

Miastenia Gravis (MG)

Epidemiologia:

- * A MG apresenta prevalência de 50 a 125 casos em uma população de um milhão.
- * A incidência da doença está correlacionada com o sexo e a idade do paciente. Assim sendo o sexo feminino apresenta maior incidência entre a 2^a e 3^a décadas e o sexo masculino entre a 6^a e 7^a décadas.
- * A doença acomete duas vezes mais as mulheres do que os homens.
- * 10 a 15% das crianças nascidas de mães miastênicas apresentam miastenia neonatal transitória, pela passagem de anticorpos anti-receptores de acetilcolina pela placenta.

Manifestações clínicas:

- * Os sintomas iniciam com fraqueza muscular com ou sem sensação subjetiva de fraqueza.
- * A fraqueza muscular geralmente se inicia com distribuição oculobulbar cuja principal manifestação é ptose palpebral, que pode ser unilateral ou bilateral, porém sempre é assimétrica.
- * A ptose palpebral habitualmente está associada com diplopia, em decorrência da fraqueza da musculatura extra-ocular.
- * A fraqueza muscular bulbar se apresenta com disartria, disfagia, disfonia ou dificuldade para mastigar.
- * O início da fraqueza acometendo musculatura apendicular é raro.
- * A fraqueza muscular é flutuante, piorando com exercício e melhorando com repouso
- * Exacerbações da doença ocorrem na vigência de gestação, infecção, problemas emocionais, menstruação e exposição ao calor e sol.
- * Fraqueza do músculo estapédio do ouvido interno pode causar hiperacusia.
- * O acometimento apendicular tende a ser proximal e assimétrico.
- * Em 15% dos pacientes a fraqueza permanece localizada somente na musculatura extra-ocular e em pálpebras.
- * Em 85% dos casos a fraqueza se torna generalizada, acometendo membros, diafragma e musculatura extensora do pescoço.
- * Se a fraqueza respiratória exige ventilação mecânica, então se diz que o paciente está em crise miastênica.
- * Após 5 a 10 anos do início da doença as flutuações são menos comuns, tendo o paciente muitas vezes fraqueza permanente e mesmo atrofia muscular.

Classificação de Osserman (1971):

Ocular (classe I)

Generalizada (classe II) = leve (classe IIa); moderada (classe IIb)

Severa (classe III)

Crise miastênica (classe IV)

Classificação Etiológica:

- 1) Iatrogênico (induzido por drogas), por exemplo:
 - * antibióticos = neomicina, streptomina, gentamicina, tetraciclina
 - * antidepressivos = carbonato de lítio
 - * antiarrítmicos = procainamida, quinidina, beta bloqueadores
 - * anti-epiléticos = fenitoína, trimetadiona
 - * anti-inflamatórios = penicilamina, cloroquina
 - * outros = procaína de magnésio
- 2) Autoimune

Fisiopatologia:

- 1) A junção neuromuscular normal de um músculo esquelético consiste de um terminal nervoso motor ou membrana pré-sináptica, que contém mitocôndrias, retículo endoplasmático rugoso e vesículas sinápticas. Cada vesícula contém moléculas do neurotransmissor acetilcolina (AC), caracterizando o quanta, situado na zona ativa. A zona ativa é controlada por canais de cálcio voltagem-dependente. A membrana pós-sináptica é repleta de cristas, em cujos ápices situam-se os receptores de acetilcolina (RAC). A enzima acetilcolina esterase (ACE) situa-se na porção inferior das cristas. A junção entre a membrana pré e pós-sináptica é chamada fenda sináptica.
- 2) O receptor nicotínico de acetilcolina é uma glicoproteína de 250000 Daltons que se projeta através da membrana pós-sináptica e é composta de cinco sub-unidades com aspecto de barril (2 sub-unidades α , 1 sub-unidade β , 1 sub-unidade γ e 1 sub-unidade δ ou ϵ). Os sítios de fixação da AC estão nas sub-unidades α , centradas ao redor dos aminoácidos 192 e 193. O espaço interno do barril é um canal iônico que somente é aberto com a adesão da AC, causando o influxo de sódio e o efluxo de potássio com consequente geração de um potencial de ação que se dissemina pela fibra muscular, acarretando a liberação de cálcio das reservas internas e contração muscular.
- 3) Transmissão neuromuscular normal = a) eventos pré-sinápticos (1. Geração de um impulso elétrico; 2. Movimento do impulso ou potencial de ação para os terminais axônicos ou membrana pré-sináptica; 3. Ativação dos canais de cálcio, resultando em um fluxo de cálcio para o terminal nervoso e liberação de AC na fenda sináptica); b) eventos pós-sinápticos (1. Adesão da AC no RAC; 2. Aumento da permeabilidade do canal do receptor para cátion e resultante influxo de cátions; 3. Início do potencial de ação com despolarização da membrana muscular; 4. Hidrólise da AC excessiva pela ACE e recaptação da colina pelo terminal nervoso para produzir mais AC).
- 4) A junção neuromuscular na MG = 1. Diminuição do número de RAC; 2. Alargamento e simplificação das cristas pós-sinápticas; 3. Aumento da fenda sináptica .
- 5) Imunologia = 1. Anticorpos se prendem ao complemento (C3, C9), causando resposta celular inflamatória e destruição de RAC e da membrana pós-sináptica; 2. Anticorpos bloqueiam os canais de cátion dos receptores e impedem a propagação dos potenciais de ação na membrana muscular.

