

 <https://doi.org/10.58871/000.25042023.v1.04>

**ANOMALIAS DO TIMO ASSOCIADAS AO DISTÚRBO IMUNOLÓGICO
PREDISPONENTE DA MIASTENIA GRAVE**

**THYMUS ABNORMALITIES ASSOCIATED WITH THE PREDISPOSING
IMMUNE DISORDERS OF MYASTHENIA GRAVES**

MARIANA MESQUITA LEITE

Graduanda em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de Rio Verde

GUSTAVO DE FREITAS RODRIGUES

Graduando em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de Rio Verde

JOSÉ LEANDRO DIAS DE CARVALHO

Graduando em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de Rio Verde

FRANCISCO ANDERSON ABREU DO NASCIMENTO

Graduando em Enfermagem pela Faculdade Rodolfo Teófilo

RAUL BERNARDINO CAMPOS

Graduando em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de Rio Verde

OSCALINA GABRIELLA RIBEIRO DA PONTE

Graduanda em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de Rio Verde

REGIANE SANTANA DA CONCEIÇÃO FERREIRA

Graduanda em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade Anhanguera-Uniderp

ISADORA CARVALHO RODRIGUES

Graduanda em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de Rio Verde

GIOVANNI STARTARI SACCO

Graduando em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de Rio Verde

ANA PAULA FONTANA

Doutora em Enfermagem pela Universidade Federal de Goiás – UFG. Docente titular da
Universidade de Rio Verde – GO – Campus Rio Verde – GO.

RESUMO

A miastenia grave é uma doença neuromuscular associada ao distúrbio autoimune. Pode estar relacionada a alterações no timo, órgão alvo de distúrbios ocasionados por doenças infecciosas. O diagnóstico precoce é fundamental para evitar que a doença se agrave, além de fornecer abordagem terapêutica nos estágios iniciais da miastenia. **Objetivo:** compreender a relação das alterações tímicas e o desenvolvimento da miastenia grave a fim de diagnóstico precoce e melhora na qualidade de vida do indivíduo. **Metodologia:** A pesquisa foi baseada nas plataformas PubMed, SciELO, Google Scholar e Biblioteca Virtual em Saúde. Como critério de inclusão, foram utilizadas pesquisas datadas entre o ano de 2017 e 2022, relacionadas ao objetivo proposto. Foram excluídos artigos anteriores ao ano de 2017 ou que não estivessem relacionados com o objetivo. **Resultados e Discussão:** A miastenia grave é uma doença autoimune debilitante. Os músculos mais afetados pela miastenia grave se tratam do músculo ocular, bulbar, músculos dos membros superiores e respiratórios. A ação de anticorpos contra os receptores de acetilcolina leva ao impedimento da sinapse nervosa nas junções neuromusculares. As manifestações clínicas mais evidentes consistem em ptose palpebral, diplopia, fraqueza e fadiga flutuante dos músculos. Acredita-se que uma das razões para o distúrbio autoimune seja por conta de alterações do timo, especialmente após doenças infecciosas as quais levam a superexpressão de interferons associados à regulação dos linfócitos autorreativos. A miastenia grave não possui cura, mas seus sintomas podem ser tratados a fim de evitar a evolução da doença. O diagnóstico precoce é imprescindível para as abordagens terapêuticas adequadas. **Considerações Finais:** Compreender as alterações do timo e a sua associação com a fisiopatologia da miastenia grave pode contribuir para o diagnóstico e tratamento da doença ainda em seus estágios iniciais, melhorando o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes.

Palavras-chave: Miastenia grave; Distúrbio do timo; Doença autoimune.

ABSTRACT

Myasthenia gravis is a neuromuscular disease associates with an autoimmune disorder. It may be related to changes in the thymus, the target organ of disorders caused by infectious diseases. Early diagnosis is essential to prevent the disease from getting worse, in addition to providing a therapeutic approach in the early stages of myasthenia. **Objective:** to understand the relationship between thymic alterations and the development of myasthenia gravis in order to achieve an early diagnosis and improve the individual's quality of life. **Methodology:** the research as be on PubMed, SciELO, Google Scholar and Virtual Health Library platforms. As an inclusion criterion, surveys dated between 2017 and 2022 related to the proposed objective were used. Articles prior to the year 2017 or that were not related to the objective were excluded. **Results and Discussion:** myasthenia gravis is a debilitating autoimmune disease. The muscles most affected by myasthenia gravis are the ocular, bulbar, upper limb and respiratory muscles. The action of antibodies against acetylcholine receptors leads to the impediment of nerve synapses at neuromuscular junctions. The most obvious clinical manifestation consists of palpebral ptosis, double vision, weakness and fluctuating muscle fatigue. It is believed that one of the autoimmune disorders is due to changes in the thymus, especially after infectious diseases which lead to overexpression of interferons associated with the regulation of self-reactive lymphocytes. Myasthenia gravis has no cure, but its symptoms can be treated in order to prevent the progression of the disease. Early diagnosis is essential for appropriate therapeutic

