CAPÍTULO 07

MIASTENIA GRAVIS: FUNDAMENTOS E ABORDAGEM DIAGNÓSTICA

MYASTHENIA GRAVIS: CLINICAL FOUNDATIONS AND APPROACH

MISTENIA GRAVIS: FUNDAMENTOS CLÍNICOS Y ABORDAJE

https://doi.org/10.63026/acertte.v1i1.300.7

Giorgia Galante Ferreira
Julia Peçanha Rodrigues
Gustavo Alves Andrade dos Santos

RESUMO

A miastenia gravis (MG) é uma doença autoimune rara que compromete a junção neuromuscular, resultando em fraqueza muscular progressiva e variada, com impactos funcionais e psicossociais significativos. A apresentação da MG em pacientes idosos traz desafios diagnósticos e terapêuticos adicionais, especialmente devido à semelhança dos sintomas com outras condições comuns nessa faixa etária. Diante disso, este estudo tem como objetivo realizar uma revisão narrativa da literatura sobre a miastenia gravis, analisando a evolução dos conceitos diagnósticos e as diretrizes terapêuticas atuais. A pesquisa concentra-se na caracterização das manifestações clínicas e na avaliação das diferentes abordagens farmacológicas, incluindo o uso de inibidores da colinesterase, corticosteroides e imunossupressores, bem como seus impactos na qualidade de vida dos pacientes. Para sustentar a discussão, foi realizada revisão de literatura com base nas publicações dos últimos dez anos, utilizando fontes como PubMed, SciELO, ScienceDirect, UpToDate, além de portais oficiais de sociedades médicas e órgãos reguladores. Este estudo busca contribuir com o entendimento das manifestações clínicas da MG e reforçar a importância do diagnóstico precoce e da escolha terapêutica individualizada, que podem favorecer melhor controle dos sintomas e qualidade de vida.

Palavras-Chave: Miastenia gravis; Inibidores de colinesterase; Receptores colinérgicos

ABSTRACT

Myasthenia gravis (MG) is a rare autoimmune disease that affects the neuromuscular junction, resulting in progressive and variable muscle weakness, with significant functional and psychosocial impacts. The presentation of MG in elderly patients poses additional diagnostic and therapeutic challenges, especially due to the similarity of symptoms with other conditions common in this age group. Therefore, this study aims to conduct a narrative literature review on myasthenia gravis, analyzing the evolution of diagnostic concepts and current therapeutic guidelines. The research focuses on the characterization of clinical manifestations and the evaluation of different pharmacological approaches, including the use of cholinesterase inhibitors,

corticosteroids, and immunosuppressants, as well as their impacts on patients' quality of life. To support the discussion, a literature review was carried out based on publications from the last ten years, using sources such as PubMed, SciELO, ScienceDirect, UpToDate, as well as official portals of medical societies and regulatory agencies. This study seeks to contribute to the understanding of the clinical manifestations of MG and to reinforce the importance of early diagnosis and individualized therapeutic choice, which may promote better symptom control and quality of life.

***Keywords**: Myasthenia gravis; Cholinesterase inhibitors; Cholinergic receptors*

RESUMEN

La miastenia gravis (MG) es una enfermedad autoinmune rara que afecta la unión neuromuscular, resultando en debilidad muscular progresiva y variable, con impactos funcionales y psicosociales significativos. La presentación de la MG en pacientes de edad avanzada plantea desafíos diagnósticos y terapéuticos adicionales, especialmente debido a la similitud de los síntomas con otras condiciones comunes en este grupo etario. Por lo tanto, este estudio tiene como objetivo realizar una revisión narrativa de la literatura sobre la miastenia gravis, analizando la evolución de los conceptos diagnósticos y las directrices terapéuticas actuales. La investigación se centra en la caracterización de las manifestaciones clínicas y en la evaluación de los diferentes enfoques farmacológicos, incluyendo el uso de inhibidores de la colinesterasa, corticosteroides e inmunosupresores, así como sus impactos en la calidad de vida de los pacientes. Para sustentar la discusión, se realizó una revisión de la literatura basada en publicaciones de los últimos diez años, utilizando fuentes como PubMed, SciELO, ScienceDirect, UpToDate, además de portales oficiales de sociedades médicas y organismos reguladores. Este estudio busca contribuir a la comprensión de las manifestaciones clínicas de la MG y reforzar la importancia del diagnóstico precoz y de la elección terapéutica individualizada, que pueden favorecer un mejor control de los síntomas y la calidad de vida.

***Palabras clave:** Miastenia gravis; Inhibidores de la colinesterasa; Receptores colinérgicos*

1. INTRODUÇÃO

A miastenia gravis (MG) é uma doença autoimune crônica que compromete a transmissão do impulso nervoso na junção neuromuscular, resultando principalmente em fraqueza muscular. Por ser uma doença autoimune, a MG é, em grande parte, idiopática, caracterizando-se pelo ataque equivocado do sistema de defesa do corpo a células ou proteínas saudáveis essenciais para o funcionamento normal, além de estar associada a uma predisposição genética e/ou a anomalias no timo, como a hiperplasia e o timoma [1,2]. Atualmente, por se tratar de uma doença autoimune rara, a MG não possui cura, embora os avanços terapêuticos permitam o controle dos sintomas e, em alguns casos, sua remissão. Apesar das opções disponíveis, persistem desafios quanto à eficácia dos tratamentos, à personalização das terapias e ao desenvolvimento de abordagens mais seguras e preventivas [1,3,4,5,6].