- 6) A glândula tímica na MG = 1. Timectomia é benéfica no tratamento de pacientes com MG; 2. Anormalidades tais como hiperplasia e timoma ocorrem em pacientes com MG (em 75% dos casos, sendo 85% com hiperplasia tímica e 15% com timoma); 3. Linfócitos T e B da glândula tímica são responsáveis em graus variáveis pela produção de anticorpos; 4. As células mióides da glândula tímica tem em sua superfície RsAC.
- 7) Anticorpos contra RsAC são detectados em aproximadamente 95% dos pacientes com miastenia generalizada, cujos títulos são reduzidos com imunoterapia e timectomia

Diagnóstico:

- 1) Testes Farmacológicos = Inibem as esterases tornando a AC mais disponível na junção neuromuscular e assim melhorando a transmissão neuromuscular. Os produtos mais utilizados são o edrofônio (Tensilon) e a neostigmina (Prostigmina).
 - A. teste do edrofônio = Injetar 10 mg (1ml) EV como segue, para evitar sinais de hipersensibilidade (bradicardia severa, broncoespasmo, náusea ou intensa fraqueza) : iniciar com 2mg e esperar 45 segundos, se não houver melhora injetar mais 3mg e esperar 45 segundos; se ainda não melhorar a força muscular injetar os últimos 5mg. A resposta tem início imediato, durando de 4 a 5 minutos, com acentuada melhora da força muscular. Este teste é muito útil para determinar se existe ou não crise colinérgica por iatrogenia (náusea, vômitos, palidez, sudorese, salivação, cólicas, diarreia, miose, bradicardia e priores da fraqueza muscular), pois então a força muscular não melhora com a injeção de edrofônio e inclusive piora. Caso ocorram sinais de hipersensibilidade aplicar 0.5mg de atropina EV.
 - B. teste da neostigmina = Aplicar 0.5 a 1mg IM, havendo melhora da força muscular após 5 a 15 minutos com duração de 2 a 3 horas. Caso ocorra reação muscarínica (náusea, vômitos, sudorese e salivação) aplicar 0.5mg de atropina EV.
- 2) Estudos Eletrofisiológicos =
 - A. Estimulação nervosa repetitiva = O nervo é estimulado repetitivamente na frequência de 2 HZ, o que produz uma gradual diminuição de amplitude no potencial de ação muscular (decremento). Um decremento maior do que 10% entre o 1^a e o 5^a potencial de ação muscular composto é considerado anormal.
 - B. Eletromiografia por agulha = Usado para excluir outras doenças neuromusculares, tais como miopatias inflamatórias ou distrofia muscular.
 - C. Eletromiografia de fibra única = Nesta técnica a variabilidade de transmissão de um par de fibras musculares que pertence a uma unidade motora é gravada com leve ativação do músculo. A variabilidade é chamada Jitter (variação do tempo de intervalo de disparo das fibras musculares de uma mesma unidade motora) e é medida em termos de descarga consecutiva média (DCM). Uma DCM maior do que 55µs para o músculo extensor digital comum (o músculo comumente utilizado no teste) é considerado anormal. O teste deve ser realizado quando a estimulação nervosa repetitiva e os títulos de anticorpos são normais.
- 3) Testes Sorológicos =

