

TRATADO DE NEUROLOGIA CLÍNICA E CIRÚRGICA



Editores

Dr. André Giacomelli Leal

Dr. Paulo Henrique Pires de Aguiar

Dr. Ricardo Ramina

Colaboradores

Dr. Flávio Leitão Filho

Dr. Roberto Alexandre Dezena

Dr. Samuel Simis

Dr. Murilo Sousa de Meneses

Dr. José Marcus Rotta

1ª Edição

TRATADO DE NEUROLOGIA CLÍNICA E CIRÚRGICA



Editores

Dr. André Giacomelli Leal

Dr. Paulo Henrique Pires de Aguiar

Dr. Ricardo Ramina

Colaboradores

Dr. Flávio Leitão Filho

Dr. Roberto Alexandre Dezena

Dr. Samuel Simis

Dr. Murilo Sousa de Meneses

Dr. José Marcus Rotta

1ª Edição

Editora chefe

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Editora executiva

Natalia Oliveira

Assistente editorial

Flávia Roberta Barão

Bibliotecária

Janaina Ramos

Projeto gráfico

Bruno Oliveira

Camila Alves de Cremona

Daphynny Pamplona

Gabriel Motomu Teshima

Luiza Alves Batista

Natália Sandrini de Azevedo

Imagens da capa

Shutterstock

Edição de arte

Gabriela Jardim Bonet

2022 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do texto © 2022 Os autores

Copyright da edição © 2022 Atena Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.

Open access publication by Atena Editora



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição *Creative Commons*. Atribuição-Não-Comercial-NãoDerivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Atena Editora. Permitido o *download* da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da publicação. Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.

Conselho Editorial

Ciências Biológicas e da Saúde

Profª Drª Aline Silva da Fonte Santa Rosa de Oliveira – Hospital Federal de Bonsucesso

Profª Drª Ana Beatriz Duarte Vieira – Universidade de Brasília

Profª Drª Ana Paula Peron – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília

Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás

Prof. Dr. Cirênio de Almeida Barbosa – Universidade Federal de Ouro Preto
Profª Drª Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí
Profª Drª Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Profª Drª Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina
Profª Drª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília
Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Profª Drª Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira
Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra
Profª Drª Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia
Profª Drª Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco
Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Jefferson Thiago Souza – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. José Aderal Aragão – Universidade Federal de Sergipe
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Profª Drª Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás
Profª Drª Lívia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás
Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas
Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará
Prof. Dr. Maurilio Antonio Varavallo – Universidade Federal do Tocantins
Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federaci do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá
Prof. Dr. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados
Profª Drª Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino
Profª Drª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora
Profª Drª Sheyla Mara Silva de Oliveira – Universidade do Estado do Pará
Profª Drª Suely Lopes de Azevedo – Universidade Federal Fluminense
Profª Drª Vanessa da Fontoura Custódio Monteiro – Universidade do Vale do Sapucaí
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Welma Emidio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco

Tratado de neurologia clínica e cirúrgica

Diagramação: Natália Sandrini de Azevedo
Correção: Bruno Oliveira
Indexação: Amanda Kelly da Costa Veiga
Revisão: Os autores
Editores: André Giacomelli Leal
Paulo Henrique Pires de Aguiar
Ricardo Ramina
Colaboradores: Roberto Alexandre Dezena
Samuel Simis
Murilo Souza de Menezes
José Marcus Rotta

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)	
T776	Tratado de neurologia clínica e cirúrgica / Editores André Giacomelli Leal, Paulo Henrique Pires de Aguiar, Ricardo Ramina. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2022. Formato: PDF Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader Modo de acesso: World Wide Web Inclui bibliografia ISBN 978-65-258-0134-6 DOI: https://doi.org/10.22533/at.ed.346221304 1. Neurologia. I. Leal, André Giacomelli (Editor). II. Aguiar, Paulo Henrique Pires de (Editor). III. Ramina, Ricardo (Editor). IV. Título. CDD 612.8
Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166	

Atena Editora
Ponta Grossa – Paraná – Brasil
Telefone: +55 (42) 3323-5493
www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br

DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao artigo científico publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que os artigos científicos publicados estão completamente isentos de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa; 6. Autorizam a edição da obra, que incluem os registros de ficha catalográfica, ISBN, DOI e demais indexadores, projeto visual e criação de capa, diagramação de miolo, assim como lançamento e divulgação da mesma conforme critérios da Atena Editora.

DECLARAÇÃO DA EDITORA

A Atena Editora declara, para os devidos fins de direito, que: 1. A presente publicação constitui apenas transferência temporária dos direitos autorais, direito sobre a publicação, inclusive não constitui responsabilidade solidária na criação dos manuscritos publicados, nos termos previstos na Lei sobre direitos autorais (Lei 9610/98), no art. 184 do Código Penal e no art. 927 do Código Civil; 2. Autoriza e incentiva os autores a assinarem contratos com repositórios institucionais, com fins exclusivos de divulgação da obra, desde que com o devido reconhecimento de autoria e edição e sem qualquer finalidade comercial; 3. Todos os e-book são *open access*, *desta forma* não os comercializa em seu site, sites parceiros, plataformas de *e-commerce*, ou qualquer outro meio virtual ou físico, portanto, está isenta de repasses de direitos autorais aos autores; 4. Todos os membros do conselho editorial são doutores e vinculados a instituições de ensino superior públicas, conforme recomendação da CAPES para obtenção do Qualis livro; 5. Não cede, comercializa ou autoriza a utilização dos nomes e e-mails dos autores, bem como nenhum outro dado dos mesmos, para qualquer finalidade que não o escopo da divulgação desta obra.

EDITORES

Dr. André Giacomelli Leal

Dr. Paulo Henrique Pires de Aguiar

Dr. Ricardo Ramina

COLABORADORES

Dr Flávio Leitão Filho

Dr. Roberto Alexandre Dezena

Dr. Samuel Simis

Dr. Murilo Sousa de Meneses

Dr. José Marcus Rotta

COLABORADORES ACADÊMICOS

Cindy Caetano da Silva

Emilly Marien Dias da Silva de Souza

Júlia Lins Gemir

Kamila Blaka

Lauanda Raíssa Reis Gamboge

Pedro Henrique Simm Pires de Aguiar

Pedro Schmidt dos Reis Matos Figueiredo

Rafael Peron Carapeba

Thomás Rocha Campos

Vinícios Ribas dos Santos

APRESENTAÇÃO

Após três anos de trabalho, o Tratado de Neurologia Clínica e Cirúrgica da Academia Brasileira de Neurocirurgia – ABNC está pronto. Uma obra importante, que reuniu os melhores neurocirurgiões e neurologistas brasileiros, em prol do crescimento e desenvolvimento da nossa querida Academia.

Com 62 capítulos sobre diversos tópicos em Neurologia clínica e cirúrgica, cuidadosamente escritos por especialistas em suas devidas áreas, contém 15 seções, cobrindo os seguintes temas: história da Neurologia, neuroanatomia básica, semiologia e exames complementares, doenças vasculares, doenças desmielinizantes, doenças dos nervos periféricos e neuromusculares, distúrbios do movimento, cefaleia e epilepsia, demências e distúrbios cognitivos, neoplasias, dor e espasticidade, transtorno do sono, neurointensivismo, doenças neurológicas na infância e outros.

Destinada a acadêmicos de medicina, residentes, neurologistas e neurocirurgiões, esta obra promete fornecer um conteúdo altamente especializado, para uma ótima revisão e aprofundamento sobre esses assuntos.

Este livro é um espelho que reflete a toda a grande potência que o Brasil é em Neurologia e Neurocirurgia.

Prof. Dr. André Giacomelli Leal

PREFÁCIO

Este *Tratado de Neurologia Clínica e Cirúrgica* surge num importante momento das áreas da neurociência. Elaborar o diagnóstico neurológico correto sempre representou para o médico um desafio intelectual desde os primórdios das ciências neurológicas modernas no século XVII e, para o paciente, preocupação e ansiedade sobre o curso de sua enfermidade. No passado, a neurologia clínica era uma ciência de doenças interessantes, porém muitas vezes intratáveis, praticada pelo fascínio especial da “estética do diagnóstico”. A neurologia cirúrgica, por sua vez, ainda embrionária no início do século passado, foi por muitas décadas frustrada, exibindo um altíssimo índice de mortalidade e morbidade, incompatível com uma medicina que cura e alivia as enfermidades. Felizmente, essa situação mudou fundamentalmente nas últimas décadas. As ciências neurológicas estão se tornando cada vez mais atraentes, ao ver o tratamento como o ponto central da verdadeira tarefa médica, e sua eficiência terapêutica. Exemplos incluem as doenças vasculares do sistema nervoso, as neoplasias benignas e malignas do sistema nervoso, as doenças dos nervos periféricos, o tratamento de epilepsia, dos distúrbios do movimento, da demência e distúrbios cognitivos, da dor e da espasticidade, bem como do sono, sem mencionar os avanços no neurointensivismo.

Neste contexto, o presente *Tratado de Neurologia Clínica e Cirúrgica* surge como uma obra imprescindível para o conhecimento do estado da arte das múltiplas áreas da neurociência. Escrito por especialistas de excelência científica e profissional, este livro toma corpo numa ordem de grandes capítulos sobre quadros clínicos e sintomas relacionados a problemas, guiando o leitor a encontrar rapidamente o caminho para a seleção terapêutica específica. Os capítulos são divididos em seções de conhecimentos gerais em história da neurologia, neuroanatomia básica, e semiologia e exames complementares. Estes são seguidos de capítulos sobre quadros clínicos e doenças do sistema nervoso.

Apesar do grande número de autores contribuintes deste livro, souberam os Editores realizar um trabalho exemplar ao conseguir dar a este *Tratado* uma estrutura uniforme e didática sobre o patomecanismo e os princípios terapêuticos em discussão dos estudos de terapia mais importantes da atualidade.

Enfim, estamos perante uma obra que não deve faltar na biblioteca daqueles interessados no estudo das áreas médicas e cirúrgicas neurológicas, e de todos os demais que desejam um livro de terapia neurológica que funcione como ferramenta concreta de auxílio nas consultas do dia-a-dia.

