

MIASTENIA GRAVIS: UMA AMPLA REVISÃO DA ABORDAGEM CLÍNICA NOS DIAS ATUAIS

André Teixeira de Souza e Castro¹; Giovana Berton Palis Samora¹; Thábita Vilarinho Bernardes¹; Milton Peres².

¹Acadêmicos do Curso de Medicina do Centro Universitário de Patos de Minas;

²Docente pelo curso de Medicina do Centro Universitário Patos de Minas. Graduado na Escola de Medicina e Saúde Pública da Bahia e Residência de Clínica Médica na Santa Casa de Misericórdia da Bahia.

E-mail para contato: andretsscastro@gmail.com

RESUMO

A Miastenia Gravis (MG) é uma doença autoimune de etiopatogenia ainda não totalmente conhecida a qual se caracteriza pela produção de anticorpos contra os receptores de acetilcolina (AChR) nicotínicos na junção neuromuscular (JNM), causando com sua destruição diversas manifestações clínicas como progressiva fraqueza e fadiga dos músculos esqueléticos. Este estudo constitui-se de uma revisão de literatura especializada. O objetivo deste estudo é realizar uma revisão de literatura sistemática sobre a Miastenia Gravis (MG) em diversos artigos nacionais e internacionais para a verificação de novas condutas e terapêuticas, assim como novas descobertas em sua fisiopatologia, visando a redução das manifestações clínicas da doença.

PALAVRAS-CHAVE: Conduta terapêutica. Manifestações clínicas. Miastenia gravis.

INTRODUÇÃO

A Miastenia Gravis (MG) é um conjunto heterogêneo de patologias autoimunes as quais se caracterizam em sua maioria por uma deficiência, bloqueio e destruição dos receptores de acetilcolina (AChR) nicotínicos na junção neuromuscular (JNM), induzindo uma progressiva fraqueza e fadiga dos músculos esqueléticos. A origem precisa dessas alterações autoimunes ainda é desconhecida, no entanto, estudos recentes demonstram alta probabilidade do envolvimento do timo para a gênese desses anticorpos, assim como novas alternativas terapêuticas para a supressão destes.

OBJETIVO

O objetivo deste estudo é realizar uma revisão de literatura sistemática sobre a Miastenia Gravis (MG) em diversos artigos nacionais e internacionais para a verificação de novas condutas e terapêuticas, assim como novas descobertas em sua fisiopatologia. Com o desenvolvimento de métodos invasivos e não invasivos para a redução do Escore Quantitativo da Miastenia Gravis (QMGS), demonstra-se uma maior necessidade de expor conhecimento clínico para evitar iatrogenias medicamentosas e complicações da doença, tais como as crises miastênicas.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo constitui-se de uma revisão de literatura especializada, o qual realizou-se uma consulta por artigos científicos selecionados através de busca no banco de dados da SciELO, PubMed, EBSCO, Elsevier, New England Journal of Medicine, Biblioteca Virtual em Saúde e Ministério da Saúde. A pesquisa dos artigos foi realizada em setembro de 2018. As palavras-chave utilizadas na busca foram Myasthenia Gravis e Miastenia Gravis, os respectivos critérios de inclusão foram: gratuidade e período de publicação entre 2005 e 2018, foram selecionados para revisão 17 artigos nacionais e internacionais.

DISCUSSÃO

A Miastenia Gravis (MG) é uma rara doença autoimune com incidência e prevalência variando entre diferentes países, dificultando assim a sua respectiva análise de dados (OLIVEIRA, 2017). No entanto, um padrão de incidência entre 1 a 9 indivíduos a cada milhão de habitantes foi notado, possuindo idade de início com padrão bimodal, sendo os picos de ocorrência entre 20 e 34 anos em pacientes do sexo masculino e 70 a 75 anos em pacientes do sexo feminino (Ministério da Saúde, 2015). Segundo o Departamento de Neurologia da Universidade de Howard (DNUH, 2012), o diagnóstico em crianças é incomum em países europeus e também nos Estados Unidos, porém em países asiáticos 50% dos diagnósticos são de pacientes menores de 15 anos de idade, em sua grande maioria somente com manifestações oculares da doença.