- A. Anticorpos contra RAC = É o mais sensível e específico teste para diagnóstico de MG. Os testes sorológicos para anticorpo anti RAC são positivos em 95% dos pacientes com MG generalizada e em 60% dos pacientes com a forma ocular. O grau de positividade ou nível dos títulos não se correlaciona com a severidade da doença. Entre 15% e 20% dos pacientes são soronegativos.
- B. Anticorpos anti músculo estriado = Os títulos deste anticorpo são geralmente mais altos entre os pacientes idosos com timoma do que nos outros pacientes. Entretanto, a negatividade deste teste não exclui a presença de timoma. Resultados falso-positivo ocorrem em pacientes com carcinoma de pequenas células do pulmão, naqueles que usam penicilamina e nos que sofreram transplante de medula óssea. Este teste é particularmente útil para afastar a possibilidade de timoma nos casos de MG que se iniciam após os 40 anos de idade.

Diagnóstico diferencial:

- 1) Oftalmoplegia Externa Progressiva = ptose progressiva + fraqueza permanente; diagnóstico = ECG + biópsia muscular
- 2) Esclerose Lateral Amiotrófica = fraqueza muscular assimétrica + atrofia + fasciculação e hiperreflexia + movimento ocular normal; diagnóstico = EMG + velocidade de condução nervosa
- 3) Síndrome Miastênica de Eaton-Lambert = fraqueza proximal (cintura pélvica e escapular) + parestesia + boca seca + hiporreflexia + 60% associados com câncer tipo pequenas células de pulmão; diagnóstico = estimulação nervosa repetitiva com melhora da resposta + anticorpos anti-Hu e anti canal de cálcio
- 4) Paralisia Periódica = fraqueza muscular intermitente e generalizada após exercício ou ingestão de carboidratos; diagnóstico = nível de potássio durante o ataque + biópsia muscular
- 5) Polimiosite - Dermatomiosite = fraqueza apendicular proximal e simétrica com ou sem rash cutâneo; diagnóstico = CK total + EMG + biópsia muscular
- 6) Sd. Guillain-Barré = fraqueza apendicular simétrica e ascendente com arreflexia; diagnóstico = velocidade de condução nervosa e onda F + LCR
- 7) Botulismo = fraqueza apendicular generalizada + dilatação pupilar + hiporreflexia; diagnóstico = estimulação nervosa repetitiva
- 8) Esclerose Múltipla = sinais de neurônio motor superior + oftalmoplegia internuclear bilateral; diagnóstico = RNM de encéfalo + LCR

Desordens associados: Tireoidite de Hashimoto, Doença de Graves, artrite reumatóide, LES, desordens autoimunes familiares, timoma, anemia perniciosa, sarcoidose, colite ulcerativa, vitiligo, polimiosite, entre outras.

Elementos que exacerbam a MG: hiper ou hipotireoidismo, infecção oculta, aminoglicosídeos, antiarrítmicos.

Desordens que interferem com o tratamento: Tuberculose, DM, úlcera péptica, doença renal, HAS, asma, osteoporose.

Estudos recomendados para todo paciente miastênico: VHS + FAN + testes de função tireoidiana + fator reumatóide + anticorpo anti-tireóide + PPD + hemograma completo e bioquímica sanguínea + RX tórax + tomografia de tórax (timo) + glicemia de jejum + densitometria óssea em pacientes idosos.

Tratamento da Miastenia Gravis:

1) Terapia Sintomática =

- * Inibidores de curta ação da colinesterase (Piridostigmina = Mestinon): Tabletes de 60mg com meia vida de 2 a 3 horas e que devem ser dados a cada 3 ou 4 horas, ocorrendo o início do efeito após 60 a 90 minutos da ingesta do medicamento. Considerar sempre a possibilidade de crise colinérgica em doses excessivas. Fazer a prescrição como segue: 1 cp VO 8h, ½ cp VO 12h, 1cp VO 16h, ½ cp VO 20h, 1 cp VO 24h, ½ cp VO 4h.

