

# Atualizações e Perspectivas na *Miastenia gravis*

## Updates and Perspectives on myasthenia gravis

ALESSANDRA CAMILLO DA SILVEIRA CASTELLO BRANCO<sup>1</sup>  
FLÁVIA NEGROMONTE SOUTO MAIOR<sup>2</sup>  
LUCIANA DA SILVA NUNES RAMALHO<sup>3</sup>  
IVANA FERREIRA GORGONIO<sup>3</sup>  
JOSUÉ DO AMARAL RAMALHO<sup>4</sup>  
JOÃO BENEDITO DE FIGUEIREDO VINAGRE<sup>5</sup>  
MARGARETH DE FÁTIMA FORMIGA MELO DINIZ<sup>6</sup>

### RESUMO

**Objetivo:** Este estudo teve como objetivo uma busca bibliográfica sobre a *Miastenia gravis* (MG). **Metodologia:** A pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases de dados eletrônicos Pubmed, Science Direct, Scielo e Bireme dos últimos dez anos, além de outros artigos que apresentavam extrema relevância histórica. **Resultados:** MG é uma doença auto-imune caracterizada por fraqueza muscular, cuja patogenia está relacionada com a destruição da transmissão neuromuscular por diferentes mecanismos, como diminuição dos receptores nicotínicos de acetilcolina, destruição das proteínas envolvidas com a formação neuromuscular ou pela atuação de anticorpos contra uma proteína quinase específica do músculo (MUSK). O tratamento atual da MG se baseia na utilização de inibidores da acetilcolinesterase, corticosteróides, timectomia, imunossupressores, imunoglobulina intravenosa e plasmafereze. A identificação precoce da MG e de seus fatores precipitantes torna esta patologia mais acessível a novas modalidades de tratamento, como anticorpos monoclonais, prolactina, tacrolimus e crotamina. **Conclusão:** O melhor conhecimento acerca de seus mecanismos moleculares tem proporcionado o desenvolvimento de novas opções terapêuticas, necessárias para amenizar crises severas, levando a um prognóstico adequado. Novas descobertas poderão contribuir para a qualidade de vida dos pacientes, ocasionando remissão da doença e não apenas amenizando os seus sintomas.

### DESCRIPTORIOS

*Miastenia Gravis*. Acetilcolina. Terapia Combinada. Sistema Imunológico.

### SUMMARY

**Objective:** This study aimed to search the literature on myasthenia gravis (MG). **Methodology:** Literature search was conducted in the electronic databases PubMed, Science Direct, Scielo and Bireme, in the last ten years, and other articles that had extreme historical importance were also included. **Results:** MG is an autoimmune disease characterized by muscle weakness, whose pathogenesis is related to the destruction of neuromuscular transmission by different mechanisms, such as decreased nicotinic acetylcholine receptors, destruction of proteins involved in the neuromuscular formation or the activity of antibodies on a specific muscle protein kinase (MUSK). The current treatment of MG is based on the use of acetylcholinesterase inhibitors, corticosteroids, thymectomy, immunosuppressants, intravenous immunoglobulin and plasmapheresis. Early identification of MG and its precipitating factors make this disease more accessible to new treatment modalities such as monoclonal antibodies, prolactin, and tacrolimus/crotamine. **Conclusion:** A better knowledge about molecular mechanisms has provided the development of new therapeutic options necessary to alleviate severe crises, leading to a proper prognosis. New findings may contribute to the quality of life of patients, resulting in remission of the disease and not just in relieving its symptoms.

### DESCRIPTORS

*Myasthenia Gravis*. Acetylcholine. Combined Modality Therapy. Immune System.

1 Farmacêutica, Doutora e Professora da Faculdade Santo Agostinho, Teresina-Piauí.

2 Farmacêutica, Doutora e Professora do Depto. de Fisiologia Universidade Federal de Campina Grande-PB.

3 Aluno(a) de Iniciação Científica do Curso de Farmácia – CNPq/UFPB.

4 Farmacêutico-Bioquímico, Doutorando em Inovação e Desenvolvimento Tecnológico em Medicamento UFPB/UFRN/UFC/UFRPE.

5 Médico do Hospital Universitário Lauro Wanderley.

6 Doutora e Professora do Depto. de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal da Paraíba.

Diversas doenças interrompem a transmissão entre os neurônios e suas células-alvo, destacando-se entre elas a *Miastenia gravis* (MG). O termo MG tem origem grega e latina, onde *mys* = músculo, *astenia* = fraqueza e *gravis* = pesado, severo. Na literatura médica, foram muitas as denominações a partir de 1887 para esta patologia, destacando-se: paralisia bulbar sem achado anatômico, paralisia bulbar subaguda descendente, síndrome de Erb Goldflam, síndrome de Erb, poliomesencefalomielite, neuromiastenia grave, hipocinesia de Erb, entre outros. É uma doença caracterizada por fraqueza muscular decorrente da deficiência de Receptores de Acetilcolina (AChRs) na membrana pós-sináptica da Junção Neuromuscular (JNM) (TURNER, 2007; SANTOS *et al.*, 2008).

Esta doença foi relatada pela primeira vez em 1672 por um médico e fisiologista inglês, Thomas Willis, que descreveu um paciente com uma fraqueza fadigável dos membros e músculos bulbares. Entretanto, apenas em 1895, Jolly empregou o termo MG e, por volta de 1900, suas principais características clínico-patológicas foram descritas, como a relação entre o timo e a MG (CARVALHO *et al.*, 2005).

Em 1930, descobriu-se que a MG é uma doença na transmissão neuromuscular mediada pela acetilcolina e cujos sintomas poderiam ser revertidos pelos inibidores da acetilcolinesterase (AChE). Em 1939, Blalock foi o primeiro a afirmar que os sintomas da MG poderiam ser amenizados após a remoção do tumor e, após este achado, descobriu-se que pacientes miastênicos que não apresentavam timoma também poderiam se beneficiar com a remoção do timo (YANG *et al.*, 2008).

## MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo teve como objetivo uma busca bibliográfica nas bases de dados eletrônicos Pubmed, Science Direct, Scielo e Bireme dos últimos dez anos, além de outros artigos que apresentavam extrema relevância histórica. Os descritores utilizados para seleção dos artigos foram: Receptor nicotínico da acetilcolina, tratamento, sistema imunológico, epidemiologia, prevalência, sinais e sintomas, fisiopatologia e tratamento não-farmacológico e farmacológico da *Miastenia Gravis*. A busca manual em listas de referências dos artigos identificados/selecionados foi outra estratégia utilizada.

Os artigos obtidos através das estratégias de busca foram avaliados e classificados em relevantes (estudos que apresentaram importância e possibilidade de ser incluídos na revisão) e não relevantes (estudos sem importância, sem possibilidade de inclusão na

revisão). Dentre os critérios observados para a escolha dos artigos foram considerados os seguintes aspectos: disponibilidade do texto integral do estudo e clareza no detalhamento metodológico. Inicialmente obteve-se 200 artigos, os quais foram selecionados de acordo com o conteúdo abrangido, resultando em 44 artigos utilizados para essa revisão de literatura.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Epidemiologia da MG

A incidência anual da MG no mundo é de 1-2 por 100.000 indivíduos da população e a prevalência é muito alta, chegando de 20-50 para 100.000 na população, sendo maior em mulheres e idosos. Na América do Norte, a incidência em jovens menores que 18 anos é de 1:1.000.000, com um aumento da prevalência em mulheres, sendo a taxa de mulheres para homens de 3:1. Verifica-se ainda um pico dos 20 aos 40 anos em mulheres e dos 40 as 60 nos homens, havendo indícios de queda da incidência após a sétima década em ambos os sexos (COOK *et al.*, 2008; GOLD, SCHNEIDER-GOLD, 2008; TURNER, 2007).

Cerca de 15-20% dos pacientes com MG apresentam crises miastênicas em alguma fase durante o curso desta doença. Correntes estatísticas também reportam uma taxa de mortalidade de 3-8%, apesar de novos tratamentos e intensos cuidados médicos (JANI-ACSADI, LISAK, 2007).

No Brasil, os dados e os aspectos clínicos e epidemiológicos da ocorrência da MG são limitados, como mostra a tabela 01.

### Fisiopatologia da MG

Há diversas formas clínicas desta doença: MG do recém-nascido, congênita, de origem medicamentosa e auto-imune, que é a mais comum.

