

Miastenia Gravis e Crise Miastênica Induzida por COVID-19: Relato de Caso.

**Trabalho de Conclusão de Residência Médica
Programa de Residência em Terapia Intensiva
Hospital de Clínicas de Porto Alegre**

**Valentina Fernandes e Machado
Orientador: Gilberto Friedman**

Porto Alegre, Fevereiro de 2023

CIP - Catalogação na Publicação

Machado, Valentina Fernandes
Miastenia gravis e Crise Miastênica Induzida por
COVID-19: Relato de Caso. / Valentina Fernandes
Machado. -- 2023.
20 f.
Orientador: Gilberto Friedman.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de
Clínicas de Porto Alegre, Medicina Intensiva, Porto
Alegre, BR-RS, 2023.

1. Miastenia Gravis. 2. COVID 19. 3. Crise
Miastênica. 4. Falha de Extubação. I. Friedman,
Gilberto, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Agradecimentos

Agradeço ao Arthur pelo companheirismo e por ser meu porto seguro sempre. Aos meus pais, pelo incentivo. Aos meus colegas de residência pelo acolhimento; principalmente a Marina, minha companheira de almoço, meu ombro amigo, parceira de risadas e confidente; e a Clarissa, também minha confidente, ombro amigo, "gêmea" de pensamento e conselheira/mentora. Obrigada a todos vocês.

Sumário

1. INTRODUÇÃO.....	
2. REVISÃO DA LITERATURA	
3. JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS.....	
2.1 MIASTENIA GRAVIS	
2.2 MIASTENIA GRAVIS E COVID-19.....	
2.3 A IMPORTÂNCIA DA ANAMNESE - DE VOLTA AO BÁSICO	
4. RELATO DE CASO	
5. CONCLUSÃO	
6. ANEXO - TERMO DE CONSENTIMENTO	
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	

Introdução

A miastenia gravis é uma doença auto-imune que afeta a membrana pós sináptica na junção neuromuscular, gerando fraqueza muscular flutuante, podendo acometer musculatura respiratória acarretando, inclusive, insuficiência respiratória.

A crise miastênica pode ser deflagrada por vários fatores como infecções, medicamentos e cirurgias. A maioria das crises acontecem em pacientes que já possuem o diagnóstico prévio de miastenia gravis, porém pode ocorrer como a primeira manifestação da doença.

Assim, nota-se a importância da realização da anamnese, com história da doença atual, antecedentes e sinais e sintomas prévios que possam estar relacionados à doença atual.

Revisão de Literatura

A Miastenia Gravis (MG) é um distúrbio autoimune que envolve a membrana pós-sináptica na junção neuromuscular do músculo esquelético. Nessa patologia, causado anticorpos direcionados contra os receptores de acetilcolina (ACh) ou moléculas funcionalmente relacionadas na membrana pós-sináptica na junção neuromuscular são acometidas. É caracterizada clinicamente por fraqueza muscular ocular e esquelética e fadigabilidade exagerada em esforço sustentado [1].

O estímulo à produção de autoanticorpos não é totalmente elucidado, mas estes podem ser detectados em cerca de 90% dos pacientes com miastenia generalizada. Os anticorpos podem interferir na transmissão neuromuscular bloqueando competitivamente os locais dos receptores, iniciando a destruição imunomediada dos receptores ou ligando-se a porções da molécula do receptor que não fazem parte do local do AChR, mas, no entanto, são importantes para permitir a ligação da ACh [2].

Em unidade de terapia intensiva, os cuidados mais comumente necessários são quando a patologia envolve a estrutura bulbares e/ou músculos respiratórios. A exacerbação pode se dar de forma espontânea, uma complicação da terapia medicamentosa, doença intercorrente ou cirurgia, ou após timectomia cirúrgica – um componente do tratamento para alguns pacientes [3].

