

Miastenia Gravis: Relato de Dois Casos e Revisão da Literatura

Ana Laura Colle Kauling¹, Maria Cristina Simões de Almeida², Giovani de Figueiredo Locks, TSA³,
Guilherme Muriano Brunharo⁴

Resumo: Kauling ALC, Almeida MCS, Locks GF, Brunharo GM – *Miastenia Gravis*: Relato de Dois Casos e Revisão da Literatura.

Justificativa e objetivos: A *Miastenia Gravis* (MG) é uma doença neurológica autoimune que afeta a porção pós-sináptica da junção neuromuscular. Trata-se de um desafio ao anestesiológista, pela diversidade das manifestações da doença e pela possibilidade de complicações ventilatórias no pós-operatório. O objetivo deste trabalho é demonstrar a importância da monitoração adequada ao bloqueio neuromuscular (BNM) em virtude das múltiplas formas de apresentação da MG.

Conteúdo: Neste artigo serão descritos dois casos de pacientes com MG – um que apresentou a forma clássica de sensibilidade ao bloqueador neuromuscular (BNM) e outro com resposta semelhante à de um paciente normal. A revisão da literatura será restrita às características da doença e a descrição de sua fisiopatologia estará voltada às reações aos BNM.

Conclusões: Como conclusão, sugere-se que, em decorrência das múltiplas formas de apresentação e de tratamento da MG, é fundamental o uso de monitores da transmissão neuromuscular quando se usa BNM.

Unitermos: ANESTESIA, Geral; BLOQUEADOR MUSCULAR, Atracúrio; DOENÇAS, Muscular, *Miastenia Gravis*; MONITORAÇÃO; TÉCNICAS DE MEDIÇÃO, Eletromiografia.

©2011 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

INTRODUÇÃO

A *Miastenia gravis* (MG) é uma doença neurológica auto-imune que afeta a porção pós-sináptica da junção neuromuscular (JNM). Nos últimos anos, a compreensão da fisiopatologia da transmissão neuromuscular (TNM) e da natureza da doença proporcionou melhor tratamento com baixa mortalidade, tornando o termo MG quase injustificável¹⁻⁵.

A origem precisa da resposta imune é desconhecida, mas as anormalidades do timo certamente desempenham papel relevante na gênese dos anticorpos contra os receptores nicotínicos da placa motora. Essas reações com anticorpos suscitam ativação do sistema do complemento, que resultam, em última análise, em lesão da membrana muscular e dos canais de sódio, com significativo comprometimento da TNM²⁻⁸.

A despeito das técnicas avançadas de diagnóstico e tratamento, a MG ainda é um desafio ao anestesiológista, justificado pelas diversas formas de manifestação da doença e pela possibilidade de complicações ventilatórias graves no período pós-operatório^{9,10}. Neste artigo serão descritos dois casos de pacientes com MG que apresentaram reações diferentes aos bloqueadores neuromusculares (BNM); a revisão bibliográfica enfocará aspectos da doença e de sua fisiopatologia relacionados às reações aos BNM.

RELATO DOS CASOS

Caso 1¹¹

Paciente masculino, 55 anos, 82 kg, 167 cm de altura, foi internado com história de MG para ser submetido a uma ti-mectomia por via transesternal. Relatava uso crônico de prednisona 60 mg.dia⁻¹ e de piridostigmina 180 mg.dia⁻¹, que melhoravam sensivelmente seu quadro clínico. Não apresentava outras comorbidades. Exames laboratoriais e eletrocardiograma eram normais. A radiografia e a tomografia de tórax acusaram imagem compatível com aumento do timo.

O paciente não recebeu medicação pré-anestésica e foi encaminhado ao centro cirúrgico na manhã da operação, sem interrupção das medicações de uso rotineiro. Na sala de operação, foi monitorado com ECG em DII e V5, pressão arterial não invasiva com aferição automática, oximetria de pulso, capnografia e eletromiografia do músculo adutor do polegar.

Recebido da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Brasil.

1. Médica residente do Serviço de Anestesiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)

2. Doutor em Medicina pela Johannes Gutenberg Universität Mainz, Alemanha; Professor Adjunto do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC)

3. Médico Anestesiológista do Hospital Universitário da UFSC

4. Médico residente do Serviço de Anestesiologia do Hospital Governador Celso Ramos

Submetido em 29 de setembro de 2010.

Aprovado para publicação em 21 de fevereiro de 2011.

Correspondência para:

Dra. Ana Laura Colle Kauling

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 155

05403000 – São Paulo, SP, Brasil

E-mail: analaurakauling@gmail.com

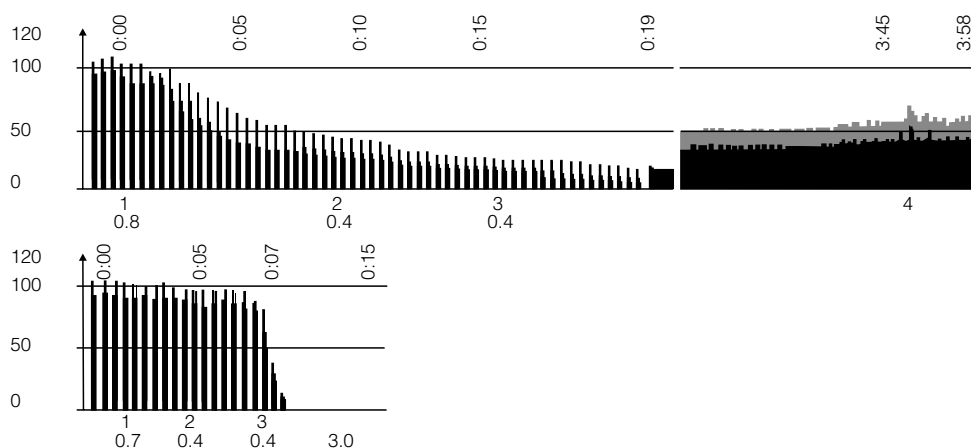


Figura 1 – Traçado eletromiográfico da SQE do músculo adutor do polegar em paciente com MG, que recebeu doses fracionadas de cisatracúrio. O traçado inferior mostra a resposta de um paciente normal às mesmas doses fracionadas de cisatracúrio¹¹. Com permissão do autor e da Sociedade Brasileira de Anestesiologia.

