

TRATAMENTO GERAL DA MIASTENIA GRAVIS

GENERAL TREATMENT OF MYASTHENIA GRAVIS

TRATAMIENTO GENERAL DE LA MIASTENIA GRAVIS

Olavo Ferreira Lopes Anjo*, Lorena Veneroni Martins*, Adriana Balbina Paoliello**

Resumo

Introdução: Miastenia Gravis, doença neurológica, que afeta a transmissão neuromuscular, é autoimune e mediada por anticorpos contra proteínas pós-sinápticas da região neuromuscular. O principal sintoma da doença é a fraqueza muscular, sendo que essa pode ser generalizada ou concentrada em um único músculo. Ademais, seu diagnóstico pode ser realizado através de três formas, entre elas, teste farmacológico, teste eletrofisiológico e dosagem de anticorpos. Além disso, o tratamento, para um melhor resultado é dividido em sintomático medicamentoso, imunossupressão e de suporte. **Objetivos:** Realizar uma breve revisão da literatura recente (entre 2018-2023) acerca da Miastenia Gravis e seu tratamento, bem como identificar o surgimento e a aplicação de novas modalidades terapêuticas no manejo geral da doença. **Método:** Estudo de revisão bibliográfica, tendo por base dados, artigos publicados no PubMed sob os seguintes descritores: miastenia gravis, tratamento, manejo, terapia e seus sinônimos. **Resultados:** De 175 artigos obtidos no PubMed, relativos ao tratamento da miastenia gravis, apenas 39 foram selecionados para serem analisados. Os artigos relatam que o tratamento geral da miastenia gravis se dá pelo controle sintomático, uso de imunossuppressores, suporte e de outras medidas específicas como a timectomia e o combate à crise miastênica. Novas modalidades terapêuticas no manejo da doença são utilizadas, principalmente de imunossupressão. **Conclusão:** O tratamento da Miastenia Gravis dá-se pela associação da terapia de suporte e da timectomia, caso haja necessidade, de medicamentos sintomáticos e diferentes classes de imunossuppressores de acordo com a resposta do paciente à terapia. Quanto ao surgimento de terapias mais modernas, estas parecem ser promissoras, necessitando de mais estudos para serem utilizadas.

Palavras-chave: Miastenia gravis. Inibidores da colinesterase. Terapia de imunossupressão. Anticorpos monoclonais. Timectomia.

Abstract

Introduction: Myasthenia Gravis is a neurological disease that affects neuromuscular transmission. It is autoimmune and mediated by antibodies against postsynaptic proteins in the neuromuscular region. The main symptom of the disease is muscle weakness, which can be generalized or concentrated in a single muscle. Furthermore, its diagnosis can be made through three forms, including pharmacological testing, electrophysiological testing and antibody dosage. In addition, treatment, for a better result, is divided into symptomatic medication, immunosuppression and support. **Objectives:** To carry out a brief review of the recent literature (between 2018-2023) on Myasthenia Gravis and its treatment, as well as to identify the emergence and application of new therapeutic modalities in the general management of the disease. **Method:** Study of bibliographic review, based on data, articles published in PubMed under the following descriptors: myasthenia gravis, treatment, management, therapy and their synonyms. **Results:** Of 175 articles retrieved from PubMed on the treatment of myasthenia gravis, only 39 were selected for analysis. The articles report that the general treatment of myasthenia gravis involves symptomatic control, use of immunosuppressants, support and other specific measures such as thymectomy and combating myasthenic crisis. New therapeutic modalities are used in the management of the disease, mainly immunosuppression. **Conclusion:** The treatment of myasthenia gravis involves the combination of support therapy and thymectomy, if necessary, symptomatic medications and different classes of immunosuppressants according to the patient's response to therapy. Regarding the emergence of more modern therapies, these seem to be promising, requiring further studies to be used.

Keywords: Myasthenia gravis. Cholinesterase inhibitors. Immunosuppressive therapy. Monoclonal antibodies. Thymectomy.