Prof. Dr. Marcos Soares Tatagiba
Cátedra em Neurocirurgia
Diretor do Departamento de Neurocirurgia
Universidade Eberhard-Karls de Tübingen
Alemanha

SUMÁRIO

PARTE 1 - HISTÓRIA DA NEUROLOGIA E CONSIDERAÇÕES GERAIS

CAPÍTULO 1..... 1

HISTÓRIA DA NEUROLOGIA

Hélio A. Ghizoni Teive

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3462213041>

PARTE 2 - NEUROANATOMIA BÁSICA

CAPÍTULO 2..... 12

NEUROANATOMIA DOS SULCOS E GIROS CEREBRAIS

Vanessa Milanese Holanda Zimpel

Natally Santiago

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3462213042>

CAPÍTULO 3..... 20

NEUROANATOMIA FUNCIONAL DO CÓRTEX CEREBRAL

Hugo Leonardo Doria-Netto

Raphael Vicente Alves

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3462213043>

CAPÍTULO 4..... 49

ANATOMIA DA MEDULA ESPINHAL

Luiz Roberto Aguiar


 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3462213044>

PARTE 3 - SEMIOLOGIA E EXAMES COMPLEMENTARES

CAPÍTULO 5..... 55

SEMIOLOGIA NEUROLÓGICA


Alexandre Souza Bossoni

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3462213045>

CAPÍTULO 6..... 77

ELETRONEUROMIOGRAFIA


Maria Tereza de Moraes Souza Nascimento






 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3462213046>

CAPÍTULO 7..... 87

INTERPRETAÇÃO DO EXAME DO LÍQUIDO CEFALORRAQUIDIANO

Helio Rodrigues Gomes

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3462213047>

CAPÍTULO 8.....	95
DOPPLER TRANSCRANIANO	
Rafaela Almeida Alquéres	
Victor Marinho Silva	
Pamela Torquato de Aquino	
Marcelo de Lima Oliveira	
Edson Bor Seng Shu	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.3462213048	
CAPÍTULO 9.....	104
ECODOPPLER VASCULAR DE VASOS CERVICAIS	
Cindy Caetano da Silva	
Daniel Wallbach Peruffo	
Samir Ale Bark	
Viviane Aline Buffon	
Robertson Alfredo Bodanese Pacheco	
Sérgio Souza Alves Junior	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.3462213049	
CAPÍTULO 10.....	118
ELETROENCEFALOGRAMA	
Bruno Toshio Takeshita	
Elaine Keiko Fujisao	
Caroliny Trevisan Teixeira	
Pedro Andre Kowacs	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130410	
CAPÍTULO 11.....	126
POTENCIAIS EVOCADOS	
Adauri Bueno de Camargo	
Vanessa Albuquerque Paschoal Aviz Bastos	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130411	
CAPÍTULO 12.....	137
LINGUAGEM – DISTÚRBIOS DA FALA	
André Simis	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130412	
PARTE 4 - DOENÇAS VASCULARES DO SISTEMA NERVOSO	
CAPÍTULO 13.....	144
ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO ISQUÊMICO	
Alexandre Luiz Longo	

Maria Francisca Moro Longo
Carla Heloisa Cabral Moro
Dara Lucas de Albuquerque
Pedro S. C. Magalhães

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130413>

CAPÍTULO 14..... 169

EMBOLIA PARADOXAL


Vanessa Rizelio
Kristel Larisa Back Merida

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130414>

CAPÍTULO 15..... 181

TRATAMENTO DE ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO AGUDO

André Giacomelli Leal
Jorge Luis Novak Filho
Sarah Scheuer Texeira
Camila Lorenzini Tessaro
Pedro Henrique Araújo da Silva
Matheus Kahakura Franco Pedro
Murilo Sousa de Meneses

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130415>

CAPÍTULO 16..... 194

VASCULITES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Leandro José Haas
Bernardo Przysieszny

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130416>

CAPÍTULO 17..... 208

VASOCONSTRIÇÃO ARTERIAL CEREBRAL REVERSÍVEL

Gisela Tinone

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130417>

CAPÍTULO 18..... 210

DISSECÇÃO ARTERIAL CERVICAL EXTRACRANIANA


Rafael Brito Santos
Albedy Moreira Bastos

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130418>

CAPÍTULO 19..... 223

TROMBOSE DOS SEIOS VENOSOS

Alexandre Bossoni

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130419>

CAPÍTULO 20.....233

ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO HEMORRÁGICO HIPERTENSIVO

Renata Faria Simm

Alexandre Pingarilho

Giovanna Zambo Galafassi

Fernanda Lopes Rocha Cobucci

Paulo Henrique Pires de Aguiar

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130420>

CAPÍTULO 21.....237

HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA

Vitor Nagai Yamaki

Guilherme Marconi Guimarães Martins Holanda

Eberval Gadelha Figueiredo

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130421>

CAPÍTULO 22.....248

ANEURISMAS INTRACRANIANOS

Matheus Kahakura Franco Pedro

André Giacomelli Leal

Murilo Sousa de Meneses

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130422>

CAPÍTULO 23.....260


MALFORMAÇÕES ARTERIOVENOSAS CEREBRAIS

Marco Antonio Stefani

Apio Claudio Martins Antunes

Lucas Scotta Cabral

Eduarda Tanus Stefani

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130423>

PARTE 5 - DOENÇAS DESMIELINIZANTES

CAPÍTULO 24.....273








DOENÇAS INFLAMATÓRIAS DESMIELINIZANTES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Henry Koiti Sato

Matheus Pedro Wasem

Hanaiê Cavalli

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130424>


CAPÍTULO 25.....	284
ESCLEROSE MÚLTIPLA	
Douglas Kazutoshi Sato	
Cássia Elisa Marin	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130425	
CAPÍTULO 26.....	304
NEUROMIELITE ÓPTICA	
Mario Teruo Sato	
Duana Bicudo	
Henry Koiti Sato	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130426	
PARTE 6 - DOENÇAS DOS NERVOS PERIFÉRICOS, DA JUNÇÃO NEUROMUSCULAR E MUSCULAR	
CAPÍTULO 27.....	327
EXAME FÍSICO DO PLEXO BRAQUIAL	
Francisco Flávio Leitão de Carvalho Filho	
Raquel Queiroz Sousa Lima	
Francisco Flávio Leitão de Carvalho	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130427	
CAPÍTULO 28.....	346
ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA	
Frederico Mennucci de Haidar Jorge	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130428	
CAPÍTULO 29.....	359
SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ	
Eduardo Estephan	
Vinicius Hardoim	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130429	
CAPÍTULO 30.....	368
MIASTENIA GRAVIS	
Camila Speltz Perussolo	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130430	
CAPÍTULO 31.....	386
MIOPATIAS	
Leonardo Valente Camargo	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130431	

PARTE 7 - DISTÚRBIOS DO MOVIMENTO

CAPÍTULO 32.....402

DOENÇA DE PARKINSON

Hélio A. Ghizoni Teive

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130432>

CAPÍTULO 33.....417

COREIA, TREMOR E OUTROS MOVIMENTOS ANORMAIS

Jacy Bezerra Parmera

Thiago Guimarães

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130433>

CAPÍTULO 34.....440

DISTONIA

Natasha Consul Sgarioni

Beatriz A Anjos Godke Veiga

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130434>

CAPÍTULO 35.....452

TRATAMENTO CIRÚRGICO DA DISTONIA

Paulo Roberto Franceschini

Bernardo Assumpção de Mônaco

Paulo Henrique Pires de Aguiar

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130435>

PARTE 8 - CEFALEIA E EPILEPSIA

CAPÍTULO 36.....473

CEFALEIAS

Paulo Sergio Faro Santos

Pedro André Kowacs

Olga Francis Pita Chagas

Marco Antonio Nih

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130436>

CAPÍTULO 37.....500

EPILEPSIA

Elaine Keiko Fujisao

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130437>

PARTE 9 - DEMÊNCIA E DISTÚRBIOS COGNITIVOS

CAPÍTULO 38.....509

DEMÊNCIAS

Fábio Henrique de Gobbi Porto

Alessandra Shenandoa Heluani

Guilherme Kenzzo Akamine

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130438>

CAPÍTULO 39.....524


DOENÇA DE ALZHEIMER

Raphael Ribeiro Spera

Bruno Diógenes Iepsen

Tarcila Marinho Cippiciani

Renato Anghinah

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130439>

CAPÍTULO 40.....536


HIDROCEFALIA DE PRESSÃO NORMAL

Amanda Batista Machado

Marcela Ferreira Cordellini

Hamzah Smaili

Sonival Cândido Hunevicz

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130440>

PARTE 10 - NEOPLASIAS DO SISTEMA NERVOSO

CAPÍTULO 41.....548

VISÃO GERAL DAS NEOPLASIAS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Carlos Alexandre Martins Zicarelli

Daniel Cliquet

Isabela Caiado Caixeta Vencio

Paulo Henrique Pires de Aguiar

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130441>

CAPÍTULO 42.....563


NEOPLASIAS PRIMÁRIAS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Erasmus Barros da Silva Jr

Ricardo Ramina

Gustavo Simiano Jung

Afonso Aragão

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130442>

CAPÍTULO 43.....575

TUMORES DE BASE DO CRÂNIO


Paulo Henrique Pires de Aguiar

Pedro Henrique Simm Pires de Aguiar

Giovanna Zambo Galafassi

Roberto Alexandre Dezena

Saleem Abdulrauf

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130443>

CAPÍTULO 44.....587

TUMORES INTRARRAQUIANOS

Paulo de Carvalho Jr.

Arya Nabavi

Paulo de Carvalho

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130444>

CAPÍTULO 45.....609

CLASSIFICAÇÃO PATOLÓGICA DOS TUMORES DO SNC E DAS DOENÇAS NEUROLÓGICAS

Ligia Maria Barbosa Coutinho

Arlete Hilbig

Francine Hehn Oliveira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130445>

PARTE 11 - DOR E ESPASTICIDADE

CAPÍTULO 46.....636


DOR

Pedro Antônio Pierro Neto

Giovanna Galafassi

Pedro Henrique Simm Pires de Aguiar

Paulo Henrique Pires de Aguiar

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130446>

CAPÍTULO 47.....653

ESPASTICIDADE

Bernardo Assumpção de Monaco

Paulo Roberto Franceschini


Manoel Jacobsen Teixeira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130447>

CAPÍTULO 48.....666

NEUROMODULAÇÃO

Marcel Simis


 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130448>

PARTE 12 - TRANSTORNO DO SONO

CAPÍTULO 49.....673

DISTÚRBIOS DO SONO

Leonardo Condé

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130449>

PARTE 13 -PRINCÍPIOS EM NEUROINTENSIVISMO

CAPÍTULO 50.....686

NEUROINTENSIVISMO

Ana Maria Mendes Ferreira

Jakeline Silva Santos

Alysson Alves Marim

Tiago Domingos Teixeira Rincon

Kaio Henrique Viana Gomes

Guilherme Perez de Oliveira

Eduardo de Sousa Martins e Silva

Tamires Hortêncio Alvarenga

Gabriella Gomes Lopes Prata

João Pedro de Oliveira Jr.

