



**BACHARELADO EM BIOMEDICINA**

**AMANDA FABIANA INOCÊNCIO DA ROCHA**

**MIASTENIA GRAVE: FISIOPATOLOGIA E DIAGNÓSTICO**

---

Apucarana

2022

AMANDA FABIANA INOCÊNCIO DA ROCHA

## **MIASTENIA GRAVE: FISIOPATOLOGIA E DIAGNÓSTICO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Biomedicina da Faculdade de Apucarana- FAP, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Augusto Ruas

Apucarana

2022

AMANDA FABIANA INOCÊNCIO DA ROCHA

## MIASTENIA GRAVE: FISIOPATOLOGIA E DIAGNÓSTICO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Biomedicina da Faculdade de Apucarana–FAP, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina, com nota final igual a \_\_\_\_\_, conferida pela Banca Examinadora formada pelos professores:

### COMISSÃO EXAMINADORA

---

Profº Dr. Eduardo Augusto Ruas  
Faculdade de Apucarana

---

Profª Dra Cassia Calixto de Campos

---

Profº Espec. Luciano Cesar Ferreira

Apucarana, \_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2022.

“Um pouco de ciência nos afasta de Deus.  
Muito, nos aproxima.”

(Louis Pasteur)

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus por ter me dado força e coragem para não desistir diante de tantos obstáculos enfrentados ao longo desses anos.

A minha mãe por todo apoio e incentivo, e por estar sempre ao meu lado em minhas decisões.

Aos meus amigos, que de várias formas sempre me ajudaram ao longo dessa jornada.

Ao meu orientador Eduardo Augusto Ruas por ter aceitado me orientar, e por todas as correções e apoio.

A todos os professores do curso de Biomedicina, por todo apoio e conhecimento compartilhado, contribuindo para nos tornarmos profissionais capacitados.

Aos demais que ajudaram direta ou indiretamente na minha formação acadêmica, o meu muito obrigado.

## SUMÁRIO

<b>RESUMO</b> .....	7
<b>1.INTRODUÇÃO</b> .....	8
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	11
2.1 OBJETIVO GERAL.....	11
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	11
<b>3.FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b> .....	12
3.1 JUNÇÃO NEUROMUSCULAR.....	12
3.2 TRANSMISSÃO NEUROMUSCULAR.....	13
3.3 FISIOPATOLOGIA DA MIASTENIA GRAVE.....	14
3.4 DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO.....	15
<b>REFERÊNCIAS GERAIS</b> .....	17
<b>ARTIGO</b> .....	19
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	26
<b>ANEXO</b> .....	28

## RESUMO

A Miastenia Grave é uma doença autoimune que acomete a junção neuromuscular, onde há a produção de anticorpos contra os receptores de acetilcolina, levando à fraqueza dos músculos esqueléticos. Apesar de ainda não ser definida como ocorre a produção desses anticorpos, houve uma redução nos índices de mortalidade graças aos avanços em relação aos estudos sobre o tratamento da doença. Atualmente, o diagnóstico pode ser feito através de testes sorológicos e também por meio da eletroneuromiografia, onde a interação multiprofissional é de suma importância para o diagnóstico precoce da doença. O tratamento pode ser realizado através da administração de medicamentos anticolinesterásicos, imunossupressores, corticóides, imunoglobulina humana ou ainda por meio da plasmaférese. Em pacientes com timoma, a timectomia tem dado resultados satisfatórios. Contudo, a estratégia terapêutica a ser utilizada vai depender da gravidade dos sintomas apresentados pelo paciente.

**Palavras - chave:** Miastenia Gravis, junção neuromuscular, transmissão neuromuscular.

## 1. INTRODUÇÃO

O termo Myasthenia gravis é de origem grega e latina, onde mys= músculo, astenia= fraqueza e gravis= algo pesado , severo. ( BRANCO et al., 2011.)

As primeiras descrições da doença foram feitas em 1672, por um médico e fisiologista inglês de Oxford, Thomas Willis, que descreveu casos de pacientes que apresentavam curiosa fraqueza muscular flutuante. Porém foi em 1895 que Jolly empregou o termo MG, e somente por volta de 1900 é que suas principais características clínicas foram descritas. (CERATTI; ROSANELLI, 2015)

Em 1930 foi descoberto que a MG se tratava de um distúrbio na transmissão neuromuscular, que é mediada pela acetilcolina, e foi observado que o uso de anticolinérgicos poderiam reverter os sintomas da doença. (FERREIRA; TOSTA, 2015)

Fambrough e Drachman por volta de 1973 utilizaram alfa bungarotoxina em placas motoras humanas para marcar os receptores de acetilcolina, e observaram que haviam menos sítios de ligação nos músculos que apresentavam Miastenia, o que ajudou a definir a natureza autoimune da doença. (CARVALHO et al, 2005)

A MG é uma doença autoimune, que acomete a junção neuromuscular, onde há produção de anticorpos que agem contra os receptores nicotínicos de acetilcolina ou contra o receptor tiroquinase musculo específica (Anti- Musk). (CRUZ; PAIVA, 2018). A produção desses anticorpos faz com que ocorra a ativação do sistema complemento e conseqüentemente o comprometimento da junção neuromuscular, prejudicando assim a transmissão neuromuscular. (KAULING et al , 2011)

Os anticorpos antirreceptores de acetilcolina podem ser classificados em: ligador, bloqueador e modulador, onde o ligador é o mais comum e se liga ao receptor da acetilcolina, ativando o sistema complemento. O bloqueador impossibilita que a ligação da acetilcolina ao seu receptor ocorra. O anticorpo modulador acelera o ritmo de degradação da acetilcolina ( modulação antigênica). (CARNEIRO, 2012)

Apesar de todo o conhecimento a respeito de sua fisiopatologia, a origem da síntese desses anticorpos ainda é desconhecida, e estudos revelaram que



anormalidades do timo teriam relação com a produção desses anticorpos. O timo é o órgão responsável pela maturação dos linfócitos T, que são responsáveis pelo controle dos autoanticorpos (BIZARRO et al., 2017).