Resumen

Introducción: La miastenia gravis, una enfermedad neurológica que afecta la transmisión neuromuscular, es autoinmune y está mediada por anticuerpos contra proteínas postsinápticas en la región neuromuscular. El síntoma principal de la enfermedad es la debilidad muscular, que puede ser generalizada o concentrada en un solo músculo. Además, su diagnóstico se puede realizar de tres maneras, incluyendo pruebas farmacológicas, pruebas electrofisiológicas y pruebas de anticuerpos. Además, el tratamiento, para obtener mejores resultados, se divide en medicación sintomática, inmunosupresión y soporte. **Objetivos:** Realizar una breve revisión de la literatura reciente (entre 2018-2023) sobre la Miastenia Gravis y su tratamiento, así como identificar el surgimiento y aplicación de nuevas modalidades terapéuticas en el manejo general de la enfermedad. **Método:** Estudio de revisión bibliográfica, basado en datos, artículos publicados en PubMed bajo los siguientes descriptores: miastenia gravis, tratamiento, manejo, terapia y sus sinónimos. **Resultados:**

*Acadêmicos do curso de Medicina do Centro Universitário Padre Albino, Faculdade de Medicina de Catanduva.

**Mestre em Imunologia Básica e Aplicada pela FMRP-USP (2000) e doutora em Ciências Farmacêuticas pela FCFRP-USP.

De 175 artículos obtenidos de PubMed, relacionados con el tratamiento de la miastenia gravis, sólo 39 fueron seleccionados para su análisis. Los artículos informan que el tratamiento general de la miastenia gravis incluye el control sintomático, el uso de inmunosupresores, medidas de soporte y otras específicas como la timectomía y el combate de la crisis miasténica. Se utilizan nuevas modalidades terapéuticas en el manejo de la enfermedad, principalmente la inmunosupresión. Conclusión: El tratamiento de la Miastenia Gravis se realiza mediante la combinación de terapia de soporte y timectomía, de ser necesario, medicamentos sintomáticos y diferentes clases de inmunosupresores según la respuesta del paciente a la terapia. En cuanto a la aparición de terapias más modernas, éstas parecen ser prometedoras, por lo que será necesario realizar más estudios para su aplicación.

Palabras clave: Miastenia gravis. Inhibidores de la colinesterasa. Terapia de inmunosupresión. Anticuerpos monoclonales. Timectomía.

INTRODUÇÃO

A Miastenia Gravis (MG) é uma doença neurológica e autoimune mediada por anticorpos contra proteínas pós-sinápticas da união neuromuscular. É considerada a mais comum das doenças que afetam a transmissão neuromuscular, com uma incidência de 1 caso a 9 por milhão e uma prevalência de 25 a 142 por milhão de habitantes¹. A doença é mais comum em mulheres entre 20 e 34 anos¹. Já, entre os homens, o pico ocorre entre 70 e 75 anos¹.

Em relação à sua fisiopatologia, a MG é caracterizada como um efeito de hipersensibilidade do tipo II, pois resulta de uma reação entre autoanticorpos IgG e antígenos que causam debilidade na junção neuromuscular e, conseqüentemente, na musculatura esquelética²⁻⁴. Os anticorpos envolvidos são os contra receptor da acetilcolina (anti-AChR), contra a tirosina quinase músculo-específica (anti-MuSK) e contra a lipoproteína de baixa densidade 4 (anti-Lrp4)^{5,6}. A presença destes anticorpos permite classificar a MG em 4 respectivos subgrupos: MG decorrente da ação de anticorpos contra AChR (AChR-MG) - este ainda subdividido em MG precoce com anticorpos AChR, MG tardia com anticorpos AChR e MG associada a timoma - MG associada a anticorpos MusK (MusK-MG), MG associada a anticorpos Lrp4 (Lrp4-MG), e MG soronegativa, quando não há a presença de nenhum anticorpo⁴. Além disso, é válido ressaltar que linfócitos T e B também possuem um importante papel na fisiopatologia da doença².

Na MG o principal sintoma é a fraqueza muscular fatigável, sendo que essa fraqueza pode resultar em um quadro generalizado ou se limitar a um único músculo^{2,4,7}. Ademais, os núcleos bulbares podem ser alvo dessa infecção, o que resulta em sintomas

como: disfagia, comprometimento dos nervos cranianos, limitações dos movimentos faciais e regurgitação nasal⁷. Os pacientes miastênicos tornam-se mais notáveis quando cansados, uma vez que os sintomas ficam mais evidentes². Além disso, em uma situação de crise miastênica são comuns a fraqueza respiratória e a paralisia da deglutição².