approaches. **Final Considerations:** understanding thymic changes and their association with the pathophysiology of myasthenia gravis can contribute to the diagnosis and treatment of the disease in its early stages, improving the prognosis and quality of life for patients.

Keywords: Myasthenia gravis; Thymus disorder; Autoimmune disease.

1. INTRODUÇÃO

A miastenia grave (MG) é uma doença autoimune rara ocasionada por anticorpos que impedem a ligação da acetilcolina ao seu receptor. Também pode ter como causa a desregulação da quinase específica do músculo (MuSK) ou a proteínas de membrana muscular pós-sináptica ligada ao receptor colinérgico (CHAVES, 2021). A doença afeta os músculos esqueléticos por conta da disfunção da sinapse na junção neuromuscular, afetando especialmente os músculos oculares, bulbares, músculos dos membros superiores e, em casos mais graves, os músculos respiratórios. A fraqueza e fadiga, notoriamente após esforços físicos e diante do calor, são manifestações clínicas características da miastenia grave (GILHUS, 2019).

A classificação da MG foi realizada conforme a gravidade da doença, sendo dividida em 5 tipos. A miastenia grave tipo I refere-se a sua forma ocular isolada, enquanto que os demais correspondem desde a forma generalizada leve até a severa. A miastenia mais severa pertence ao tipo V é a que afeta o sistema respiratório de modo a necessitar de medidas intensivas para a contenção dos sintomas (BRASIL, 2021).

Esta enfermidade pode estar ligada a fatores como o estresse, a gravidez, a doenças autoimunes prévias e por disfunções do timo. A possível correlação da miastenia grave com as anomalias tímicas se deve as funções imunológicas associadas a este órgão. Por se tratar de uma doença autoimune, acredita-se que uma desregulação do timo pode causar desordens no sistema imune. Assim, a partir da compreensão da fisiopatologia da miastenia grave e as principais anomalias relacionadas ao timo, a suspeita diagnóstica da MG pode ocorrer de maneira precoce, de modo a impedir que a enfermidade se agrave. Atualmente, o diagnóstico da MG é feito por meio de exames clínicos complementados com testes neurofisiológicos e laboratoriais para avaliação de anticorpos (CHAVES, 2021).

O timo é um órgão linfoide pertencente ao sistema imunológico, responsável pela maturação dos linfócitos T. Anatomicamente, o timo é composto por uma cápsula interna contendo linfócitos T imaturos; pela medula central contendo células epiteliais responsáveis pela maturação dos linfócitos, esta área também possui papel na expressão de subunidades dos receptores de acetilcolina (AChR) juntamente às células mioides. A presença de linfócitos T CD4+ exerce a função de reconhecer antígenos, controlar os linfócitos T e B autorreativos em

regiões periféricas, quando há a presença de timoma e/ou miastenia grave de início precoce, as células CD4+ perdem a sua funcionalidade (CABRAL, 2018).

A principal alteração funcional do timo, especialmente diante de infecções, é a que se refere a infiltração anormal de células B, fator que acarreta na hiperplasia tímica. Na miastenia grave por anticorpo anti-AChR, a presença de interferon IFN-I é observada, responsável pela exacerbação funcional dessa citocina anti-viral. Uma das razões que levou pesquisadores a estudarem este mecanismo e correlacionarem ao desenvolvimento da miastenia grave foi a produção de IFN-I perante doenças infecciosas (PAYET, 2022).

A miastenia grave não possui cura, porém há tratamentos disponíveis para a atenuação dos sintomas e manutenção da qualidade de vida. As abordagens terapêuticas com inibidores de acetilcolinesterase, a timectomia e a imunoterapia se mostraram eficientes, sendo administradas conforme a classificação da miastenia. Em caso de miastenia grave severa do músculo respiratório, a ventilação mecânica e outras ações intensivas podem ser necessárias (COMACCHIO, 2019).

