

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO XII

Capítulo 16

MIASTENIA GRAVIS: MECANISMOS IMUNOPATOLÓGICOS, DIAGNÓSTICO E ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS

MARIANA DA LUZ GADRET¹
VICTÓRIA BOGADO POZZOBOM²

1. Discente - Medicina da Universidade Franciscana (UFN).

Palavras-chave: Miastenia Gravis; Autoimunidade; Junção Neuromuscular.

DOI

10.59290/0620020807

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

A Miastenia Gravis (MG) é uma doença autoimune crônica que acomete a junção neuromuscular (JNM), estrutura responsável pela transmissão do impulso elétrico do neurônio motor para a fibra muscular esquelética por meio da liberação e ligação da acetilcolina (ACh) aos seus receptores nicotínicos (AChR) na membrana pós-sináptica. Clinicamente, a doença manifesta-se por fraqueza muscular flutuante e fadigabilidade, que tipicamente pioram com o esforço repetido e melhoram com o repouso, podendo acometer musculatura ocular, bulbar, de membros e respiratória, esta última responsável pelos quadros mais graves, conhecidos como crise miastênica (GILHUS *et al.*, 2019).

Do ponto de vista imunopatológico, a MG constitui um modelo clássico de doença autoimune mediada por anticorpos, sendo tradicionalmente classificada como uma reação de hipersensibilidade do tipo II, na qual autoanticorpos se ligam a antígenos de superfície celular e comprometem a função do órgão-alvo. Em cerca de 85% dos pacientes com forma generalizada, os autoanticorpos são dirigidos contra o AChR; uma parcela menor apresenta anticorpos contra a tirosina-quinase muscular específica (MuSK) ou contra a proteína relacionada ao receptor de lipoproteína de baixa densidade 4 (LRP4), ambas essenciais para a organização e manutenção dos agrupamentos de AChR na membrana pós-sináptica (GILHUS *et al.*, 2019; KONECZNY *et al.*, 2013; KWON *et al.*, 2023).

A fisiopatologia da MG envolve múltiplos elos do sistema imunológico: a apresentação de antígenos por moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC), a ativação e diferenciação de linfócitos T auxiliares, a produção de autoanticorpos por linfócitos B e plasmócitos, a participação do sistema complemen-

to na lesão da membrana pós-sináptica e a atuação de citocinas pró-inflamatórias na manutenção da resposta autoimune (ABBAS *et al.*, 2019; GILHUS *et al.*, 2019). Subjacente a todo esse processo está a perda dos mecanismos de tolerância central e periférica, com papel de destaque atribuído ao timo, órgão no qual alterações histológicas, como hiperplasia folicular linfóide ou timoma, são frequentemente encontradas em pacientes com MG associada a anticorpos anti-AChR (WAHEED *et al.*, 2024).

O diagnóstico da MG baseia-se na integração de dados clínicos, testes farmacológicos, exames eletrofisiológicos (estimulação nervosa repetitiva e eletromiografia de fibra única) e pesquisa sorológica de autoanticorpos. Nas últimas décadas, o avanço no entendimento dos mecanismos imunológicos da doença permitiu o desenvolvimento de terapias cada vez mais direcionadas, que vão desde os imunossuppressores convencionais até os inibidores do sistema complemento e do receptor Fc neonatal (FcRn), ampliando as opções terapêuticas para pacientes refratários aos tratamentos tradicionais (SANDERS *et al.*, 2016; HOWARD *et al.*, 2021; SMITH *et al.*, 2024).

O objetivo deste estudo foi revisar, de forma narrativa, os principais mecanismos imunopatológicos envolvidos na fisiopatologia da Miastenia Gravis, correlacionando-os com os métodos diagnósticos e as estratégias terapêuticas atualmente disponíveis, de modo a integrar os conceitos básicos de Imunologia à prática clínica (GILHUS *et al.*, 2019).