A MG auto-imune deve-se a ação de anticorpos contra AChRs na JNM, entretanto a maneira como se inicia a produção de anticorpos é desconhecida. Existe a hipótese de que o timo esteja relacionado com a MG através da presença de um antígeno que transforma linfócitos normais em linfócitos imunocompetentes, visto que 75% dos pacientes com esta doença apresentam anormalidades no timo. Dentre estas anormalidades incluem hiperplasia tímica e timoma (pico de incidência 40-50 anos), o qual pode surgir como um fenômeno paraneoplásico. Como o timo representa o maior sítio de formação de linfócitos, a patologia tímica deve estar relacionada com as funções dos linfócitos T (TURNER, 2007; YANG *et al.*, 2008; COOK *et al.*, 2008).

**Tabela 01:** Descrição de estudos epidemiológicos da *Miastenia gravis* no Brasil.

VARIÁVEL	CUNHA <i>et al.</i> 1999, N=153	DE ASSIS <i>et al.</i> 1999, N=41	MORITA <i>et al.</i> 2001, N=18	AGUIAR <i>et al.</i> 2010, N= 122
<b>Gênero</b>				
Macho	49 (32%)	24 (58,5%)	8 (44,4%)	37 (30,3%)
Fêmea	104 (68%)	17 (41,5%)	10 (55,6%)	85 (69,7%)
<b>Razão macho/fêmea</b>	2,1:1	0,7:1	1,2:1	2,3:1
<b>Idade de início dos sintomas (anos)</b>	31,3	>30	7,3	31,9
<b>Primeiro sintoma</b>	Ptose	Sem dados	Ptose	Ptose
<b>Timoma</b>	4 (2,6%)	41 (100%)	0	10 (8,2%)
<b>Características do estudo</b>	Estudo retrospectivo de pacientes com MG. Curitiba PR, Brasil.	Estudo retrospectivo de pacientes timomatosos com MG. São Paulo SP, Brasil.	Estudo retrospectivo de crianças com MG. São Paulo SP, Brasil.	Estudo retrospectivo de pacientes com MG. Fortaleza CE, Brasil.

O timo miastênico apresenta um maior número de células B e linfócitos tímicos que liberam anticorpos contra AChRs. As células mielóides do timo sofrem alteração por estímulos desconhecidos, gerando uma falha no mecanismo supressor de linfócitos T helper e aumento de anticorpos contra AChRs (CARVALHO *et al.*, 2005). Outro mecanismo possível é a ocorrência de uma infecção viral que poderia modificar as propriedades da superfície da placa motora, tornando-a imunogênica ou na presença de antígenos virais ou bacterianos que compartilhem epítopos com o AChR (COOK, MCPARLAND, ESCUDIER, 2008).

Atualmente, a MG é considerada como uma doença auto-imune dependentes de célula T mediada por anticorpos. Isso pode ser comprovado por algumas evidências:

- I. Anticorpos estão presentes no sítio da patologia (JNM);
- II. Imunoglobulinas de pacientes miastênicos ou anticorpos contra AChR de animais experimentais causam sintomas de MG quando injetados em roedores;
- III. A imunização dos animais com receptores de ACh reproduz a doença;
- IV. As terapias que removem os anticorpos diminuem a severidade dos sintomas da doença (CASTRILLO, 1998; YANG *et al.*, 2008).

Estudos mostram que as respostas das células T CD4+ auto-reativas (células T assassinas que atacam auto-antígenos) aos receptores desempenham um importante papel na patogênese da MG, pois a ativação

de antígeno específico para célula T foi marcadamente acelerada em paciente como MG. Normalmente as células T regulatórias (TR) suprimem a proliferação das células T CD4+ e previnem a auto-imunidade, embora este mecanismo não esteja totalmente esclarecido (UTSUGISAWA, NAGANE, SUZUKI, 2007; YANG *et al.*, 2008).

As células T regulatórias CD4+ CD25+, subtipos de células T regulatórias, desempenham papéis vitais em processos imunossupressores, pois suprimem a função das células T CD4+ e sua deficiência induz a perda da tolerância imune para os AChRs na MG, ou seja, a perda da capacidade do sistema imunológico de reconhecer e tolerar auto-antígenos (YANG *et al.*, 2008).

A patogenia da MG relacionada com a destruição da transmissão neuromuscular pode ocorrer por diferentes mecanismos:

I. Diminuição nAChRs

a) Modulação antigênica

A ligação de anticorpos aos AChRs causam processos de internalização (endocitose) e degradação (por ação de enzimas de lisossomos citoplasmáticos) dos mesmos (NATARAJAN, WEINSTEIN, 2005).

b) Dano da membrana pós-sináptica mediado por proteínas do sistema complemento.

Neste mecanismo ocorre a lise localizada da membrana pós-sináptica mediada por proteínas do sistema complemento. Os auto-anticorpos se ligam aos AChRs e disparam a cascata do sistema complemento, que atraem fagócitos, os quais medeiam a resposta citotóxica na placa motora. Este processo ocasiona a

destruição de áreas da membrana pós-sináptica, resultando na redução do número de dobras pós-sinápticas e, portanto, de AChR. Isto prejudica a transmissão na JNM, causando um defeito neuromuscular (NATARAJAN, WEINSTEIN, 2005; TURNER, 2007; COOK MCPARLAND, ESCUDIER, 2008).

c) Bloqueio funcional dos sítios de ligação à ACh.

O acoplamento da ACh ao AChR fica impedida pela presença de anticorpos, que compete pelo sítio de ligação da ACh. Ou seja, acontece o bloqueio físico dos canais iônicos que seriam ativados para desencadear o potencial de ação na fibra muscular (NATARAJAN, WEINSTEIN, 2005; TURNER, 2007; COOK MCPARLAND, ESCUDIER, 2008).

O AChR é um auto-antígeno, que possui uma região imunogênica principal (MIR) no domínio extracelular N-terminal das subunidades  $\alpha 1$  do nAChR. Cada uma das duas subunidades  $\alpha 1$  do nAChR apresentam uma MIR, na qual se liga um anticorpo cruzadamente a um AChR adjacente, ou seja, o anticorpo não se liga às duas subunidades  $\alpha 1$  no mesmo nAChR, devido a orientação de MIR que permite apenas esta forma de ligação. A interação dos anticorpos com o MIR, ocasiona um dos três mecanismos descritos acima, prejudicando a transmissão neuromuscular (LINDSTROM, 2002; JANSSEN *et al.*, 2008).

II. Destruição das proteínas envolvidas com a formação neuromuscular

Em alguns pacientes com MG soronegativa (que não apresentam auto-anticorpos contra nAChR), existem auto-anticorpos contra outras proteínas que participam da JNM, como titina (proteína filamentosa gigante), miosina, actina, rapsina (proteína citoplasmática importante para o agrupamento de AChR) e receptores de rianodina (canais de  $Ca^{+2}$  operados por  $Ca^{+2}$  do retículo sarcoplasmático) (LUCKMAN *et al.*, 2005; LAVRNIC *et al.*, 2005; TURNER, 2007; COOK MCPARLAND, ESCUDIER, 2008).

III. Atuação de anticorpos contra MUSK

Auto-anticorpos de AChR são detectados no plasma de 80-90% dos pacientes com MG generalizada. Entretanto, o plasma de 40% de pacientes com MG ocular e 10% de MG generalizada não apresentam tais anticorpos. Nestes casos, os pacientes são considerados soronegativos. Em cerca 40-50% dos pacientes com MG soronegativa, há a presença de auto-anticorpos contra o MUSK (LUCKMAN *et al.*, 2005; LVNRNIC *et al.*, 2005; HUANG *et al.*, 2008).

A genética parece apresentar correlação com a

miastenia grave auto-imune (MGAA), uma vez que os miastênicos frequentemente têm complexos de antígenos em maior quantidade, e diversos membros na família com doenças auto-imunes, quando comparados à população geral. Entretanto, filhos de indivíduos portadores da MGAA não possuem maior probabilidade de desenvolverem a doença, quando comparados aos filhos de indivíduos normais. É importante ressaltar que a MGAA não pode ser considerada uma doença genética (JANSSEN *et al.*, 2008).

