

# ATUALIZAÇÕES E NOVAS TERAPÊUTICAS NA MIASTENIA GRAVIS

## UPDATES AND NEW THERAPIES IN MYASTHENIA GRAVIS

JUAN DE MENEZES GOES<sup>1\*</sup>, LUCAS ROMANZIN ANTONANGELO<sup>2</sup>, MATHEUS HENRIQUE LUNAS ALVES<sup>3</sup>, FELIPE RODRIGUES NAPOLITANO<sup>4</sup>, JULIANA AKITA<sup>5\*</sup>

1. Acadêmico do Curso de Graduação em Medicina da Faculdade Unifadra Fundec; 2. Acadêmico do Curso de Graduação em Medicina da Faculdade Unifadra Fundec; 3. Acadêmico do Curso de Graduação em Medicina da Faculdade Unifadra Fundec; 4. Acadêmico do Curso de Graduação em Medicina da Faculdade Unifadra Fundec; 5\*. Médica pela Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP, especialização em Neurologia Clínica pela Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, Pós graduação *latus sensu* em Neurofisiologia, com ênfase em Eletro-neuromiografia e Potenciais Evocados pelo Instituto Lauro de Souza Lima (ILSL) em Bauru/SP, título de especialista em Neurofisiologia pela Sociedade Brasileira de Neurofisiologia Clínica com área de atuação em doenças neuromusculares, Doutoranda pela Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP), atua como médica assistente e preceptora na disciplina de Neurologia Clínica na Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP) no setor de emergências neurológicas e como responsável do ambulatório de cefaleias; bem como na rede privada a nível ambulatorial e hospitalar.

\* Rua Bahia, 332, Metrópole, Dracena, São Paulo, Brasil. CEP: 17900-000. [juan.g.menezes@gmail.com](mailto:juan.g.menezes@gmail.com)

Recebido em 17/10/2023. Aceito para publicação em 31/10/2023

### RESUMO

A Miastenia Gravis (MG) é uma doença autoimune que afeta a junção neuromuscular, resultando em sintomas como fraqueza muscular, ptose palpebral e dispneia. Ela está relacionada à diminuição dos receptores de acetilcolina (AChRs) funcionais na fenda pós-sináptica das junções neuromusculares. A acetilcolina é crucial para comunicação entre os nervos e os músculos, permitindo a contração muscular. Contudo, devido a uma resposta autoimune, os anticorpos atacam esses receptores. A MG é classificada como uma hipersensibilidade do tipo II, uma reação de citotoxicidade dependente de anticorpos, onde o sistema imunológico reconhece erroneamente os próprios tecidos do corpo como invasores. Neste caso, os anticorpos direcionam seu ataque aos receptores de acetilcolina nas junções neuromusculares. O diagnóstico da MG requer uma avaliação clínica detalhada, testes de função pulmonar, eletromiografia e testes sorológicos para identificar anticorpos contra os receptores de acetilcolina. O tratamento visa aliviar os sintomas e melhorar a qualidade de vida, incluindo o uso de medicamentos imunossupressores para controlar a resposta autoimune e medicamentos que aprimoram a transmissão neuromuscular. Em casos graves, a cirurgia pode ser uma opção corrigindo problemas como a ptose palpebral. Importante enfatizar que a MG varia significativamente em sua apresentação e gravidade, exigindo um tratamento personalizado para cada paciente.

**PALAVRAS-CHAVE:** Miastenia Gravis; Tratamentos; Atualização; Rituximabe; Anti-MuSK.

### ABSTRACT

Myasthenia Gravis (MG) is an autoimmune disease that affects the neuromuscular junction, resulting in symptoms such as muscle weakness, eyelid ptosis and dyspnea. It is related to the decrease in functional acetylcholine receptors (AChRs) in the postsynaptic cleft of neuromuscular junctions. Acetylcholine is crucial for communication between nerves and muscles, allowing muscle contraction. However, due to an autoimmune response, antibodies attack