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, realizada entre os meses de maio e julho de 2026, por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed, SciELO e LILACS, além de diretrizes internacionais de sociedades de neurolo-

gia e livros-texto clássicos de Imunologia e Neurologia. Foram utilizados como descritores, isolados ou combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR: "*myasthenia gravis*", "*neuromuscular junction*", "*acetylcholine receptor antibody*", "*MuSK*", "*LRP4*", "*thymus*", "*complement inhibitors*" e seus respectivos correspondentes em português, "miastenia gravis", "junção neuromuscular" e "timectomia".

Os critérios de inclusão foram: artigos originais, revisões sistemáticas e narrativas, diretrizes de consenso e capítulos de livros, publicados nos idiomas português, inglês ou espanhol, preferencialmente entre os anos de 2013 e julho de 2026, que abordassem diretamente os mecanismos imunopatológicos, os métodos diagnósticos ou as estratégias terapêuticas da Miastenia Gravis. Foram considerados também estudos clássicos anteriores a esse período quando relevantes para a compreensão histórica ou fisiopatológica do tema. Os critérios de exclusão foram: artigos disponibilizados apenas na forma de resumo, publicações duplicadas em diferentes bases de dados e estudos que não abordassem diretamente a proposta da revisão.

Após a aplicação dos critérios de seleção, os artigos e materiais considerados elegíveis foram submetidos à leitura minuciosa para extração e organização dos dados, que foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas: mecanismos imunopatológicos, papel do timo, diagnóstico e estratégias terapêuticas, de modo a possibilitar uma discussão integrada entre a imunologia básica e a aplicação clínica no manejo da Miastenia Gravis.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Mecanismos imunopatológicos da Miastenia Gravis

A ativação da resposta autoimune na MG tem início com a apresentação de peptídeos derivados do AChR por células apresentadoras de

antígenos profissionais, em associação a moléculas do MHC de classe II, a linfócitos T CD4+ autorreativos. Uma vez ativados, esses linfócitos T auxiliares diferenciam-se em subpopulações efectoras, com destaque para os perfis Th1 e Th17, que produzem citocinas pró-inflamatórias como interferon-gama (IFN- γ), interleucina-6 (IL-6) e interleucina-17 (IL-17), as quais amplificam a resposta inflamatória e favorecem a ativação e diferenciação de linfócitos B em plasmócitos produtores de autoanticorpos. Paralelamente, observa-se redução na função de linfócitos T reguladores (Treg), o que compromete a manutenção da tolerância periférica e permite a perpetuação da resposta autoimune (ABBAS *et al.*, 2019; GILHUS *et al.*, 2019).

Os autoanticorpos produzidos, predominantemente das subclasses IgG1 e IgG3 no caso do anti-AChR, atuam por três mecanismos patogênicos principais: bloqueio funcional do sítio de ligação da acetilcolina ao receptor, aumento da taxa de internalização e degradação dos AChR (modulação antigênica) e, principalmente, ativação do sistema complemento pela via clássica, com formação do complexo de ataque à membrana (C5b-9) e consequente destruição focal das dobras juncionais pós-sinápticas. Essa lesão complemento-dependente reduz a densidade de AChR disponíveis e simplifica a arquitetura da membrana pós-sináptica, comprometendo a eficiência da transmissão neuromuscular (GILHUS *et al.*, 2019).

Um subgrupo de pacientes soronegativos para anti-AChR apresenta autoanticorpos contra a MuSK, geralmente da subclasse IgG4, que, ao contrário da IgG1 e IgG3, não ativa eficientemente o sistema complemento e apresenta caráter predominantemente monovalente. Nesses casos, o mecanismo patogênico central não é a lesão complemento-mediada, mas sim o bloqueio da interação entre MuSK e LRP4, impe-

dindo a fosforilação e a via de sinalização necessárias para o agrupamento e a manutenção dos AChR na membrana pós-sináptica, o que resulta em dispersão dos aglomerados receptores já formados. De forma semelhante, os autoanticorpos anti-LRP4, encontrados em uma pequena parcela dos pacientes soronegativos, interferem na ligação entre LRP4 e agrina, prejudicando a via de sinalização agrina-LRP4-MuSK responsável pela formação dos aglomerados de AChR (KONECZNY *et al.*, 2013; KWON *et al.*, 2023).