Fernando Henrique dos Reis Sousa

Thiago Silva Paresoto

Luiz Fernando Alves Pereira

Gustavo Branquinho Alberto

Lívia Grimaldi Abud Fujita

Roberto Alexandre Dezena

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130450>


CAPÍTULO 51.....701

HIPERTENSÃO INTRACRANIANA

Gustavo Sousa Noletto

João Gustavo Rocha Peixoto Santos

Wellingson Silva Paiva

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130451>

CAPÍTULO 52.....713


TRAUMATISMO CRANIOENCEFÁLICO

Robson Luis Oliveira de Amorim

Daniel Buzaglo Gonçalves

Bruna Guimarães Dutra

Henrique Martins


 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130452>

CAPÍTULO 53.....729

TRAUMATISMO RAQUIMEDULAR

Jerônimo Buzetti Milano

Heloísa de Fátima Sare

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130453>

CAPÍTULO 54.....739

COMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS ASSOCIADAS ÀS INTOXICAÇÕES EXÓGENAS E AOS DISTÚRBIOS METABÓLICOS

André E. A. Franzoi

Gustavo C. Ribas

Isabelle P. Bandeira

Letícia C. Breis

Marco A. M. Schlindwein

Marcus V. M. Gonçalves

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130454>

CAPÍTULO 55.....765

TRATAMENTO CIRÚRGICO DO INFARTO ISQUÊMICO MALIGNO DA ARTÉRIA CEREBRAL MÉDIA. INDICAÇÕES E LIMITAÇÕES DA CRANIOTOMIA DESCOMPRESSIVA


Ápio Antunes

Rafael Winter

Paulo Henrique Pires de Aguiar

Marco Stefani

Mariana Tanus Stefani

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130455>

CAPÍTULO 56.....775

TRAUMATISMO CRÂNIO-ENCEFÁLICO GRAVE. PAPEL DA CRANIOTOMIA DESCOMPRESSIVA

Ápio Claudio Martins Antunes

Marco Antonio Stefani

Rafael Winter

Paulo Henrique Pires de Aguiar

Mariana Tanus Stefani

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130456>


CAPÍTULO 57.....784

INFECÇÕES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Danielle de Lara

João Guilherme Brasil Valim

Sheila Wayszceyk

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130457>

PARTE 14 - DOENÇAS NEUROLÓGICAS DA INFÂNCIA

CAPÍTULO 58.....798

SEMIOLOGIA NEUROLÓGICA PEDIÁTRICA

Matheus Franco Andrade Oliveira

Juliana Silva de Almeida Magalhães

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130458>

CAPÍTULO 59.....807

HIDROCEFALIA NA INFÂNCIA

Tatiana Protzenko

Antônio Bellas

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130459>

CAPÍTULO 60.....817

PARALISIA CEREBRAL INFANTIL

Simone Amorim

Juliana Barbosa Goulardins

Juliana Cristina Fernandes Bilhar

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130460>

PARTE 15 - OUTROS

CAPÍTULO 61.....838

A NEUROPSICOLOGIA NOS TRATAMENTOS NEUROCIRÚRGICOS

Samanta Fabricio Blattes da Rocha

Rachel Schlindwein-Zanini

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130461>

CAPÍTULO 62.....853

APLICAÇÕES CLÍNICAS DE MODELOS DE MANUFATURA ADITIVA EM NEUROCIRURGIA

André Giacomelli Leal

Lorena Maria Dering

Matheus Kahakura Franco Pedro

Beatriz Luci Fernandes

Mauren Abreu de Souza

Percy Nohama

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130462>

SOBRE OS EDITORES867

SOBRE OS COLABORADORES E AUTORES.....868

Camila Speltz Perussolo

INTRODUÇÃO

As síndromes miastênicas constituem um conjunto raro de doenças que afetam a junção neuromuscular na sua porção pré-sináptica, sináptica ou pós-sináptica.

Elas podem ter origem autoimune, paraneoplásica, congênita ou relacionada ao uso de determinados medicamentos como, por exemplo, inibidores imunológicos de *checkpoint*.

No geral se caracterizam por fadigabilidade flutuante de músculos esqueléticos, sendo a musculatura ocular a mais afetada inicialmente ou no decorrer do curso da doença.

A miastenia *gravis* (MG) é uma forma autoimune da doença, associada à presença de anticorpos que interagem com componentes da membrana pós-sináptica e afetam a transmissão neuromuscular. Ela pode ou não estar associada a neoplasias, principalmente o timoma.

O diagnóstico se dá pela junção de sinais e sintomas sugestivos atrelados à presença de autoanticorpos e/ou outros achados neurofisiológicos compatíveis.

Raros são os pacientes que apresentam remissão total da doença, porém atualmente é uma doença em que se atinge um controle muito satisfatório mediante tratamento farmacológico sintomático, imunomodulador e suportivo, levando os pacientes uma vida normal ou quase normal no que diz respeito às atividades do dia a dia e qualidade de vida.

EPIDEMIOLOGIA

É uma doença considerada rara, com uma incidência de 8 a 10 por 1.000.000 indivíduos e uma prevalência média de 72 em cada 1 milhão de pessoas. Porém tem se observado um aumento da prevalência, provavelmente relacionado às melhores condições diagnósticas e ao aumento da sobrevivência da população.

Predomina em mulheres jovens, porém pode afetar ambos os sexos e qualquer idade, a depender do subtipo em questão.

Não é uma doença hereditária, porém parece haver relação genética, uma vez que fora demonstrado risco de 4,5% de desenvolvimento da doença em parentes de primeiro grau de pacientes afetados¹.

FISIOPATOLOGIA

A junção neuromuscular é constituída pelo terminal de um axônio de um motoneurônio, pela fenda sináptica e pela membrana muscular.

A transmissão neuromuscular se dá pela liberação de acetilcolina (ACh), previamente formada e armazenada em vesículas na terminação do axônio, na fenda sináptica.

Na membrana pós sináptica existe uma enzima chamada acetilcolinesterase (AChE), responsável por degradar as moléculas já utilizadas de acetilcolina em ácido acético e colina. Esta é reabsorvida e combinada à acetilcoenzima A para formar novas moléculas de acetilcolina.

Cada vesícula contém aproximadamente 10 mil moléculas de acetilcolina, que representam 1 “*quantum*”.

No nervo, há três reservatórios de acetilcolina – uma zona ativa com moléculas de liberação imediata (aproximadamente 1000 *quanta*), uma segunda zona inativa com aproximadamente 10 mil *quanta* e uma terceira zona de depósito com moléculas procedentes da ressíntese de acetilcolina com cerca de 100 mil *quanta*.

Normalmente é liberado na fenda sináptica cerca de 20% da acetilcolina armazenada. Caso persista o estímulo para liberação, há uma redução da quantidade de vesículas liberadas devido ao esgotamento do estoque da primeira zona. Caso o estímulo persista por ainda mais tempo, a segunda zona é recrutada e a liberação do transmissor é estabilizada e, posteriormente, inicia-se a síntese de acetilcolina *de novo* por recaptação.²

Na membrana pós-sináptica, duas moléculas de acetilcolina se ligam a receptores colinérgicos (AChR) nicotínicos, que alteram sua conformação e interagem com outras proteínas de membrana culminando na abertura dos canais transmembrana de sódio e potássio que levam ao influxo de sódio e consequente potencial de placa motora.

Os receptores de acetilcolina são compostos por quatro subunidades (α , β , δ , ϵ). Sua interação com o receptor quinase músculo específico (MuSK), associado à proteína 4 relacionada ao receptor da lipoproteína de baixa densidade (LRP4), após fosforilado pela ligação da agrina (AGRN), leva à mudança conformacional do AChR. Há ainda outras proteínas envolvidas no processo de sinalização para que o processamento e a continuidade do estímulo aconteça.

Caso o limiar para produzir um potencial de ação muscular seja atingido, abrem-se os canais de cálcio voltagem-dependentes do retículo sarcoplasmático que levará ao seu influxo e ativação do processo de contração muscular³.

Em pacientes com distúrbios da transmissão neuromuscular, estímulos repetidos levam a uma redução da estimulação pós-sináptica devido à deficiência quantitativa ou qualitativa de receptores

de acetilcolina (distúrbios pós-sinápticos) ou pela baixa quantidade de acetilcolina liberada das vesículas (distúrbios pré-sinápticos), insuficientes para a geração de um potencial de ação na fibra muscular.

A miastenia *gravis* é uma doença autoimune e os anticorpos envolvidos na patologia são primariamente da classe IgG 1-4, sendo os da classe IgG4 os únicos não ativadores de complemento.

Não se tem uma explicação quanto à origem da autoimunidade, mas anormalidades tímicas e predisposição genética fazem parte dos mecanismos.

Oitenta por cento dos pacientes apresentam anticorpos anti-AchR, outros 10% anticorpos anti-MuSK e dos demais pacientes antigamente denominados “soronegativos”, uma parcela deles vai apresentar anticorpos contra outros componentes da membrana – 15% apresentam anticorpos anti-LRP4 ou anti-agrina e quase 13% para ambos¹.

QUADRO CLÍNICO

A principal característica dos sintomas da miastenia *gravis* é a fadigabilidade de qualquer músculo esquelético, flutuante no período de horas ou dias, que piora com atividade e melhora com o descanso.

Em mais da metade dos pacientes o sintoma inicial é ocular e até 90% dos pacientes vão apresentar algum sintoma ocular em algum momento, podendo ser ptose (32%), diplopia (14%) ou mesmo turvação visual (3%). Dos pacientes com sintoma inicial ocular, 50 a 80% vão desenvolver manifestações generalizadas.

Outros sintomas comumente reportados são disartria, disfagia, dispneia e fadiga nos músculos da face, pescoço ou membros.

A fraqueza apendicular, em contraste à fraqueza ocular, costuma ser simétrica e com predomínio proximal.

Cerca de 80% dos pacientes vão apresentar

fraqueza dos músculos faciais, da mastigação, da deglutição ou da fala, sendo que em 5 a 10% serão as manifestações iniciais.

Outras características comumente encontradas são o chamado “sorriso canino” – um sorriso “reto” – e a atrofia da língua na forma associada ao anticorpo anti-MuSK.

No geral, é difícil diferenciar os subtipos ocasionados pelos diversos anticorpos baseados apenas na apresentação clínica.

Não é incomum não ser identificado um fator precipitante para os sintomas, porém podem ser desencadeados por infecções, estresse emocional, trauma físico, descompensação de comorbidades (por exemplo, hipo/hipertireoidismo), procedimentos cirúrgicos, gestação ou parto e exposição a determinados medicamentos.