Compreender a correlação entre os mecanismos de desregulação do timo e o desenvolvimento da miastenia grave é fundamental para o enriquecimento dos métodos diagnósticos atuais, possibilitando que a doença seja detectada de forma precoce. Com isso, será possível uma abordagem terapêutica mais efetiva melhorando a qualidade de vida do paciente (URICOECHEA, 2022).

Esta pesquisa possui como objetivo compreender a relação das alterações tímicas e o desenvolvimento da miastenia grave a fim de diagnóstico precoce e melhora na qualidade de vida do indivíduo.

2. METODOLOGIA

Trata-se em uma Revisão Integrativa de Literatura de caráter descritivo com abordagem qualitativa dos dados. A pesquisa foi realizada em seis etapas: elaboração da questão de pesquisa; busca e amostragem – estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão; extração de dados; avaliação e análise crítica dos dados obtidos; análise e síntese dos estudos com interpretação dos resultados; apresentação da revisão. Para a questão norteadora da pesquisa, foi considerada a estratégia PICO, sendo: P = população em geral; I = diagnóstico precoce; Co = anomalias tímicas como fatores de risco para o desenvolvimento de miastenia grave e suspeita diagnóstica. A partir disso, foi levantado a seguinte questão: “Qual a correlação dos distúrbios do timo com o diagnóstico precoce de miastenia grave na população em geral?”.

A pesquisa foi baseada nas bases de dados PubMed, *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MedLine), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Google Scholar e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Na estratégia de busca foram consideradas combinações de descritores conforme as indicações de cada base de dados, sendo eles os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e *Medical Subject Headings* (MeSH).

A escolha dos descritores foi feita com base em palavras identificadas em textos sobre a temática de interesse, além das seguintes palavras-chave: “miastenia grave”, “timo” e “diagnóstico”. O operador booleano “AND” foi empregado nas combinações dos descritores usados para cada palavra-chave e os descritores relacionados a uma mesma palavra-chave foram combinados usando o operador “OR”.

Como critério de inclusão, foram utilizadas pesquisas datadas entre o ano de 2017 e 2022, relacionadas à temática e ao objetivo proposto por este estudo, no idioma português, inglês e espanhol. Assim, foram incluídos estudos que abordassem a relação entre as disfunções do timo e o desenvolvimento da miastenia grave, independente das variáveis sexo, idade e etnia. A limitação da data se deve ao aumento da prevalência de miastenia grave nos últimos anos devido a estratégias de diagnóstico desenvolvidas.