A patogenia da MG está associada à presença de autoanticorpos que comprometem a função dos receptores de acetilcolina (AChR), que afetam entre 80% e 90% dos pacientes. Esses anticorpos interferem na função dos AChR na junção neuromuscular, bloqueando a ligação da

acetilcolina, e desencadeando sua destruição por meio da ativação do complemento. Como resultado, há uma redução no número de receptores ativos, prejudicando a transmissão neuromuscular. Esses anticorpos contra o AChR são detectáveis no soro dos pacientes . Além disso, outros tipos de autoanticorpos, como os dirigidos à cinase específica do músculo (MuSK), também podem estar presentes, assim como anticorpos relacionados ao timoma [7, 8, 9].

A MG pode se manifestar por sintomas como diplopia, ptose, disartria, fraqueza generalizada e fadiga, cuja intensidade pode variar rapidamente. Em casos mais graves, pode ocorrer a crise miastênica, uma emergência médica caracterizada pelo enfraquecimento severo dos músculos respiratórios, que pode levar à necessidade de suporte ventilatório [10, 11].

Globalmente, a prevalência da MG é estimada em 150 a 200 casos por milhão de pessoas, sendo que a maioria são mulheres. Embora tanto a prevalência quanto a incidência de MG aumentem com a idade em ambos os sexos, observa-se uma maior frequência em mulheres entre 30 e 50 anos em comparação aos homens da mesma faixa etária (relação de 3:1). Já em homens com 65 anos ou mais, a prevalência supera a das mulheres da mesma idade (relação de 3:2) [1, 12]. Apesar da redução significativa na taxa de mortalidade desde o início do século 20, ela ainda varia de 5% a 9%, sendo ligeiramente maior em homens. Entre 2000 e 2005, a taxa de mortalidade hospitalar geral foi de 2,2%, aumentando para 4,7% em casos de crise miastênica, com a idade avançada e a insuficiência respiratória como principais fatores de risco[1].

O diagnóstico da MG é realizado por meio de uma abordagem clínica e laboratorial. Inicialmente, realiza-se uma avaliação neurológica completa, incluindo o exame clínico, que busca identificar a fraqueza muscular característica da MG, causada pela disfunção autoimune na junção neuromuscular, com sinais como diplopia, ptose fatigável, fraqueza cervical e nos membros, que se intensificam ao longo do dia ou após esforço físico. Durante o exame físico, testes práticos, como o teste do gelo, podem ajudar a confirmar a condição, sendo positivo em cerca de 80% dos casos de ptose, devido ao princípio de que temperaturas mais baixas melhoram a transmissão neuromuscular [13, 14].

Exames laboratoriais, como a dosagem de anticorpos anti-receptores de acetilcolina (AChR) e anti-MuSK, são fundamentais para confirmar o diagnóstico; os anticorpos anti-AChR estão presentes em até 90% dos casos de MG generalizada, mas apenas em 50% dos casos de MG ocular, enquanto os anticorpos anti-MuSK são detectados em cerca de 50% dos pacientes com MG generalizada negativa para AChR. Adicionalmente, métodos eletrodiagnósticos, como a estimulação nervosa repetitiva (RNS), positiva em aproximadamente 80% dos casos de MG generalizada, e a eletromiografia de fibra única (SFEMG), são indispensáveis para avaliar atrasos na condução na junção neuromuscular, especialmente em pacientes com testes sorológicos negativos [15, 16, 17]. Ambos os exames avaliam atrasos na condução na junção neuromuscular.

O tratamento da MG envolve diversas abordagens que ajudam a controlar a doença, embora ainda não exista uma cura definitiva. Os medicamentos mais utilizados incluem inibidores da acetilcolinesterase, como a *Piridostigmina*, corticosteroides, como a *Prednisona*, e imunossupressores, como a *Azatioprina*, *Ciclosporina* e *Ciclofosfamida*, que auxiliam na desaceleração

da progressão da doença. Em casos de crises miastênicas, intervenções imediatas são necessárias, como o uso de imunoglobulina intravenosa (IVIG) ou plasmaférese, um procedimento terapêutico que remove diretamente os anticorpos contra os receptores de AChR da circulação. A escolha do tratamento é baseada na gravidade dos sintomas, características específicas (crises miastênicas, presença de timoma ou anticorpos anti-AChR) e na resposta a terapias prévias [18, 19, 20].

O tratamento tem como objetivo principal promover a remissão da doença, aumentar a força muscular e a tolerância à fadiga, melhorar a capacidade respiratória e tolerância respiratória, minimizar a duração e ocorrência de crises miastênicas.

