



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

José Alexandre Rocha Oliveira

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “A Miastenia Gravis na atualidade” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação do Dr. João Pinto e do Professor Doutor Diogo Fonseca, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

setembro de 2022



FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

José Alexandre Rocha Oliveira

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “A Miastenia Gravis na atualidade” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação do Dr. João Pinto e do Professor Doutor Diogo Fonseca, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

setembro de 2022

Eu, José Alexandre Rocha Oliveira, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2017254863, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “A Miastenia Gravis na atualidade” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 7 de setembro de 2022

José Alexandre Rocha Oliveira

Agradecimentos

Ao Professor Doutor Diogo Fonseca pela orientação, disponibilidade e ajuda na elaboração da monografia;

À equipa da Farmácia São Sebastião pelo acolhimento para realização do estágio curricular e pelo grande contributo na minha formação durante etapa final;

À minha família, em especial aos meus pais, por apoiarem sempre as minhas escolhas e por me terem dado a oportunidade de ingressar no ensino superior;

Aos amigos que a faculdade me trouxe, por me terem acompanhado neste percurso;

À Fabiana pela paciência, apoio e por estar sempre lá quando mais preciso;

Por fim, a todos os docentes e colegas da FFUC que de alguma forma contribuíram para a minha formação;

A todos vós,

O meu muito obrigado!

Índice

PARTE I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas	9
1 – Introdução.....	10
2 – Farmácia São Sebastião.....	11
3 – Análise SWOT	11
3.1– Pontos Fortes.....	12
3.1.1– Planificação do estágio	12
3.1.2 – Fidelização de utentes.....	13
3.1.3 – COVID-19 – Testagem e aconselhamento.....	13
3.1.4 – Serviços Farmacêuticos	14
3.1.5 – Medicamentos manipulados.....	15
3.1.6 – Nutrição.....	15
3.2 – Pontos fracos.....	16
3.2.1– Falta de utentes	16
3.2.2 – Proximidade dos pontos de atendimento	16
3.2.3 – Conhecimento limitado de alguns produtos.....	16
3.2.4 – Associação DCI-Nome Comercial	17
3.3 – Oportunidades.....	17
3.3.1 – Sifarma®	17
3.3.2 – Formações externas.....	17
3.3.3 – Sazonalidade do estágio.....	18
3.4 – Ameaças	18
3.4.1 – Medicamentos Esgotados.....	18
3.4.2 – Resistência dos utentes	19
4 – Casos Práticos.....	19
4.1 – Caso Prático I	19
4.2 – Caso Prático II	20

4.3 – Caso Prático III	21
4.4 – Caso Prático IV.....	21
4.4 – Caso Prático V.....	22
5 – Considerações finais	22
6 – Bibliografia	23
PARTE II – Monografia: "A Miastenia Gravis na atualidade"	
Resumo	26
Abstract	27
Lista de Abreviaturas	28
1 – Introdução.....	29
2 – Miastenia Gravis: Definição	31
3 – Classificação.....	32
3.1 – Miastenia Gravis associada a recetores colinérgicos nicotínicos.....	32
3.1.1 – Miastenia Gravis Ocular	32
3.1.2 – Miastenia Gravis Generalizada.....	32
3.1.2.1 – MG de início precoce.....	32
3.1.2.2 – MG de início tardio.....	33
3.1.2.3 – MG associada a timoma.....	33
3.2 – MG associada à Muscle Specific Kinase.....	33
3.3 – MG associada à Proteína 4 associada ao recetor das lipoproteínas de baixa densidade	34
4 – Epidemiologia.....	34
5 – Fisiopatologia	35
5.1 – Anticorpos	35
5.1.1 – AChR.....	35
5.1.2 – MuSK	36
5.1.3 – LRP4.....	37
5.1.4 – Outros alvos	37

5.2 – Mecanismo de produção de autoanticorpos.....	38
5.2.1 – Tolerância e desregulação imunológica	38
5.2.2 – Papel do timo.....	40
6 – Etiologia.....	41
7 – Diagnóstico	42
7.1 – Detecção de anticorpos	42
7.2 – Estudos eletrofisiológicos.....	43
7.2.1 – Estimulação nervosa repetitiva	44
7.2.2 – Eletromiografia de fibra única	44
7.3 – Teste farmacológico – Teste do edrofônio.....	44
7.4 – Teste do Gelo.....	45
8 – Terapêutica	46
8.1 – Terapêutica convencional.....	46
8.1.1 – Terapêutica sintomática	46
8.1.2 – Timectomia	46
8.1.3 – Terapêutica imunossupressora e imunomoduladora.....	47
8.1.3.1 – Corticosteroides	47
8.1.3.2 – Imunossupressores não esteroides	47
8.2 – Medicamentos biológicos	49
9 – Conclusão.....	51
10 – Bibliografia.....	52

PARTE I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária



Sob orientação de Dr. João Pinto

Lista de Abreviaturas

CIM – Centro de Informação do Medicamento

ESC – Sociedade Europeia de Cardiologia

ESH – Sociedade Europeia de Hipertensão

DCI – Denominação Comum Internacional

FFUC – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamentos não sujeitos a receita médica

PVP – Preço de venda ao público

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*

SINAVE – Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica

SNS – Serviço Nacional de Saúde

TRAg – Teste Rápido de Antígeno

I – Introdução

As Ciências Farmacêuticas constituem uma área científica de enorme abrangência e multidisciplinaridade, compreendendo uma grande variedade de saídas profissionais direcionadas para o “Ato Farmacêutico” (descrito no Artigo 75º do Decreto-Lei n.º 131/2015, de 4 de setembro de 2015 – Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos¹). Dentro destas, a farmácia comunitária é a mais conhecida pela população em geral. A farmácia comunitária assume-se como um local de saúde de fácil acesso e de proximidade ao utente, que garante a acessibilidade ao medicamento e a prestação de cuidados de saúde a nível nacional. Para além do papel central do farmacêutico focado no medicamento e na promoção do seu uso responsável, é também um grande interveniente na área da saúde pública, literacia para a saúde e no incentivo à adoção de comportamentos saudáveis.²

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, MICF, na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, FFUC, tem a duração de 5 anos, correspondentes a 10 semestres. Depois de 9 semestres de uma vasta aprendizagem teórica, está prevista no plano curricular a realização do estágio curricular durante o último semestre. Durante este semestre, os estudantes encaram, sob orientação, o ambiente real de trabalho. O estágio curricular permite aos alunos não só a aplicação e consolidação da formação teórica, mas também a obtenção de novos conhecimentos com o exercer da profissão. O plano de estudos do MICF integra o estágio em farmácia comunitária como sendo de carácter obrigatório. Os alunos têm ainda a oportunidade de realizarem, adicionalmente, um estágio em farmácia hospitalar, indústria farmacêutica ou outra área do medicamento.

No âmbito do estágio curricular, estagiei exclusivamente em farmácia comunitária, com a duração de 810h, uma vez que, por ser saída profissional em que há um maior contacto de proximidade com o utente, é a que mais me atrai para o futuro profissional. O estágio em farmácia comunitária decorreu na Farmácia São Sebastião, em Coimbra, sob orientação do Dr. João Pinto, de 8 de março a 29 de julho.

O presente relatório de estágio é apresentado de acordo com uma Análise SWOT. Deste modo, são descritos os aspetos internos relacionados, ou seja, as Forças (Strengths) e Fraquezas (Weaknesses) e os aspetos externos envolventes, ou seja, as Oportunidades (Opportunities) e Ameaças (Threats). São ainda apresentados 5 casos práticos com os quais contactei durante o estágio.

2 – Farmácia São Sebastião

A Farmácia São Sebastião teve origem no Bairro São Sebastião, teve posteriormente uma passagem pela Avenida Elísio de Moura até que, a 25 de maio de 2020, foi finalmente inaugurada na Rua Vitorino Nemésio, na freguesia de Santo António dos Olivais, no distrito de Coimbra, local onde permanece atualmente. O seu horário de funcionamento é das 8h30 às 20h nos dias úteis e das 9h às 14h no sábado. Atualmente, a equipa é composta pela diretora técnica Dra. Ana Pimentel e três farmacêuticos: Dra. Cidália Roxo, Dr. João Pinto e Dra. Mariana Ribeiro. A Farmácia São Sebastião é composta pela zona de acesso público, que contém 3 balcões de atendimento e uma série de lineares e gôndolas com exposição de produtos, as quais são frequentemente modificadas de acordo com a época do ano, campanhas promocionais e novos produtos. A estrutura da farmácia envolve uma zona de trabalho do *backoffice*, o laboratório de preparação de manipulados, o gabinete de apoio ao utente e o gabinete para realização dos testes rápidos de antigénio, TRAg, para deteção da COVID-19. Tem ainda um armazém de medicamentos e, por fim, a sala de estar e casa de banho.

3 – Análise SWOT



Figura 1- Análise SWOT

3.1– Pontos Fortes

3.1.1– Planificação do estágio

A Farmácia São Sebastião é uma farmácia que todos os anos acolhe vários alunos finalistas do MICF, para realização do estágio curricular. É, portanto, uma farmácia que tem profissionais com muita experiência em ensino e formação profissional e que contém um plano de estágio bem estruturado e organizado, providenciando uma formação completa aos estagiários. Considero que a organização e planificação do estágio permitiu-me desenvolver autonomia nas funções que me competiam no dia a dia na farmácia.

Na primeira fase do estágio, as minhas funções eram desempenhadas apenas no *backoffice*. Comecei com a ambientação da organização da farmácia e disposição do stock existente. Fazia principalmente a análise de todos os produtos de venda livre existentes na farmácia, de forma que, no momento em que iniciasse atendimento ao balcão tivesse melhores capacidades de aconselhamento e dispensa. Estes produtos abrangem desde os medicamentos não sujeitos a receita médica, MNSRM, a diferentes gamas de produtos de saúde e bem-estar, dermocosmética, puericultura, entre outros. A par da análise dos produtos de venda livre, fui ainda incentivado pela equipa à consulta de fluxogramas de indicação farmacêutica, publicações do CIM da Ordem dos Farmacêuticos, entre outros materiais didáticos disponibilizados pelos mesmos, com o objetivo de me preparar para o atendimento e aconselhamento farmacêutico. Comecei também desde cedo a realizar funções relacionadas com o aprovisionamento, armazenamento e gestão de existências de medicamentos e produtos de saúde. Dei a receção das encomendas no software Sifarma[®], com verificação do preço e validade dos produtos, organização dos medicamentos reservados e ainda acertos de faturação. Depois de dar a entrada das encomendas, procedia à arrumação dos medicamentos, de forma a ter um melhor conhecimento da disposição dos produtos na farmácia. Realizei ainda funções como marcação de preços, emissão e regularização de devoluções, gestão das reservas e gestão de validades. Na minha opinião, esta primeira parte foi fundamental para uma ambientação com o software Sifarma[®] e para que eu pudesse obter conhecimentos que permitiram ter mais segurança e competência quando comecei a exercer o atendimento.

Ao longo de todo o estágio, continuei a desempenhar as tarefas anteriormente mencionadas, porém, após 1 mês do início do estágio, fui introduzido ao balcão de atendimento, sob a orientação e proximidade de um farmacêutico, que me prestava o apoio necessário. Nesta fase, comecei a interação com o utente, iniciando a dispensa de medicamentos e indicação farmacêutica. À medida que o estágio decorreu, fui-me sentindo mais capaz e confiante no atendimento, tornando-me mais autónomo, mas recorrendo à ajuda da equipa de farmacêuticos sempre que necessário.

3.1.2 – Fidelização de utentes

A localização da Farmácia São Sebastião, aliada à sua fácil acessibilidade e ao profissionalismo dos farmacêuticos que a constituem, contribui para que esta seja a farmácia de escolha de um grande número de utentes residentes na freguesia de Santo António dos Olivais.

No momento do atendimento procurava aceder à ficha de cliente no software Sifarma®, digitando o número de contribuinte ou nome do utente. A ficha de cliente inclui os dados do utente e dá ainda a possibilidade de associar o cartão das farmácias portuguesas – Cartão SAÚDA e planos de complementaridade, de forma que os utentes não tenham de apresentar os respetivos cartões em todas as idas à farmácia. A ficha de cliente permite ainda adicionar alguma observação, como por exemplo, a preferência do laboratório ou marca de algum medicamento, ou alguma alergia que o utente tenha revelado. Para além disso, e com maior relevância, permite-nos conhecer o perfil farmacoterapêutico do utente. pela possibilidade de consultar o histórico de medicação dispensada na farmácia.

Durante o meu estágio, fui percebendo que a maioria dos utentes já tinha ficha de cliente e muitos deles tinham exclusividade de compra de todos os seus medicamentos na Farmácia São Sebastião. Com isto, no momento do atendimento, foi possível ter em conta todo o histórico de medicação, assim como preferências pessoais, permitindo um atendimento personalizado de acordo com os interesses e bem-estar dos utentes.

Após 5 meses de estágio, sinto que fui capaz de conhecer bem o perfil de alguns utentes habituais da farmácia, sendo capaz de adaptar o atendimento consoante o utente que tinha à minha frente. Assim, considero que, com a fidelização dos utentes, é possível estabelecer uma relação de proximidade e confiança com estes, contribuindo para servir melhor as suas necessidades.

3.1.3 – COVID-19 – Testagem e aconselhamento

No início do meu estágio, a 8 de março de 2021, encontrava-se em vigor a Portaria n.º 105/2022, de 28 de fevereiro, relativa ao regime excecional e temporário de comparticipação de TRAg de uso profissional, limitando a comparticipação de TRAg ao máximo de dois por mês, por utente.³ Com a portaria n.º 151-B/2022, de 23 de maio, este regime de comparticipação passou a abranger apenas os TRAg prescritos pelo Serviço Nacional de Saúde, SNS.⁴

A Farmácia São Sebastião é uma das farmácias que consta na lista das farmácias de oficina que realizam TRAg de uso profissional, comparticipados pelo estado. Durante o

período em que estagiei, a realização destes testes era solicitada diariamente pelos utentes, principalmente em períodos de maior incidência da COVID-19.

Apesar de não realizar os TRAg, por não ter habilitação para tal, exerci um papel ativo no registo dos testes no SINAVE, contribuindo para o registo epidemiológico da evolução da COVID-19. Tive ainda a oportunidade de fazer a comunicação dos resultados dos testes aos utentes e de dar informações relativas à COVID-19, nomeadamente sintomas de alerta, informação sobre as medidas de isolamento a tomar, mediante a legislação em vigor, e ainda fazer aconselhamento e dispensa de MNSRM para alívio dos sintomas ligeiros a moderados.