Segundo Andrade, 2021 embora se trate de uma doença rara, sua curva de crescimento vem aumentando consideravelmente, com uma incidência de 9 a 21 por milhão de habitantes e uma prevalência de 150 a 250 registros por milhão de habitantes, podendo se manifestar em crianças, jovens adultos ou idosos, porém prevalece em pacientes do sexo feminino.

Os sintomas se apresentam com fraqueza muscular e fadigabilidade flutuantes, ou seja, se intensifica com o exercício e melhora com o repouso. A ptose palpebral e diplopia são os sintomas iniciais mais comuns na maioria dos casos de MG, podendo ser unilateral ou bilateral. Em casos mais severos, o paciente pode apresentar paralisia bulbar e fraqueza dos membros, que sem tratamento pode acometer também a musculatura respiratória. (BANDEIRA et al., 2018)

É possível observar também alterações na região da face, onde alguns pacientes apresentam dificuldade na mastigação e deglutição, podendo inclusive ter dificuldades de manter a boca fechada. A voz também pode ser alterada, tornando-se mais fraca, porém esses sintomas não são frequentes inicialmente. (JUNIOR, 2015)

Os sintomas podem ser classificados em 4 grupos, de acordo com a escala de Osserman e Genkins, de 1971:

- GRAU I: forma ocular ;
- GRAU II: forma generalizada;
- IIA: forma generalizada leve, responsiva à terapêutica, sem crises;
- IIB: forma generalizada moderada, resposta limitada à terapêutica, sem crises;
- GRAU III: forma aguda fulminante com insuficiência respiratória aguda e importante disfunção bulbar;
- GRAU IV: forma tardia grave - semelhante à forma III, porém com grau I e II.

Devido à sua complexidade, a MG pode ser sub diagnosticada erroneamente, a característica flutuante dos sintomas também pode interferir no diagnóstico, que pode ser realizado através de testes sorológicos e também eletrofisiológicos, exigindo uma interação multiprofissional. (TSAI; MORAIS; ANDRADE, 2021; CRUZ; PAIVA, 2018).

Graças aos avanços nos cuidados intensivos e ao tratamento precoce, na última década as estatísticas de mortalidade para MG tiveram uma redução, mesmo com elevação da sua curva de crescimento. (ANDRADE, 2021)

O tratamento pode ser realizado através da administração de medicamentos anticolinesterásicos, imunossupressores, corticóides ou ainda plasmaferese, e também em alguns casos a remoção do timo (timestomia). Porém, o tratamento ou estratégia terapêutica a serem utilizados vão depender da gravidade dos sintomas apresentados pelo paciente.(COSTA, 2018)

## 2. OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo Geral

O presente estudo tem como objetivo buscar embasamento teórico a respeito da fisiopatologia da miastenia grave, descrevendo seus sintomas típicos e destacando como os anticorpos anti receptores de acetilcolina afetam a transmissão neuromuscular. Além disso, busca trazer uma atualização sobre os métodos utilizados para o diagnóstico diferencial da Miastenia, e também os principais tratamentos da doença.

### 2.2 Objetivos Específicos

- Realizar um levantamento bibliográfico sobre a Miastenia Grave
- Descrever os principais exames laboratoriais atualmente utilizados no diagnóstico da Miastenia Grave
- Trazer uma atualização sobre os atuais tratamentos.

### **3. Fundamentação teórica**

#### **3.1 Junção Neuromuscular - Placa Motora**

A junção neuromuscular é a estrutura onde ocorre a união entre o sistema nervoso periférico e o sistema muscular. Trata-se de uma estrutura especializada e muito complexa, responsável pela transmissão de impulsos elétricos das terminações nervosas do axônio para a fibra muscular para que ocorra a contração. (CERATTI; ROSANELLI, 2015)

A junção neuromuscular é o campo de interação entre os terminais dos axônios motores (região pré-sináptica) e a superfície da fibra muscular (região pós-sináptica), formando uma estrutura chamada de placa motora. Entre a membrana pré sináptica e a superfície muscular, existe um intervalo estreito chamada fenda sináptica, onde encontram-se os receptores de acetilcolina e também acetilcolinesterase, que é responsável pela degradação desses receptores. Na porção pós sináptica temos a membrana muscular, que possui pequenas pregas que formam invaginações, as chamadas goteiras sinápticas, que contêm fendas sub neurais que aumentam a superfície em que o transmissor pode agir. (GUYTON & HALL, 2016)

O terminal do axônio entra em contato com a membrana da fibra muscular através de uma invaginação chamada de goteira sináptica ou canaleta sináptica. A membrana muscular possui pequenas pregas situadas no fundo da goteira sináptica chamadas de fendas sub neurais. Essas fendas aumentam a superfície de contato com o transmissor sináptico. (SILVERTHORN, 2017)

A junção neuromuscular e toda a sua estrutura, é responsável pela transdução dos sinais elétricos em sinais químicos, através da acetilcolina. A acetilcolina é um neurotransmissor sintetizado no citosol do terminal da fibra nervosa, e posteriormente transportado para o interior de vesículas sinápticas onde será armazenado. Cada vesícula possui cerca de 10.000 moléculas de acetilcolina. (GUYTON & HALL, 2016)

### 3.2 Transmissão neuromuscular

Quando o potencial de ação chega à junção neuromuscular, vesículas de acetilcolina são liberadas no espaço sináptico por exocitose. O que causa a liberação da acetilcolina é a entrada de íons cálcio. A acetilcolina liberada vai agir sobre seus receptores, os canais iônicos, que são canais regulados pela acetilcolina. Internamente a membrana neural possui barras densas onde ficam os canais de sódio controlados por voltagem. (ZANARDO,2022)

