

Artigo de Revisão

# Miastenia grave autoimune: aspectos clínicos e experimentais

## *Myasthenia gravis autoimmune: clinical and experimental aspects*

Andrezza Sossai Rodrigues de Carvalho<sup>1</sup>; Alexandre Valotta da Silva<sup>2</sup>; Francis Meire Fávero Ortensi<sup>3</sup>; Sissy Veloso Fontes<sup>4</sup>; Acary Souza Bulle Oliveira<sup>5</sup>.

### RESUMO

A Miastenia Grave (MG) é caracterizada por uma alteração na transmissão nervo músculo, decorrente da deficiência, bloqueio e destruição de receptores de acetilcolina na junção neuromuscular. A presente revisão tem o objetivo de trazer informações atuais sobre a MG, abrangendo os seguintes aspectos: histórico; fisiopatologia; procedimentos diagnósticos; classificação e tratamento da doença. Além disso, revisamos os principais modelos experimentais que mimetizam as manifestações clínicas observadas na MG humana.

**Unitermos:** *Miastenia Gravis, Fisioterapia, Atividade Motora.*

**Citação:** Carvalho ASR, Silva AV, Ortensi FMF, Fontes SV, Oliveira ASB. Miastenia grave autoimune: aspectos clínicos e experimentais. Rev Neurociências 2005; 13(3):138-144.

### SUMMARY

Myasthenia gravis (MG) is characterized by an alteration in nerve-muscle transmission due to an acetylcholine receptor deficiency, blockade and destruction in the neuromuscular junction. The present review was aimed to bring current information about MG, including: history, physiopathology, diagnostic procedures, classification and treatment of the disease. Moreover we reviewed the main experimental models that simulate the clinical manifestations observed in human MG.

**Keywords:** *Myasthenia Gravis, Physical Therapy, Motor Activity.*

**Citation:** Carvalho ASR, Silva AV, Ortensi FMF, Fontes SV, Oliveira ASB. Myasthenia gravis autoimmune: clinical and experimental aspects. Rev Neurociências 2005; 13(3):138-144.

### INTRODUÇÃO

Muitas doenças interrompem a transmissão entre os neurônios e suas células-alvo, sendo a miastenia grave (MG) uma delas. O termo MG é proveniente do latim e do grego, onde “mys” = músculo, “astenia” = fraqueza, “gravis” = pesado ou severo. A MG é caracterizada por uma alteração na transmissão nervo-músculo, decorren-

te da deficiência de receptores de acetilcolina (AChR) na junção neuromuscular (JNM)<sup>1,2</sup>.

### Histórico da MG

O primeiro caso de miastenia foi descrito em 1877 por Wilks, mas apenas em 1895, Jolly empregou o termo

Trabalho realizado: Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina - UNIFESP

1 - *Fisioterapeuta Especialista em Intervenções Fisioterapêuticas nas Doenças Neuromusculares pela UNIFESP.*

2 - *Doutor em ciências e pesquisador do Laboratório de Neurologia Experimental da UNIFESP*

3 - *Mestre em neurociências e professora das Faculdades Ítalo-Brasileira e João Paulo II.*

4 - *Doutora em neurociências e professora das Universidades Metodista de São Paulo (UMESP) e Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina – UNIFESP.*

5 - *Chefe do setor de investigação de doenças neuromusculares e professor da pós-graduação da Universidade federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina – UNIFESP.*

Endereço para correspondência: Andrezza Sossai  
R: Pedro de Toledo, 377 – Vila Clementino São Paulo-SP – Cep: 04039-032.  
Tel. (11) 5571-3324 – e-mail: andrezzasossai@yahoo.com.br

Trabalho recebido em 24/05/05. Aprovado em 26/09/05

MG<sup>1-3</sup>. Por volta de 1900, alguns neurologistas descreveram características clínico-patológicas importantes da doença, como a relação entre a MG o timo, e a proposta de que algum agente causava fraqueza muscular<sup>1,4</sup>. Por volta da metade da década de 1930, duas descobertas ajudaram a identificar a MG como uma doença da transmissão neuromuscular. Primeiramente, descobriu-se que inibidores da acetilcolinesterase (AChE) reverterem os sintomas da MG e, posteriormente, que a transmissão na JNM se dá através de um mediador químico que foi denominado acetilcolina (ACh)<sup>2,3,5</sup>. Blalock (1939)<sup>6</sup> foi o primeiro a afirmar que os sintomas dos pacientes miastênicos portadores de timoma melhoravam após a remoção do tumor. Após esse achado, descobriu-se que a remoção do timo era benéfica também para pacientes miastênicos que não apresentavam timoma<sup>2-5</sup>.