Sobre a etiopatogenia da Miastenia Gravis autoimune, ainda não é totalmente conhecida a maneira como se iniciam a produção de anticorpos contra os receptores de acetilcolina (AChR), todavia, acredita-se em um envolvimento do timo com o aparecimento da patologia, esse fato é defendido através de avaliações anatômicas e histopatológicas do órgão, com 70% dos pacientes miastênicos apresentando hiperplasia do timo e 10% possuem timomas associados (WOLFE, 2016). Em decorrência a estímulos desconhecidos, as células mióides são danificadas e diante disso, há uma falha no mecanismo supressor de linfócitos T helper, propiciando um aumento significativo de anticorpos contra AChR produzidos pelos plasmócitos. Outras possibilidades etiológicas são alterações na conformação da junção mioneural causadas por infecções virais e/ou bacterianas, tornando estes receptores imunogênicos, além do compartilhamento de epítomos em comum com antígenos externos (CARVALHO, 2005), há relatos de casos da associação da doença com o vírus da hepatite C e reações cruzadas de anticorpos de pacientes com MG com o vírus do herpes simplex (KAULING, 2011). Observam-se também alterações anatômicas bem estabelecidas, tais como aumento do tamanho da junção neuromuscular e a diminuição do comprimento da membrana pós-sináptica, causando a difusão da acetilcolina (ACh) para longe da fenda sináptica e diminuindo a probabilidade de interação com os seus receptores (Ministério da Saúde, 2015).

O mais importante antígeno de membrana associado com a MG é o receptor muscular de acetilcolina (AChR), sendo detectados anticorpos contra estes receptores (AChR-IgG) em 85 a 90% dos pacientes diagnosticados, ainda assim, 40% dos pacientes negativos para AChR-Abs possuem anticorpos direcionados para a cinase específica para os músculos (MuSK-IgG), uma molécula localizada nas proximidades dos receptores nicotínicos e que atuam mantendo a integridade anatômica da junção neuromuscular (PERES, 2017). Recentemente, foram descobertos autoanticorpos direcionados a lipoproteína de baixa densidade associada ao receptor proteico (LRP4), presente em 2 a 27% dos pacientes sem AChR-IgG e MuSK-IgG. (PARK, 2018). Por fim, existe uma minoria de pacientes aos quais não são detectados anticorpos específicos, no entanto, através da técnica de plasmaferese e a injeção de plasma desses pacientes em animais de experimentação, é induzido laboratorialmente o aparecimento de MG, sugerindo que mesmo sem a detecção de anticorpos por métodos tradicionais, deve haver um mecanismo de anticorpogênese envolvida nessa forma de MG (KAULING, 2011).

Com a liberação adequada de Ach pela membrana pré-sináptica, esses neurotransmissores irão entrar em contato com receptores pós-sinápticos e irão desencadear um potencial da placa motora (EPP), levando a contração muscular. Em indivíduos saudáveis, esse potencial será superior ao necessário para levar à contração, criando um mecanismo de segurança (safety factor) se houver certa depleção desse neurotransmissor. Uma diminuição das atividades de AChR irão diminuir o potencial estimulado, porém esse mecanismo de segurança seria efetivo o bastante para desencadear o potencial completo da placa motora, no entanto, em casos de diminuição de Ach associado a uma menor concentração de AChR, o resultado seria uma incapacidade de estimulação do potencial e uma progressiva manifestação clínica de fraqueza muscular persistente da Miastenia Gravis. Na MG, os anticorpos podem atuar de diferentes maneiras para levar à depleção de AChR, seja ativando o sistema complemento na junção mioneural, criando um micro ambiente pró-inflamatório também, seja por modulação antigênica, aumentando a endocitose desses receptores associados aos anticorpos. Também é realizado um mecanismo de atuação antagonista, ocupando o sítio de ligação da ACh e impedindo de desencadear o seu potencial na placa motora (TROUGH, 2012).