O diagnóstico da MG pode ser feito através de três formas: teste farmacológico, teste eletrofisiológico e dosagem de anticorpos⁷. O teste farmacológico é realizado com cloreto de edrofônio (Teste de Tensilon) por via intravenosa, sendo muito útil em pacientes com ptose ou fraqueza dos músculos extraoculares uma vez que tem uma sensibilidade de 80-95% em pacientes com MG ocular (OMG)⁷. Já o teste eletrofisiológico ocorre por meio de uma estimulação repetitiva de diferentes nervos, sendo considerado o método mais eficaz⁷. O último método para diagnóstico é a dosagem de anticorpos, uma vez que a presença destes anticorpos em pacientes com as manifestações clínicas compatíveis de MG confirma o diagnóstico⁷. Somado a isso, estudos radiológicos evidenciaram que 10% dos pacientes com MG têm timomas, os quais em sua maior parte são benignos e localmente invasivos⁷.

O tratamento da MG é dividido em sintomático medicamentoso, imunossupressão e de suporte. O tratamento sintomático medicamentoso consiste de inibidores da acetilcolinesterase, medicamentos que aumentam a quantidade de acetilcolina na junção neuromuscular, deste modo, diminuem a fraqueza muscular e são indicados em todos os subgrupos da doença^{3,4,6,8}. Já a imunossupressão é indicada em pacientes de qualquer subgrupo que não obtiveram uma resposta satisfatória a apenas o tratamento sintomático^{3,4,6,8}. Além disso, a timectomia faz parte do

tratamento de imunossupressão e é utilizada na MG precoce com anticorpos AChR e na MG associada a timomas^{3,9}. O tratamento de suporte se baseia na atividade física, no controle de peso, tratamento precoce de infecções e no uso cuidadoso de medicamentos que interferem na transmissão neuromuscular, sobretudo os relaxantes musculares^{6,8}. Por fim, o tratamento da crise miastênica inclui o uso da plasmaferese e/ou a administração de imunoglobulinas intravenosas, além de internação em leito de terapia intensiva, suporte respiratório e monitorização dos sinais vitais^{4,6,8}.

Sendo assim, este estudo teve por objetivo realizar uma breve revisão da literatura recente de artigos publicados entre 2018-2023, sobre MG e seu tratamento, bem como identificar o surgimento e a aplicação de novas modalidades terapêuticas no manejo geral da doença.

MÉTODO

Trata-se, portanto, de um estudo de revisão da literatura, realizada no período de 2023, englobando estudos que abordam os diversos tipos de tratamento para a MG. Para tanto, utilizaram-se artigos científicos divulgados nas bases de dados do PubMed.

Foram aplicados, primeiramente, filtros para pesquisa, entre eles, "myasthenia gravis" e "therapy", além de que se selecionou apenas artigos de revisão entre 2018 a 2023, obtendo, assim, 175 artigos publicados. Diante disso, selecionaram-se apenas os que contemplavam os critérios de inclusão: miastenia gravis, tratamento, manejo, terapia e seus sinônimos, sendo utilizados para compor a amostra. Ademais, os critérios de exclusão utilizados foram artigos que não abordavam as palavras já citadas, artigos que não eram de revisão de literatura, artigos em outras línguas diferentes da língua inglesa e artigos que associavam a MG a outras patologias e/ou a gravidez. Dessa forma, após aplicar todos os filtros, 39 artigos mostraram-se úteis para a revisão.

Após a identificação do material que se enquadrava nos critérios descritos acima, seguindo um método rigoroso de busca e seleção de pesquisas, prosseguiu-se para avaliação da relevância e validade das pesquisas encontradas, a fim de evitar alguma alteração acerca da revisão realizada.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Pela análise dos 39 artigos incluídos na revisão, obteve-se em consenso que o tratamento geral da MG se dá pelo controle sintomático, uso de imunossupressores e o suporte oferecido, além de outras medidas específicas como a timectomia e o combate à crise miastênica. Além disso, as recentes publicações sobre a fisiopatologia da doença e as novas terapias imunológicas específicas têm seu foco na imunossupressão e suas indicações.