Pacientes com MG frequentemente enfrentam limitações que impactam significativamente sua qualidade de vida, abrangendo aspectos emocionais, sociais e econômicos. É crucial enfatizar a importância de evitar fatores desencadeantes, como infecções, esforço físico excessivo, estresse emocional, agravamento de doenças crônicas e o uso de determinados medicamentos (aminoglicosídeos, fluoroquinolonas, betabloqueadores) [14]. A natureza imprevisível da doença gera uma constante sensação de incerteza, exigindo adaptações diárias, como a restrição de atividades físicas e o manejo dos sintomas. Segundo um estudo publicado em *Neuromuscular Disorders*, mesmo fraquezas musculares leves a moderadas podem prejudicar atividades cotidianas, como dirigir, ou dificultar tarefas no trabalho e no lazer, trazendo consequências significativas devido a fatores como o mercado de trabalho competitivo e as expectativas familiares [19, 20]. Além disso, muitos pacientes relatam frustração com a falta de progresso no tratamento e dificuldades na comunicação com os profissionais de saúde, o que pode intensificar sentimentos de ansiedade e isolamento.

2. DESENVOLVIMENTO

Fisiopatologia

A Miastenia Gravis é uma doença autoimune mediada por anticorpos, caracterizada por comprometimento da transmissão neuromuscular na junção entre o nervo motor e a fibra muscular. Trata-se de uma reação de hipersensibilidade do tipo II, em que autoanticorpos IgG são direcionados contra componentes da membrana pós-sináptica, o que resulta em uma disfunção e destruição estrutural dessa região[12].

Na maioria dos casos, os autoanticorpos são direcionados contra os receptores nicotínicos de acetilcolina (AChR), localizados na membrana pós-sináptica da junção neuromuscular. Esses anticorpos atuam por diferentes mecanismos patogênicos, como bloqueio funcional dos receptores, aceleração de sua degradação e ativação do sistema complemento, levando à formação do complexo de ataque à membrana e consequente lesão da placa motora. Como resultado, ocorre redução significativa do número de receptores disponíveis e simplificação das pregas pós-sinápticas, comprometendo a eficiência da transmissão neuromuscular [22,23].

Além dos anticorpos anti-AChR, outros autoanticorpos podem estar envolvidos na fisiopatologia da doença, incluindo aqueles dirigidos contra a tirosina quinase músculo-específica

(MuSK), a proteína relacionada ao receptor de lipoproteína de baixa densidade 4 (LRP4) e a agrina. Esses componentes são de extrema importância para a organização e manutenção da junção neuromuscular, especialmente no processo de agrupamento (clustering) dos receptores de acetilcolina. A ação desses anticorpos interfere diretamente na formação e estabilidade da placa motora, contribuindo para a falha na transmissão sináptica [22,23].

Do ponto de vista imunológico, a doença é mediada por uma interação complexa entre linfócitos T e B. A ativação anormal de linfócitos T auxiliares promove a diferenciação de linfócitos B em plasmócitos produtores de autoanticorpos. Citocinas pró-inflamatórias também participam desse processo, perpetuando a resposta autoimune e contribuindo para a manutenção da doença [22,24].

Outro elemento central na fisiopatologia da miastenia gravis é o papel do Timo. Alterações tímicas, como hiperplasia ou timoma, são frequentemente observadas em pacientes com a doença. O timo atua como um órgão regulador da tolerância imunológica, e sua disfunção pode levar à produção inadequada de linfócitos autorreativos, favorecendo a geração de autoanticorpos contra componentes da junção neuromuscular [24,27].

A consequência final desses processos é a redução do chamado "fator de segurança" da transmissão neuromuscular, ou seja, a capacidade da placa motora de gerar um potencial de ação muscular eficaz. Com a diminuição dos receptores funcionais e a alteração estrutural da membrana pós-sináptica, a liberação normal de acetilcolina torna-se insuficiente para desencadear a contração muscular adequada, especialmente após estímulos repetitivos. Esse mecanismo explica a principal característica clínica da doença: a fraqueza muscular flutuante e fatigabilidade, que piora com o uso contínuo da musculatura e melhora com o repouso [21,24,25].

Além disso, a heterogeneidade clínica da miastenia gravis está diretamente relacionada ao tipo de autoanticorpo envolvido e à presença de alterações tímicas, o que justifica a variabilidade na apresentação clínica e na resposta ao tratamento entre os pacientes [23,26].

3. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da miastenia gravis é baseado na história clínica, no exame neurológico e em exames laboratoriais e eletrofisiológicos. A suspeita pode surgir apenas pelos achados clínicos, especialmente diante de fraqueza muscular flutuante em grupos musculares específicos. Exames complementares são importantes para confirmar a disfunção na junção neuromuscular, além de auxiliar na definição do tipo e da gravidade da doença. O reconhecimento precoce, aliado aos avanços terapêuticos, tem contribuído para a redução de casos graves e da mortalidade associada.