Sendo a miastenia uma doença autoimune, é comum a identificação concomitante de outras doenças autoimunes, que devem ser pesquisadas ativamente caso não haja diagnóstico prévio. As mais comuns são tireoidite de Hashimoto, lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatoide. Há relatos de coexistência com doenças do espectro de neuromielite óptica com a presença do anticorpo anti-aquaporina 4 e esclerose múltipla^{1,4}.

CLASSIFICAÇÃO

Pode ser classificada conforme dados clínicos, epidemiológicos, imunológicos e patologia tímica, em ocular pura, generalizada com início precoce (antes dos 45 anos) ou tardio (após os 45 anos) e timomatososa. Ainda, pode ser baseada nos anticorpos detectados – anti receptor de acetilcolina (anti-AchR), anti quinase músculo-específica (anti-MuSK), anti proteína 4 relacionada com o receptor da lipoproteína de baixa densidade (anti-LRP4), entre outros.

Forma generalizada de início precoce

Tem início antes dos 50 anos de idade, sendo

descrita como juvenil naquelas iniciadas antes dos 15 anos, forma que é mais comum no oeste asiático.

Está associada à presença dos HLA DR3, B8 e genes não HLA.

Mais comumente está associada à presença de anticorpos anti receptor de acetilcolina e apresenta uma relação de afecção entre homens e mulheres de 1:3. Não se sabe o porquê de mulheres serem mais afetadas, porém é o padrão de acometimento mais frequentemente visto nas doenças auto-imunes em geral.

Mais de 80% dos casos estão relacionados à hiperplasia tímica, caracterizada pelo achado histopatológico de infiltrado linfocítico e centros germinais similares àqueles dos linfonodos, contendo linfócitos T e B e células plasmocitárias.

Costuma ter boa resposta à timectomia quando realizada nos primeiros dois anos da doença e, também, à terapia imunossupressora¹.

Forma generalizada de início tardio

Início após os 50 anos de idade. Parece ter uma incidência discretamente maior no sexo masculino. Associada com os genes HLA DR2, B7 e DRB1.

Relacionada a diversos tipos de anticorpos além do anti-AchR, como anti-titina, anti-interleucina 2, anti-receptor da rianodina e anti-interferon gama, que geralmente estão associados a sintomas mais severos.

O timo encontra-se comumente atrofiado ou normal. Apresenta boa resposta à imunoterapia¹.

Forma associada ao anticorpo anti-MuSK

Corresponde a cerca de 5 a 8% de todos os casos e 40% das miastenias generalizadas negativas para anti-AchR.

A afecção do MuSK, um polipeptídeo transmembrana envolvido na manutenção funcional da integridade da junção neuromuscular, acaba afetando a mudança conformacional necessária do

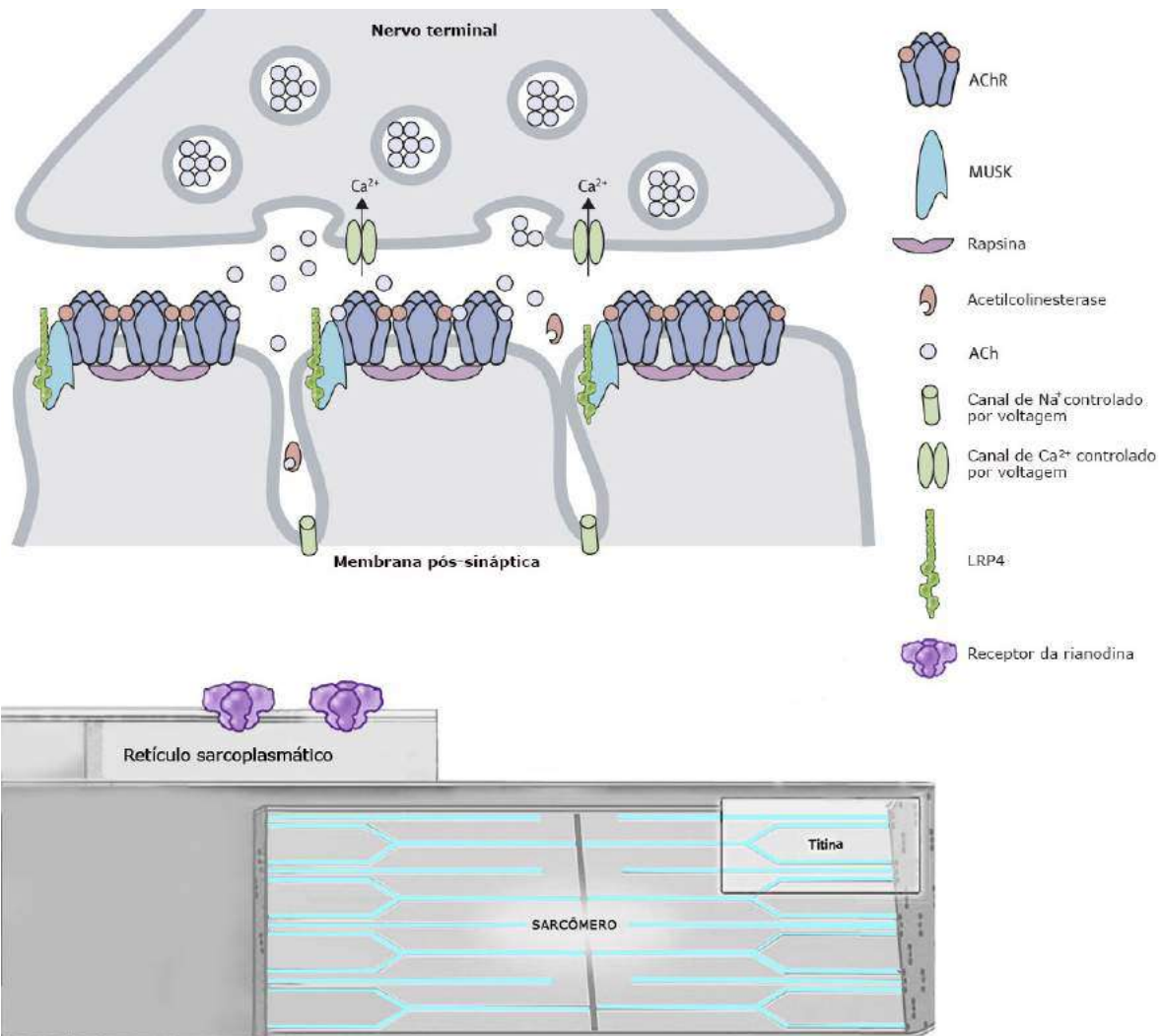


Figura 1: A transmissão neuromuscular envolve a liberação de acetilcolina (ACh) na fenda sináptica, que se liga aos receptores de acetilcolina (AChR) na membrana pós-sináptica. Os receptores interagem com outras proteínas da membrana para permitir a transmissão do sinal e geração do potencial de ação da fibra muscular. A acetilcolinesterase (AChE) na membrana pós-sináptica degrada as moléculas de ACh já utilizada para permitir sua re-síntese.

Fonte: O autor, 2021.



Figura 2: Atrofia e língua em paciente com MuSK-MG.

Fonte: Modificado de Rodolico *et al.*, 2020⁶.

AchR para continuidade da transmissão do potencial de ação à fibra muscular.

Pode ter início em qualquer idade, com pico de incidência na 3ª década de vida, com predominância no sexo feminino (mais de 70%).

O anticorpo anti-MuSK, diferentemente dos anticorpos anti-AchR, são da classe IgG4 e por isso não ativam a cascata do complemento.

Fora demonstrada associação com o HLA classes II DR14, DR16 e DQ5.

Tipicamente, apresenta-se de forma aguda, com sintomas oculares e bulbares, com progressão rápida dentro de 2 a 3 semanas para acometimento generalizado e elevado risco de desenvolvimento de crise miastênica.

Uma apresentação diferencial possível é o acometimento simétrico da musculatura ocular, apresentando oftalmoparesia horizontal com rápida melhora da diplopia devido à fraqueza simétrica. A flutuação típica dos sintomas pode não ser evidente.

Um achado clínico característico é a atrofia da língua, porém não está presente na maioria dos pacientes. Pode haver, também, atrofia de outros grupos musculares, principalmente faciais. Aos estudos eletrofisiológicos esses músculos demonstram padrão de acometimento miopático e, as análises por estudos de imagem demonstram lipossustituição da musculatura⁵.

O timo geralmente não apresenta alterações e, por isso, a timectomia não é considerada abordagem terapêutica eficaz.

A resposta à imunoterapia costuma ser favorável, principalmente com medicamentos que agem no bloqueio da proliferação e maturação de linfócitos B, como o Rituximab^{6,7}.

Formas soronegativas (anti-AchR e anti-MuSK negativos)

Uma parcela dos pacientes com ambos os anticorpos negativos apresentam boa resposta aos tratamentos imunossupressores habituais e

demonstram redução dos receptores de acetilcolina à biópsia muscular e hiperplasia tímica à histopatologia do órgão.

Estudos recentes demonstraram a presença de anticorpos IgG1 de menor afinidade pelo AchR em pacientes previamente tidos como soronegativos, que se ligam ao receptor já agrupado, porém esses testes não são ainda comercialmente disponíveis^{8,9}.

Forma ocular pura

A musculatura ocular apresenta uma maior susceptibilidade à afecção pela doença devido à presença de pregas sinápticas menos proeminentes, menor quantidade de receptores de acetilcolina e menores unidades motoras, atrelado ao fato de serem expostos a uma maior quantidade de estímulos⁸.

Apresenta uma frequência de, aproximadamente, 15% e pode acontecer em qualquer idade, com uma incidência discretamente mais próxima entre homens e mulheres (1:2).

É dita “ocular pura” após uma média de 2 a 3 anos em que a doença manteve sintomas restritos à musculatura ocular, quando passa a haver uma chance acima de 90% de não mais generalizar¹⁰.

Está comumente relacionada à presença do anticorpo anti-AchR, presente em até 50% dos pacientes. Também podem ser encontrados anticorpos anti-LRP4. A presença de anticorpos detectáveis é um dos principais fatores preditivos de generalização da doença segundo alguns relatos¹¹.

O timo geralmente é normal, não havendo informações suficientes para indicação de timectomia nesses pacientes.

Costuma apresentar boa resposta à imunoterapia, exceto na população africana que por vezes apresenta sintomas refratários¹.