Em pesquisa recente, CASCIOLA-ROSEN *et al.* (2008) apontaram evidências do papel desempenhado pela granzima B no aparecimento da MG. A granzima é uma enzima proteolítica liberada pelos linfócitos T, produzida no timo. Ela atua quebrando naturalmente vários autoantígenos potenciais, gerando novos fragmentos que podem desencadear doenças autoimunes. Os pesquisadores observaram a aptidão da granzima B em clivar, de forma eficiente e específica, as subunidades do AChR, especialmente a subunidade  $\alpha$ . E concluíram que o papel da granzima na iniciação da MG é consistente com o conceito do epitopo  $\alpha$  imunomediante.

### Classificação da MG

Na MG há variações na extensão e severidade da doença, além da variedade de músculos envolvidos. Isto dificulta a classificação da MG, que pode ser: pela presença ou ausência de anticorpos no AChR, pela severidade da doença e por sua etiologia.

### Classificação pela presença ou ausência de anticorpos no AChR

#### A) Soropositivo

É o mais comum tipo de MG autoimune adquirida. Aproximadamente 85% dos pacientes com MG generalizada e 50% dos pacientes com MG ocular isolada são soropositivo, utilizando-se o radioimunoensaio para detectar os anticorpos AChR (TURNER, 2007).

#### B) Soronegativo

Cerca de 10-20% dos pacientes com MG adquirida não apresentam anticorpos AChR. Recentemente, anticorpos contra a MUSK (proteína da membrana pós-sináptica associada ao AChR) têm sido reportados em alguns destes pacientes, que apresentam predominantemente fraqueza bulbar e uma menor resposta a agentes imunossuppressores (TURNER, 2007).

### Classificação por Severidade da doença

Segundo TURNER (2007), é uma classificação original e tradicional que divide a MG em quatro grupos distintos:

1. Grupo I: fraqueza muscular estritamente ocular promovendo ptose e diplopia;
2. Grupo IIa: fraqueza leve em outros músculos além do ocular, porém predominantemente nos músculos das extremidades (limbo) e/ou axiais, além dos orofaríngeos;
3. Grupo IIb: fraqueza moderada, com o acometimento de músculos respiratórios e orofaríngeos;
4. Grupos III: sinais generalizados agudos fulminantes com envolvimento bulbar e crises miastênicas;
5. Grupo IV: generalizada e severa, com sinais bulbares e crises miastênicas (necessidade de assistência respiratória mecânica).

A crise miastênica é definida como uma piora súbita da função respiratória, considerada uma urgência neurológica na qual a fraqueza muscular é tão severa que impede a função respiratória ou o funcionamento adequado das vias aéreas. Presente em 15 a 25% dos pacientes com MG, com grande incidência, principalmente nos pacientes do grupo III e IV, segundo a classificação de Osserman, a crise miastênica têm sido mais frequentes na 3ª e 4ª décadas de vida. Está demonstrado que tende a ocorrer durante os dois primeiros anos da doença, acometendo principalmente as mulheres. Raramente é tida como forma de início da doença, e pode apresentar como fatores precipitantes, as infecções respiratórias e os medicamentos. Um estudo feito pela Clínica Mayo, demonstrou que os pacientes que apresentaram a crise miastênica, em sua maioria, eram os que foram submetidos a procedimentos cirúrgicos (principalmente após timentomia) (JANI-ACSADI, LISAK, 2007).

### Classificação por Etiologia

- I. MG autoimune adquirida: mais comum na forma em adultos;
- II. MG neonatal transiente: causada pela transferência passiva de anticorpos maternos pela placenta, que atuam nos receptores de ACh do neonato. Neste caso, apenas 10 a 15% dos indivíduos manifestam sinais e sintomas típicos da MG nas primeiras horas de vida, sendo que tendem a desaparecer espontaneamente de 1 a 3 semanas. Os sinais clínicos surgem ao nascimento

ou nas primeiras 72 horas, tendendo a remissão clínica espontânea em uma a seis semanas. Já a forma adquirida surge em qualquer idade, apresentando as formas clínicas ocular ou generalizada, dependendo dos grupos musculares acometidos;

III. MG induzida por drogas: pode ser identificada como autoimune adquirida com anticorpos positivos à AChR. Outras drogas podem exacerbar a MG ou causar uma fraqueza muscular semelhante a MG, como o curare, aminoglicosídeos, quinina, procainamida e bloqueadores dos canais de cálcio.

IV. Síndrome miastênica congênita: causada por mutações em proteínas envolvidas na transmissão neuromuscular pós-sináptica (TURNER, 2007).

### Sinais e Sintoma da MG

Os pacientes apresentam fraqueza e fadigabilidade, especialmente com a atividade sustentada ou repetitiva, e melhora após o repouso. Os sintomas podem variar bastante, e geralmente intensificam-se no final do dia. Diversos fatores pioram a fraqueza muscular: exercício, estresse emocional, temperaturas elevadas, infecções e certas drogas (aminoglicosídeos, fenitoína e anestésicos locais), gravidez e cirurgias (TURNER, 2007).

Os músculos mais comumente afetados são: levantador da pálpebra superior, extra-oculares, dos membros proximais, facial e extensores do pescoço. Os músculos extra-oculares são afetados em cerca de 50% dos pacientes que apresentam MG, e em 90% dos pacientes durante alguma fase da doença, normalmente durante a leitura ou ao dirigir por período prolongado. A fraqueza da musculatura extra-ocular comumente pode provocar a diplopia e a ptose palpebral, com característica assimétrica e flutuante. Ptose é uma característica comumente apresentada, que melhora com aplicação de gelo sobre a pálpebra e após o sono. Ela pode ser unilateral ou bilateral, parcial, flutuante, levando a confusão no diagnóstico inicial, pois pode ser confundido com outros distúrbios oculares. Outro sinal importante é a observação do "lid twitch" descrito primeiramente por Koogan, em 1965. Nesta avaliação, quando se pede ao pacientes para olhar de baixo para cima, a pálpebra muitas vezes executa um movimento exagerado, além do necessário para o movimento ocular, correspondente, para em seguida cair um pouco. A paralisia ocular é frequentemente assimétrica, flutuante, podendo imitar diversas oftamoplegias. A pupila não é afetada pela MG (TURNER, 2007; BUCKEY, 2008).

A face encontra-se pouco expressiva e alguns

pacientes podem apresentar fadiga severa e fraqueza durante a mastigação, sendo incapazes de manterem a boca fechada. A voz nasal torna mais suave e fraca à conversação, e a regurgitação nasal pode ocorrer devido à fraqueza da musculatura do palato. A disфония é resultante da fraqueza da laringe, que acarreta na abertura anormal das cordas vocais e estridor laríngeo, provocados pela obstrução das vias aéreas superiores, enquanto a disfagia ocorre devido à fraqueza dos músculos da deglutição e mastigação. As dificuldades na fala, deglutição e mastigação também podem surgir como queixa inicial, porém a frequência destes sintomas é mais raro que os sintomas oculares. A disfagia e fraqueza dos músculos mastigatórios persistem em longo prazo, e podem acarretar em emagrecimento pronunciado. A fraqueza em membros superiores é mais evidente e comum quando comparada com os membros inferiores. Como se trata de uma desordem da JNM, não é esperado qualquer alteração cognitiva, sensorial ou autonômica. Por outro lado, não é incomum o paciente com MG apresentar sintomas de depressão (KOTHARI, 2004; TURNER, 2007).

### Diagnóstico da MG

O diagnóstico da MG é frequentemente baseado na história clínica, no exame físico e em alguns exames que avaliam a função neuromuscular. Entretanto, o diagnóstico se torna difícil em pacientes com fraqueza focal de determinados grupos musculares, como os músculos respiratórios; além de existir um longo período entre a instalação dos sintomas e o diagnóstico. Esta dificuldade no diagnóstico ocorre pelo fato da MG ser uma doença relativamente rara, e doenças mais comuns como acidente vascular encefálico, doença do neurônio motor ou histeria podem ser diagnosticados erroneamente. Além disso, a característica flutuante da doença também pode gerar confusão e atraso no diagnóstico (CIRILLO, 2008).

