

Doenças da Junção Neuromuscular

Material de apoio ao ensino médico — Neurologia

Miastenia Gravis (MG)

A miastenia gravis é uma doença autoimune da junção neuromuscular, mediada por anticorpos dirigidos contra componentes da membrana pós-sináptica. Caracteriza-se por fraqueza muscular flutuante e fatigável da musculatura esquelética, com piora ao esforço e melhora com o repouso.

Epidemiologia

- **Incidência:** aproximadamente 8 a 30 casos por milhão/ano.
- **Prevalência:** cerca de 150 a 250 casos por milhão (em ascensão, sobretudo entre idosos).
- **Distribuição bimodal:** início precoce (2^a–3^a décadas, predomínio feminino) e início tardio (6^a–8^a décadas, leve predomínio masculino).
- **Forma juvenil:** início antes dos 18 anos; representa cerca de 10% dos casos.

Manifestações Clínicas

- O sintoma cardinal é a fraqueza flutuante e fatigável, que piora com o exercício e ao longo do dia e melhora com o repouso.
- O quadro inicia-se habitualmente com distribuição oculobulbar; a manifestação mais comum é a ptose palpebral, uni ou bilateral, tipicamente assimétrica.
- A ptose costuma associar-se a diplopia, por fraqueza da musculatura ocular extrínseca.
- O acometimento bulbar manifesta-se por disartria, disfagia, disfonia e dificuldade para mastigar.
- A fraqueza apendicular tende a ser proximal e simétrica; o início exclusivamente apendicular é raro.
- Fatores desencadeantes/agravantes: gestação e puerpério, infecções, estresse físico e emocional, menstruação, calor e exposição solar, além de diversos fármacos.
- A fraqueza do músculo estapédio pode causar hiperacusia.
- Cerca de 15% dos pacientes mantêm a doença restrita à musculatura ocular (MG ocular); em torno de 85% generalizam, acometendo membros, diafragma e musculatura extensora do pescoço.
- A crise miastênica é a insuficiência respiratória que exige suporte ventilatório.
- Após 5 a 10 anos de evolução, as flutuações tornam-se menos marcadas, podendo surgir fraqueza fixa e atrofia.

Classificação Clínica da MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America)

- **Classe I:** fraqueza ocular pura (pode haver fraqueza do fechamento ocular); demais músculos normais.

- **Classe II:** fraqueza leve generalizada — IIa predomínio apendicular/axial; IIb predomínio orofaríngeo e/ou respiratório.
- **Classe III:** fraqueza moderada generalizada — IIIa e IIIb com os mesmos subtipos.
- **Classe IV:** fraqueza grave generalizada — IVa e IVb com os mesmos subtipos.
- **Classe V:** intubação, com ou sem ventilação mecânica (excetuando o manejo pós-operatório de rotina).

Classificação Etiológica e Subtipos Imunológicos

A maioria dos casos é autoimune. A subtipagem por anticorpo orienta o prognóstico e o tratamento:

- **MG anti-AChR (anti-receptor de acetilcolina):** subtipo mais frequente; anticorpos predominantemente da subclasse IgG1, ativadores do complemento. Associa-se a anormalidades tímicas — hiperplasia tímica em parcela significativa e timoma em cerca de 10–15%.
- **MG anti-MuSK (anti-tirosina-quinase músculo-específica):** anticorpos da subclasse IgG4, que não ativam o complemento; predomínio feminino, sintomas oculobulbares proeminentes e maior risco de crise. Responde mal aos anticolinesterásicos e bem ao rituximabe.
- **MG anti-LRP4:** subtipo mais raro, identificado em parte dos pacientes duplo-soronegativos.
- **MG soronegativa:** sem anticorpos detectáveis para AChR, MuSK ou LRP4 pelos ensaios convencionais; ensaios baseados em células (cell-based assays) aumentam a detecção.

MG iatrogênica / agravamento medicamentoso. Diversos fármacos pioram a transmissão neuromuscular ou desencadeiam quadros miastênicos, entre eles:

- antibióticos (aminoglicosídeos, macrolídeos, fluoroquinolonas, tetraciclina);
- cardiovasculares e antiarrítmicos (betabloqueadores, procainamida, quinidina, verapamil);
- neuropsiquiátricos (lítio, fenitoína, benzodiazepínicos, gabapentina);
- outros (penicilamina e cloroquina/hidroxicloroquina, que podem induzir MG autoimune; magnésio, bloqueadores neuromusculares, toxina botulínica e contrastes iodados).