Após a administração de oxigênio a 100% por máscara facial, recebeu propofol 150 mg e alfentanil 1.500 µg. Após a perda do reflexo palpebral, realizou-se eletromiografia (Relaxograph®) com os eletrodos estimuladores colocados no trajeto do nervo ulnar no punho e com impulsos supramáximos a cada 20 segundos, com frequência de 2 Hz e sequência de quatro estímulos (SQE) (Figura 1).

Após curto período de estabilização do traçado foi injetado cisatracúrio na dose de 0,8 mg, havendo diminuição expressiva da contração muscular. Duas doses adicionais de 0,4 mg foram administradas quando se considerou, então, o paciente em grau satisfatório de relaxamento para intubação traqueal. A anestesia foi mantida com isoflurano, óxido nítrico e fentanil. Ao fim do procedimento de 3 horas e 45 minutos, a relação T4/T1 era de 0,75. Optou-se por tentar a reversão farmacológica com neostigmina 0,05 mg.kg⁻¹, que foi considerada insatisfatória apesar de haver excelente padrão de ventilação. O paciente foi encaminhado à Unidade de Tratamento Intensivo em intubação traqueal e ventilação assistida, onde permaneceu por duas horas em assistência ventilatória. Ao final desse tempo, e com padrões considerados satisfatórios de descurarização (T4/T1 > 0,9), o paciente foi extubado. Evoluiu satisfatoriamente e teve alta no sexto dia de pós-operatório.

Caso 2

Paciente do sexo feminino, 55 anos, 64 kg e 165 cm, estado físico ASA III, internou-se para ser submetida à mastectomia por carcinoma de mama. Na avaliação pré-operatória, relatou história de *diabetes mellitus* em uso de insulina e MG conhecida há cinco anos, em uso de ácido valproico, amitríptilina e prednisona. Seus exames laboratoriais, o eletrocardiograma e a radiografia de tórax eram normais.

Na manhã da cirurgia, a paciente veio encaminhada da Unidade de Terapia Intensiva e chegou à sala operatória lúcida, dispnéica, com valor de oximetria (SpO₂) em 89%, ventilando com o auxílio de máscara facial com oxigênio. A monitoração foi realizada com ECG em DII e V5, pressão arterial

não invasiva aferida automaticamente, oximetria de pulso, capnografia, eletromiografia (Relaxograph®) e acelerometria (TOF Watch®) dos músculos adutores do polegar, sendo instalado um monitor em cada braço.

Após a inalação de oxigênio a 100% por máscara facial por três minutos, a paciente recebeu fentanil 200 µg e propofol 200 mg. A dose inicial de atracúrio foi de 3,5 mg, posteriormente complementada para 0,5 mg.kg⁻¹ após quatro minutos da dose inicial. A anestesia foi mantida com sevofurano, oxigênio e ar em 50%.

Após a indução, a contração muscular foi aferida por eletromiografia do músculo adutor do polegar, através de eletrodos estimuladores instalados no trajeto do nervo ulnar no punho. A contração evocada foi realizada com impulsos supramáximos a cada 20 segundos, à frequência de 2 Hz, com SQE (Figura 2). Simultaneamente, foi registrada a força muscular de forma indireta, com transdutor de aceleração instalado no polegar contralateral ao que estava sendo registrado com EMG. Tanto a eletromiografia quanto a acelerometria, realizadas antes da administração do atracúrio, não demonstraram fadiga muscular.

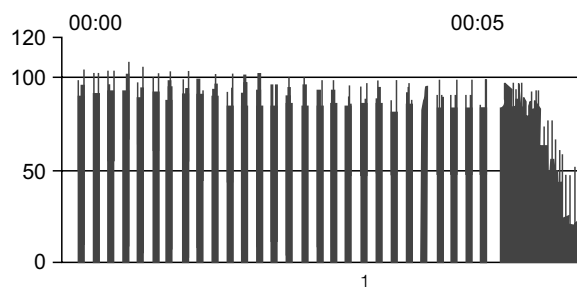


Figura 2 – Traçado eletromiográfico do músculo adutor do polegar em paciente com MG que recebeu inicialmente 3,5 mg e, após quatro minutos, 31,5 mg de atracúrio. O traçado inicial não evidencia fadiga muscular, e o relaxamento muscular só se deu com dose de 0,5 mg.kg⁻¹ de atracúrio.

Ao final do procedimento, a paciente recuperou a função muscular espontaneamente e foi extubada com T4/T1 em 0,9. A SpO₂, com a paciente lúcida ventilando com máscara facial com 5 L de O₂, mostrava valores superiores a 90%.

DISCUSSÃO

A MG é uma doença auto-imune crônica que se manifesta usualmente em adultos jovens ou em idosos e é caracterizada por fraqueza e fadiga dos músculos esqueléticos de uso repetitivo^{3,4,6,12-14}.

A geo-epidemiologia da MG mostra que se trata de uma doença rara, de incidência e prevalência similares no mundo, exceto para MG infantil, que é mais comum na Ásia¹⁵⁻¹⁷. A incidência aumentou nas últimas décadas e passou de 2-5/1.000.000 para 9-21/1.000.000, porém sem haver aumento proporcional na mortalidade. A doença acomete, predominantemente, mulheres nas terceira e quarta décadas na proporção de 3:2¹⁵.

Como etiologia, tem-se sugerido influência ambiental e de agentes microbianos, e há relatos de casos da associação da doença com o vírus da hepatite C. Ainda é possível registrar reações cruzadas entre os anticorpos de pacientes com MG com o vírus do herpes simplex, além de outras doenças virais¹⁸⁻²². Igualmente importante é a predisposição genética para a doença^{23,24}.

Não está claramente estabelecido se há fatores precipitantes da MG, mas em alguns casos, presença de infecção, estresse emocional, cirurgias, traumas, uso de antibióticos ou gestação têm sido relacionados ao início das manifestações dessa doença¹.