3.1.4 – Serviços Farmacêuticos

Desde 2007, as farmácias comunitárias estão autorizadas a prestar serviços farmacêuticos e outros serviços de promoção da saúde e bem-estar dos utentes. Deste então, as farmácias têm-se empenhado em disponibilizar cada vez mais serviços, tornando-se progressivamente mais reconhecidas como importantes espaços de saúde.⁵

Na Farmácia São Sebastião, estão disponíveis os serviços de medição da pressão arterial e a determinação de parâmetros bioquímicos, glicémia e perfil lipídico. Durante o meu estágio, estive envolvido na prestação destes serviços, principalmente na medição da pressão arterial, que foi o serviço farmacêutico requerido mais frequentemente pelos utentes. Nestes momentos, aproveitava para reforçar a relevância de um estilo de vida saudável, evidenciando a importância das medidas não farmacológicas no controlo da pressão arterial.

O programa de troca de seringas é outro serviço garantido pela Farmácia São Sebastião. Este baseia-se na distribuição gratuita de um kit com material de injeção, pela troca de seringas usadas. O kit contém 2 seringas, 2 toalhetes, 2 ampolas de água bidestilada, 2 carteiras com ácido cítrico, 2 filtros, 2 recipientes e 1 preservativo. O objetivo do programa é reduzir a transmissão endovenosa e sexual de infeções transmissíveis entre utilizadores de drogas injetáveis, principalmente do HIV e vírus da hepatite C.⁶ A proximidade da Farmácia São Sebastião ao Farol, um centro de acolhimento temporário que integra pessoas com comportamentos aditivos, leva a que o programa de troca de seringas seja muito requisitado nesta farmácia.

A Farmácia São Sebastião disponibiliza ainda o serviço de preparação individualizada de medicação. Este serviço consiste na organização dos comprimidos ou cápsulas para determinado utente, de forma a indicar o dia e a hora em que devem ser administrados, de acordo com o esquema posológico prescrito.

A Farmácia São Sebastião tem ainda profissionais qualificados para administração de injetáveis. Vários utentes requeriam a administração de vacinas ou de outros injetáveis como anti-inflamatórios não esteroides e anticoagulantes.

3.1.5 – Medicamentos manipulados

Um medicamento manipulado define-se como qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico. Estes são prescritos de acordo com as necessidades terapêuticas de cada utente, constituindo uma alternativa terapêutica quando o medicamento com a composição, dosagem ou forma farmacêutica mais indicada para determinado utente não se encontra comercializado.⁷

A Farmácia São Sebastião é uma farmácia de referência em Coimbra no que respeita à realização de medicamentos manipulados. Na farmácia, vários tipos de formulações são preparados diariamente, nomeadamente pomadas, cremes, cápsulas, loções e xaropes. Os medicamentos manipulados são frequentemente solicitados, não só pelos utentes da farmácia, mas também por outras farmácias, quer do distrito de Coimbra quer de outros distritos. O manipulado envolve a disponibilidade das matérias-primas, assim como um controlo rigoroso das suas movimentações. Envolve ainda o desenvolvimento da ficha de preparação do manipulado, cálculo dos honorários, rotulagem e preparação do manipulado.

Apesar de não ter tido a oportunidade de realizar medicamentos manipulados, foi-me dada a oportunidade de observar a sua preparação, de participar em todas as outras tarefas envolvidas e de efetuar a sua dispensa.

3.1.6 – Nutrição

A Farmácia São Sebastião é uma farmácia aderente à dieta Easy Slim[®], que consiste num programa de perda de peso, com acompanhamento semanal. Uma vez por semana, a farmácia disponibiliza um gabinete para consultas de nutrição com uma nutricionista da dieta Easy Slim[®]. Para quem não deseja aderir a este plano ou tem outros objetivos para além de perda de peso, há também a possibilidade de marcação de uma consulta de nutrição clínica. Para todos os utentes da farmácia, a marcação de uma primeira consulta de avaliação nutricional é gratuita. A integração de um serviço de nutrição na farmácia é uma forma de alertar os utentes para a importância de um estilo de vida saudável como um fator preventivo de doença, dando-lhes a oportunidade de fazer uma avaliação nutricional sem qualquer custo, levando-os a ter maior consciência do seu estado atual de saúde.

3.2 – Pontos fracos

3.2.1 – Falta de utentes

Durante o dia a dia na farmácia, deparava-me com determinadas horas em que o número de utentes que se deslocava à farmácia era bastante reduzido. Principalmente numa fase do estágio em que o foco era a prática no atendimento ao público, o facto de haver períodos com pouco afluência de utentes limitou o número de atendimentos e consequentemente levou a menos prática do que o expectável. Contudo, nestes momentos, procurei ser proativo noutras tarefas e aproveitei para fazer a revisão de conteúdos teóricos, assim como estudar os materiais de aprendizagem mencionados na secção 3.1.1.

3.2.2 – Proximidade dos pontos de atendimento

Considero que os pontos de atendimento da Farmácia São Sebastião, assim como na maioria das farmácias, se encontram com bastante proximidade. Em horas de bastante afluência, o acúmulo de utentes na zona de atendimento levava a que esta se tornasse muito barulhenta, dificultando a comunicação com os utentes, especialmente com os mais idosos e com dificuldades auditivas. Para além disso, a presença dos acrílicos sob o balcão de atendimento e o uso de máscara foram outros fatores que dificultaram a comunicação. Adicionalmente, o facto de os balcões de atendimento se encontrarem muito próximos pode levar a que os utentes, por vezes, sintam algum desconforto para falar de tópicos mais íntimos.

3.2.3 – Conhecimento limitado de alguns produtos

Ao iniciar o atendimento, senti que a minha formação era desigual consoante o tipo de produto solicitado. Enquanto me senti mais confiante em relação ao conhecimento, que adquiri ao longo do MICF, relativamente aos MSRM, por outro lado, senti fragilidades relativamente ao aconselhamento de alguns produtos de saúde e bem-estar. Dentro destes produtos destaco os suplementos alimentares e dermocosmética que, por serem áreas com uma vasta variedade de produtos no mercado, senti que a minha capacidade de aconselhamento constituiu um dos meus pontos fracos ao longo do estágio. Posto isto, considero que a formação teórica adquirida ao longo do MICF é insuficiente para um bom conhecimento e consequente aconselhamento ao utente, sendo extremamente importante o contacto com os produtos e o estudo individualizado de cada um destes para desenvolver as capacidades necessárias para prestar um bom aconselhamento.

3.2.4 – Associação DCI-Nome Comercial

Segundo a legislação em vigor, a prescrição médica é obrigatoriamente efetuada por DCI. A prescrição por nome comercial aplica-se apenas nas seguintes exceções: medicamentos de marca sem similares ou sem genéricos comparticipados, medicamentos que, por razões de propriedade industrial, apenas podem ser prescritos para determinadas indicações terapêuticas e, por fim, quando há a justificação técnica do prescriptor. Esta justificação aplica-se nas situações de medicamentos com margem ou índice terapêutico estreito, intolerância ou reação adversa prévia e continuidade de tratamento superior a 28 dias. Nesta última situação, há a possibilidade da dispensa do medicamento dentro do mesmo grupo homogêneo, desde que o PVP seja inferior à denominação comercial prescrita.⁸

Apesar de nas prescrições constar a DCI, os utentes fazem frequentemente a solicitação do medicamento pelo nome de marca, o que, por vezes, não me permitia fazer a associação do nome de marca à DCI e necessitava de efetuar a confirmação no software. Apesar de ao longo do estágio ter aprendido a associar muitas das DCI aos respetivos nomes comerciais, considero que após 5 meses de estágio ainda não sou capaz de fazer muitas associações e penso que será uma capacidade que só será adquirida com a prática profissional.

3.3 – Oportunidades

3.3.1 – Sifarma®

O Sifarma® é um software desenvolvido pela GLINTT®, que está implementado na maioria das farmácias comunitárias em Portugal. O software auxilia nos processos de gestão, assegurando todas as atividades de faturação e gestão de encomendas. Auxilia ainda no atendimento, tanto na vertente comercial, como na componente técnico-científica associada aos medicamentos, posologias e histórico terapêutico. O sistema base é o Sifarma 2000®, que ainda é um sistema muito utilizado e contém todas as funcionalidades. Mais recentemente, surgiu um novo módulo de atendimento e um novo módulo de encomendas. Os novos módulos têm vindo a substituir e modernizar algumas funcionalidades do antigo Sifarma 2000® e tendencialmente acabarão por fazer a substituição integral do software. A Farmácia São Sebastião prioriza a utilização destes novos módulos, pelo que tive a oportunidade de adquirir competências de utilização deste novo programa.⁹

3.3.2 – Formações externas

Com a constante atualização do setor farmacêutico e o surgimento de novos produtos, surge a necessidade de formações para manter os farmacêuticos a par. Durante o estágio, foi-me dada a oportunidade de comparecer em formações destinadas a profissionais de saúde.

Estive presente nas formações de apresentação do Postinor Odis[®], um novo contraceptivo de emergência, e do suplemento alimentar Q10 da PharmaNord[®]. Participei ainda nos *webinars* da gama completa da marca Caudalie[®] e na apresentação do Dextazin[®], um medicamento para a cessação tabágica. Para além disso, os profissionais da Farmácia Sebastião concederam aos estagiários o acesso a determinadas plataformas de e-learning como, por exemplo, a Learning to Care[®], que é uma plataforma desenvolvida pela Pierre Fabre[®] que disponibiliza formação sobre os produtos da marca.

3.3.3 – Sazonalidade do estágio

O meu estágio curricular em farmácia comunitária compreendeu o período entre o início de março até ao fim de julho, abrangendo o fim do inverno, a primavera e o verão. Durante estes meses, tive a oportunidade de contactar com diferentes necessidades dos utentes, que advinham da sazonalidade das estações. Apesar da estação de inverno terminar aquando do início do meu atendimento, ainda tive a oportunidade de atender bastantes utentes com sintomas característicos de gripes e constipações. Já com o início da primavera, surgiram as queixas de alergias. Por fim, no verão, o aumento da solicitação de protetores solares e medidas de tratamento de queimaduras solares e picadas de insetos.

3.4 – Ameaças

3.4.1 – Medicamentos Esgotados

Ao longo do estágio, deparei-me com vários medicamentos esgotados e rateados. Isto constituiu uma ameaça na medida que, a impossibilidade de dispensar um determinado medicamento poderia ter levado à interrupção terapêutica do utente. Surgiram situações em que esgotaram medicamentos de marca sem genérico comercializado, sendo o Ovestin[®] um exemplo. Ainda se registou uma situação em que tanto o medicamento de marca, o Trental[®], como o respetivo medicamento genérico, se encontravam esgotados. Por outro lado, sucedeu-se o caso do medicamento esgotado ter um genérico comercializado, sendo possível manter a terapêutica. Por exemplo, o medicamento Zoloft[®] que, apesar de ter estado esgotado muito tempo, tinha como alternativa os vários genéricos comercializados que se mantiveram disponíveis. Ainda assim, após aconselhar o medicamento genérico, reforçar o facto de ser bioequivalente e salientar a importância de não haver interrupção do tratamento, alguns utentes céticos em relação a medicamentos genéricos recusaram-se a aceitá-los.

3.4.2 – Resistência dos utentes

Com a publicação em diário da república do Decreto-Lei n.º 30-E/2022, de 21 de abril, surgiram alterações na legislação relativa às medidas no âmbito da pandemia COVID-19, nomeadamente o fim da obrigatoriedade de uso de máscara em espaços interiores. No entanto, foi mantida a obrigatoriedade de uso de máscara em transportes públicos, certas estruturas residenciais, e em estabelecimentos e serviços de saúde, nos quais as farmácias estão inseridas.¹⁰

Durante o estágio, foram recorrentes as situações em que os utentes não tinham conhecimento desta obrigatoriedade na farmácia e surgiram casos em que se recusaram a usar máscara e, conseqüentemente, acabaram por não ser atendidos. Apesar do inconveniente, considero que a continuação do uso de máscara nas farmácias é de extrema importância, uma vez que se trata de um espaço de saúde muito frequentado por idosos e/ou pessoas debilitadas.

A resistência à utilização dos medicamentos genéricos é outro exemplo de resistência por parte do utente. Vários utentes mostraram-se céticos em relação aos medicamentos genéricos, por receio da sua eficácia ser inferior ao medicamento de marca. No entanto, os medicamentos genéricos têm igual eficácia e, para além disso, são cofinanciados pelo SNS, tendo um papel importante na adesão terapêutica de alguns utentes por razões socioeconómicas e permitindo poupanças ao SNS. Estes factos fazem com que a promoção do uso destes medicamentos seja um papel importante do farmacêutico.²

4 – Casos Práticos

Durante o atendimento ao público, fui confrontado com diversos casos práticos cujo conhecimento teórico adquirido ao longo do MICF foi indispensável para a sua resolução. Ainda assim, por vezes, foram-me expostos casos que fui incapaz de resolver ou esclarecer da melhor forma, o que considero normal, uma vez que o estágio é parte da minha formação. Nestas situações, não hesitei em pedir ajuda a um farmacêutico, de forma a dar um aconselhamento mais completo, pondo em primeiro plano o interesse e bem-estar do utente.

De seguida, são apresentados 5 casos práticos com os quais contactei durante o meu estágio e as respetivas resoluções.

4.1 – Caso Prático I

Uma senhora de 43 anos deslocou-se à farmácia com o intuito de comprar Gaviscon[®], um antiácido indicado no tratamento dos sintomas de refluxo gastro-esofágico.¹¹ Sendo uma utente que tinha ficha de cliente, confirmei o histórico de vendas para ter a ideia se era um pedido recorrente. Ao verificar o histórico, reparei que a senhora tinha levado uma caixa do

mesmo medicamento há cerca de 3 semanas, altura em que referiu começarem os sintomas. Questionei se o medicamento que solicitou era para si, ao que me respondeu que sim, e ainda se tomava mais alguma medicação, quais os seus sintomas e sua periodicidade. A utente referiu tomar apenas uma pilula contraceptiva. Relativamente aos sintomas, mencionou que sentia azia após as refeições, praticamente todos os dias. Revelou ainda que o Gaviscon[®] a ajudava no alívio sintomático. Em primeiro lugar expliquei que a toma contínua de antiácidos não era aconselhada por um período superior a 2 semanas sem indicação médica e, de seguida, sugeri a substituição do antiácido pelo Nexium Control 20 mg[®]. Este medicamento contém esomeprazol, um inibidor de bomba de prótons, que ao fazer uma inibição constante do ácido gástrico, é mais indicado para o alívio de sintomas frequentes.¹² A senhora aceitou a minha sugestão, pelo que lhe indiquei a posologia, segundo o RCM, da toma de 1 comprimido por dia, em jejum, até ao alívio dos sintomas, durante o máximo de 14 dias. Como aconselhamento não farmacológico, recomendei evitar ingerir alimentos ácidos, picantes e com muita gordura, evitar bebidas alcoólicas ou gaseificadas, comer devagar, mastigar bem os alimentos e fazer refeições leves. Mencionei ainda a importância de uma consulta médica para poder avaliar a causa subjacente, e que era de especial importância ser consultada caso não houvesse melhoria dos sintomas ou caso piorassem com a toma do Nexium Control 20mg[®].