2) Timectomia =

- * Objetiva induzir remissão de longa duração e redução da dose de imunossuppressores, sendo que o benefício da timectomia não é visto por meses ou mesmo anos após o procedimento. Os efeitos benéficos da timectomia são explicados pela remoção de uma fonte antigênica de anticorpos contra RAC e de linfócitos B tímicos. Não se recomenda timectomia antes dos 15 anos e após os 60 anos, por acarretar deficiência imune nos jovens e por haver tecido tímico atrófico nos idosos. Deve-se ainda considerar que muitos pacientes têm a sua fraqueza exacerbada após a timectomia.

3) Terapia Imunossupressora =

- * Corticosteróides ⇒ Atuam pelos seguintes mecanismos: 1^a) reduz o título de anticorpos anti RAC; 2^a) melhora a transmissão neuromuscular; 3^a) reduzem resposta inflamatória, estabilizam a membrana pós-sináptica e favorecem a produção de RAC. Alguns dos principais efeitos colaterais do uso de corticosteróides são: obesidade, acne, hirsutismo, osteoporose, catarata, hipertensão, hiperglicemia, miopatia pelo uso de esteróide, necrose da cabeça do fêmur e fratura de vertebra por compressão. Antes de iniciar a terapêutica é conveniente realizar PPD e Rx de tórax. Deve ser considerada eventual piora clínica do paciente no início do tratamento (40% dos casos), o que pode exigir internamento. A droga mais comumente utilizada é a Prednisona (Meticorten), cuja dose inicial na MG generalizada grave é de 60 a 80 mg VO/dia até que ocorra melhora clínica (pode demorar mais de 6 semanas), quando então se mantêm a dose inicial por mais 3 a 4 semanas até mudar a administração para dias alternados (p. ex: 60 mg/dia é mudado para 110 mg em dias alternados). A utilização do medicamento em dias alternados é continuada por mais 3 a 4 semanas e então diminuída lentamente (5 a 10mg/mês) até atingir a dose mínima efetiva. Na MG generalizada leve a dose de início é 20 mg/dia com aumento gradual de 5mg a cada 3 dias até que o paciente melhora ou se atinja a dose de 80mg/dia. A dose máxima efetiva é continuada por mais 4 a 6 semanas até ser alterada para esquema em dias alternados e então lentamente diminuída.
- * Azatioprina (Imuran) ⇒ É a droga imunossupressora mais comumente utilizada na MG, sendo utilizada para reduzir os efeitos colaterais dos corticosteróides ou quando

estes não se demonstram efetivos. Aproximadamente 10% dos pacientes apresentam reação influenza-like (febre, mialgia, mal estar), sendo que o tempo médio para que o medicamento comece a exercer o seu efeito é de 6 meses. A dose diária deve ser de 2 a 3 mg/kg com dose total máxima de 150 a 200mg/VO/dia. Deve ser realizado controle hematológico periódico.

- * Ciclosporina (Sandimmune) ⇒ É usado quando o paciente é incapaz de tomar Azatioprina ou não responde adequadamente à combinação de Azatioprina e prednisona. Atua suprimindo a ativação dos linfócitos T-helper. Os principais efeitos colaterais são nefrotoxicidade e hipertensão. A dose diária do medicamento é 3 a 6mg/kg de 12/12 horas, com dose total máxima de 125 a 200 mg/dia. O tempo para início do efeito é de 2 a 12 semanas.
 - * Ciclofosfamida (Citoxan) ⇒ É usado com prednisona ou outras drogas imunossupressoras quando o paciente não responde a terapia convencional. A dose diária é de 2 a 5mg/kg, tendo como principais efeitos colaterais náusea, vômitos, anorexia e cistite.
- 4) Plasmaferese = Produz rápida porém transitória melhora na MG, por remover anticorpos anti RAC ou outras substâncias imunopatogênicas. Nas crises miastênicas geralmente são necessárias 4 ou 5 sessões de plasmaferese, sendo que a resposta é vista após a segunda ou terceira sessão. Os efeitos colaterais mais comuns são: sibilos, parestesia ao redor da boca, tontura, cefaléia, hipotensão, bradicardia, coagulopatia e infecção.
- 5) Imunoglobulina Endovenosa = Possui as mesmas indicações da plasmaferese (crise miastênica, melhora da fraqueza após timectomia e necessidade de melhorar a fraqueza antes da timectomia). A dose adotada é 400mg/kg/dia por 5 dias ou 2g/kg/dia por 2 a 3 dias.