Manifestações Clínicas

A Miastenia Gravis é caracterizada por fraqueza muscular flutuante e fatigabilidade[1, 10, 14] resultantes da falha na transmissão neuromuscular. Um dos aspectos mais marcantes da doença é a variabilidade dos sintomas, que tendem a piorar com o uso repetitivo da musculatura e ao longo do dia[1, 14] com melhora após períodos de repouso.

As manifestações iniciais mais comuns envolvem a musculatura ocular[1, 4, 15] sendo frequentemente os primeiros sinais da doença. Entre eles, destacam-se a ptose palpebral e a diplopia[1, 10] que podem ocorrer de forma assimétrica e intermitente. A alta susceptibilidade dos músculos extraoculares está relacionada à sua elevada atividade e menor "fator de segurança" da transmissão neuromuscular[1, 4] o que os torna particularmente vulneráveis às alterações da junção neuromuscular.

Com a progressão da doença, pode haver comprometimento de outros grupos musculares[1, 3, 10] caracterizando a forma generalizada. A fraqueza tende a acometer predominantemente músculos proximais dos membros[1, 15] especialmente em cintura escapular e pélvica, dificultando atividades como subir escadas, levantar-se de uma cadeira ou elevar os braços. Além disso, a musculatura bulbar pode ser afetada[1,3] resultando em disartria, disfagia e fadiga ao mastigar[10] o que pode comprometer significativamente a alimentação e a comunicação do paciente.

O envolvimento dos músculos faciais também é comum[1, 14] podendo levar à expressão facial reduzida, frequentemente descrita como "fácies miastênica". A fraqueza dos músculos cervicais pode resultar em dificuldade para sustentar a cabeça[15], especialmente ao final do dia. Em geral, os reflexos tendinosos permanecem preservados[14], e não há comprometimento sensitivo, o que auxilia na diferenciação de outras doenças neuromusculares.

Em casos mais graves, ocorre comprometimento dos músculos respiratórios[11], levando à chamada crise miastênica, uma condição potencialmente fatal caracterizada por insuficiência respiratória aguda[10, 11] que pode exigir suporte ventilatório. Essa condição pode ser precipitada por fatores como infecções, estresse, cirurgias ou uso de determinados medicamentos[11].

A apresentação clínica da doença pode variar conforme o subtipo imunológico[1, 4, 8] Pacientes com anticorpos contra o receptor de acetilcolina geralmente apresentam quadro mais clássico[1], enquanto aqueles com anticorpos anti-MuSK tendem a apresentar maior acometimento bulbar e evolução mais grave[8]. Além disso, a doença pode permanecer restrita à musculatura ocular[1, 15] (miastenia ocular) ou evoluir para a forma generalizada ao longo do tempo.

A heterogeneidade clínica da Miastenia Gravis associada à flutuação dos sintomas, frequentemente contribui para atrasos no diagnóstico, ressaltando a importância de uma avaliação clínica detalhada e da suspeição diagnóstica precoce. Dessa forma, o reconhecimento dos padrões característicos de fraqueza muscular e fatigabilidade[1, 14] é fundamental para o manejo adequado da doença.

Exames Complementares

O diagnóstico da miastenia gravis fundamenta-se na tríade composta por achados clínicos, marcadores sorológicos e evidências eletrofisiológicas. Inicialmente, a suspeita diagnóstica pode ser corroborada por testes à beira do leito, como o teste do gelo (*ice pack test*) ou a administração de fármacos que potencializam a transmissão colinérgica[13, 15]. Embora essas manobras sugiram o comprometimento da junção neuromuscular, sua baixa especificidade limita o papel que desempenham, servindo primariamente como triagem antes da confirmação por métodos mais

robustos. Na prática clínica atual, a dosagem de autoanticorpos séricos representa o passo inicial e mais difundido na investigação[1, 16]. Os anticorpos contra o receptor de acetilcolina (anti-AChR) permanecem como os biomarcadores mais característicos, sendo detectados em aproximadamente 80% a 85% dos pacientes com a forma generalizada da doença[1, 3, 16].

Nos casos em que a sorologia para AChR resulta negativa, torna-se imperativa a pesquisa de outros autoanticorpos específicos. Os anticorpos contra a tirosina quinase músculo-específica (anti-MuSK) são identificados em cerca de 5% a 8% dos pacientes e costumam delimitar um fenótipo clínico mais agressivo, com predileção pelo sexo feminino e frequente acometimento bulbar[1, 15, 28]. Já os anticorpos contra a proteína 4 relacionada ao receptor de lipoproteína (anti-LRP4) são menos prevalentes, ocorrendo em cerca de 1% dos casos, e tendem a estar associados a formas clínicas mais leves ou predominantemente oculares[15, 28]. É importante ressaltar que, apesar da sofisticação desses testes, uma parcela de 6% a 10% dos indivíduos mantém-se classificada como soronegativa, não apresentando anticorpos detectáveis pelos métodos habituais, embora exibam quadro clínico e resposta terapêutica típicos da patologia[13].