4.2 – Caso Prático II

Uma senhora com cerca de 50 anos solicitou algo para alívio dos sintomas de hemorroidas. Referiu sentir uma saliência na região anal, com desconforto e prurido intenso, principalmente depois de defecar. Negou dor ou presença de sangue e referiu que os sintomas tinham surgido há cerca de 3 dias, sendo este um caso sem precedentes. Ao questionar sobre os seus hábitos intestinais, afirmou ser ligeiramente obstipada.

Pela descrição dos sintomas, procedi ao aconselhamento para o alívio sintomático das hemorroidas aparentemente externas. Assim, reforcei a importância de manter as fezes moles, recomendando uma dieta rica em fibras, como frutas, vegetais e cereais integrais, uma hidratação adequada e exercício físico regular; alertei para evitar alimentos picantes, álcool e café; informei que não devia prender as fezes quando tem vontade de defecar; por fim, aconselhei lavar bem a região do ânus após defecar e de seguida secar bem. Como tratamento farmacológico, dispensei o creme Sperti Preparação H[®], 10 mg/g + 30 mg/g, um creme retal com indicação no alívio de sintomas de hemorroidas não complicadas e irritação e inflamações anorretais. Indiquei a posologia, segundo o RCM, de uma aplicação de manhã e à noite e após a evacuação.¹³ Por fim, sugeri ainda um suplemento alimentar rico em fibras, o qual a utente recusou.

4.3 – Caso Prático III

Uma senhora de 78 anos, hipertensa, com terapêutica instituída para hipertensão, deslocou-se à farmácia solicitando a medição da pressão arterial. Refere que tem sentido cansaço e tonturas nos últimos dias. Negou alguma vez ter perdido a consciência ou quaisquer outros sintomas. Os valores de pressão arterial e pulsação medidos na farmácia foram 110/60mmHg e 59 bpm (segundo as guidelines da ESC/ESH, são recomendados valores da pressão arterial sistólica entre 130-139 mmHg, em doentes com >65 anos a receber terapia para hipertensão arterial¹⁴).

Esta situação ocorreu numa época de intenso calor. Durante o verão, e principalmente em dias de maior calor, a pressão arterial tende a baixar. Em grupos vulneráveis como os idosos, as temperaturas elevadas, juntamente com a terapêutica anti-hipertensiva, podem desencadear uma queda de pressão arterial que pode explicar os sintomas que referiu.

Como aconselhamento, salientei a importância da utente se manter em casa nas horas de maior calor, manter a casa fresca, beber muita água, tomar refeições leves e, caso tenha de se levantar, fazê-lo lentamente e gradualmente. Por fim, insisti que era importante marcar uma consulta médica visto que poderia ser necessário um ajuste da medicação, principalmente se os sintomas fossem recorrentes.

4.4 – Caso Prático IV

Um senhor de 58 anos deslocou-se à farmácia para levantar uma prescrição médica que continha terapêutica para a diabetes. O discurso do utente era constantemente interrompido por tosse. De forma a tentar ajudar, questionei quando tinha surgido a tosse e se tinha tomado algum medicamento para esse efeito. Referiu que a tosse tinha surgido há cerca de 3 dias e que estava a tomar o Bissoltussin[®], um xarope cujo princípio ativo é o dextrometorfano, com indicação no alívio sintomático de tosse seca, revelando que já o tinha tomado noutras circunstâncias e que tinha sido eficaz.¹⁵ Questionei se o senhor expulsava expetoração com a tosse, se tinha mais algum sintoma e se já tinha feito algum teste rápido para despiste da COVID-19. O utente confirmou a presença de expetoração, negou outros sintomas e afirmou já ter realizado um TRAG com resultado negativo.

Posto isto, expliquei que o Bissoltussin[®] não era o mais indicado para a situação, por se tratar de um medicamento que inibe a tosse e num quadro em que a tosse é produtiva é importante que a mesma não seja inibida, por contribuir para a expulsão da expetoração. Deste modo, sugeri e dispensei um xarope de bromexina, isento de açúcar, com a indicação da posologia, segundo o RCM, de 5 ml três vezes ao dia, enquanto os sintomas persistissem, até ao máximo de 7 dias. A bromexina trata-se de um agente mucolítico, contribuindo para a

libertação da expetoração.¹⁶ Como medidas não farmacológicas, recomendei a ingestão de muita água e a manutenção do ambiente húmido em casa.

4.4 – Caso Prático V

Um jovem de cerca de 20 anos deslocou-se à farmácia com prescrição de Epiduo[®], que consiste num gel com a associação de adapaleno e peróxido de benzoílo, indicado no tratamento de acne.¹⁷

Para além da dispensa do medicamento e reforço da posologia segundo a indicação médica, lembrei-lhe a importância de fazer uma limpeza do rosto com um produto adequado, antes do uso do gel, e da importância do uso de um creme hidratante, visto que o Epiduo[®] pode causar secura e irritação da pele. Não conhecendo produtos de limpeza de rosto, o utente pediu-me aconselhamento dentro das gamas existentes na farmácia. Depois de lhe dar a conhecer as opções os produtos de limpeza de rosto adequados para pele com tendência acneica, o utente aceitou a recomendação do gel de limpeza da gama Cleanense[®] da Avene[®], tendo adquirido este produto.

5 – Considerações finais

O estágio curricular representa a última etapa enquanto estudante do MICF da FFUC. A realização do estágio com a duração de 810h, na Farmácia São Sebastião, permitiu-me experienciar, durante 5 meses, a realidade desafiante, mas gratificante de um farmacêutico comunitário. O estágio permitiu-me conferir que esta é uma profissão que envolve muito mais do que vender medicamentos, tendo um papel determinante no bem-estar e saúde da população.

Com a conclusão do MICF, sinto-me especialmente preparado para exercer o papel de farmacêutico comunitário, em grande parte devido à realização do estágio curricular em farmácia comunitária, que considero ter sido indispensável para ingressar nesta vertente da profissão. Findando esta última etapa do plano curricular, avalio retrospectivamente o curso como sendo adequado às perspetivas profissionais futuras. Considero que o plano de estudos permite formar profissionais competentes e capazes de ingressar no mercado de trabalho dotados de conhecimento técnico-científico, autonomia e responsabilidade.

6 – Bibliografia

1. Lei n.º 131/2015. **D. R. I Série.** 173 (4 de setembro de 2015) 7010-7048.
2. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **A Farmácia Comunitária** [Acedido a 13 de agosto de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
3. Portaria n.º 105/2022. **D. R. I Série.** 41 (28 de fevereiro de 2022) 8-9.
4. Portaria n.º 151-B/2022. **D. R. I Série.** 99 (23 de maio de 2022) 2-3.
5. Portaria n.º 1249/2007. **D. R. I Série.** 211 (2 de novembro de 2007) 7993-7993.
6. Portaria n.º 301-A/2016. **D. R. I Série.** 230 (30 de novembro de 2016) 2-2.
7. INFARMED, I.P - **Medicamentos manipulados.** [Acedido a 13 de agosto de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/inspecao-medicamentos/medicamentos-manipulados>
8. INFARMED, I.P. - **Prescrição e dispensa.** [Acedido a 15 de agosto de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/profissionais-de-saude/prescricao-e-dispensa>
9. GLINTT - **Sifarma.** [Acedido a 15 de agosto de 2022]. Disponível na Internet: www.glintt.com/pt/o-que-fazemos/ofertas/SoftwareSolutions/Paginas/Sifarma.aspx
10. Portaria n.º 30-E/2022. **D. R. I Série.** 78 (21 de abril de 2022) 2-3.
11. INFARMED, I.P. - **Gaviscon®: Resumo das Características do Medicamento.** 2014. [Acedido a 18 de agosto de 2022]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
12. CHMP - **Nexium Control®: Resumo das Características do Medicamento.** 2018. [Acedido a 18 de agosto de 2022]. Disponível na internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nexium-control-epar-product-information_pt.pdf

13. INFARMED, I.P. - **Sperti Preparação H[®]: Resumo das Características do Medicamento**. 2018. [Acedido a 18 de agosto de 2022]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
14. WILLIAMS, Bryan *et al.* - 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. **European Heart Journal**. ISSN 15229645. 39:33 (2018) 3021–3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
15. INFARMED, I.P. - **Bisoltussin tosse seca[®]: Resumo das Características do Medicamento**. 2020. [Acedido a 19 de agosto de 2022]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
16. INFARMED, I.P. - **Bromexina bluepharma[®]: Resumo das Características do Medicamento**. 2016. [Acedido a 19 de agosto de 2022]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
17. INFARMED, I.P. - **Epiduo[®]: Resumo das Características do Medicamento**. 2021. [Acedido a 19 de agosto de 2022]. Disponível na internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

PARTE II

Monografia

“A Miastenia Gravis na atualidade”

Sob orientação de Professor Doutor Diogo Fonseca

Resumo

A Miastenia Gravis, MG, é uma doença autoimune que afeta a junção neuromuscular, JNM. O seu índice de prevalência varia de 100 a 200 casos por milhão de habitantes e a incidência anual é de cerca de 5 a 30 casos por milhão de habitantes. A MG pode ser classificada consoante a manifestação clínica, o tipo predominante de anticorpos presentes, idade de início dos sintomas e presença de patologia no timo. A divisão da MG em subgrupos tem elevada importância para estabelecer um prognóstico e terapêutica orientada. Os anticorpos têm como alvos as proteínas da JNM, principalmente os recetores nicotínicos colinérgicos, AChR, e em menor escala a *Muscle-Specific-Kinase*, MuSK, e a Proteína 4 Associada ao Recetor das Lipoproteínas de Baixa Densidade, LRP4. Os anticorpos atuam por diferentes mecanismos levando à diminuição da transmissão neuromuscular e originando fraqueza muscular. A desregulação do sistema imunológico e o timo têm um grande contributo na fisiopatologia da MG. A etiologia da doença ainda não está bem estabelecida, sendo, no entanto, conhecidos alguns fatores de risco. A avaliação clínica é fundamental para o diagnóstico da MG. A análise sorológica de anticorpos e estudos eletrofisiológicos são métodos de diagnóstico com grande valor na confirmação do diagnóstico clínico. A terapêutica convencional consiste no uso de agentes sintomáticos, corticosteroides, outros imunossuppressores e timectomia. Recentemente, surgiram os medicamentos biológicos, que constituem novas opções terapêuticas promissoras.

Palavras-Chave: Miastenia Gravis; Classificação; Fisiopatologia; Etiologia; Diagnóstico; Terapêutica

Abstract

Myasthenia Gravis, MG is an autoimmune disease that affects the neuromuscular junction, JMG. MG has a prevalence rate that varies from 100 to 200 cases per million inhabitants and an annual incidence of about 5 to 30 cases per million inhabitants. The disease can be classified according to clinical manifestation, predominant type of antibodies, age of onset, and presence of thymus pathology. The division of MG into subgroups is especially important to establish a prognosis and oriented therapy. Antibodies target JNM proteins, mainly the AChR nicotinic cholinergic receptors, and, to a lesser extent, Muscle-Specific-Kinase, MuSK, and Low-Density Lipoprotein Receptor Associated Protein 4, LRP4. Antibodies act by different mechanisms leading to a decrease in neuromuscular transmission and causing muscle weakness. Dysregulation of the immune system and thymus play a major role in the pathophysiology of MG. The etiology of the disease is still not well established, although risk factors are known. Clinical examination is essential for the diagnosis of MG. Antibody testing and electrophysiological studies are diagnostic methods with great value in confirming the clinical diagnosis. Conventional therapy consists of the use of symptomatic agents, corticosteroids and other immunosuppressants and thymectomy. Recently, biological agents have emerged, which constitute promising new therapeutic options.

Keywords: Myasthenia Gravis; Classification; Pathophysiology, Etiology; Diagnosis; Therapy

Lista de Abreviaturas

ACh – Acetilcolina

AChE – Acetilcolinesterase

AChR – Recetor nicotínico de acetilcolina

AChR-MG – Miastenia Gravis associada a recetores nicotínicos colinérgicos

AIRE – *Autoimmune Regulator*

APC – Célula apresentadora de antigénio

BAFF – Fator de ativação de células B

CBA – Ensaio baseado em células

CMAP – Potencial de ação muscular composto

ELISA – *Enzyme-Linked Immunoabsorbent Assay*

EOMG – Miastenia Gravis de início precoce

HLA – *Human Leukocyte Antigen*

IgG – Imunoglobulina G

IVig – Imunoglobulina intravenosa

JNM – Junção neuromuscular

LOMG – Miastenia Gravis de início tardio

LRP4 – Proteína 4 Associada ao Recetor das Lipoproteínas de Baixa Densidade

LRP4-MG – Miastenia Gravis associada à Proteína 4 Associada ao Recetor das Lipoproteínas de Baixa Densidade

MAC – Complexo de ataque à membrana

MG – Miastenia Gravis

MuSK – *Muscle Specific Kinase*

MuSK-MG – Miastenia Gravis associada à *Muscle Specific Kinase*

RIPA – Ensaio de radioimunoprecipitação

RNS – Estimulação Nervosa Repetitiva

RyR – Recetor de Rianodina

SF-EMG – Eletromiografia de Fibra Única

TAMG – Miastenia Gravis associada a timoma

Th – Células T *helper*

Treg – Células T reguladoras

I – Introdução

A junção neuromuscular, JNM, consiste numa sinapse colinérgica nicotínica, sendo o principal neurotransmissor envolvido a acetilcolina, ACh. Na sua composição está um terminal dum neurónio motor, uma fenda sináptica e a placa terminal associada a uma fibra muscular esquelética.^{1,2} É na JNM que ocorre a transmissão do sinal entre o neurónio motor e a fibra muscular, gerando a contração muscular, sendo uma estrutura essencial para a mobilidade e atividade diária.^{3,4}

Com a chegada do potencial de ação ao neurónio motor, são ativados os canais de cálcio dependentes de voltagem. Após a libertação de cálcio do retículo sarcoplasmático e a sua entrada no terminal pré-sináptico, sucede-se a exocitose de ACh na fenda sináptica. Após atravessar a fenda sináptica, a ACh liga-se aos recetores nicotínicos de acetilcolina, AChRs, que estão agrupados na superfície da fibra muscular. A ligação de ACh aos seus recetores leva ao influxo de iões carregados positivamente, desencadeando um potencial de placa terminal com amplitude suficiente para atingir o limiar de excitabilidade, levando à despolarização da fibra muscular e iniciando o processo de contração.^{1,5} Num indivíduo saudável, a quantidade de ACh libertada é maior do que a necessária para que o potencial de placa terminal, gerado pelo impulso nervoso, seja muito superior aos valores do limiar de excitabilidade da fibra muscular. Este “excesso” constitui o fator de segurança e garante que qualquer potencial de ação motor leve à contração da fibra muscular.¹ Para além da quantidade de ACh libertada, a amplitude do potencial de placa terminal é altamente dependente da estrutura e organização da JNM.¹ Existem vários mecanismos envolvidos na formação e manutenção da estrutura da JNM, de forma a garantir o normal funcionamento da mesma.⁶ Destes, destaca-se a via de sinalização da Agrina-LRP4-MuSK (*Figura 1*), que é o mecanismo primário para a formação da JNM e assume também um importante papel na sua maturação e manutenção. Este mecanismo leva ao agrupamento dos AChRs e à sua incorporação na membrana muscular pós-sináptica, resultando numa alta densidade de recetores e assegurando a eficácia da transmissão neuromuscular.^{6,7} De uma forma resumida, este mecanismo opera do seguinte modo: A agrina, libertada dos terminais nervosos, liga-se à Proteína 4 Associada ao Recetor das Lipoproteínas de Baixa Densidade, LRP4, ativando-a para formar um complexo com a *Muscle Specific Kinase*, MuSK. O complexo formado leva à fosforilação e ativação da MuSK, desencadeando o mecanismo intracelular que leva ao agrupamento dos AChRs com o auxílio da proteína rapsina.^{2,4,6,7}