A abertura dos canais controlados pela acetilcolina permite que os íons sódio entrem na fibra, levando cargas positivas, provocando o chamado potencial de placa motora, que vai gerar um potencial de ação que vai se propagar por toda a extensão membrana muscular, fazendo com que ocorra a contração muscular . (SILVERTHORN, 2017)

Uma vez que a acetilcolina é liberada na fenda sináptica, ela vai continuar ativando seus receptores. Para evitar a excitação contínua do músculo, ela é rapidamente degradada pela acetilcolinesterase em questão de milissegundos, porém o tempo em que a acetilcolina fica disponível na fenda sináptica é suficiente para excitar a fibra muscular. A acetilcolina é separada pela acetilcolinesterase em íon acetato e em colina, e a colina é reabsorvida pela terminação nervosa para posteriormente formar novamente a acetilcolina. ( GUYTON & HALL, 2016)

### 3.3 Fisiopatologia da Miastenia Grave

Nos pacientes com Miastenia Grave a junção neuromuscular possui fendas mais largas, e a membrana pós-sináptica sofre com a perda de parte de suas pregas características. (MARQUES, 2001). A junção neuromuscular é afetada a nível pós sináptico, devido a produção de anticorpos que vão agir contra os receptores de acetilcolina. Ocorre a redução dos receptores de acetilcolina, o que vai levar à diminuição da extensão da membrana pós sináptica, provocando alterações que vão deixar a sua estrutura menos complexa, deixando a função da junção neuromuscular comprometida. (ZANARDO, 2022)

Com a redução do número de receptores de acetilcolina, a quantidade de canais iônicos abertos será menor, resultando num potencial de placa motora reduzido. Os anticorpos contra os receptores de acetilcolina vão comprometer a transmissão nervosa provocando a ativação do sistema complemento, fazendo com que ocorra a perda das pregas pós sinápticas pela lise provocada pelo complexo de ataque à membrana. Consequentemente, a transmissão neuromuscular fica comprometida, gerando fraqueza muscular localizada ou generalizada por cansaço aos esforços. (ANDRADE, 2021)

Na maioria dos casos, os sintomas iniciais são fraqueza muscular em alguma região específica, e frequentemente flutuante, onde ocorre a piora com a atividade muscular e melhora em estado de repouso, variando de dia para dia. A ptose palpebral e diplopia acontece inicialmente em cerca de 50% dos pacientes, e em alguns casos é possível observar alterações na mímica facial e também dificuldade para assoprar. (CERATTI; ROSANELLI, 2015)

Também é comum a fraqueza dos músculos bulbares, podendo ocasionar voz anasalada e dificuldades na mastigação. Em raros os casos podem desencadear insuficiência respiratória, onde há necessidade de ventilação mecânica. (JUNIOR, 2015)

### 3.4 Diagnóstico e Tratamento

Frequentemente o diagnóstico baseia-se nos sintomas apresentados pelo paciente, nos exames clínicos e também nos exames de avaliação da função neuromuscular. (PASNOOR et al., 2018).

O diagnóstico pode ser feito através da pesquisa de autoanticorpos, especialmente os anti receptores de acetilcolina e também por meio da eletromiografia. Porém em pacientes oculares ou em remissão (ou após timectomia)esses anticorpos podem não ser detectados. É importante também a investigação e tratamento imediato de alguma infecção, pois existem relatos de crises miastênicas associadas à infecção. (FERREIRA; TOSTA, 2015)

Cerca de 80 a 85% dos pacientes com Miastenia grave têm anticorpos anti receptores de acetilcolina, e aproximadamente 6% apresentam anticorpos anti-MuSK. (MORREN et al., 2018).

Os anticorpos comumente encontrados no pacientes miastênicos são os anticorpos de ligação anti receptores de acetilcolina, que vão se ligar aos receptores na membrana pós sináptica, causando destruição das pregas por meio do complexo de ataque a membrana, mas podem ser encontrados também anticorpos bloqueadores, que vão impedir a ligação da acetilcolina com os os receptores nicotínicos, e ainda os anticorpos moduladores que vão intensificar a degradação desses receptores prejudicando a junção neuromuscular.

Nos casos de Miastenia Grave soronegativa, os resultados dos exames para anticorpos antirreceptores de acetilcolina são negativos, e nos casos de Miastenia duplamente soronegativa, os pacientes não apresentam anticorpos antireceptores de acetilcolina nem anti- MuSK, porém podem estar ligados a seus antígenos específicos na junção neuromuscular, mesmo sem haver níveis detectáveis no sangue. (FERREIRA; TOSTA, 2015).

A avaliação neurofisiológica inclui a eletroneuromiografia e o teste de estimulação nervosa repetitiva. (GUILHUS et al., 2015) A eletroneuromiografia de fibra única consiste em medir com um eletrodo o intervalo entre os potenciais das fibras neuromusculares. Trata-se de um teste altamente sensível para MG, porém não específico. Já o teste de estimulação nervosa repetitiva é mais específico, e baseia-se na estimulação sequencial do nervo com frequências de 3 Hz, onde se

houver alguma disfunção da transmissão neuromuscular, haverá uma redução da amplitude dos potenciais gerados. (PASNOOR et al., 2018)

O tratamento vai depender muito da sintomatologia apresentada pelo paciente. Contudo, grande parte dos doentes conseguem manter uma qualidade de vida satisfatória. Apesar de se tratar de uma patologia rara, a Miastenia grave requer um diagnóstico precoce para que seja possível adotar uma estratégia terapêutica adequada, visando assim evitar a progressão dos sintomas, de modo que os mesmos não cheguem a afetar a musculatura respiratória. (TSAI; MORAIS; ANDRADE, 2021; CRUZ; PAIVA, 2018)