Os testes que visam auxiliar a confirmação da doença consideram características como diplopia, ptose palpebral, cansaço ao mastigar, fraqueza de musculatura facial, comprometimento na deglutição, queda da mandíbula, emagrecimento inexplicável, dificuldade respiratória, entre outros. O exame clínico ainda inclui o exame dos músculos da face, orofaringe, da musculatura do pescoço, membros superiores e inferiores, incluindo as manobras deficitárias da queda da cabeça, dos braços estendidos e o teste de Mingazzini para membros inferiores, que exigem a manutenção da postura por aproximadamente dois minutos, além da análise dos músculos respiratórios (KOTHARI, 2004).

Os exames que auxiliam na confirmação do

diagnóstico clínico são os testes farmacológicos, imunológicos, eletrofisiológicos, laboratoriais e radiográficos, prova de função tireoidiana e pulmonar, testes oftalmológicos e biópsia muscular. Eventualmente a biópsia muscular pode ser uma alternativa para definição do diagnóstico, principalmente na tentativa de distinguir a MG das miopatias (KOTHARI, 2004; KINALI *et al.*, 2008).

A avaliação mais sensível e específica para o diagnóstico da MG é a presença de anticorpos dos AChR, considerado um padrão na detecção desta doença. O teste anticolinesterase é baseado na melhora clínica induzida por inibidores de acetilcolinesterase, prolongando os efeitos da ACh sobre os receptores disponíveis. O Cloridrato de Edrofônio (Tensilon®) é o mais utilizado, pois tem início de ação rápido (30 segundos) e efeito de curta duração (5 minutos). Após o exame completo de força muscular, uma injeção de atropina é aplicada. Esta injeção tem o objetivo de proteger o paciente dos agentes anticolinesterásicos e não desenvolver os efeitos colaterais muscarínicos, além de servir como placebo para os grupos-controle em casos de estudos. Após dois minutos da injeção, outra evolução de fraqueza muscular é observada. Então, é injetada uma dose intravenosa de Tensilon®, acarretando novamente a melhora da força muscular. Se não houver melhora, outra dose desta última droga é administrada. O resultado positivo do teste seria a melhora significativa do desempenho muscular. Apesar de ser um método eficaz e rápido, representa pequeno risco, porém não insignificante para o paciente, e deve ser utilizado com cautela, pois pode ocorrer parada respiratória e arritmia cardíaca. O resultado positivo claro associado à fadiga e fraqueza muscular pode ser suficiente para confirmar o diagnóstico de MG. Neste exame falso-positivos são raros, porém o resultado positivo isolado não é 100% específico para MG, podendo variar entre diversas doenças como a doença do neurônio motor e o botulismo. Por outro lado, o resultado negativo também não exclui a MG.

Podem ser detectados anticorpos contra os AChR em 80% a 90% dos pacientes com a forma generalizada da MG no soro sanguíneo, e 45% a 65% em pacientes com a forma ocular. A presença ou quantidade de anticorpos não está relacionada com a severidade da doença (KOTHARI, 2004, BUCKEY, 2008).

O comprometimento da tireóide é comumente investigado no diagnóstico diferencial, pois aproximadamente 20% dos pacientes com MG apresentam timoma, enquanto que 70% desenvolvem hiperplasia do timo. Para detectar estas anormalidades, todos os pacientes com MG devem realizar o exame de tomografia computadorizada (TC) com contraste do tórax. O exame de

radiografia do tórax também deve ser realizado como exame de rotina, porém não deve substituir o exame de TC (KOTHARI, 2004; KINALI *et al.*, 2008).

O exame eletrofisiológico, apesar de não ser específico, pode revelar anormalidades características dos pacientes com MG, e envolve uma rotina de testes de condução nervosa, estimulação repetitiva do nervo, teste de exercício e eletromiografia (EMG). A estimulação elétrica repetida com taxas lentas é enviada ao músculo e são medidos assim os potenciais de ação do músculo. A amplitude dos potenciais de ação na transmissão neuromuscular normal não mudam, porém na MG ocorre redução da amplitude conforme o músculo é estimulado rapidamente. Este teste pode ser utilizado após o teste anticolinesterásico. O teste de exercícios deve ser feito juntamente com a estimulação repetitiva do nervo, pois a diminuição dos potenciais de ação geralmente é observada após os exercícios. (KOTHARI, 2004; THANVIN, LO, 2004)

Entre os exames de eletrodiagnóstico, a eletromiografia (EMG) da fibra muscular é a mais sensível para detectar os distúrbios da transmissão neuromuscular. O registro é feito pela estimulação de duas fibras musculares em uma única unidade motora. Apesar da EMG de única fibra ser o exame mais sensível para a análise da transmissão neuromuscular, ela não é específica, ou seja, os resultados podem também ser anormais em grande variedade de doenças neuropáticas ou miopáticas. Com isso, os resultados dos exames de eletrodiagnóstico devem ser interpretados dentro do contexto das apresentações clínicas da doença (HILL, 2003; KINALI *et al.*, 2008).

Para diagnosticar a MG é necessário excluir outras condições que podem de alguma forma ser similares à doença. O diagnóstico diferencial inclui doenças como compressão dos nervos cranianos por massas intracranianas, síndrome miastênica induzida por drogas, doenças da transmissão neuromuscular congênitas, miopatias mitocondriais e miotonias. Além disso, os pacientes com MG podem apresentar uma doença autoimune associada (KOTHARI, 2004; KINALI *et al.*, 2008).

A haptoglobina (HP) é uma  $\alpha_2$ -glicoproteína da fase inflamatória aguda sintetizada no fígado, que se liga a hemoglobina livre no plasma. É utilizada como marcador de diferentes doenças, uma vez que é possível detectar níveis aumentados desta proteína na fase aguda de processos inflamatórios ou infecciosos (OLIVEIRA *et al.*, 2008).

OLIVEIRA *et al.*, 2008, em um estudo pioneiro, relacionaram os níveis elevados de HP com a fase ativa da MG, sugerindo que a dosagem desta proteína pode ser útil como marcador da atividade clínica na MG quando não há outra doença associada.

## Tratamento da MG

### Tratamento não Farmacológico da MG

#### Timectomia

A timectomia é uma importante intervenção cirúrgica, usualmente realizada nos primeiros anos após o diagnóstico da MG. Isto tem sugerido que a sensibilização inicial de anticorpos para AChR ocorre pelo próprio timo. A resposta máxima é frequentemente notada entre 2-5 anos após a cirurgia. (CIRILLO, 2008).

Embora não haja evidências que a timectomia traja benefícios, alguns pesquisadores provaram que muitos pacientes tiveram melhora no pós-operatório. (YANG *et al.*, 2008).

Existem duas indicações para a timectomia na MG:

1. Para os 10% dos pacientes que tiverem timoma com localidade potencialmente invasiva;
2. Para pacientes jovens com MG generalizada, onde a timectomia é realizada para tratar o processo básico da doença (CIRILLO, 2008).

A timectomia não está bem investigada com estudo clínico controlado, randomizado e prospectivo no tratamento da MG, entretanto esta forma de tratamento tem sido utilizada empiricamente e largamente aplicada. A timectomia também é recomendada para pacientes com MG autoimune não-timomatososa como opção de aumento da probabilidade de remissão ou melhora. Com base em dados histopatológicos, pacientes AChR negativos e MUSK negativos, têm uma patologia tímica similar ao da clássica MG anti-AChR e podem ser timectomizados. A timectomia não é recomendada em pacientes com anticorpos para MUSK, pois a análise retrospectiva indica uma falta de patologia tímica típica, a qual é claramente diferente do tipo mais comum da MG (GOLD, SCHNEIDER-GOLD, 2008).

Não há um consenso entre a menor ou maior idade para se fazer a timectomia. Ela é recomendada em pacientes entre 10-50 anos de idade com estabelecimento relativamente recente da MG (entre 3-5 anos após a primeira manifestação). Entre idades de 6-10 anos a indicação para timectomia é controversa. Pacientes maiores que 60-65 anos não são usualmente timectomizados, exceto aqueles com timoma. Um timoma maligno é normalmente considerado uma indicação absoluta para timectomia, em qualquer idade (GOLD, SCHNEIDER-GOLD, 2008).