A concepção de que a MG é decorrente de um transtorno imunológico foi proposta em 1960 por Simpson seu argumento baseava-se na presença de anormalidades tímicas nos pacientes miastênicos e a associação da MG com outras doenças auto-imunes. Também sugeriu que os anticorpos competiam diretamente com o AChR, bloqueando a transmissão neuromuscular<sup>2,5,7,8</sup>. Em 1973 e nos anos seguintes, a natureza auto-imune da doença foi estabelecida especificamente por Fambrough e Drachman<sup>9</sup>, que usaram alfabungarotoxina radioativa para marcar AChR em placas motoras humanas e encontraram menos sítios de ligação no músculo miastênico do que nos controles.

### Fisiopatologia da MG

A MG pode ser considerada uma doença rara, porém tem se observado um aumento na sua prevalência, que pode ser atribuído a uma maior acurácia diagnóstica. Essa doença manifesta-se em qualquer raça, idade e sexo e apresenta um pico de incidência entre 20-30 anos para mulheres e entre 60-70 para homens<sup>10,11</sup>.

Há diferentes formas clínicas de MG. A **miastenia do recém-nascido**, a **miastenia congênita**, a **miastenia de origem medicamentosa** e a forma mais comum que é a **miastenia auto-imune**, na qual há a ação de anticorpos contra os AChR na JNM.

A maneira como se inicia a produção de anticorpos contra os AChRs na MG auto-imune ainda é desconhecida. Existe a hipótese de que o timo teria alguma relação com a MG, porém isso ainda não é claramente definido. Pode-se dizer que a ação do timo na transmissão sináptica da JNM na MG ocorre através da presença de um antígeno que transforma linfócitos normais em linfócitos imunocompetentes. Cerca de 75% dos pacientes com MG apresentam anormalidades no timo. O timo miastênico contém um número aumentado de células B e linfócitos tímicos que liberam anticorpos contra AChR. Em decorrência a estímulos desconhecidos, as

células mióides do timo se danificam provocando uma falha no mecanismo supressor de linfócitos T helper propiciando um aumento incontrolado de anticorpos contra os AChRs, produzidos pelos linfócitos B. Outras possibilidades compreendem na ocorrência de uma infecção viral que poderia alterar as propriedades da superfície da placa motora, tornando-a imunogênica ou na presença de antígenos virais ou bacterianos que compartilhem epítomos com o AChR, de modo que, quando uma pessoa é infectada, os anticorpos gerados contra o organismo estranho também podem reconhecer o AChR<sup>2,4,11,12</sup>.

Apesar de não ter sido comprovada a maneira como se inicia a produção de anticorpos, estes interferem na interação da ACh com seus receptores. Na MG, os anticorpos ligam-se aos AChR induzindo sua internalização e degradação. Assim, quando a ACh é liberada na JNM, a chance da molécula de ACh encontrar um receptor antes de ser hidrolisada pela AChE torna-se menor visto que a densidade de AChR está reduzida<sup>4,12</sup>. Além disso, algumas mudanças morfológicas, tais como a alteração na geometria da placa motora, a redução das dobras juncionais e o alargamento da fenda sináptica, levam à difusão da ACh para longe da fenda e diminuem ainda mais a probabilidade da ACh interagir com receptores funcionais ainda presentes. Todas essas mudanças interferem na transmissão nervo-músculo, já que a ACh torna-se menos eficaz na estimulação da placa motora e, como resultado, o músculo esquelético não se contrai adequadamente<sup>4,9,13</sup>.

A fraqueza da MG quase sempre afeta músculos cranianos, sendo que 50% dos indivíduos apresentam diplopia transitória e ptose assimétrica. Fraqueza muscular decorrente do comprometimento bulbar é comum e pode produzir regurgitação nasal de líquidos, engasgo, disfagia e voz anasalada. A fraqueza da musculatura cervical faz com que a manutenção da cabeça seja cansativa. Frequentemente, há fraqueza dos músculos proximais dos membros produzindo dificuldade para subir escadas e levantar os braços, mas os membros dificilmente são afetados isoladamente. A fraqueza dos músculos respiratórios nos pacientes com MG geralmente é sintomática, podendo variar desde uma dispnéia em repouso até uma dispnéia decorrente de esforço intenso. A alteração do volume pulmonar pode levar a áreas de atelectasia e conseqüente hipoxemia, pode haver hipercapnia, como resultado da hipoventilação, e debilidade do reflexo de tosse, devido a fraqueza dos músculos expiratórios.