Inibidores de acetilcolinesterase podem reduzir a degradação da acetilcolina, fazendo com que uma quantidade maior desse neurotransmissor fique disponível para se ligar aos seus receptores, o que pode melhorar a transmissão neuromuscular temporariamente. (ANDRADE, 2021)

A imunossupressão também é utilizada como estratégia terapêutica, com imunossupressores ou corticoesteróides, sendo os corticoesteróides a terapia imune mais utilizada atualmente. (MANTEGAZZA et al., 2018)

Outra forma de tratamento é a administração de imunoglobulina intravenosa (IGIV), que tem se mostrado tão eficaz quanto a plasmaferese, porém a escolha entre ambos deve considerar a clínica de cada paciente e a disponibilidade desses procedimentos. ( SANDERS, et al., 2016)

Em alguns casos é recomendada a remoção do timo (timectomia), na tentativa de fazer com que a produção de anticorpos diminua, trazendo uma melhora no quadro clínico do paciente portador da doença. ( ANDRADE, 2021)



## REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, L. **Miastenia Gravis**. Revista Newslab. (2020). Disponível em: <https://newslab.com.br/miastenia-gravis/>. Acesso em: 09/06/2022.
- ANDRADE, N. Manifestações otorrinolaringológicas da miastenia grave: Relato de caso. **Revista Científica Hospital Santa Izabel**, v. 5, n.1, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.35753/rchsi.v5i1.196>. Acesso em: 15/04/2022
- BANDEIRA, V, H, R et al. Relato de caso de miastenia grave infantil. **Brazilian Journal Of Health Review**, v. 2, n.1, p.371-374, jan-fev. 2019. Disponível em: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/971> >. Acesso em: 10/04/2022.
- BIZARRO, M. B.; OLIVEIRA, M. A.; NERY, L.; ALVES, D. I. Miastenia gravis, o diagnóstico no olhar: relato de um caso. **Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar**, [S. l.], v. 33, n. 6, p. 402–6, 2017. DOI: 10.32385/rpmgf.v33i6.12301. Disponível em: <https://www.rpmgf.pt/ojs/index.php/rpmgf/article/view/12301>. Acesso em: 09/04/2022
- CARNEIRO. S. C. R. Fisiopatologia e tratamento da Miastenia Gravis: Atualidade e perspectiva futuras. **Dissertação de Mestrado - Universidade da Beira Interior**. Mai 2012. Disponível em: <https://ubibliorum.ubi.pt/bitstream/10400.6/1108/1/Disserta%20de%20mestrado-Sandra%20carneiro1.pdf>. Acesso em 10/04/2022
- CASTELLO BRANCO, A. C. da S.; SOUTO MAIOR, F. N.; RAMALHO, L. da S. N.; GORGONIO, I. F.; RAMALHO, J. do A.; VINAGRE, J. B. de F.; DINIZ, M. de F. F. M. ATUALIZAÇÕES E PERSPECTIVAS NA MIASTENIA GRAVIS. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, [S. l.], v. 15, n. 4, p. 493–506, 2011. Disponível em: <https://periodicos.ufpb.br/ojs/index.php/rbcs/article/view/11667>. Acesso em: 09/04/2022
- CARVALHO, A. S. R. de; SILVA, A. V. da; ORTENSI, F. M. F.; FONTES, S. V.; OLIVEIRA, A. S. B. Miastenia grave autoimune: aspectos clínicos e experimentais. **Revista Neurociências**, [S. l.], v. 13, n. 3, p. 138–144, 2005. DOI: 10.34024/rnc.2005.v13.10352. Disponível em: <https://periodicos.unifesp.br/index.php/neurociencias/article/view/10352>. Acesso em: 2 nov. 2022.
- CERATTI, J. O. ; ROSANELLI, C. L. S. P. Miastenia grave autoimune: Notas de literatura. Disponível em: <https://www.publicacoeseventos.unijui.edu.br/index.php/salaconhecimento/article/view/5074/425>. Acesso em 12/04/2022.
- COSTA, T. M. Miastenia Gravis com atonia esofágica: Relato de caso. **XV Jornal de Pediatria do Hospital da Criança**, p. 13-14, 2018. Disponível em: <http://www.repositorio.bahiana.edu.br/jspui/bitstream/bahiana/3553/1/ARTIGO%20-%20C3%89LIA%20MARIA%20STOLZE%20-%202018.pdf>. Acesso em: 15/06/2022
- CRUZ, M. C. ; PAIVA, G. P. Miastenia Gravis em associação à Dermatomiosite e Doença de Graves: relato de caso. **Archives Of Health Investigation**, [S. l.], v. 7, n. 2, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.21270/archi.v7i2.2405>. Acesso em: 16/04/2022
- CUNHA, F. M. B. ; SCOLA, R. H. ; WERNECK, L. C. Miastenia grave: aspectos históricos. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 57, n. 2B , pp. 531-536.(1999) Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0004-282X1999000300030>>. Acesso em: 15/04/2022.
- FERREIRA, L. T.; TOSTA, E. D. Auto anticorpos na miastenia grave adquirida autoimune. **Revista Brasília Médica**, p.52 - 65 (2015). Disponível em: <http://www.rbm.org.br/details/260/pt-BR/autoanticorpos-na-miastenia-grave-adquirida-autoimune>. Acesso em: 16/04/2022

GILHUS N. E. et al. Myasthenia gravis and risks for comorbidity. **European Journal of Neurology**, p.17- 23 (2015). Disponível em: <https://doi.org/10.1111/ene.12599>. Acesso em: 03/10/2022

JÚNIOR, G. F. Tratamento cirurgico comparado ao tratamento clínico na Miastenia Gravis - Revisão sistemática e metanálise. **Dissertação de Mestrado - Universidade Estadual Paulista. Faculdade de Medicina.** 2015. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/132120/000848649.pdf?jsessionid=F0B29B09910BF49053DC45C3CB59C7AA?sequence=1>. Acesso em: 19/06/2022

