
54. Wu J, Burdick R, Deckelman C, Gustafson S, Yee J, Rogus-Pulia N. Management of Dysphagia in Neurodegenerative Disease. *Curr Otorhinolaryngol Rep.* 2023 May 31;11(3):352-64.
55. Cereda E, Beltramolli D, Pedrollo C, Costa A. Refractory myasthenia gravis, dysphagia and malnutrition: A case report to suggest disease-specific nutritional issues. *Nutrition.* 2009 Oct;25(10):1067-72.
56. Lister R. Oropharyngeal dysphagia and nutritional management. 2006;
57. Farrugia ME, Marco M Di, Kersel D, Carmichael C. A Physical and Psychological Approach to Managing Fatigue in Myasthenia Gravis: A Pilot Study. *Journal of Neuromuscular Diseases.* 2018;
58. Santos G de JPL dos, Santos MFR dos, Moço CMN. MIASTENIA GRAVIS: A IMPORTÂNCIA DA PSICOLOGIA DIANTE DA DOENÇA INTRODUÇÃO A miastenia gravis é uma doença autoimune , causada pela presença de anticorpos patogênicos na junção neuromuscular . Isso ocasiona uma falha na transmissão neuromuscular , resulta. *Revista Ibero- Americana de Humanidades, Ciências e Educação- REASE.* 2023;
59. Kuszniir B, Ada V, Berenice P, Oliveira C. Medication adherence in patients with myasthenia gravis in Brazil: a cross - sectional study. *Acta Neurologica Belgica.* 2019;(0123456789).
60. Jaretzki A, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keeseey JC, Penn AS, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Neurology.* 2000 Jul 12;55(1):16-23.
61. Nair SS, Jacob S. Novel Immunotherapies for Myasthenia Gravis. *ITT.* 2023 Apr;Volume 12:25-45.
62. ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2024 Jun 26]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/>
63. Conselho Nacional de Justiça (CNJ). Judicialização e sociedade: Ações para acesso à saúde pública de qualidade. 2021.
64. World Health Organization (WHO). ADHERENCE TO LONG-TERM THERAPIES. 2003;
65. Fleisher J, Bhatia R. Health literacy and medication awareness in outpatient neurology. 2014;(February):71-82.
66. Lasek-bal A, Gilhus NE, Alboini PE. Diagnosis and therapy of myasthenia gravis – the patients ' perspective: a cross-sectional study. 2023;(August).
67. Law N, Davio K, Blunck M, Lobban D. The Lived Experience of Myasthenia Gravis: A Patient-Led Analysis. *Neurology and Therapy.* 2022;(2021):1103-25.
68. Chen YT, Shih FJ, Hayter M, Hou CC, Yeh JH. Experiences of Living With Myasthenia Gravis: A Qualitative Study With Taiwanese People. *Journal of Neuroscience Nursing.* 2013 Apr;45(2):E3-10.
69. Richards HS, Jenkinson E, Rumsey N, Harrad RA. The Psychosocial Impact of Ptosis as a Symptom of Myasthenia Gravis: A Qualitative Study. *Orbit.* 2014 Aug;33(4):263-9.
70. Lehnerer S, Jacobi J, Schilling R, Grittner U, Marbin D, Gerischer L, et al. Burden of disease in myasthenia gravis: taking the patient's perspective. *J Neurol.* 2022 Jun;269(6):3050-63.
71. Pesa J, Choudhry Z, de Courcy J, Barlow S, Chatterton E, Thomas O, et al. The impact of myasthenia gravis severity on work and daily activities. *Muscle and Nerve.* 2024 Apr;69(4):428-39.
72. Bacci ED, Coyne KS, Poon JL, Harris L, Boscoe AN. Understanding side effects of therapy for myasthenia gravis and their impact on daily life. *BMC Neurol.* 2019 Dec;19(1):335.
73. Utsugisawa K, Suzuki S, Nagane Y, Masuda M, Murai H, Imai T, et al. Health-related quality-of-life and treatment targets in myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2014 Oct;50(4):493-500.
74. Mourão AM, Gomez RS, Barbosa LSM, Freitas D da S, Comini-Frota ER, Kummer A, et al. Determinants of quality of life in Brazilian patients with myasthenia gravis. *Clinics.* 2016 Jul;71:370-4.
75. Boldingh MI, Dekker L, Maniaol AH, Brunborg C, Lipka AF, Niks EH, et al. An up-date on health-related quality of life in myasthenia gravis -results from population based cohorts. *Health Qual Life Outcomes.* 2015 Dec;13(1):115.
76. Gilhus NE. User Involvement in Myasthenia Gravis Research. 2022;13(June):1-5.
77. Lima MA de FD de, Gilbert ACB, Horovitz DDG. Redes de tratamento e as associações de pacientes com doenças raras. *Ciênc saúde coletiva.* 2018 Oct;23:3247-56.
78. Lei Brasileira de Inclusão da Pessoa com Deficiência (Estatuto da Pessoa com Deficiência). [Internet]. [cited 2024 Jan 29]. Available from: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2015-2018/2015/lei/l13146.htm
79. Sandra Nestler-Parr, Korchagina D, Tourni M, Pashos CL, Blanchette C, Molsen E, et al.

Challenges in Research and Health Technology Assessment of Rare Disease Technologies: Report of the ISPOR Rare Disease Special Interest Group. *Value in Health*. 2018 May 1;21(5):493-500.

80. Mano RS. Social media and online health services: A health empowerment perspective to online health information. *Computers in Human Behavior*. 2014 Oct;39:404-12.

81. Zhao Y, Zhang J. Consumer health information seeking in social media: a literature review. *Health Info Libraries J*. 2017 Dec;34(4):268-83.

82. Aase L, Timimi FK. Health care social media: engagement and health care in the digital era. *Clin Obstet Gynecol*. 2013 Sep;56(3):471-6.

83. Abrami. Abrami - Associação Brasileira de Miastenia [Internet]. 2024 [cited 2024 May 7]. Available from: <https://www.abrami.org.br/>

84. 2 de junho: Dia Mundial da Miastenia, é necessário conscientizar médicos e a população brasileira sobre a doença rara [Internet]. 2021 [cited 2024 Jan 23]. Available from:

<https://www.miastenia.com.br/miastenia-grave/2-de-junho-dia-mundial-da-miastenia-e-necessario-conscientizar-medicos-e-a-populacao-brasileira-sobre-a-doenca-rara/#:~:text=Quanto mais cedo o diagnóstico%2C melhor a qualidade de vida&text=Ou seja%2C ora o paciente,procurar ajuda médica especializada%2C melhor.>

85. Vahdat S, Hamzehgardeshi L, Hessam S, Hamzehgardeshi Z. Patient Involvement in Health Care Decision Making: A Review. *Iran Red Crescent Med J*. 2014 Jan;16(1):e12454.

86. Código de Ética Médica - Resolução CFM N°22 17 de 27/09/2018.

87. Conti-Fine BM, Milani M, Kaminski HJ. Myasthenia gravis: past, present, and future. *J Clin Invest*. 2006 Nov 1;116(11):2843-54.



© 2024. All rights reserved. IQVIA® is a registered trademark of IQVIA Inc. in the United States, the European Union, and various other countries.

Aprovado para distribuição para público em geral. BR-32555. Junho de 2024