Os músculos enfraquecidos apresentam atrofia, mas os reflexos estão preservados. Outro sinal clínico importante é a fadiga muscular decorrente da estimulação repetitiva dos nervos, que prejudica o poder de contração muscular e leva a paresia progressiva. Vale ressaltar que, nessa situação, o repouso restaura parcialmente a força muscular<sup>1,2,4,12,14-19</sup>.

## Procedimentos Diagnósticos

O diagnóstico da MG geralmente é clínico, a partir dos sinais e sintomas da doença. Entretanto, em pacientes que apresentam fraqueza focal de certos grupos musculares, o diagnóstico pode ser difícil. Por este motivo é realizado um teste farmacológico com uma droga anticolinesterásica (Tensilon®), que aumenta a probabilidade de ligação da ACh com os AChR remanescentes, produzindo melhora da força muscular<sup>13,14,20</sup>.

O eletrodiagnóstico, através do teste de estimulação motora repetitiva, pode também auxiliar na detecção e avaliação da MG<sup>10,14</sup>.

Finalmente, anticorpos contra os AChR podem ser detectados no soro de aproximadamente 80% dos pacientes miastênicos. Entretanto, o nível medido de anticorpos contra AChR, não se correlaciona com a intensidade da doença em muitos dos pacientes<sup>2,12,20</sup>.

## FORMAS DE CLASSIFICAÇÃO

### Classificação clínica da MG segundo Osserman<sup>13,18</sup>.

**Grupo I: fadigabilidade e debilidade nos músculos oculares externos.**

**Grupo IIA: MG de forma generalizada e pouco intensa.** Há o comprometimento dos músculos cranianos, das extremidades inferiores e do tronco poupando-se os músculos respiratórios.

**Grupo IIB: MG de forma generalizada e moderadamente intensa.** Há a presença de diplopia, ptose palpebral, disartria, disfagia, dificuldade para soprar, debilidade dos músculos das extremidades e intolerância aos exercícios.

**Grupo III: MG aguda e fulminante.** Apresenta grande afecção bulbar e alteração dos músculos respiratórios o que pode levar a necessidade de ventilação mecânica.

**Grupo IV: MG tardia.** A doença torna-se generalizada no primeiro ou segundo ano após o estabelecimento do quadro.

Outros autores, tais como Compston e colaboradores (1980)<sup>21</sup> e Limburg e colaboradores (1983)<sup>22</sup>, classificam a MG de acordo com a presença ou ausência de timoma:

**Tipo I: presença de timoma**, sem relação com sexo. A MG usualmente é intensa.

**Tipo II: não há presença de timoma** e ocorre predominantemente em mulheres antes dos 40 anos.

**Tipo III: não há presença de timoma** e ocorre predominantemente em homens após os 40 anos.

## Recursos Terapêuticos

As drogas anticolinesterásicas são usadas para o alívio sintomático, que raramente é completo, não alterando a evolução da doença. Essas drogas permitem a ACh uma disponibilidade maior na fenda sináptica e conseqüentemente uma maior probabilidade de se fixarem aos receptores remanescentes<sup>17,23</sup>. Corticosteróides podem ainda ser utilizados quando os pacientes não apresentam boas respostas ao uso dos anticolinesterásicos<sup>12,24</sup>.

Os imunossuppressores inibem a proliferação celular, suprimindo assim a imunidade celular e humoral; sendo que os mais conhecidos são: azathioprina, ciclofosfamida e metotrexato. Seus efeitos colaterais estão limitados ao uso prolongado das drogas. Alguns autores não encontram diferenças significativas quanto ao uso da azathioprina do corticóide, e por isso recomendam o tratamento com imunossupressor para reduzir a dose de corticóides<sup>13</sup>.

No tratamento com altas doses de gama globulina intravenosa supõe-se que haja um bloqueio dos anticorpos por inibição competitiva deixando livre os AChRs da placa motora. Outra possível forma de atuação é a diminuição da produção de anticorpos contra os AChRs por um mecanismo de feedback negativo. Este tratamento está praticamente isento de efeitos colaterais, porém um de seus inconvenientes é seu elevado custo, fazendo com que seja necessário uma correta seleção dos pacientes<sup>13</sup>.

A plasmafereze tem sido usada terapêuticamente em pacientes com MG auto-imune e apresenta grande valia quando utilizada para: (1) preparar o paciente para a timectomia; e (2) reverter as manifestações da doença nos episódios mais graves (crises), produzindo uma redução rápida dos níveis de anticorpos contra AChR<sup>23,25</sup>.