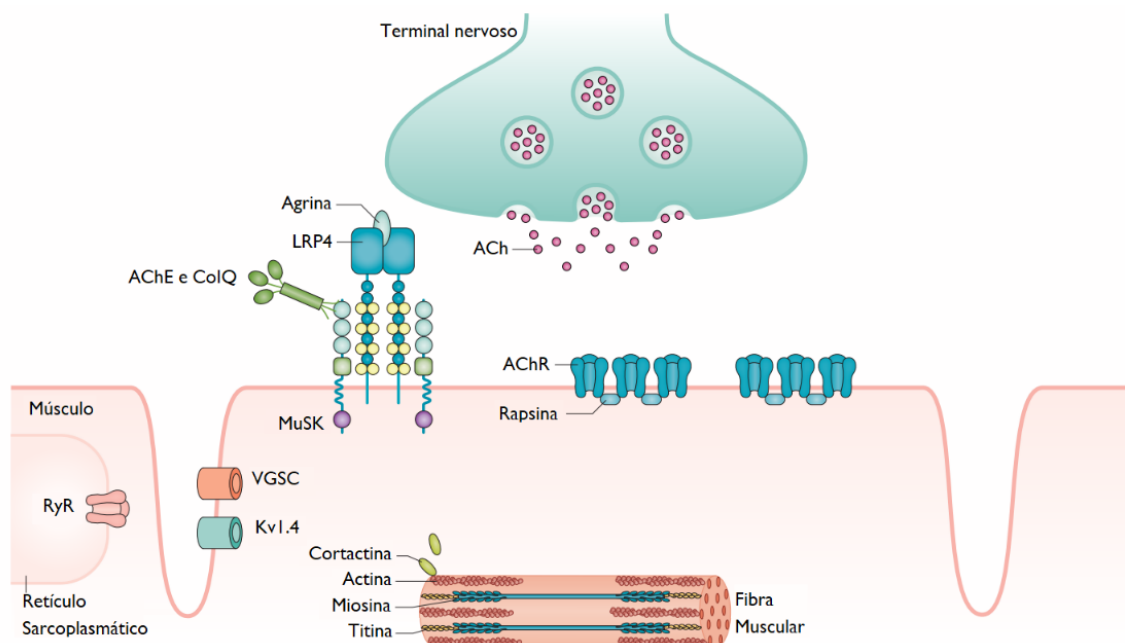


Figura 1- Estrutura da JNM (Adaptado de ⁸)

Como já referido, a JNM tem uma estrutura muito complexa, necessitando de vários mecanismos para a sua formação e manutenção da sua estrutura e funcionalidade. Assim sendo, doenças de origem genética ou autoimune que afetam estes diferentes mecanismos podem levar a que o potencial de placa terminal não atinja o limiar de excitabilidade e consequentemente não ocorra contração.^{3, 6}

Na Miastenia Gravis, MG, que se destaca como a doença autoimune mais comum a afetar a JNM, formam-se anticorpos cujos alvos são as principais proteínas intervenientes na via de sinalização Agrina-LRP4-MUSK.⁶ Contudo, também são conhecidas outras doenças na qual são afetados outros alvos e outras vias que envolvem a JNM. Assim como a MG, a Síndrome Miasténica de Lambert-Eaton e as Síndromes Congénitas Miasténicas são consideradas doenças da JNM de grande relevância clínica.⁹ Neurotoxinas como a toxina botulínica e a toxina do tétano também podem ser responsáveis por doenças na JNM.⁶

Nesta revisão será feita uma abordagem geral da MG, onde serão discutidos os vários fenótipos, a sua fisiopatologia, epidemiologia, etiologia, diagnóstico e tratamento, com base na literatura publicada nos últimos 5 anos.

2 – Miastenia Gravis: Definição

A MG é uma doença autoimune mediada por anticorpos cujos alvos são proteínas da JNM. Os mecanismos patológicos dos anticorpos levam a alterações morfológicas na JNM e perda de AChRs, comprometendo a transmissão do sinal dos neurónios motores para o músculo e consequentemente a contração muscular.¹⁰ A MG é classificada também como uma reação de hipersensibilidade do tipo II, dado que os autoanticorpos IgG reagem com antígenos intra ou extracelulares, levando a danos nos órgãos-alvo.^{11,12}

De uma forma geral, a MG é caracterizada por fraqueza muscular flutuante ao longo do dia e fadiga anormal dos músculos com o seu uso repetido. Deste modo, os sintomas tendem a piorar ao fim do dia e com exercício físico.¹³ Por norma, os sintomas da MG manifestam-se inicialmente nos músculos extraoculares, tipicamente de forma assimétrica, tendo como sintomas característicos ptose e diplopia.¹⁴ Em 15% dos doentes, os sintomas permanecem localizados, tendo estes um quadro de MG Ocular. Nos restantes, normalmente, os sintomas progridem dentro de 2 anos para o envolvimento de outros músculos esqueléticos, levando a MG generalizada. Neste caso, pode haver envolvimento dos músculos dos membros e dos músculos com inervação bulbar, levando a disfagia, disartria e redução na expressão facial.⁸ Em aproximadamente 15% dos doentes com MG, ocorre uma crise miasténica, uma emergência clínica que é caracterizada por fraqueza grave dos músculos respiratórios, conduzindo a insuficiência respiratória.¹⁵

A MG é uma doença heterogénea, quer pela sua fisiopatologia, quer em termos de fenótipo, uma vez que diferentes proteínas da JNM podem ser alvos dos anticorpos. Com base nos diferentes alvos, são definidos diferentes subgrupos da doença que delineiam variantes na manifestação clínica.¹¹ Em cerca de 85% dos doentes, os autoanticorpos têm como alvo os AChR musculares. Em aproximadamente 6%, estão presentes autoanticorpos que têm como alvo a MuSK. Por fim, em 2% dos doentes, o alvo é a LRP4. Em alguns doentes foram ainda encontrados anticorpos contra outras proteínas, mas a sua patogenicidade é incerta, sendo-lhes principalmente atribuído o papel de biomarcadores da doença.¹⁶ No entanto, em alguns casos não são detetáveis autoanticorpos. Aproximadamente 50% dos casos exclusivamente oculares e 20% dos generalizados são classificados como seronegativos.¹⁵

Em doentes com MG, é frequente a manifestação de hiperplasia tímica ou timoma. Para além da patologia tímica, podem-se manifestar outras doenças autoimunes concomitantemente à MG. A tiroidite, lúpus eritematoso sistémico e artrite reumatoide são as mais prevalentes.¹⁷

3 – Classificação

A MG pode ser classificada consoante a manifestação clínica, o tipo predominante de anticorpos presentes, idade de início dos sintomas e presença de patologia no timo. A divisão da MG em subgrupos tem elevada importância para estabelecer o prognóstico e uma terapêutica orientada.^{18,19}

Destaca-se a classificação de acordo com os principais autoanticorpos envolvidos, dando origem aos três principais fenótipos da doença, nomeadamente MG associada a AChR ou AChR-MG, MG associada à MuSK ou MuSK-MG e MG associada à LRP4 ou LRP4-MG.¹² (Tabela 1) Os subgrupos refletem ainda diferenças na epidemiologia, mecanismos fisiopatológicos e resposta terapêutica.⁸ Estas diferenças serão discutidas nas respetivas secções.

3.1 – Miastenia Gravis associada a recetores colinérgicos nicotínicos

3.1.1 – Miastenia Gravis Ocular

A AChR-MG pode-se manifestar de forma exclusivamente ocular. Neste grupo, como o nome indica, a fraqueza muscular é restrita aos músculos oculares. A MG Ocular é definida por um envolvimento unicamente ocular por um período de pelo menos 2 anos. Isto porque 90% dos doentes que manifestam somente com a forma ocular por este período de tempo permanecem neste grupo. Mais de metade dos doentes com um fenótipo de MG Ocular apresentam anticorpos anti-AChR e a maioria dos restantes são seronegativos.^{3,11}

3.1.2 – Miastenia Gravis Generalizada

Na maioria dos doentes, a MG ocular evolui para MG generalizada, manifestando-se com fraqueza muscular generalizada.¹¹ Este grupo pode ainda ser dividido em subclasses, de acordo com o início da manifestação da doença e de acordo com a presença de patologia tímica, uma vez que cada uma destas subclasses apresenta diferentes características clínicas e mecanismos fisiopatológicos.^{12,20}

3.1.2.1 – MG de início precoce

A EOMG engloba doentes cujo início dos sintomas ocorre antes dos 50 anos de idade. São predominantemente mulheres, com o surgimento dos sintomas mais frequentemente na 2ª e 3ª década de idade.¹¹ Os doentes desta categoria apresentam frequentemente hiperplasia tímica.¹² Neste subtipo, a apresentação dos sintomas é variável, mas há normalmente um envolvimento precoce dos músculos extraoculares e rapidamente ocorre generalização da fraqueza muscular, havendo o envolvimento dos músculos faciais e de inervação bulbar, com

possibilidade de surgimento de disfagia e disfonia.^{21,22} Há também um maior envolvimento dos membros inferiores neste subtipo.²³

3.1.2.2 – MG de início tardio

A LOMG é caracterizada pelo seu início após os 50 anos, com uma fração maior de doentes do sexo masculino, principalmente após os 60 anos.¹¹ Contrariamente à EOMG, a hiperplasia tímica é rara. Pode haver apenas atrofia do timo associada à idade.¹⁹ Geralmente, há envolvimento dos músculos extraoculares e de inervação bulbar e é mais frequente o surgimento de fraqueza dos músculos do pescoço, sendo comum “a queda da cabeça” dos doentes.^{22,23}

3.1.2.3 – MG associada a timoma

A TAMG é considerada uma doença paraneoplásica, que engloba o grupo de doentes com MG que apresentam timoma. Está quase sempre associada a anticorpos anti-AChR e raramente se manifesta apenas como MG ocular.^{3,13} Aproximadamente 10-15% dos doentes com MG apresentam este tipo e é geralmente caracterizada por uma manifestação sintomática mais grave.¹³

3.2 – MG associada à Muscle Specific Kinase

A MuSK-MG tende a ter um fenótipo mais grave comparativamente à AChR-MG, com um alto risco de evolução clínica grave e menor probabilidade de remissão. Este subtipo está geralmente associado à forma generalizada da doença, com um grande envolvimento dos músculos de inervação bulbar, do pescoço e respiratórios. No entanto, raramente é associado à forma ocular da doença.^{24,25} Neste grupo de doentes os membros são menos afetados e, quando envolvidos, há um maior comprometimento proximal do que distal.²⁴ Apesar de ser incomum, o surgimento de atrofia muscular, principalmente dos músculos faciais e da língua, é característico.²⁵ A incidência de crises miasténicas é alta, podendo afetar até 30-40% dos doentes.¹² A maioria dos doentes não apresenta alterações relevantes do timo e a hiperplasia raramente é descrita, pelo que não há uma associação clara entre este subtipo e a patologia tímica.²⁵

3.3 – MG associada à Proteína 4 associada ao recetor das lipoproteínas de baixa densidade

Os doentes com LRP4-MG apresentam sintomas ligeiros, a menos que anticorpos para MuSK ou AChR também estejam presentes. A manifestação deste subtipo é, por norma, generalizada, porém, numa minoria de doentes, pode haver o envolvimento apenas dos músculos extraoculares.¹² O papel do timo na LRP4-MG ainda não é claro.¹¹

Tabela 1 – Classificação da MG (Adaptado e modificado de ¹²)

Subgrupo MG	Idade	Sexo	Manifestação Clínica	Patologia Timo	Antigénio
OMG	Variável	F>M	Ocular	Variável	AChR
EOMG	<50 anos	F>M	Ocular com conversão a generalizada	Hiperplasia tímica	AChR
LOMG	>50 anos	M>F	Generalizada	Normal ou atrofia associada à idade	AChR
TAMG	Variável	F>M	Generalizada severa	Timoma	AChR
MuSK-MG	Variável	F>M	Generalizada severa	Normal	MuSK
LRP4-MG	Variável	F>M	Ocular ou generalizada ligeira	Variável	LRP4

4 – Epidemiologia

A MG é considerada uma doença rara. Estudos recentes indicam um índice de prevalência global que varia de 100 a 200 casos por milhão de habitantes e uma incidência anual de cerca de 5 a 30 casos por milhão de habitantes. Ambos os índices têm vindo a crescer nas últimas décadas devido ao aumento geral da esperança média de vida, aumento do reconhecimento da doença e melhorias no diagnóstico e tratamento.^{11,13} Estes indicadores são semelhantes na maioria das populações estudadas, no entanto, são encontradas grandes variações na prevalência e incidência dos subgrupos da MG entre diferentes países.⁸ Na Europa, o subtipo LOMG é relativamente mais frequente comparativamente à Ásia, África e América do Sul. Por outro lado, a prevalência de MG em jovens e crianças é mais comum no leste da Ásia.⁸ A MuSK-MG é mais prevalente em afrodescendentes e em indivíduos que vivem

perto da linha do equador, em países europeus e asiáticos.¹¹ Isto é provavelmente devido a uma predisposição genética, uma vez que há uma concordância entre a distribuição geográfica dos genes do sistema *Human Leukocyte Antigen*, HLA, predisponentes para MuSK-MG e a prevalência deste subtipo. Na Europa, a MuSK-MG parece seguir um gradiente crescente de Norte para Sul, já na China, é mais comum no Norte. Posto isto, é improvável que esta distribuição esteja relacionada com o clima.^{8,11}

A distribuição dos diferentes subtipos de MG também varia com o sexo e com a idade. As taxas de incidência nas mulheres têm uma distribuição com picos por volta dos 30 aos 50 anos, sendo mais frequentemente afetadas antes dos 40 anos, como é típico de doenças autoimunes. Nos homens, a incidência aumenta de forma constante com a idade, sendo mais comum após os 50 anos. A influência do sexo na idade de incidência da MG traduz-se na diferente proporção de mulheres e homens com EOMG e LOMG. Na EOMG há uma proporção mulher:homem de 3:1. Já na LOMG, a proporção mulher:homem é de 2:3 e há uma maior taxa de incidência entre os 60 e 89 anos.¹¹ Relativamente à MuSK-MG, são afetados predominantemente jovens adultos, com um rácio mulher:homem de 9:1.¹²

