

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

ÉRICA GARCIA MOURA

**PERFIL CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES COM
MIASTENIA GRAVIS ATENDIDOS EM UM HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO**

ARACAJU/SE

2018

ÉRICA GARCIA MOURA

**PERFIL CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES COM
MIASTENIA GRAVIS ATENDIDOS EM UM HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO**

Monografia apresentada à Universidade Federal de Sergipe
como requisito parcial à conclusão da graduação de Medicina
do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde.

Orientador: Dr. Marcelo de Oliveira Ribeiro Paixão

ARACAJU/SE

2018

ÉRICA GARCIA MOURA

**PERFIL CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES COM
MIASTENIA GRAVIS ATENDIDOS EM UM HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO**

Monografia apresentada à Universidade Federal de Sergipe
como requisito parcial à conclusão da graduação de Medicina
do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde.

Autora: Érica Garcia Moura

Orientador: Dr. Marcelo de Oliveira Ribeiro Paixão

ÉRICA GARCIA MOURA

**PERFIL CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES COM
MIASTENIA GRAVIS ATENDIDOS EM UM HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO**

Monografia apresentada à Universidade Federal de Sergipe
como requisito parcial à conclusão da graduação de Medicina
do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde.

Aprovada em: ____ de _____ de _____

BANCA EXAMINADORA

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Dr. Marcelo, orientador deste trabalho, por toda compreensão, paciência, atenção e todo o conhecimento compartilhado.

Aos amigos e companheiros de jornada Kamilla, Matheus e Rodrigo. Em especial Rodrigo e Kamilla que sempre me estimularam, acreditaram em mim durante a construção deste trabalho e estiveram sempre dispostos a serem meus ouvintes nos momentos em que mais precisei.

Aos meus pais e irmãos, por me apoiarem da melhor forma que podiam.

Ao meu sobrinho Mateus, por sempre recarregar minhas energias, pela sua positividade e por compreender meus momentos de ausência e de estresse.

Aos mestres, que foram essenciais na minha formação, compartilhando suas experiências, aconselhando e com quem pude aprender aquilo que não se encontra nos livros.

Aos funcionários do Arquivo, que cordialmente sempre se dispuseram a me ajudar.

A todos aqueles, conhecidos ou desconhecidos, que cruzaram o meu caminho e mesmo sem perceber foram capazes de tornar esta jornada o mais leve possível, seja me extraindo gargalhadas ou apenas desejando que eu tivesse um bom dia. Obrigada por toda transferência de boas energias.

Planos

São tantos que não dá para contar nos dedos

Sonhos

Esses então, parecem que não cabem em uma vida

Encontros

Me encontro, me desencontro e continuo a procura

Sempre fugindo da inércia

Só tem medo de altura aqueles que nunca foram encorajados a saltar

Viver vai muito além de probabilidades

Érica Garcia Moura

LISTA DE TABELAS

ARTIGO ORIGINAL

Tabela 1. Distribuição por município de residência	37
Tabela 2. Sintomas iniciais	38
Tabela 3. Comorbidades	39
Tabela 4. Medicamentos utilizados para controle	40

LISTA DE ABREVIATURAS E/OU SÍMBOLOS

ACh	Acetilcolina
AChR	Receptor de acetilcolina
Anti-AChR	Anticorpo contra o receptor de acetilcolina
Anti-LRP4	Anticorpo contra a proteína 4 relacionada com o receptor da lipoproteína de baixa densidade
Anti-MusK	Anticorpo contra tirosina quinase músculo específica
DM	Diabetes Mellitus
ENMG	Eletroneuromiografia
EPP	Potencial de placa final
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
IgIV	Imunoglobulina intravenosa
JNM	Junção Neuromuscular
LRP4	Proteína 4 relacionada com o receptor da lipoproteína de baixa densidade
MG	Miastenia Gravis
MMII	Membros inferiores
MMSS	Membros superiores
MusK	Tirosina quinase músculo específica
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
RX	Radiografia
TC	Tomografia computadorizada
UTI	Unidade de terapia intensiva

Sumário

1. REVISÃO DE LITERATURA	10
1.1 Introdução	10
1.2 Epidemiologia	12
1.3 Fisiopatologia	13
1.3.1 Junção neuromuscular	14
1.3.2 Anticorpos contra AChR	14
1.3.3 Anticorpos contra MuSK	15
1.3.4 Sorologia negativa para MG	16
1.4 Quadro clínico e diagnóstico	16
1.5 Tratamento	18
1.5.1 Tratamento farmacológico	18
1.5.1.1 Anticolinesterásicos	19
1.5.1.2 Imunoterápicos	20
1.5.2 Timectomia	22
Referências Bibliográficas	23
2. NORMAS DE PUBLICAÇÃO	23
3. ARTIGO ORIGINAL	33
RESUMO	34
ABSTRACT	35
INTRODUÇÃO	35
METODOLOGIA	37
RESULTADOS	38
DISCUSSÃO	39
TABELAS	41
REFERÊNCIAS	45

1. REVISÃO DE LITERATURA

1.1 Introdução

O primeiro relato clínico da miastenia gravis (MG) é datado no século XVII, sendo atribuído a Thomas Willis (Conti-Fine, 2006). Ele descreveu um quadro de fraqueza muscular flutuante que piorava ao longo do dia. Em 1877, a síndrome clínica foi identificada por Wilks que relatou um paciente com fraqueza generalizada dos membros, evoluindo para óbito devido a insuficiência respiratória (Almeida Xavier Aguiar, de *et al.*, 2010; Carandina-maffeis e Carandina-maffeis, 2003). O nome miastenia gravis deriva do grego e do latim, sendo que miastenia é decorrente da fusão dos termos músculo e fraqueza, acrescentado do adjetivo latino *gravis*, que significa grave (Conti-Fine, 2006).

Laquer e Weigert em 1901, começaram a demonstrar uma relação entre a miastenia e a presença de timoma (Carandina-maffeis e Carandina-maffeis, 2003). Então em 1939, Blalock relatou a retirada de uma massa mediastinal em uma paciente miastênica. No entanto, na análise microscópica não foram encontradas células tímicas, e mesmo assim observou-se uma melhora clínica significativa. Em decorrência disso, ele realizou timectomia em outros pacientes com MG, obtendo uma importante melhora clínica. Desde então, a timectomia tem sido adotada como procedimento para tratamento da MG (Tormoehlen e Pascuzzi, 2008).

A natureza autoimune da doença foi suspeitada em 1960 por Simpson. Baseando-se em algumas observações, como filhos de mães miastênicas que apresentavam sintomas transitórios, a MG poderia então ser associada a um padrão supostamente autoimune (Conti-Fine, 2006). Em 1970, esta hipótese foi confirmada quando Lindstrom e parceiros desenvolveram um modelo animal experimental através da imunização de coelhos e ratos com anticorpos purificados contra o receptor de acetilcolina (anti-AChR), simulando neles o quadro clínico de miastenia (Silvestri e Wolfe, 2012).

Desta forma, estabeleceu-se que a MG é uma patologia de etiologia autoimune, sendo também, a doença mais comum da junção neuromuscular (Gilhus, 2012; Querol e Illa, 2013) e uma das doenças auto-imunes melhor caracterizadas (Huijbers *et al.*, 2014). A MG é associada a presença de anticorpos contra proteínas pós-sinápticas, incluindo o AChR, na maioria dos casos, ou anticorpos contra tirosina quinase músculo específica e proteína 4 relacionada com o receptor da lipoproteína de baixa densidade (LRP4) (Huijbers *et al.*, 2014; Yi *et al.*, 2018).

MG é considerada uma patologia rara, apresentando variações na taxa de incidência anual de 1,7- 30 por milhão e uma prevalência de entre 25-320 por milhão (Carr *et al.*, 2010; Heldal *et al.*, 2012; Querol e Illa, 2013; Santos *et al.*, 2016; Silvestri e Wolfe, 2012). Essas grandes variações podem ser explicadas pelas diversas metodologias utilizadas nos estudos, como também por fatores ambientais, diagnóstico precoce, qualidade da assistência à saúde que difere em cada localidade.

A MG pode ocorrer em qualquer idade e em ambos os sexos (Carr *et al.*, 2010). No entanto, apresenta uma distribuição bimodal, com picos de incidência na terceira década de vida, onde predomina em mulheres, e nos idosos com leve predominância masculina (Querol e Illa, 2013). A maioria dos estudos mostram que a prevalência dessa doença tem aumentado desde a metade do último século (Grob *et al.*, 2008; PHILLIPS, 2003), como também o aumento da incidência com o aumento da idade (Binks, Vincent e Palace, 2016; Querol e Illa, 2013; Yi *et al.*, 2018). Este fato pode ser justificado ao melhor reconhecimento desta condição, envelhecimento da população e a maior expectativa de vida dos pacientes afetados (Yi *et al.*, 2018).

A principal característica clínica da MG é a flutuação e distribuição dos seus sintomas, o que ajuda a diferenciá-la de outras desordens neurológicas (Silvestri e Wolfe, 2012). O sintoma característico é a fraqueza e fatigabilidade do músculo esquelético (Keesey, 2004), que geralmente piora com o passar do dia ou após exercício (Meriggioli e Sanders, 2009). Geralmente os músculos afetados são os oculares, os bulbares, os dos membros e os da respiração (Nicolle, 2016). Vale ressaltar que a musculatura ocular é afetada em quase todos os pacientes e também a primeira a demonstrar sinais de fraqueza e fatigabilidade, através da ptose intermitente e da diplopia (Silvestri e Wolfe, 2012).

Da mesma forma que em outras patologias auto imunes, a interação entre predisposição genética e fatores ambientais pode determinar o início da MG (Querol e Illa, 2013). Raramente a MG ocorre em mais de um membro da mesma família (Querol e Illa, 2013; Yi *et al.*, 2018), no entanto ela vem sendo associada a algumas variáveis genéticas, como alguns tipos de antígeno leucocitário humano (HLA), como o HLA-B8 (Querol e Illa, 2013).

A coexistência de MG e outras patologias é comum e deve ser sempre considerada. Cerca de 15% dos pacientes com MG tem uma segunda doença autoimune. Geralmente são aqueles que apresentam um início mais cedo da doença ou que possuem hiperplasia tímica (Gilhus, 2016).