Deste modo, inicialmente, para todos os tipos de MG, emprega-se o tratamento sintomático. Assim, os inibidores da acetilcolinesterase (IAChE) são considerados medicamentos de primeira linha, pois estes aumentam a disponibilidade da acetilcolina na junção neuromuscular, diminuindo a fraqueza muscular¹⁰⁻²⁰. A piridostigmina se destaca como a droga de escolha, contudo, também podem ser utilizadas a neostigmina e o cloreto de ambenônio, que diferem no tempo de meia-vida e quanto aos efeitos adversos^{10-14,16-20}. Portanto, qualquer que seja o IAChE utilizado, sua dose é decidida a partir do grau de melhora da força muscular em relação aos efeitos adversos dose-dependentes, mais frequentemente relacionados ao trato gastrointestinal^{11,14,17,18}. Por fim, é válido ressaltar que, apesar de diversos estudos mostrarem uma eficácia clínica dos IAChE para todos os tipos de MG, nota-se que a MusK-MG apresenta, usualmente, uma menor resposta a estes medicamentos^{10,12,15,17,18,20}.

Quanto à imunossupressão, o tratamento é utilizado para todos os casos em que não há resposta satisfatória ao tratamento sintomático^{10,11,14,15,18,19-26}. A primeira linha do tratamento consiste no uso do glicocorticoide prednisolona (ou prednisona) ou na associação deste com a azatioprina (AZA)^{10,11,14,15,18-20}. A prednisona é uma pró-droga ativada em prednisolona no fígado, sendo assim, ambas são consideradas igualmente efetivas^{10,11}. Estudos indicam que o início dos benefícios do uso deste glicocorticoide se dá pela 2-6 semanas do tratamento, principalmente entre 4-6 semanas, contudo, em alguns casos, pode haver uma deterioração dos sintomas da doença nas primeiras três semanas, após o início do tratamento²². Sendo assim, para evitar esta reação e os efeitos adversos, é recomendado o início do tratamento em doses baixas

que devem ser aumentadas progressivamente até que se alcance o efeito terapêutico máximo, havendo em seguida a redução gradual da dose, até o mínimo necessário para se manter o efeito terapêutico máximo^{10,11,14,15,19}. A azatioprina é um medicamento que inibe a síntese de purinas e promove a apoptose de células T e B, assim, é considerada uma droga efetiva para todas as formas da MG, contudo, possui um atraso de 6-15 meses para o início da sua ação, com um aumento nos próximos 1-2 anos^{10,11,14,15,18-20}. Deste modo, é mais efetiva quando associada a prednisona ou prednisolona^{10,11,14,15,19}. Para casos refratários ao tratamento de imunossupressão de primeira linha ou nos quais os efeitos adversos não são tolerados pelo paciente, utilizam-se os medicamentos considerados de segunda linha: o micofenolato de mofetila (MMF) ou o rituximab^{10,11,19,26-34}. O MMF é uma droga com ação supressiva sobre as células T e B, com uso recomendado para casos de MG com sintomas leves/moderados²⁶⁻³⁴. Já, o rituximab é um anticorpo monoclonal com ação sobre o antígeno CD20 e as células B, com aplicação em casos de MG com sintomas graves e, recentemente, tem indicação no tratamento da MusK-MG^{10,11,19,21,26-30,35-46}. Por fim, para casos não responsivos ao tratamento, estudos sugerem reavaliar o diagnóstico da MG e considerar o uso de outros imunossupressores, como a ciclosporina A, metotrexato, tacrolimus e ciclofosfamida^{10,11,19,20,31}. Recentemente, ensaios clínicos fase III e II indicam o surgimento de novas terapias de imunossupressão para estes mesmos casos: ravulizumabe, rozanolixizumabe, belimumabe, zulicoplan, efgartigimod e eculizumabe, sendo este último de maior destaque³⁰⁻⁴⁶.