Apesar da diminuição drástica da taxa de mortalidade da MG desde o início do século XX, com o surgimento de novos tratamentos, a taxa de mortalidade permanece em 5-9%. A mortalidade é ligeiramente superior nos homens do que nas mulheres e afeta maioritariamente os mais velhos de idade e pessoas com presença de insuficiência respiratória.¹¹

5 – Fisiopatologia

5.1 – Anticorpos

A presença de autoanticorpos circulantes, especialmente os que têm como alvos os AChRs, MuSK ou LRP4, que são comprovadamente patogénicos, são a chave da imunopatologia da MG. Por diferentes mecanismos, os anticorpos levam à perda da densidade ou funcionalidade dos AChRs na JNM.¹² (Figura 2)

5.1.1 – AChR

Em cerca de 85% dos casos de MG, os anticorpos têm como alvo os AChRs. Estes anticorpos são policlonais e pertencem principalmente às subclasses IgG1 e IgG3.¹⁶

São conhecidos três mecanismos de patogénica para estes anticorpos. O principal mecanismo deve-se à capacidade desta classe de anticorpos fazer a ativação do sistema complemento, levando à formação do complexo de ataque à membrana, MAC. O complexo formado leva à destruição da membrana pós-sináptica, com redução das pregas juncionais da membrana, perda de recetores e alargamento da sinapse, resultando numa diminuição severa

da eficiência de transdução do sinal entre nervo e músculo.^{11,12,26} Também pode haver a ligação cruzada de AChRs a anticorpos bivalentes, levando à sua endocitose e destruição por um processo chamado modulação antigénica. Este mecanismo leva à redução no número de recetores funcionais na membrana pós-sináptica.^{8,26} Por fim, mas mais raramente, há a possibilidade de os anticorpos bloquearem diretamente a ligação da ACh aos recetores ou de impedirem a ativação dos mesmos. No entanto, este último mecanismo raramente aparece sozinho, estando quase sempre associado aos dois primeiros.¹¹

A concentração de anticorpos AChR no soro do doente com MG não se correlaciona diretamente com a gravidade da doença. No entanto, a oscilação do título de anticorpos pode indicar uma alteração na severidade da doença ou da resposta ao tratamento.^{16,19}

5.1.2 – MuSK

Em aproximadamente 6% dos doentes com MG são encontrados anticorpos contra a MuSK. Como referido na secção I, a MuSK está envolvida na organização e manutenção da JNM. Estando localizada na membrana muscular, a MuSK interage com a LRP4 propagando o sinal que leva agrupamento dos AChRs. Para além disso, está também envolvida na ligação da acetilcolinesterase (AChE) por meio de interações com o colágeno Q, ColQ.¹⁶

Os anticorpos anti-MuSK pertencem principalmente à subclasse IgG4, sendo incapazes de ativar o sistema complemento devido à estrutura da região Fc. Estes anticorpos são funcionalmente monovalentes uma vez que, por sofrerem trocas na porção Fab do anticorpo, formam-se duas regiões Fab distintas que não podem fazer ligação cruzada de antigénios da mesma classe, pelo que não são capazes de induzir modulação antigénica.²⁶ Por não serem capazes de ativar o sistema complemento nem induzir modulação antigénica, o único mecanismo pelo qual os anticorpos anti-MuSK exercem o seu efeito patogénico na JNM é através da ligação à MuSK, impedindo a sua fosforilação e interrompendo a interação com proteínas como LRP4 e o ColQ. Isto resulta na redução da densidade de AChR e do seu agrupamento na membrana pós-sináptica.^{8,11}

Ao contrário dos anticorpos anti-AChR, o título de anticorpos anti-MuSK no soro correlaciona-se com a gravidade da doença. Doentes seropositivos para anticorpos anti-AChR e anti-MuSK são raros, e estes casos são considerados de gravidade semelhante à MuSK-MG.¹¹

5.1.3 – LRP4

Os anticorpos anti-LRP4 estão presentes em cerca de 2% dos doentes com MG¹⁶, sendo frequentemente encontrados em doentes inicialmente identificados como seronegativos.²⁶ A LRP4 liga-se à agrina libertada dos terminais nervosos, ativando a MuSK e iniciando os eventos que levam ao agrupamento de AChRs na JNM.^{11,16} Os anticorpos que têm como alvo a LRP4 pertencem fundamentalmente às subclasses IgG1 e IgG2, pelo que é possível que a ativação do sistema complemento contribua para a sua patogenicidade.¹² Não sendo claro se há a indução da ativação deste sistema, acredita-se que o principal mecanismo patogénico seja a inibição da interação com a MuSK, causando a redução do agrupamento dos AChR.¹¹

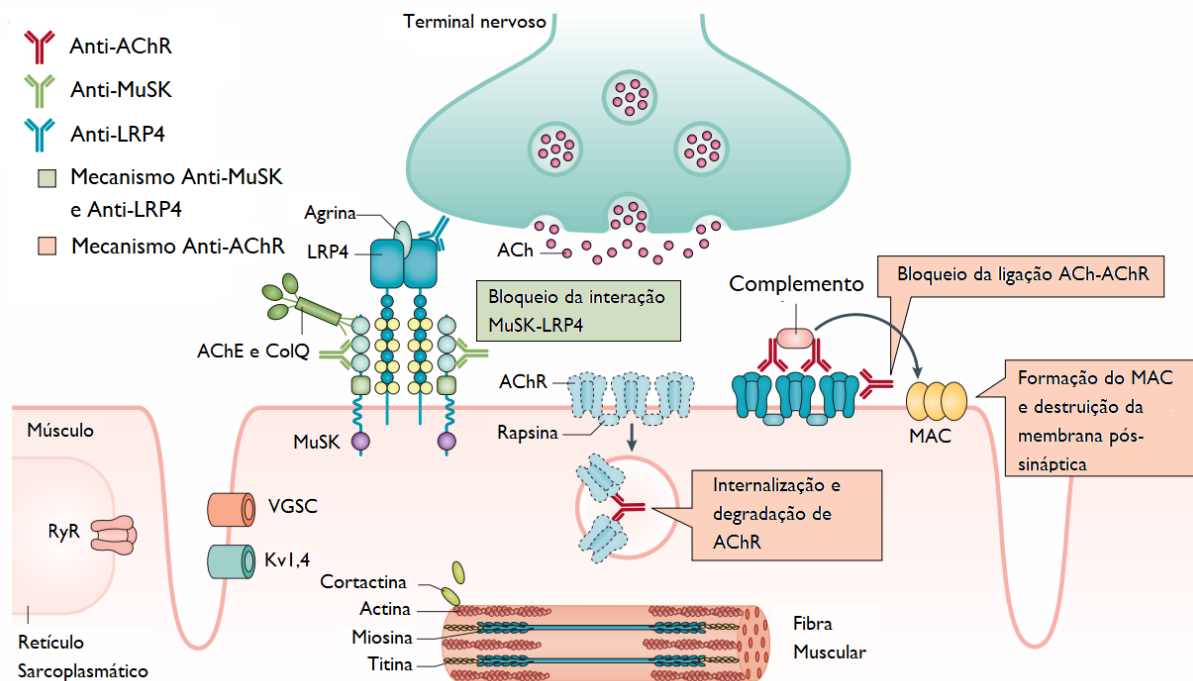


Figura 2 – Mecanismos patogénicos dos anticorpos (adaptado de ⁸)

5.1.4 – Outros alvos

Além dos principais anticorpos patogénicos já discutidos, têm sido detetados, em doentes com MG, vários autoanticorpos com diferentes alvos. Foram encontrados anticorpos para alvos extracelulares como a agrina, Kv1.4, AChE, ColQ, colagénio XIII.^{8,16} Embora a patogenicidade destes não seja clara, a sua deteção pode ser valiosa para o diagnóstico de MG, especialmente em doentes seronegativos. No entanto, em muitos casos, estes parecem não ter boa especificidade para MG, pelo que são necessários mais estudos e melhores ensaios de deteção.¹⁶ Também têm sido detetados anticorpos contra alvos intracelulares como a titina, o recetor de rianodina, RyR, a rapsina e a cortactina.¹⁶ Estes anticorpos não são considerados

patogénicos, mas têm valor no diagnóstico como biomarcadores da gravidade da doença. Os anticorpos contra titina e RyR estão associados a um fenótipo grave de MG e presença de comorbidades. São frequentemente encontrados anticorpos séricos contra estes antígenos em doentes com timoma e em menor extensão na LOMG. Apesar de raros, podem ainda ser detetados em EOMG. A presença de anticorpos anti-titina em doentes com EOMG, pode ser um indicador preditivo de timoma neste subtipo.²³ Para além disso, anticorpos cujo alvo é a titina e o RyR também podem desempenhar um papel no diagnóstico de doentes inicialmente considerados seronegativos.¹⁶

5.2 – Mecanismo de produção de autoanticorpos

5.2.1 – Tolerância e desregulação imunológica

Apesar de serem conhecidos os anticorpos responsáveis pela fisiopatologia da MG, os mecanismos que levam à sua produção seletiva ainda não são claros. O surgimento de uma doença autoimune como a MG requer a presença de linfócitos B e T autorreativos, que escaparam aos mecanismos de tolerância central e periférica durante o seu desenvolvimento.^{8,12}

Durante o desenvolvimento dos linfócitos B, ocorre uma recombinação que gera aleatoriamente anticorpos funcionais (receptores de células B), que são expressos na superfície destes linfócitos, resultando em até 10^{11} clones únicos de células B. No entanto, algumas destas células poderão reconhecer autoantígenos que são potenciais causadores de doenças autoimunes. A maioria das células autorreativas é eliminada em duas etapas distintas, durante o seu desenvolvimento. A primeira etapa ocorre a nível central, na medula óssea, onde é removida a grande maioria das células B que expressam anticorpos autorreativos. O segundo ponto de verificação de tolerância ocorre na periferia, antes de se desenvolverem células B maduras. Nestas etapas, as células B poli e autorreativas são removidas por mecanismos como apoptose, inativação funcional ou edição do recetor.^{12,17} (Figura 3)

Os linfócitos T têm um papel importante na autoimunidade, na medida que são requeridos para ativação dos linfócitos B. Assim como as células B, também as T passam por um processo de tolerância. As células T reconhecem o mesmo antígeno que as primeiras, mas o respetivo processo de tolerância ocorre no timo, especificamente na medula tímica. Aqui, o fator de transcrição *autoimmune regulator*, AIRE, induz tolerância imunológica, ajudando na expressão de autoantígenos nas células tímicas, nomeadamente células epiteliais tímicas medulares e células mioides tímicas. Esses antígenos são apresentados às células T em desenvolvimento, quer diretamente pelas células tímicas, quer por intermédio de uma célula apresentadora de antígeno, APC. Após a ligação de células T, através do recetor de células

T, aos autoantígenos, estas são removidas por apoptose, inativação funcional ou por transformação em células T reguladoras, Treg, que possuem uma função imunoreguladora e anti-inflamatória.^{11,12} (Figura 3)

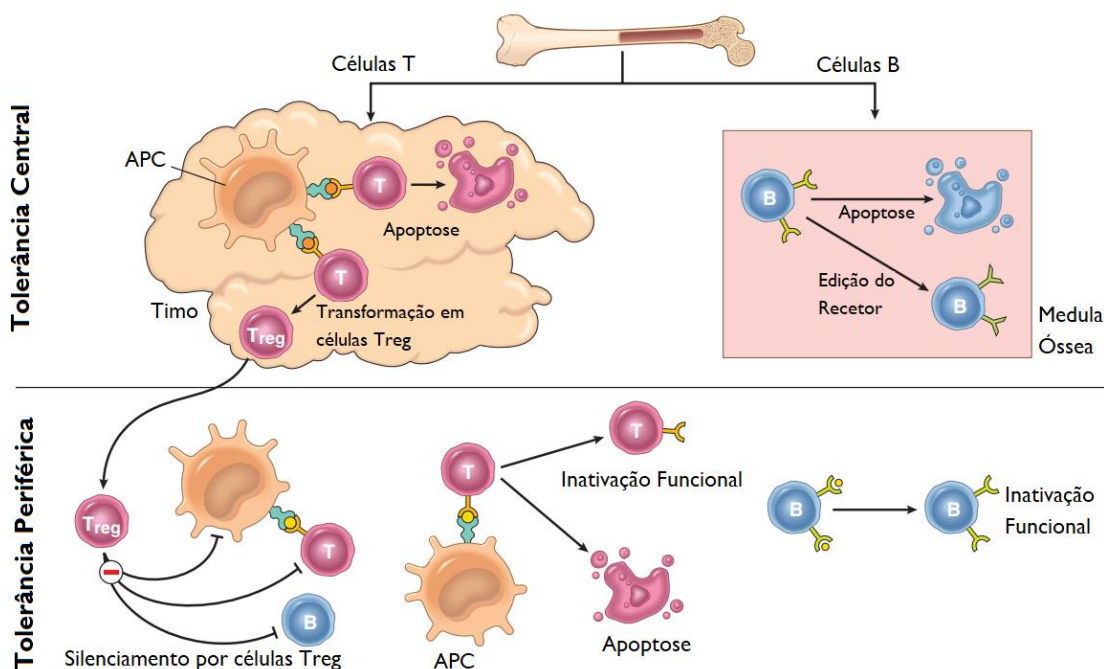


Figura 3 – Mecanismos de tolerância imunológica a autoantígenos (Adaptado de ²⁷)

A fisiopatologia da MG é suportada não só pela falha dos *checkpoints* de eliminação de linfócitos autorreativos, mas também pela desregulação das células do sistema imunológico. As células T *helper*, Th, e as citocinas por elas libertadas contribuem para o desenvolvimento da doença.¹¹ Estas células são promotoras de inflamação, induzem a tolerância imunológica e apoiam a função das células B.¹⁷ Na MG, estas funções encontram-se desreguladas. Especificamente, as células Th1 e Th17 têm um papel importante na patogénese através da produção de citocinas pro-inflamatórias como IFN- γ e IL-17, respetivamente, e através da produção de anticorpos.^{17,22} Ainda as células Treg, que controlam a resposta imune através da libertação de citocinas anti-inflamatórias como IL-10 e TGF- β , encontram-se comprometidas na capacidade de inibir as respostas das células T autorreativas.^{11,17,20} O desequilíbrio de citocinas das células Th1 e Th17 e a função prejudicada das células Treg resultam em níveis aumentados de citocinas pró-inflamatórias, como IL-17A, IL-21 e IL-22, que contribuem para a manutenção da desregulação imunológica.²³ As células Th foliculares, Tfh, são necessárias para a formação e manutenção do centro germinativo, produção de IL-21 e indução da mudança de classe de imunoglobulinas.¹¹ Já as células Treg foliculares, Trf, exercem uma

regulação imunológica no centro germinativo.¹⁷ Em doentes com AChR-MG, há um aumento de células T_{fh} circulantes e diminuição nos níveis de células T_{fr}. Ainda as células B reguladoras, que bloqueiam a ativação dos linfócitos T através da secreção de citocinas anti-inflamatórias, principalmente a IL-10, foram recentemente encontradas reduzidas, particularmente em doentes com doença grave e sem tratamento imunossupressor prévio.^{17,23} Há evidência da desregulação do fator de ativação de células B, BAFF, que é essencial para a sobrevivência, maturação e desenvolvimento das células B. Na MG, os níveis deste fator estão aumentados.¹¹ A expressão dos fatores reguladores do interferão 4 e interferão 8, que são fatores importantes para a diferenciação de células B, foi encontrada alterada na MG.²¹