O diagnóstico é baseado em uma boa anamnese e sinais e sintomas relevantes observados no exame físico, combinados com testes específicos para os anticorpos e estudos

eletrofisiológicos (estudos de estimulação nervosa repetitiva e eletroneuromiografia de fibra simples) (Gilhus, 2016; Silvestri e Wolfe, 2012; Spillane, Higham e Kullmann, 2012).

Além desses exames complementares, o investigador pode utilizar testes como o *Ice pack test* e o teste do edrofônio. Estes são métodos de fácil realização e com boa sensibilidade (Bird, 2017). Contudo, o número de resultados falso-positivos é uma importante limitação, o que gera a necessidade de confirmação dos seus resultados, utilizando os exames complementares acima citados (Bird, 2017).

O tratamento da MG tem melhorado com o passar das décadas, devido a modernas terapias imunossupressoras, sintomáticas e medidas de suporte (Gilhus e Verschuuren, 2015; Silvestri e Wolfe, 2012). O objetivo é devolver a funcionalidade dos pacientes, com o mínimo possível de efeitos colaterais e custos (Silvestri e Wolfe, 2012). Atualmente são utilizadas quatro terapias básicas: tratamento sintomático (anticolinesterásicos); imunomodulação (glicocorticoides e outras drogas imunossupressoras); tratamentos imunomoduladores rápidos (plasmaférese e infusão de imunoglobulina) e cirúrgico (tímectomia) (Bird, [s.d.]). A maioria dos pacientes portadores de MG vivem bem e tem um bom controle da doença (Gilhus e Verschuuren, 2015).

1.2 Epidemiologia

A MG apresenta uma distribuição bimodal. Picos na segunda e terceira década com predominância no sexo feminino (Almeida Xavier Aguiar, de *et al.*, 2010; Gilhus, 2012; Silvestri e Wolfe, 2012), como também aumento da incidência em ambos os sexos com a idade (Carr *et al.*, 2010). Apesar de ser considerada rara, é uma das doenças da junção neuromuscular (JNM) mais comum e também uma das mais estudadas (Almeida Xavier Aguiar, de *et al.*, 2010).

Pesquisadores do Reino Unido publicaram em 2010, uma revisão sistemática de estudos epidemiológicos em miastenia gravis (Carr *et al.*, 2010). Um dos objetivos deste trabalho foi estabelecer as taxas de incidência, prevalência e mortalidade da MG a nível mundial. O período estudado foi de 1950-2007, encontrando estudos em todos os continentes, com exceção da Austrália. Como resultados, observou-se incidência estimada em 5,3 casos por milhão de pessoas ao ano. Entretanto, houve uma grande heterogeneidade entre os estudos revisados, notando-se variações de incidência entre 1,7 a 21,3 casos por milhão ao ano. Esta variedade é justificada por fatores biológicos, diferenças metodológicas e também acesso ao diagnóstico. A

prevalência foi estimada em 77,7 casos por milhão, com também significativa heterogeneidade entre os estudos, com variações de 15 a 179 casos por milhão (Carr *et al.*, 2010).

No que diz respeito ao Brasil, não são encontrados estudos que visem estabelecer a incidência e/ou prevalência da MG na população. Todavia, estudos que traçam o perfil clínico e epidemiológico dos pacientes foram desenvolvidos em alguns centros (Almeida Xavier Aguiar, de *et al.*, 2010; Carandina-Maffei, 2003; Mourao *et al.*, 2015). Os resultados obtidos estão de acordo com os alcançados em outros países, tais como uma maior predominância no sexo feminino. Mourão *et al.*, em 2015, relata uma proporção feminino: masculino de 4:1 (n=69). Já Cunha *et al.* em 1999 e Aguiar em 2010 relataram uma menor proporção feminino: masculino de 2,1:1 (n=153) e 2,2:1 (n=122) respectivamente.

Em relação ao tratamento, a piridostigmina é a principal medicação sintomática. Aguiar, em 2010, referem uso desta em 100% dos indivíduos (n=122), enquanto, Mourão *et al.*, em 2015, faziam uso em 84% dos indivíduos (n=69) (Almeida Xavier Aguiar, de *et al.*, 2010; Cunha, Scola e Werneck, 1999; Mourao *et al.*, 2015).

1.3 Fisiopatologia

A autoimunidade da MG é decorrente da produção de anticorpos contra vários sítios da membrana pós-sináptica (Gilhus, 2012; Ponseti, Espín e Armengol, 2000; Silvestri e Wolfe, 2012). O anticorpo contra o receptor de acetilcolina (anti-AChR) e o anticorpo contra tirosina quinase músculo-específica (anti-MuSK) são os dois mais conhecidos (Vincent, Palace e Hilton-Jones, [s.d.]).

Recentemente, a proteína 4 relacionada com o receptor da lipoproteína de baixa densidade (LRP4), foi identificada como um novo alvo auto antigênico em uma pequena proporção de pacientes com MG, previamente classificados como soronegativos (Berrih-Aknin, Frenkian-Cuvelier e Eymard, 2014; Cavalcante *et al.*, 2013). Cerca de 1-3% dos pacientes com MG possuem anticorpo anti-LRP4 (Gilhus, 2016).

Os anticorpos contra AChR são encontrados em cerca de 85% dos pacientes miastênicos, enquanto que os anti-MuSK estão presentes entre 1-10% (Gilhus, 2012). Pacientes que possuem anti-MuSK, quando comparados a outros sem esses anticorpos, apresentam uma fraqueza muscular mais grave e em alguns casos até atrofia muscular (Gilhus, 2016).

Em alguns pacientes miastênicos não é encontrado nenhum anticorpo sérico, mesmo após utilização de teste padrão. Nestes casos, o ensaio baseado em células pode ajudar na detecção

de anticorpos, devido a maior sensibilidade (Berrih-Aknin, Frenkian-Cuvelier e Eymard, 2014; Gilhus, 2016). Segundo Gilhus, em 2016, um terço dos pacientes que se mostravam soronegativos nos testes padrões são soropositivos em testes baseados em células.

1.3.1 Junção neuromuscular

Para entender melhor a fisiopatologia da MG é necessário conhecer o funcionamento da junção neuromuscular. A JNM é formada pela porção terminal do axônio do neurônio motor, fenda sináptica e a porção pós-juncional do músculo efetor, exercendo a função de transmitir o impulso nervoso para as fibras musculares, fazendo com que ocorra a contração das mesmas (Martins *et al.*, 2009).

A transmissão desse impulso acontece devido a sinapse química mediada pela JNM. O impulso elétrico de despolarização pré-sináptico é transformado em energia química, através da liberação de vesículas contendo o neurotransmissor acetilcolina (ACh), que são produzidas e armazenadas na membrana pré-sináptica. A interação das moléculas de ACh com os seus receptores, presentes na membrana pós-sináptica, gera a abertura de canais de sódio, que causam a despolarização da membrana o que permite a propagação do potencial de ação pela fibra muscular. Este processo causa a liberação de cálcio do retículo sarcoplasmático, que por sua vez se unirá a troponina, mudando a conformação das proteínas miofibrilares, gerando assim a contração muscular (Martins *et al.*, 2009).

Tanto a membrana pré-sináptica como a pós são estruturas altamente especializadas da JNM, por isso garantem uma transmissão eficiente dos potenciais de ação (Tintignac, Brenner e Rüegg, 2015). A fenda sináptica é um pequeno espaço, cerca de 50 nm, entre as membranas sinápticas, este espaço possui a enzima acetilcolinesterase que é a responsável pela degradação da ACh (Bird, [s.d.]).

Na MG a perda dos AChRs leva a diminuição da amplitude dos EPP (potencial de placa final), fazendo com o limiar para gerar o potencial de ação não seja atingido, impedindo assim que a transmissão neuromuscular ocorra (Meriggioli e Sanders, 2009).

1.3.2 Anticorpos contra AChR

Os receptores musculares de ACh são proteínas transmembrana, formados por cinco subunidades: duas subunidades α idênticas, que contribuem com elementos estruturais nos sítios de ligação da ACh; três diferentes, porém homólogas subunidades denominadas β , γ e δ

(Conti-Fine, 2006). Pode ocorrer variações na conformação do receptor entre pacientes e entre músculos diferentes, além disso o anticorpo pode variar em sua cadeia leve e subtipo, o que confere uma importante heterogeneidade que pode influenciar no tratamento da MG (Bird, 2012).

Cerca de 80-90% dos pacientes com MG possuem anticorpos contra AChR no soro (Bird, 2012). Estes anticorpos são imunoglobulinas dos subtipos IgG1 e IgG3. Eles fazem ativação do complemento induzindo à formação do complexo de ataque a membrana (Gomez *et al.*, 2010; Yi *et al.*, 2018). Diferentes linhas de evidências, sugerem que esta seja a principal causa de perda de AChRs e falha da transmissão neuromuscular (Conti-Fine, 2006). Esses autoanticorpos causam uma disfunção na JNM, através do bloqueio da ligação da ACh com os seus receptores, *cross-linking* e internalização dos receptores e destruição mediada pela ativação do complemento (Bird, 2012).

Em condições normais o EPP gerado na JNM é suficiente para atingir o limiar necessário para gerar um potencial de ação. No entanto, quando ocorre a diminuição da atividade dos AChRs na junção neuromuscular, por consequência há uma diminuição na EPP, que ainda pode ser adequado no repouso. Contudo a liberação quantal de ACh é reduzida após atividade repetitiva, este potencial não é suficiente para atingir o limiar necessário para a geração do potencial de ação (Conti-Fine, 2006). Se a degradação acelerada desses receptores não for contrabalanceada pela síntese de novos, teremos então a diminuição dos AChRs disponíveis na membrana e o surgimento dos sintomas presentes na miastenia (Conti-Fine, 2006).

1.3.3 Anticorpos contra MuSK

A tirosina quinase músculo específica (MuSK) é uma proteína pós-sináptica, de fundamental importância para o desenvolvimento e manutenção da JNM (Binks, Vincent e Palace, 2016). Ela está ligada ao AChR e é necessária para manter a função do mesmo (Gilhus e Verschuuren, 2015). Alguns pacientes miastênicos que são soronegativos para o AChR tem anticorpos direcionados contra o MuSK (Hoch *et al.*, 2001). O anti-MuSK pode ser encontrado em 1-10% dos pacientes que são diagnosticados com MG. Inicialmente a coexistência desses anticorpos era improvável, no entanto ele já tem sido detectado em aproximadamente 10% dos pacientes que possuem o anti-AChR (Ohta *et al.*, 2004; Romi, Hong e Gilhus, 2017).