Forma associada ao anticorpo anti-LRP4 e anti-agrina

Representa cerca de 15% das miastenias soronegativas para anti-AchR e anti-MuSK e 1 a 3%

de todos os pacientes. É comum haver positividade para ambos os anticorpos.

Acomete mais indivíduos do sexo feminino e a idade de apresentação inicial é por volta dos 44 anos.

A maioria dos pacientes apresenta quadro clínico mais grave na apresentação e no decorrer da doença, com sintomas generalizados severos e maior predisposição a sintomas respiratórios graves. Contudo, a resposta aos tratamentos imunossuppressores e imunomoduladores habituais costuma ser boa¹².

Forma timomatosa

Cerca de 10% dos pacientes com MG apresentam tumor tímico epitelial (timoma) e sua prevalência aumenta com a idade.

Está comumente associada à presença de anticorpos anti-AchR. Porém, outros anticorpos estão fortemente relacionados à presença de timoma, como os anticorpos anti-titina e anti-receptor de rianodina. Podem haver ainda outros anticorpos paraneoplásicos, e suas respectivas síndromes, associados (por exemplo, anti-VGKC, anti-Hu, anti-GAD, etc).

Não parece haver predominância entre os sexos.

É apenas parcialmente responsiva à terapia medicamentosa de forma isolada, sendo a timectomia parte crucial do tratamento¹.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é baseado primariamente na suspeição clínica, conforme sinais e sintomas apresentados. Associam-se ainda os achados dos exames complementares – neurofisiológicos (teste de estimulação repetitiva e/ou eletromiografia de fibra única) e/ou detecção de anticorpos séricos.

A combinação da história clínica com avaliação à beira do leito e alterações compatíveis nos testes

eletrofisiológicos tem uma boa acurácia diagnóstica, porém a sensibilidade destes métodos não é muito elevada em alguns contextos e, assim, os testes imunológicos (anticorpos) podem acrescentar informações complementares importantes.

Avaliação a beira do leito

Teste do gelo

Utilizado para pacientes que apresentam ptose palpebral como parte das manifestações.

Coloca-se gelo sobre a pálpebra caída por 2 a 5 min e deve ser observado se há melhora na ptose.

Estudos sugerem alta sensibilidade e especificidade do método (89 e 100%, respectivamente)^{13,14}.

Anticolinesterásicos

Demonstram melhora objetiva da força por inibirem a acetilcolinesterase da membrana pós-sináptica, permitindo uma ação prolongada da acetilcolina nos receptores.

Cloreto de edrofônio (Tensilon®)

Descrito pela primeira vez em 1952 como teste diagnóstico para miastenia *gravis*, atualmente é pouco empregado devido à dificuldade de acesso ao medicamento.

Apresenta ação rápida e curta (30 s, e 5 a 10 min, respectivamente). Injetado de forma endovenosa na dose de 2 mg, com doses subsequentes de 3 a 8 mg a cada 60 s conforme necessidade até um máximo de 10 mg, observando-se se ocorre melhora da força.

A positividade do teste ocorre por melhora inequívoca da força após sua administração, preferindo-se a análise da musculatura palpebral como critério por ser esta menos sujeita à influência voluntária do paciente.

Dentre os efeitos colaterais possíveis estão

sialorreia, sudorese, náusea, cólicas abdominais e fasciculações. Ainda, deve-se atentar para a possibilidade, apesar de infrequente, de hipotensão e bradicardia e, por esse motivo, recomenda-se fazer o teste em ambiente hospitalar controlado, sob monitorização contínua e com disponibilidade de atropina.

A sensibilidade do teste é relatada entre 60 e 95% para formas oculares e 71 e 95% para formas generalizadas e especificidade de 97% para ambas as formas^{14,15}.

Neostigmina metilsulfato (Prostigmina®)

Ação similar ao edrofônio, porém com início pouco mais lento (1 a 2 min endovenoso ou 5 a 10 min intramuscular) e ação mais longa. Mais facilmente disponível¹⁴.

Piridostigmina (Mestinon®)

Uma dose pode não ser suficiente para evocar melhora evidente. Opção nesses casos seria a realização de teste terapêutico, porém depende da avaliação do próprio paciente, que está sujeita a análise subjetiva¹⁴.

Estudos eletrofisiológicos

Auxiliam a confirmar o diagnóstico e excluir alguns diagnósticos diferenciais.

Para sua realização deve-se suspender o uso de qualquer anticolinesterásico pelo menos 12 horas antes do exame.

Teste de estimulação repetitiva (TER)

Caracteristicamente, a neurocondução na MG é normal, exceto em situações nas quais há músculos gravemente enfraquecidos, e a amplitude dos potenciais de ação motores (CMAPs) pode estar reduzida.

A estimulação repetitiva de baixa frequência (2 a 5 Hz) depleta os estoques de liberação imediata de acetilcolina do terminal nervoso, levando à falha na transmissão do potencial por volta do 4º ou 5º estímulo, quando se recrutam vesículas das zonas subsequentes de armazenamento do neurotransmissor e a transmissão se estabiliza.

É tida como alterada quando a redução na amplitude dos CMAPs é maior do que 10% entre o 1º e o 4º ao 5º estímulos, preferencialmente em dois ou mais nervos, sem que haja a suspeita de outra doença como miopatia, neuropatia ou doença do neurônio motor.

Apresenta uma sensibilidade de cerca de 75% nos pacientes com doença generalizada e <50% nas formas oculares, com resultados otimizados quando da testagem sobre músculos sintomáticos faciais e proximais e após ativação muscular (esforço isométrico máximo ou estimulação de alta frequência [10 Hz]). A especificidade é >90%¹⁴.

Alguns autores sugerem a redução do valor de corte de 10 para 7% de decremento na amplitude ou área do potencial como anormal para o diagnóstico, medida essa que aumentaria a sensibilidade do teste com apenas pequeno comprometimento da sua especificidade. Ainda, a redução de <5% da amplitude do potencial após a estimulação repetitiva tem um elevado valor preditivo negativo e permitiria excluir o diagnóstico quando a suspeita clínica não é elevada¹⁶.

Eletromiografia de fibra única (EMG-FU)

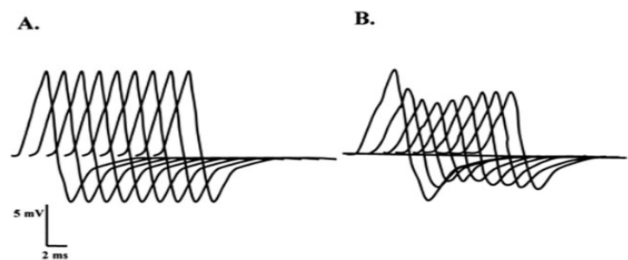


Figura 3: **A.** TER 3 Hz normal. **B.** Resposta decremental em paciente com MG com o decremento máximo (30%) no 4º estímulo, produzindo um padrão clássico “em U”.

Fonte: Adaptado de Meriggioli & Sanders, 2005¹⁴.

Mensura o tempo comparativo para a ativação de duas fibras musculares inervadas pela mesma unidade motora (*jitter*).

É considerado positivo (alterado) quando pelo menos 15 pares de registros apresentam diferença maior do que dois desvios padrão ou 10% acima da normalidade. Os valores de referência variam de acordo com a idade e o músculo em questão.

É um exame operador dependente e pode variar conforme o músculo e a quantidade de músculos analisados e, por isso, apresenta sensibilidade variável, estimada entre 80 a 99%, sendo considerado o teste mais sensível^{14,15}.

Para o diagnóstico de formas oculares, o músculo de maior sensibilidade diagnóstica é o *orbicularis oculi*, com sensibilidade média de 80%, especificidade de 80%, valor preditivo positivo de 90% e valor preditivo negativo de 61%. Assim, um teste positivo em paciente com suspeita de miastenia ocular suporta o diagnóstico, porém um resultado negativo não exclui em até 40% dos casos. Em pacientes com ptose palpebral a sensibilidade chega a 99% e pode ser tão baixa quanto 32% naqueles com diplopia pura.

O achado de um *jitter* normal em um músculo clinicamente fraco descarta a presença de defeito na transmissão neuromuscular, porém a presença de alteração não é específica para doenças da junção neuromuscular.

Resultados falso-positivos são vistos em pacientes com oftalmoplegia externa crônica e algumas neuropatias. Falso-negativos geralmente estão associados à sintomatologia branda e/ou diplopia isolada¹⁷.

Testes imunológicos

Em 80 a 90% dos pacientes com miastenia *gravis* os anticorpos anti-AchR serão identificados. Aqueles negativos para esses anticorpos, com doença generalizada, mais comumente serão positivos para o anticorpo anti-MuSK.

Outros anticorpos contra componentes intra ou extracelulares da junção neuromuscular já foram descritos, incluindo a titina, o receptor de rianodina, a agrina, o colágeno Q, os canais de potássio Kv1.4, a proteína 4 relacionada ao receptor de lipoproteína de baixa densidade (LRP4) e a cortactina, porém suas utilidades clínicas ainda estão em análise.¹⁸

Até 10 a 15% dos pacientes serão soronegativos após uma primeira testagem. Nesses pacientes, a análise deve ser repetida em 6 a 12 meses. Acredita-se que a prevalência real da doença soronegativa é ainda mais baixa. Ensaio baseado em células são mais sensíveis para detecção e estão disponíveis para a testagem dos anticorpos anti-AchR, anti-MuSK e anti-LRP4, porém não comercialmente. Até um terço dos pacientes soronegativos nos testes habituais são soropositivos nos testes baseados em células^{1,9}.

Idealmente a testagem imunológica deve ser feita sem o uso de imunossupressores por preferencialmente 6 meses.

Anticorpo anti-AchR

Ligante

Forma mais comumente disponível do teste, apresenta a maior sensibilidade dos testes, estando entre 70 e 95% em formas generalizadas e 50 e 75% na forma ocular. Considerado positivo para valores >0,08nmol/L. Sua concentração não prediz a gravidade da doença e uma dosagem negativa não exclui o diagnóstico. Sua especificidade gira em torno de 90%.

Resultados falso-positivos são raros, porém podem ocasionalmente acontecer em hepatites autoimunes, lúpus, artrite reumatoide, timoma sem miastenia.

Valores maiores são mais positivamente correlacionados com verdadeiros positivos, porém não predizem a severidade da doença^{8,14,18}.