KAULING, A. L. C. et al. Miastenia gravis: relato de dois casos e revisão da literatura. **Revista Brasileira de Anestesiologia** , v. 61, n. 6 , pp. 755-763.(2011). Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0034-70942011000600007>>. Acesso em: 09/08/2022

MANTEGAZZA R, A C. et al. When myasthenia gravis is deemed refractory: clinical signposts and treatment strategies. **Therapeutic Advances in Neurological Disorders**. 2018;11. Disponível em: doi:10.1177/1756285617749134. Acesso em: 09/08/2022

MORREN,J. LI,Y. Myasthenia gravis with muscle-specific tyrosine quinase antibodies: a narrative review. **Muscle Nerve**. v.58, p.344-358, 2018.

PASNOOR,M. et al BAROHN,R.J. Diagnosis of Myasthenia gravis. **Neurol Clin**. v.36, p.261-274, 2018. Disponível em: [https://www.neurologic.theclinics.com/article/S0733-8619\(18\)30010-0/fulltext#articleInformation](https://www.neurologic.theclinics.com/article/S0733-8619(18)30010-0/fulltext#articleInformation). Acesso em: 13/10/2022

SANDERS, D.B et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis. **American Academy of Neurology**. v.87, p.419-425, 2016.

Zanardo, G. F. Adaptações morfológicas da junção neuromuscular ao exercício físico. **Universidade Estadual Paulista (Unesp)**, 2022. Disponível em: <http://hdl.handle.net/11449/216328>>. Acesso em: 12/04/2022

**ARTIGO****MIASTENIA GRAVE:  
FISIOPATOLOGIA E DIAGNÓSTICO**

Amanda Fabiana Inocência da Rocha<sup>1</sup>

Eduardo Augusto Ruas<sup>2</sup>

**RESUMO**

A Miastenia Grave é uma doença autoimune que vai afetar a junção neuromuscular, levando à fraqueza dos músculos esqueléticos, e apesar de ainda não ser definida como ocorre a produção desses anticorpos, houve uma redução nos índices de mortalidade graças aos avanços em relação aos estudos sobre o tratamento da doença. Atualmente, o diagnóstico pode ser feito através de testes sorológicos e também por meio da eletroneuromiografia, onde a interação multiprofissional é de suma importância para o diagnóstico precoce da doença.

**Palavras - chave:** Miastenia Gravis, junção neuromuscular, transmissão neuromuscular.

**ABSTRACT**

Myasthenia is an autoimmune disease that affects the neuromuscular junction, leading to weakness of the skeletal muscles and although it is not yet defined how the production of these antibodies occurs, there has been a reduction in mortality rates thanks to advances in relation to studies on the treatment of the disease. Currently, diagnosis can be made through serological tests and also through electroneuromyography, where multiprofessional interaction is of paramount importance for the early diagnosis of the disease.

**Keywords:** Myasthenia Gravis, neuromuscular junction, neuromuscular transmission.

<sup>1</sup> Amanda Fabiana Inocência da Rocha. Acadêmica do curso de Biomedicina da Faculdade de Apucarana - FAP. Apucarana-PR. 2022. Contato: [amandaguitar110@gmail.com](mailto:amandaguitar110@gmail.com)

<sup>2</sup> Doutor Eduardo Augusto Ruas. Docente do Curso de Biomedicina da Faculdade de Apucarana -FAP. Arapongas - PR. 2022. Contato: [eduardo.ruas@fap.com.br](mailto:eduardo.ruas@fap.com.br)

## 1 INTRODUÇÃO

O termo Myasthenia gravis é de origem grega e latina, onde mys= músculo, astenia= fraqueza e gravis= algo pesado , severo. ( BRANCO et al., 2011.)

As primeiras descrições da doença foram feitas em 1672, por um médico e fisiologista inglês de Oxford, Thomas Willis, que descreveu casos de pacientes que apresentavam curiosa fraqueza muscular flutuante. Porém foi em 1895 que Jolly empregou o termo MG, e somente por volta de 1900 é que suas principais características clínicas foram descritas. (CERATTI; ROSANELLI, 2015)

Em 1930 foi descoberto que a MG se tratava de um distúrbio na transmissão neuromuscular, que é mediada pela acetilcolina, e foi observado que o uso de anticolinérgicos poderiam reverter os sintomas da doença. (FERREIRA; TOSTA, 2015)

A MG é uma doença autoimune, que acomete a junção neuromuscular, onde há produção de anticorpos que agem contra os receptores nicotínicos de acetilcolina ou contra o receptor tiroquinase musculo específica (Anti- Musk). (CRUZ; PAIVA, 2018). Apesar de todo o conhecimento a respeito de sua fisiopatologia, a origem da síntese desses anticorpos ainda é desconhecida, estudos revelaram que anormalidades do timo teriam relação com a produção desses anticorpos. (BIZARRO et al., 2017)

Embora seja uma doença rara, sua curva de crescimento vem aumentando consideravelmente, podendo se manifestar em crianças, jovens adultos ou idosos, porém há uma incidência maior em pacientes do sexo feminino. (ANDRADE, 2021)

Os sintomas se apresentam com fraqueza muscular e fadigabilidade flutuantes, ou seja , se intensifica com o exercício e melhora com o repouso. A ptose palpebral e diplopia são os sintomas iniciais mais comuns na maioria dos casos de MG, podendo ser unilateral ou bilateral. Em casos mais severos, o paciente pode apresentar paralisia bulbar e fraqueza dos membros, que sem tratamento pode acometer também a musculatura respiratória. ( BANDEIRA et al., 2018)

É possível observar também alterações na região da face, onde alguns pacientes apresentam dificuldade na mastigação e deglutição, podendo inclusive

ter dificuldades de manter a boca fechada. A voz também pode ser alterada, tornando - se mais fraca, porém esses sintomas não são frequentes inicialmente. (JUNIOR, 2015)

Os sintomas podem ser classificados em 4 grupos, de acordo com a escala de Osseman e Genkins, de 1971:

- GRAU I: forma ocular ;
- GRAU II: forma generalizada;
- IIA: forma generalizada leve, responsiva à terapêutica, sem crises;
- IIB: forma generalizada moderada, resposta limitada à terapêutica, sem crises;
- GRAU III: forma aguda fulminante com insuficiência respiratória aguda e importante disfunção bulbar;
- GRAU IV: forma tardia grave - semelhante à forma III, porém com grau I e II.