A remoção cirúrgica de timoma e a timectomia são dois procedimentos distintos. Quando há timoma, a remoção cirúrgica é necessária devido à possibilidade de disseminação. Na ausência de tumor, até 85% dos pacientes apresentam alguma melhora após a cirurgia e 35% podem apresentar remissão da doença<sup>2,26</sup>. Porém a relação entre timectomia e a melhoria ou remissão da MG ainda trás dúvidas. Uma revisão sistemática realizada em 2000 por Gronseth e Barohn<sup>26</sup> visava mostrar resultados, quanto a remissão ou melhoria da MG, em pacientes que sofreram ou não a timectomia, mas os resultados obtidos não foram conclusivos mostrando relações conflitantes sobre os benefícios da timectomia em pacientes com MG. Outro estudo, também no ano de 2000<sup>27</sup>, comparou grupos de pacientes, em estágio clínico similar, submetidos a timectomia ou que realizaram tratamento conservador e não encontraram diferenças estatisticamente significantes entre esses grupos com relação a remissão ou a melhoria da doença.

Esses tratamentos têm permitido uma melhoria significativa no prognóstico para os pacientes com MG. Entretanto, apesar da possibilidade de remissão, a estabilização ou a continuidade da progressão da doença ainda são os resultados mais freqüentes<sup>4</sup>.

### Exercícios e MG

Alguns trabalhos propõem o treinamento da musculatura respiratória como tratamento coadjuvante da MG. Keenan e colaboradores (1995)<sup>29</sup> realizaram um estudo com dezessete pacientes (nove homens e oito mulheres) com o objetivo de avaliar a força dos músculos respiratórios (pressão inspiratória e expiratória máxima), resistência e espirometria, antes e vinte minutos após a administração de neostigmina, comparando os pacientes com indivíduos normais. Os pacientes com envolvimento isolado da musculatura ocular apresentaram força normal dos músculos respiratórios e os pacientes com MG generalizada apresentaram uma redução da força e da resistência dos músculos respiratórios. Nesses casos, a administração de neostigmina produziu um aumento significativo da pressão inspiratória máxima. Os autores observaram ainda que o treinamento da musculatura respiratória propiciou uma melhora na força, principalmente, dos músculos inspiratórios. Em um outro estudo, Weiner e colaboradores (1998)<sup>29</sup> buscaram determinar os efeitos do treinamento dos músculos respiratórios através de espirometria, classificando os diferentes graus de dispnéia, em pacientes com MG generalizada. Os autores observaram que o treinamento da musculatura inspiratória, isolado ou combinado com o treinamento da musculatura expiratória, melhora a força e a resistência dos músculos respiratórios. A melhora na performance da musculatura respiratória acompanhou-se da melhora da função pulmonar e redução da dispnéia.

Finalmente, Lena-Eva e colaboradores (1993)<sup>30</sup> buscaram determinar se pacientes com MG leve poderiam aumentar sua força muscular ou sua resistência à fadiga através de treinamento físico. Os pacientes selecionados aleatoriamente realizaram exercícios de contração isométrica máxima repetida, com duração de dois a quatro segundos e dez segundos de descanso nos membros superior e inferior, usando como controle os membros superior e inferior contralaterais. Para o teste de fadiga, os pacientes foram submetidos a contrações máximas com duração de três segundos e dois segundos de descanso. Os autores observaram que um treinamento muscular isométrico não apenas pode ser executado com segurança na MG leve, mas também produz certa melhora na força muscular, sem efeitos colaterais negativos.

Esses estudos mostram que o treinamento da musculatura respiratória e o treinamento isométrico de determinados grupos da musculatura apendicular podem

ser utilizados como terapia complementar em pacientes com MG por reduzir a dispnéia, retardar as crises respiratórias e produzir certa melhora na força muscular dos membros. Apesar desses resultados, a relação entre o exercício físico e a evolução da MG ainda não está clara devido à carência de parâmetros mais objetivos e uniformes para a avaliação dos pacientes.

### MG experimental

Considerando as dificuldades e limitações do estudo envolvendo seres humanos, modelos experimentais de MG têm sido desenvolvidos em animais de laboratório. Tais modelos tem sido utilizados, principalmente, na investigação de novas terapias medicamentosas para a MG. Em 1959, Nachmanson<sup>31</sup> teve a idéia de usar o órgão elétrico do peixe *Torpedo californica*, como uma rica fonte de AChR, mas naquela época não havia métodos específicos para sua purificação, marcação ou avaliação de sua atividade<sup>28</sup>. A partir da década de 70, a estrutura bioquímica, a localização e a quantificação dos AChR passou a ser investigada<sup>32</sup>.