5.2.2 – Papel do timo

O timo é o órgão onde ocorre a maturação das células T e é responsável pelo desenvolvimento da tolerância central, eliminando as células T autorreativas.⁸ Este órgão está afetado na maioria dos doentes com MG. Em 10% dos doentes há a presença de um timoma e em 65% hiperplasia folicular tímica.¹⁵ A AChR-MG está frequentemente associada a estas alterações do timo. Neste grupo de doentes há uma correlação entre as alterações tímicas e a patogénese da MG.²³ Estas alterações no timo contribuem para a falha da tolerância de células Th específicas de AChRs, que então ativam células B específicas deste antígeno para produzir autoanticorpos.¹⁰

A hiperplasia folicular tímica é caracterizada pela presença de um elevado número de centros germinativos, que se definem como locais de desenvolvimento e maturação de células B, o que as correlaciona com a produção intratímica de autoanticorpos.²⁸ Na hiperplasia, há uma expansão do espaço perivascular, originada pelo recrutamento e infiltração de linfócitos T e B e foliculos linfoides. Estes centros germinativos têm origem no meio inflamatório que é gerado pelo desequilíbrio entre células T e Treg, e ainda por uma produção aumentada do BAFF.^{10,23}

Em doentes com timoma, as células tímicas medulares neoplásicas expressam epítomos de AChR e também de proteínas musculares como a titina e o RyR. A expressão destas proteínas musculares justifica a presença de anticorpos contra estas em doentes com timoma.²⁸ As células tímicas neoplásicas apresentam baixos níveis de moléculas do complexo de histocompatibilidade, nenhuma expressão do AIRE e têm ausência de medula tímica. Estes fatores contribuem para a falha na tolerância e para a libertação de linfócitos T autorreativos, que posteriormente levam à produção de autoanticorpos por células B específicas de AChR.^{11,23} Por outro lado, estudos mostraram uma baixa frequência de células B em tumores

tímicos, sugerindo que a produção de anticorpos AChR ocorre em órgãos linfoides periféricos.^{10,23}

Apesar da importância da patologia do timo na fisiopatologia da MG, a presença de timoma ou hiperplasia tímica é rara em doentes sem anticorpos anti-AChR e, até o momento, não há evidências de um papel patogénico do timo em outros subtipos de doença.¹⁰

6 – Etiologia

Apesar dos mecanismos fisiopatológicos estarem bem estabelecidos, os fatores que levam ao seu desencadeamento ainda estão por determinar.¹⁷ Sabe-se que a predisposição genética é um fator importante na etiologia da doença. Estudos mostraram uma concordância de MG de 35% em gémeos monozigóticos e 5% em gémeos heterozigóticos, suportando a contribuição de fatores genéticos e ambientais para o desenvolvimento da doença.⁸ Muitos genes contribuem para o risco de MG, salientando-se polimorfismos do locus do HLA, que codifica o complexo de histocompatibilidade, que por sua vez é importante na apresentação de antígenos. O alelo HLA-B*08 predispõe os doentes para EOMG, enquanto os alelos HLA-DR e DQ para LOMG e MUSK-MG.²⁹ Para além destes, outros genes codificam moléculas que estão envolvidas na modulação imune, tendo um papel importante na MG. São exemplos destes os genes CTLA4, PTPN22, TNFRSF11A e TNIP1.¹⁷ A função anormal de microRNAs, pequenos ácidos ribonucleicos não codificantes que regulam a expressão de genes, tem um papel importante no desenvolvimento de doenças autoimunes. Os microRNAs miR-150-5p, miR-21-5p e let-7 são exemplos de microRNAs desregulados na MG.³⁰ Acredita-se que as hormonas sexuais podem desempenhar um papel na predisposição à MG, justificando a maior prevalência nas mulheres jovens, uma vez que os estrogénios podem influenciar as respostas pro- e anti-inflamatórias e o AIRE tem a sua expressão regulada pelos estrogénios.^{8,12}

Também os fatores ambientais são importantes na consideração do risco para o desenvolvimento de MG. No entanto, estes fatores são pouco conhecidos. Foram descritos medicamentos capazes de causar MG, nomeadamente inibidores do *checkpoint* imunológico, D-penicilamida, inibidores da tirosina quinase e interferões.³¹ Existe a possibilidade do envolvimento de um agente infeccioso na patogénese da MG. Foram reportados casos de células B infetadas com o vírus Epstein-Barr em doentes com MG, ainda que não haja confirmação de correlação.⁸

7 – Diagnóstico

Na maioria dos casos, a história clínica e a examinação pelo médico são suficientes para estabelecer o diagnóstico de MG. No entanto, devem ser realizados exames de diagnóstico com o objetivo de confirmar o diagnóstico clínico e identificar o subtipo da doença.⁸ (Figura 4)

7.1 – Detecção de anticorpos

A identificação sorológica de anticorpos anti-AChR é o primeiro passo para a confirmação do diagnóstico de um doente cujas manifestações clínicas e exames objetivos em contexto médico sejam sugestivos de MG.^{8,32} O ensaio de radioimunoprecipitação, RIPA, é o principal ensaio utilizado para deteção de anticorpos. Para a deteção de anticorpos anti-AChR por este ensaio, faz-se a marcação do antigénio, que se encontra em linhagens de células musculares, com alfa-bungaratoxina ligada um radioisótopo ¹²⁵I. A alfa-bungaratoxina é um antagonista do AChR altamente específico, ligando-se a estes recetores. O complexo formado é então encubado com o soro do doente, onde os anticorpos estão presentes e, por fim, é feita a análise quantitativa dos anticorpos marcados através da medição de radioatividade. Este teste tem uma especificidade muito alta, portanto, a deteção de títulos elevados, no contexto clínico apropriado, é suficiente para o diagnóstico de AChR-MG, podendo não ser necessário realizar exames adicionais.^{16,32} A seguir ao RIPA, o teste imunoenzimático ELISA é o ensaio mais utilizado na deteção de anticorpos. Este é um método simples e evita o trabalho com radioatividade. No entanto, apesar da sensibilidade e especificidade ser aceitável para a deteção de anticorpos na MG, este ensaio é menos específico e sensível do que o RIPA.³² O ensaio de imunoprecipitação por fluorescência, que envolve a marcação do antigénio alvo com um corante fluorescente, é outra alternativa promissora e tem as vantagens de não usar radioatividade, ter uma alta sensibilidade e permitir a deteção de anticorpos AChR e MuSK num só ensaio.^{16,32} O ensaio baseado em células, CBA, é outro método que tem vindo a evoluir nos últimos anos. Este ensaio envolve uma linha celular na qual os antigénios AChR estão incorporados. As células são incubadas com o soro do doente e procede-se à deteção, por microscopia de fluorescência, da ligação de autoanticorpos usando anticorpos secundários ou terciários marcados.¹⁶ Esta técnica deteta autoanticorpos AChR em cerca de 15% dos doentes com MG que são identificados como seronegativos no ensaio RIPA. Isto porque o CBA permite a deteção de anticorpos que se ligam a AChRs agrupados nas células ou cujos epítomos são alterados pela solubilização das membranas durante o isolamento do antigénio. Apesar disso, é um método complexo e difícil de introduzir na rotina laboratorial.³² Embora a presença

de anticorpos detetáveis apenas por CBA esteja associada a um fenótipo com sintomas ligeiros e melhor resposta ao tratamento, esses anticorpos também demonstraram ser patogénicos.^{8,18}

Quando o doente é seronegativo para anticorpos anti-AChR, deve ser testada a presença de anticorpos anti-MuSK. Já em duplos negativos para anticorpos anti-AChR e anti-MuSK, deve ser testada a presença de anticorpos anti-LRP4.^{18,32} A seropositividade para anticorpos contra os AChRs ou a MuSK é suficiente para estabelecer um diagnóstico de MG, segundo muitos autores.³² Contrariamente, a deteção isolada de anticorpos anti-LRP4 não é suficiente para estabelecer o diagnóstico, uma vez que estes também se podem encontrar presentes em outras doenças.⁸ De forma semelhante aos anticorpos cujo alvo é o AChR, também os que têm como alvo a MuSK e a LRP4 são detetados principalmente pelo ensaio RIPA. Também os ensaios ELISA e CBA estão disponíveis para a deteção destes anticorpos.¹⁶ A par da deteção de anticorpos, as características clínicas, como por exemplo o maior envolvimento dos músculos com inervação bulbar e a presença de atrofia lingual, na MuSK-MG, ou um fenótipo mais ligeiro, no caso da LRP4-MG, ajudam a confirmar o diagnóstico.³³

Para além dos principais anticorpos com elevado valor para o diagnóstico, vale a pena referir a importância da deteção dos anticorpos contra proteínas do músculo estriado, tendo em conta o seu valor como biomarcadores. Estes são por norma detetados pelo método ELISA, porém, tem-se vindo a desenvolver um método com elevada sensibilidade que consiste numa combinação de CBA e citometria de fluxo.¹⁸

Dado o facto da maioria dos métodos necessitar de equipamento e conhecimento especializados, têm surgido outras técnicas semelhantes à ELISA, nomeadamente as técnicas “dot-blot” e “immunostick”. Esta última, para além de um resultado mais rápido, permite a deteção simultânea de vários autoanticorpos e tem vindo a demonstrar especificidade e sensibilidade muito altas.^{16,32}

7.2 – Estudos eletrofisiológicos

Os testes neuroeletrofisiológicos podem ser usados como exames confirmatórios da MG e são especialmente importantes como o próximo passo no diagnóstico de doentes seronegativos. Estes testes incluem estimulação nervosa repetitiva, RNS, e eletromiografia de fibra única, SF-EMG. A RNS é menos sensível, mas tem melhor especificidade e encontra-se mais disponível. Só se este teste for negativo é que deve ser usado o teste de SF-EMG. Ambos os estudos devem ser direcionados aos músculos com manifestações de fraqueza e é aconselhável incluir tantos músculos quanto possível e tolerados.³²

7.2.1 – Estimulação Nervosa Repetitiva

Com o teste de RNS, é documentado o defeito da neurotransmissão na JNM, através da observação de uma resposta decrescente do potencial de ação muscular composto, CMAP, quando o músculo é exposto a uma estimulação lenta entre 2-3 Hertz.³³ O CMAP representa a soma de todos os potenciais de ação de todas as fibras musculares de um determinado músculo.³² Quando há um decréscimo superior a 10% do CMAP produzido após 4 a 5 respostas, considera-se um estudo de RNS positivo.⁸ Este decréscimo é devido à perda do fator de segurança em função da perda de recetores AChR funcionais. Com isto, o potencial de placa terminal não atinge o limiar de excitabilidade e não ocorre contração muscular.³² Os resultados deste teste podem dar falsos positivos, mesmo em MG grave e especialmente em LRP4-MG, que raramente tem testes neurofisiológicos positivos.⁸

7.2.2 – Eletromiografia de Fibra Única

A SF-EMG, consiste na medição do *jitter*, isto é, a variação temporal desde o estímulo até a ativação da fibra muscular. Os doentes com MG têm um aumento anormal dos valores do *jitter* comparativamente aos indivíduos saudáveis. Este é um método que é mais sensível do que a RNS. Se a SF-EMG for normal num músculo que apresente fraqueza ao exame objetivo, o diagnóstico de MG é quase completamente excluído. Porém, é uma técnica menos específica para MG, uma vez que são frequentemente observadas anormalidades neste exame em outras condições neuromusculares. Para além disso, a SF-EMG tem baixa disponibilidade e requer muita experiência do operador e cooperação do doente.^{32,33}

7.3 – Teste farmacológico – Teste do edrofónio

Este teste consiste na administração de cloreto de edrofónio, um inibidor reversível da AChE com ação rápida e curta. Este fármaco pode causar uma melhoria de sintomas muito significativa em doentes com MG, especialmente nas funções oculomotoras. Desde modo, a avaliação da melhoria da ptose é o principal fator de estudo. O teste do edrofónio pode ser suficiente para o diagnóstico definitivo da MG e pode ser utilizado como método de segunda linha, em alternativa ao eletrodiagnóstico, principalmente na MG ocular. Porém, a realização deste teste depende da segurança e disponibilidade do medicamento e não é considerado um teste específico para diagnóstico de MG, uma vez que a melhoria transitória que ocorre pode ser observada também noutros distúrbios.^{32,33}

7.4 – Teste do Gelo

O teste do gelo consiste na aplicação de gelo, durante 1 a 2 minutos, nos olhos que manifestem ptose. É considerado um resultado positivo quando há uma melhoria da ptose de pelo menos 2 mm, logo após a aplicação do gelo. A melhoria sintomática é justificada pelo facto de a temperatura baixa inibir a atividade da AChE. Este teste é feito principalmente em situações de MG ocular e apesar de se acreditar na sua boa sensibilidade e especificidade, não é incluído frequentemente em algoritmos de diagnóstico.^{32,33}

Um doente com manifestações oculares sugestivas de MG pode ter um resultado negativo em todos os procedimentos mencionados acima e ainda assim ter MG ocular. Os restantes negativos provavelmente são efetivamente negativos, sendo improvável o diagnóstico de MG. Ainda assim, pode ser reconsiderada uma reavaliação tendo em conta as características flutuantes da patologia e a possibilidade de erros técnicos ou humanos.³²

O estudo imagiológico do timo é recomendado em doentes com suspeita ou confirmação de MG, devido à elevada correlação entre esta doença e a patologia tímica.³² Também devem ser realizados testes da função tiroideia para excluir patologias como tiroidite, que está fortemente correlacionada com a MG.¹⁵