Segundo Andrade (2021), apesar do aumento em sua curva de crescimento, na última década as estatísticas de mortalidade para MG tiveram uma redução significativa graças aos avanços nos cuidados intensivos e ao tratamento precoce da doença.

Devido à sua complexidade, a MG pode ser sub diagnosticada erroneamente, a característica flutuante dos sintomas também pode interferir no diagnóstico, que pode ser realizado através de testes sorológicos e também eletrofisiológicos, exigindo uma interação multiprofissional. (TSAI; MORAIS; ANDRADE, 2021; CRUZ; PAIVA, 2018)

O tratamento pode ser realizado através da administração de medicamentos anticolinesterásicos, imunossupressores, corticóides ou ainda plasmaferese, e também em alguns casos a remoção do timo (timestomia). Porém, o tratamento ou estratégia terapêutica a serem utilizados vão depender da gravidade dos sintomas apresentados pelo paciente. (COSTA, 2018)

## **2 OBJETIVO**

O presente estudo tem como objetivo buscar embasamento teórico a respeito da fisiopatologia da miastenia grave, descrevendo seus sintomas típicos e destacando como os anticorpos anti receptores de acetilcolina afetam a transmissão neuromuscular. Além disso, busca trazer uma atualização sobre os métodos utilizados para o diagnóstico diferencial da Miastenia, e também os principais tratamentos da doença.

## **3 METODOLOGIA**

O presente trabalho foi realizado por meio de uma pesquisa bibliográfica, onde foram utilizados artigos pesquisados em base de dados (SciELO, Pubmed, Google acadêmico, periódicos em sites de universidades e livros), em língua portuguesa, espanhola e inglesa.

Trata -se de uma pesquisa qualitativa de cunho exploratório, onde foram utilizados descritores como: Miastenia Gravis, junção neuromuscular, transmissão neuromuscular, imunopatologia, fisiopatologia da Miastenia Grave. Foram selecionados artigos no período de 2001 a 2022, onde foram encontrados 35 artigos de referência. Após a leitura e análise, foram excluídos os artigos que não atendiam a temática do trabalho, e utilizados um total de 20 referências para elaboração deste trabalho.

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

**QUADRO 1 - RESULTADO DOS ARTIGOS PESQUISADOS**

<b>Informação específica de cada artigo</b>	<b>Nome do artigo</b>	<b>Autor-ano</b>
Frisa a importância da investigação dos anticorpos contra acetilcolina no auxílio do diagnóstico.	Miastenia Gravis	ALMEIDA; (2020)
Relata a importância do diagnóstico precoce para adoção da melhor conduta terapêutica.	Manifestações otorrinolaringológicas da miastenia grave: Relato de caso	ANDRADE;(2021)
Destaca a necessidade de mais estudos sobre a disfagia esofágica na Miastenia Grave.	Miastenia Gravis com atonia esofágica:Relato de caso	COSTA; (2018)
Destaca a importância da investigação de outras patologias que despertam a autoimunidade e suas relações com a Miastenia Grave.	Miastenia Gravis em associação à Dermatomiosite e Doença de Graves: relato de caso	CRUZ; PAIVA;(2018)
Relata os anticorpos anti acetilcolina como os mais patogênicos na Miastenia Grave reconhecidos atualmente.	Auto anticorpos na miastenia grave adquirida autoimune	FERREIRA; TOSTA; (2015)
A timectomia apresenta os mesmos índices de remissão e controle dos tratamentos clínicos.	Tratamento cirúrgico comparado ao tratamento clínico na Miastenia Gravis - Revisão sistemática e metanálise	JUNIOR;(2015)
Relata como o exercício físico promove alterações positivas e melhora na função da Junção Neuromuscular.	Adaptações morfológicas da junção neuromuscular ao exercício físico.	ZANARDO; (2022)

De acordo com os dados levantados nesta revisão bibliográfica, Pasnoor et al. (2018) relatam que o diagnóstico da Miastenia Grave leva em conta a sintomatologia apresentada pelo paciente, bem como os achados clínicos e laboratoriais, e também os testes neurofisiológicos.

Entre os sintomas que podem comprometer a vida do paciente está a disfagia, que é a dificuldade para engolir, onde há o risco de broncoaspiração. Por se tratar de um sintoma não tão comum, há uma certa dificuldade na detecção da disfagia, o que mostra claramente a importância de serem realizados novos estudos a respeito da apresentação desse sintoma que pode levar à morte nos casos de Miastenia. ( COSTA, 2018)

O timoma, uma neoplasia benigna do timo, se apresenta em aproximadamente 15% dos pacientes, e nesses casos é possível observar uma melhora clínica com a timectomia (JUNIOR, 2015)

Atualmente os anticorpos mais reconhecidos como patogênicos na Miastenia Grave são os anti receptores de acetilcolina( 80 a 90% dos casos) e anti tiroquinase musculo específicos - anti Musk ( cerca de 10% ) , o que torna difícil realizar um diagnóstico clínico sólido sem a detecção de pelo menos um desses anticorpos.Outros anticorpos têm sido estudados, porém suas associações com a Miastenia ainda são incertas. ( FERREIRA; TOSTA, 2015)

A Miastenia Grave também pode estar associada à outras patologias, como por exemplo dermatomiosite, visto que em ambos os casos os pacientes apresentam fraqueza muscular, e implicações na conduta terapêutica podem ocorrer, considerando que ocorra uma associação entre ambas as doenças, mesmo que não seja frequente nos casos de Miastenia. (CRUZ; PAIVA, 2018)

Segundo Almeida (2020), pode- se realizar primeiramente um teste inibidor da acetilcolina, e se o resultado do teste estiver em um intervalo normal, exames mais sensíveis e mais específicos podem ser realizados por meio da investigação de autoanticorpos anti acetilcolina, por meio de testes com anti receptores de acetilcolina Elisa e RIA, sendo eles testes essenciais no auxílio para o diagnóstico de Miastenia Gravis.