As variações estruturais dos AChR são razoavelmente pequenas entre as espécies. Estudos bioquímicos indicam que o AChR é uma glicoproteína de membrana formada por cinco subunidades: duas subunidades alfa, uma beta, uma gama e uma delta. A ACh apresenta grande afinidade ao terminal amino da subunidade alfa do receptor, que fica exposto na superfície extracelular da membrana<sup>25,33</sup>. Karlin e Akabas (1995)<sup>34</sup> demonstraram a presença de dois sítios ligantes para a ACh em cada canal. Esses sítios encontram-se entre as subunidades alfa-gama e alfa-delta e, para que o canal se abra de forma eficaz, uma molécula de ACh deve se ligar a cada um desses sítios, permitindo assim o influxo de sódio, potássio e cálcio.

Em 1973, Patrick e Lindstron<sup>35</sup> injetaram AChR purificado do órgão elétrico do peixe *Torpedo californica* em coelhos para a obtenção de anticorpos para o estudo das propriedades desse receptor. Surpreendentemente, a produção de anticorpos pelos coelhos foi acompanhada pelo surgimento de sintomas parecidos com os da MG, sendo a fraqueza revertida com a aplicação de AChE.

Lennon e colaboradores<sup>36</sup> descreveram um modelo de MG auto-imune experimental (MGAE) em ratos e porcos da Índia e observaram que a MGAE é similar à doença humana nas manifestações clínicas, imunopatológicas e histológicas. Essas características compreendem (1) a redução da amplitude dos potenciais da placa motora; (2) a redução das dobras juncionais da placa motora; (3) a perda dos AChR e (4) a deposição de anticorpos nos locais pós-juncionais onde houve a perda dos AChR.

Além da indução por meio de AChR purificado do órgão elétrico da enguia (TACHR), anticorpos humanos também causam sintomas da MG. Linfócitos-B de paci-

entes com MG mantidos em cultura produzem anticorpos para os AChR e ao injetar-se repetidamente o soro de pacientes em camundongos, é possível reproduzir as anormalidades eletrofisiológicas nos animais<sup>4,37</sup>.

Diferentes animais podem ser utilizados para a indução de MGAE experimental, entretanto melhores respostas são observadas quando se utiliza o modelo em ratos da cepa Lewis (quadro 2), mais especificamente em fêmeas (quadro 1). Esses animais são imunizados com idade entre 6-8 semanas de vida, através da aplicação na pata traseira de uma emulsão contendo peptídeo sintético com a seqüência de aminoácidos imunogênica (R97-116 – DGDFAIKFTKVLDDYTGHI ou T97-116 - DGDFAIHMTKLLLDYTGKI) e adjuvant completo de Freud (CFA) suplementado com 1mg de H37Ra/rat no dia zero e estimulado no dia trinta com o mesmo peptídeo em adjuvante incompleto de Freud (IFA). A imunização também pode ser realizada com TACHR purificado e adjuvant completo de Freud (CFA) suplementado com 1mg de H37Ra/rat<sup>38-40</sup>.

**Quadro 1.** Comparação da indução da MG em ratos da cepa Lewis e camundongos B6

	Rato	Camundongo B6
<b>Raça</b>	Rato Lewis	Camundongo B6
<b>Antígeno</b>	AChR	AChR
<b>Imunização</b>	Simples	2-3 tempos
<b>Doença</b>	Crônica progressiva	Crônica progressiva
<b>Incidência</b>	100%	70-80%
<b>Fraqueza</b>	+	+
<b>Curso</b>	7 semanas	3 meses

**Quadro 2.** Comparação da EAMG e da MG humana

	EAMG –anti-AChR	MG - Humana
<b>Clinica</b>		
Fraqueza	+	+
Fatigabilidade	+	+
Ptosi	+/-	+
<b>Eletrofisiologia</b>		
Efeitos do inibidor colinesterásico	+	+
Diminuição a sensibilidade de Ach	+	+
<b>Imunologia</b>		
Anti-AChR	+	+
Complemento	+	+

Nesse modelo, três fases bem delimitadas podem ser observadas: aguda, latente e crônica. Após a imunização, os ratos passam por duas fases de fraqueza muscular. A primeira, transitória, é a **fase aguda**, com fraqueza iniciando entre 7 e 11 dias após a indução, com recuperação após três ou quatro dias. Esta fraqueza afeta, predominantemente, os membros superiores, cabeça, pescoço e músculos laríngeos e respiratórios. Os animais adotam uma postura onde a cabeça tende voltar-se para baixo e muitas vezes o queixo e o cotovelo ficam sobre o chão; há presença de giba no dorso do animal e as coxas ficam parcialmente abduzidas. Ocorre também incontinência urinária e dificuldade para engolir. Quando há tentativa de deambulação, movimentos espásticos da cabeça e dos quatro membros são observados<sup>25,36,40</sup>.

