

Implicações anestésicas na *miastenia gravis* – revisão da literatura

Anesthetics implications in myasthenia gravis – review

Marcelo Fonseca Medeiros¹, Marcelo Vaz Nunes², Luis Gustavo Torres dos Santos³, Rafael Bahia Ravaiane³

DOI: 10.5935/2238-3182.20160010

RESUMO

Miastenia gravis é uma rara doença autoimune que acomete a junção neuromuscular. A fraqueza e fadiga muscular são um desafio no manejo anestésico, principalmente pelo risco de complicações respiratórias. A escolha da técnica anestésica deve levar em consideração a fisiopatologia, o estágio clínico da doença, as drogas utilizadas no tratamento clínico e suas interações anestésicas. Se o bloqueador neuromuscular for utilizado, a monitorização do bloqueio neuromuscular é fundamental para uma anestesia segura.

Palavras-chave: *Miastenia Gravis*; *Miastenia Gravis/cirurgia*; Junção Neuromuscular; Bloqueadores Neuromusculares; Anestesia/métodos; Interações de Medicamentos; Anestésicos.

ABSTRACT

Myasthenia Gravis is a rare autoimmune disease that affects the neuromuscular junction. The weakness and fatigue of the muscle are a challenge in anesthetic management, mainly for respiratory complications. The choice of anesthetic technique should consider the pathophysiology, the clinical stage of disease, the drugs used in a clinical treatment and their anesthetics interactions. If the neuromuscular block was used, the neuromuscular monitoring is essential for a safe anesthesia.

Key words: *Myasthenia Gravis*; *Myasthenia Gravis/surgery*; *Neuromuscular Junction*; *Neuromuscular Blocking Agents*; *Anesthesia/methods*; *Anesthetics*; *Drug Interactions*.

INTRODUÇÃO

A *miastenia gravis* (MG) é uma rara doença autoimune que acomete a junção neuromuscular.^{1,2} A doença apresenta distribuição bimodal, acometendo principalmente mulheres na terceira e quarta décadas de vida, na proporção de 3:2³ e idosos entre 60 e 80 anos.⁴ A prevalência da MG aumentou nas últimas décadas, possivelmente pelo envelhecimento da população e maior número de diagnósticos, entretanto, sem aumento correspondente na mortalidade.³

Não existe etiologia definida, sendo relatadas como as possíveis: fatores ambientais, agentes infecciosos, principalmente virais^{5,6}, e predisposição genética.⁷ Os fatores desencadeantes da doença também são desconhecidos, tendo possíveis associações com uso de antimicrobianos, infecções, estresse emocional, cirurgias, traumas e gestação.⁸

A doença é desencadeada por anticorpos contra a junção neuromuscular e esse caráter imunológico é demonstrado pela melhora clínica substancial com o uso de plasmáfereze.^{9,10} Outro fator que demonstra um possível componente imunológico

Instituição:

Centro de Ensino e Treinamento da
Santa Casa de Belo Horizonte
Belo Horizonte-MG, Brasil

Autor correspondente:

Marcelo Fonseca Medeiros
E-mail: marcelofoncamedeiros@gmail.com

são as anormalidades do timo: 75% dos pacientes apresentam hiperplasia deste órgão e 10% evidenciam timoma. A timectomia, quando indicada, pode melhorar os sintomas, mas não necessariamente cura a doença.¹¹

Cerca de 80 a 85% dos pacientes apresentam anticorpos contra receptores nicotínicos (rACh) da placa motora. Os demais 20% evidenciam sorologia negativa para os rAchs e positiva para anticorpos contra cinase específica do músculo.¹¹

No paciente miastênico a menor eficiência da transmissão neuromuscular combinada à exaustão pré-sináptica normal resulta na ativação de um número cada vez menor de fibras musculares, pelos sucessivos impulsos nervosos que, por sua vez, levam à fraqueza e fadiga dos músculos esqueléticos. A diminuição da força muscular e fadiga pioram ao longo do dia com o uso repetitivo e apresentam melhora após o repouso.

Existem várias formas de acometimento: a fraqueza localizada da musculatura ocular (diplopia e ptose), o envolvimento bulbar (disartria e disfagia) e a fraqueza muscular generalizada com possível comprometimento respiratório.^{10,12-14} Pacientes com MG podem apresentar exacerbações agudas conhecidas como crises miastênicas, que se manifestam com piora da fraqueza muscular e piora do padrão respiratório.