O mecanismo patológico de ação desses anticorpos é diferente dos anti-AChR, no qual a imunoglobulinas predominantes são IgG1 e IgG3, nesses predomina a IgG4, um subtipo que não ativa o complemento (Yi *et al.*, 2018). Os anti-MuSK se ligam aos terminais extracelulares

semelhantes a Ig, mantendo sua capacidade patogênica, através da redução dos AChR pós-sinápticos (Romi, Hong e Gilhus, 2017). Contudo há evidência de que IgG1 esteja presente em pequena quantidade e são capazes de ativar o complemento quando se ligam ao MuSK (Leite *et al.*, 2008).

A MG com anti-MuSK predomina no sexo feminino. A evolução costuma ser mais grave, com envolvimento da musculatura cranial, bulbar e crises respiratórias (Cetin e Vincent, 2018; Gilhus e Verschuuren, 2015). A falta de um mecanismo pré-sináptico compensatório, como o observado na MG com anticorpos contra AChR, poderia ajudar a explicar este quadro mais grave (Cetin e Vincent, 2018).

1.3.4 Sorologia negativa para MG

Alguns estudos tem mostrado que pacientes anteriormente considerados soronegativos pelos métodos padrões, possuem autoanticorpos contra outras proteínas específicas da JNM revelados através de métodos mais sofisticados (Yi *et al.*, 2018). A principal delas é a LRP4, sendo que os anticorpos contra essa proteína são encontrados em 2 a 54% dos pacientes duplamente soronegativos (anticorpos contra AChR e MuSK indetectáveis) segundo ensaios baseados em células (Cetin e Vincent, 2018).

Esses anticorpos contra LRP4 são imunoglobulinas do subtipo IgG1, que tem como mecanismo patogênico a ativação do complemento e também parecem inibir a interação entre agrin e LRP4, impedindo assim, a agregação dos AChRs. A patogenicidades desses anticorpos foi demonstrada através da imunização de camundongos, tendo como resultado o comprometimento da JNM, impedindo a transmissão neuromuscular e causando fraqueza muscular (Bird, 2012; Cetin e Vincent, 2018).

A caracterização do perfil clínico de pacientes com anticorpos contra LRP4 se torna difícil devido a raridade desta forma de MG. Não há relatos da relação entre a presença desses antígenos e timoma. Outros antígenos como agrin, colágeno Q, K_v1.4 e cortactina podem ser novos alvos de anticorpos na MG, no entanto os mecanismos patogênicos desses anticorpos ainda não são conhecidos (Cetin e Vincent, 2018).

1.4 Quadro clínico e diagnóstico

Devido a ação autoimune contra JNM, a principal característica clínica da miastenia é fraqueza muscular, que se acentua com o uso dos músculos afetados. Todos os músculos podem

ser acometidos, especialmente os músculos oculares, faciais e bulbares. Dispneia e parada respiratória pode ocorrer em casos mais graves (Ponseti e Espín, 2000).

A MG pode ser classificada da seguinte forma: miastenia gravis autoimune adquirida, miastenia gravis neonatal e síndromes miastênicas congênitas. A forma autoimune é o tipo mais comum e pode ser classificada em ocular ou generalizada (Almeida Xavier Aguiar, de *et al.*, 2010; Castello Branco, 2011).

Devido a frequente apresentação de sintomas oculares no início da doença, a MG só é classificada como forma ocular pura, quando as manifestações oculares persistam por no mínimo dois anos sem que haja generalização. Cerca de 15% dos pacientes portadores de MG apresentam apenas sintomas oculares (Berrih-Aknin, Frenkian-Cuvelier e Eymard, 2014).

Na maioria dos trabalhos, o estadiamento clínico é feito através da classificação de Osserman e Genkins (Almeida Xavier Aguiar, de *et al.*, 2010; Carandina-Maffeis, 2003; Castello Branco, 2011):

- Grau I - forma ocular pura;
- Grau IIa - generalizada leve;
- Grau IIb - generalizada moderada;
- Grau III - aguda fulminante;
- Grau IV - tardia grave.

A suspeição diagnóstica é baseada na história, no quadro clínico, no benefício do uso do anticolinesterásicos, na detecção de anticorpos específicos (anti-AChR, anti-MuSK e anti-LRP4) e decremento significativo, que é a redução da amplitude do potencial de ação após cada estímulo elétrico, evidenciado em testes eletrofisiológicos (Berrih-Aknin, Frenkian-Cuvelier e Eymard, 2014). O curso clínico da MG é imprevisível, caracterizado pela ocorrência de períodos de crise, acompanhados de remissões e uma tendência de piora nos primeiros anos do diagnóstico (Berrih-Aknin, Frenkian-Cuvelier e Eymard, 2014; Carandina-Maffeis, 2003; Mourão, 2013).

Um exame simples que pode ser realizado durante a consulta é o *Ice Pack-Test*. Consiste em colocar gelo sobre a pálpebra, quando o paciente apresenta ptose palpebral. Após o resfriamento da área observa-se regressão da ptose. Desta forma, ele auxilia na distinção entre miastenia e outras causas de ptose (Spillane J, Higham E, 2012). Outros exames que servem para confirmar o diagnóstico são testes farmacológicos, a exemplo o do edrofônio, imunológicos, eletrofisiológicos, laboratoriais, radiográficos e biópsia muscular (Castello Branco, 2011).

Os estudos eletro-diagnósticos embasam o diagnóstico de MG (Silvestri e Wolfe, 2012). A estimulação nervosa repetitiva é a técnica mais comumente utilizada para avaliar a transmissão neuromuscular (Verschuuren, Strijbos e Vincent, 2016). Sua sensibilidade é de 70%, sendo ainda menor quando a forma é puramente ocular (Spillane J, Higham E, 2012). O músculo afetado quando submetido a estimulação repetitiva na frequência de 2-3Hz apresenta uma resposta decrementar (Silvestri e Wolfe, 2012), e quando maior que 10% sugere MG (Carandina-Maffeis, 2003).

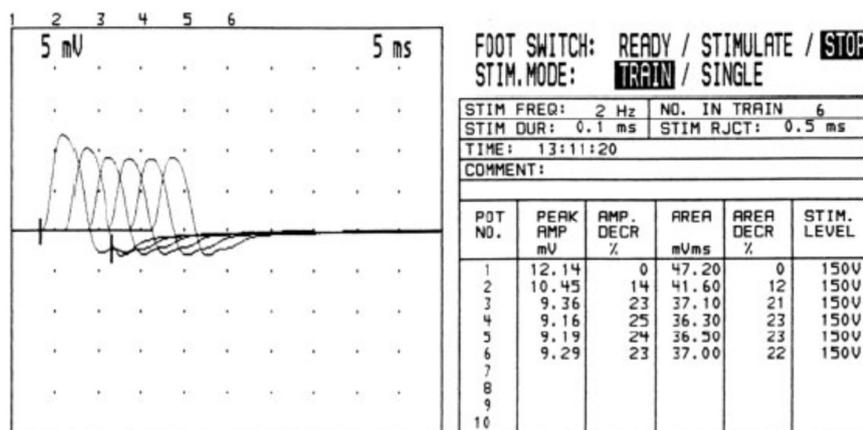


Figura 1: Estimulação repetitiva do nervo a 2 Hz, demonstrando um decremento da amplitude significativa. Extraído de SILVESTRI, N. J.; WOLFE, G. I. Myasthenia gravis, 2012

Segundo Spillane, em 2012, a eletromiografia de fibra única possui uma sensibilidade maior (92-100%) que a estimulação repetitiva no diagnóstico da MG. Contudo é uma técnica mais difícil, tornando sua acurácia dependente das habilidades do operador e dos músculos testados (Spillane J, Higham E, 2012). Quando os músculos corretos são examinados são encontradas anormalidades da transmissão em 90-95% dos pacientes com MG (Verschuuren, Strijbos e Vincent, 2016).

1.5 Tratamento

1.5.1 Tratamento farmacológico

O tratamento de miastenia pode ser dividido em terapia da crise miastênica e terapia de manutenção. Estes consistem em medicamentos sintomáticos e imunoterápicos. As drogas anticolinesterásicas fazem parte da terapia sintomática, sendo a piridostigmina a principal

(Carandina-Maffeis, 2003; Gilhus, 2016). A neostigmina também pertence a essa classe, porém é menos efetiva.

Mesmo fazendo uso de anticolinesterásicos, muitos pacientes necessitam associar imunoterápicos ao tratamento, com o objetivo de manter os sintomas controlados e alcançar uma boa qualidade de vida. Desta classe, os mais usados são os corticoides, sendo a prednisona utilizada com maior frequência. A abordagem terapêutica visa a remissão farmacológica completa ou quase completa (Gilhus, 2016).

O uso prolongado dos corticosteroides traz efeitos colaterais significativos. De modo que, podem ser substituídos por outros imunoterápicos, como azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida e metotrexato (Silvestri e Wolfe, 2012). Contudo, estes têm uma ação de início tardio, o que limita seu uso como tratamento inicial (Carneiro, 2012).

Nas exacerbações graves costuma-se indicar plasmaférese ou imunoglobulina humana intravenosa (IgIV), já que possuem uma resposta imunomoduladora rápida (Carneiro, 2012; Silvestri e Wolfe, 2012). Vale ressaltar que o tratamento é individualizado e não existe um plano terapêutico padrão para todos os pacientes (Silvestri e Wolfe, 2012).

1.5.1.1 Anticolinesterásicos

A terapia inicial adotada para a maioria dos pacientes com MG é o uso de anticolinesterásicos (inibidores da acetilcolinesterase) (Sanders *et al.*, 2016). O mecanismo de ação desses agentes é o bloqueio competitivo da enzima acetilcolinesterase (AChE), que está presente na JNM com a função de transformar a ACh em seus metabolitos inativos (colina e acetato).

Devido a este bloqueio há um retardo na degradação do neurotransmissor, prolongando seus efeitos e aumentando sua interação com os seus receptores (Kim, Park e Richman, 2011; Silvestri e Wolfe, 2012). O uso anticolinesterásicos data desde o 1934, quando Walker tratou uma paciente com injeções de salicilato de piridostigmina, obtendo uma melhora importante, porém temporária do seu quadro clínico (Silvestri e Wolfe, 2012).