A timectomia no tratamento da MG faz parte do tratamento de imunossupressão e consiste na remoção cirúrgica de todo o tecido do timo. A cirurgia é especialmente indicada nos casos de MG associada a timomas, independentemente dos sintomas do paciente^{10-12,14,15,19,20,24,25,47,48}. Recentemente, no estudo multicêntrico⁹, prospectivo e randomizado fase III - MGTX se observou que pacientes com MG precoce com anticorpos AChR e que foram submetidos a timectomia, necessitaram de menores doses de imunossupressores para o controle da doença e obtiveram menores índices de internações e exacerbações da doença em relação aos

pacientes não operados^{10,11,24,25,47,48}. Contudo, os benefícios da timectomia na MG tardia com anticorpos AChR ainda não são claros, além disso, na MusK-MG e na Lrp4-MG o procedimento não é recomendado por falta de evidências^{10,11,47,48}.

A terapia de suporte na MG começa pela prática de atividades físicas de baixa/média intensidade^{10,11,14,18-20,41}. Ademais, medicações que interferem na junção neuromuscular como D-penicilamina, alguns antibióticos (telitromicina, fluoroquinolonas, macrolídeos e aminoglicosídeos), anticonvulsivantes, antiarrítmicos, antidepressivos, betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio e bloqueadores neuromusculares devem ser evitados e, se necessário, usados com cautela pelo risco de piora nos sintomas da MG^{10,11,18-20}. Por fim, recomenda-se o controle de peso dos pacientes e o tratamento precoce de infecções, devido a possíveis danos respiratórios^{10,11,14,19}.

O tratamento da crise miastênica deve ser agressivo e inclui a internação precoce em unidades de terapia intensiva (UTI) com monitorização dos sinais vitais do paciente, tratamento de infecções, suporte respiratório e terapia de imunossupressão de ação rápida^{10,11,14,17-20}. Na terapia de imunossupressão, é realizada a plasmáfereze ou imunoglobulinas intravenosas. Estudos evidenciam que tanto a plasmáfereze como as imunoglobulinas intravenosas são igualmente efetivas e, deste modo, a escolha entre elas deve ser a partir de fatores individuais do paciente, da disponibilidade e experiência de cada instituição com o método^{10,11,14,41,44,46}. Ainda, para garantir o sucesso do tratamento a longo prazo, associa-se glicocorticoides e o rituximab, geralmente em doses maiores em relação às já utilizadas fora da crise. Para pacientes refratários ao tratamento da crise, preconiza-se o uso de glicocorticoides em altas doses, e a terapia intensiva deve ser mantida pelo tempo que for necessária^{10,11,14,18,20,41,44}.

CONCLUSÃO

Conclui-se, portanto, que o manejo clássico da MG é sequencial, de início, associando a terapia de suporte à timectomia, quando necessária, uso de medicamentos sintomáticos, progredindo para diferentes

classes de imunossuppressores, de acordo com a resposta do paciente à terapia. Além disso, pesquisas recentes sobre os anticorpos envolvidos na fisiopatologia da doença e os avanços nas terapias imunológicas específicas prometem abrir novos caminhos no manejo da doença. Recomenda-se, portanto, que novos estudos sejam realizados, permitindo assim, acompanhar as descobertas e inovações no tratamento da MG.