O envolvimento dos músculos extra-oculares e das pálpebras é, por vezes, a única manifestação da MG, com sintomas de diplopia e ptose palpebral. Esses músculos apresentam particularidades que podem ser citadas: são resistentes à fadiga, têm alto fluxo sanguíneo para as unidades motoras e possuem conteúdo mitocondrial farto, portanto apresentam alto índice metabólico. Os neurônios motores dessa região são anatomicamente pequenos e as frequências de disparo são altas; alguns músculos possuem inervação múltipla, onde o potencial final de placa, mais do que o potencial de ação em si, é responsável direto pela ativação muscular. Isso significa que qualquer redução do potencial final de placa repercute diretamente na contração muscular. O papel dos receptores imaturos ou fetais no comprometimento dos músculos extra-oculares na MG é ainda motivo de controvérsia, mas um fator que os torna suscetíveis nessa doença é, sem dúvida, a baixa expressão dos reguladores do sistema do complemento, o que os torna vulneráveis à lesão da membrana muscular por esse sistema, ativada pela reação antígeno-anticorpo²⁵. Além do comprometimento dos músculos palpebrais, o envolvimento de músculos da face e bulbares pode ser incapacitante, impondo risco à vida do paciente³. O percentual de acometimento muscular na MG está apontado na Tabela I.

Embora muitos aspectos da MG ainda permaneçam sem explicação convincente, não há dúvida acerca do caráter imu-

Tabela I – Percentual de Acometimento Muscular na MG^{1,2,15}

Músculos	Percentual de acometimento
Ocular	17%
Ocular e bulbar	13%
Leve/moderado	2%
Moderado/intenso	11%
Ocular e de membros	20%
Generalizada	50%
Leve	2%
Moderado	14%
Intenso	15%
Com necessidade da AV.	11%
Morte apesar da AV.	8%

MG: *Myasthenia Gravis*; AV: Assistência Ventilatória.

nológico da doença, comprovado pela melhora substancial dos pacientes com a plasmaferese^{26,27}. Os anticorpos são usualmente do tipo IgG1 e IgG3, capazes de ativar o sistema do complemento². A natureza dessas imunoglobulinas indica que são dependentes de linfócitos T, e que células do timo do tipo ED4 auxiliam células B em sua produção^{28,29}. Assim, em um percentual expressivo de pacientes, principalmente os jovens, o timo está anormal⁴. A despeito de haver um número significativo de pacientes com envolvimento do timo, sugere-se a existência de outros sítios de formação desses anticorpos, porque a timectomia melhora clinicamente os pacientes, mas não os cura da doença³⁰.

O foco principal desses anticorpos é sem dúvida a JNM, local de muitas interações medicamentosas e intoxicações, pois nessa região não há barreira hematológica^{31,32}. Assim, a exemplo da MG, também tem sido identificada uma série de outras doenças auto-imunes que igualmente interferem na contração muscular. Dentre elas, pode-se citar a reação contra os canais de cálcio na síndrome miastênica de Lambert-Eaton e contra os canais de potássio na neuromiotonia congênita².

A maioria dos pacientes apresenta anticorpos contra os receptores nicotínicos musculares e há ainda aqueles que estão sendo considerados como um subgrupo especial de MG. Nesses, são detectados anticorpos contra a cinase específica para os músculos, uma molécula localizada nas proximidades do receptor nicotínico muscular e que atua na manutenção da integridade anatômica da JNM³⁰. Interessante observar que os anticorpos na MG não agredem, nos receptores nicotínicos, as subunidades $\alpha 3$, nem as $\alpha 4\beta 2$, o que explica a ausência de sintomas autonômicos e sobre o sistema nervoso central³³. Por último, em 10% dos pacientes não se detectam anticorpos, porém esses respondem satisfatoriamente à plasmaferese e a injeção de plasma desses pacientes em animais de experimentação induz neles o aparecimento de MG, sugerindo que, mesmo sem a detecção de anticorpos por métodos tradicionais, deve igualmente haver

um mecanismo de anticorpo-gênese envolvido nessa forma de MG^{3,4,13}. Evolução clínica da doença, idade, envolvimento do antígeno leucocitário humano, positividade para anticorpos contra os receptores nicotínicos da placa motora e de rianodina, além da presença de doença do timo, auxiliam na classificação e na previsão da evolução da doença. A classificação da MG conforme aspectos clínicos e laboratoriais figuram nas Tabelas II e III, respectivamente.

Para a compreensão da fisiopatologia da MG e das reações aos BNM é importante, entre outros aspectos, o entendimento das formas de manutenção da integridade anatômica da JNM e do funcionamento do receptor nicotínico muscular, quando da ocupação do neurotransmissor.

Didaticamente, pode-se expor que, basicamente, são dois os mecanismos mais importantes que mantêm o trofismo da junção nervo e músculo. O primeiro é a própria atividade elétrica provinda do neurônio motor, que atua em toda a superfície do músculo; o segundo diz respeito ao envolvimento de sinais moleculares igualmente de origem axonal³⁰.

A atividade elétrica normal provinda do nervo íntegro inibe a formação de receptores de acetilcolina em todos os núcleos

musculares, exceto nos subsinápticos. A consequência direta, quando há uma atividade normal do nervo, é a diminuição da formação de receptores extrajuncionais e o estímulo à formação de receptores da placa motora. No que tange ao envolvimento de moléculas na manutenção do trofismo da placa motora, podem-se citar, em importância, as ações de duas substâncias – agrina e neuregulina, mediadas pela cinase específica para os músculos, anatomicamente localizada nas proximidades dos receptores nicotínicos musculares. As duas primeiras moléculas provêm do nervo e ligam-se à lâmina basal³⁵⁻³⁷. Algumas outras formas de agrina semelhantes à encontrada na placa motora, como as dos vasos sanguíneos, rins e músculos, não levam à formação nem ao agrupamento de receptores de acetilcolina na JNM³⁰. Estudo em laboratório³⁸ sugere que a agrina neuronal regula tanto a diferenciação da região pré-sináptica quanto da região subsináptica muscular. Essa molécula atua no núcleo subsináptico do músculo e induz tanto a expressão de receptores de acetilcolina quanto o respectivo agrupamento desses receptores na superfície da membrana muscular nas proximidades do terminal axônico. Igualmente importante nesse mecanismo

Tabela II – Classificação da MG segundo a Escala de Ossermann³⁴

Tipo I	Miastenia ocular caracterizada com ptose e diplopia
Tipo IIa	Início lento, frequentemente ocular, com evolução gradativa para musculatura esquelética
Tipo IIb	Início lento, com disartria, disfagia e alterações da mastigação
Tipo III	Início rápido, com fadiga grave de músculos bulbares e esqueléticos, com comprometimento dos músculos da respiração
Tipo IV	MG grave que se manifesta em dois anos

MG: *Miastenia Gravis*.