Os pacientes precisam ser medicados para otimizar a cirurgia, e relaxantes musculares devem ser evitados. Os benefícios levam meses ou anos para se tornarem aparentes em centro com experiência no

gerenciamento perioperatório de pacientes com MG, a timectomia é um procedimento relativamente seguro. Não é necessário descontinuar a azatioprina antes e depois da cirurgia. Durante o período pré e pós-operatório, a piridostigmina oral pode ser trocada por piridostigmina intravenoso (i.v). Se a severidade da timectomia é marcante ou severa, pré-tratamento com drogas imunossupressoras ou plasmaferese é claramente recomendada (TURNER, 2007; GOLD, SCHNEIDER-GOLD, 2008).

### Plasmaferese

A plasmaferese (PFE) é um procedimento terapêutico, usado há mais de 30 anos, bem estabelecido e comumente usado em muitas desordens, onde uma etiologia autoimune é conhecida ou suspeitada. A PFE remove anticorpos e substâncias que levam às desordens imunomediadas, sendo possível o controle dos sintomas das doenças. A etiologia imune tem sido implicada na patogênese de algumas doenças neurológicas, como no caso da MG. Ela é utilizada sozinha ou em combinação com outras opções de tratamento, como a terapia de frente para esta doença. Outras modalidades de tratamento, incluindo imunoglobulina i.v. para pacientes com MG, têm sido usadas para o controle da doença. Estudos indicam que podem acontecer complicações com a PFE, e, além disso, há um número limitado de testes clínicos e poucos dados acerca de segurança e eficácia em curto e em longo prazo da PFE (KAYNAR *et al.*, 2008).

É um procedimento rápido, mas com melhora temporária pela redução de anticorpos anti-AChR circulantes. Ela é usada para atingir um controle rápido quando o paciente tem MG severa ou encontra-se em crise miastênica, no pré e pós-operatório da timectomia ou durante o período onde agentes imunossupressores não estão sendo efetivos. A melhora acontece normalmente em torno de 4-10 semanas. A sua desvantagem é o alto custo dos profissionais e dos equipamentos, as complicações agudas (hipotensão e desordens na coagulação), e o aumento na disponibilidade da imunoglobulina. Há duas técnicas para o PFE: separação de plasma por um separador de células (centrífuga), e filtração membranar (TURNER, 2007).

Em um típico protocolo de PFE, usam-se 4 ou 5 trocas de 40-50 mL/kg corporal durante uma semana ou mais, até o paciente mostrar uma melhora satisfatória. A PFE é indicada para remover anticorpos patogênicos e citocinas. A melhora dos sintomas pela PFE é mais devido, provavelmente, à remoção de anticorpos do que a um bloqueio direto sobre o efeito da AChR. Frequentemente, os efeitos da PFE são mais demorados e se tornam aparentes depois de 2 ou mais dias, devido usualmente

à remoção dos anticorpos que acontece indiretamente, por exemplo, por um aumento no *turnover* de receptores ou por uma lise mediada pelo complemento na membrana pós-sináptica. Embora não haja atualmente uma idade limite para o tratamento, em pacientes idosos com disfunções em múltiplos órgãos, o PFE leva a um aumento no risco de sérias complicações, como reações cardiovasculares sistêmicas, distúrbios hidroeletrolíticos, septicemia e trombose. (GOLD, SCHNEIDER-GOLD, 2008).

Em conclusão, a PFE é uma opção de tratamento efetiva em pacientes com MG, podendo controlar a progressão da doença quando realizada no seu início. Ela parece ser um procedimento relativamente seguro, entretanto, o seu papel acerca de tratamento de pacientes em curto e em longo prazo deve ser melhor investigado por estudos clínicos prospectivos randomizados, conduzidos com um grande número de pacientes (KAYNAR *et al.*, 2008).

### Fisioterapia

Os princípios que fundamentam a prescrição de exercícios terapêuticos nas doenças neuromusculares (DNM) incluem manutenção da força muscular (respeitando as limitações do processo da doença) e prevenção da atrofia. Pesquisas mostram que o fortalecimento de membros inferiores e programas de exercícios aeróbicos de baixo impacto podem ser benéficos a pessoas com leve a moderada MG ou DNM (SANTOS *et al.*, 2008).

O exercício terapêutico atua como uma estratégia efetiva na redução da fadiga generalizada e de variáveis psicológicas, como raiva, depressão, tensão e confusão, conforme medido por o "Profile of Mood States". Além disso, o exercício traz efeitos fisiológicos, como aumento do número e densidade de mitocôndrias, aumento da massa muscular esquelética, do tamanho dos leitos capilares e melhora da degradação do lactato. Com isso, há melhora da resposta à fadiga, embora seja difícil para pacientes com MG completarem exercícios com muitas repetições (SANTOS *et al.*, 2008).

### Tratamento Farmacológico da MG

Antigamente, a MG causava, com frequência, incapacidade grave e crônica, além de elevada mortalidade. No entanto, as opções de tratamento disponíveis na atualidade melhorou o prognóstico e a expectativa de vida do paciente. Além disso, a crise miastênica (com falência respiratória) é agora rara (menos que 2%) em pacientes adequadamente tratados com imunossupressão em longo prazo, e monitorado por especialistas.



Portanto, muitos pacientes devem tomar medicações imunossupressoras durante anos ou por toda a vida, apesar dos riscos de efeitos adversos associados. Em geral, a idade do paciente, o grau de progressão da doença, a distribuição e a gravidade da fraqueza muscular podem servir como guia para o plano de tratamento (KOTHARI, 2004; GOLD, SCHNEIDER-GOLD, 2008).

O tratamento farmacológico da MG pode envolver diversas etapas:

1. Tratamento inicial com inibidores da acetilcolinesterase (AChE). Entretanto, estas drogas isoladamente não são usualmente adequadas para o controle da doença, necessitando de terapias adicionais;
2. Frequentemente, um tratamento imunossupressor é adicionado, iniciando-se com timectomia ou altas doses de corticosteróides;
3. Em longo prazo, outros imunossupressores são adicionados por serem mais seletivos;
4. Terapias em curto prazo, como imunoglobulina intravenosa ou plasmáfereze podem ser efetivas em estágios iniciais do tratamento, antes da timectomia ou estágios tardios durante uma exacerbação.

O tratamento atual se baseia na utilização de inibidores da acetilcolinesterase, corticosteróides, timectomia, imunossupressores, imunoglobulina intravenosa e plasmáfereze (THANVI, LO, 2004).

#### **Inibidores da acetilcolinesterase**

Os inibidores da acetilcolinesterase (AChE) têm sido usados para o tratamento da MG há mais de sessenta anos como a terapia de primeira escolha em pacientes sintomáticos, apesar de não alterar o curso da doença, gerando apenas benefícios sintomáticos por aproximadamente 4 horas. Nas últimas três ou quatro décadas, eles têm sido menos usados como único tratamento em MG moderada para severa e/ou progressiva. Isto baseia no fato de que os AChE podem ter uma meia-vida variável em pacientes com doença severa e uma absorção reduzida das formulações orais. Além disso, uma alta dosagem pode levar à dessensibilização dos AChR, aumentando a fraqueza muscular (KOTHARI, 2004; LINDSTROM, 2002; JANI-ACSADI, LISAK, 2007)

A piridostigmina é a droga mais comum usada da classe do AChE, por ser bem tolerada pelos pacientes com MG e possuir menos efeitos adversos. O tratamento é iniciado com pequenas doses (30 mg/dia), podendo ser lentamente aumentada até 90 mg/dia para os tratamentos dos sintomas dos pacientes. Ela possui rápida ligação ao seu sítio de ação (15-30 minutos), que

dura por quatro horas. Seus principais efeitos colaterais incluem diarreia, dor abdominal e salivação excessiva. Esses efeitos colaterais muscarínicos podem ser tratados com drogas anticolinérgicas, como propantelina ou difenoxilato, sem afetar os receptores nicotínicos na JNM. Outros anticolinesterásicos são também usados como a neostigmina e o edrofônio (de curta ação) (TUNER, 2007).

O mecanismo de ação dos AChE acontece por inibição da enzima sináptica AChE, que leva a um aumento da ACh na fenda sináptica, aumentando a disponibilidade da ACh para agir nos respectivos receptores na membrana pós-sináptica (TURNER, 2007; CIRILLO, 2008).