REFERÊNCIAS

- Costa HC dos RA. Miastenia Gravis: aspectos epidemiológicos e evidências sanitárias no Brasil, no período de 2009 a 2013 [Trabalho de conclusão de curso]. Brasília, DF: Universidade de Brasília; 2016.
- Dresser L, Wlodarski R, Rezania K, Soliven B. Myasthenia Gravis: epidemiology, pathophysiology and clinical manifestations. *J Clin Medicine*. 2021; 10(11):2235.
- Lee J-I, Jander S. Myasthenia gravis: recent advances in immunopathology and therapy. *Expert Rev Neurother*. 2017; 17(3):287-99.
- Melzer N, Ruck T, Fuhr P, Gold R, Hohlfeld R, Marx A, et al. Clinical features, pathogenesis, and treatment of myasthenia gravis: a supplement to the Guidelines of the German Neurological Society. *J Neurol*. 2016; 263(8):1473-94.
- Verschuuren JJGM, Huijbers MG, Plomp JJ, Niks EH, Molenaar PC, Martinez-Martinez P, et al. Pathophysiology of myasthenia gravis with antibodies to the acetylcholine receptor, muscle-specific kinase and low-density lipoprotein receptor-related protein 4. *Autoimmun Rev*. 2013; 12(9):918-23.
- Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol*. 2015; 14(10):1023-36.
- Suárez G. Miastenia gravis: diagnóstico y tratamiento. *Rev Ecuat Neurol*. 2000; 9(1-2):1-4.
- Gilhus NE. Myasthenia gravis. *N Engl J Med*. 2016; 375(26):2570-81.
- Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, Minisman G, Kuo H-C, Marx A, et al. Randomized trial of thymectomy in myasthenia gravis. *N Engl J Med*. 2016; 375(6):511-22.
- Farmakidis C, Pasnoor M, Dimachkie MM, Barohn RJ. Treatment of myasthenia gravis. *Neurol Clin*. 2018; 36(2):311-37.
- Sanders DB, Wolfe GI, Narayanaswami P. Developing treatment guidelines for myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci*. 2018; 1412(1):95-101.
- Lazaridis K, Tzartos SJ. Autoantibody specificities in myasthenia gravis; implications for improved diagnostics and therapeutics. *Front Immunol*. 2020; 14(11):212.
- Bodkin C, Pascuzzi RM. Update in the management of myasthenia gravis and lambert-eaton myasthenic syndrome. *Neurol Clin*. 2021; 39(1):133-46.
- Hehir MKI, Li Y. Diagnosis and management of myasthenia gravis. *Continuum (Minneapolis)*. 2022; 28(6):1615-42.
- Binu A, Kumar SS, Padma UD, Madhu K. Pathophysiological basis in the management of myasthenia gravis: a mini review. *Inflammopharmacology*. 2022; 30(1):61-71.
- Katz NK, Barohn RJ. The history of acetylcholinesterase inhibitors in the treatment of myasthenia gravis. *Neuropharmacol*. 2021; 182:108303.
- Prado MB, Adiao KJ. Acetylcholinesterase inhibitors in myasthenic crisis: a systematic review of observational studies. *Neurocritical Care*. 2021; 35(2):52-44.
- Mantegazza R, Cavalcante P. Diagnosis and treatment of myasthenia gravis. *Curr Opin Rheumatol*. 2019; 31(6):623-33.
- Behin A, Le Panse R. New pathways and therapeutic targets in autoimmune myasthenia gravis. *J Neuromuscul Dis*. 2018; 5(3):265-77.
- Beladakere Ramaswamy S, Singh S, Hooshmand S, Junsang C, Sweeney M, Govindarajan R. Current and upcoming treatment modalities in myasthenia gravis. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2021; 23(2):75-99.
- Habib AA, Ahmadi Jazi G, Mozaffar T. Update on immune-mediated therapies for myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2020; 62(5):579-92.
- Lotan I, Hellmann MA, Wilf-Yarkoni A, Steiner I. Exacerbation of myasthenia gravis following corticosteroid treatment: what is the evidence? A systematic review. *J Neurol*. 2021; 268(12):4573-86.
- Lascano AM, Lalive PH. Update in immunosuppressive therapy of myasthenia gravis. *Autoimmun Rev*. 2021; 20(1):102712.
- Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, Benatar M, Cea G, Evoli A, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis. 2020. *Neurology*. 2021; 96(3):114-22.
- Mantegazza R, Bernasconi P, Cavalcante P. Myasthenia gravis: from autoantibodies to therapy. *Curr Opin Neurol*. 2018; 31(5):517-25.
- Dalakas MC. Progress in the therapy of myasthenia gravis: getting closer to effective targeted immunotherapies. *Curr Opin Neurol*. 2020; 33(5):545-52.