these receptors. MG is classified as a type II hypersensitivity, an antibody-dependent cytotoxicity reaction where the immune system mistakenly recognizes the body's own tissues as invaders. In this case, the antibodies direct their attack at acetylcholine receptors in neuromuscular junctions. The diagnosis of MG requires a detailed clinical evaluation, pulmonary function tests, electromyography and serological tests to identify antibodies against acetylcholine receptors. Treatment aims to alleviate symptoms and improve quality of life, including the use of immunosuppressive medications to control the autoimmune response and medications that enhance neuromuscular transmission. In severe cases, surgery may be an option to correct problems such as eyelid ptosis. It is important to emphasize that MG varies significantly in its presentation and severity, requiring personalized treatment for each patient.

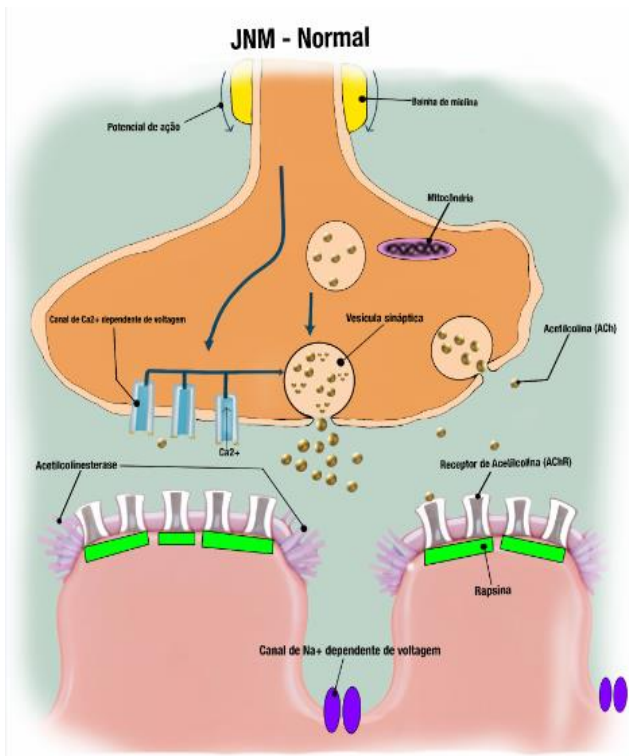
**KEYWORDS:** Myasthenia Gravis; Therapeutics; Update; Rituximab; Anti-MuSK.

### 1. INTRODUÇÃO

A etimologia da palavra “Myasthenia Gravis” provém de origem grega e latina, sendo “Mys” (músculo), “Asthenia” (fraqueza) e “Gravis” (pesado, severo)<sup>1</sup>. Assim, o principal ponto se dá pela afecção autoimune da junção neuromuscular normal, conforme demonstrado na Figura 1. O defeito subjacente é a redução no número de receptores de acetilcolina (AChRs) funcionantes na fenda pós-sináptica nas junções neuromusculares em razão de ataque autoimune mediado por anticorpos (hipersensibilidade do tipo II)<sup>2,3,4</sup>, conforme demonstrado na Figura 2.

É uma entidade clínica rara e possui bimodalidade de início clínico entre os gêneros masculino e feminino, com pico de ocorrência entre 20 ≤ anos ≤ 34 nas mulheres e 70 ≤ anos ≤ 75 nos homens. Sendo que, no sexo feminino ainda ocorre uma discreta predominância quando comparado ao sexo masculino. A MG tem incidência de 5 a 30 casos em 1 milhão por ano e possui prevalência de 100 a 200 casos em 1

milhão<sup>5</sup>.