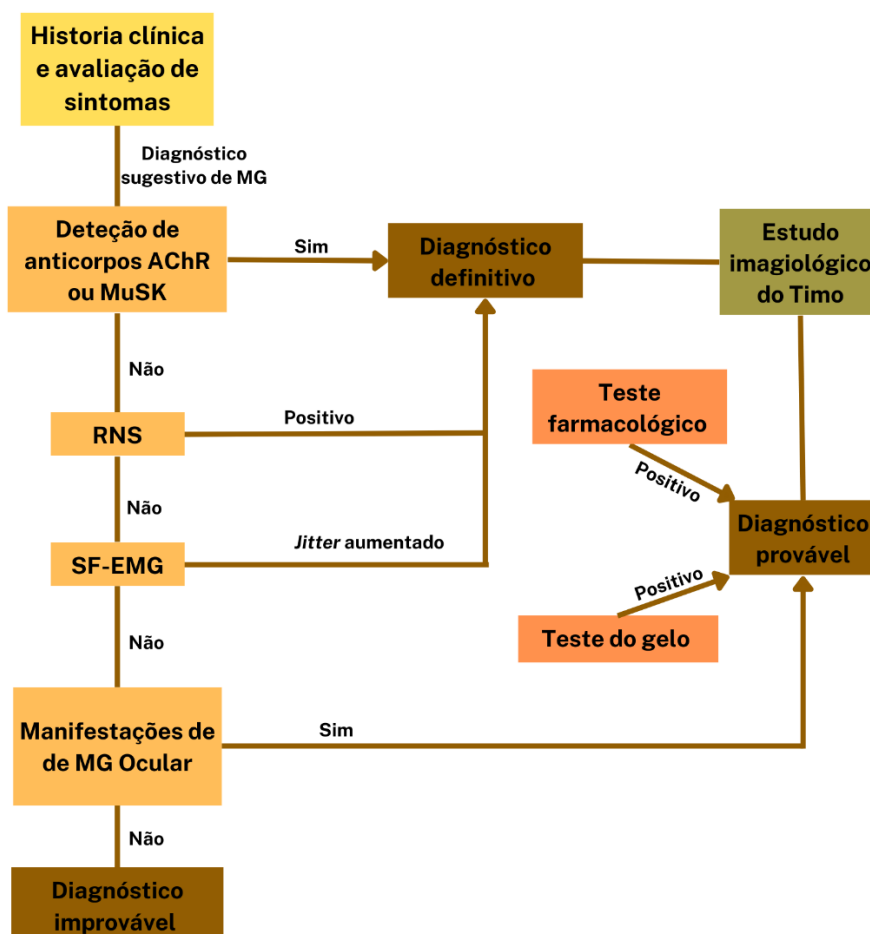


Figura 4- Algoritmo de diagnóstico da MG (Adaptado de ^{8,32})

8 – Terapêutica

8.1 – Terapêutica convencional

8.1.1 – Terapêutica sintomática

A primeira linha de tratamento sintomático é a administração oral de piridostigmina, um inibidor da AChE. O seu mecanismo de ação consiste na diminuição da degradação de ACh, aumentando a sua ação na fenda sináptica e compensando o défice causado pelo dano funcional e estrutural nos AChR.^{14,34} Apesar da piridostigmina isoladamente ser geralmente insuficiente para controlar os sintomas, a maioria dos doentes com AChR-MG tem uma boa resposta à terapêutica. A piridostigmina também é eficaz no alívio dos sintomas em doentes com LRP4-MG e em seronegativos. Por outro lado, doentes com MuSK-MG estão mais suscetíveis a efeitos adversos e podem até piorar o estado da doença. Por este motivo, os inibidores da AChE não estão indicados neste subtipo.^{23,35} Os efeitos adversos da piridostigmina incluem efeitos provenientes da estimulação colinérgica, como cólicas abdominais, diarreia, salivação e lacrimejamento.¹⁵ Em doentes em que a via oral está comprometida, a administração de neostigmina por via subcutânea pode ser uma alternativa.¹⁴

Para além dos inibidores da AChE, têm sido estudados e utilizados fármacos agonistas dos recetores adrenérgicos β_2 , como o salbutamol e a terbutalina, para o alívio sintomático da MG. Também a efedrina, com ação simpaticomimética, apesar de raramente usada, pode proporcionar o alívio dos sintomas de fadiga.^{14,35}

8.1.2 – Timectomia

A remoção cirúrgica do timo é recomendada em todos os doentes com timoma. A timectomia também é recomendada em doentes com um quadro de AChR-MG generalizada sem presença de timoma, desde que tenham idades compreendidas entre os 18 e 50 anos.³⁶ Nos casos de MG Ocular, ainda não há um consenso de que há eficácia e o procedimento é apenas considerado em casos de intolerância ou falha de resposta a tratamentos imunossupressores.²³ A timectomia pode ser ainda considerada em doentes em que não são detetáveis anticorpos se não houver uma resposta adequada à terapêutica imunossupressora ou houver intolerância à mesma. Finalmente, em doentes com MuSK-MG e LRP4-MG não há evidência que suporte a remoção do timo.³⁶

8.1.3 – Terapêutica imunossupressora e imunomoduladora

8.1.3.1 – Corticosteroides

O objetivo terapêutico da MG consiste em obter, pelo menos, um estado mínimo de manifestações definido pela ausência de sintomas ou limitações funcionais, presença de apenas alguma fraqueza na examinação de alguns músculos e de efeitos colaterais leves à medicação, sem necessidade de intervenção.³⁷

Os corticosteroides ou outra terapêutica imunossupressora devem ser utilizados em todos os doentes que não atinjam os objetivos terapêuticos após a terapêutica com piridostigmina.³⁷ A prednisolona é considerada o agente imunossupressor oral mais eficaz e recomendado como primeira linha na MG. Apesar do mecanismo de ação exato permanecer desconhecido, sabe-se que os corticosteroides têm efeito inibitório sobre a resposta imune, por meio da redução da adesão endotelial de leucócitos e diminuição da produção de citocinas inflamatórias.³⁴ O tratamento com corticosteroides a longo prazo pode dar origem a efeitos colaterais sistêmicos significativos, nomeadamente aumento severo de peso, diabetes, hipertensão, suscetibilidade aumentada a infeções e distúrbios neuropsiquiátricos.³⁴ Assim que os doentes atinjam os objetivos do tratamento, a dose de corticosteroide deve ser gradualmente reduzida. Em alguns doentes, a manutenção de uma dose baixa de corticosteroides a longo prazo pode ajudar a manter o objetivo do tratamento.^{15,37}

8.1.3.2 – Imunossupressores não esteroides

Quando é necessária uma alta dose de corticosteroide para prevenir uma recidiva, é recomendado adicionar à terapêutica com o corticosteroide um imunossupressor não esteroide. Este vai servir como agente poupador de esteroides, minimizando os efeitos adversos relacionados com os corticosteroides.^{35,37} Se o doente não for elegível para monoterapia com corticosteroides, devido a comorbilidades médicas, um imunossupressor não esteroide deve ser instituído inicialmente em conjunto com a prednisolona. Pode também ser instituído isoladamente, quando há um risco elevado de efeitos adversos com corticosteroides.^{23,37} Os imunossupressores não esteroides usados na MG incluem fármacos antimetabolitos, nomeadamente a azatioprina, ciclosporina, micofenolato de mofetil, metotrexato e ciclofosfamida. Incluem também inibidores da calcineurina, nomeadamente ciclosporina e tacrolímus. A escolha do fármaco na prática clínica é ampla, uma vez que há pouca literatura a compará-los. Aquando do uso destes, assim que os objetivos do tratamento tenham sido alcançados e mantidos por um período de 6 meses a 2 anos, a dose deve ser reduzida lentamente até a quantidade mínima eficaz.³⁷ Apesar da sua eficácia, estes fármacos

são caracterizados pela suscetibilidade a efeitos adversos sistêmicos graves, uma necessidade de monitorização próxima e um início de ação lento.³⁸

A azatioprina é um antimetabolito citotóxico da síntese de purinas que inibe a síntese de DNA e RNA, inibindo a replicação celular e a função dos linfócitos.³⁴ É normalmente o imunossupressor não esteroide de primeira escolha na MG.^{23,37} Este fármaco tem a principal vantagem de poder ser administrado em mulheres em idade fértil, por não ser teratogénico. Porém, tem a desvantagem de a eficácia clínica apenas ser alcançada depois de 6 a 12 meses de tratamento.³⁹

O micofenolato de mofetil é um inibidor da inosina-5'-monofosfato desidrogenase. A sua utilização resulta na diminuição de nucleotídeos de guanosina em linfócitos T e B, inibindo a sua proliferação. Este imunossupressor constitui frequentemente uma alternativa à azatioprina, quando não é bem tolerada. No entanto, tem a desvantagem de ser teratogénico.^{14,39}

O metotrexato é um inibidor da dihidrofolato redutase, inibindo a síntese de purinas e pirimidinas e tendo interferência na síntese do DNA e na replicação celular.^{34,39} Quando administrado em doses baixas, tem efeito imunomodulador. Embora haja alguma discordância e falta de evidência publicada, o metotrexato oral é recomendado quando outros agentes poupadores de esteroides melhor apoiados pela evidência não são tolerados ou têm uma resposta ineficaz.^{36,37}

A ciclosporina e o tacrolímus são inibidores de calcineurina. Suprimem a secreção de citocinas, incluindo IL-2 e IFN- γ e interferem na ativação das células T auxiliares.³⁴ O seu uso está limitado devido a graves efeitos adversos, nomeadamente hipertensão e nefrotoxicidade.¹⁴ Na prática, os inibidores da calcineurina são geralmente prescritos nas formas graves de MG e sempre que a prednisolona associada à azatioprina ou ao micofenolato de mofetil seja ineficaz.³⁹

A MG refratária define-se pelo estado clínico que permanece inalterado ou pior, com sintomas persistentes ou efeitos colaterais limitantes, após o uso de corticoesteróides e pelo menos 2 outros imunossupressores em doses e duração adequada. Dentro da terapêutica convencional, os imunossupressores disponíveis para o tratamento de MG refratária incluem a ciclofosfamida, a plasmaferese e a administração de imunoglobulina intravenosa, IVIg.³⁷

A ciclofosfamida é um agente alquilante que modifica a base guanina do DNA, suprimindo a replicação das células da medula óssea e a função imune das células B e T.³⁹ Devido ao alto risco de toxicidade, é recomendado apenas para tratamento de MG grave e refratária.^{34,39}

A plasmaferese e a IVIg, apesar de serem principalmente selecionados para o tratamento das exacerbações e crises miasténicas, também podem ser usados de forma crónica na MG refratária.³⁷ O mecanismo de ação da plasmaferese é a eliminação de fatores do plasma, como produtos do complemento ou anticorpos. Já a IVIg tem um mecanismo de ação imunomodulador complexo que envolve a neutralização e regulação negativa de autoanticorpos, inibição do complemento, prevenção da formação do MAC e inibição da libertação de citocinas patogénicas.³⁴

8.2 – Medicamentos biológicos

Apesar de a terapêutica convencional ser efetiva, cerca de 10% doentes com MG desenvolvem MG refratária. Este estado clínico tem uma maior incidência no sexo feminino e em doentes com início precoce, presença de timoma e subtipo MuSK-MG. O tratamento reservado para estes casos era limitado a IVIg periódica, que envolve elevados custos e frequente admissão hospitalar, e ciclofosfamida, que em altas doses apresenta elevada toxicidade. O surgimento e crescimento dos medicamentos biológicos trouxe uma oportunidade de novas opções terapêuticas mais direcionadas e bem toleradas, principalmente para doentes com MG refratária.^{23,40} Atualmente, estas opções terapêuticas incluem o Rituximab, Eculizumab e Efgartigimod. Porém, o uso dos dois últimos permanece muito limitado devido ao seu elevado custo.⁴⁰ Para além destes, encontram-se a decorrer vários ensaios clínicos com novos fármacos promissores.³⁸

O Rituximab é um anticorpo monoclonal direcionado a linfócitos B que expressam na sua superfície o antígeno CD-20. A sua ação leva à eliminação direta das células B por citotoxicidade mediada por células ou dependente da ativação do sistema complemento.³⁵ Os anticorpos anti-MuSK são produzidos principalmente por plasmablastos de vida curta, que expressam CD-20 na sua superfície.⁴⁰ Por este motivo, o Rituximab é atualmente uma opção terapêutica *off-label* para MuSK-MG. Segundo o consenso internacional para o tratamento da MG, também pode ser utilizado em AChR-MG em doentes em que outras terapêuticas não são eficazes ou toleráveis.³⁶

O Eculizumab é um inibidor do sistema do complemento, tendo como alvo a proteína C5. Ao prevenir a clivagem da C5, não há formação do MAC, que está na origem da patogénese da AChR-MG.³⁵ Este fármaco foi aprovado pela FDA em 2017 e, seguidamente, por outras agências como a EMA, com indicação no tratamento da MG generalizada refratária.⁴¹ Os inibidores do complemento não têm indicação na MuSK-MG, uma vez que o sistema complemento não está envolvido na sua patologia. No entanto, as indicações podem abranger LRP4-MG ou doentes seronegativos.²³

O Efgartigimod consiste na porção Fc de IgG1, que foi projetada para aumentar sua afinidade com o sítio de ligação das IgG que está expresso no recetor neonatal cristalizável fragmentado, FcRn.^{35,40} O FcRn é um recetor expresso em várias células e tecidos, que protege a IgG da sua degradação nos lisossomas prologando o seu tempo de circulação. Ao bloquear estes recetores, a degradação dos anticorpos é acelerada, diminuindo os seus níveis circulantes.⁴¹ Foi o fármaco mais recentemente aprovado para tratamento da AChR-MG, recebendo aprovação pela FDA em 2021.