As manifestações clínicas da doença estão associadas com a incapacidade de desencadear o potencial da placa motora (EPP), revelando fraqueza e fadiga muscular. Os sintomas melhoram com o repouso e pioram com o exercício, infecções, menstruação, estresse emocional e gravidez. O Escore Quantitativo da Miastenia Gravis (QMGS) foi desenvolvido por Bedlack e colaboradores em um estudo longitudinal com 53 pacientes diagnosticados com Miastenia Gravis, nesse estudo os autores conseguiram quantificar em diversas classificações a capacidade e a força muscular de cada paciente, sendo a tabela original dividida em oito itens, com a respectiva avaliação de 0 até 3, sendo

3 considerado risco grave. Posteriormente, a tabela foi modificada para 13 diferentes itens a fim de avaliar a responsividade terapêutica dos indivíduos com os tratamentos que estavam surgindo. Em 2017 a tabela foi traduzida para o português e adequada para as classificações do Brasil (OLIVEIRA, 2017).

Quadro 1 - Escore Quantitativo da Miastenia Gravis (QMGS)

Comprometimento	Nenhum	Leve	Moderado	Grave	Pontos
Gradação	0	1	2	3	
Visão dupla (olhar fixo lateral) (segundos)	60	11-59	1-10	Espontâneo	
Ptose (olhar fixo para cima) (segundos)	60	11-59	1-10	Espontâneo	
Músculos faciais	Fechamento normal das pálpebras.	Fechamento completo. Resistência fraca.	Fechamento completo. Sem resistência	Fechamento incompleto.	
Deglutição (120 ml água)	Normal	Tosse mínima ou Limpar a garganta	Tosse intensa, engasga ou regurgitação nasal	Não consegue engolir Teste não realizado.	
Contar em voz alta de 1 a 50. (início da disartria)	Nenhum sinal até 50	Disartria entre 30-49	Disartria entre 10-29	Disartria até 9	
Braço direito estendido (90° sentado) (segundos)	240	90-239	10-89	0-9	
Braço esquerdo estendido (90° sentado) (segundos)	240	90-239	10-89	0-9	
Capacidade Vital Forçada (% do predito)	≥ 80%	65-79%	50-64%	<50%	
Preensão palmar direita (kg)					
Homem	≥45	15-44	5-14	0-4	
Mulher	≥30	10-29	5-9	0-4	
Preensão palmar esquerda (kg)					
Homem	≥ 35	15-34	5-14	0-4	
Mulher	≥25	10-24	5-9	0-4	
Em supino, manter a cabeça erguida em 45 graus. (segundos)	120	30-119	1-29	0	
Perna direita estendida 45 a 50° (supino) (segundos)	100	31-99	1-30	0	
Perna esquerda estendida 45 a 50° (supino) (segundos)	100	31-99	1-30	0	

Figure 2. Quantitative tests for myasthenia gravis in Brazilian Portuguese.

Fonte: Oliveira, 2017

Frequentemente na Miastenia Gravis há queixa de ptose palpebral, visão borrada ou diplopia associada a esforço, a musculatura ocular externa será acometida em 90 a 95% dos casos em algum momento. Também acontecem anormalidades de musculatura bulbar e facial, sendo que um terço dos pacientes diagnosticados apresentam dificuldade de deglutição, podendo resultar em emagrecimento. Regurgitação nasal de líquidos e sólidos podem ser resultados de acometimento da musculatura faríngea e palatal, se houver fraqueza concomitante de língua, disartria e voz anasalada podem existir. O acometimento apendicular é observado em até 30% dos pacientes, com fraqueza muscular dos membros e do pescoço. A crise miastênica é definida por uma insuficiência respiratória

devido à fraqueza diafragmática e dos músculos respiratórios acessórios (Ministério da Saúde, 2015).