O diagnóstico de MG é baseado na combinação de sintomas, sinais e teste positivo para autoanticorpos específicos, embora formas soronegativas sejam reconhecidas, mas mais raras. A incidência de MG é de aproximadamente 8-10 por milhão. Não há predileção racial ou geográfica. Embora a MG possa ocorrer em qualquer idade, é muito rara nos primeiros 2 anos de vida, e o pico de incidência ocorre em mulheres adultas jovens. No geral, as mulheres são afetadas cerca de duas vezes mais que os homens [1,3,4].

Em 70% dos casos, há evidência histológica de anormalidade tímica. A hiperplasia tímica está presente na maioria dos pacientes, particularmente de início precoce (<50 anos). Aproximadamente 10% têm um timoma e isso é mais comum na faixa etária mais avançada. Embora amplamente estudada, o papel preciso do timo é incerto, mas os receptores de ACh (AChR) estão presentes nas células mióides do timo normal, e há evidências de que a produção de anticorpos anti-AChR é mediada por linfócitos B e T de origem tímica [4].

Outros distúrbios autoimunes específicos de órgãos, mais comumente doenças da tireoide, além de artrite reumatóide e lúpus eritematoso, estão significativamente associados à MG. Nesse sentido, autoanticorpos para outros órgãos podem ser observados em pacientes com MG sem evidência de doença. Outras associações incluem miocardite e linfoma, embora a incidência da prevalência variem muito na literatura [4].

Ptose e diplopia são os sintomas iniciais mais comuns e em 20% dos casos o distúrbio permanece confinado aos músculos oculares (MG ocular); os sinais oculares são geralmente assimétricos. Fraqueza muscular bulbar é comum e pode resultar em regurgitação nasal,

disartria e disfagia. Fraqueza de membros e tronco pode ocorrer com distribuição variável e geralmente é simétrica [3,4].

Alguns pacientes se queixam de fadiga em vez de fraqueza e podem ser diagnosticados erroneamente como tendo problemas psiquiátricos. No entanto, a fraqueza pode ser provocada pelo esforço sustentado de um grupo muscular envolvido (por exemplo, o olhar fixo para cima é muitas vezes pior no final do dia e melhora com o repouso) [3].

A doença de início precoce tende a estar associada à hiperplasia tímica, enquanto a doença de início tardio costuma estar associada à atrofia tímica e neoplasias [4].

Investigações

O comprometimento da transmissão neuromuscular pode ser confirmado por um teste positivo de edrofônio ('Tensilon'). No entanto, esse teste tradicional perdeu popularidade, pois tem alta sensibilidade, mas baixa especificidade. Atropina 0,6mg é administrada IV para prevenir efeitos colaterais muscarínicos, e isso é seguido por 1mg de edrofônio. Se não houver melhora óbvia em 1 a 2 minutos, mais 5 mg podem ser administrados. Alguns autores recomendam o uso de uma injeção de solução salina placebo e a presença de um segundo médico como observador "cego". Instalações de ressuscitação devem estar disponíveis, pois pode ocorrer fraqueza profunda, especialmente em pacientes que já estão recebendo drogas anticolinesterásicas.

A presença de autoanticorpos anti-AChR nicotínico é bastante específica, mas falsos positivos podem ocorrer em pacientes com doença reumatóide tratada com penicilamina, outras doenças autoimunes e em alguns parentes de primeiro grau de pacientes miastênicos. Outros anticorpos associados à miastenia incluem quinase específica do músculo e anticorpos proteicos relacionados com receptores de lipoproteínas; o primeiro parece estar associado a doenças mais graves e resistentes ao tratamento. Cerca de 15% dos pacientes são soronegativos.

A eletromiografia mostra alterações características em 90% dos pacientes com MG generalizada e também em muitos pacientes apenas com sintomas oculares.

Uma síndrome de fraqueza miastênica ocorre em associação com malignidade e outras doenças autoimunes (síndrome de Eaton-Lambert). Embora a fadigabilidade esteja presente, os músculos pélvicos e da coxa são predominantemente afetados, enquanto o envolvimento ocular e bulbar é raro. Os reflexos tendinosos estão reduzidos ou ausentes e há alterações eletromiográficas específicas [1].