Papel do timo na fisiopatologia da doença

O timo desempenha papel central na patogênese da MG associada a anticorpos anti-AChR, sendo considerado tanto sítio de perda da tolerância central quanto local de manutenção da resposta autoimune periférica. Nos pacientes com MG de início precoce (antes dos 50 anos), observa-se hiperplasia folicular linfoide tímica em até 60% dos casos, caracterizada pela presença de centros germinativos ectópicos, estruturas normalmente ausentes no timo saudável, nas quais ocorrem ativação de linfócitos T CD4+ autorreativos, maturação de afinidade de linfócitos B e diferenciação de plasmócitos produtores de anti-AChR. Já nos pacientes com MG de início tardio, predomina a involução tímica relacionada à idade, com menor prevalência de centros germinativos. Em aproximadamente 10 a 15% dos pacientes, identifica-se timoma, neoplasia epitelial tímica fortemente associada à MG, especialmente à forma com anticorpos anti-titina e antirreceptor de rianodina (WAHEED *et al.*, 2024).

A relevância do timo na fisiopatologia da MG fundamentou historicamente a indicação da timectomia como estratégia terapêutica. O ensaio clínico randomizado MGTX, referência na literatura sobre o tema, demonstrou que a timectomia transtesternal estendida associada à

prednisona resultou em menores escores de gravidade da doença (*Quantitative Myasthenia Gravis Score*) e menor necessidade de imunossupressão ao longo de três anos de seguimento, quando comparada ao uso isolado de prednisona em pacientes com MG não timomatosa e anti-AChR positivos, consolidando a timectomia como parte do arsenal terapêutico mesmo na ausência de timoma (WOLFE *et al.*, 2016).

Diagnóstico

O diagnóstico da MG baseia-se na correlação entre o quadro clínico de fraqueza flutuante e fadigável e a confirmação laboratorial ou eletrofisiológica do comprometimento da transmissão neuromuscular. A pesquisa de autoanticorpos séricos constitui etapa fundamental: o anticorpo anti-AChR apresenta alta especificidade diagnóstica, situada entre 95 e 100%, embora sua sensibilidade seja variável, entre 13 e 97%, sendo menor nas formas oculares isoladas da doença. Nos pacientes soronegativos para anti-AChR, deve-se pesquisar anticorpos anti-MuSK e, na sua ausência, anti-LRP4, ampliando a taxa de identificação sorológica e auxiliando na caracterização de subgrupos clínicos com diferentes perfis de gravidade e resposta terapêutica (LI *et al.*, 2023; KWON *et al.*, 2023).

Os exames eletrofisiológicos complementam a avaliação sorológica, sendo especialmente úteis nos casos soronegativos. A estimulação nervosa repetitiva (ENR), também conhecida como teste de Jolly, avalia o decremento da amplitude do potencial de ação muscular composto durante estimulação de baixa frequência (2 a 5 Hz), sendo considerado positivo um decremento igual ou superior a 10% entre o primeiro e o quarto ou quinto potencial do trem de estímulos; esse exame apresenta especificidade elevada, entre 73 e 100%, porém sensibili-

dade mais variável, entre 14 e 94%. Já a eletromiografia de fibra única (EMGFU), ao avaliar a variabilidade temporal entre potenciais de ação de fibras musculares pertencentes à mesma unidade motora (fenômeno do *jitter*), constitui o exame eletrodiagnóstico mais sensível para o diagnóstico de MG, com sensibilidade entre 64 e 100%, ainda que apresente menor especificidade em relação à ENR, sendo, portanto, mais útil para excluir do que para confirmar isoladamente o diagnóstico (YOGANATHAN *et al.*, 2022).