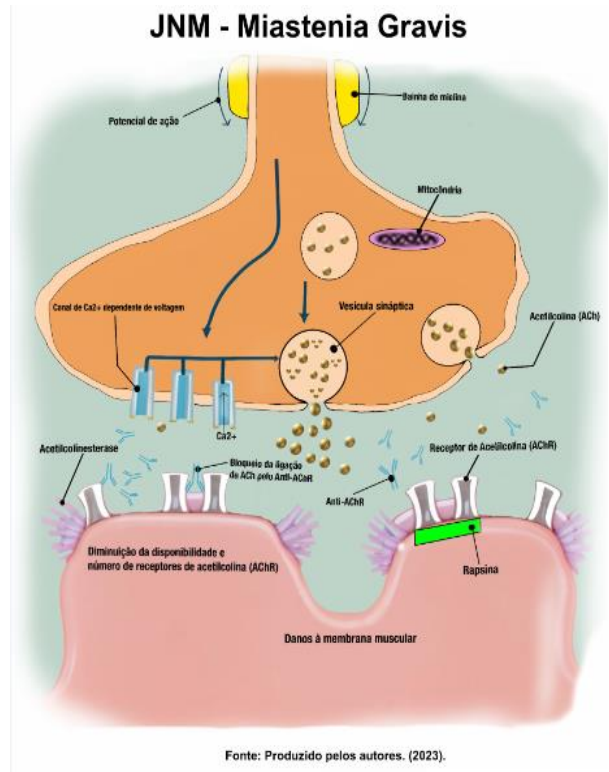


**Figura 1.** Imagem da Junção neuromuscular Normal [ilustração].  
**Fonte:** Produzido pelos autores, 2023.

A MG é multifacetada e divide-se principalmente em 4 diferentes subgrupos, segundo Goldman (2022)<sup>3</sup>:

- I. Miastenia Gravis Generalizada com Anticorpos contra Receptores de Acetilcolina (Títulos de anti-AChR usualmente altos);
- II. Miastenia Gravis com Anticorpos contra Quinase Músculo-Específica – MuSK (Prevalência em mulheres, acometimento bulbar);
- III. Miastenia Gravis sem Anticorpos do Receptor de Acetilcolina nem da Quinase Músculo-Específica (Presença de anticorpos LRP4);
- IV. Miastenia Ocular (Restrita aos músculos extraoculares).

O tratamento da MG se baseia em melhorar os sintomas da doença, utilizando drogas com melhor perfil de efeitos colaterais possíveis, com o objetivo de proporcionar uma melhora na qualidade de vida dos pacientes. As terapêuticas utilizadas são de acordo com expressividade dos sintomas e respostas a tratamentos anteriores. Os medicamentos são divididos em: Terapia Sintomática - os Inibidores da Acetilcolinesterase (IACH - piridostigmina) e Terapia Imunomodulatória - manutenção e/ou modificadores da doença, como os imunossuppressores, imunoglobulinas, timectomia e Plasmaférese<sup>1,2,6</sup>.



**Figura 2 -** Imagem da Junção Neuromuscular afetada pela Miastenia Gravis [ilustração].  
**Fonte:** Produzido pelos autores, 2023.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

Foram seguidos passos sistemáticos para a estruturação do trabalho e da estratégia de busca, utilizando-se as seguintes bases de dados como Pubmed; SCIELO (*Scientific Electronic Library Online*); JAMA Network; MinhaBiblioteca Fundec; e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Para o estudo, foram utilizados os DeCS (*Health Sciences Descriptors*), “Miastenia Gravis”, “Rituximab”, “Anti-MuSK”, “Thymectomy”, “Therapeutics use” e “Cholinesterase Inhibitors”; também foi incluído como palavra-chave “Update”, não estando presente no DeCS, mas sendo vital para a pesquisa, associados através dos operadores booleanos OR e/ou AND. Definiram-se os seguintes critérios de inclusão dos estudos na revisão: estudos observacionais, teses, dissertações, ensaios clínicos, capítulos de livros, artigos originais, ensaios clínicos randomizados, dentro do recorte temporal de 2005 a 2022. Foram excluídos os comentários, editoriais, artigos incompletos ou duplicados.

## 3. DESENVOLVIMENTO

De acordo com os estudos publicados e utilizados neste artigo, o tratamento visa aliviar a sintomatologia e possibilitar melhora na qualidade de vida dos pacientes.

O tratamento de escolha dependerá da apresentação clínica da doença e da resposta às drogas previamente empregadas. A terapêutica clássica baseia-se no uso de inibidores de acetilcolinesterase e imunossuppressores/imunomoduladores, como os

esteróides orais, plasmaférese, imunoglobulinas e, em alguns casos, a timentomia<sup>7</sup>.