Tratamento

O tratamento sintomático é fornecido por drogas anticolinesterásicas, que potencializam a ação da ACh nos sítios receptores. Piridostigmina é o mais comumente usado

e geralmente é iniciado com uma dose de 60 mg por via oral três a quatro vezes ao dia. Ajuste considerável da dosagem pode ser necessário com base no alívio dos sintomas e efeitos colaterais (diarréia, dor abdominal, cólicas, urgência urinária e aumento de flatulência, salivação e sudorese) [1-4].

O consenso de especialistas e dados limitados de estudos controlados sugerem que a maioria dos pacientes requer imunossupressão com uma combinação de corticosteróides e/ou azatioprina. Altas doses de corticosteróides (por exemplo, prednisolona 50–100 mg/dia) são usadas inicialmente e podem ser introduzidas gradualmente, antes de ser cuidadosamente reduzida à dose mínima (10–40mg/dia) para controle dos sintomas. A exacerbação transitória após o início dos esteróides é muito comum, e os pacientes gravemente afetados são frequentemente hospitalizados para o início da terapia com doses gradualmente crescentes. Pacientes mais velhos têm maior probabilidade de responder, mas uma média de 4 meses de tratamento é necessária para alcançar a estabilidade clínica e a maioria necessitará de tratamento continuado indefinidamente. Em muitos casos, é possível o uso de dose reduzida de esteróide, minimizando os efeitos colaterais da terapia com esteróides e alcançando um melhor resultado funcional geral. A azatioprina e o micofenolato são antagonistas da síntese de purinas e têm efeitos sobre os linfócitos T e B. A atividade da tiopurina metiltransferase deve idealmente ser testada antes do tratamento com azatioprina porque a baixa atividade aumenta o risco de efeitos colaterais tóxicos. No geral, 80% dos pacientes melhoram com uma combinação de esteróides e azatioprina ou micofenolato, mas isso pode ser observado apenas depois de alguns meses. Alguns pacientes podem atingir a remissão completa [1-4].

Pacientes com MG conhecida podem sofrer episódios de deterioração aguda com risco de vida, afetando a função bulbar e dos músculos respiratórios. Estes podem ocorrer espontaneamente ou podem seguir infecção intercorrente, gravidez, cirurgia, administração de vários medicamentos ou tentativas de reduzir o nível de imunossupressão. Esses episódios, conhecidos como crises miastênicas, geralmente se resolvem em várias semanas, mas ocasionalmente duram meses. A incidência de crise miastênica aumenta acentuadamente com a idade [1-4].

Terapia de Suporte

Pacientes com crise miastênica devem ser admitidos diretamente na UTI, pois há risco significativo de aspiração pulmonar por envolvimento bulbar, pneumonia bacteriana por estase, insuficiência respiratória aguda ou parada cardiorrespiratória. Após estabilização inicial e ressuscitação, todo esforço deve ser feito para identificar e corrigir causas reversíveis, especialmente infecções respiratórias e distúrbios eletrolíticos. Estimativas frequentes da capacidade vital e da força inspiratória máxima devem ser feitas e registradas. A intubação traqueal e a ventilação mecânica devem ser consideradas em pacientes com envolvimento bulbar significativo ou evidência clínica de piora da insuficiência respiratória.

Assim como em outros distúrbios neuromusculares, a deterioração dos gases sanguíneos pode ocorrer tardiamente e é um sinal não confiável de insuficiência respiratória progressiva.³¹ Fisioterapia respiratória agressiva, drenagem urinária e alimentação nasogástrica podem ser necessários. Hipocalemia, hipocalcemia e hipermagnesemia devem ser evitadas, pois todas podem exacerbar a fraqueza muscular. Se o estado clínico do paciente não puder ser melhorado rapidamente pelo ajuste da dosagem de anticolinesterásico, terapia imunossupressora e tratamento agressivo de doença intercorrente, corticosteróides em altas doses e troca de plasma ou imunoglobulina devem ser iniciados simultaneamente e podem produzir algum benefício em até 24 horas [3].