Observação: a D-penicilamina pode induzir uma MG autoimune verdadeira, com anticorpos anti-AChR, que costuma remitir após a suspensão do fármaco.

Fisiopatologia

A junção neuromuscular normal compreende o terminal nervoso (membrana pré-sináptica), rico em mitocôndrias e vesículas sinápticas que armazenam a acetilcolina em quanta, com liberação controlada por canais de cálcio voltagem-dependentes nas zonas ativas. A membrana pós-sináptica apresenta dobras juncionais, em cujos ápices se concentram os receptores de acetilcolina (AChR); a acetilcolinesterase localiza-se na profundidade das dobras. O espaço intermediário é a fenda sináptica.

O AChR nicotínico é uma glicoproteína pentamérica (2α , β , δ e ϵ no adulto, ou γ na forma fetal), com sítios de ligação da acetilcolina nas subunidades α . A ligação abre o canal iônico central, com influxo de sódio e efluxo de potássio, gerando o potencial de placa que desencadeia o potencial de ação muscular e a contração.

Mecanismos da lesão na MG anti-AChR:

- Bloqueio funcional dos receptores pelos anticorpos.
- Modulação antigênica, com aumento da internalização e degradação dos AChR.
- Lesão da membrana pós-sináptica mediada pelo complemento (formação do complexo de ataque à membrana), com alargamento da fenda e simplificação das dobras juncionais.

O resultado é a redução do número de AChR funcionais e a diminuição da margem de segurança da transmissão neuromuscular. Na MG anti-MuSK, por se tratarem de anticorpos IgG4 que não fixam complemento, o mecanismo predominante é a interferência na via agrina–LRP4–MuSK essencial à manutenção dos agregados de AChR — o que explica a ineficácia dos inibidores do complemento nesse subtipo.

Papel do timo: anormalidades tímicas (hiperplasia ou timoma) são frequentes na MG anti-AChR; o timo contém células mioides que expressam AChR e participa da quebra de tolerância e da produção de autoanticorpos, fundamentando o papel da timectomia.

Diagnóstico

Testes farmacológicos

Inibem a acetilcolinesterase, aumentando a disponibilidade de acetilcolina na junção. Têm hoje uso restrito, substituídos em grande parte pelos testes sorológicos e eletrofisiológicos, mas ainda podem ser úteis à beira do leito.

- **Teste do edrofônio:** administração intravenosa fracionada (2 mg, depois incrementos até 10 mg), com melhora transitória e imediata da força (4–5 minutos). Pode causar reações muscarínicas/bradicardia; manter atropina disponível. De uso cada vez mais limitado (disponibilidade reduzida em vários países).
- **Teste da neostigmina:** 0,5 a 1 mg por via intramuscular, com melhora em 5 a 15 minutos e duração de 2 a 3 horas. Alternativa quando o edrofônio não está disponível, especialmente em crianças.

Estudos eletrofisiológicos

- **Estimulação nervosa repetitiva:** estimulação a baixa frequência (2–3 Hz); decremento maior que 10% na amplitude entre o 1º e o 4º–5º potencial de ação muscular composto é considerado anormal.
- **Eletromiografia de fibra única:** técnica mais sensível; avalia o jitter (variabilidade do intervalo de disparo entre fibras de uma mesma unidade motora). Indicada sobretudo quando a estimulação repetitiva e a sorologia são normais.
- **Eletroneuromiografia convencional:** útil para excluir outras doenças neuromusculares (miopatias inflamatórias, distrofias, neuropatias).

Testes sorológicos

- **Anticorpos anti-AChR:** teste mais específico para MG; positivo em cerca de 50% da MG ocular e 80–85% da MG generalizada.
- **Anticorpos anti-MuSK:** pesquisados nos pacientes anti-AChR-negativos; presentes na maioria destes na MG generalizada. Definem um subtipo de manejo distinto.
- **Anticorpos anti-LRP4:** investigados nos casos duplo-soronegativos (anti-AChR e anti-MuSK negativos).
- **Anticorpos anti-musculatura estriada (antititina, antirreceptor de rianodina):** pouco específicos para MG, mas úteis como marcadores de timoma, sobretudo em pacientes não idosos.

Correção conceitual importante: anti-MuSK (muscle-specific kinase) NÃO é sinônimo de anticorpo anti-musculatura estriada. São anticorpos distintos — o primeiro define um subtipo de MG; o segundo é um marcador de timoma. A versão anterior do texto os tratava como equivalentes.