A melhora do quadro clínico dos pacientes com MG, obtidos através do uso dessas drogas, é tão expressiva que é utilizado como uma “pista diagnóstica” naqueles com anticorpo negativo (Gilhus e Verschuuren, 2015). No entanto, essa melhora pode não ser tão significativa ou mesmo não ocorrer. Sintomas bulbares e fraqueza nos membros respondem melhor do que os sintomas oculares (Grant T. Liu, 2019). Em pacientes com anticorpo contra MuSK os agentes

anticolinesterásicos tem menor eficácia e apresentam frequentes efeitos colaterais (Gilhus e Verschuuren, 2015).

O fácil uso e a segurança dos anticolinesterásicos os coloca como primeira linha de tratamento, fazendo parte da terapia sintomática (Bird, [s.d.]). A melhor dose para o controle dos sintomas varia entre os pacientes e deve ser modificada de acordo com a melhora da força muscular e os efeitos colaterais consequentes a estimulação do sistema nervoso autônomo (Gilhus e Verschuuren, 2015).

O anticolinesterásico mais comumente utilizado é a piridostigmina, que possui uma resposta rápida, com início da ação entre 15 e 30 minutos, seu efeito dura de três a quatro horas. A piridostigmina tem apresentação em comprimidos de 60 mg e geralmente a dose inicial do tratamento é de 30-60 mg a cada quatro ou seis horas. Os efeitos colaterais esperados são a hipermotilidade do trato gastrointestinal, podendo gerar cólica abdominal ou diarreia, excesso de salivagem e secreções respiratórias, náusea, sudorese, e bradicardia (Kim, Park e Richman, 2011; Silvestri e Wolfe, 2012).

1.5.1.2 Imunoterápicos

Um grupo considerável de pacientes com MG não conseguem atingir, apenas com o uso de anticolinesterásicos, uma melhora completa da função física ou um reestabelecimento da qualidade de vida, necessitando que seja associado ao tratamento drogas imunossupressoras (Gilhus, 2016; Gilhus e Verschuuren, 2015).

Os corticosteroides foram a primeira classe de imunossupressores largamente utilizados no tratamento da MG, obtendo melhora em 80% dos casos (Gilhus e Verschuuren, 2015; Kim, Park e Richman, 2011). Os benefícios do tratamento podem ser observados de duas a seis semanas do início do mesmo (Gilhus e Verschuuren, 2015; Silvestri e Wolfe, 2012). Tanto a prednisona como a prednisolona podem ser usadas, pois são igualmente eficazes (Gilhus, 2016). Contudo há uma preocupação em iniciar os corticosteroides com altas doses, pois pode haver uma piora do quadro. Dessa forma, geralmente se inicia com baixa dose, 10 a 25 mg em dias alternados e aumentando em 10 mg após alguns dias. Ao obter a melhora desejada, a retirada também deve ser lenta (Silvestri e Wolfe, 2012).

Um dos empecilhos para o uso por um longo prazo dos corticosteroides são as complicações decorrentes dos mesmos, o que estimula o uso de outros imunossupressores (Conti-Fine, 2006). A mais séria consequência, a longo prazo, é o desenvolvimento de

osteoporose, principalmente em idosos, o que pode predispor a fraturas. Além disso a ocorrência de catarata e glaucoma são frequentes (Sanders e Evoli, 2010).

Outros agentes imunossupressores podem ser utilizados, poupando assim o uso de corticosteroides, o mais comum deles é a azatioprina (Silvestri e Wolfe, 2012). Esta droga inibe a síntese das purinas, impedindo assim a proliferação celular, inclusive de células B e T (Conti-Fine, 2006; Gilhus, 2016; Silvestri e Wolfe, 2012). Recomenda-se que a atividade da enzima tiopurina metiltransferase seja testada, pois nos pacientes que ela é inativa ou tem pouca atividade, o uso da azatioprina pode ter efeitos colaterais tóxicos (Gilhus, 2016; Silvestri e Wolfe, 2012). Estudos mostram que mais de 70% dos pacientes melhoram com o uso da azatioprina, porém uma das suas maiores desvantagens é a demora para o início do seu efeito, chegando a meses (Conti-Fine, 2006; Silvestri e Wolfe, 2012). Além disso o uso na azatioprina deve ter um acompanhamento regular, pois o há risco de hepatotoxicidade e leucopenia, principalmente nos primeiros meses de uso. Esses efeitos são reversíveis com a redução da dose ou retirada do medicamento (Gilhus e Verschuuren, 2015; Meriggioli e Sanders, 2009). Medicamentos como o metotrexato, a ciclosporina e tacrolimus são alternativas secundárias de drogas imunossupressoras e provavelmente com efeito semelhante ao da azatioprina (Gilhus, 2016).

O micofenolato mofetil é um pró-fármaco, que quando metabolizado, bloqueia a síntese de purinas, assim como a azatioprina, diminuindo a proliferação de células T e B (Gilhus e Verschuuren, 2015). A maioria das diretrizes recomendam o uso do micofenolato em pacientes com MG leve ou moderada (Gilhus, 2016; Gilhus e Verschuuren, 2015), no caso de falha da terapia imunossupressora inicial. Essa recomendação baseia-se em estudos retrospectivos e experiência clínica (Gilhus e Verschuuren, 2015). No entanto a eficácia deste medicamento foi questionada, a partir do resultado alguns estudos que não mostraram um benefício adicional com o uso do mesmo (Gilhus, 2016; Gilhus e Verschuuren, 2015; Meriggioli e Sanders, 2009).

O uso do rituximabe é um potencial tratamento para a MG (Gilhus, 2016; Gilhus e Verschuuren, 2015). Esta droga é um anticorpo monoclonal quimérico, que se liga ao CD20, um antígeno de membrana das células B, causando uma redução no número dessas células (Gilhus, 2012, 2016; Gilhus e Verschuuren, 2015; Meriggioli e Sanders, 2009; Sanders e Evoli, 2010; Silvestri e Wolfe, 2012). O seu uso pode ser considerado em pacientes refratários aos tratamentos imunossupressores de primeira escolha, no entanto ainda não foram realizados estudos controlados com esse medicamento (Gilhus, 2012; Gilhus e Verschuuren, 2015).

1.5.2 Timectomia

Como parte da terapia de manutenção indica-se a timectomia nos casos com resquício do timo, hiperplasia ou tumores demonstrados nos exames radiológicos (Carandina-Maffeis, 2003). Tal conduta baseia-se no papel que o timo desempenha na patogênese da MG, sendo o sítio de maturação dos linfócitos, produtores dos anticorpos (Berrih-Aknin, Frenkian-Cuvelier e Eymard, 2014).

Já é amplamente aceito que o timo é provavelmente o principal local de desenvolvimento e manutenção da autoimunidade em pacientes AChR-positivo. Esta hipótese é reforçada pelos benefícios observados na timectomia e na frequente presença de anormalidades histológicas como o timoma e a hiperplasia em pacientes miastênicos (Berrih-Aknin, Frenkian-Cuvelier e Eymard, 2014; Cavalcante *et al.*, 2013). O timo parece não estar envolvido na patogênese da MG com anticorpo contra MuSK e nesses casos a timectomia não é indicada (Cetin e Vincent, 2018), assim como em pacientes com LRP4 e a forma ocular (Gilhus e Verschuuren, 2015).

Wolfe *et al.*, em 2016, demonstraram através de um estudo randomizado multicêntrico que a realização de timectomia em pacientes miastênicos, sem presença de timoma, teve um papel importante na melhora clínica dos pacientes ao longo de três anos. O estudo comparou o resultado de dois tratamentos (timectomia e prednisona *versus* prednisona sozinha) em pacientes miastênicos com dosagem positiva de AChR. Concluiu-se que os pacientes submetidos a timectomia tiveram uma necessidade menor de imunossupressão com azatioprina (17%), comparado aos pacientes que usaram somente prednisona (48%). Além disso, obtiveram uma taxa de hospitalizações por exacerbações de 9% no grupo da timectomia, contra 37% nos que não fizeram timectomia (Wolfe *et al.*, 2016).

É comum a coexistência de MG com outras desordens de etiologia autoimune. Isso ocorre com mais frequência nos pacientes que tiveram MG de início precoce e hiperplasia tímica, sendo a tireoidite a doença mais comumente associada (Carandina-Maffeis, 2003; Gilhus, 2016).

Referências Bibliográficas

AGUIAR, A. DE A. X.; CARVALHO, A. F.; COSTA, C. M. DE C.; FERNANDES, J. M. A.; D'ALMEIDA, J. A. C.; FURTADO, L. E. T. DE A.; CUNHA, F. M. B. DA. Myasthenia gravis in Ceará, Brazil: clinical and epidemiological aspects. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 68, n. 6, p. 843–848, 2010.

BERRIH-AKNIN, S.; FRENKIAN-CUVELIER, M.; EYMARD, B. Diagnostic and clinical classification of autoimmune myasthenia gravis. **Journal of Autoimmunity**, v. 48–49, p. 143–148, 2014.

BINKS, S.; VINCENT, A.; PALACE, J. Myasthenia gravis: a clinical-immunological update. **Journal of Neurology**, v. 263, n. 4, p. 826–834, 2016.

BIRD, MD. **Treatment of myasthenia gravis - UpToDate**. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-myasthenia-gravis?search=myastheniagravis&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3>. Acesso em: 15 jul. 2018.

BIRD, MD. **Pathogenesis of myasthenia gravis**. Disponível em: <<papers3://publication/uuid/E4864455-53B8-4EEC-959C-9F7013C8D99C>>.

BIRD, MD. **Diagnosis of myasthenia gravis**. p. 1–14, 2017. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/differential-diagnosis-of-myasthenia-gravis?search=differential%C2%AD%20diagnosis%20%C2%ADof%20%C2%ADmyasthenia%20%C2%ADgravis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1>. Acesso em : 14 jul. 2018.

CARANDINA-MAFFEIS, R. Miastenia grave autoimune do adulto: experiencia de 20 anos do HC-FCM-UNICAMP. 2003. 97f. Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas, Campinas- SP, 2003.

CARNEIRO, S. C. R. Fisiopatologia e tratamento da miastenia gravis: atualidade e perspectivas futuras. 2012. 69f. Dissertação (Mestrado) Universidade da Beira Interior -Cobilhã- Portugal, 2012.

CARR, A. S.; CARDWELL, C. R.; MCCARRON, P. O.; MCCONVILLE, J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *In: BMC Neurol.* [s.l: s.n.]. v. 10p. 46.