Diante de apresentações soronegativas ou clinicamente atípicas, os estudos eletrofisiológicos assumem um papel determinante na confirmação do diagnóstico. A estimulação nervosa repetitiva (ENR), pela sua ampla disponibilidade, é frequentemente o primeiro método utilizado; nela, a observação de um decremento progressivo na amplitude do potencial de ação muscular composto- tipicamente superior a 10%- sinaliza a falha na transmissão sináptica[15, 16]. Contudo, a sensibilidade da ENR pode ser limitada, especialmente em músculos pouco afetados ou em formas puramente oculares. Nesses cenários, a eletromiografia de fibra única (SFEMG) estabelece-se como o exame de maior acurácia, com sensibilidade superior a 95%[13, 15, 30]. Ao avaliar o *jitter* (variabilidade temporal da transmissão neuromuscular), a SFEMG é capaz de detectar disfunções sinápticas mesmo em estágios muito precoces ou em casos de fraqueza sutil, servindo também como uma ferramenta crucial para excluir diagnósticos diferenciais, como miopatias ou doenças do neurônio motor.

Complementando a investigação etiológica, a tomografia computadorizada de tórax é recomendada para a avaliação sistemática do timo, dada a forte correlação entre a miastenia gravis e a presença de hiperplasia tímica ou timoma, particularmente em pacientes anti-AChR positivos[1, 16]. Em situações de difícil definição diagnóstica, a resposta clínica favorável ao uso de inibidores da acetilcolinesterase pode ser interpretada como um critério adicional de suporte[15, 16]. Em última análise, o raciocínio diagnóstico deve ser estruturado de forma escalonada, partindo de uma semiologia rigorosa, progredindo para a análise imunológica e, quando necessário, recorrendo ao refinamento técnico da eletrofisiologia para consolidar a conduta terapêutica.

4. TRATAMENTO

O manejo terapêutico da miastenia gravis visa primordialmente o controle sintomático, a preservação da função muscular e a mitigação de efeitos adversos decorrentes das intervenções. Embora se trate de uma patologia crônica e sem cura definitiva, o manejo adequado permite que

uma parcela significativa de pacientes alcance a remissão ou o estado de manifestações mínimas. A estratégia terapêutica contemporânea estrutura-se sobre quatro eixos fundamentais: a abordagem sintomática, a imunoterapia de longo prazo, as intervenções de ação rápida e o tratamento cirúrgico. Via de regra, a terapia inicial consiste no uso de inibidores da acetilcolinesterase, sendo a piridostigmina o fármaco de escolha[16, 30]. Esses agentes aumentam a disponibilidade de acetilcolina na junção neuromuscular, proporcionando melhora imediata da força muscular; contudo, por não interferirem no mecanismo imunopatológico subjacente, costumam ser insuficientes para o controle de formas generalizadas[15, 28].

Nos cenários onde os sintomas persistem, torna-se necessária a introdução da imunoterapia. Os glicocorticoides figuram como a primeira linha de tratamento, frequentemente associados a agentes poupadores de corticoides, como azatioprina, micofenolato de mofetila ou ciclosporina[16, 30, 32]. O objetivo dessa combinação é a supressão sustentada da produção de autoanticorpos, permitindo um controle estável da doença a longo prazo. Por outro lado, em situações de exacerbação aguda ou crise miastênica, o protocolo clínico demanda terapias de ação rápida, como a imunoglobulina intravenosa ou a plasmaférese[16, 30]. Ambas atuam na modulação ou remoção direta dos anticorpos circulantes, promovendo uma melhora clínica sensível em poucos dias. Complementando o arsenal terapêutico, a timectomia é mandatória em casos associados a timomas e deve ser fortemente considerada em pacientes com a forma generalizada e positividade para anti-AChR, uma vez que o procedimento está correlacionado a desfechos clínicos superiores e maior probabilidade de remissão[15, 30 ,32].

Paralelamente ao tratamento ativo, a segurança farmacológica do paciente miastênico exige rigor constante, dada a extensa lista de medicamentos capazes de exacerbar a fraqueza muscular por interferência direta na transmissão neuromuscular. Entre os antibióticos, impõe-se cautela extrema com o uso de aminoglicosídeos, fluoroquinolonas e macrolídeos, que devem ser evitados sempre que possível[30, 31]. Da mesma forma, o sulfato de magnésio, especialmente por via intravenosa, é contraindicado devido ao seu efeito inibidor sobre a liberação de acetilcolina[31, 32]. No campo cardiovascular, agentes como betabloqueadores, procainamida e quinidina podem precipitar pioras clínicas, assim como a toxina botulínica e, mais recentemente, os inibidores de checkpoint imunológico utilizados na oncologia. Outras classes, incluindo estatinas, certos sedativos com potencial depressor respiratório e fármacos como a penicilamina, que pode inclusive induzir a doença, demandam monitorização estrita[15, 30, 31].