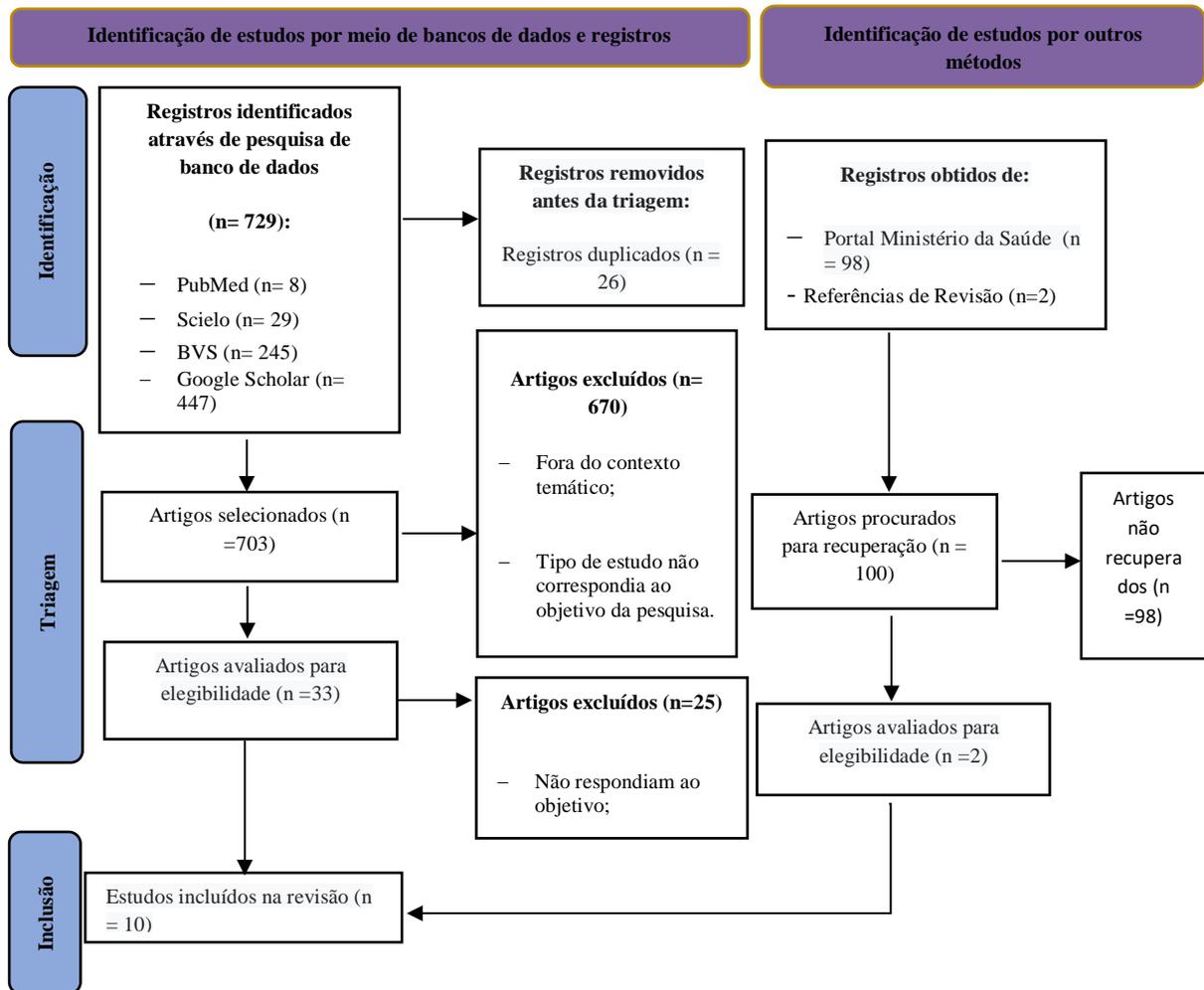
Foram excluídos artigos anteriores ao ano de 2017 ou que não estivessem relacionados com anomalias tímicas e a miastenia grave. Logo, artigos que divergiram do objetivo deste estudo, sem menções a qualquer doença ligada ao timo e sua possível correlação com a miastenia grave foram desconsiderados.

A primeira etapa para a seleção dos estudos constitui na leitura de títulos e resumos, levando em consideração os critérios de inclusão e exclusão. A leitura na íntegra dos artigos selecionados correspondeu à segunda etapa da triagem.

A busca realizada nas plataformas de pesquisa selecionadas recuperou um total de 729 artigos publicados até o final de 2022, sendo 8 na PubMed, 29 na SciELO, 447 no Google Scholar e 245 na BVS saúde. Foram excluídos 26 artigos duplicados, restando 703 para a leitura de títulos e resumos. Após a leitura, foram excluídos 670 artigos por não estarem em conformidade com os critérios de inclusão e exclusão pré-definidos e, portanto, restaram 33 artigos para a leitura completa.

Por fim, foram selecionados 10 artigos para a coleta de dados, 8 oriundos das plataformas de busca pré-determinadas e 2 obtidos por meio de sites ou referências de revisão. Os resultados desse processo de triagem estão relatados no diagrama de fluxo (Figura 1) a seguir.

FIGURA 1: Diagrama de fluxo para a seleção dos estudos – PRISMA (PAGE *et al.*, 2021). Rio Verde, 2023.



3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A miastenia grave (MG) é uma doença neuromuscular desencadeada pela ação de anticorpos contra a tirosina quinase específica (entre 7 a 10% dos casos) e os receptores de acetilcolina (AChR) na musculatura esquelética (cerca de 80%). Este fator é responsável pelo bloqueio da sinapse nervosa nas junções neuromusculares cursando para fadiga e fraqueza muscular flutuante, especialmente aos esforços físicos. O diagnóstico pode ser feito a partir de uma boa anamnese e exame físico, atentando-se aos fatores de risco e antecedentes clínicos, associada a testes de sorologia e exames neurofisiológicos (BRASIL, 2021).