Para o diagnóstico laboratorial da MG são necessárias solicitações de exames complementares, tais como estudo eletroneuromiográfico (sensibilidade de 75%) e teste imunológico para pesquisa de ACh-IgG (sensibilidade de 50% em MG ocular e 85% em MG generalizada), MuSK-IgG e LRP4-IgG (Ministério da Saúde, 2015).

O tratamento medicamentoso para MG é iniciado com inibidores de acetilcolinesterase, como por exemplo, a piridostigmina, a fim de aumentar a sua concentração na fenda sináptica e, por conseguinte, contribuir para o EPP e a força muscular. É reservado o uso de drogas imunossupressoras para casos selecionados, geralmente em MG generalizadas ou refratárias às abordagens iniciais básicas. A prednisona é o agente imunossupressor mais utilizado para o tratamento da Miastenia Gravis, sendo estes reservados para os casos refratários à piridostigmina. Após três anos de terapia com prednisona, geralmente associa-se a Azatioprina, contribuindo para a redução da dose de prednisona e também para os efeitos adversos, a sua eficácia clínica é em média de 70%. Outra terapia medicamentosa é o uso da ciclosporina, medicamento de ação mais rápida e eficaz que a Azatioprina, no entanto, deve-se atentar aos efeitos adversos. Diversas drogas novas estão sendo estudadas para a utilização em terapia para pacientes diagnosticados com a doença, uma delas é a droga Rituximab, um anticorpo monoclonal que se dirige a destruição de certas proteínas encontradas na superfície celular de linfócitos B, responsáveis pela produção de anticorpos que reduzem AChR. (Ministério da Saúde, 2015).

Diante de tais conhecimentos sobre sua fisiopatologia, foi realizado um estudo longitudinal com 150 participantes diagnosticados com MG ao longo de três anos para avaliar novas opções terapêuticas, o estudo foi publicado na New England Journal of Medicine em 2017 e apresenta significativos dados sobre a abordagem cirúrgica da doença. O tratamento com o corticoide sintético prednisona foi realizado em ambos os grupos, um submetido à esternotomia mediana com timectomia total e o outro grupo somente com a terapia medicamentosa. Observou-se em pacientes submetidos à timotomia uma redução média de 2.8 pontos no Escore Quantitativo da Miastenia Gravis (QMGS), o qual apresenta uma redução significativa das manifestações clínicas, além disso, observa-se também redução de 22mg da prednisona para manter os mesmos escores, ainda, a chance de terapia imunossupressora por azatioprina em pacientes submetidos à timotomia total é menor. Entretanto, os procedimentos cirúrgicos para uma esternotomia mediana nos Estados Unidos podem custear até U\$ 80,000, além dos riscos externos para infecções e/ou complicações cirúrgicas (WOLFE, 2017).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com os novos estudos apresentados sobre a Miastenia Gravis, conclui-se uma possível relação da doença com o timo e a produção de autoanticorpos para AChR. Deste modo, as criações de métodos invasivos para o tratamento da doença no órgão mostraram-se efetivos, tal abordagem como a esternotomia mediana com timectomia total. Pacientes submetidos a este procedimento invasivo apresentaram redução significativa na avaliação do Escore Quantitativo da Miastenia Gravis (QMGS), representando redução das manifestações clínicas e evitando posteriores crises miastênicas. Também houve redução das dosagens de prednisona para estabelecer os mesmos escores, diminuindo assim a quantidade de efeitos adversos provenientes dessa terapia medicamentosa, ainda, a chance de terapia imunossupressora por azatioprina em pacientes submetidos à timotomia é menor. Não obstante, o procedimento cirúrgico para a abordagem da MG muitas vezes são inviáveis, visto que este possui alto valor financeiro e em grande parte dos pacientes, as manifestações clínicas limitam-se às alterações oculares, com resolução parcial a base de anticolinesterásicos e/ou corticoesteróides. Novas drogas como Ciclosporina, Ciclofosfamida e Rituximab limitam-se a casos refratários às outras terapias medicamentosas.