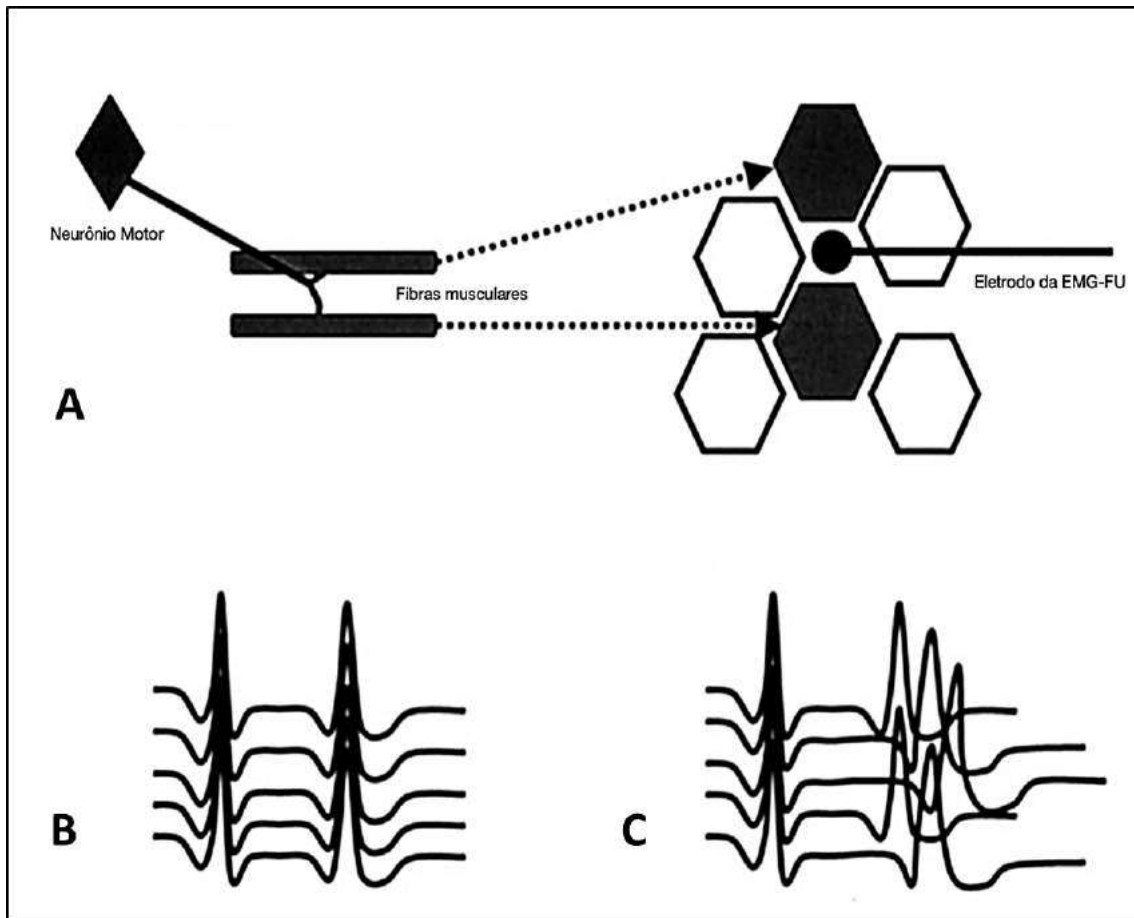


Figura 4: Registro de *jitter* durante ativação voluntária. **A.** eletrodo de FU inserido para registrar potenciais de duas ou mais fibras pertencentes à mesma unidade motora. Um dos potenciais de ação serve de referência e o intervalo entre os potenciais é medido em descargas consecutivas. **B.** músculo normal: há variação mínima no intervalo entre os dois potenciais em descargas repetitivas (*jitter* normal). **C.** doença da JNM: marcada variabilidade no intervalo entre os potenciais (*jitter* anormal).

Fonte: Adaptado de Meriggioli & Sanders, 2005¹⁴.

Modulador

Mede a taxa de degradação do receptor de acetilcolina. É considerado positivo em valores $\geq 20\%$. Tem utilidade clínica naqueles em que o ligante é negativo, uma vez que ocorre em 3 a 4% desses pacientes. Porém, sua dosagem concomitante naqueles pacientes positivos para a detecção dos anticorpos ligantes aumenta a acurácia e especificidade diagnóstica para até 95%, visto ser o anticorpo mais específico, sem comprometer a sensibilidade pela análise combinada.

Pode haver falso-positivo nos contextos de hemólise, contaminação bacteriana e exposição do soro ao calor ambiente.

A presença de falso-positivos para ambos os anticorpos ainda é possível, apesar de rara, e os casos descritos estavam relacionados a presença de outras doenças autoimunes

Assim como com o ligante, o anticorpo modulador também apresenta maior valor preditivo positivo quanto maior seu resultado^{14,18}.

Bloqueador

Direcionado ao site de ligação da acetilcolina na subunidade alfa do receptor de Ach.

Menos de 1% dos pacientes têm unicamente o anticorpo bloqueador e geralmente apresentam concomitantemente ao ligante¹⁴.

Tomografia de tórax

Recomendada a realização em todos os pacientes com diagnóstico confirmado, em busca de alterações tímicas, em especial o timoma.

Deve-se atentar para o risco em potencial de exacerbação dos sintomas com o uso de contraste iodado.

Estratégia diagnóstica sugerida

Varia conforme a forma de apresentação, a sensibilidade e especificidade dos testes disponíveis e a experiência dos profissionais envolvidos nas testagens.

Os testes à beira do leito podem ser realizados naqueles pacientes que apresentam ptose palpebral.

A eletroneuromiografia é um teste amplamente disponível e de relativa simplicidade quanto à realização, contudo não é incomum apresentar um resultado normal.

A eletromiografia de fibra única é um teste menos disponível e que requer equipamento específico e prática por parte do operador. Ainda, não é um teste específico e por isso outras doenças neuromusculares devem ter sido apropriadamente excluídas.

Testes imunológicos têm uma relativa maior especificidade e auxiliam na melhora da acurácia diagnóstica.

Recomenda-se iniciar com a testagem do anticorpo ligante do AchR. Caso negativo, complementar com os anticorpos modulador e bloqueador do AchR e, caso negativos, no caso de doença generalizada, realizar testagem do anticorpo anti-MuSK.

Em paralelo à testagem imunológica, geralmente fazem-se exames eletrofisiológicos – inicialmente TER e, caso negativo, EMG-FU.

Caso todos resultem em análise negativa, deve-se considerar diagnósticos alternativos (Tabela 2).

Uma vez confirmado o diagnóstico, realizar ainda investigação torácica com imagem (tomografia ou ressonância)^{8,14}.

Testes à beira do leito	
Anticolinesterásicos	Úteis para pacientes com ptose/fraqueza da MOE
Teste do gelo	Apenas em pacientes com ptose palpebral – sensibilidade 89%
Eletrofisiológico	
TER	75% MG generalizada, <50% MG ocular
EMG-FU	Alta sensibilidade (até 99%), baixa especificidade
Autoanticorpos	
Anti-AchR Anti-MuSK Anti-AchR de baixa afinidade	85% MG generalizada, 50% MG ocular 40% MG generalizada negativa para anti-AchR 66% MG generalizada negativa para anti-AchR e anti-MuSK
Anti-Titina	95% MG timomatosas; 50% MG não timomatosas de início tardio
Anti-receptor de rianodina	70% MG timomatosas

Tabela 1: Testes à beira do leito eletrofisiológicos e de auto-anticorpos.

Fonte: Adaptado de Meriggioli & Sanders, 2009⁸.

Síndrome miastênica de Eaton-Lambert	Poupa musculatura ocular; hiporreflexia, sintomas autonômicos
Síndromes miastênicas congênitas	Soronegativas; início na infância; sem resposta à terapia imunomodulatória
Botulismo	Progressão rápida descendente; há envolvimento pupilar e autonômico
Doenças mitocondriais	Início mais gradual, sem flutuações; fraqueza simétrica; frequentemente não há queixa de diplopia apesar de oftalmoplegia severa
Oftalmopatia tireoidiana (de Graves)	Proptose
Doença do neurônio motor	Cãimbras/fasciculações/atrofia e/ou sinais de acometimento de neurônio motor superior
Variantes da síndrome de Guillain Barré	Fraqueza sem flutuação; arreflexia; início agudo
Disfunção de SNC ocasionando disfunção de nervos cranianos	Início pode ser súbito; afecção da consciência, coordenação e sensibilidade; fraqueza ocular na distribuição de nervos individuais

Tabela 2: Diagnósticos diferenciais.

Fonte: Adaptado de Meriggioli & Sanders, 2009⁸.

TRATAMENTO

Remissão espontânea completa é rara, mas já foi reportada em até 10 a 20% dos pacientes e três quartos dos pacientes têm boa resposta aos tratamentos convencionais.

Dentre as modalidades de tratamento medicamentoso podem-se dividir em duas categorias: sintomáticos e imunossupressores. Há ainda pacientes que se beneficiam da timentomia.

A escolha do regime terapêutico deve ser individualizada e não existe consenso sobre um único melhor tratamento.

O objetivo deve ser sempre a manutenção do estado de manifestação mínima, caracterizada por ausência de sintomas ou de limitações funcionais, ainda que haja alguma fraqueza evidente ao exame físico, na ausência de efeitos adversos severos.

Inibidores da acetilcolinesterase

São medicamentos sintomáticos com boa resposta por todos os subtipos da doença, apesar de as formas anti-MuSK poderem apresentar uma resposta pouco menos favorável em comparação com as demais.

A piridostigmina representa o medicamento preferencial para início do tratamento em todas as formas. A dose é baseada na resposta sintomática e tolerância ao medicamento e costuma variar de 60 a 600 mg/dia. A maioria dos pacientes acaba conseguindo ajustar sua própria dose, com possibilidades de variação entre os dias, conforme sintomatologia e possíveis fatores precipitadores de piora como, por exemplo, o calor.

Pacientes com sintomas leves e boa resposta aos sintomáticos não necessitam de outra terapia adjuvante.

Os efeitos colaterais mais comuns são diarreia, cólicas abdominais, flatulência, náusea, sialorreia e sudorese¹.

Terapia imunossupressora

Usadas em pacientes que não têm melhora satisfatória com inibidores da acetilcolinesterase isoladamente.

A primeira linha de tratamento são os corticosteroides (prednisona ou prednisolona) em combinação ou não com a azatioprina.

Corticosteroides

Prednisona e prednisolona são igualmente eficazes e a dose alvo dependerá do quadro clínico do paciente, chegando geralmente até 1 a 1,5mg/kg, a um máximo de 60 a 100 mg/dia.

Recomenda-se o aumento gradual da dose, pois até 50% dos pacientes podem apresentar uma piora inicial nas duas primeiras semanas de tratamento, caso doses mais altas sejam prontamente iniciadas. Após atingida melhora, a dose deve ser reduzida até a menor dose eficaz, podendo ter sido acrescentada outra terapia imunossupressora poupadora de corticoide para possibilitar essa redução de dose ou não⁸.