### **Imunossupressores**

#### **a) Glicocorticosteróides**

Os esteróides, devido a sua ação imunossupressora, são usados juntamente com os AChEs para o tratamento sintomático durante o processo da doença em pacientes com MG refratária média ou moderada/severa. Um efeito gradual da prednisona (ou de um GS equivalente) é esperado, o qual se inicia após poucos dias, sendo mais evidente depois de duas semanas, com efeito máximo após alguns meses. As poucas publicações de ensaios com prednisona *versus* placebo, ou em combinação com outras drogas, confirmam a sua eficácia terapêutica (TURNER, 2007; GOLD, SCHNEIDER-GOLD, 2008).

Mais que 10% dos pacientes podem apresentar uma piora na fraqueza miastênica induzida por GS. Esse efeito adverso pode ser devido a uma ação direta sobre a transmissão neuromuscular, levando a riscos consideráveis sobre a piora induzida por esteróides, e podendo ainda requerer ventilação mecânica quando os sintomas bulbares forem dominantes. Isto pode ser evitado por um aumento gradual da dose das medicações esteroidais durante o curso das semanas ou por atenuação dos sintomas através de procedimentos como troca de plasma ou imunoglobulina intravenosa, o qual pode reduzir a rápida exacerbação induzida pelo esteróide (GOLD, SCHNEIDER-GOLD, 2008).

Os efeitos colaterais em longo prazo com o tratamento com GS incluem todas as características da síndrome iatrogênica de Cushing (desordem endócrina causada por níveis elevados de GS no sangue), para as quais os pacientes devem ser rigidamente monitorados e tratados, incluindo osteoporose, hipertensão, exacerbação ou precipitação de diabetes, obesidade, úlceras gastrointestinais, cataratas, infecções oportunistas e septicemia, hipertensão e distúrbios eletrolíticos (em

particular perda de potássio) (GOLD, SCHNEIDER-GOLD, 2008).

Formulações com corticosteróides podem ser divididas quanto a duração da supressão da ACh como:

1. Formulações de curta duração (prednisona e prednisolona com efeito menor que 24-36h);
2. Formulações de duração intermediária (triacinolona);
3. Formulações de longa duração (dexametazona) (JANI-ACSADI & LISAK, 2007).
4. O mecanismo de ação dos GS envolve interações entre os esteróides e os receptores intracelulares, que pertencem à superfamília dos receptores que controlam a transcrição gênica. Os GS após penetrarem nas células, se ligam a receptores específicos (GR $\alpha$ , GR $\beta$ ) no citoplasma, que exibem alta afinidade pelos GS, e estão presentes em praticamente todos os tecidos. Os complexos esteróides-receptores formam dímeros que a seguir migram para o núcleo e se ligam a elementos de respostas aos esteróides no DNA. O efeito consiste em repressão (impedir a transcrição) ou em indução (iniciar a transcrição) de certos genes (JANI-ACSADI & LISAK, 2007).

A repressão é necessária para a ação imunossupressora, portanto, importante no tratamento da MG. Ela é obtida através da inibição de diversos fatores de transcrição como AP-1 (heterodímero das proteínas Fos e Jun, produtos dos proto-oncogenes, c-fos e c-jun) e NF- $\kappa$ B. Estes fatores de transcrição normalmente “desreprimem” os genes da cicloxigenase-2, de várias citocinas (por exemplo, interleucinas) e de fatores de adesão, bem como a isoforma induzível de óxido nítrico sintase. A transcrição basal e a transcrição induzida dos genes da colagenase são modificadas e ocorre inibição da indução dos genes da osteocalcina nos osteoblastos pela vitamina D3. A indução envolve a formação de RNAm específicos que dirigem a síntese de proteínas específicas (GOODMAN, GILMAN, 2006; RANG, 2008).

#### **b) Outros imunossupressores**

A MG é uma doença auto-imune, por isso um dos principais objetivos do tratamento envolve a supressão do sistema imunológico. A imunossupressão é utilizada com algum sucesso na maioria dos pacientes com MG, pois promove melhora da força muscular por meio da alteração do processo de destruição dos receptores pelos anticorpos. Porém, esta terapia diminui a capacidade do paciente de lutar contra os organismos invasores. O início do tratamento deve ser feito com muita cautela, pois

existe o risco da exacerbação da fraqueza muscular (THANVI, 2004).

Muitos pacientes requerem uma pequena dose de esteróides para controlar a progressão da doença. Porém, os seus efeitos colaterais em longo prazo levam à necessidade de introdução de outros imunossupressores, como por exemplo: azatioprina, micofenolato, ciclosporina, metotrexato e ciclofosfamida (TURNER, 2007).

A azatioprina (AZA) é um agente citotóxico e imunossupressor extensamente utilizado no tratamento da MG, que interfere na síntese de purinas, sendo metabolizado em mercaptopurina, um análogo da purina, que inibe a síntese de DNA. Atua sobre a proliferação de linfócitos e induz linfopenia de células B e T (interferindo em sua síntese e funcionamento). Desta forma, reduz o nível de anticorpos contra os AChRs na JNM, tornando-se a opção de tratamento quando os corticosteróides forem contra-indicados ou em casos de resposta insuficiente ao esteróide. A resposta terapêutica ocorre em 4 a 12 meses, sendo o efeito máximo obtido após 6 a 24 semanas (GOLD, SCHNEIDER-GOLD, 2008).

A imunossupressão ocorre em pacientes tratados com AZA mais do que em pacientes tratados com drogas citotóxicas, como a ciclofosfamida. AZA possui também propriedades médias inflamatórias, e tem sido usada comumente como adjuvante para reduzir a dose dos esteróides necessários, mas ela pode ser usada sozinha para manutenção do tratamento em longo prazo, por ser um agente imunossupressor bem tolerado. A incidência de sérios efeitos colaterais da AZA é surpreendentemente baixa, por isso tem sido usado em longo prazo por muitos pacientes. O efeito adverso mais sério em longo prazo é o desenvolvimento de linfoma, e por isso, os pacientes devem ser monitorados cuidadosamente durante o tratamento. AZA é potencialmente teratogênico e mutagênico, desta forma, os pacientes devem ser advertidas sobre o uso de medidas contraceptivas durante e após o seu tratamento (GOLD, SCHNEIDER-GOLD, 2008).

O Micofenolato de mofetila (MMF) tem sido usado como uma alternativa para o AZA no tratamento da MG. Trata-se de uma potente droga imunossupressora que foi primeiramente usada para prevenção de rejeição de transplantes de órgão, e então foi introduzido para as terapias de doenças auto-imunes da pele, olho e artrite reumatóide, entre outros. O seu uso na MG com sucesso tem sido descrito em vários ensaios clínicos pequenos, nos quais a principal vantagem tem sido sua tolerabilidade e perfil de segurança (GOLD, SCHNEIDER-GOLD, 2008).

MMF é convertido no organismo em ácido micofenólico, que restringe a proliferação dos linfócitos

B e T, e diminuem a produção de células T citotóxicas ao inibir a inosina monofosfato desidrogenase (essencial na biossíntese de *novos* de purinas). As células B e T dependem particularmente desta via (por serem peculiares na obtenção de purinas necessárias para a síntese de DNA ao sintetizá-las de *novos*) de modo que a droga possui ação bastante seletiva sobre estas células. Seus efeitos adversos incluem sintomas gastrointestinais, hemorragia gastrointestinal, leucopenia e infecção. Em comparação com a AZA, o MMF tem baixa hepatotoxicidade, mas o risco de linfoma secundário pode ser elevado (GOLD, SCHNEIDER-GOLD, 2008).

JANSEN *et al* (2008) relatou que a administração em curto prazo do MMF é capaz de agir como uma droga imunossupressora em modelo animal de MG. E consequentemente melhorar as características clínicas por facilitar a transmissão neuromuscular. Além disso, o autor sugere que estes dados fortalecem o uso do MMF como um tratamento na MG humana, embora maiores estudos clínicos sejam necessários para determinar o uso exato do MMF como terapêutica única ou como tratamento associado com outras drogas imunossupressoras.

A ciclosporina possui numerosas ações sobre vários tipos de células:

1. Diminuição da proliferação clonal de células T, primariamente por inibir a liberação de IL-2, e possivelmente, também, ao reduzir a expressão dos receptores de IL-2;
2. Redução da indução e proliferação clonal de células T citotóxicas a partir de células T precursoras CD8<sup>+</sup>;
3. Redução da função das células T efetoras que medeiam respostas celulares, por exemplo, redução da hipersensibilidade de tipo tardio;
4. Alguma redução das repostas das células B dependentes das células T.