Miastenia gravis e COVID-19

A miastenia gravis pode apresentar períodos de exacerbação ou crise miastênica, definidas como uma piora clínica rápida que pode levar a crise a curto prazo (dias a semanas) e como piora da fraqueza muscular e sintomas miastênicos requerendo intubação ou ventilação não-invasiva para evitar a intubação, exceto naqueles casos em que essas medidas são empregadas durante a rotina pós-operatória [5]. A crise miastênica é uma emergência neurológica grave e reversível que afeta 20-30% dos pacientes e que pode ser a manifestação inicial da miastenia gravis [6].

A crise miastênica pode ser causada por infecções virais, bacterianas, uso de medicamentos e cirurgia. A maioria dos pacientes que apresentam crise miastênica já possuem o diagnóstico de miastenia gravis, porém até 20% dos pacientes apresentarão a crise como a primeira manifestação da doença.

O impacto da COVID-19 em causar doença severa em paciente com distúrbios neuromusculares crônicos, como a miastenia gravis, é desconhecido. Os guidelines existentes para manejo da COVID-19 nestes pacientes são baseados no consenso de especialistas [7]. A exacerbação da miastenia gravis pelo COVID-19 parece ser incomum e a definição de exacerbação pelo COVID-19 pode ser desafiadora considerando que pode haver dúvidas se a insuficiência respiratória é devida a fadiga muscular ou hipoxemia pelo comprometimento pulmonar grave e extenso [8]. Uma ferramenta utilizada para definição de exacerbação é o escore da Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) em que a exacerbação é definida como piora do escore basal ou necessidade de ventilação mecânica.

Adicionalmente, pacientes com COVID-19 podem desenvolver Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (ARDS), requerendo ventilação mecânica, altas doses de sedoanalgesia parenteral e o uso de bloqueadores neuromusculares para manejo da insuficiência respiratória, o que por si só pode piorar o curso da doença aumentando o risco de exacerbação/crise miastênica. Nestes casos, muitas vezes não se pode avaliar corretamente a força muscular pois um exame neurológico adequado não pode ser realizado [9].

Um estudo conduzido no distrito de Pavia, na Lombardia italiana [10], demonstrou que a infecção por COVID-19 era mais frequente nos paciente com escore MGFA mais alto, com necessidade de tratamento de resgate para exacerbações agudas no ano anterior ou que possuísem outras comorbidades auto-ímmunes ou neoplásicas. A prevalência de COVID-19 entre pacientes com miastenia e a população em geral não teve diferença, neste estudo.

Drogas experimentalmente utilizadas na infecção por COVID-19, como azitromicina e hidroxicloroquina, tem potencial de exacerbar os sintomas da miastenia gravis [8, 9]. Em uma série de casos somente de paciente com exacerbações da miastenia gravis, relatada por um grupo do Ceará [8], todos os pacientes que utilizaram azitromicina necessitaram de ventilação mecânica. Um paciente fez uso de hidroxicloroquina, sem benefício. A mortalidade hospitalar foi de 38%.

A mortalidade em paciente com crise miastênica de várias etiologias, em séries maiores de casos, foi de 12%; geralmente por disfunção multiorgânica devido a sepse. Esta mesma série demonstra que comorbidades associadas e complicações também são determinantes da mortalidade entre os pacientes com miastenia gravis. [11]

A manutenção do tratamento prévio com imunossuppressores, ou tratamento adicional com corticosteróides em doses altas, imunossuppressores, imunoglobulina ou plasmaférese deve ser avaliado individualmente, considerando os riscos e benefícios caso a caso.

A importância da anamnese - de volta o básico

Foi por meio de Hipócrates, há mais de dois mil anos, que a anamnese foi estabelecida como parte do método clínico, sistematizando anamnese e exame clínico.