Em última análise, o sucesso do tratamento depende de um acompanhamento clínico regular e criterioso, focado na resposta funcional do paciente e não na dosagem seriada de autoanticorpos, que não se presta como marcador de atividade da doença. Além da vigilância sobre interações medicamentosas, a gestão dos riscos infecciosos secundários à imunossupressão prolongada é parte integrante do cuidado. Assim, a prescrição para o paciente com miastenia gravis deve ser sempre precedida por uma avaliação de risco-benefício, garantindo que o controle da patologia não seja comprometido por intervenções em comorbidades adjacentes[15, 16, 30, 31, 32].

5. DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

O reconhecimento da miastenia gravis exige uma análise diferencial criteriosa, uma vez que sua apresentação clínica pode mimetizar diversas patologias neurológicas e sistêmicas. Quando o quadro é predominantemente ocular, manifestando-se por ptose palpebral e diplopia, as principais condições a serem excluídas incluem a oftalmopatia tireoidiana, a oftalmoplegia externa progressiva e lesões estruturais no tronco encefálico ou nos nervos cranianos[33, 34]. Já nos cenários com importante acometimento bulbar, onde predominam a disfagia e a disartria, o diagnóstico diferencial deve abranger desde etiologias infecciosas e tóxicas, como o botulismo e a doença de Lyme, até patologias degenerativas e vasculares, a exemplo da esclerose lateral amiotrófica (ELA) e do acidente vascular cerebral de tronco[34, 35].

Nas apresentações generalizadas, a investigação torna-se ainda mais complexa, exigindo a distinção entre a miastenia e outras desordens da unidade motora e do sistema nervoso periférico. Destacam-se, nesse contexto, a síndrome de Guillain-Barré, as polineuropatias inflamatórias e, primordialmente, a síndrome miastênica de Lambert-Eaton, esta última caracterizada por um defeito pré-sináptico que, embora semelhante, guarda particularidades eletrofisiológicas e clínicas distintas[33, 34]. Em última análise, a flutuação circadiana dos sintomas, a seletividade pelo acometimento da musculatura extrínseca ocular e a confirmação por meio de marcadores sorológicos e eletrofisiológicos constituem os pilares que permitem dissociar a miastenia gravis de seus principais simuladores diagnósticos.

CONSIDERAÇÕES

A Miastenia Gravis constitui uma desordem autoimune complexa da junção neuromuscular, cuja fisiopatologia envolve mecanismos imunológicos bem estabelecidos, mas ainda não completamente elucidados em sua totalidade. A atuação de autoanticorpos contra componentes da membrana pós-sináptica, especialmente os receptores de acetilcolina e proteínas associadas, resulta em comprometimento funcional da transmissão neuromuscular, refletindo-se clinicamente por fraqueza muscular flutuante e fatigabilidade, características marcantes da doença.

A análise dos fundamentos fisiopatológicos e das manifestações clínicas evidencia a natureza heterogênea da doença, tanto em sua apresentação quanto em sua evolução, o que impõe desafios relevantes à prática clínica. Nesse contexto, destaca-se que o diagnóstico da Miastenia Gravis requer uma abordagem integrada, baseada na correlação entre achados clínicos, detecção de autoanticorpos específicos e estudos eletrofisiológicos, sendo fundamental para a confirmação diagnóstica e para a adequada estratificação dos pacientes.

Adicionalmente, a variabilidade fenotípica da doença, associada à possibilidade de formas soronegativas e apresentações atípicas, pode contribuir para atrasos diagnósticos, reforçando a necessidade de maior familiaridade dos profissionais de saúde com seus aspectos clínicos e laboratoriais. A identificação precoce da doença é essencial para a implementação de estratégias terapêuticas adequadas, reduzindo o risco de complicações graves, como a crise miastênica, e promovendo melhor prognóstico funcional.

Apesar dos avanços no entendimento da doença e no desenvolvimento de opções terapêuticas, persistem desafios importantes relacionados à individualização do tratamento, à variabilidade da resposta clínica e aos potenciais efeitos adversos das terapias imunossupressoras. Além disso, o impacto significativo da doença na qualidade de vida dos pacientes evidencia a necessidade de uma abordagem multidisciplinar, que contemple não apenas o controle dos sintomas, mas também os aspectos funcionais, psicológicos e sociais.

Dessa forma, torna-se imprescindível o contínuo investimento em pesquisas voltadas ao aprimoramento das estratégias diagnósticas e ao desenvolvimento de terapias mais específicas, eficazes e seguras. O aprofundamento do conhecimento sobre os mecanismos imunopatológicos da Miastenia Gravis poderá contribuir significativamente para a evolução do manejo clínico da doença, com repercussões diretas na melhoria da qualidade de vida dos indivíduos acometidos.