A principal ação consiste num efeito inibitório relativamente seletivo sobre a transcrição do gene da IL-2, embora tenha sido relatado um efeito sobre a transcrição dos genes do interferon- $\alpha$  e da IL-3.

Ciclofosfamida e metotrexato são potencialmente usados em pacientes com MG muito severa, que não respondem ao tratamento básico, mas estas drogas possuem sérios efeitos adversos em longo prazo. Eles podem ser usados em pacientes resistentes ao tratamento, depois que todas as outras opções tiverem sido tentadas (GOLD, SCHNEIDER-GOLD, 2008).

A ciclofosfamida é um forte imunossupressor, que atua contra a atividade dos linfócitos B e na síntese de anticorpos, agindo quando em altas doses, na função dos linfócitos T. A ciclofosfamida intravenosa é capaz de reduzir os esteróides sistêmicos sem provocar a

deterioração da força muscular ou gerar efeitos colaterais. Contudo, o uso deste medicamento nos pacientes com MG é limitado devido ao risco de toxicidade, desde náuseas, vômitos, até depressão da medula óssea (GOLD, SCHNEIDER-GOLD, 2008).

O Metotrexato é um antagonista do folato, essencial para a síntese de nucleotídeos de purina e do timidilato, que por sua vez são indispensáveis para a síntese de DNA e a divisão celular. Sua principal ação consiste em interferir na síntese do timidilato.

### Imunoglobulina Intravenosa (IGIV)

IGIV tem demonstrado ser efetiva no tratamento da MG, e possui indicações similares ao procedimento PFE. O seu mecanismo de ação ainda não está totalmente elucidado, entretanto, ele pode envolver a remoção de anticorpos contra AChR ou de células T envolvidas na produção destes. PFE atua mais rapidamente que a IGIV, mas a comparação direta dos dois tratamentos tem mostrado que eles possuem efeitos equivalentes em longo prazo (TURNER, 2007).

Imunoglobulinas fazem parte do sistema de defesa imune do corpo. O seu mecanismo de ação nas doenças autoimunes é complexo e não completamente elucidado. IGIV parece afetar a homeostasia imune por interferência em múltiplos níveis. O modo de ação mais relatado é semelhante à modulação da resposta de autoanticorpos patogênicos. Outras ações incluem a inibição da ativação da via complemento e interferência com a formação do complexo de ataque à membrana (MAC), modulação dos receptores Fc, *down regulation* das respostas de citocinas patogênicas, supressão da função das células T, e interferência no reconhecimento de antígenos (JANI-ACSADI, LISAC, 2007).

Atualmente, há evidências convincentes de que o tratamento com IGIV é eficaz na MG. IGIV tem um papel importante como intervenção aguda sobre a fraqueza progressiva rápida ou como uma terapia crônica de manutenção, quando todas as outras modalidades de tratamento tiverem falhado ou forem contra-indicados. A resposta clínica da IGIV é similar, porém mais lenta que a troca do plasma. Mas fornece uma alternativa nas crises miastênicas quando a PFE é contra-indicada ou não disponível, ou quando o acesso vascular é problemático (GOLD, SCHNEIDER-GOLD, 2008).

ZINMAN *et al* (2007) realizaram um estudo randomizado com pacientes que receberam infusão com 2g/kg de corpo de IGIV ou placebo. Avaliaram o grau de intensidade da MG nos dias 14 e 28 após o tratamento. Os pacientes tratados com IGIV tiveram uma melhora significativa sobre a força muscular, especialmente nos pacientes com fraqueza muscular mais pronunciada.

A dose de IGIV é usualmente 400 mg/kg/dia por cinco dias. A resposta do paciente a IGIV acontece em torno de 4-5 dias, e seus efeitos duram por várias semanas. Quando a IGIV é administrada, os pacientes devem receber também medicação imunossupressora simultaneamente. Reações adversas ocorrem em menos que 10% dos pacientes, incluindo dores de cabeça, meningites assépticas e raramente falência renal. Pacientes com deficiência seletiva a IgA (em torno de 1 em 300) podem desenvolver anticorpos IgA, causando reações anafiláticas com o tratamento repetido (GOLD, SCHNEIDER-GOLD, 2008).

O uso de altas doses tem ganhado larga aplicação no tratamento de doenças autoimunes e neuromusculares mediadas imunopatologicamente. O aumento de interesse pelo tratamento com a IGIV pode ser explicado por diferentes fatores, como a facilidade de administração, menores efeitos colaterais quando comparada com a PFE. Ela se tornou a primeira linha terapêutica em muitas doenças neuromusculares imunomediadas (JANACSADI, LISAC, 2007).

A terapia com IGIV possui algumas desvantagens: inconsistência nas respostas, escassez de estudos em longo prazo no tratamento da MG e custos significativos associado a altas doses necessárias de IGIV (GOLD, SCHNEIDER-GOLD, 2008).

### Perspectivas da MG

Muitas técnicas e medicamentos estão sendo utilizados no tratamento da MG. Entretanto, a maioria dos pacientes miastênicos apresenta consideráveis reações adversas pela ausência de tratamentos mais específicos.

BORJA (2008) relata que a crotamina, uma toxina do veneno da cascavel, já apontada como um potente analgésico, inibidora na formação de tumores e transportadora de medicamentos ao interior das células, pode ser também um poderoso tônico muscular; tornando alvo de interesse médico para o tratamento da MG. Estudos do trabalho de pós-doutorado da toxínologista Saraguaci Hernandez Oliveira constataram que a substância aumentou a força muscular esquelética de ratos, e em músculos esqueléticos isolados de camundongos. A crotamina mostrou-se capaz de reverter a paralisia causada pela tubocurarina. Caso os resultados dos testes com a crotamina mostrem-se capaz de aumentar a força dos ratos miastênicos, ela poderá tornar-se base para a fabricação de medicamentos alternativos para combater os sintomas da MG, com menores efeitos colaterais comparado com os dos medicamentos já existentes.

Recentes estudos sugerem uma relação entre a

prolactina e o desenvolvimento da MG, visto que a prolactina pode ser sintetizada e secretada a partir de linfócitos T. Além disso, ela tem sido classificada como uma citocina reguladora do sistema imune, pois regula a função das células T. A hipótese de seu mecanismo de ação é que a prolactina se liga competitivamente aos receptores para IL-2 quando seus níveis aumentam e, desta forma, o efeito da IL-2 sobre células T reguladoras CD4+ CD25+ é bloqueado. Consequentemente, pacientes com hiperprolactinemia e doenças autoimunes, como a MG, apresentam uma diminuição das células T regulatórias CD4+ CD25+. Estes dados reafirmam a hipótese de que a prolactina desempenha um papel importante na patogênese da MG, regulando a função de linfócitos T, podendo ser um alvo terapêutico promissor para a MG (YANG *et al.*, 2008).

Os Anticorpos monoclonais têm se tornado alvo terapêutico para o tratamento da MG. Entre eles, o mais usado é o rituxamabe, um anticorpo monoclonal quimérico contra antígenos CD20 sobre células pré-B e células B, mas não sobre células plasmáticas produtoras de anticorpo ou célula tronco da medula óssea. Ele resulta na depleção das células CD20+ via mecanismos múltiplos (GOLD, SCHNEIDER-GOLD, 2008).

Após um ciclo de tratamento, as células B circulantes são reduzidas a 1% ou menos por 6-9 meses. O mecanismo de ação do rituxamabe acontece por morte das células B., o domínio Fab do rituxamabe, *in vitro*, liga-se ao antígeno CD20 na superfície do linfócito B, e o domínio Fc recruta funções efetoras imunes que mediam a lise da célula B. Ele tem mostrado desencadear vias intracelulares para apoptoses de células B, que envolvem a ativação de fosfolipase C, interrupção da transdução de sinais e ativação da transcrição via 3/IL-6, *down regulation* de c-myc, e *up regulation* da pro-apoptose da molécula Bax. Esta sequência de eventos moleculares resulta na ativação de passos enzimáticos que degradam proteínas celulares com associada condensação nuclear, degradação de DNA, mudanças na membrana citoplasmática e morte eventual da célula. A importância de cada um destes mecanismos durante a depleção de células B *in vivo* ainda não está totalmente elucidado (GOLD, SCHNEIDER-GOLD, 2008).