A avaliação de imagem do mediastino, preferencialmente por tomografia computadorizada ou ressonância magnética de tórax, é recomendada em todos os pacientes com diagnóstico confirmado de MG para investigação de hiperplasia tímica ou timoma, achado que influencia diretamente a decisão terapêutica quanto à indicação de timectomia. A classificação clínica da *Myasthenia Gravis Foundation of America* (MGFA), que estratifica os pacientes de acordo com a distribuição e a gravidade do comprometimento muscular, é amplamente utilizada tanto na prática clínica quanto em estudos de pesquisa para padronizar a avaliação da gravidade da doença e da resposta ao tratamento (SANDERS *et al.*, 2016).

Estratégias terapêuticas

O tratamento da MG é estruturado em diferentes níveis de intervenção. Os inibidores da acetilcolinesterase, como a piridostigmina, constituem terapia sintomática de primeira linha, ao aumentarem a disponibilidade de acetilcolina na fenda sináptica sem, no entanto, atuar sobre o processo autoimune subjacente. Os corticosteroides, especialmente a prednisona, permanecem como principal imunomodulador de primeira linha para o controle da doença, sendo frequentemente associados a imunossupressores poupadores de corticoide, como azatioprina,

micofenolato de mofetila e ciclosporina, indicados sobretudo nos casos que exigem tratamento prolongado ou apresentam resposta inadequada aos corticosteroides isoladamente (SANDERS *et al.*, 2016).

Nos quadros de exacerbação aguda ou crise miastênica, a imunoglobulina humana endovenosa (IVIg) e a plasmafêrese constituem terapias de ação rápida empregadas para a remoção ou neutralização temporária dos autoanticorpos circulantes, promovendo melhora clínica em dias, embora com efeito transitório. Ainda assim, uma parcela relevante dos pacientes, estimada entre 10 e 20%, permanece com controle inadequado dos sintomas apesar do tratamento convencional otimizado, cenário que impulsionou o desenvolvimento de terapias biológicas dirigidas a alvos específicos da cascata imunopatológica (SMITH *et al.*, 2024).

Os inibidores do sistema complemento, como o eculizumabe, o ravulizumabe e o zilucoplan, atuam bloqueando a clivagem da proteína C5, impedindo a formação do complexo de ataque à membrana e, consequentemente, protegendo a membrana pós-sináptica da lesão complemento-mediada, sendo indicados principalmente para pacientes com MG generalizada anti-AChR positiva refratária. Já os inibidores do receptor Fc neonatal (FcRn), como o efgartigimode e a rozanolixizumabe, reduzem os níveis séricos de imunoglobulina G circulante, incluindo os autoanticorpos patogênicos, ao bloquear a reciclagem da IgG mediada por esse receptor, constituindo mecanismo de ação distinto e complementar aos inibidores do complemento. Ensaios clínicos de fase 3, como o estudo ADAPT com efgartigimode, demonstraram melhora significativa e sustentada nos escores de atividades de vida diária e de gravidade clínica da doença, com perfil de segurança favorável, ampliando as opções terapêuticas para pacientes com resposta insatisfatória às terapias

convencionais (VISSING *et al.*, 2020; HOWARD *et al.*, 2021; ZHU *et al.*, 2023).

A escolha entre as diferentes classes terapêuticas deve considerar o perfil sorológico do paciente, a gravidade e a distribuição do comprometimento muscular, as comorbidades associadas e a resposta a tratamentos prévios, reforçando a importância da individualização terapêutica como princípio central no manejo contemporâneo da Miastenia Gravis (SANDERS *et al.*, 2016; SMITH *et al.*, 2024).

CONCLUSÃO

A Miastenia Gravis representa um modelo paradigmático de doença autoimune mediada por anticorpos, cuja fisiopatologia envolve a integração de múltiplos componentes do sistema imunológico, desde a apresentação antigênica e a ativação de linfócitos T e B até a lesão complemento-mediada da membrana pós-sináptica, com o timo ocupando papel central na perda da tolerância imunológica em grande parte dos casos. A compreensão detalhada desses mecanismos imunopatológicos revela-se essencial não apenas para o entendimento fisiopatológico da doença, mas, sobretudo, para orientar o raciocínio clínico no diagnóstico diferencial entre os

subtipos sorológicos e na escolha das estratégias terapêuticas mais adequadas a cada perfil de paciente (GILHUS *et al.*, 2019; WAHEED *et al.*, 2024).