A doença pode se manifestar na forma ocular, sendo a ptose palpebral e diplopia os sinais de alerta para suspeita diagnóstica, ou na forma generalizada, podendo evoluir para insuficiência respiratória (BRASIL, 2021). Enquanto que a miastenia grave ocular seja mais prevalente diante da presença de anticorpos anti-AChR, as manifestações bulbares são

predominantes perante a ação dos anticorpos contra as quinases específicas do músculo (SUAREZ, 2017).

Há variados tipos de anticorpos anti-AChR que levam à disfunção imunológica da miastenia grave, com destaque para os subtipos IgG1 e IgG3 responsáveis pela ativação do sistema complemento, remodelação antigênica e pelo bloqueio funcional direto do receptor. Já quando se trata das quinases específicas do músculo (MuSK), os anticorpos prevalentes são os pertencentes aos subtipos IgG4 responsável pela redução pós-sináptica dos receptores de acetilcolina por meio da alteração do curso entre a membrana pós-sináptica e a terminação nervosa do músculo (CABRAL, 2018).

Com o bloqueio da ação da acetilcolina, as fibras musculares perdem a sua capacidade de despolarização, por consequência, as membranas musculares não conseguem atingir o potencial de ação necessário para a condução do impulso nervoso. Por meio de exames como a eletromiografia intramuscular, é possível detectar e monitorar esses distúrbios (MAZIA, 2017).

Os sinais e sintomas da miastenia grave associados à classificação clínica da *Myasthenia Gravis Foundation of America* (MFGA), estão descritos na Tabela 1 a seguir.

TABELA 1: Quadro de sinais e sintomas da miastenia grave conforme classificação clínica da *Myasthenia Gravis Foundation of America* (MFGA)

CLASSE	GRAVIDADE	MANIFESTAÇÃO CLÍNICA
Tipo I	Miastenia Ocular Localizada	Debilidade do músculo ocular sem acometimento de outros músculos
Tipo II	Miastenia Generalizada Leve	Debilidade de outros músculos de forma leve; acometimento do músculo ocular em qualquer gravidade
Tipo III	Miastenia Generalizada Moderada	Debilidade moderada nos demais músculos
Tipo IV	Miastenia Generalizada Severa	Debilidade severa com possível necessidade de sonda nasogástrica, sem intubação
Tipo V	Agravamento da classe IV	Paciente evolui para necessidade de intubação com ou sem ventilação mecânica
AS CLASSIFICAÇÕES DE II A IV POSSUEM AINDA OS SUBTIPOS A E B		
IIA, IIIA e IVA		Predomínio em músculos de membros superiores
IIIB, IIIB e IVB		Predomínio em músculos orofaríngeos e/ou respiratórios

FONTE: PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT) MASTENIA GRAVIS, (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021). Rio Verde, 2023.

As alterações funcionais da musculatura ocular estão fortemente associadas a disfunção da transmissão sináptica nas junções neuromusculares. Em regiões mais sensíveis, como os de controle da motilidade ocular, o orbicular da pálpebra e o elevador da pálpebra superior. Outras manifestações clínicas observadas na miastenia grave ocular são estrabismo, nistagmatismo vertical, oscilações palpebrais, paralisia do olhar, dificuldade em manter a visão para cima, leve oftalmoplegia internuclear e elevação leve da pálpebra diante de movimentos sacádicos (APINYAWASISUK, 2017)

Quando se refere a miastenia generalizada, a doença cursa com fraqueza da musculatura facial levando a dificuldade para mastigação, deglutição e hipofonia. Além disso, pode haver debilidade funcional dos músculos flexores, caracterizando a fraqueza da região cervical e cefaleia. Já quando se trata da musculatura bulbar, é comum a dificuldade respiratória, como pode ocorrer nos tipos IV e V, em que o paciente muitas vezes necessita de suporte respiratório, em especial a ventilação mecânica (SUAREZ, 2017).