REFERÊNCIAS

1. Dresser L, Wlodarski R, Rezania K, Soliven B. Myasthenia gravis: Epidemiology, pathophysiology and clinical manifestations [Internet]. U.S. National Library of Medicine; 2021 [citado 2025 jan 21]. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8196750/

2. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Myasthenia Gravis Fact Sheet [Internet]. Bethesda (MD): National Institutes of Health; 2020 Mar [citado 2025 abr 15]. Disponível em: https://www.ninds.nih.gov/health-information/disorders/myasthenia-gravis

3. Columbia University Irving Medical Center. Myasthenia Gravis [Internet]. New York: Columbia Surgery; c2024 [citado 2025 abr 23]. Disponível em: https://columbiasurgery.org/conditions-and-treatments/myasthenia-gravis

4. Gilhus NE, Tzartos S, Evoli A, Palace J, Burns TM, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis. Nat Rev Dis Primers [Internet]. 2019;5(1):30 [citado 2025 abr 23]. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6289049/

5. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Autoimmune Diseases [Internet]. Bethesda (MD): NIH; [updated 2021 Oct; citado 2025 abr 23]. Disponível em: https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/autoimmune-diseases

6. National Health Council. A Major Health Crisis: The Alarming Rise of Autoimmune Disease [Internet]. Washington (DC): NHC; 2023 Feb 27 [citado 2025 abr 23]. Disponível em: https://nationalhealthcouncil.org/blog/a-major-health-crisis-the-alarming-rise-of-autoimmune-disease/

7. Bird SJ. Pathogenesis of Myasthenia Gravis [Internet]. 2024 [citado 2025 jan 21]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-myasthenia-gravis?search=Pathogenesis+of+myasthenia+gravis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

8. Rodolico C, Bonanno C, Toscano A, Vita G. Musk-associated myasthenia gravis: Clinical features and Management [Internet]. Frontiers; 2020 [citado 2025 jan 21]. Disponível em: https://www.frontiersin.org/journals/neurology/articles/10.3389/fneur.2020.00660/full

9. Romi F. Thymoma in myasthenia gravis: From diagnosis to treatment [Internet]. U.S. National Library of Medicine; 2011 [cited 2025 jan 21]. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3155972/#:~:text=MG%20is%20a%20neuromuscular%20junction%20disease%20characterized%20by%20muscular%20weakness,all%20MG%20cases%20%5B13%5D.

10. Johns Hopkins Medicine. Myasthenia Gravis [Internet]. Baltimore (MD): Johns Hopkins Medicine; 2024 [citado 2025 abr 15]. Disponível em: https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/myasthenia-gravis

11. Bird SJ, Levine JM. Myasthenic Crisis [Internet]. 2024 [citado 2025 jan 21]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/myasthenic-crisis

12. Rodrigues E, Umeh A, Aishwarya, et al. Incidence and prevalence of myasthenia gravis in the United States: A claims-based analysis. Muscle Nerve 2024; 69: 166–171

13. Bird SJ. Diagnosis of Miastenia Gravis [Internet]. 2024 [citado 2025 jan 26]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-myasthenia-gravis?search=Pathogenesis+of+myasthenia+gravis&topicRef=5153&source=see_link#H250242694

14. Suresh AB, Asuncion RMD. Myasthenia Gravis [Internet]. U.S. National Library of Medicine; 2023 [citado 2025 jan 26]. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559331/

15. Estephan E de P, Baima JPS, Zambon AA. Myasthenia Gravis in clinical practice [Internet]. Academia Brasileira de Neurologia - ABNEURO; 2022 [citado 2025 jan 26]. Disponível em: https://www.scielo.br/j/anp/a/4mvf96GWGNWxb968btDRvpw/

16. Ministério da Saúde (BR). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Miastenia Gravis – Fluxograma de Tratamento De Miastenia Gravis [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2022 [citado 2025 abr 15]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/resumidos/20220705_PCDT_Resumido_MIastenia_Gravis_final.pdf

17. Rubin M. Miastenia Gravis - Distúrbios neurológicos [Internet]. 2024 [citado 2025 jan 26]. Disponível em: https://www.msdmanuals.com/pt/profissional/dist%C3%BArbios-neurol%C3%B3gicos/dist%C3%BArbios-do-sistema-nervoso-perif%C3%A9rico-e-da-unidade-motora/miastenia-gravis#Tratamento_v1046015_pt

18. Ministério da Saúde (BR). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Miastenia Gravis- Portaria Conjunta Nº 11, De 23 De Maio De 2022 [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2022 [citado 2025 abr

15]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/copy_of_20220530_PORTAL_PCDT_Miastenia_Gravis.pdf

19. Gilhus NE, Verschuuren JJGM, Barkås Hovland SI, Simmonds H, Groot F, Palace J. Myasthenia Gravis: Do not forget the patient perspective [Internet]. 2021 [citado 2025 jan 26]. Disponível em: https://www.nmd-journal.com/article/S0960-8966(21)00583-6/fulltext

20. Anderson A, Pesa J, Choudhry Z, Brethenoux C, Furey P, Jackson L, et al. Patient perceptions of disease burden and treatment of myasthenia gravis based on sentiment analysis of digital conversations [Internet]. Nature Publishing Group; 2024 [citado 2025 jan 26]. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41598-024-57825-1

21. Hughes BW, Moro De Casillas ML, Kaminski HJ. Pathophysiology of myasthenia gravis [Internet]. Semin Neurol; 2004 [citado 2025 jan 26]. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15229789/