Tabela III – Classificação da MG segundo Subgrupos^{3,13,15}

Subgrupos	Idade (anos)	Associação com ALH	Doença do Timo	Anticorpos
MG com Ac RAcol:				
manifestação precoce	< 40	DR3B8	Hiperplasia	RAcol
manifestação tardia	> 40	DR2B7(fraco)	Normal para idade	RAcol, Receptor de rianodina e de titina*
Timoma	Variável	Desconhecido	Tumor	-RAcol RAcol, Receptor de rianodina e de titina*
Ac com baixa afinidade RAcol	Variável	Desconhecido	Alguns casos de hiperplasia	Pouca afinidade contra RAcol
MG ocular	Variável	Desconhecido	Desconhecido	RAcol 50% ; RAcol com baixa afinidade
CeMu-MG	Variável	DR14DQ5	Normal	CeMu
Ac negativo RAcol/CeMu	Variável	Desconhecido	Não esclarecido	Negativo
SME-L	20-60	DR3B8	Não relatado	RCa ⁺⁺ VD
SME-L com CPcp	> 40	Desconhecido	Não relatado	RCa ⁺⁺ VD
Neuromiotonia	20-60	Desconhecido	Talvez timoma	RK ⁺ VD em 40%

MG: *Miastenia Gravis*. Ac: anticorpos. RAcol: receptor de acetilcolina. ALH: antígeno leucocitário humano. DR3B8, DR7B7, DR14DQ5: subtipos de antígeno leucocitário humano. *titina: proteína muscular filamentososa gigante, essencial para desenvolvimento, estrutura e função muscular. CeMu: cinase específica do músculo. Ag: antígeno. SME-L: Síndrome miastênica de Eaton-Lambert. RCa⁺⁺VD: receptor de cálcio voltagem-dependente. CPcp: carcinoma pulmonar de células pequenas. RK⁺VD: receptor de potássio voltagem-dependente.

é a presença de rapsina. O segundo mecanismo de envolvimento da cinase específica para os músculos é sobre os receptores de cinases e neuregulina, que também interferem tanto na formação de receptores de acetilcolina e de sua expressão na membrana muscular como nos receptores de sódio^{3,39-44}. Na MG, a presença de anticorpos contra a cinase específica para os músculos altera todos esses mecanismos complexos de manutenção do trofismo e, como resultado, evidenciam-se um empobrecimento de receptores de acetilcolina juncionais e um aumento de receptores de acetilcolina extrajuncionais⁴⁵, mecanismo semelhante ao que ocorre em pacientes cuja atividade elétrica do binômio nervo-músculo está interrompida³⁰.

A JNM é uma sinapse complexa, que apresenta três componentes distintos: o terminal axônico pré-sináptico – local de síntese e armazenamento da acetilcolina, a fenda sináptica e a membrana pós-sináptica, onde se localizam os receptores nicotínicos e a acetilcolinesterase³⁰. A TNM normal tem início quando um potencial de ação nervoso chega ao terminal axônico pré-sináptico, gerando um influxo de cálcio que penetra no axônio através de canais de cálcio específicos do tipo P e Q, ditos *voltagem-dependentes*. Assim, eles são abertos quando há alterações da voltagem da membrana⁴³. O cálcio penetra no axônio e, ao atuar sobre a calmodulina, libera as vesículas de acetilcolina do citoesqueleto celular. As vesículas livres movimentam-se e dirigem-se à periferia do axônio, na porção pré-sináptica da placa motora. Através de mecanismos que envolvem as moléculas ligadas à membrana do axônio, ocorre a fusão da membrana da vesícula com a membrana axonal e exocitose de acetilcolina, todos mecanismos cálcio-dependentes. Na fenda sináptica localiza-se também a membrana basal. Nessa estrutura, existem proteínas como: colágeno, laminina, fibronectina e perlecan, importantes componentes para uma eficiente TNM. O exemplo característico de substância ligada à membrana basal e fundamental no mecanismo da TNM é a *ColQ*, uma molécula similar ao colágeno, que se mantém ligada à acetilcolinesterase⁴⁶.

Uma vez liberadas na fenda sináptica, moléculas de acetilcolina ocupam receptores de acetilcolina musculares, além de outros neuronais e, em situações especiais, os extrajuncionais. Com o objetivo de aumentar a área de contato, a membrana pós-sináptica forma uma série de invaginações para o interior da célula muscular, onde os receptores nicotínicos ancoram-se e permanecem em suas cristas, enquanto os canais de sódio assumem as porções mais profundas delas^{43,47}.

Os elementos-chave da região pós-sináptica são, sem dúvida, o receptor muscular de acetilcolina e as moléculas de cálcio. Uma vez que as moléculas de acetilcolina ligam-se entre as subunidades $\alpha 1$ e ϵ e $\alpha 1$ e δ na porção extracelular do receptor, provocam fisiologicamente um movimento de torção de aproximadamente 10 graus, principalmente das subunidades α , o que resulta em modificação anatômica do poro localizado na porção transmembrânica. Através do poro central, agora então com diâmetro maior, há entrada de íons sódio que, alterando a polaridade da membrana, dão início a um potencial de ação na região pós-sináptica, também

conhecido como “potencial de placa”^{36,44,48,49}. Esse potencial, em adultos normais, é muito maior do que o necessário para a geração de potencial de ação na célula muscular, e isso foi conceituado como “fator de segurança da TNM”. O término do efeito da acetilcolina é dado pela ação da acetilcolinesterase^{3,30,42}. Os sítios fisiológicos de ligação da acetilcolina no receptor nicotínico muscular e a movimentação deste, resultando na abertura do poro central, estão representados na Figura 3.