A comunicação com o paciente e a coleta da história da doença atual e também da história mórbida progressiva são a base para a formulação de hipóteses diagnósticas e para nortear a assistência e os tratamentos oferecidos ao paciente[12]. Platt já afirmava que o paciente oferece todas as informações necessárias para que possamos conduzir o processo diagnóstico[13].

A paciente do caso relatado vinha em extensa investigação, consultou com vários profissionais e realizou uma vasta gama de exames complementares. Foi durante a internação, quando ainda na Unidade de Terapia Intensiva, que ao relatar suas queixas anteriores, os fatores agravantes e atenuantes, que a hipótese de doença neuromuscular surgiu - no caso miastenia gravis.

A boa comunicação não parte somente de saber comunicar como também de saber ouvir, o que, na prática médica, denomina-se escuta ativa e é a base para estabelecermos uma boa relação médico-paciente; uma forma do paciente sentir-se acolhido e tendo suas queixas validadas. Ouvir atentamente valoriza o paciente enquanto ser humano individual, suas crenças, valores e necessidades [12]; e não somente como um conjunto de sinais e sintomas a serem tratados.

A formulação de uma hipótese diagnóstica depende da história obtida do paciente, exame físico e exames complementares, quando e se necessários. [14] Realizar uma boa anamnese garante segurança no atendimento do paciente, melhorando a acurácia diagnóstica auxiliando a tomada de decisão, evitando testes desnecessários e fortalecendo relações de cuidado entre médico e paciente.

Foi por meio de Hipócrates, há mais de dois mil anos, que a anamnese foi estabelecida como parte do método clínico, sistematizando anamnese e exame clínico em um modelo muito semelhante ao que se utiliza atualmente [12]. Deve-se reiterar aqui que a coleta da história clínica do paciente ainda é o instrumento mais importante para determinar o diagnóstico do paciente e, por isso, não deve ser substituída por exames complementares, laboratoriais ou de imagem. O paciente relata ao médico o seu diagnóstico, cabe a nós, médicos, ouvi-lo.

Justificativa/Objetivo

Descrever um relato de caso desafiador, que envolveu as patologias COVID-19 e o diagnóstico de miastenia gravis em paciente já com queixa de fraqueza muscular amplamente investigada previamente, sem diagnóstico, com falhas de extubação recorrentes; lembrar a importância de doenças neurológicas como etiologia de falha de extubação mesmo em pacientes que internam por doença com acometimento pulmonar e reforçar a importância da anamnese e do exame físico nas Unidades de Terapia Intensiva.

Relato de caso

Paciente feminina, jovem, sem história de prévia de doenças iniciou com sintomas respiratórios leves. Nove dias após o início dos sintomas, evoluiu com insuficiência respiratória aguda necessitando de intubação orotraqueal e ventilação mecânica (VM) em uma unidade de pronto atendimento da rede municipal de saúde, sendo posteriormente transferida ao nosso hospital terciário sob sedoanalgesia. Neste momento foi realizado um swab nasal RT-PCR para SARS-CoV-2 que se mostrou positivo. Apesar da necessidade de VM e da instabilidade hemodinâmica, os parâmetros ventilatórios eram baixos e a hipoxemia, leve.

Suspeitou-se de tromboembolismo pulmonar (TEP) e uma angiotomografia do tórax foi realizada, evidenciando ausência de TEP, a presença de extensas consolidações com broncograma aéreo no lobo pulmonar inferior esquerdo e opacidades subpleurais em "vidro fosco", sugestivas de pneumonia viral por COVID-19. Tratamento com 10mg de dexametasona diária e antibióticos de amplo espectro foi iniciado.