- Albazli K, Kaminski HJ, Howard JF. Complement inhibitor therapy for myasthenia gravis. *Front Immunol*. 2020; 11:917.
- Tannemaat MR, Verschuuren JJGM. Emerging therapies for autoimmune myasthenia gravis: Towards treatment without corticosteroids. *Neuromuscul Disord*. 2020; 30(2):111-9.
- Dalakas MC. Immunotherapy in myasthenia gravis in the era of biologics. *Nat Rev Neurol*. 2019; 15(2):113-24.
- Habib AA, Ahmadi Jazi G, Mozaffar T. Update on immune-mediated therapies for myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2020; 62(5):579-92.
- Wang S, Breskowska I, Gandhi S, Punga AR, Guptill JT, Kaminski HJ. Advances in autoimmune myasthenia gravis management. *Expert Rev of neurother*. 2018; 18(7):573-88.
- Wolfe GI, Ward ES, de Haard H, Ulrichs P, Mozaffar T, Pasnoor M, et al. IgG regulation through FcRn blocking: a novel mechanism for the treatment of myasthenia gravis. *J Neurol Sci*. 2021; 430:118074.
- Jiao L, Li H, Guo S. Eculizumab treatment for myasthenia gravis subgroups: 2021 update. *J Neuroimmunol*. 2021; 362:577767.
- Verschuuren JJ, Palace J, Murai H, Tannemaat MR, Kaminski HJ, Bril V. Advances and ongoing research in the treatment of autoimmune neuromuscular junction disorders. *Lancet Neurol*. 2022; 21(2):189-202.
- Xiao H, Wu K, Liang X, Li R, Lai KP. Clinical efficacy and safety of eculizumab for treating myasthenia gravis. *Front Immunol*. 2021; 12:715036.
- Mané-Damas M, Molenaar PC, Ulrichs P, Marcuse F, De Baets MH, Martinez-Martinez P, et al. Novel treatment strategies for acetylcholine receptor antibody-positive myasthenia gravis and related disorders. *Autoimmun Rev*. 2022; 21(7):103104.
- Menon D, Urra Pincheira A, Bril V. Emerging drugs for the treatment of myasthenia gravis. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2021; 26(3):259-70.
- Alcantara M, Barnett C, Katzberg H, Bril V. An update on the use of immunoglobulins as treatment for myasthenia gravis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2022; 18(7):703-15.
- Alabbad S, AlGaeed M, Sikorski P, Kaminski HJ. Monoclonal antibody-based therapies for myasthenia gravis. *BioDrugs*. 2020; 34(5):557-66.
- Rodolico C, Nicocia G, Damato V, Antonini G, Liguori R, Evoli A. Benefit and danger from immunotherapy in myasthenia gravis. *Neurol Sci*. 2021; 42(4):1367-75.
- Bril V, Silvestri NJ, Barnett-Tapia C. A review of disease mechanisms and current and emerging treatment options for generalized myasthenia gravis. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2022; 24(3).
- Howard JF, Vissing J, Gilhus NE, Leite MI, Utsugisawa K, Duda PW, et al. Zilucoplan: an investigational complement c5 inhibitor for the treatment of acetylcholine receptor antibody-positive generalized myasthenia gravis. *Expert Opin Investiga Drugs*. 2021; 30(5):483-93.
- Cai X, Li Z, Xi J, Song H, Liu J, Zhu W, et al. Myasthenia gravis and specific immunotherapy: monoclonal antibodies. *Ann N Y Acad Sci*. 2019; 1452(1):18-33.

44. Vanoli F, Mantegazza R. Antibody therapies in autoimmune neuromuscular junction disorders: approach to myasthenic crisis and chronic management. *Neurotherapeutics*. 2022; 19(3):897–910.
45. Beecher G, Putko BN, Wagner AN, Siddiqi ZA. Therapies directed against b-cells and downstream effectors in generalized autoimmune myasthenia gravis: current status. *Drugs*. 2019; 79(4):353–64.
46. Bennani HN, Lagrange E, Noble J, Malvezzi P, Motte L, Chevallier E, et al. Treatment of refractory myasthenia gravis by double-filtration plasmapheresis and rituximab: a case series of nine patients and literature review. *J ClinAphere*. 2020; 36(3):348–63.
47. Papadimas E, Tan YK, Luo H, Choong AMTL, Tam JKC, Kofidis T, et al. Partial versus complete thymectomy in non-myasthenic patients with thymoma: a systematic review and meta-analysis of clinical outcomes. *Heart Lung Circ* 2022; 31(1):59–68.
48. Evoli A, Meacci E. An update on thymectomy in myasthenia gravis. *Expert Rev Neurother*. 2019; 19(9):823–33.

Envio: 10/11/2023
Aceite: 03/03/2024