O uso do adjuvante completo de Freud (ACF) favorece a indução da fase aguda na MGAE, mas eventualmente os animais podem permanecer assintomáticos até a fase crônica<sup>25,38-40</sup>.

Na **fase latente** (originalmente descrita como “passiva”) é observada uma estabilização tanto do quadro de fraqueza quanto das posturas adotadas na fase aguda. Apresenta uma duração de 15-20 dias que vai desde o término da fase aguda até o início da fase crônica<sup>41,42</sup>.

A **fase crônica** constitui a segunda fase de fraqueza muscular, é progressiva e inicia-se entre 28 e 30 dias após a imunização, sendo normalmente precedida, um ou dois dias, por perda de peso e sinal de doença respiratória crônica, que piora com o tempo<sup>39,43</sup>. O conteúdo muscular de AChR diminui e aproximadamente 70% dos receptores remanescentes estão ligados a anticorpos<sup>39,40</sup>. Esses aspectos da fase crônica são semelhantes àqueles observados na MG humana crônica<sup>44</sup>.

Baggi e colaboradores (2003)<sup>38</sup> determinaram a intensidade da doença em ratos através de uma escala para a mensuração da fraqueza muscular. Nessa escala, a evolução clínica é descrita em relação à presença de: (1) espasmos, (2) giba na região dorsal, (3) força muscular e (4) fatigabilidade. Para a avaliação da fatigabilidade muscular, os animais são colocados sobre uma grade metálica, o examinador puxa o animal pela cauda e avalia a apreensão das patas. A pontuação pode variar do nível 0 (zero) ao nível 4 (quatro), sendo que o nível 0 corresponde à força normal, no nível 1 há um médio decréscimo da força, no nível 2 há um início de fraqueza, no nível 3 o animal encontra-se em estado agonizante e no nível 4 o animal evolui para o óbito. Do ponto de vista laboratorial, a MGAE pode ser confirmada através do teste de cloreto de edrofônio e do teste de estimulação repetitiva do nervo.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A MG é a doença que mais comumente afeta a transmissão nervo-músculo e tem sido amplamente investigada

do ponto de vista clínico. Ao longo do século XX, o substrato fisiopatológico da MG crônica foi esclarecido e diversas terapias foram desenvolvidas na tentativa de aliviar as manifestações clínicas e retardar a evolução da doença. Entretanto, sob muitos aspectos, a MG continua sendo um desafio para terapeutas e pesquisadores. Nesse sentido, a utilização de diferentes modelos experimentais de MG têm possibilitado o desenvolvimento de novas estratégias imunoterapêuticas<sup>38,40,45-48</sup>, como também o estudo das

manifestações clínicas da doença<sup>5,7,25,36</sup>, da estrutura do AchR<sup>22,33,34,41,44</sup> e dos distúrbios eletrofisiológicos associados à disfunção da JNM<sup>8,49</sup>.