A grande dificuldade dos cientistas em determinar as mutações dos receptores colinérgicos musculares é que 17 genes codificam esses receptores⁴⁶. Assim, algumas funções são reguladas por mais de um gene e diferentes mutações podem resultar em doenças com o mesmo fenótipo. Isso é exemplificado por, no mínimo, 56 mutações que causam as denominadas Síndromes Miastênicas Congênitas, como são agrupadas essas doenças que cursam com alterações da TNM⁴⁶. Elas foram classificadas em pré-sinápticas, sinápticas e pós-sinápticas. As primeiras foram descritas em crianças, que mostraram placa motora normal, mas vesículas de acetilcolina de tamanho reduzido. Ainda nesse grupo, estão as entidades que cursam com a diminuição do número de moléculas de acetilcolina liberadas quando da exocitose⁴⁶. As denominadas sinápticas estão relacionadas à deficiência de acetilcolinesterase. Esse é um defeito genético da *ColQ*, já anteriormente citada. Na deficiência crônica por mutação genética dessa molécula, mais precisamente no *locus 3p24.2*, há diminuição da biodisponibilidade da acetilcolinesterase na fenda e, como consequência, excesso de acetilcolina. Ocorre, então, uma estimulação repetitiva e persistente do músculo, que resulta, por fim, na dessensibilização dos receptores nicotínicos da placa motora. Trata-se de uma doença muito rara, com apenas 17 casos descritos na literatura⁵⁰. As Síndromes Miastênicas Congênitas classificadas como pós-sinápticas estão relacionadas a anormalidades do receptor nicotínico muscular⁴⁶. As principais mutações registradas estão localizadas nas subunidades $\alpha 1$, $\beta 1$ e ϵ ⁴⁶, de forma que o receptor anormal não responde com movimentação fisiológica quando há ligação das moléculas de acetilcolina, e o poro central não permite a passagem adequada de moléculas de sódio⁴⁴.

Na dependência das mutações observadas na MG, são descritos três comportamentos distintos do receptor nicotínico muscular. O primeiro foi denominado de “ganho de função”, onde as mutações resultam em fechamento lento do poro central e maior afinidade do receptor pela acetilcolina. São também conhecidas como “síndromes do canal lento”⁵¹. A neurotransmissão está comprometida pela carga excessiva de cátions, que leva à destruição das invaginações musculares da placa motora, à dessensibilização do receptor e ao bloqueio motor por despolarização⁴⁶. É a forma mais comum da doença. A segunda disfunção é denominada “perda de função”. Nessa situação, ocorre o mecanismo inverso, ou seja, o poro se fecha precocemente. Essa forma de MG recebeu a denominação de “síndrome do canal rápido”. A resposta à acetilcolina está muito reduzida, a despeito do aumento do *quantum* de acetilcolina liberado pelo axônio.

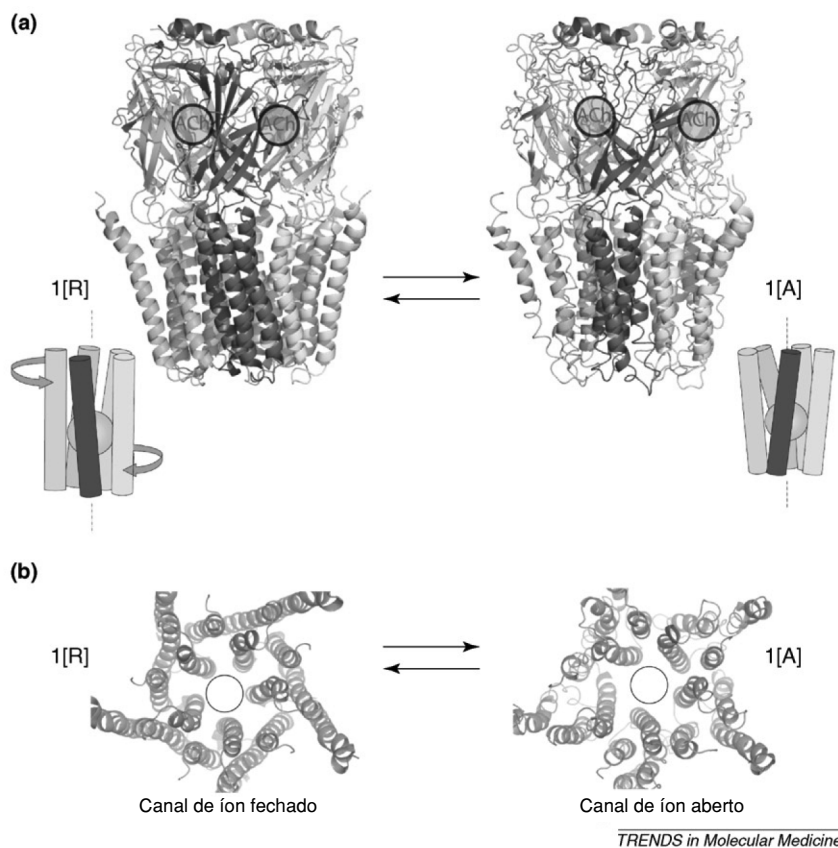


Figura 3 – O receptor nicotínico: modelo de transição alostérica, denominado “Modelo quaternário torcido”. Em (a): o modelo do receptor em estado de repouso e em estado ativo em visão lateral. Uma representação esquemática da estrutura quaternária em movimento está igualmente demonstrada em forma de cilindros. Em (b): a área transmembrânica dos modelos em repouso e no estado ativo, a exemplo do demonstrado em (a). Reproduzido de Changeux JP⁴⁴ com permissão do autor e da editora.

E, por último, há situações em que ambas as alterações estão presentes⁴⁶. Em todas as três disfunções, observa-se comprometimento significativo da TNM⁴³; para essas três modalidades de reação do receptor há diferentes abordagens e respostas farmacológicas no tratamento da MG⁴⁴. Na Figura 4, estão representadas graficamente as mutações na MG na subunidade $\alpha 1$.

Na MG, além da disfunção de canal, também está comprometida a arquitetura da membrana do músculo, principalmente por ação do sistema do complemento^{3,4,52}. A consequência imediata é a alteração da qualidade e da velocidade do “potencial de placa”, levando à disfunção dos canais de sódio voltagem dependente. O resultado final é a perda do “Fator de segurança da TNM”, provocando fadiga e fraqueza musculares⁵. Estudo recente sugere que, além das alterações na placa motora, há também comprometimento mais a distância, precisamente no sistema actina-miosina de excitação/contração muscular. Isso é observado, particularmente, nos pacientes com a forma generalizada da doença, que costumam apresentar-se com timoma, o que pode ser mais um dos fatores que contribuem para a sintomatologia da doença⁵³.