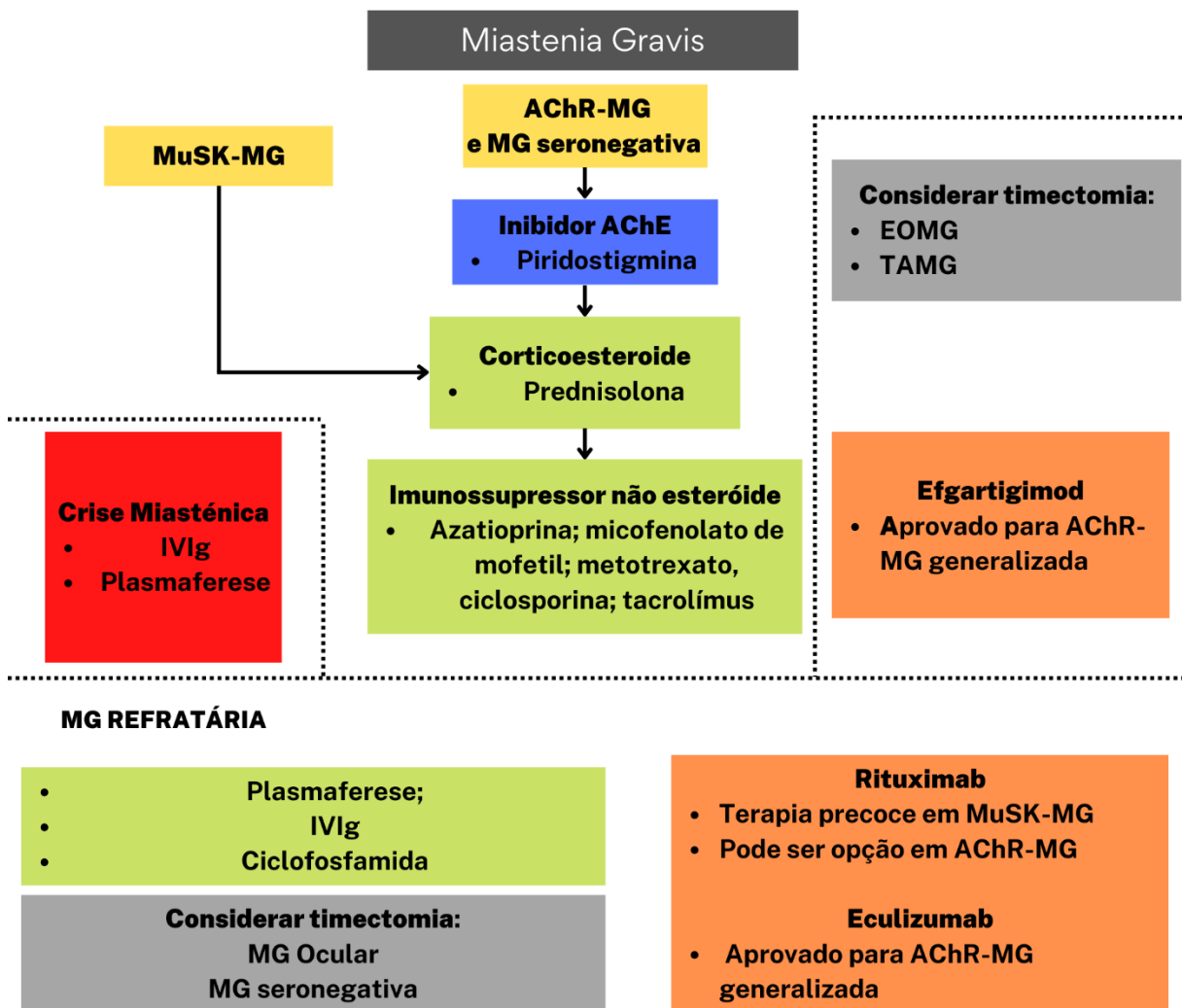


Figura 5 – Algoritmo terapêutico da MG (Adaptado de ^{35,36})

9 – Conclusão

A MG é a doença autoimune mais comum a afetar a JNM¹⁶ e é a doença mediada por anticorpos mais extensivamente estudada, o que levou a que se tornasse uma das doenças autoimunes mais tratáveis na atualidade.³⁴

Os índices de incidência e prevalência seguem uma tendência crescente, que se deve ao aumento geral da esperança média de vida, o aumento do reconhecimento da doença e melhorias no diagnóstico e tratamento.^{11,13}

Apesar de serem conhecidos fatores risco que aumentam a predisposição à MG, a etiologia ainda não é bem compreendida.⁸

Os sintomas da MG devem-se à perda da estrutura e função dos AChR, que leva à falha na contração muscular. No entanto, a patologia não envolve apenas os anticorpos que têm estes recetores como alvo. Também os anticorpos anti-MuSK e anti-LRP4 são comprovadamente patogénicos, uma vez que provocam indiretamente a disrupção dos AChRs.¹¹

O ponto fundamental do diagnóstico continua a ser o exame clínico. No entanto, a determinação de autoanticorpos no soro tem elevada importância para determinar o subtipo da doença.³² Com o desenvolvimento ou melhoria dos ensaios de deteção de anticorpos, têm sido identificados novos anticorpos que, apesar de não serem comprovadamente patogénicos, têm valor na monitorização da MG.¹¹ É necessária uma melhor caracterização da função e patogenicidade destes anticorpos na MG para uma melhor compreensão da doença.⁴¹

Com a classificação da MG em subgrupos, é permitido uma melhor orientação para um prognóstico e terapêutica personalizada.¹⁶ Também a melhor compreensão da imunopatologia, nomeadamente o papel do timo e dos diferentes subtipos de linfócitos B e T e citocinas envolvidos na fisiopatologia da MG, permite o desenvolvimento de novos alvos terapêuticos mais direcionados.¹¹

Embora a terapêutica convencional continue a ser a mais usada, uma pequena porção de doentes permanece refratária. A existência de casos de MG refratária, assim como o risco de efeitos adversos e longo início de ação da terapêutica convencional são fatores que levam à necessidade de desenvolver novos fármacos mais direcionados aos alvos patológicos e com maior segurança e eficácia. O recente desenvolvimento de medicamentos biológicos surge com o fim de atender a estas necessidades. No entanto, apesar de alguns medicamentos biológicos já estarem aprovados para o tratamento da MG, o seu uso ainda está bastante limitado devido ao seu elevado custo e limitada disponibilidade.³⁴

10 – Bibliografia

1. JUEL, Vern C. - Clinical neurophysiology of neuromuscular junction disease. In **Handbook of Clinical Neurology**: Elsevier B.V., 2019. v. 161. p. 291–303. doi:10.1016/B978-0-444-64142-7.00055-2
2. NISHIMUNE, Hiroshi; SHIGEMOTO, Kazuhiro - Practical Anatomy of the Neuromuscular Junction in Health and Disease. **Neurologic Clinics**. ISSN 15579875. 36:2 (2018) 231–240. doi: 10.1016/j.ncl.2018.01.009
3. HUANG, Kun; LUO, Yue Bei; YANG, Huan - Autoimmune channelopathies at neuromuscular junction. **Frontiers in Neurology**. ISSN 16642295. 10:MAY (2019). 516. doi: 10.3389/fneur.2019.00516.
4. LI, Lei; XIONG, Wen-Cheng; MEI - The Annual Review of Physiology. **Annual Review of Physiology**. ISSN 0066-4278. 80:1 (2018) 159-188. doi: 10.1146/annurev-physiol-022516.
5. HOWARD, James F. - Myasthenia gravis: the role of complement at the neuromuscular junction. **Annals of the New York Academy of Sciences**. ISSN 17496632. 1412:1 (2018) 113–128. doi: 10.1111/nyas.13522.
6. RODRÍGUEZ CRUZ, Pedro M. *et al.* - The Neuromuscular Junction in Health and Disease: Molecular Mechanisms Governing Synaptic Formation and Homeostasis. **Frontiers in Molecular Neuroscience**. ISSN 16625099. 13:2020). 610964 doi: 10.3389/fnmol.2020.610964.
7. OHKAWARA, Bisei; ITO, Mikako; OHNO, Kinji - Secreted signaling molecules at the neuromuscular junction in physiology and pathology. **International Journal of Molecular Sciences**. ISSN 14220067. 22:5 (2021) 1–16. doi: 10.3390/ijms22052455.
8. GILHUS, Nils Erik *et al.* - Myasthenia gravis. **Nature Reviews Disease Primers**. ISSN 2056676X. 5:1 (2019). 30. doi: 10.1038/s41572-019-0079-y.
9. IYER, Shama R.; SHAH, Sameer B.; LOVERING, Richard M. - The neuromuscular junction: Roles in aging and neuromuscular disease. **International Journal of Molecular Sciences**. ISSN 14220067. 22:15 (2021). 2455 doi: 10.3390/ijms22158058.
10. EVOLI, Amelia; MEACCI, Elisa - An update on thymectomy in myasthenia gravis. **Expert Review of Neurotherapeutics**. ISSN 17448360. 19:9 (2019) 823–833. doi: 10.1080/14737175.2019.1600404.
11. DRESSER, Laura *et al.* - Myasthenia gravis: Epidemiology, pathophysiology and clinical manifestations. **Journal of Clinical Medicine**. ISSN 20770383. 10:11 (2021). 2235. doi: 10.3390/jcm10112235.

12. KONECZNY, Inga; HERBST, Ruth - Myasthenia gravis: Pathogenic effects of autoantibodies on neuromuscular architecture. **Cells**. ISSN 20734409. 8:7 (2019). 671. doi: 10.3390/cells8070671.
13. HEHIR, Michael K.; SILVESTRI, Nicholas J. - Generalized Myasthenia Gravis: Classification, Clinical Presentation, Natural History, and Epidemiology. **Neurologic Clinics**. ISSN 15579875. 36:2 (2018) 253–260. doi: 10.1016/j.ncl.2018.01.002.
14. FARRUGIA, Maria Elena; GOODFELLOW, John A. - A Practical Approach to Managing Patients With Myasthenia Gravis—Opinions and a Review of the Literature. **Frontiers in Neurology**. ISSN 16642295. 11:2020). 604. doi: 10.3389/fneur.2020.00604.
15. CIAFALONI, Emma - Myasthenia Gravis and Congenital Myasthenic Syndromes. **CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology**. ISSN 1080-2371. 25:6 (2019) 1767-1784. doi: 10.1212/CON.0000000000000800.
16. LAZARIDIS, Konstantinos; TZARTOS, Socrates J. - Myasthenia Gravis: Autoantibody Specificities and Their Role in MG Management. **Frontiers in Neurology**. ISSN 16642295. 11:2020). 596981. doi: 10.3389/fneur.2020.596981.
17. YI, John S. *et al.* - B cells in the pathophysiology of myasthenia gravis. **Muscle and Nerve**. ISSN 10974598. 57:2 (2018) 172–184. doi: 10.1002/mus.25973.
18. MANTEGAZZA, Renato; CAVALCANTE, Paola - Diagnosis and treatment of myasthenia gravis. **Current Opinion in Rheumatology**. ISSN 15316963. 31:6 (2019) 623–633. doi: 10.1097/BOR.0000000000000647.
19. ROMI, Fredrik; HONG, Yu; GILHUS, Nils Erik - Pathophysiology and immunological profile of myasthenia gravis and its subgroups. **Current Opinion in Immunology**. ISSN 18790372. 49:2017) 9–13. doi: 10.1016/j.coi.2017.07.006.
20. EVOLI, Amelia - Myasthenia gravis: New developments in research and treatment. **Current Opinion in Neurology**. ISSN 14736551. 30:5 (2017) 464–470. doi: 10.1097/WCO.0000000000000473.
21. MANTEGAZZA, Renato; BERNASCONI, Pia; CAVALCANTE, Paola - Myasthenia gravis: from autoantibodies to therapy. **Current Opinion in Neurology**. ISSN 14736551. 31:5 (2018) 517–525. doi: 10.1097/WCO.0000000000000596.
22. DALAKAS, Marinos C. - Immunotherapy in myasthenia gravis in the era of biologics. **Nature Reviews Neurology**. ISSN 17594766. 15:2 (2019) 113–124. doi: 10.1038/s41582-018-0110-z.
23. EVOLI, Amelia *et al.* - Heterogeneity in myasthenia gravis: considerations for disease management. **Expert Review of Clinical Immunology**. ISSN 17448409. 17:7 (2021) 761–771. doi: 10.1080/1744666X.2021.1936500.

24. BORGES, Lucia S.; RICHMAN, David P. - Muscle-Specific Kinase Myasthenia Gravis. **Frontiers in Immunology**. ISSN 16643224. 11:2020). 707. doi: 10.3389/fimmu.2020.00707.
25. RODOLICO, Carmelo *et al.* - MuSK-Associated Myasthenia Gravis: Clinical Features and Management. **Frontiers in Neurology**. ISSN 16642295. 11:2020). 660. doi: 10.3389/fneur.2020.00660.
26. FICHTNER, Miriam L. *et al.* - Autoimmune Pathology in Myasthenia Gravis Disease Subtypes Is Governed by Divergent Mechanisms of Immunopathology. **Frontiers in Immunology**. ISSN 16643224. 11:2020). 776. doi: 10.3389/fimmu.2020.00776.
27. VINAY KUMAR; ABUL K. ABBAS; JON C. ASTER - **Robbins Basic Pathology**. 10. ed. Philadelphia: Elsevier - Health Sciences Division, 2017. ISBN 978-0-323-35317-5.
28. MARX, Alexander *et al.* - Thymus and autoimmunity. **Seminars in Immunopathology**. ISSN 1863-2297. 43:1 (2021) 45–64. doi: 10.1007/s00281-021-00842-3.
29. ZHONG, Huahua; ZHAO, Chongbo; LUO, Sushan - HLA in myasthenia gravis: From superficial correlation to underlying mechanism. **Autoimmunity Reviews**. ISSN 18730183. 18:9 (2019). doi: 10.1016/j.autrev.2019.102349.
30. PUNGA, Anna Rostedt; PUNGA, Tanel - Circulating microRNAs as potential biomarkers in myasthenia gravis patients. **Annals of the New York Academy of Sciences**. ISSN 17496632. 1412:1 (2018) 33–40. doi: 10.1111/nyas.13510.
31. SHEIKH, Shuja *et al.* - Drugs that induce or cause deterioration of myasthenia gravis: An update. **Journal of Clinical Medicine**. ISSN 20770383. 10:7 (2021). 1537. doi: 10.3390/jcm10071537.
32. ROUSSEFF, Rossen T. - Diagnosis of myasthenia gravis. **Journal of Clinical Medicine**. ISSN 20770383. 10:8 (2021). 1736. doi: 10.3390/jcm10081736.
33. PASNOOR, Mamatha *et al.* - Diagnosis of Myasthenia Gravis. **Neurologic Clinics**. ISSN 15579875. 36:2 (2018) 261–274. doi: 10.1016/j.ncl.2018.01.010.
34. FARMAKIDIS, Constantine *et al.* - Treatment of Myasthenia Gravis. **Neurologic Clinics**. ISSN 15579875. 36:2 (2018) 311–337. doi: 10.1016/j.ncl.2018.01.011.
35. ALHAIDAR, Mohammed K. *et al.* - Current Treatment of Myasthenia Gravis. **Journal of Clinical Medicine**. ISSN 20770383. 11:6 (2022). 1597, doi: 10.3390/jcm11061597.
36. NARAYANASWAMI, Pushpa *et al.* - International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. **Neurology**. ISSN 1526632X. 96:3 (2021) 114–122. doi: 10.1212/WNL.0000000000001124.

37. SANDERS, Donald B. *et al.* - International consensus guidance for management of myasthenia gravis. **Neurology**. ISSN 0028-3878. 87:4 (2016) 419–425. doi: 10.1212/WNL.0000000000002790.
38. MENON, Deepak; BARNETT, Carolina; BRIL, Vera - Novel Treatments in Myasthenia Gravis. **Frontiers in Neurology**. ISSN 16642295. 11:2020). 538. doi: 10.3389/fneur.2020.00538.
39. LASCANO, Agustina M.; LALIVE, Patrice H. - Update in immunosuppressive therapy of myasthenia gravis. **Autoimmunity Reviews**. ISSN 18730183. 20:1 (2021). 102712. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102712.
40. MENON, Deepak; URRÁ PINCHEIRA, Alejandra; BRIL, Vera - Emerging drugs for the treatment of myasthenia gravis. **Expert Opinion on Emerging Drugs**. ISSN 17447623. 26:3 (2021) 259–270. doi: 10.1080/14728214.2021.1952982.
41. SCHNEIDER-GOLD, Christiane; GILHUS, Nils Erik - Advances and challenges in the treatment of myasthenia gravis. **Therapeutic Advances in Neurological Disorders**. ISSN 17562864. 14:2021). 175628642110654. doi: 10.1177/17562864211065406.
42. HEO, Young A. - Efgartigimod: First Approval. **Drugs**. ISSN 11791950. 82:3 (2022) 341–348. doi: 10.1007/s40265-022-01678-3.