Nesse início de século XXI, a MG permanece como o protótipo das disfunções da junção neuro-muscular. Para um futuro próximo, a integração dos resultados de estudos clínicos e experimentais constituirá uma nova fase no desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas para a MG (quadro 2).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adams RD et al. Miastenia grave e distúrbios correlatos da transmissão neuromuscular. In: Adams RD, Victor M. Neurologia. Traduzido por: Amaury J Cruz Junior et al. 6<sup>o</sup> ed. Rio de Janeiro: Mac Graw Hill; 1998, p 957-968.
- Engel AG. Acquired autoimmune myasthenia gravis. In: Engel AG, Franzini-Armstrong. Myologi. 2<sup>o</sup>ed. [S.L]: Mc Graw Hill; 1994, p 1769-1797.
- Gomes MM. Doenças. In: Gomes MM. Marcos históricos da neurologia. Rio de Janeiro: Científica Nacional; 1997, p 79-114.
- Rowland LP. Doença da transmissão química na sinapse neuromuscular: Miastenia grave. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. Princípios da neurociência. Traduzido por: Andréa da Silva Torráo. 4<sup>a</sup> ed. São Paulo: Manole; 2003, p 298-308.
- Simpson JA. Myasthenia gravis: A new hypothesis. Scot Med J 1960; 5:419-422.
- Blalock, A, Masson, MF, Morgan, HJ, Riven, SS. Myasthenia gravis and tumors of the thymic region: Report of case in which the tumor was removed. Ann. Surg 1939; 110:544-561.
- Harvey AM, Lilienthal JL Jr., Talbot SA. Observation on the nature of myasthenia gravis the phenomena of facilitation and depression of neuromuscular transmission. Bull Johns Hopkins Hosp. 1941; 69:547-565
- Chang CC, Lee CY. Electrophysiological study of neuromuscular blocking action of cobra neurotoxin. Br J Pharm Chemother 1966; 28:172-181.
- Frambrough DM, Drachamn DB. Neuromuscular junction in myasthenia gravis: Decreased acetylcholine receptors. Scienc 1973; 182:293-295.
- Phillips II LH. The epidemiology of myasthenia gravis. Ann NY Acad Sci 2003; 998:407-412.
- Penn AS, ROWLAND LP. Myasthenia gravis. In: ROWLAND LP. Merritt's neurology. 10<sup>o</sup>ed Philadelphia: Lippincott Williams e Wilkinkns; 2000. p.721-726
- Drachman DB. Myasthenia gravis and other diseases of the neuromuscular junction. In: Fauci AS et al. Harrison's principles of internal medicine. 15<sup>o</sup>ed. [S.L]: Mc Graw Hill; 2001. p.2515-2520.
- Mora A, Cortès C, Mateo EM, Pla M, Cabarrocas E. Miastenia grave. Rev Esp Anesthesiol. Reanim 1990; 37:284-290.
- Zuleta JJ, Fanbug BL. Respiratory dysfunction in myasthenia gravis. Clinics in Chest Medicine 1994; 15:683-671.
- Cambier J, Masson M, Dehen H. Patologia muscular. In: Cambier J, Masson M, Dehen H. Manual de neurologia. Traduzido por: Sergio Augusto Pereira Noris. Rio de Janeiro: Masson do Brasil; 1980. p.518-536.
- Jacobs-Burleigh A. Synapse e transmissão sináptica. In: Ekman-Lundy L. Neurociência: Fundamentos para a reabilitação. Traduzido por: Charles A Esbérard. Rio de Janeiro: Granabara Koogan; 2000. p. 33-42.
- Chaudhuri A, Obehan P. Fatigue in neurological disorders. The Lancet 2004; 363:978-987. 2004.
- Osserman KE, Genkis G. Studies in myasthenia gravis: review of a twenty-year experience in over 1200 patients. MT Sinai J Med 1971; 38:497-537.
- Arora NS, Gal TJ. Cough dynamics during progressive expiratory muscle weakness in healthy curarized subjects. J Appl Physiol 1981; 51:494.
- Bennett JC, Plum F. Neurologia. In: Bennett JC, Plum F. Neurologia. Cecil tratado de medicina interna. Traduzido por: Maria F Azevedo. 20<sup>o</sup>ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1997. p.2394-2397.
- Compston DA, Vicent A, Newsom-Davis J et al. Clinical, pathological, HLA antigen and immunological evidence for heterogeneity in myasthenia gravis. Brain 1980; 103:579.
- Limburg PC, Hummel-Tapel E et al. Antiacetylcholine receptor antibodies in myasthenia gravis. Part I. Relation to clinical parameters in 250 patients. J Neurol Sci 1983; 58:357-362.