Além da dosagem de anticorpos, a eletroneuromiografia tem se mostrado muito útil no diagnóstico de pacientes com Miastenia Grave. Apesar de não ser um exame específico, é altamente sensível, visto que permite avaliar a variação no



tempo de transmissão neuromuscular em uma única fibra, identificando quase 100% dos pacientes portadores da doença. (ZANARDO, 2022).

Andrade (2021) comenta sobre os tratamentos utilizando inibidores de acetilcolinesterase, que traz uma melhora na transmissão neuromuscular, e a remoção do timo (tímectomia), que visa reduzir a produção de anticorpos anti Ach.

Mantegazza et al. (2018) relatam que o tratamento com imunossuppressores isolados ou combinados trazem uma resposta terapêutica satisfatória, bem como a utilização de corticosteróides.

Segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), a plasmaférese apresenta benefícios a curto prazo tanto clinicamente, quanto na redução da dosagem de anticorpos anti Ach. Porém, trata-se de um tratamento de alto custo, sendo assim não acessível para todos os pacientes portadores da doença, assim como a administração de IGIV.

## **5 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Este trabalho permitiu um maior entendimento tanto sobre a fisiopatogenia da Miastenia Grave, quanto sobre as formas de diagnóstico e os tratamentos utilizados no controle da doença.

Constata-se que por se tratar de uma doença rara, há muito ainda a ser descoberto a respeito da origem da produção dos anticorpos que se dirigem aos receptores de acetilcolina.

A Miastenia Grave deve ser considerada como um problema de saúde pública, visto que o diagnóstico precoce se faz determinante na escolha do tratamento adequado e conseqüentemente na melhora dos sintomas. Apesar de se tratar de uma doença sem cura, através dos tratamentos disponíveis atualmente é possível oferecer uma melhor qualidade de vida ao paciente portador da doença.

## 6 REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, L. **Miastenia Gravis**. Revista Newslab. (2020). Disponível em: <https://newslab.com.br/miastenia-gravis/>. Acesso em: 09/06/2022.
- ANDRADE, N. Manifestações otorrinolaringológicas da miastenia grave: Relato de caso. **Revista Científica Hospital Santa Izabel**, v. 5, n.1, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.35753/rchsi.v5i1.196>. Acesso em: 15/04/2022
- BANDEIRA, V, H, R et al. Relato de caso de miastenia grave infantil. **Brazilian Journal Of Health Review**, v. 2, n.1, p.371-374, jan-fev. 2019. Disponível em: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/971> >. Acesso em: 10/04/2022.
- BIZARRO, M. B.; OLIVEIRA, M. A.; NERY, L.; ALVES, D. I. Miastenia gravis, o diagnóstico no olhar: relato de um caso. **Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar**, [S. l.], v. 33, n. 6, p. 402–6, 2017. DOI: 10.32385/rpmgf.v33i6.12301. Disponível em: <https://www.rpmgf.pt/ojs/index.php/rpmgf/article/view/12301>. Acesso em: 09/04/2022
- CARNEIRO. S. C. R. Fisiopatologia e tratamento da Miastenia Gravis: Atualidade e perspectiva futuras. **Dissertação de Mestrado - Universidade da Beira Interior**. Mai 2012. Disponível em: <https://ubibliorum.ubi.pt/bitstream/10400.6/1108/1/Disserta%20de%20mestrado-Sandra%20carneiro1.pdf>. Acesso em 10/04/2022
- CASTELLO BRANCO, A. C. da S.; SOUTO MAIOR, F. N.; RAMALHO, L. da S. N.; GORGONIO, I. F.; RAMALHO, J. do A.; VINAGRE, J. B. de F.; DINIZ, M. de F. F. M. ATUALIZAÇÕES E PERSPECTIVAS NA MIASTENIA GRAVIS. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, [S. l.], v. 15, n. 4, p. 493–506, 2011. Disponível em: <https://periodicos.ufpb.br/ojs/index.php/rbcs/article/view/11667>. Acesso em: 09/04/2022
- CARVALHO, A. S. R. de; SILVA, A. V. da; ORTENSI, . F. M. F.; FONTES, S. V.; OLIVEIRA, A. S. B. Miastenia grave autoimune: aspectos clínicos e experimentais. **Revista Neurociências**, [S. l.], v. 13, n. 3, p. 138–144, 2005. DOI: 10.34024/rnc.2005.v13.10352. Disponível em: 10.34024/rnc.2005.v13.10352 <https://periodicos.unifesp.br/index.php/neurociencias/article/view/10352>. Acesso em: 2 nov. 2022.
- CERATTI, J. O. ; ROSANELLI, C. L. S. P. Miastenia grave autoimune: Notas de literatura. Disponível em: <https://www.publicacoeseventos.unijui.edu.br/index.php/salaconhecimento/article/view/5074/425>. Acesso em 12/04/2022.
- COSTA, T. M. Miastenia Gravis com atonia esofágica: Relato de caso. **XV Jornal de Pediatria do Hospital da Criança**, p. 13-14, 2018. Disponível em: <http://www.repositorio.bahiana.edu.br/jspui/bitstream/bahiana/3553/1/ARTIGO%20-%20C%3%89LIA%20MARIA%20STOLZE%20-%202018.pdf>. Acesso em: 15/06/2022
- CRUZ, M. C. ; PAIVA, G. P. Miastenia Gravis em associação à Dermatomiosite e Doença de Graves: relato de caso. **Archives Of Health Investigation**, [S. l.], v. 7, n. 2, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.21270/archi.v7i2.2405>. Acesso em: 16/04/2022
- CUNHA, F. M. B. ; SCOLA, R. H. ; WERNECK, L. C. Miastenia grave: aspectos históricos. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 57, n. 2B , pp. 531-536.(1999) Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0004-282X1999000300030>>. Acesso em: 15/04/2022.
- FERREIRA, L. T.; TOSTA, E. D. Auto anticorpos na miastenia grave adquirida autoimune. **Revista Brasília Médica**, p.52 - 65 (2015). Disponível em: <http://www.rbm.org.br/details/260/pt-BR/autoanticorpos-na-miastenia-grave-adquirida-autoimune>. Acesso em: 16/04/2022