Entre os principais fatores de risco para o desenvolvimento da miastenia grave estão: estresse, gravidez, doenças autoimunes prévias e alterações do timo. Com prevalência em países norte-americanos e europeus, a MG pode ocorrer em qualquer etnia, idade ou sexo. Segundo achados epidemiológicos, a doença possui predomínio em mulheres de faixa etária entre os 20 a 40 anos e em homens de idade superior a 50 anos (BRASIL, 2021). Segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da MG, 2021, cerca de 70% dos pacientes portadores de miastenia grave apresentam hiperplasia de timo e em torno de 10% possuem timoma. A Tabela 2 a seguir indica a relação entre o antígeno alvo dos anticorpos da miastenia grave, a idade e a anomalia tímica presente.

Tabela 2: Relação entre o antígeno alvo dos anticorpos da miastenia grave, a idade e a anomalia tímica presente.

ANTÍGENO ALVO	TIPO DA MG	IDADE DE PREVALÊNCIA	ANOMALIA TÍMICA
AChR	Ocular e generalizada	Juvenil, adulto e idoso	Hiperplasia, atrofia e timoma
MuSK	Oculobulbar e dos músculos respiratórios	Adulto	Atrofia

Fonte: Adaptado - MAZIA, C. Miastenia Gravis y problemas relacionados: tratamiento sintomático de la miastenia gravis, p. 265 - 285, 2017.

O timo é um órgão linfoide com forte relação com o sistema imunológico, entre as funções primordiais desta estrutura, têm-se a maturação dos linfócitos T; a expressão das subunidades dos receptores de acetilcolina (α -AChR) através de células epiteliais do timo e

células mioides; o controle dos linfócitos T e B autorreativos e o reconhecimento de antígenos por meio da ação de células T CD4+. A infiltração anormal de linfócitos B pode levar a hiperatividade de células germinativas levando à hiperplasia do timo (ROCA, 2017).

Em pacientes portadores de miastenia, as anomalias morfofuncionais do timo podem estar associadas à superexpressão do interferon (IFN), citocina responsável pelo combate de agentes infecciosos. Mesmo após o desaparecimento da infecção, os interferons permanecem no timo favorecendo a sensibilização seletiva contra os receptores de acetilcolina, além de induzir a hiperatividade dos linfócitos B autorreativos e aumentar a expressão de quimiocinas relacionadas ao desenvolvimento de hiperplasias. A presença de IFN remanescentes após processo infeccioso acarreta na liberação de ácidos nucleicos pelos timócitos necróticos dentro da célula, são essas moléculas interligadas à expressividade de IFN e α -AChR pelas células epiteliais do timo. Os ácidos nucleicos endógenos são, então, os responsáveis pela ativação da imunidade inata disfuncional correlacionada ao desenvolvimento da miastenia grave (MAZIA, 2017).

O diagnóstico para a miastenia grave deve se basear em uma boa anamnese associada com exames para a avaliação da transmissão neuromuscular e testes sorológicos. Ao exame clínico, deve-se observar as principais manifestações clínicas da doença: ptose palpebral, diplopia, fraqueza e fadiga muscular flutuante. Além disso, é importante que o examinador se atente aos antecedentes clínicos do paciente para avaliação dos fatores de risco e histórico de anomalias associadas ao timo (CHAVES, 2021). A eletromiografia intramuscular e de fibra única são importantes para diagnóstico diferencial de neuropatias periféricas, miopatias inflamatórias e oculares. Muitas vezes o cloreto de endrofonio é utilizado no exame, o fármaco possui ação anticolinesterásica, ou seja, atua inibindo a degradação da acetilcolina na junção neuromuscular (MAZIA, 2017).

A detecção de anticorpos por meio de testes sorológicos é fundamental para o diagnóstico da miastenia grave. Atualmente, há dois métodos para a detecção de anticorpos contra AChR: radioimunoensaio (RIA) e ensaio celular. O exame RIA, possui alta sensibilidade e especificidade, especialmente em pacientes idosos portadores de miastenia grave generalizada. No entanto, o RIA possui baixa sensibilidade diante da miastenia grave ocular isolada, acredita-se que isso ocorra por conta que o exame seja feito em solução, de modo que impede o agrupamento dos AChRs como ocorre na junção neuromuscular. A fim de superar as desvantagens do RIA, um teste celular para detecção de anticorpos contra receptores agrupados foi desenvolvido. O ensaio celular com a técnica de imunofluorescência mostrou-se eficiente em cerca de 50% dos pacientes negativados com o RIA (MAZIA, 2017).