Teste do gelo

Aplicação de gelo sobre a pálpebra ptótica por cerca de 2–3 minutos; melhora da ptose maior que 2 mm sugere MG. Apresenta alta sensibilidade e especificidade na avaliação da ptose miastênica e é um teste simples e seguro.

Diagnósticos Diferenciais

- Síndrome miastênica de Lambert-Eaton (LEMS).
- Botulismo.
- Oftalmoplegia externa progressiva crônica e outras miopatias mitocondriais.
- Distrofia oculofaríngea e distrofia miotônica.
- Esclerose lateral amiotrófica e doenças do neurônio motor.
- Paralisia do nervo oculomotor e síndrome de Horner.
- Polimiosite e dermatomiosite; paralisias periódicas.
- Síndrome de Guillain-Barré (especialmente a variante de Miller Fisher).

Tratamento da Miastenia Gravis

Terapia sintomática

Inibidores da colinesterase — a piridostigmina (Mestinon) é o agente de escolha. Comprimidos de 60 mg, início de ação em 30–60 minutos, meia-vida de 3–4 horas; dose individualizada (em geral 30–60 mg a cada 4–6 horas). Doses excessivas podem precipitar crise colinérgica. A resposta tende a ser limitada na MG anti-MuSK.

Imunoterapia crônica

- **Corticosteroides** (prednisona/prednisolona): primeira linha da imunoterapia. Reduzem o título de autoanticorpos e melhoram a transmissão neuromuscular. Pode ocorrer piora transitória no início do tratamento, sobretudo com doses altas iniciais — daí a titulação gradual em casos selecionados. Avaliar previamente tuberculose latente (PPD/IGRA e

radiografia de tórax) e monitorar efeitos adversos (osteoporose, hiperglicemia, hipertensão, catarata, miopatia esteroide).

- **Poupadores de corticoide:** a azatioprina é o agente clássico (2–3 mg/kg/dia, com início de efeito em vários meses e controle hematológico/hepático periódico). Alternativas incluem micofenolato de mofetila, metotrexato, ciclosporina, tacrolimo e ciclofosfamida.
- **Rituximabe (anti-CD20):** particularmente eficaz na MG anti-MuSK, na qual é considerado precocemente, muitas vezes como opção de primeira linha; também utilizado na MG anti-AChR refratária.

Terapias de ação rápida (crises e estabilização perioperatória)

- **Plasmaférese:** remove anticorpos circulantes, com melhora rápida porém transitória; em geral 4 a 5 sessões nas crises.
- **Imunoglobulina humana endovenosa (IGIV):** indicações semelhantes às da plasmaférese; dose habitual de 2 g/kg divididos em 2 a 5 dias.

Terapias-alvo dirigidas (avanços recentes)

Nos últimos anos, novas classes de fármacos foram aprovadas para a MG generalizada refratária, atuando sobre mecanismos imunológicos específicos:

- **Inibidores do receptor neonatal Fc (FcRn):** efgartigimode, rozanolixizumabe e nipocalimabe reduzem os níveis de IgG patogênica (incluindo os autoanticorpos). O rozanolixizumabe e o nipocalimabe foram aprovados também para a MG anti-MuSK.
- **Inibidores do complemento:** eculizumabe, ravulizumabe e zilucoplan bloqueiam a via terminal do complemento. São eficazes na MG anti-AChR (mediada por complemento), mas NÃO se aplicam à MG anti-MuSK, cujos anticorpos IgG4 não ativam o complemento.

A disponibilidade e a aprovação regulatória dessas terapias variam por país e tendem a ser reservadas a casos generalizados refratários, dado o alto custo.

Timectomia

Indicada de forma mandatória em todo paciente com timoma (timomectomia). Na MG anti-AChR generalizada não timomatosa, o ensaio randomizado MGTX demonstrou benefício da timectomia transternal associada à prednisona — com melhora clínica, menor necessidade de imunossupressão e menos hospitalizações —, sustentando sua indicação sobretudo em pacientes mais jovens com início recente. Não há benefício estabelecido na MG anti-MuSK, na qual a timectomia geralmente não é recomendada; na MG anti-LRP4 e na soronegativa o benefício é incerto e a decisão é individualizada. Os efeitos costumam manifestar-se meses a anos após o procedimento.