Dois dias após a admissão, a paciente evoluiu com melhora hemodinâmica e necessidade de mínimo suporte ventilatório invasivo. A sedoanalgesia foi pausada, um teste de respiração espontânea com tubo T foi realizado com sucesso e a paciente foi extubada. Poucos minutos após a extubação a paciente apresentou deterioração clínica e fadiga respiratória progressiva necessitando de reintubação. Após a reintubação a paciente apresentou parada cardiorrespiratória prolongada secundária a pneumotórax hipertensivo que foi prontamente drenado.

Uma segunda tentativa de extubação foi realizada 48 horas após a primeira. Um novo teste de respiração espontânea, desta vez mais prolongado, foi realizado com sucesso. Novamente a paciente evoluiu com fadiga respiratória em poucos minutos e necessitou ser reintubada. Uma fibrobroncoscopia foi realizada e não demonstrou evidência de malácia ou edema glótico. Então foi levantada a hipótese diagnóstica de falha de extubação por fraqueza muscular adquirida na UTI associada a sepse e o uso de corticóide em dose alta.

Uma terceira tentativa de extubação foi realizada, com sucesso. Após, notou-se disfagia severa. Quando questionada, a paciente relatou história de perda ponderal, não intencional, de aproximadamente 25kg nos dois anos anteriores, associada a distúrbio de deglutição, fraqueza manual e dificuldade de abrir os olhos. Os sintomas pioraram ao longo do dia, com períodos de surto e remissão espontânea. Pela anamnese aventou-se a hipótese diagnóstica de crise miastênica. Foi solicitada a pesquisa de anticorpo anti-receptor de

acetilcolina , com resultado positivo, e foi realizada eletroneuromiografia de face e dos quatro membros que evidenciou decremento >10% 1º e 4º potenciais de ação composto (CMAP) e polineuropatia sensitivo-motora simétrica, de predomínio axonal, distribuição simétrica e padrão crônico. A paciente iniciou o tratamento com anticolinesterásicos com melhora dos sintomas, sem novas crises e segue em acompanhamento com a Neurologia.

Conclusão

Este caso foi desafiador por causa da sobreposição das doenças - miastenia gravis e COVID-19 - já que a paciente foi transferida de outra unidade de saúde e com a informação de que não possuía comorbidades prévias. Determinar a causa da falha de extubação foi difícil pela dificuldade em determinar a causa da fraqueza muscular da paciente. Somente quando feita nova anamnese, desta vez diretamente com a paciente, foi possível realizar a hipótese diagnóstica de miastenia gravis, confirmada posteriormente pelos testes laboratoriais. Este caso permitiu concluir a importância de considerarmos as doenças neuromusculares como possível etiologia de falha de extubação e, também, reiterar a importância de conversarmos com nossos pacientes, retomando a história clínica, realizando a anamnese e exame clínico, mesmo quando internados em Unidades de Terapia Intensiva e/ou transferidos de outras unidades de saúde.

Termo de Consentimento



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Autorizo o acesso, para fins de publicação científica, aos dados clínicos e aos exames de imagem referentes à paciente Andreia da Costa Siste, prontuário 10409365, que esteve internada no Hospital de Clínicas de Porto Alegre no mês de janeiro de 2022. Os dados pessoais da paciente serão preservados.

Andreia da Costa Siste ^{EG} 3064147907
Familiar Responsável - Nome e CPF/RG CPF 78470161091

Porto Alegre, fevereiro de 2023.