A timectomia é a situação característica em que o paciente será submetido a uma anestesia. Os cuidados com o

paciente portador de MG estão basicamente focados no uso de medicações anticolinesterásicas no pré-operatório, na reação aos BNM e em possíveis interações medicamentosas no período transoperatório^{54,55}. Igualmente importantes são os fatores que podem levar à necessidade de assistência ventilatória no pós-operatório^{56,57}. Assim, sugere-se que a terapia com anticolinesterásicos não deve ser interrompida antes da operação e a anestesia regional deve ser preferida sempre que possível⁹.

Quando a anestesia geral for a escolha, cuidados adicionais devem ser tomados com a injeção de BNM. De forma geral, pode-se dizer que a reação aos relaxantes musculares no paciente com MG é imprevisível. No que tange à succinilcolina, na maioria das vezes, os pacientes mostram-se resistentes, exigindo doses maiores para se obter um bloqueio máximo⁵⁸. A explicação está embasada no número reduzido de receptores, o que resulta na dificuldade de a droga efetivamente despolarizar a placa motora. No entanto, nem sempre a reação é de resistência, e pacientes que utilizam anticolinesterásicos ou que fizeram plasmaferese no pré-operatório podem apresentar um efeito de potencialização da succinilcolina^{9,55,57,59-64}. Os autores apontam que os efeitos são inversamente proporcionais à atividade da colinesterase plasmática⁶⁴.

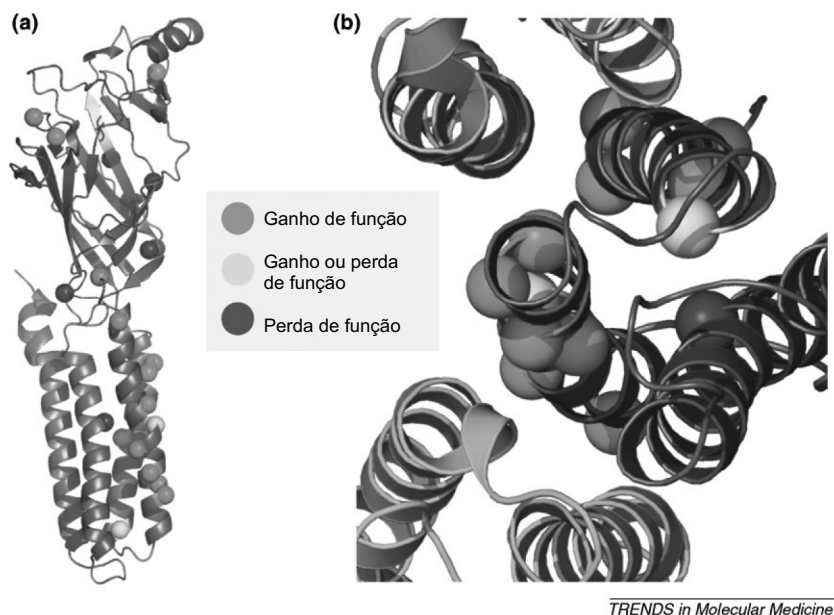


Figura 4 – Distribuição das mutações na MG. Em (a) as mutações com ganho e perda de função estão distribuídas difusamente, na área extracelular e transmembrânica do receptor. Em (b), a representação dessas mutações patológicas estão, de acordo com o “Modelo quaternário torcido”, situadas entre as subunidades e áreas rígidas do receptor. Reproduzido de Changeux JP 44 com a permissão do autor e da editora.

A maioria dos pacientes soropositivos ou não para MG mostra-se com sensibilidade aumentada aos BNM adespolarizantes^{9,56,60}. Assim, o padrão de monitoração da TNM antes da injeção do BNM é geralmente de fadiga muscular e os pacientes necessitam de doses muito pequenas para manter um relaxamento máximo. Este foi o exemplo do Caso nº 1 (Figura 1). No entanto, autores observaram que, se antes da injeção de BNM o paciente não apresenta o padrão de fadiga à estimulação evocada, a resposta e as doses de BNM serão iguais às de um paciente normal¹². Essa ausência de fadiga foi registrada por eletromiografia do músculo adutor do polegar no Caso nº 2, em que a resposta ao BNM seguiu o padrão de um paciente normal (Figura 2).

Assim, sugere-se que, pela variedade de respostas aos BNM, desde extrema sensibilidade até uma resposta convencional, semelhante à observada em pacientes sem MG, torna-se mandatória a monitoração da TNM na MG, que deve ser sempre iniciada antes da injeção do relaxante. Recomenda-se, para tanto, o uso de estímulo de forte intensidade, como SQE (*TOF: train-of-four*)^{12,65}. Além da informação do comportamento do paciente ao BNM escolhido pelo anestesiológico, essa forma de neuroestimulação é igualmente útil na detecção do bloqueio residual no final do procedimento.

Recentemente, autores registram em pacientes com MG sucesso na reversão do bloqueio induzido por rocurônio com o sugammadex^{66,67}. A grande vantagem no uso desse novo antagonista é a constância na reversão do bloqueio motor nos pacientes com MG, pois não depende de interações com anticolinesterásicos usados no tratamento pré-operatório⁶⁸.

Como conclusão, a MG é definida como uma doença neurológica auto-imune que afeta a porção pós-sináptica da

JNM, cursando, na maioria dos casos, com envolvimento do timo. Em decorrência das múltiplas formas de apresentação, de tratamento e de evolução da doença, e como forma de prever a reação ao BNM e sua satisfatória reversão, sugere-se, na anestesia, a monitoração da TNM com a SQE, com a aferição da resposta muscular antes da injeção do BNM.