CASTELLO BRANCO, A. C. Atualizações e Perspectivas na Miastenia gravis. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, v. 15, n. 4, p. 493–506, 2011.

CAVALCANTE, P.; CUFI, P.; MANTEGAZZA, R.; BERRIH-AKNIN, S.; BERNASCONI, P.; PANSE, R. LE. Etiology of myasthenia gravis: Innate immunity signature in pathological thymus. **Autoimmunity Reviews**, v. 12, n. 9, p. 863–874, 2013.

CETIN, H.; VINCENT, A. Pathogenic Mechanisms and Clinical Correlations in Autoimmune Myasthenic Syndromes. **Seminars in Neurology**, v. 38, n. 03, p. 344–354, 2018.

CONTI-FINE, B. Myasthenia gravis: past, present, and future. **Journal of Clinical Investigation**, v. 116, n. 11, p. 2843–2854, 2006.

CUNHA, F. M. B.; SCOLA, R. H.; WERNECK, L. C. Miastenia grave: avaliação clínica de 153 pacientes. **Arq Neuropsiquiatr**, p. 457–464, 1999.

GILHUS, N. E. Myasthenia and the neuromuscular junction. **Curr Opin Neurol**, v. 25, n. 5, p. 523–529, 2012.

GILHUS, N. E. Myasthenia Gravis. **New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 26, p. 2570–2581, 2016.

GILHUS, N. E.; VERSCHUUREN, J. J. Myasthenia gravis: Subgroup classification and therapeutic strategies. **The Lancet Neurology**, v. 14, n. 10, p. 1023–1036, 2015.

GOMEZ, A. M. *et al.* Antibody effector mechanisms in myasthenia gravis-pathogenesis at the neuromuscular junction. **Autoimmunity**, v. 43, n. 5–6, p. 353–370, 2010.

GRANT T. LIU, N. J. V. AND S. L. G. Eyelid and Facial Nerve Disorders. *In: Liu, Volpe, and Galetta's Neuro-Ophthalmology: Diagnosis and Management*. [s.l.] Elsevier, 2019. p. 449–488.

GROB, D.; BRUNNER, N.; NAMBA, T.; PAGALA, M. Lifetime course of myasthenia gravis. **Muscle & nerve**, v. 37, n. 2, p. 141–9, fev. 2008.

HELDAL, A. T.; EIDE, G. E.; GILHUS, N. E.; ROMI, F. Geographical distribution of a seropositive myasthenia gravis population. **Muscle Nerve**, v. 45, n. 6, p. 815–819, 2012.

HOCH, W.; MCCONVILLE, J.; HELMS, S.; NEWSOM-DAVIS, J.; MELMS, A.; VINCENT, A. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. **Nature medicine**, v. 7, n. 3, p. 365–8, 1 mar. 2001.

HUIJBERS, M. G.; LIPKA, A. F.; PLOMP, J. J.; NIKS, E. H.; MAAREL, S. M. VAN DER; VERSCHUUREN, J. J. Pathogenic immune mechanisms at the neuromuscular synapse: The role of specific antibody-binding epitopes in myasthenia gravis. **Journal of Internal Medicine**, v. 275, n. 1, p. 12–26, 2014.

KEESEY, J. C. Clinical evaluation and management of myasthenia gravis. **Muscle & nerve**, v. 29, n. 4, p. 484–505, abr. 2004.

KIM, J. Y.; PARK, K. D.; RICHMAN, D. P. Treatment of Myasthenia Gravis Based on Its Immunopathogenesis. **Journal of Clinical Neurology (Seoul, Korea)**, v. 7, n. 4, p. 173–183, 2011.

LEITE, M. I.; JACOB, S.; VIEGAS, S.; COSSINS, J.; CLOVER, L.; MORGAN, B. P.; BEESON, D.; WILLCOX, N.; VINCENT, A. IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in “seronegative” myasthenia gravis. **Brain : a journal of neurology**, v. 131, n. Pt 7, p. 1940–52, jul. 2008.

MARTINS, M. DE A.; CARRILHO, F. J.; ALVES, V. A. F.; CASTILHO, E. A. DE; CERRI,

- G. G.; WEN, C. L. **Clínica médica**. [s.l.] Manole, 2009.
- MATNEY, S.; HUFF, D. Diagnosis and Treatment of Myasthenia Gravis. **The Consultant Pharmacist**, v. 22, n. 3, p. 239–248, 2007.
- MERIGGIOLI, M. N.; SANDERS, D. B. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. **Lancet neurology**, v. 8, n. 5, p. 475–490, 2009.
- MOURÃO, A. M. Qualidade de vida em miastenia gravis: tradução, adaptação cultural, validação do questionário de qualidade de vida específico para o português brasileiro e estudo dos seus determinantes em uma amostra de centro terciário. p. 69, 2013.
- MOURAO, A. M.; BARBOSA, L. S.; COMINI-FROTA, E. R.; FREITAS DDA, S.; GOMEZ, R. S.; BURNS, T. M.; LEMOS, S. M.; TEIXEIRA, A. L. Clinical profile of patients with myasthenia gravis followed at the University Hospital, Federal University of Minas Gerais. **Rev Assoc Med Bras (1992)**, v. 61, n. 2, p. 156–160, 2015.
- NICOLLE, M. W. Myasthenia Gravis and Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome. **Continuum (Minneapolis, Minn.)**, v. 22, n. 6, Muscle and Neuromuscular Junction Disorders, p. 1978–2005, dez. 2016.
- ODA, A. L.; CHIAPPETTA, A. L. DE M. L.; ANNES, M.; MARCHESAN, I. Q.; OLIVEIRA, A. S. B. Avaliação clínica, endoscópica e manométrica da deglutição em pacientes com miastenia grave autoimune adquirida. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 60, n. 4, p. 986–995, dez. 2002.
- OHTA, K.; SHIGEMOTO, K.; KUBO, S.; MARUYAMA, N.; ABE, Y.; UEDA, N.; OHTA, M. MuSK antibodies in AChR Ab-seropositive MG vs AChR Ab-seronegative MG. **Neurology**, v. 62, n. 11, p. 2132–3, 8 jun. 2004.
- PHILLIPS, L. H. The Epidemiology of Myasthenia Gravis. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 998, n. 1, p. 407–412, set. 2003.
- PONSETI, J. M.; ESPÍN, E.; ARMENGOL, M. Diagnóstico y Tratamiento de la Miastenia grave. **Medicina clínica**, v. 115, n. 7, p. 264–270, 2000.
- QUEROL, L.; ILLA, I. Myasthenia gravis and the neuromuscular junction. **Curr Opin Neurol**, v. 26, n. 5, p. 459–465, 2013.
- ROMI, F.; HONG, Y.; GILHUS, N. E. Pathophysiology and immunological profile of myasthenia gravis and its subgroups. **Current Opinion in Immunology**, v. 49, p. 9–13, 1 dez. 2017.
- SANDERS, D. B. *et al.* International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. **Neurology**, v. 87, n. 4, p. 419–25, 26 jul. 2016.
- SANDERS, D. B.; EVOLI, A. Immunosuppressive therapies in myasthenia gravis. **Autoimmunity**, v. 43, n. 5–6, p. 428–435, 2010.
- SANTOS, E. *et al.* Epidemiology of myasthenia gravis in Northern Portugal: Frequency estimates and clinical epidemiological distribution of cases. **Muscle & Nerve**, v. 54, n. 3, p.

413–421, set. 2016.

SILVESTRI, N. J.; WOLFE, G. I. Myasthenia Gravis. **Semin Neurol** 2012; 32(03): 215-226.

SPILLANE J, HIGHAM E, K. D. M. M. GRAVIS B. 2012; 345 :E8497. Myasthenia gravis. **Annals of Emergency Medicine**, v. 11, n. 5, p. 272–275, 2012.

SPILLANE, J.; HIGHAM, E.; KULLMANN, D. M. Myasthenia gravis. **BMJ : British Medical Journal**, v. 345, 2012.

TINTIGNAC, L. A.; BRENNER, H.-R.; RÜEGG, M. A. Mechanisms Regulating Neuromuscular Junction Development and Function and Causes of Muscle Wasting. **Physiological Reviews**, v. 95, n. 3, p. 809–852, 2015.

TORMOEHLEN, L. M.; PASCUZZI, R. M. Thymoma, myasthenia gravis, and other paraneoplastic syndromes. **Hematol Oncol Clin North Am**, v. 22, n. 3, p. 509–526, 2008.

VERSCHUUREN, J.; STRIJBOS, E.; VINCENT, A. Neuromuscular junction disorders. **Handb Clin Neurol**, v. 133, p. 447–466, 2016.

VINCENT, A.; PALACE, J.; HILTON-JONES, D. Myasthenia gravis. **The Lancet**, v. 357, n. 9274, p. 2122–2128, [s.d.].

WOLFE, G. I. *et al.* Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. **New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 6, p. 511–522, 2016.

YI, J. S.; GUPTILL, J. T.; STATHOPOULOS, P.; NOWAK, R. J.; O’CONNOR, K. C. B cells in the pathophysiology of myasthenia gravis. **Muscle Nerve**, v. 57, n. 2, p. 172–184, 2018.

2.NORMAS DE PUBLICAÇÃO

ARQUIVOS DE NEUROPSIQUIATRIA

INSTRUÇÕES AOS AUTORES

[Finalidade e objetivos](#)

[Forma dos artigos](#)

[Submissão e tramitação do artigo](#)

Finalidade e objetivos

A missão de Arquivos de *Neuro-Psiquiatria* é proporcionar aos neurologistas e especialistas de áreas afins acesso aberto a artigos originais, editoriais, artigos de revisão, imagens em neurologia e relatos de caso de interesse clínico.

Sua finalidade é contribuir para aprimorar o atendimento aos pacientes com doenças neurológicas, a formação dos neurologistas, a pesquisa clínica, a educação continuada e a orientação prática ao neurologista. Sua visão é ser a melhor revista em neurociências no sistema peer-review na América Latina. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* é o Jornal Oficial da Academia Brasileira de Neurologia. Publica os consensos e guidelines em neurologia, material didático-científico de seus diferentes Departamentos e também orientações de interesse na atividade profissional dos neurologistas. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* publica um volume anual e doze números mensais, de janeiro a dezembro, em duas versões:

- Arq Neuropsiquiatr - ISSN 1678-4227 (versão online)
- Arq Neuropsiquiatr - ISSN 0004-282-X (versão impressa)

FINALIDADE E OBJETIVOS - *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* tem por finalidade publicar artigos científico-tecnológicos originais de Neurologia e Neurociências Aplicadas. Os textos devem ser inéditos, claros e concisos, em inglês. Excepcionalmente, consensos, padronizações ou validações de testes diagnósticos podem ser em português.