Brasil

Referências bibliográficas

1. Dresser, L. et al. (2021) “Myasthenia gravis: Epidemiology, pathophysiology and clinical manifestations,” *Journal of Clinical Medicine*, 10(11), p. 2235. Available at: <https://doi.org/10.3390/jcm10112235>.
2. Lazaridis, K. and Tzartos, S.J. (2020) “Autoantibody specificities in myasthenia gravis; implications for improved diagnostics and Therapeutics,” *Frontiers in Immunology*, 11. Available at: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00212>.
3. Spillane, J. et al. (2013) “Myasthenia gravis - treatment of acute severe exacerbations in the intensive care unit results in a favourable long-term prognosis,” *European Journal of Neurology*, 21(1), pp. 171–173. Available at: <https://doi.org/10.1111/ene.12115>.
4. Aydin, Y. et al. (2017) “Thymectomy in myasthenia gravis,” *The Eurasian Journal of Medicine*, 49(1), pp. 48–52. Available at: <https://doi.org/10.5152/eurasianjmed.2017.17009>.
5. Neurocritical Care p. 1344-1364, October 2021, Vol.27, No.5, doi: 10.1212/CON.0000000000001004
6. Godoy, Daniel Agustin et al. The myasthenic patient in crisis: an update of the management in Neurointensive Care Unit. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* [online]. 2013, v. 71, n. 9A [Accessed 20 February 2023], pp. 627-639. Available from: <<https://doi.org/10.1590/0004-282X20130108>>. ISSN 1678-4227. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20130108>.
7. Jacob S, Muppidi S, Guidon A, et al. Guidance for the management of myasthenia gravis (MG) and Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) during the COVID-19 pandemic. *J Neurol Sci*. 2020. 10.1016/j.jns.2020.116803.
8. Rodrigues CL, de Freitas HC, Lima PRO, de Oliveira Junior PH, Fernandes JMA, D'Almeida JAC, Nóbrega PR. Myasthenia gravis exacerbation and myasthenic crisis associated with COVID-19: case series and literature review. *Neurol Sci*. 2022 Apr;43(4):2271-2276. doi: 10.1007/s10072-021-05823-w. Epub 2022 Jan 18. PMID: 35039987; PMCID: PMC8763445.
9. Anand P, Slama MCC, Kaku M, Ong C, Cervantes-Arslanian AM, Zhou L, David WS, Guidon AC. COVID-19 in patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2020 Aug;62(2):254-258. doi: 10.1002/mus.26918. Epub 2020 May 22. PMID: 32392389; PMCID: PMC7272991.
10. Businaro P, Vaghi G, Marchioni E, Diamanti L, Arceri S, Bini P, Colombo E, Cosentino G, Alfonsi E, Costa A, Ravaglia S, Mallucci G, Ballante E, Franciotta D, Gastaldi M. COVID-19 in patients with myasthenia gravis: Epidemiology and disease course. *Muscle Nerve*. 2021 Aug;64(2):206-211. doi: 10.1002/mus.27324. Epub 2021 Jun 12. PMID: 34031902; PMCID: PMC8242475.
11. Neumann B, Angstwurm K, Mergenthaler P, Kohler S, Schönenberger S, Bösel J, Neumann U, Vidal A, Huttner HB, Gerner ST, Thieme A, Steinbrecher A, Dunkel J, Roth C, Schneider H, Schimmel E, Fuhrer H, Fahrenndorf C, Alberty A, Zinke J, Meisel A, Dohmen C, Stetefeld HR; German Myasthenic Crisis Study Group. Myasthenic crisis demanding mechanical ventilation: A multicenter analysis of 250

- cases. *Neurology*. 2020 Jan 21;94(3):e299-e313. doi: 1212/WNL.00000000000008688. Epub 2019 Dec 4. Erratum in: *Neurology*. 2020 Apr 21;94(16):724. Schneider, Hauke [corrected to Schneider, Hauke]. PMID: 31801833.
12. Martins, Milton de Arruda; Quintino, Carla Romagnoli; Tibério, Iolanda de Fátima L. Calvo; Atta, José Antonio; Ivanovic, Lígia Fidelis (eds). *Semiologia Clínica*. SANTANA DE PARNAIBA: Manole, 2021.
 13. Platt, R., *Manchester University Medical School Gazette*, 1947, 27, 139.
 14. Hampton JR, Harrison MJ, Mitchell JR, Prichard JS, Seymour C. Relative contributions of history-taking, physical examination, and laboratory investigation to diagnosis and management of medical outpatients. *Br Med J*. 1975 May 31;2(5969):486-9. doi: 10.1136/bmj.2.5969.486. PMID: 1148666; PMCID: PMC1673456.