Nas formas oculares puras, que não obtiverem melhora satisfatória apenas com medicamentos sintomáticos após 4 a 6 semanas, uma dose menor de corticoide geralmente é suficiente (10 a 15mg/dia), podendo-se iniciar com doses pouco mais elevadas (geralmente não superiores a 25mg/dia) e reduzidas após melhora clínica até a menor dose eficaz¹⁹.

A maioria dos pacientes apresenta melhora clínica em uma média de 2 a 3 semanas, podendo, no entanto, levar até 2 a 3 meses ou mais. A resolução da oftalmoparesia persistente pode levar tempo mais longo, em média de sete meses, podendo se estender para >1 ano²⁰.

Não há evidência clara de que o uso de corticosteroides em formas oculares previna a progressão para formas generalizadas. Assim, seu uso com o intuito somente profilático, frente aos potenciais efeitos adversos, não é recomendado^{8,19,20}.

Os principais efeitos colaterais são relacionados ao uso crônico dos corticoides. São eles: distúrbios hidroeletrólíticos como hipocalcemia e retenção líquida com aumentos pressóricos, intolerância à glicose e diabetes, osteoporose, ansiedade e psicose, glaucoma e catarata, miopatia induzida por esteroides, supressão do crescimento (em crianças) e úlcera péptica. Os efeitos colaterais devem ser manejados com o ajuste da dose do corticoide, mantendo-se a menor dose necessária eficaz possível, e controle sintomático específico. Deve-se realizar acompanhamento de rotina mensal dos níveis pressóricos e glicêmicos, bem como oftalmológico e de densitometria óssea pelo menos anualmente. Orienta-se manter atividade física regular e evitar alimentos ricos em sal para evitar a retenção líquida excessiva⁸.

Imunossupressores orais não esteroidais

Geralmente, quando indicados, são iniciados em conjunto com o corticosteroide devido ao longo tempo para início das suas ações, exceto naqueles pacientes com contraindicação para o uso deste.

Dentre as indicações estão a presença de efeitos colaterais limitantes aos corticoides, a necessidade de altas doses ou a refratariedade.

O seu uso, uma vez instituído, deve ser mantido por pelo menos 6 meses a 2 anos, uma vez atingida a meta terapêutica de controle sintomático e, então, gradualmente reduzido, se possível, até a menor dose eficaz. O acompanhamento e os ajustes de dose devem ser feitos a cada três a seis meses caso haja necessidade, conforme sintomatologia.

A droga mais utilizada e considerada primeira linha de tratamento é a azatioprina.

Não há evidência científica significativa que suporte o uso do micofenolato de mofetila e do tacrolimus, porém ambos são amplamente utilizados com alguma resposta e recomendados em muitos *guidelines* em diversos países.

Outras drogas sugeridas são a ciclosporina, com perfil de efeitos adversos mais significativo, e o

metotrexate.

Atualmente vem-se observando um crescimento no desenvolvimento de drogas alvo-específicas para o tratamento da miastenia *gravis*, com algumas já aprovadas para uso em alguns países, como o eculizumab, e outras em estágio avançado de estudo.

Ainda, para resgate em caso de piora clínica ou quadros refratários, há terapias imunomoduladoras como a imunoglobulina humana e a plasmáfereze, a ciclofosfamida e o Rituximab²¹.

Azatioprina

É um antagonista do metabolismo das purinas que inibe a síntese de DNA, depletando células B e T.

Apresenta uma efetividade de 70 a 90% para miastenia *gravis*.

O início da sua ação tende a demorar de 4 a 6 meses, podendo levar até 12 meses.

Inicia-se numa dose de 50mg/dia por via oral e aumenta-se 50mg por semana até atingir uma dose de 2 a 3mg/kg/dia.

Quinze a vinte por cento dos pacientes podem apresentar uma reação idiossincrática inicial, nas primeiras duas semanas do tratamento, com sintomas gripais, que requer a suspensão da droga. Deve-se atentar para o risco de hepatotoxicidade e leucopenia severa, cujo risco é maior naqueles pacientes com deficiência da enzima tiopurina metiltransferase. Monitorizam-se exames de hemograma e função hepática a cada aumento de dose e, após estabilização, semestralmente. Caso seja identificada alteração importante (leucócitos <3000, neutrófilos <1000), suspende-se.

Representa imunossupressão adequada uma queda de leucócitos para entre 3000 a 4000 ou linfócitos <1000⁸.

Micofenolato de mofetila

Inibidor da síntese de purinas. Sua eficácia

parece ser menor que as demais terapias disponíveis.

A dose habitualmente utilizada para MG é a de 1 g de 12/12h, porém doses de até 3 g/dia podem ser administradas.

Sua ação tem início após seis semanas, podendo levar até seis meses.

Geralmente utilizado em quadros leves à moderados, refratários à terapia com corticoide e azatioprina.

Deve-se monitorizar hemograma completo, mensalmente^{8,21}.

Ciclosporina

Inibe a proliferação linfocitária por meio do bloqueio da calcinerina e conseqüentemente da síntese de interleucina 2 e outras proteínas.

Recomendada naqueles pacientes que não responderam ou não toleraram a azatioprina.

A dose inicial diária é de 4 a 6mg/kg dividida em duas tomadas, mantendo após obtida melhora clínica em 3 a 4mg/kg/dia ou menos.

Os principais efeitos colaterais associados são hirsutismo, tremor, hiperplasia gengival e anemia. Deve-se monitorizar a pressão arterial e função renal. Havendo alteração desta, a dose deve ser ajustada⁸.

Ciclofosfamida

Age suprimindo a proliferação de linfócitos B e T.

Benefícios foram descritos do uso da ciclofosfamida administrada em pulsos intravenosos de 1 a 5mg/kg a cada quatro semanas ou infusão única com alta dose (50mg/kg) administrados em quatro dias consecutivos, seguido de dose de resgate se necessário.

Contudo os efeitos colaterais graves do medicamento são relativamente comuns e limitam seu uso por tempo prolongado. Dentre eles destacam-se a mielossupressão, cistite hemorrágica

e risco aumentado de infecções e neoplasias^{8,1}.

Rituximab

Anticorpo monoclonal anti-CD20, inibe a proliferação e diferenciação de linfócitos B.

Administrado semanalmente na dose de 375mg/m² por semana por 4 semanas e, então mensalmente por 2 meses, podendo repetir como forma de resgate se necessário. O tempo para o pico de sua ação após um ciclo único é de aproximadamente 4,5 meses.

Indicada para pacientes com miastenia generalizada anti-MuSK refratários às terapias imunossupressoras convencionais. A eficácia do medicamento nas formas associadas ao anticorpo anti-AchR é incerta, porém pode ser considerada naqueles que não responderam ou não toleraram outros tratamentos²².

Metotrexate

Os dados disponíveis até o momento são insuficientes para demonstrar real eficácia, porém tem sido utilizado naqueles pacientes com doença generalizada que não responderam ou não toleraram outras terapias²².

Eculizumab

Anticorpo humano monoclonal contra a proteína C5 do complemento, previne a formação do complexo de ataque à membrana e reduz o dano causado pela ativação da cascata de complemento desencadeada pela ligação dos anticorpos anti-AchR.

Aprovada nos Estados Unidos e Europa para uso nas formas generalizadas com a presença de anticorpo anti-AchR refratárias às terapias imunossupressoras usuais. No Brasil ainda não foi aprovada para essa indicação.

Administrada por via endovenosa na dose de 900mg por semana, nas primeiras quatro semanas, seguida de 1200 mg na 5ª semana e, então, 1200 mg a cada 2 semanas.

Deve ser administrada vacina contra meningococo sorotipos A, C, Y, W135 e B pelo menos 2 semanas antes de iniciar o tratamento ou, caso o eculizumab tenha sido iniciado antes do período recomendado após a vacinação, deve-se manter cobertura antibiótica idealmente com fenoximetilpenicilina oral 250 a 500 mg (400.000 a 800.000 Ui) de 12 em 12h, por pelo menos quatro semanas após a vacina. Em pacientes alérgicos à penicilina pode-se utilizar azitromicina 500 mg ao dia, ciprofloxacino 500 mg ao dia ou eritromicina 500 mg duas vezes ao dia, porém quinolonas e macrolídeos podem precipitar piora do quadro miastênico, o que torna a profilaxia nesses pacientes difícil e reforça a necessidade de vacinação prévia, dentro do prazo estipulado.

Os principais efeitos colaterais descritos são cefaleia e faringite²³.

Imunoglobulina e plasmaférese

São utilizados geralmente como tratamento de resgate naqueles casos de exacerbação severa da sintomatologia. Ainda, podem ser realizados na preparação cirúrgica de pacientes com sintomas bulbares proeminentes. Ou então se tornam opção de tratamento crônico de manutenção naqueles em que haja refratariedade aos demais imunossupressores ou contra-indicação ao seu uso.

Com exceção da miastenia associada ao anticorpo anti-MuSK, quando a plasmaférese parece trazer mais benefícios que a imunoglobulina, ambos parecem ter eficácia semelhante entre si, sendo a escolha baseada nas características individuais de cada paciente e disponibilidade em cada serviço. Alguns advogam que a resposta à plasmaférese tende a ser melhor e mais rápida, porém os dados são controversos, podendo haver contudo respostas diferentes de cada paciente a cada terapia^{1,21}.

Timectomia

Deve ser realizada na vigência de estabilidade clínica, de forma eletiva.

Seu efeito benéfico surge no longo prazo,

estimado em até três anos, e visa a possibilidade de redução da menor dose eficaz de imunossupressor.

Indicada para pacientes com timoma, doença generalizada não-timomatosa anti-AchR positivo entre 18 e 50 anos em estágio precoce e doença generalizada anti-AchR negativo refratária ao tratamento imunossupressor. Pode ser realizada em pacientes com miastenia ocular com anticorpo anti-AchR detectável e resposta insatisfatória aos anticolinesterásicos que não possam fazer uso de imunossupressores ou que sejam refratários a eles.

Não há dados que suportem a indicação de timectomia em pacientes com miastenia relacionada aos anticorpos anti-MuSK, anti-LRP4 ou anti-Agrina.

Não há diferença entre os métodos cirúrgicos (aberto ou por vídeo), devendo-se preferir aquele de maior experiência pelo cirurgião e que garanta a remoção completa do tecido tímico^{21,22}.