23. Calcaterra TC, Steern F. The otolaryngologist's role in myasthenia gravis. *Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1972; 76:308.
24. Oliveira ABS, Gabbai AA. Doenças neuromusculares. In: Prado FC, Ramos JA, Valle JR. *Atualização terapêutica: Manual prático de diagnóstico e tratamento*. 20ªed. São Paulo: Artes Médicas; 2001. p.815-826.
25. Lindstrom J. Experimental autoimmune myasthenia gravis. *J Neurol Neuros Psych* 1980; 43:568-576.
26. Gronseth GS, Barohn RJ. Practice parameter: Tymectomy of autoimmune myasthenia gravis (an evidence-based review). *Neurology* 2000;55:7-15.
27. Werneck LC, Cunha FMB, Scola RL. Myasthenia gravis: a retrospective study comparing tymectomy to conservative treatment. *Acta Neurol Scand* 2000; 101:41-46.
28. Kennan SP et al. Ventilatory muscle strength and endurance in myasthenia gravis. *Eur Respir J* 1995; 8:1130-1135.
29. Weiner P et al. Respiratory muscle training in patients with moderate to severe myasthenia gravis. *Can J Neurol Sci* 1998; 25:236-241.
30. Lena-Eva L, Lindberg C, Andersen O. Physical training effects in myasthenia gravis. *Arch Phys Med Rehabil* 1993; 74:1178-1180.
31. Nachmanson, D. *Chemical and molecular basis of nerve activity*. New York: Academic Press, 1959
32. Kiefer H, Lindstrom J, Lennox ES, Singer SJ. Photo-affinity labeling of specific acetylcholine binding sites on membranes. *Proc Natl Acad Sci* 1970; 67:1688-1694.
33. Lindstrom JM. Nicotinic acetylcholine receptors of muscle and nerves: Comparison of their structures, functional roles and vulnerability to pathology. *Ann NY Acad Sci* 2003; 998:41-52.
34. Karlin A, Akabas MH. Toward a structural basis for the function of nicotinic acetylcholine receptors and the cousin. *Neuron* 1995; 15:1231-1244.
35. Patrick J, Lindstrom J. Autoimmune response to acetylcholine receptor. *Science* 1973; 180:871-873.
36. Lennon VA, Lindstrom J, Seybold ME. Experimental autoimmune myasthenia: A model of myasthenia gravis in rats and guinea pigs. *J Exp Med* 1975; 141:365-1375.
37. Lindstrom J. An assay for antibodies to human acetylcholine receptor in serum from patients with myasthenia gravis. *J Clin Immunol Immunopath* 1977; 7:36-43.
38. Baggi F et al. Immunization with rat, but not Torpedo-derived 97-116 peptide of the Ach alpha-subunit induces experimental myasthenia gravis in Lewis rat. *Ann NY Acad Sci* 2003; 998:391-394.
39. Baggi F et al. Breakdown of tolerance to a self-peptide of acetylcholine receptor alpha-subunit induces experimental myasthenia gravis in rats. *J Immunol* 2004; 172:2697-2703.
40. Guo-Bao X, Hans L. Rat model as tool to develop new immunotherapies. *Immunol Rev* 2001; 184:117-128.
41. Lindstrom JM, Einarson B, Lennon VA, Seybold ME. Pathological mechanisms in EAMG I: Immunogenicity of syngenic muscle acetylcholine receptor and quantitative extraction of receptor and anti-body receptor complexes for muscles of rats with experimental autoimmune myasthenia gravis. *J Exp Med* 1976; 144:726-738.
42. Lindstrom JM, Engel AG, Seybold ME, Lennon VA, Lambert EH. Pathological mechanisms in EAMG II: Passive transfer of experimental autoimmune myasthenia gravis in rats with anti-acetylcholine receptor antibodies. *J Exp Med* 1976; 144:739-753.
43. Kandel ER, Siegelbaum AS. Sinalização na sinapse neuromuscular: transmissão por ativação direta. In: kandel ER et al. *Princípios da neurociência*. 4ªed. Traduzido por: Andréa S Torão. São Paulo: Manole; 2003. p.187-205.
44. Engel AG, Lindstrom JM, Lambert EH, Lennon VA. Ultra structural localization of the acetylcholine receptor in myasthenia gravis and its experimental autoimmune model. *Neurology* 1977; 27:307-315.
45. Maiti PK, Feferman T, Im SH, Soroujon MC, Fuchs S. Immunosuppression of rat myasthenia gravis by oral administration of a syngenic acetylcholine receptor fragment. *J Neuroimmunol* 2004; 152: 112-120.
46. Im SH, Barchan D, Fuchs S, Souroujon MC. Mechanism of nasal tolerance induced by a recombinant fragment of acetylcholine receptor for treatment of experimental myasthenia gravis. *J Neuroimmunol* 2000; 116:161-168.
47. Vang ZY, Quião J, Hans L. Suppression fo experimental autoimmune myasthenia gravis by oral administração of acetylcholine receptor. *J Neuroimmunol* 1993; 44:209-214.
48. Silva S, Mclutosh K, Blum JE, Order S, Mellits D, Drachman DB. Total lymphoid irradiation and antigen-specific tolerance: future therapy for experimental autoimmune myasthenia gravis. *J Neuroimmunol* 1990; 29:93-103.
49. Takamori M, Mori M, Kassai M. Experimental autoimmune myasthenia gravis and cholinergic ionnphore: An eletrophysiologic stud. *Neurology* 1979; 29:945-950.