REFERÊNCIAS

BIZARRO, Marisa. et al. **Miastenia gravis, o diagnóstico no olhar: relato de um caso.** [S.l.]: Rev Port Med Geral Fam, 2017. v. 33, p. 402-406.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. **Miastenia Gravis.** Brasília, 2015.

CARVALHO, Andrezza. et al. **Miastenia grave autoimune: aspectos clínicos e experimentais.** [São Paulo]: Revista Neurociências, 2005. v. 13, p. 138-144.

GRATIVVOL, Ronnyson. et al. **Facial and bulbar muscle atrophy in acetylcholine receptor antibody-positive myasthenia gravis.** São Paulo: Arquivos Neuropsiquiatria, 2016.

KAULING, Ana Laura. et al. **Miastenia Gravis: Relato de Dois Casos e Revisão da Literatura.** Florianópolis, SC: Revista Brasileira de Anestesiologia, nov/dez. 2011. v. 61, p. 748-763.

LORENZONI, Paulo. et al. **Estudo neurofisiológico na síndrome miastênica congênita do canal lento.** Curitiba, PR: Arquivos Neuropsiquiatria, 2006. v. 64, p. 318-321.

NODA, Juliana. et al. **O efeito do treinamento muscular respiratório na miastenia grave: revisão da literatura.** São Paulo: Revista Neurociências, 2007. v. 17, p. 37-45.

OLIVEIRA, Ezequiel. et al. **Quantitative Myasthenia Gravis Score: a Brazilian multicenter study for translation, cultural adaptation and validation.** São Paulo: Arquivos Neuropsiquiatria, 2017. p. 457-463.

OLIVEIRA, Ezequiel. et al. **Brazilian-Portuguese translation, cross-cultural adaptation and validation of the Myasthenia Gravis Composite scale: a multicentric study.** São Paulo: Arquivos Neuropsiquiatria, 2016. p. 914-920.

PARK, Kee. et al. **Myasthenia gravis seronegative for acetylcholine receptor antibodies in South Korea: Autoantibody profiles and clinical features.** South Korea: Case Western Reserve University Jack Joseph and Morton Mandel School of Applied Social Sciences, 2018.

PERES, João. et al. **Rituximab in generalized myasthenia gravis: Clinical, quality of life and cost-utility analysis.** [S.l.]: Porto Biomedical Journal, 2017. v. 2, n. 3, p. 81-85.

RESQUETI, Vanessa. et al. **Confiabilidade do teste da caminhada de seis minutos em pacientes com miastenia gravis generalizada.** São Paulo: Fisioterapia e Pesquisa, jul/set. 2009. v. 16, n. 3, p. 223-228.

RESQUETI, Vanessa. et al. **Confiabilidade do teste da caminhada de seis minutos em pacientes com miastenia gravis generalizada.** São Paulo: Fisioterapia e Pesquisa, jul/set. 2009. v. 16, n. 3, p. 223-228.

SIEB, J. P. **Myasthenia gravis: an update for the clinician.** Bonn, Germany: Clinical na Experimental Immunology, 2013. v. 175, p. 408-418.

SUAREZ, Sheila. et al. **Actualización en Miastenia gravis.** Lima, Peru: Revista Neuropsiquiatria, 2017. p. 247-261.

TROUTH, Annapurni. et al. **Myasthenia Gravis: A Review.** Washington, DC: Corrado Betterle, 2012.

VILLANUEVA, L.; ORTEGA E.; QUIROGA, B. **Myasthenia gravis after kidney transplantation.** Madrid, Spain: Elsevier Espana, 2016. v. 36, n. 6, p. 705-722.

WOLFE, G. I. (Group). **Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis.** England: The New England Journal of Medicine, 2016. v. 375, p. 511-522.