Contudo, novas drogas surgiram principalmente para o tratamento de casos refratários, como o Rituximabe, um anticorpo monoclonal anti-CD20. Em um estudo retrospectivo, foram analisados 20 pacientes com MG que apresentaram falha terapêutica ao uso prévio de esteróides (100%), imunoglobulinas intravenosas e/ou plasmaférese (100%), outros imunossuppressores (55%) e timentomia (35%). A introdução do Rituximabe levou à melhora clínica de 75% desses, sendo que 12 indivíduos evoluíram com remissão completa e três, remissão parcial, possibilitando a suspensão ou redução da dose dos esteróides. Dos pacientes com melhora clínica, 100% apresentavam anticorpos anti-MuSK+ e, 92,8%, anti-RACH+<sup>8</sup>. Isso sugere, que o Rituximabe, além de ser droga efetiva em casos de MG refratária às terapêuticas convencionais, tem efeito sobretudo nos pacientes anti-MuSK+.

Os pacientes com MG com anticorpos anti-MuSK compartilham um fenótipo de fraqueza muscular predominando em músculos cranianos e bulbares, crises respiratórias frequentes e predomínio do sexo feminino. Além disso, apresentam resposta frustra ao tratamento com timentomia<sup>4,9,10</sup>. Em estudo de caso levantado, tem-se o relato de uma paciente do sexo feminino, de 51 anos, com diagnóstico de miastenia gravis de predomínio bulbar, em uso diário de piridostigmina, prednisona e azatioprina. Foi submetida a timentomia, sem melhora clínica significativa. Pelas características clínicas, suspeitado de MG relacionada ao anticorpo anti-MuSK. Foi introduzido Rituximabe, evoluindo com estabilidade clínica, sem descompensações durante 30 meses e melhora clínica, com ganho de 12 kg no período de intercrises<sup>11</sup>.

Contudo, novas evidências têm demonstrado que o Rituximabe pode ser droga de escolha não somente em casos de MG com anticorpos anti-MuSK ou como terceira linha de tratamento em pacientes com MG refratária. Em estudo conduzido na Suécia, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo (47 inscritos dos 87 pacientes elegíveis, sendo 25 em uso de Rituximabe e 22 placebo) analisou o uso da droga em dose única e em baixa dosagem (500 mg) para pacientes em fase inicial da doença. Os que receberam o fármaco foram mais propensos a apresentar sintomas mais leves associados com a MG e tiveram menor uso de medicações de resgate quando comparado ao grupo placebo; sem efeitos colaterais significativos. O estudo sugere que o uso precoce de Rituximabe em baixas dosagens pode reduzir o risco de agravo da doença e demanda por terapias de resgate, com segurança de uso<sup>12</sup>.

## 4. DISCUSSÃO

De acordo com a compilação de estudos referenciados, a abordagem terapêutica destinada a tratar a Miastenia Gravis (MG) se concentra na mitigação dos sintomas e na promoção de melhorias na

qualidade de vida dos pacientes. A seleção do tratamento mais apropriado está intrinsecamente vinculada à manifestação clínica da doença e à reação anterior dos pacientes às intervenções medicamentosas.

Entretanto, frente aos cenários refratários, nos quais os pacientes não respondem de maneira adequada aos tratamentos convencionais, surge a necessidade de explorar novos horizontes terapêuticos. Entre as alternativas em ascensão encontra-se o Rituximabe, um anticorpo monoclonal que visa o CD20. Emerge de um estudo retrospectivo, englobando 20 pacientes cujas terapias anteriores demonstraram insucesso, que a introdução do Rituximabe proporcionou uma melhora clínica em 75% dos casos. É de especial nota que os efeitos positivos foram particularmente pronunciados nos pacientes que possuíam anticorpos anti-MuSK+.