TIPOS DE CONTRIBUIÇÃO

Os textos deverão apresentar características que permitam enquadrá-los nas seguintes seções:

- Artigos Originais: pesquisas originais, clínicas ou experimentais.
- Artigos de Revisão: análises críticas sobre temas atuais, a convite dos editores.
- Notas Históricas: história da neurologia, dados sobre descrição de sinais, doenças ou síndromes neurológicas.
- Cartas: comunicação de casos incomuns ou de excepcional interesse clínico.
- Imagens em Neurologia: imagens originais ilustrativas de doenças neurológicas.
- Resumos de Teses: reprodução do Abstract da Tese ou Dissertação de Mestrado.
- Opiniões: comentários sobre artigos publicados.
- Análises de livros: análise crítica de publicações em neurociências.
- Academia Brasileira de Neurologia: textos sobre questões regionais, consensos, temas relacionados às atividades dos Departamentos Científicos da ABN, anais de reuniões científicas e outros.

Os textos devem ser inéditos, claros e concisos, em inglês, tanto para a versão online quanto para a versão impressa.

As seções Análises de livros e Academia Brasileira de Neurologia deverão ser publicadas apenas na forma impressa, em português.

Forma dos artigos

Arquivos de Neuro-Psiquiatria adota as normas editoriais do International Committee of Medical Journal Editors: ICMJE uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals October 2005 update (www.icmje.org).

Os autores devem submeter o original em processador de Word, fonte 12 (Arial ou Times New-Roman). O texto deve conter, nesta ordem:

1) Apresentação (página de rosto):

- a) Título sintético e preciso, com até 100 caracteres. O título deve ser sugestivo, chamando a atenção para o conteúdo e não se restringindo a um aspecto estritamente descritivo. A não ser em manuscritos referentes a aspectos particulares de uma região não passíveis de extrapolação para a população geral, deve ser evitada, no título, a descrição da região de procedência do estudo. O título em português deve ser colocado depois do título em inglês.;
- b) Autor: nome e sobrenome, este como desejado para indexação;
- c) Informações complementares: nome da instituição em que foi feito o estudo, cidade

e país; grau e cargo do autor; declaração de conflito de interesses; financiadora; endereço postal e eletrônico para correspondência.

2) Abstract e Resumo:

- a) Artigos Originais, Artigos de Revisão e Notas Históricas: até 150 palavras, contendo informação estruturada quanto a: motivo e propósito do estudo, método, resultados, conclusão;
- b) Cartas, Imagens em Neurologia e Opiniões não têm Abstract nem Resumo.

3) Key Words e Palavras-Chave:

- a) Artigos Originais, Artigos de Revisão e Notas Históricas: após Abstract e Resumo, seguindo os Descritores de Ciências da Saúde (<http://decs.bvs.br/>);
- b) Cartas, Imagens em Neurologia, Notas Históricas, Resumos de Teses e Opiniões: não têm Key words e Palavras-Chave.

4) Abstract, Key words, Resumo e Palavras-Chave: devem ser colocadas, nessa ordem, depois do nome dos autores, antes do texto.

5) Texto:

- a) Artigos Originais: até 3000 palavras, excluindo-se as referências, contendo: introdução e objetivo; método (sujeitos e procedimentos, referência explícita quanto ao cumprimento das normas éticas aplicáveis, incluindo o nome da Comissão de Ética que aprovou o estudo e o Consentimento Informado dos pacientes ou seus familiares); resultados; discussão; agradecimentos; referências. Não repetir no texto dados que constem de tabelas e ilustrações;
- b) Artigos de Revisão: até 5000 palavras, sem contar as referências, incluindo análise de dados de outros autores ou metanálise, avaliação crítica dos dados da literatura e considerações baseadas em sua experiência pessoal;
- c) Notas Históricas: até 1000 palavras, excluindo-se as referências;
- d) Cartas: até 500 palavras, excluindo-se as referências;
- e) Imagens em Neurologia: até 100 palavras, com resumo dos dados clínicos e comentários sobre as imagens;
- f) Opiniões: até 400 palavras;
- g) Resumos de Teses: até 200 palavras.

6) Tabelas:

- a) Artigos e Artigos de Revisão: até 5, apresentadas em páginas separadas, constando: número de ordem, título e legenda. Não usar barras para separar linhas ou colunas;
- b) Cartas e notas históricas: até 2, com formato semelhante ao descrito para os artigos.

7) Ilustrações:

- a) Artigos e Artigos de Revisão: até 3, gráficos ou fotos, de boa qualidade, com legendas em páginas separadas; reproduções de ilustrações publicadas: anexar autorização da publicadora e do autor;
- b) Cartas e Notas Históricas: até 2, com formato semelhante ao descrito para os artigos;
- c) Imagens em Neurologia: até 4, em uma única página. Ilustrações a cores: custos serão repassados ao autor.

8) Referências:

- a) Artigos Originais: até 30, restritas àquelas essenciais ao conteúdo do artigo;
- b) Artigos de Revisão: até 60;
- c) Notas históricas: até 10;
- d) Cartas, Opiniões e Imagens em Neurologia: até 5.

As referências devem:

- 1) Ser numeradas na ordem consecutiva de sua citação ao longo do texto;
- 2) Seguir o padrão do Index Medicus;
- 3) Incluir todos os autores quando até 6; quando 7 ou mais, listar os 3 primeiros, seguidos de "et al."

Modo de fazer a citação:

- a) Artigos: Autor(es). Título. Periódico ano; volume: páginas inicial-final (com todos os dígitos);
- b) Livros: Autor(es) ou editor(es). Título. Edição, se não for a primeira. Tradutor(es), se for o caso. Cidade em que foi publicado: publicadora, ano: páginas inicial-final;
- c) Capítulos de livros: Autor(es). Título. Editor(es) do livro e demais dados sobre este, conforme o item anterior;
- d) Resumos: Autor(es). Título, seguido de (Abstr). Periódico ano; volume (Suplemento e seu número, se for o caso): página(s). Quando não publicado em periódico: Título da publicação. Cidade em que foi publicada: publicadora, ano, página(s);
- e) livro ou texto on-line: autor(es). Título. Available at www ... (name of the site). Accessed (month day, year);
- f) Comunicações pessoais só devem ser mencionadas no texto, entre parênteses. As referências que constam dos artigos publicados neste número servem para orientação.

Submissão e tramitação do artigo

SUBMISSÃO DO MANUSCRITO

Serão aceitas somente submissões online: <http://submission.scielo.br>
 O artigo deve ser submetido à Junta Editorial para publicação incluindo: dois documentos, ambos em PDF e assinados por todos os autores:

- a) declaração de anuência para publicação;
- b) declaração de conflito de interesses; sugestão de 3 a 5 nomes de especialistas para avaliadores.

TRAMITAÇÃO DO MANUSCRITO

A Junta Editorial:

- a) Verifica se o artigo está dentro do formato preconizado nas Instruções para os Autores e se atende ao propósito do periódico, recusando-o quando não satisfizer essas condições;
- b) Após análise preliminar, encaminha os artigos selecionados a um Supervisor de Área específico, o qual emite seu parecer geral em até 48 horas;
- c) Havendo parecer positivo do Supervisor de Área, designa pesquisadores da área para avaliar o trabalho, dentro do sistema de arbitragem por pares (peer-review). Ao final, pelo menos dois especialistas devem avaliar o conteúdo e a forma do texto no prazo máximo de 20 dias. No caso de divergência nas avaliações, o Supervisor de Área pode ser solicitado a emitir seu parecer para dirimir a questão;
- d) Recebe e analisa os pareceres dos avaliadores, recusando os artigos julgados insatisfatórios;
- e) Havendo sugestão de correções, dá conhecimento aos autores dos pareceres dos avaliadores e das sugestões destes, juntamente com os comentários editoriais, quanto a conteúdo, estrutura, clareza e redação do texto. Os autores têm até 20 dias para devolver o texto já revisto;
- f) Reencaminha o novo texto aos avaliadores. Estes verificam se a nova versão inclui as correções e sugestões recomendadas, emitindo novo parecer. Este processo pode necessitar de várias rodadas até que o manuscrito seja considerado adequado. O não cumprimento deste processo em pontos considerados essenciais pode implicar na recusa do manuscrito, independentemente de sua aceitação provisória em fases anteriores;
- g) Aceita ou recusa o artigo para publicação;
- h) Se aceito, o(s) autor(es) recebe(m) o artigo no formato final, para anuência;

i) Após essa anuência, ou após decorrido o prazo de uma semana sem que haja manifestação em contrário, o manuscrito é encaminhado para publicação.

O autor pode acompanhar a tramitação do manuscrito pelo mesmo site: <http://submission.scielo.br>

ACEITE DO ARTIGO

Os manuscritos serão aceitos pela ordem cronológica em que atingirem o formato final, após cumprimento das etapas da tramitação. Todos os manuscritos serão submetidos a revisor de língua inglesa com experiência em publicações na área neurológica, correndo por conta dos autores os custos dessa revisão.

PUBLICAÇÃO DO ARTIGO

Quando entrar na fase de impressão, já diagramado, o manuscrito não deverá mais ser modificado. Nesta fase, poderá ser publicado online na forma Ahead of Print (AOP), desde que se enquadre na categoria de Artigo Original. Através do sistema AOP, o manuscrito tem garantido o acesso através da web, podendo ser lido e citado, mesmo que ainda não tenha sido publicado formalmente. À época da publicação formal, será retirado do sistema AOP. O manuscrito será publicado ao mesmo tempo na forma online e na forma impressa. Fica subentendido que os autores concordam:

- a) Com sua publicação exclusiva neste periódico;
- b) Em transferir automaticamente direitos de cópia e permissões à publicadora do periódico. Os autores assumem a responsabilidade intelectual e legal pelos resultados e pelas considerações apresentados.

3. ARTIGO ORIGINAL

TÍTULO: PERFIL CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES COM MIASTENIA GRAVIS ATENDIDOS EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL PROFILE OF PATIENTS WITH MIASTENIA GRAVIS ATTENDED AT A UNIVERSITY HOSPITAL

Autores: Érica Garcia Moura¹, Marcelo Oliveira Ribeiro Paixão²,

¹ Departamento de Medicina, Universidade Federal de Sergipe (UFS), Aracaju, SE, Brasil.