GILHUS N. E. et al. Myasthenia gravis and risks for comorbidity. **European Journal of Neurology**, p.17- 23 (2015). Disponível em: <https://doi.org/10.1111/ene.12599>. Acesso em: 03/10/2022

JÚNIOR, G. F. Tratamento cirurgico comparado ao tratamento clínico na Miastenia Gravis - Revisão sistemática e metanálise. **Dissertação de Mestrado - Universidade Estadual Paulista. Faculdade de Medicina.** 2015. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/132120/000848649.pdf;jsessionid=F0B29B09910BF49053DC45C3CB59C7AA?sequence=1>. Acesso em: 19/06/2022

KAULING, A. L. C. et al. Miastenia gravis: relato de dois casos e revisão da literatura. **Revista Brasileira de Anestesiologia** , v. 61, n. 6 , pp. 755-763.(2011). Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0034-70942011000600007>>. Acesso em: 09/08/2022

MANTEGAZZA R, A C. et al. When myasthenia gravis is deemed refractory: clinical signposts and treatment strategies. **Therapeutic Advances in Neurological Disorders**. 2018;11. Disponível em: doi:10.1177/1756285617749134. Acesso em: 09/08/2022

MORREN,J. LI,Y. Myasthenia gravis with muscle-specific tyrosine quinase antibodies: a narrative review. **Muscle Nerve**. v.58, p.344-358, 2018.

PASNOOR,M. et al BAROHN,R.J. Diagnosis of Myasthenia gravis. **Neurol Clin**. v.36, p.261-274, 2018. Disponível em: [https://www.neurologic.theclinics.com/article/S0733-8619\(18\)30010-0/fulltext#articleInformation](https://www.neurologic.theclinics.com/article/S0733-8619(18)30010-0/fulltext#articleInformation). Acesso em: 13/10/2022

SANDERS, D.B et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis. **American Academy of Neurology**. v.87, p.419-425, 2016.

Zanardo, G. F. Adaptações morfológicas da junção neuromuscular ao exercício físico. **Universidade Estadual Paulista (Unesp)**, 2022. Disponível em: <http://hdl.handle.net/11449/216328>>. Acesso em: 12/04/2022

## **ANEXO**

### **Diretrizes para Autores**

A Revista Jurídica da UniFil tem o objetivo de publicar artigos científicos de autores de instituições de ensino ou pesquisa, nacionais ou estrangeiras.

Os artigos deverão ser encaminhados por e-mail ao Conselho Editorial: [revistajuridica@unifil.br](mailto:revistajuridica@unifil.br).

Os artigos deverão ser em língua portuguesa, obedecer às regras da ABNT e possuir os seguintes requisitos:

- a)** ser inédito;
- b)** apresentar resumo na língua portuguesa e inglesa com no mínimo 75 e máximo 150 palavras;
- c)** os artigos deverão ser enviados com a devida correção ortográfica.
- d)** conter 3 palavras-chave (máximo 5) na língua portuguesa e inglesa (separada por ponto e vírgula e em ordem alfabética); **e)** desenvolvimento e conclusão das ideias;
- f)** apresentação das referências bibliográficas de acordo com a norma da ABNT;
- g)** possuir de 10 a 20 laudas no formato Word, A4, posição vertical; fonte: Times New Roman; corpo: 12; alinhamento: justificado, sem separação de sílabas; entre linhas: espaçamento um e meio; espaçamento simples entre as linhas somente no resumo em língua portuguesa e inglesa; parágrafo 1,5 cm; margem: superior e esquerda – 3 cm; inferior e direito – 2 cm.
- h)** o texto deverá ser precedido de um sumário, no qual constem os itens de desenvolvimento do trabalho, com até 3 dígitos. As resenhas deverão conter na abertura um breve relato da obra resenhada a título de introdução;
- i)** as citações e referências bibliográficas, devem seguir o sistema autor-data ou numérico, atendendo às regras da ABNT (NBR 10520/2002 e NBR 6023/2002), respectivamente.
- j)** As notas de rodapé, quando necessárias, devem ser somente explicativas (NBR 6022/2003);

**k)** os títulos, subtítulos e sub-subtítulos devem ser alinhados à esquerda, conforme (NBR 6024/2003).

Os autores dos artigos devem autorizar a publicação na Revista Jurídica da UniFil e se comprometem quanto à sua exclusividade. Os autores têm total ciência de que a publicação do trabalho poderá ser recusada a qualquer momento, caso venha a não ser considerada conveniente, por qualquer motivo que seja, sendo que tal recusa não gera responsabilidade e/ou ônus de espécie alguma à Revista Jurídica da UniFil