Síndrome Miastênica de Lambert-Eaton (LEMS)

Doença autoimune rara da junção neuromuscular, de natureza pré-sináptica, provavelmente subdiagnosticada. Acomete sobretudo adultos e tem forte associação com neoplasia, em especial o carcinoma pulmonar de pequenas células.

Epidemiologia

- **Incidência:** cerca de 0,5 por milhão/ano.
- **Prevalência:** cerca de 2,3 por milhão.

Manifestações Clínicas

- Fraqueza proximal de início nos membros inferiores, com dificuldade de marcha.
- Reflexos tendinosos hipoativos ou abolidos, que podem reaparecer (facilitação) após exercício breve e vigoroso — sinal característico da LEMS.
- Disautonomia frequente: xerostomia, constipação, hipotensão ortostática, disfunção erétil.
- A musculatura ocular costuma ser poupada; diplopia e disfagia, quando presentes, são incomuns e tardias.
- Insuficiência respiratória significativa é rara e, em geral, tardia.

Fisiopatologia

A LEMS é causada por anticorpos contra os canais de cálcio voltagem-dependentes do tipo P/Q da membrana pré-sináptica. A redução do influxo de cálcio diminui a liberação dos quanta de acetilcolina, comprometendo a transmissão neuromuscular. Em uma parcela dos casos, a expressão desses canais por células tumorais (sobretudo o carcinoma pulmonar de pequenas células) desencadeia a resposta autoimune — caracterizando uma síndrome paraneoplásica. Cerca de metade dos pacientes tem câncer associado, na maioria pulmonar de pequenas células, habitualmente diagnosticado nos 2 primeiros anos.

Diagnóstico

- Anticorpos anti-canal de cálcio voltagem-dependente tipo P/Q, presentes na maioria dos pacientes.
- Estudo eletrofisiológico: amplitude basal reduzida do potencial de ação muscular composto, com decremento à estimulação de baixa frequência e, de forma característica, incremento (facilitação) > 60–100% após exercício breve ou estimulação de alta frequência.
- Investigação obrigatória de neoplasia subjacente (rastreamento de carcinoma pulmonar de pequenas células), com vigilância prolongada.

Diagnóstico Diferencial

Inclui as demais causas de fraqueza muscular progressiva: miopatias inflamatórias, distrofia muscular das cinturas e, sobretudo, a miastenia gravis — esta última a principal consideração quando há sinais de nervos cranianos. Doença do neurônio motor, neuropatia motora e mielopatia são menos prováveis. O componente sensitivo das polineuropatias e polirradiculopatias as distingue da LEMS na maioria dos casos.

Tratamento

- Tratamento da neoplasia subjacente, quando presente — frequentemente melhora os sintomas neurológicos.
- **Amifampridina (3,4-diaminopiridina):** terapia sintomática de primeira linha; prolonga a despolarização pré-sináptica e aumenta a liberação de acetilcolina.

- A piridostigmina pode ser associada como adjuvante.
- Imunoterapia (corticoides, azatioprina, IGIV, plasmaférese) como segunda ou terceira linha, sobretudo na LEMS não paraneoplásica.

Bibliografia

1. Gilhus NE, Tzartos S, Evoli A, et al. Myasthenia gravis. Nat Rev Dis Primers. 2019;5(1):30.
2. Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, et al. Randomized trial of thymectomy in myasthenia gravis (MGTX). N Engl J Med. 2016;375(6):511-522.
3. Howard JF, Bril V, Vu T, et al. Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalized myasthenia gravis (ADAPT). Lancet Neurol. 2021;20(7):526-536.
4. Bril V, Drużdż A, Grosskreutz J, et al. Efficacy and safety of rozanolixizumab in generalized myasthenia gravis (MycarinG). Lancet Neurol. 2023;22(5):383-394.
5. Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: 2020 update. Neurology. 2021;96(3):114-122.
6. Kerty E, Elsaïs A, Argov Z, et al. EFNS/ENS guidelines for the treatment of ocular myasthenia. Eur J Neurol. (revisões e atualizações subsequentes).
7. Auler Júnior JOC, Yu L. Neurologia. 1ª ed. São Paulo: Atheneu, 2021.
8. Continuum (American Academy of Neurology) — Muscle and Neuromuscular Junction Disorders. Vol. 28, No. 6, 2022.
9. Gagliardi RJ, Takayanagui OM. Tratado de Neurologia da Academia Brasileira de Neurologia. 3ª ed. Rio de Janeiro: GEN/Guanabara Koogan, 2025.