Indivíduos que apresentam os anticorpos anti-MuSK compartilham uma fenotipagem específica, caracterizada por uma predominância de fraqueza muscular nos grupos cranianos e bulbares, episódios recorrentes de dificuldades respiratórias e uma maioria de pacientes do sexo feminino. A relevância do Rituximabe transcende o contexto dos anticorpos anti-MuSK, apresentando-se como um possível tratamento de primeira linha para pacientes em estágios iniciais da doença, conforme revelado por um ensaio controlado por placebo na Suécia<sup>12</sup>. Esse estudo destacou que a administração precoce do Rituximabe em dosagens reduzidas se correlacionou com uma manifestação mais branda dos sintomas associados à MG e resultou em uma menor necessidade de medicamentos de resgate, sem efeitos adversos significativos.

Essas constatações apontam para um novo potencial do Rituximabe, posicionando-o como uma alternativa viável no âmbito do tratamento da MG, sobretudo em casos refratários e nas fases iniciais da doença.

## 5. CONCLUSÃO

A Miastenia Gravis é uma patologia autoimune com possibilidade de tratamento com diversas drogas sintomáticas e imunossupressoras e/ou imunomoduladoras. O uso do Rituximabe, até então, era restrito para tratamento de casos refratários da doença, como terapia de terceira escolha. Novas evidências surgiram mostrando o benefício de seu uso como droga de escolha não só em casos de grupos sorológicos específicos, como os pacientes com anticorpos anti-MuSK, mas, também, como fármaco de uso inicial, melhorando a evolução clínica dos pacientes e poupando uso de drogas de resgate.

## 6. REFERÊNCIAS

- [1] Carvalho ASR de, Silva AV da, Ortensi FMF, *et al.* Miastenia grave autoimune: aspectos clínicos e experimentais. Revista Neurociências. 2005 Sep 30;13(3):138-44.
- [2] Carneiro SCR. Fisiopatologia e tratamento da miastenia gravis: atualidade e perspectivas futuras. [dissertação] Covilhã: Universidade da Beira Interior. 2012.
- [3] Goldman L, Schafer AI. Goldman-Cecil Medicina. 26ª

- ed. Grupo GEN, 2022.
- [4] Luz AR, Brandão AJL, Spínola IICAL, *et al.* Miastenia Gravis: uma análise crítica dos métodos diagnósticos e condutas terapêuticas. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*. 2022. 15(9).
- [5] Ministério da Saúde Secretaria de Atenção Especializada à Saúde Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria conjunta N.11. [s.l: s.n.]. [acesso 22 out. 2022]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2022/portal-portaria-conjunta-ndeg-11-miastenia-gravis.pdf>
- [6] Gilhus NE, Tzartos S, Evoli A, *et al.* Myasthenia gravis. *Nature Reviews Disease Primers*. *Nature Reviews*. 2019. 5(1):30.
- [7] Lemos PCC, Porto A. *Vademecum de Clínica Médica*, 3ª edição. Grupo GEN, 2010.
- [8] Martínez-Monte E, Gascón-Giménez F, Domínguez-Morán JA, Láinez-Andres JM. Rituximab para el tratamiento de la miastenia grave generalizada: experiencia en la práctica clínica [Rituximab for the treatment of generalised myasthenia gravis: experience in clinical practice]. *Rev Neurol*. 2021 Nov 16;73(12):416-420.
- [9] Hehir MK, Silvestri NJ. Generalized Myasthenia Gravis: Classification, Clinical Presentation, Natural History, and Epidemiology. *Neurol Clin*. 2018 Maio; 36(2):253-260.
- [10] Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, *et al.* *Medicina interna de Harrison - 2 volumes*. 20ª ed. Grupo A, 2019.
- [11] Suarez HF, Urrutia ED. Refractory myasthenia gravis with good response to rituximab. Report of one case. *Rev Med Chile*. 2020. 148(7): 1031-1033.
- [12] Piehl F, Eriksson-Dufva A, Budzianowska A, *et al.* Efficacy and Safety of Rituximab for New-Onset Generalized Myasthenia Gravis: The RINOMAX Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurology*. 2022. 79(11):1105-1112.