² Neurologista da EBSEH- Hospital Universitário de Sergipe / HU-UFS

Correspondência para:

Érica Garcia Moura
Rua Arnaldo Dantas, 268, Bairro Santo Antônio
49060040 – Aracaju, SE, Brasil
ericagm31@gmail.com
(79) 998500169

RESUMO

Miastenia gravis é uma doença de etiologia autoimune, associada a presença de anticorpos contra proteínas pós-sinápticas, prejudicando funcionamento da junção neuromuscular. Sua principal característica é a fraqueza muscular, que afeta diferentes grupos musculares, com períodos de remissão e exacerbação do quadro clínico. Objetivo deste trabalho foi descrever o perfil clínico e epidemiológico dos pacientes atendidos pelo serviço de Neurologia do Hospital Universitário de Aracaju da Universidade Federal de Sergipe (HU-UFS). Este é um estudo observacional, de relato de casos, onde foram identificados os casos de miastenia gravis autoimune adquirida, atendidos no serviço de Neurologia do HU-UFS. A fonte foi a coleta de dados clínicos e epidemiológicos nos prontuários. Trinta e sete prontuários, de pacientes com miastenia gravis, foram analisados: 70,27% do sexo feminino, 29,72% do sexo masculino, numa proporção de 2,3:1. A idade média de início dos sintomas foi 37,7 anos. O principal sintoma relatado no quadro inicial foi a ptose palpebral presente em 64,86% dos pacientes. O tempo médio de doença foi de 7,83 anos. O perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com miastenia gravis assistidos pelo HU-UFS é compatível com os perfis descritos na literatura brasileira e mundial.

Palavras chaves: Miastenia gravis, epidemiologia, perfil clínico, Hospital Universitário de Aracaju

ABSTRACT

Myasthenia gravis is a disease of autoimmune etiology, associated with the presence of antibodies against postsynaptic proteins, which affects the functioning of the neuromuscular junction. The main clinical characteristic is muscular weakness, that affects different muscle groups, with periods of remission and exacerbation of the clinical state. This study aimed to describe the clinical and epidemiological aspects of the patients assisted by the Neurology Service of the University Hospital of Aracaju, Federal University of Sergipe (HU-UFS). This was an observational, retrospective study in which the cases of acquired autoimmune myasthenia gravis, treated at the Neurology Service of the HU-UFS, were identified. Clinical and epidemiological data were collected upon medical records review. Thirty-seven medical charts of patients with myasthenia gravis were analysed: 70,27% were female and 29,72% were male, at a ratio of 2,3:1. The mean age at symptoms onset was 37,7 years. The main symptom reported at the initial clinical presentation was palpebral ptosis, present in 64,86% of the patients. The mean illness duration was 7,83 years. The clinical and epidemiological profile of the patients with myasthenia gravis assisted by HU-UFS is compatible with the profiles described in the Brazilian and world literature.

Keywords: Myasthenia gravis, epidemiology, clinical profile, University Hospital of Aracaju

INTRODUÇÃO

Miastenia gravis (MG) é uma doença de etiologia autoimune, que afeta a junção neuromuscular, interferindo na transmissão neuromuscular. É uma das doenças autoimunes mais conhecida e compreendida. Sua principal característica é a fraqueza muscular, que afeta diferentes grupos musculares, com períodos de remissão e exacerbação do quadro clínico (1–3).

O primeiro relato clínico da miastenia gravis é datado no século XVII, sendo atribuído a Thomas Willis (4). Ele descreveu um quadro de fraqueza muscular flutuante que piorava ao longo do dia. Em 1877, a síndrome clínica foi identificada por Wilks que relatou um paciente com fraqueza generalizada dos membros, evoluindo para óbito devido a insuficiência respiratória (5,6).

A miastenia gravis é associada a presença de anticorpos contra proteínas pós sinápticas, incluindo o AChR, na maioria dos casos, ou anticorpos contra tirosina quinase músculo específica e proteína 4 relacionada com o receptor da lipoproteína de baixa densidade (LRP4) (7,8). Miastenia gravis é considerada uma patologia rara, apresentando variações na taxa de incidência anual de 1,7- 30 por milhão e uma prevalência de entre 25-320 por milhão (9–11).

A MG pode ocorrer em qualquer idade e em ambos os sexos (10). No entanto, apresenta uma distribuição bimodal, com picos de incidência na terceira década de vida, onde predomina em mulheres, e nos idosos com leve predominância masculina (9). A maioria dos estudos mostram que a prevalência dessa doença tem aumentado desde a metade do último século (12,13), como também o aumento da incidência com o aumento da idade (7,9,14). Este fato pode ser justificado ao melhor reconhecimento desta condição, envelhecimento da população e a maior expectativa de vida dos pacientes afetados (7).

Da mesma forma que em outras patologias auto imunes a interação entre predisposição genética e fatores ambientais pode determinar o início da MG (9). Raramente a MG ocorre em mais de um membro da mesma família (7,9).

A principal característica clínica da MG é a flutuação e distribuição dos seus sintomas, o que ajuda a diferenciá-la de outras desordens neurológicas (11). O sintoma característico é a fraqueza e fadigabilidade do músculo esquelético (15), que geralmente piora com o passar do dia ou após exercício (16). Geralmente os músculos afetados são os oculares, os bulbares, os membros e os da respiração (17). Vale ressaltar que a musculatura ocular é afetada em quase todos os pacientes e também a primeira a demonstrar sinais de fraqueza e fadigabilidade, através da ptose intermitente e da diplopia (11).

O diagnóstico é baseado em uma boa anamnese e sinais relevantes observados no exame físico, combinados com testes específicos para os anticorpos e estudos eletrofisiológicos (estudos de estimulação nervosa repetitiva e eletroneuromiografia de fibra simples) (1,11,18).

O tratamento da MG tem melhorado com o passar das décadas, devido a modernas terapias imunossupressoras, sintomáticas e medidas de suporte (2,11). O objetivo é devolver a funcionalidade dos pacientes, com o mínimo possível de efeitos colaterais (11). A maioria dos pacientes portadores de MG vivem bem e tem um bom controle da doença (2). Contribuindo, assim, para a diminuição da morbidade e mortalidade da mesma, quando comparadas as taxas observados nos primeiros relatos da doença datados do século XIX (3).

Quando não diagnosticada e tratada traz graves consequências a qualidade de vida dos pacientes. Portanto é importante conhecer as características clínicas e epidemiológicas dos pacientes com MG, para fornecer o tratamento adequado. Existem poucos estudos relacionados a esta enfermidade na região nordeste do Brasil. O presente trabalho vai auxiliar no melhor entendimento do perfil clínico dos pacientes com MG assistidos no Hospital Universitário de Aracaju da Universidade Federal de Sergipe.

OBJETIVO

Descrever o perfil clínico e epidemiológico dos pacientes atendidos pelo serviço de Neurologia do Hospital Universitário de Aracaju da Universidade Federal de Sergipe.

METODOLOGIA

Este é um estudo observacional, de relato de casos, onde foram identificados os casos de miastenia gravis autoimune adquirida atendidos no serviço de Neurologia do Hospital Universitário de Aracaju da Universidade Federal de Sergipe, tendo como fonte a coleta de dados nos prontuários dos casos atendidos no Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe. Foram incluídos os pacientes atendidos no serviço entre outubro de 2017 a agosto de 2018.

Foram analisados trinta e sete prontuários, de pacientes com MG, foram coletados dados sobre apresentação clínica, exames complementares, comorbidades, tratamento, evolução clínica e outros dados epidemiológicos. Estes dados foram organizados em planilhas no Microsoft Excel 2016 e foi feita a análise estatística simples para obtenção dos resultados

apresentados neste trabalho. Trabalho aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HU-UFS, CAAE: 70260617.6.0000.5546.

RESULTADOS

Foram revisados trinta e sete prontuários de pacientes atendidos no serviço de Neurologia do Hospital Universitário – UFS. Sendo vinte e seis (70,27%) do sexo feminino e onze (29,72%) do sexo masculino, numa proporção de 2,3:1. A idade média dos pacientes foi de 45,5 anos (com faixa etária variando de 14 anos – 85 anos). Grande maioria dos pacientes assistidos residem em Aracaju/SE e região metropolitana (Tabela 1). 97,29% dos pacientes estavam classificados como forma clínica generalizada da doença, destes 8,33% inicialmente apresentaram a forma ocular com posterior generalização, 11,11% tem a forma generalizada com acometimento predominantemente bulbar, 2,77% tem a forma generalizada juvenil. Apenas 2,70% foi classificado como forma ocular.

A idade média de início dos sintomas foi 37,7 anos (com faixa etária variando de 9 anos – 81 anos). O principal sintoma relatado no quadro inicial da doença foi a ptose palpebral presente em 64,86% dos pacientes (Tabela 2). Em relação a exarcebação da MG, 48,64% dos pacientes necessitaram de internação hospitalar para compensação do quadro, sendo que destes 55,55% necessitaram de internação em unidade de terapia intensiva.

Apenas duas (5,40%) pacientes relataram casos em familiar de 4º grau (primo). A comorbidade mais presente entre os pacientes foi a hipertensão arterial sistêmica (HAS), seguida de transtorno da ansiedade generalizado (TAG) (Tabela 3). O período decorrente entre relato subjetivo dos pacientes da percepção dos sinais e sintomas iniciais e o diagnóstico da MG variou entre 01 mês – 10 anos. O tempo médio de doença é de 7,83 anos (com variação de 1 ano - 36 anos de convivência com a patologia).

Dos pacientes avaliados, 64,86% apresentaram ENMG com distúrbio da JNM do tipo pós-sináptico, compatível com MG. 54,05% realizaram o teste para anticorpo contra AChR, e destes 75% obtiveram um resultado positivo. Apenas 16,21 % dos pacientes realizaram o teste para anticorpo contra MuSK, obtendo resultado negativo em 100% daqueles testados. Nenhum paciente chegou a realizar o anti-LRP4. No que diz respeito a exames de imagem 81,08% possuíam relato da realização de TC ou RNM de tórax, em 40% destes foi observado massa mediastinal, sugestiva de tecido tímico.