Outros testes podem ser realizados como complementação do exame físico, podendo ser realizado por profissionais da saúde de todas as áreas. Entre eles, há a observação da queda palpebral ao pedir que o paciente olhe para o teto da sala por alguns segundos, conhecido como Sinal da Cortina, em que se observa ptose bilateral com hipercontração de um dos lados. Para a realização deste teste, é preciso que o profissional eleve a pálpebra do lado hipercontraído e ver como a pálpebra se comportará quando o paciente voltar a posição inicial. Além disso, pode ser observado a fadiga muscular ao pedir que o paciente simule mastigação ou que conte em voz alta, já que a hipofonia pode ser forte indício de miastenia grave quando associado a outros sinais de fraqueza muscular (SUAREZ, 2017). O Sinal de Cogan pode ser realizado ao pedir que o paciente olhe para baixo por cerca de 15 segundos e sem seguida que olhe para cima até retornar à posição inicial. Se for notada uma contração com espasmos da pálpebra superior. (APINYAWASISUK, 2017).

A miastenia grave não possui cura, porém suas manifestações clínicas podem ser controladas por meio de intervenções terapêuticas farmacológicas e não farmacológicas. Os inibidores reversíveis da enzima acetilcolinesterase utilizados no tratamento da miastenia são derivados do ácido carbâmico e incluem o cloreto de endrofônio, brometo de neostigmina e brometo de piridostigmina. Esses fármacos atuam inibindo a degradação da acetilcolina de modo a prolongar sua ligação com os AChRS (GILHUS, 2019).

Como abordagem cirúrgica para o tratamento de pacientes sintomáticos, a timectomia demonstrou eficácia ao longo dos anos quando o uso farmacológico para o controle da doença não foi o suficiente (EVOLI, 2019). Embora não impeça a evolução da miastenia para a sua forma generalizada, a intervenção cirúrgica evidenciou melhoria no prognóstico dos pacientes portadores de MG com cerca de 60% de remissão em pacientes jovens (MAZIA, 2017).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A miastenia grave é uma doença neuromuscular rara, por vezes debilitante, que pode ter forte relação com anomalias morfofuncionais do órgão timo. Compreender a fisiopatologia da enfermidade e sua correlação com os distúrbios imunológicos presentes no timo pode ser uma ferramenta essencial para a contribuição do diagnóstico precoce e, assim, melhorar a qualidade de vida dos pacientes portadores de miastenia por meio de uma abordagem terapêutica adequada.

REFERÊNCIAS

APINYAWASISUK, S. et al. Validity of Forced Eyelid Closure Test: A Novel Clinical Screening Test for Ocular Myasthenia Gravis. **J. NeuroOphthalmology**, v. 37, n. 3, p.253-257, 2017.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Miastenia Grave (PCDT), 2021.

CABRAL, C. S. S. et al. Atualização em imunopatologia da miastenia gravis. **Revista de Trabalhos Acadêmicos-Universo Recife**, v. 5, n. 1, 2018.

CHAVES, K.D.H. et al. Miastenia gravis: fisiopatologia y manejo perioperatorio. **Revista Médica Sinergia**, v. 6, n. 4, 2021.

COMACCHIO, G.M., et al. Surgical Decision Making: Thymoma and Myasthenia Gravis. **Thorac. Surg. Clin.**, v 29, n.2, p 203-213, 2019.

EVOLI, A.; MEACCI, E. An update on thymectomy in myasthenia gravis. **Expert. Rev. Neurother.**, v. 19, n.9, p. 823-833, 2019.

GILHUS, N.E. et al. Myasthenia gravis. **Nat. Rev. Dis. Primers.**, v. 2, n. 5, p. 30, 2019.

MAZIA, C. **Miastenia gravis y problemas relacionados**. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Inter-Médica, p. 237-324, 2017.

PAYET, C.A. et al. Myasthenia Gravis: An Acquired Interferonopathy? **Cells.**, v. 11, n. 7, p. 1218.

ROCA, A. J. et al. **Fisiologia Endócrina**. Bogotá: Manual Moderno, 4ª edição, p. 298-314, 2017.

SUAREZ, S.C. et al. Atualização em Miastenia gravis: uma atualização. **Rev. Neuropsychiatr.**, v. 80, n. 4, p. 247-260, 2017.

URICOECHEA, H. V.; PERDOMO, A. B. O Timo, o Sistema Imune e Seu Impacto Hormonal. **Fisiologia Endócrina** , p. 297, 2022.