O avanço no conhecimento sobre os alvos moleculares envolvidos na patogênese da MG possibilitou a transição de um arsenal terapêutico baseado exclusivamente em imunossupressão inespecífica para o desenvolvimento de terapias direcionadas, como os inibidores do complemento e do receptor Fc neonatal, que oferecem maior precisão terapêutica e ampliam as perspectivas de controle da doença em pacientes refratários (HOWARD *et al.*, 2021; ZHU *et al.*, 2023; SMITH *et al.*, 2024). Nesse contexto, a integração entre os conceitos básicos de Imunologia e a prática clínica mostra-se indispensável para o diagnóstico precoce, a individualização do tratamento e a melhora dos desfechos clínicos. Embora avanços importantes tenham sido alcançados nas últimas décadas, ainda permanecem lacunas relacionadas aos mecanismos imunopatológicos dos subgrupos soronegativos e à definição de estratégias terapêuticas cada vez mais individualizadas, reforçando a necessidade de novos estudos nessa área.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABBAS, A.K. *et al.* Imunologia celular e molecular. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019.
- GILHUS, N.E. *et al.* Myasthenia gravis. Nature Reviews Disease Primers, v. 5, p. 30, 2019. doi: 10.1038/s41572-019-0079-y.
- HOWARD, J.F. *et al.* Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet Neurology, v. 20, p. 526, 2021. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00159-9.
- KONECZNY, I. *et al.* MuSK myasthenia gravis IgG4 disrupts the interaction of LRP4 with MuSK but both IgG4 and IgG1-3 can disperse preformed agrin-independent AChR clusters. PLoS One, v. 8, e80695, 2013. doi: 10.1371/journal.pone.0080695.
- KWON, Y.N. *et al.* Clinical pitfalls and serological diagnostics of MuSK myasthenia gravis. Journal of Neurology, v. 270, p. 1478, 2023. doi: 10.1007/s00415-022-11458-4.
- LI, Y. *et al.* Serological diagnosis of myasthenia gravis and its clinical significance. Annals of Translational Medicine, v. 11, p. 290, 2023. doi: 10.21037/atm-19-363.
- SANDERS, D.B. *et al.* International consensus guidance for management of myasthenia gravis: executive summary. Neurology, v. 87, p. 419, 2016. doi: 10.1212/WNL.0000000000002790.
- SMITH, A.G. *et al.* Risk-benefit analysis of novel treatments for patients with generalized myasthenia gravis. Advances in Therapy, v. 41, p. 4628, 2024. doi: 10.1007/s12325-024-03014-5.
- VISSING, J. *et al.* "Minimal symptom expression" in patients with acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalized myasthenia gravis treated with eculizumab. Journal of Neurology, v. 267, p. 1991, 2020. doi: 10.1007/s00415-020-09770-y.
- WAHEED, W. *et al.* Physiological and pathological roles of the thymus and value of thymectomy in myasthenia gravis: a narrative review. Mediastinum, v. 8, p. 32, 2024. doi: 10.21037/med-23-43.
- WOLFE, G.I. *et al.* Randomized trial of thymectomy in myasthenia gravis. The New England Journal of Medicine, v. 375, p. 511, 2016. doi: 10.1056/NEJMoa1602489.
- YOGANATHAN, K. *et al.* Bedside and laboratory diagnostic testing in myasthenia. Journal of Neurology, v. 269, p. 3372, 2022. doi: 10.1007/s00415-022-10986-3.
- ZHU, L.N. *et al.* FcRn inhibitors: a novel option for the treatment of myasthenia gravis. Neural Regeneration Research, v. 18, p. 1637, 2023. doi: 10.4103/1673-5374.363824.