22. Binu A, Kumar SS, Padma UD, Madhu K. Pathophysiological basis in the management of myasthenia gravis: a mini review [Internet]. Inflammopharmacology; 2022 [citado 2025 jan 26]. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35059932/

23. Bril V, Silvestri NJ, Barnett-Tapia C. A review of disease mechanisms and current and emerging treatment options for generalized myasthenia gravis [Internet]. Prim Care Companion CNS Disord; 2022 [citado 2025 jan 26]. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35621832/

24. Tannemaat MR, Huijbers MG, Verschuuren JJM. Myasthenia gravis: pathophysiology, diagnosis, and treatment [Internet]. Handb Clin Neurol; 2024 [citado 2025 jan 26]. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38494283/

25. Juel VC. Autoimmune myasthenia gravis [Internet]. Continuum (Minneap Minn); 2025 [citado 2025 jan 26]. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41037173/

26. Bindignavile SH. Myasthenia gravis: an updated review [Internet]. Int Ophthalmol Clin; 2026 [citado 2025 jan 26]. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41429676/

27. Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies [Internet]. Lancet Neurol; 2015 [citado 2025 jan 26]. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26376969/

28. Alhasan M, Al-Saba'a G, Al-Gharbawi N. Myasthenia gravis: A systematic review. Cureus [Internet]. 2023 [citado 2026 mar 18]; 15(11):e48356. Disponível em: https://www.cureus.com/articles/198748-myasthenia-gravis-a-systematic-review

29. Muscular Dystrophy Association. Myasthenia Gravis (MG): Diagnosis [Internet]. Chicago: MDA; c2024 [citado 2026 mar 18]. Disponível em: https://www.mda.org/disease/myasthenia-gravis/diagnosis

30. Bird SJ. Overview of the treatment of myasthenia gravis [Internet]. UpToDate; 2024 [citado 2026 mar 18]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-myasthenia-gravis

31. Myasthenia Gravis Foundation of America. Cautionary drugs for Myasthenia Gravis [Internet]. Westborough (MA): MGFA; [data desconhecida; citado 2026 mar 18]. Disponível em: https://myasthenia.org/wp-content/uploads/Portals/0/Cautionary%20Drugs.pdf

32. Farmakidis C, Pasnoor M, Dimachkie MM, Barohn RJ. Treatment of Myasthenia Gravis. Neurol Clin [Internet]. 2018 [citado 2026 mar 18]; 36(2):311-337. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8038781/

33. Bird SJ. Differential diagnosis of myasthenia gravis [Internet]. UpToDate; 2024 [citado 2026 mar 18]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/differential-diagnosis-of-myasthenia-gravis

34. Suresh AB, Asuncion RMD. Myasthenia gravis [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [citado 2026 mar 20]. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559331/

35. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de Recomendação: Miastenia Gravis - Relatório nº 580 [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2022 [citado 2026 mar 18]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20220606_relatorio580_miastenia-gravis_final.pdf

SOBRE OS AUTORES

Giorgia Galante Ferreira
https://lattes.cnpq.br/4398088892858848
Graduanda em Medicina na Faculdade São Leopoldo Mandic de Araras - SP.

Julia Peçanha Rodrigues
https://lattes.cnpq.br/4730365900094569
Graduanda em Medicina na Faculdade São Leopoldo Mandic de Araras - SP. Integrante ativa da Liga Acadêmica de Gênero e Sexualidade e Liga Acadêmica de Urologia. Atuante como presidente da Liga de Cirurgia Robótica, no período de 2024.2 e 2025.1. Participou como estagiária da 5 Gestão da Associação Atlética XXI de Agosto (2022.2-2023.1). Possui interesse nas áreas relacionadas à clínica médica, imunologia e

Gustavo Alves Andrade dos Santos
https://orcid.org/0000-0002-3326-5537
Farmacêutico-Bioquímico (UNIP), Pós Doutor em Cirurgia e Anatomia pela Faculdade de Medicina da USP de Ribeirão Preto (FMUSP); Doutor em Biotecnologia e Inovação em Saúde (estudos pré-clínicos e clínicos de produtos biotecnológicos); Mestre em Farmácia (Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos); pós-graduado em Farmácia Hospitalar pelas Faculdades Oswaldo; Cursou Neurobiology na Universidade de Chicago. Pesquisador colaborador da FEA-UNICAMP; Pesquisador na Faculdade de Medicina da USP de Ribeirão Preto. Membro da ISTAART Alzheimers Association International Society to Advance Alzheimers Research and Treatment. Membro da ASHP - American Society Health-System Pharmacists. Atualmente é Coordenador e Professor na Faculdade de Medicina São Leopoldo Mandic de Araras; Membro do Biofluid Based Biomarkers da Alzheimer's Association Group; Membro do Advisory Group on Risk Evidence Education for Dementia(Agree Dementia) Group; Membro do Subjective Cognitive Decline in Alzheimers Disease Group; Membro do Neuropsychiatric Syndromes PIA-Multi-Omics Work Group. Topic editor do Periódico Frontiers in Psyquiatry (2025).