Segundo PONSETI *et al.* (2007), tacrolimus é um macrolídeo e imunomodulador de célula T isolado da cultura de *Streptomyces tsukubaensis*. Constitui uma das mais recentes descobertas para o tratamento da MG, que provavelmente atua por três mecanismos: (1) Via receptor rianodina por modulação de canais de cálcio intracelulares, aumentando a força de contração muscular; (2) Em receptores para glicocorticóides, aumentando a concentração intracelular de esteróides; (3) Aumento de apoptose em células T.

PONSETI *et al.* (2007) demonstraram que baixas doses do tracolimus foram efetivas para MG, concluindo que este pode vir a ser incluído no arsenal terapêutico desta doença autoimune. Entretanto, estudos randomizados deverão ser realizados para melhor comprovar sua eficácia e segurança.

## CONCLUSÃO

A MG é uma doença da JNM rara, porém tratável.

A identificação precoce da MG e de seus fatores precipitantes torna esta patologia mais acessível a novas modalidades de tratamento. O melhor conhecimento acerca de seus mecanismos moleculares tem proporcionado o desenvolvimento de novas opções terapêuticas, necessárias para amenizar crises severas, levando a um prognóstico adequado. Dessa forma, espera-se que novos estudos possam melhorar a qualidade de vida dos pacientes, levando a remissão da doença e não apenas tratando a sua sintomatologia.

## REFERÊNCIAS

- AGUIAR AAX, CARVALHO AF, COSTA CMC, FERNANDES JMA, D'ALMEIDA JAC, FURTADO LETA, CUNHA FMB. *Myasthenia gravis* in Ceará, Brasil: Clinical and epidemiological aspects. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, 68 (6): 843-8, 2010.
- BORJA C. Toxina da cascavel pode funcionar como tônico muscular. São Paulo, 6 de maio de 2008. FAPESP na Mídia. Disponível em: <<http://www.bv.fapesp.br/namidia/index.pgp?act=view&id=23667>>. Acesso em 10 dez.2008.
- CARVALHO ASR, SILVA AV, ORTENSI SVF, OLIVEIRA ASB. Miastemia grave autoimune: aspectos clínicos e experimentais. *Revista Neurociências*, 13(3):138-44, 2005.
- CASCIOLA-ROSEN L, MIAGNIKOV A, NAGARAJU K, ASKIN F, JACOBSON L, ROSEN A, DRACHMAN DB. Granzyme B: evidence for a role in the origin of *myasthenia gravis*. *J Neuroimmunol*, 201(15) 33-40, 2008.
- CASTRILLO JCM. Miastenia gravis y enfermedades de la union neuromuscular. *Medicine*, 7 (2): 4676-83, 1998.
- CIRILLO ML. Neuromuscular emergencies. *Pediatric Emergency Medicine*, 9(2): 88-95, 2008.
- COOK RJ, MCPARLAND H, ESCUDIER M. An unusual primary presentation of myasthenia gravis. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 46(6): 494-6, 2008.
- CUNHA FM, SCOLA RH, WERNECK LC. Myasthenia gravis: clinical evaluation of 153 patients. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, 57(2): 457-64, 1999.
- DE ASSIS JL, ZAMBON AA, SOUZA PS, MARCHIORI PE. Myasthenia gravis and thy-moma. Evaluation of 41 patients. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, 57(1): 6-13, 1999.
- GOLD R, SCHNEIDER-GOLD C. Current and Future Standards in Treatment of Myasthenia Gravis. *Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental Neurotherapeutics*, 5(4): 535-41, 2008
- HUANG YC, YEH JH, CHIU HC, CHEN WH. Clinical Characteristics of Musk antibody-positive Myasthenia Gravis in Taiwan. *J Formos Med Assoc*, 107 (7): 572-5, 2008.
- ANI-ACSADIA A, LISAK RP. Myasthenic crisis: Guidelines for prevention and treatment. *Journal of the Neurological Sciences*, 261(1/2): 127-33, 2007.
- JANSSEN SPM, PHERNAMBUCQ M, MARTINEZ-MARTINEZ P, DE BAETS MH, LOSEN L. Immunosuppression of experimental autoimmune myasthenia gravis by mucophenolate mofetil. *Journal of Neuroimmunology*, 201-202(1): 111-20, 2008.
- KAYNAR L, ALTUNTAS F, AYDOGDU I, TURGUT B, KOCYIGIT I, HACIOGLUSK, ISMAIOGULLARI S, TURGUT N, ERKUT MA, SARI I, OZTEKIN M, SOLMAZ M, ESER B, ERSOY AO, UNAL A, CETIN M. Therapeutic plasma exchange in patients with neurologic diseases: Restropective multicenter study. *Transfusion and Apheresis Science*, 38(2): 109-15, 2008.
- KINALI M, BEESON D, PITT MC, JUNGBLUTH H, SIMONDS AK, ALOYSIUS A, COCKERILL H, DAVIS T, PALACE J, MANZUR AY, JIMENEZ-MALLEBRERA C, SEWRY C, MUNTONI F, ROBB S.A. Congenital Myasthenic Syndromes in childhood: Diagnostic and management challenges. *Journal of Neuroimmunology*, 201-201(2): 6-12, 2008.
- KOTHARI MJ. *Myasthenia gravis*. *Revista JAOA*, 104(1): 377-84, 2004.
- LAVRNIC D, LOSEN M, VUJIC A, DE DE BAETS M, HAJDUKOVIC LJ, STOJANOVIC V, TRIKIC R, DJUKIC P, APOSTOLSKI S. The features of myasthenia gravis with autoantibodies to MuSK. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 76(1):1099-102, 2005.
- LINDSTROM J. Autoimmune diseases involving nicotinic receptors. *J. Neurobiol.*, 53(4): 656-65, 2002.
- LUCKMAN SP, SKEIE GO, HELGELAND G, GILHUS NE. Morphological effects of myasthenia gravis patient sera on human muscle cells. *Muscle & Nerve*, 33(1): 93-103, 2006.
- MORITA MP, GABBAI AA, OLIVEIRA AS, PENN AS. Myasthenia gravis in children: analysis of 18 patients. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, 59(3): 681-5, 2001.
- NATARAJAN N, WEINSTEIN R. Therapeutic apheresis in neurology critical care. *J. Intensive Care Med*, 20(2): 212-25, 2005.
- OLIVEIRALHM, FRANÇA-JR MC, NUCCIA, OLIVEIRADM, KIMURA EM, SONATI MF. Haptoglobin study in myasthenia gravis. *Arq Neuropsiquiatr*, 66(2): 229-33, 2008.
- PONSETI JM, GASMEZ J, AZEM J, LÓPEZ-CANO M, VILALLONGA R, ARMENGOL M. Tacrolimus for *myasthenia gravis*: a clinical study of 212 pacientes. *Ann N Y Acad Sci*, 1132(3): 254-63, 2008.

24. SANTOS FRM, TIAGO APPP, FONSECA AL, CHRIS TOFOLETTI G. Revisão da Fisioterapia na Miastenia Grave. *Revista Movimenta*, 1(1): 16-22, 2008.
25. THANVIN BR, LO TCN. Update on myasthenia gravis. *Postgrad Med J.*, 80(3): 690-700, 2004.
26. TURNER C. A review of myasthenia gravis: Pathogenesis, clinical features and treatment. *Anaesthesia & Critical Care*, 18(1): 15-23, 2007.
27. UTSUGISAWAK, NAGANE Y, SUZUKI S. Antigen-specific T-cell activation in hyperplastic thymous in myasthenia gravis. *Muscle Nerve*, 36(1):100-3, 2007.
28. YANG M, HUANG L, LIU W, SHENG Z, XIE H, LIAO E. Prolactin my be a promising therapeutic target for myasthenia gravis: Hypothesis and importance. *Medical Hypotheses*, 70(3):1017-20, 2008.
29. ZINMAN L, NG E, BRIL V. IV immunoglobulin in patients with *myasthenia gravis* – a randomized controlled trial. *Neurology*, 68(3): 837-41, 2007.

**CORRESPONDÊNCIA**

Alessandra Camillo da Silveira Castello Branco  
Rua Hermes Viana, 1165, apt-101  
Edifício Laura Viana - São Cristóvão  
64052-360 Teresina - Piauí - Brasil

**E-mail**

alessandrascb@gmail.com