REFERÊNCIAS / REFERENCES

- Grob D, Brunner N, Namba T et al. – Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle Nerve*, 2008;37:141-149.
- Meriglioli MN, Sanders DB – Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol*, 2009;8:475-490.
- Vincent A – Autoimmune disorders of the neuromuscular junction. *Neurol India*, 2008;56:305-313.
- Lang B, Vincent A – Autoimmune disorders of the neuromuscular junction. *Curr Opin Pharmacol*, 2009;9:336-340.
- Ruff RL, Lennon VA – How myasthenia gravis alters the safety factor for neuromuscular transmission. *J Neuroimmunol*, 2008;201-202:13-20.
- Lang B, Vincent A – Autoantibodies to ion channels at the neuromuscular junction. *Autoimmun Rev*, 2003;2:94-100.
- Pasnoor M, Wolfe GI, Nations S et al. – Clinical findings in MuSK-antibody positive myasthenia gravis: a U.S. experience. *Muscle Nerve*, 2009;41:370-374.
- Provenzano C, Marino M, Scuderi F et al. – Anti-acetylcholinesterase antibodies associate with ocular myasthenia gravis. *J Neuroimmunol*, 2009;218:102-106.
- Blobner M, Mann R – Anesthesia in patients with myasthenia gravis. *Anaesthesist*, 2001;50:484-493.
- Souza Neto D, Módolo N – Miastenia Gravis: implicações anestésicas. *Rev Bras Anestesiologia*, 1993;43:373-382.
- Almeida MCS – Uso de Bloqueadores Neuromusculares em Pacientes com Miastenia Gravis. Relato de dois casos. *Rev Bras Anestesiologia*, 2001;51:133-140.

12. Mann R, Blobner M, Jelen-Esselborn S et al. – Preadesthetic train-of-four fade predicts the atracurium requirement of myasthenia gravis patients. *Anesthesiology*, 2000;93:346-350.
13. Romi F, Gilhus NE, Aarli JA – Myasthenia gravis: clinical, immunological, and therapeutic advances. *Acta Neurol Scand*, 2005;111:134-141.
14. Meriggioli MN – Myasthenia gravis with anti-acetylcholine receptor antibodies. *Front Neurol Neurosci*, 2009;26:94-108.
15. Meyer A, Levy Y – Geoepidemiology of myasthenia gravis. *Autoimmun Rev*, 2009;9:A383-386.
16. Chiu HC, Vincent A, Newsom-Davis J et al. – Myasthenia gravis: population differences in disease expression and acetylcholine receptor antibody titers between Chinese and Caucasians. *Neurology*, 1987;37:1854-1857.
17. Phillips LH – The epidemiology of myasthenia gravis. *Semin Neurol*, 2004;24:17-20.
18. Ercolini AM, Miller SD – Role of immunologic cross-reactivity in neurological diseases. *Neurol Res*, 2005;27:726-733.
19. McGuire LJ, Huang DP, Teoh R et al. – Epstein-Barr virus genome in thymoma and thymic lymphoid hyperplasia. *Am J Pathol*, 1988;131:385-390.
20. Mori M, Kuwabara S, Nemoto Y et al. – Concomitant chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and myasthenia gravis following cytomegalovirus infection. *J Neurol Sci*, 2006;240:103-106.
21. Lalive PH, Allali G, Truffert A – Myasthenia gravis associated with HTLV-I infection and atypical brain lesions. *Muscle Nerve*, 2007;35:525-528.
22. von Herrath MG, Fujinami RS, Whitton JL – Microorganisms and autoimmunity: making the barren field fertile? *Nat Rev Microbiol*, 2003;1:151-157.
23. Roxanis I, Micklem K, Wilcox N – True epithelial hyperplasia in the thymus of early-onset myasthenia gravis patients: implications for immunopathogenesis. *J Neuroimmunol*, 2001;112:163-173.
24. Giraud M, Beaurain G, Yamamoto AM et al. – Linkage of HLA to myasthenia gravis and genetic heterogeneity depending on anti-titin antibodies. *Neurology*, 2001;57:1555-1560.
25. Kaminski HJ, Li Z, Richmonds C et al. – Complement regulators in extraocular muscle and experimental autoimmune myasthenia gravis. *Exp Neurol*, 2004;189:333-342.
26. Lennon VA, Lambert EH – Myasthenia gravis induced by monoclonal antibodies to acetylcholine receptors. *Nature*, 1980;285:238-240.
27. Newsom-Davis J, Pinching AJ, Vincent A et al. – Function of circulating antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis: investigation by plasma exchange. *Neurology*, 1978;28:266-272.
28. Protti MP, Manfredi AA, Straub C et al. – Immunodominant regions for T helper-cell sensitization on the human nicotinic receptor alpha subunit in myasthenia gravis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1990;87:7792-7796.
29. Wang ZY, Okita DK, Howard Jr. J, et al. – T-cell recognition of muscle acetylcholine receptor subunits in generalized and ocular myasthenia gravis. *Neurology*, 1998;50:1045-1054.
30. Naguib M, Brull SJ – Update on neuromuscular pharmacology. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2009;22:483-490.
31. Ellison M, Feng ZP, Park AJ et al. – Alpha-RglA, a novel conotoxin that blocks the alpha9alpha10 nAChR: structure and identification of key receptor-binding residues. *J Mol Biol*, 2008;377:1216-1227.
32. Saez-Briones P, Krauss M, Dreger M et al. – How do acetylcholine receptor ligands reach their binding sites? *Eur J Biochem*, 1999;265:902-910.
33. Vernino S, Adamski J, Kryzer TJ et al. – Neuronal nicotinic ACh receptor antibody in subacute autonomic neuropathy and cancer-related syndromes. *Neurology*, 1998;50:1806-1813.
34. Osserman KE, Genkins G – Studies in myasthenia gravis: review of a twenty-year experience in over 1200 patients. *Mt Sinai J Med*, 1971;38:497-537.
35. Ngo ST, Noakes PG, Phillips WD – Neural agrin: a synaptic stabiliser. *Int J Biochem Cell Biol*, 2007;39:863-867.
36. Brejc K, van Dijk WJ, Klaassen RV et al. – Crystal structure of an ACh-binding protein reveals the ligand-binding domain of nicotinic receptors. *Nature*, 2001;411:269-276.
37. Poo MM – Neurotrophins as synaptic modulators. *Nat Rev Neurosci*, 2001;2:24-32.
38. Nitkin RM, Smith MA, Magill C et al. – Identification of agrin, a synaptic organizing protein from Torpedo electric organ. *J Cell Biol*, 1987;105:2471-2478.
39. Mossman S, Vincent A, Newsom-Davis J – Myasthenia gravis without acetylcholine-receptor antibody: a distinct disease entity. *Lancet*, 1986;1:116-119.
40. Fuhrer C, Sugiyama JE, Taylor RG et al. – Association of muscle-specific kinase MuSK with the acetylcholine receptor in mammalian muscle. *EMBO J*, 1997;16:4951-4960.
41. Wallace B – scFvs get down to basics: how MuSK makes synapses. *Nat Biotechnol*, 1997;15:721-722.
42. Naguib M, Flood P, McArdle JJ et al. – Advances in neurobiology of the neuromuscular junction: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology*, 2002;96:202-231.
43. Hughes BW, Kusner LL, Kaminski HJ – Molecular architecture of the neuromuscular junction. *Muscle Nerve*, 2006;33:445-461.
44. Changeux JP, Taly A – Nicotinic receptors, allosteric proteins and medicine. *Trends Mol Med*, 2008;14:93-102.
45. Lindstrom JM – Acetylcholine receptors and myasthenia. *Muscle Nerve*, 2000;23:453-477.
46. Celesia GG – Disorders of membrane channels or channelopathies. *Clin Neurophysiol*, 2001;112:2-18.
47. Catterall WA – From ionic currents to molecular mechanisms: the structure and function of voltage-gated sodium channels. *Neuron*, 2000;26:13-25.
48. Sine SM, Engel AG – Recent advances in Cys-loop receptor structure and function. *Nature*, 2006;440:448-455.
49. Unwin N – Refined structure of the nicotinic acetylcholine receptor at 4A resolution. *J Mol Biol*, 2005;346:967-989.
50. Ohno K, Brengman J, Tsujino A et al. – Human endplate acetylcholinesterase deficiency caused by mutations in the collagen-like tail subunit (ColQ) of the asymmetric enzyme. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998;95:9654-9659.
51. Croxen R, Newland C, Beeson D et al. – Mutations in different functional domains of the human muscle acetylcholine receptor alpha subunit in patients with the slow-channel congenital myasthenic syndrome. *Hum Mol Genet*, 1997;6:767-774.
52. Vincent A, Beeson D, Lang B – Molecular targets for autoimmune and genetic disorders of neuromuscular transmission. *Eur J Biochem*, 2000;267:6717-6728.
53. Nakata M, Kuwabara S, Kawaguchi N et al. – Is excitation-contraction coupling impaired in myasthenia gravis? *Clin Neurophysiol*, 2007;118:1144-1148.
54. Nocite J – Miasthenia Gravis e Anestesia. *Rev Bras Anestesiol*, 1990;40:443-448.
55. Baraka A, Wakid N, Mansour R et al. – Effect of neostigmine and pyridostigmine on the plasma cholinesterase activity. *Br J Anaesth*, 1981;53:849-851.
56. Naguib M, el Dawlatly AA, Ashour M et al. – Multivariate determinants of the need for postoperative ventilation in myasthenia gravis. *Can J Anaesth*, 1996;43:1006-1013.
57. Baraka A – Anaesthesia and myasthenia gravis. *Can J Anaesth*, 1992; 39: 476-486
58. Eisenkraft JB, Book WJ, Mann SM et al. – Resistance to succinylcholine in myasthenia gravis: a dose-response study. *Anesthesiology*, 1988;69:760-763.
59. Naguib M, Sari-Kouzel A, Ashour M et al. – Myasthenia gravis and pipecuronium--report of two cases. *Middle East J Anesthesiol*, 1992;11:381-390.
60. Itoh H, Shibata K, Nitta S – Sensitivity to vecuronium in seropositive and seronegative patients with myasthenia gravis. *Anesth Analg*, 2002;95:109-113.
61. Kim JM, Mangold J – Sensitivity to both vecuronium and neostigmine in a sero-negative myasthenic patient. *Br J Anaesth*, 1989;63:497-500.
62. Nilsson E, Meretoja OA – Vecuronium dose-response and maintenance requirements in patients with myasthenia gravis. *Anesthesiology*, 1990;73:28-32.