Miastenia refratária

Caracterizada quando há ausência de resposta ou piora após uso de corticosteroides e pelo menos duas outras drogas imunossupressoras em doses adequadas e por tempo mínimo adequado ou presença de efeitos colaterais que limitem seu uso²¹.

Orientações gerais

Atividade física de intensidade leve à moderada deve ser encorajada.

Medidas para perda ponderal, evitando-se o sobrepeso, devem ser tomadas.

Há uma série de medicamentos que devem ser evitados ou, se necessários, utilizados com cautela (Tabela 3).

Sempre que um novo medicamento for iniciado deve-se monitorizar a presença de novos sintomas sugestivos de descompensação.

Comorbidades devem ser adequadamente tratadas e controladas¹.

Aminoglicosídeos	Usar com cautela se não houver outra opção de tratamento
Fluorquinolonas	Usar com cautela se necessário. Evitar
Macrolídeos	Usar com cautela se necessário. Evitar
Telitromicina	Contraindicado
Beta-bloqueadores	Usar com cautela
Procainamida	Usar com cautela
Quinina	Contraindicado, exceto se para malária
Cloroquina e hidroxicloroquina	Usar com cautela se necessário. Pode causar MG
Desferoxamina	Pode piorar a MG
D-Penicilamina	Pode ser causadora de MG. Evitar.
Inibidores de <i>checkpoint</i>	Usar com cautela com recomendação do oncologista. Evitar terapias combinadas. Pode não ter a eficácia esperada, devido a uso de imunossupressores. Pode causar MG
Magnésio	Risco associado a administração endovenosa. Uso apenas se estritamente necessário
Estatinas	Raramente pode piorar a MG. Não há contraindicação. Observar
Corticoides	Pode causar piora transitória nas primeiras 2 semanas. Observar
Toxina botulínica	Evitar
Contrastes iodados	Aparentemente seguros. Observar
Vacinas de microorganismos vivos atenuados (sarampo, caxumba, rubéola, varicela, pólio oral, adenovírus, herpes zóster, rotavirus e febre amarela)	Contraindicadas naqueles recebendo terapia imunossupressor devido ao risco de desenvolvimento da doença

Tabela 3: Medicamentos a se evitar ou utilizar com cautela em MG.

Fonte: Adaptado de Sanders *et al.*, 2016²¹ e Narayanaswami *et al.*, 2021²².

Crise miastênica

Caracteriza-se pela deterioração clínica com insuficiência respiratória requerendo intubação orotraqueal ou ventilação mecânica não invasiva.

Crise miastênica iminente é caracterizada por uma rápida deterioração clínica que pode levar à crise miastênica em curto prazo caso não seja adequadamente tratada.

Ambas devem ser tratadas com terapias de resgate de rápida ação, como imunoglobulina ou plasmaférese, em ambiente de terapia intensiva, com monitorização cardiorrespiratória^{1,21}.

Caso haja refratariedade à terapia imunomoduladora inicial de resgate, pode-se tentar o uso do rituximab.

Em estudo americano com três pacientes, sob ventilação mecânica invasiva refratários a todos os tratamentos anteriores (com ciclos de imunoglobulina, plasmaférese, rituximab e corticoterapia em combinações diversas, porém tendo todos recebido pelo menos três tratamentos distintos), receberam eculizumab. Desses, dois pacientes atingiram o *status* de manifestação mínima em 4 e 6 semanas respectivamente e o terceiro teve melhora significativa mais tardia da força, porém ainda necessitando de suporte ventilatório não invasivo. A indicação do eculizumab nos casos de exacerbação aguda ainda é *off label* e requer mais estudos²⁴.

Deve-se sempre aventar e excluir a suspeita de crise colinérgica no contexto de piora clínica em

paciente em uso de anticolinesterásico, apesar de sua ocorrência ser rara. Após a intubação, recomenda-se suspender o uso dos anticolinesterásicos, pois eles podem atrapalhar o manejo das secreções de vias aéreas²¹.

Miastenia e gestação

Recomenda-se que a programação da gestação se dê uma vez que a doença encontre-se com bom controle clínico.

A maioria das pacientes permanece estável durante a gestação e, caso ocorra descompensação, essa é mais comum no primeiro trimestre e até três meses após o parto.

Em caso de haver piora clínica durante a gestação, tratamentos com imunoglobulina e plasmaférese são seguros.

A primeira linha de tratamento durante a gravidez é a piridostigmina e, caso haja necessidade de imunossupressão, corticosteroides. A azatioprina e a ciclosporina parecem ser opções seguras caso haja impossibilidade do uso do corticoide. O micofenolato e o metotrexate têm riscos elevados de teratogenicidade e são portanto contraindicados. É recomendado aguardar pelo menos 1 ano para engravidar após o término do tratamento com rituximab.

Caso o diagnóstico seja em vigência de gestação, a realização da tomografia de tórax e a timectomia, caso haja indicação, devem ser adiadas para após o parto.

Recomenda-se não fazer uso de sulfato de magnésio no manejo da eclâmpsia devido aos efeitos de bloqueio à junção neuromuscular. Barbitúricos ou fenitoína apresentam efeito terapêutico adequado e maior segurança.

A via de parto é de indicação obstétrica, não havendo contraindicação a nenhum meio, podendo ser necessário uso de fórceps no parto normal a fim de evitar esforço excessivo.

Todos os recém-nascidos de mães miastênicas devem ser monitorizados para a possibilidade de

quadro miastênico transitório devido à passagem transplacentária de anticorpos, que acontece em cerca de 20% dos bebês e não tem relação com a severidade da doença materna ou sua titulação de anticorpos. Geralmente o quadro tem início nas primeiras horas, é autolimitado em até poucos meses e requer apenas tratamento suportivo. Sinais sugestivos do acometimento são choro fraco, hipotonia e dificuldade de sucção. Raramente pode manifestar-se já intra-útero e levar à artrogrípse múltipla.

Durante o aleitamento o corticoide deve ser mantido na menor dose possível e atentar para sinais de crise colinérgica no recém-nascido devido ao uso da piridostigmina. Naquelas pacientes em tratamento com imunossupressores não esteroidais a amamentação deve ser contraindicada.

Vacinas de vírus vivos não devem ser administradas à criança nos primeiros meses de vida devido ao risco de imunossupressão pela passagem transplacentária dos medicamentos²¹.

REFERÊNCIAS

1. Gilhus NE. Myasthenia Gravis. N Engl J Med. 2016;375(26):2570-2581.
2. Preston DC, Shapiro BC. Electromyography and neuromuscular disorders: clinical-electrophysiology correlations. London: Elsevier Saunders; 2013.
3. Ohkawara B, Ito M, Ohno K. Secreted Signaling Molecules at the Neuromuscular Junction in Physiology and Pathology. International Journal of Molecular Sciences. 2021;22(5):2455.
4. Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M. Lifetime course of myasthenia gravis. Muscle & Nerve. 2007;37(2):141-149.
5. Farrugia ME. MRI and clinical studies of facial and bulbar muscle involvement in MuSK antibody-associated myasthenia gravis. Brain. 2006;129(6):1481-1492.
6. Rodolico C, Bonanno C, Toscano A, Vita G. MuSK-Associated Myasthenia Gravis: Clinical Features and Management. Frontiers in Neurology. 2020;11(660).
7. Pasnoor M, Wolfe GI, Nations S, et al. Clinical findings in MuSK-antibody positive myasthenia gravis: a U.S. experience. Muscle Nerve. 2010;41(3):370-374.
8. Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. The Lancet Neurology. 2009;8(5):475-490.

9. Rodríguez Cruz PM, Al-Hajjar M, Huda S, *et al.* Clinical Features and Diagnostic Usefulness of Antibodies to Clustered Acetylcholine Receptors in the Diagnosis of Seronegative Myasthenia Gravis. *JAMA Neurol.* 2015;72(6):642-649.
10. Grob D, Brunner NG, Namba T. The natural course of myasthenia gravis and effect of therapeutic measures. *Ann N Y Acad Sci.* 1981;377:652-669.
11. Peeler CE, De Lott LB, Nagia L, Lemos J, Eggenberger ER, Cornblath WT. Clinical Utility of Acetylcholine Receptor Antibody Testing in Ocular Myasthenia Gravis. *JAMA Neurology.* 2015;72(10):1170.
12. Rivner MH, Quarles BM, Pan JX, *et al.* Clinical features of LRP4/agrin-antibody-positive myasthenia gravis: A multicenter study. *Muscle Nerve.* 2020;62(3):333-343.
13. Czaplinski A, Steck AJ, Fuhr P. Ice pack test for myasthenia gravis. *Journal of Neurology.* 2003;250(7):883-884.
14. Meriggioli MN, Sanders DB. Advances in the Diagnosis of Neuromuscular Junction Disorders. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation.* 2005;84(8):627-638.
15. Benatar M. A systematic review of diagnostic studies in myasthenia gravis. *Neuromuscular Disorders.* 2006;16(7):459-467.
16. Lamb CJ, Rubin DI. Sensitivity and specificity of repetitive nerve stimulation with lower cutoffs for abnormal decrement in myasthenia gravis. *Muscle & Nerve.* 2020;62(3):381-385.
17. Giannoccaro MP, Di Stasi V, Zanesini C, Donadio V, Avoni P, Liguori R. Sensitivity and specificity of single-fibre EMG in the diagnosis of ocular myasthenia varies accordingly to clinical presentation. *J Neurol.* 2020;267(3):739-745.
18. Shelly S, Paul P, Bi H, *et al.* Improving accuracy of myasthenia gravis autoantibody testing by reflex algorithm. *Neurology.* 2020;95(22):e3002-11.
19. Benatar M, Mcdermott MP, Sanders DB, *et al.* Efficacy of prednisone for the treatment of ocular myasthenia (EPITOME): A randomized, controlled trial. *Muscle Nerve.* 2016;53(3):363-369.
20. Europa TA, Nel M, Heckmann JM. Myasthenic ophthalmoparesis: Time To resolution after initiating immune therapies. *Muscle & Nerve.* 2018;58(4):542-549.
21. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, *et al.* International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. *Neurology.* 2016;87(4):419-425.
22. Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, *et al.* International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. *Neurology.* 2021;96(3):114-122.
23. Mantegazza R, Wolfe GI, Muppidi S, *et al.* Post-intervention Status in Patients With Refractory Myasthenia Gravis Treated With Eculizumab During REGAIN and Its Open-Label Extension. *Neurology.* 2021;96(4):e610-e618.
24. Usman U, Chrisman C, Houston D, Haws CC, Wang A, Muley S. The use of eculizumab in ventilator-dependent myasthenia gravis patients. *Muscle & Nerve.* 2021;64(2):212-215.