Em relação a medicação utilizada no controle da doença a grande maioria dos pacientes fazem uso da piridostigmina 91,89 % (Tabela 4). Dos que fazem uso da piridostigmina, 20,58%

o fazem concomitante ao uso de prednisona e azatioprina. Apenas 8,10% necessitam fazer uso mensal de imunoglobulina, como tratamento de manutenção, para obter controle do quadro clínico.

No que diz respeito a timectomia, 35,13% realizaram a cirurgia por possuírem relato de exame de imagem com presença de tecido tímico na região do mediastino. Apenas 24,32% necessitaram de terapia com infusão de imunoglobulina, como terapia de resgate, para compensar quadro exacerbado. Apenas um paciente fez uso de plasmaférese. Nenhum paciente fez uso de pulsoterapia com corticosteroide.

DISCUSSÃO

Os resultados encontrados no presente trabalho se mostraram de acordo com os encontrados na literatura. O predomínio de pacientes do sexo feminino de 70,27%, (6,19,20), bem como a proporção 2,3:1, foram similares aos dados encontrados em estudos internacionais e brasileiros (20). No que diz respeito a distribuição geográfica dos pacientes assistidos, a grande maioria reside em Aracaju/SE ou região metropolitana, isto pode se justificar pela localização do Hospital Universitário em Aracaju.

No atual trabalho, a idade média na qual foi relatada o início dos sintomas foi de 37,7 anos. Dado consonante com o pico de incidência esperado segundo a literatura (6,19). O tempo médio de convivência com a doença foi de 7,83 anos (com variação de 1-36 anos), resultado semelhante foi encontrado por outros estudos brasileiros (6,19,21).

O principal sintoma inicialmente percebido foi ocular. 64,86% dos pacientes relataram ptose, como descrito na maioria dos trabalhos (1-3). A hipertensão arterial sistêmica foi a comorbidade mais prevalente nos pacientes avaliados, seguida do transtorno de ansiedade generalizado e da diabetes mellitus, semelhante a resultado encontrado por Aguiar et al (6). Não foi possível estabelecer nenhuma relação temporal ou de causalidade com a miastenia gravis, já que não havia informações nos prontuários que possibilitassem estabelecer a cronologia das comorbidades. Assim como nas outras comorbidades identificadas nos pacientes, como hipotireoidismo, dislipidemia, osteoporose e etc. 18,91 % dos pacientes teve registro de patologia de caráter autoimune como hipotireoidismo, lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatóide.

Dos pacientes que realizaram o teste para anticorpo antireceptor de acetilcolina (anti-AChR) (54,05%), mais de 75% obtiveram um resultado positivo. Resultado que atesta o fato de que a forma anti-AChR positivo representa 80-90 % dos casos de MG (2,3,22). A grande

maioria dos pacientes estudados fez uso da piridostigmina como forma de controle das manifestações clínicas da doença, estando de acordo com o recomendado na literatura (1,2). Apenas um paciente utilizou plasmaférese na exarcebação do quadro. Apenas um caso em exarcebação ter sido tratado com plasmaférese justifica-se pelo fato de não ser um tratamento disponível no Sistema Único de Saúde de Sergipe.

Conclui-se então que o perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com miastenia gravis assistidos pelo Hospital Universitário de Aracaju da Universidade Federal de Sergipe é compatível com os perfis descritos na literatura brasileira e mundial.

TABELAS

Tabela 1 – Distribuição dos casos de MG por município de residência no estado de Sergipe

Município	Nº Absoluto	%
Aracaju	15	40,54%
Nossa Senhora do Socorro	4	10,81%
Lagarto	4	10,81%
Barra dos Coqueiros	3	8,10%
Simão Dias	1	2,70%
Poço Verde	1	2,70%
Laranjeiras	1	2,70%
Itabaiana	1	2,70%
Telha	1	2,70%
Capela	1	2,70%
Nossa Senhora de Lourdes	1	2,70%
Nossa Senhora da Glória	1	2,70%
Rosário do Catete	1	2,70%
Ribeirópolis	1	2,70%
Tobias Barreto	1	2,70%
TOTAL	37	100%

Tabela 2- Sintomas iniciais dos pacientes com MG atendidos no serviço de Neurologia do HU-UFS

Sintomas	Nº de pacientes com presença	%*
Ptose palpebral	24	64,86%
Disfagia	15	40,54%
Disfonia	11	29,72%
Diplopia	16	43,24%
Fraqueza em MMSS	20	54,05%
Fraqueza em MMII	19	51,35%
Outros	2	5,40%

*Ultrapassa 100%, pois um mesmo paciente pode apresentar mais de um sintoma

Tabela 3- Comorbidades associadas nos pacientes com MG atendidos no serviço de Neurologia do HU-UFS

Comorbidades	Nº de pacientes com presença	%*
HAS**	16	43,24%
DM**	6	16,21%
Dislipidemia	5	13,51%
Hipotireoidismo	5	13,51%
Hipertireoidismo	0	0%
Artrite reumatoide	1	2,70%
LES**	1	2,70%
Osteoporose	1	2,70%
TAG**	7	18,91%
Obesidade	4	10,81%
Depressão	3	8,10%
Outras	13	35,13%

*O somatório ultrapassa 100%, pois um paciente pode apresentar mais de uma comorbidade

** Hipertensão arterial sistêmica; Diabetes mellitus; Lúpus eritematoso sistêmico; Transtorno de ansiedade generalizado.

Tabela 4- Medicamentos utilizados no controle da MG nos pacientes atendidos no serviço de Neurologia do HU-UFS

Medicação em uso	Nº de pacientes	%
Piridostigmina	8	21,6%
Piridostigmina +Prednisona	11	29,72%
Piridostigmina +Azatioprina	3	8,10%
Piridostigmina+ Metotrexato	1	2,70%
Piridostigmina +Prednisona +Azatioprina	7	18,91%
Piridostigmina +Prednisona +Metotrexato	1	2,70%
Piridostigmina +Prednisona +Azatioprina +Imunoglobulina	2	5,40%
Piridostigmina+Prednisona+Imunoglobulina	1	2,70%
Prednisona	1	2,70%
Azatioprina+Prednisona	1	2,70%
Azatioprina	1	2,70%
TOTAL	37	100%

REFERÊNCIAS

1. Gilhus NE. Myasthenia Gravis. *N Engl J Med* [Internet]. 2016;375(26):2570–81. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1602678>
2. Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: Subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol* [Internet]. 2015;14(10):1023–36. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00145-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00145-3)
3. Matney S, Huff D. Diagnosis and Treatment of Myasthenia Gravis. *Consult Pharm* [Internet]. 2007;22(3):239–48. Available from: <https://doi.org/10.4140/TCP.n.2007.239>
4. Conti-Fine B. Myasthenia gravis: past, present, and future. *J Clin Invest* [Internet]. 2006;116(11):2843–54. Available from: <http://www.jci.org/cgi/content/abstract/116/11/2843>
5. Carandina-maffeis R, Carandina-maffeis R. Miastenia grave autoimune do adulto: experiencia de 20 anos do HC-FCM-UNICAMP. 2003. 97f. Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas, Campinas- SP, 2003;
6. Aguiar A de AX, Carvalho AF, Costa CM de C, Fernandes JMA, D’Almeida JAC, Furtado LET de A, et al. Myasthenia gravis in Ceará, Brazil: clinical and epidemiological aspects. *Arq Neuropsiquiatr*. 2010;68(6):843–8.
7. Yi JS, Guphill JT, Stathopoulos P, Nowak RJ, O’Connor KC. B cells in the pathophysiology of myasthenia gravis. *Muscle Nerve* [Internet]. 2018;57(2):172–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/mus.25973>
8. Huijbers MG, Lipka AF, Plomp JJ, Niks EH, van der Maarel SM, Verschuuren JJ. Pathogenic immune mechanisms at the neuromuscular synapse: The role of specific antibody-binding epitopes in myasthenia gravis. *J Intern Med*. 2014;275(1):12–26.
9. Querol L, Illa I. Myasthenia gravis and the neuromuscular junction. *Curr Opin Neurol* [Internet]. 2013;26(5):459–65. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/WCO.0b013e328364c079>
10. Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. In: *BMC Neurol*. 2010. p. 46.
11. Silvestri NJ, Wolfe GI. Myasthenia Gravis. *Semin Neurol* 2012; 32(03): 215-226
12. Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle Nerve* [Internet]. 2008 Feb [cited 2018 Aug 29];37(2):141–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/mus.20950>
13. PHILLIPS LH. The Epidemiology of Myasthenia Gravis. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2003 Sep [cited 2018 Jun 28];998(1):407–12. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1196/annals.1254.053>
14. Binks S, Vincent A, Palace J. Myasthenia gravis: a clinical-immunological update. *J Neurol* [Internet]. 2016;263(4):826–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-015-7963-5>
15. Keeseey JC. Clinical evaluation and management of myasthenia gravis. *Muscle Nerve*

- [Internet]. 2004 Apr [cited 2018 Aug 29];29(4):484–505. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/mus.20030>
16. Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol* [Internet]. 2009;8(5):475–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2730933/>
 17. Nicolle MW. Myasthenia Gravis and Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome. *Continuum (Minneapolis, Minn)* [Internet]. 2016 Dec [cited 2018 Aug 29];22(6, Muscle and Neuromuscular Junction Disorders):1978–2005. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00132979-201612000-00016>
 18. Spillane J, Higham E, Kullmann DM. Myasthenia gravis. *BMJ Br Med J* [Internet]. 2012;345. Available from: <http://www.bmj.com/content/bmj/345/bmj.e8497.full.pdf>
 19. Cunha FMB, Scola RH, Werneck LC. Miastenia grave: avaliação clínica de 153 pacientes. *Arq Neuropsiquiatr*. 1999;457–64.
 20. Mourao AM, Barbosa LS, Comini-Frota ER, Freitas Dda S, Gomez RS, Burns TM, et al. Clinical profile of patients with myasthenia gravis followed at the University Hospital, Federal University of Minas Gerais. *Rev Assoc Med Bras*. 2015;61(2):156–60.
 21. Oda AL, Chiappetta AL de ML, Annes M, Marchesan IQ, Oliveira ASB. Avaliação clínica, endoscópica e manométrica da deglutição em pacientes com miastenia grave autoimune adquirida. *Arq Neuropsiquiatr* [Internet]. 2002 Dec [cited 2018 Aug 19];60(4):986–95. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2002000600019&lng=pt&tlng=pt
 22. Gilhus NE. Myasthenia and the neuromuscular junction. *Curr Opin Neurol* [Internet]. 2012;25(5):523–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22892950>