63. Smith CE, Donati F, Bevan DR – Cumulative dose-response curves for atracurium in patients with myasthenia gravis. *Can J Anaesth*, 1989;36:402-406.
64. Baraka A – Suxamethonium block in the myasthenic patient. Correlation with plasma cholinesterase. *Anaesthesia*, 1992;47:217-219.
65. Mann R, Blobner M – Neuromuscular monitoring in myasthenia gravis. *Anaesthesist*, 2000;49 Suppl 1:S26-28.
66. Unterbuchner C, Fink H, Blobner M – The use of sugammadex in a patient with myasthenia gravis. *Anaesthesia*, 2010;65:302-305.
67. de Boer HD, van Egmond J, Driessen JJ et al. – Sugammadex in patients with myasthenia gravis. *Anaesthesia*, 2010;65:653.
68. Tripathi M, Kaushik S, Dubey P – The effect of use of pyridostigmine and requirement of vecuronium in patients with myasthenia gravis. *J Postgrad Med*, 2003;49:311-314.

Resumen: Kauling ALC, Almeida MCS, Locks GF, Brunharo GM – *Myastenia Gravis*: Relato de dos Casos y Revisión de la Literatura.

Justificativa y objetivos: La *Myastenia Gravis* (MG), es una enfermedad neurológica autoinmune que afecta la porción postsináptica de la unión neuromuscular. Se trata de un reto para el anestesiólogo

en función de la diversidad de las manifestaciones de la enfermedad y por la posibilidad de complicaciones ventilatorias en el postoperatorio. El objetivo de este trabajo es demostrar la importancia de la monitorización adecuada al bloqueo neuromuscular (BNM), en virtud de las múltiples formas de presentación de la MG.

Contenido: En este artículo, se describirán dos casos de pacientes con MG: uno que presentó la forma clásica de sensibilidad al bloqueante neuromuscular (BNM), y el otro con una respuesta similar a la de un paciente normal. La revisión de la literatura quedará restringida a las características de la enfermedad, y la descripción de su fisiopatología estará dirigida a las reacciones a los BNM.

Conclusiones: Como conclusión, sugerimos que, en función de las múltiples formas de presentación y de tratamiento de la MG, es fundamental usar los monitores de la TNM cuando se usa BNM.

Descriptores: ANESTESIA, General; BLOQUEANTE MUSCULAR, Atracurio; ENFERMIDADES, Muscular, *Myastenia Gravis*; MONITORACIÓN; TÉCNICAS DE MEDICIÓN, Eletromiografía.