A gravidade e caráter flutuante dos sintomas da MG, assim como a variabilidade de grupos musculares envolvidos, tornam extremamente difícil a classificação desses pacientes. Classicamente, a escala de Osserman tenta classificar os pacientes de acordo com o acometimento ocular ou sistêmico, assim como em relação à evolução da doença, conforme se segue:

Classificação de Osserman e Genkins – 1971:

- **Grau I** – ocular pura.
- **Grau II a** – generalizada leve com lenta progressão, sem crises, responsiva a drogas.
- **Grau II b** – generalizada moderada, com envolvimento muscular esquelético e bulbar, mas sem crises e com respostas limitadas às drogas.
- **Grau III** – aguda fulminante com rápida progressão para insuficiência respiratória.
- **Grau IV** – tardia grave, a qual progride como grau III, porém fica mais de dois anos como grau I ou II.

Com o intuito de tentar uniformizar os grupos de pacientes de acordo com a gravidade dos sintomas e estabelecer linhas terapêuticas comparáveis, criou-se uma nova classificação clínica, a Classificação

Clínica da Fundação Americana de *Miastenia Gravis* (CCFAM), como se segue:

Classificação Clínica da Fundação Americana de *miastenia gravis*:

- **Classe I** – fraqueza ocular, sem comprometimento de outros músculos.
- **Classe II** – fraqueza leve afetando além da musculatura ocular.
 - IIa – afetando predominantemente membros, musculatura axial ou ambos. Pode ter menos envolvimento de musculatura orofaríngea.
 - IIb – afetando predominantemente orofaríngea, musculatura respiratória ou ambos. Pode ter menos ou igual envolvimento de membros, musculatura axial ou ambos.
- **Classe III** – fraqueza moderada afetando além da musculatura ocular.
 - IIIa – afetando predominantemente membros, musculatura axial ou ambos. Pode ter menos envolvimento de musculatura orofaríngea.
 - IIIb – afetando predominantemente orofaríngea, musculatura respiratória ou ambos. Pode ter menos ou igual envolvimento de membros, musculatura axial ou ambos.
- **Classe IV** – fraqueza grave afetando além da musculatura ocular.
 - IVa – afetando predominantemente membros, musculatura axial ou ambos. Pode ter menos envolvimento de musculatura orofaríngea.
 - IVb – afetando predominantemente orofaríngea, musculatura respiratória ou ambos. Pode ter menos ou igual envolvimento de membros, musculatura axial ou ambos.
- **Classe V** – definida por intubação, com ou sem ventilação mecânica, exceto quando utilizada de rotina no pós-operatório. O uso de cateter de oxigênio sem intubação classifica o paciente como IV b.

O diagnóstico é baseado na detecção dos anticorpos antirreceptores colinérgicos nicotínicos ou anticorpos anticinase específica do músculo. A administração intravenosa de baixas doses de edrofônio (2-8 mg) com conseqüente melhora da força muscular pode auxiliar no diagnóstico. Em alguns casos faz-se necessária a eletroneuromiografia de fibra única, que evidencia fadiga após estímulos repetidos.¹¹⁻¹³

O tratamento da MG é baseado em quatro medidas: tratamento sintomático, imunomodulação crônica, imunomodulação de início rápido e tratamento

cirúrgico. O tratamento sintomático é realizado com anticolinesterásico, principalmente piridostigmina, com o objetivo de prolongar o efeito da acetilcolina, melhorando a força muscular. A imunomodulação crônica é feita com a administração de glicocorticoides, azatioprina, micofenolato e ciclosporina. Por sua vez, a imunomodulação de início rápido é realizada com a plasmaférese ou imunoglobulina, ficando reservado para pacientes de difícil controle ou que se apresentem com crise miastênica. A timectomia está indicada em pacientes com timoma e aqueles com doença generalizada e grave, visando reduzir o nível de anticorpos contra receptores de acetilcolina.^{11,12,16,17}

MANEJO ANESTÉSICO NA *MIASTENIA GRAVIS*

A escolha da técnica anestésica nos pacientes com *miastenia gravis* é desafiadora. Deve-se ter em mente a fisiopatologia da doença e sua alteração no funcionamento da placa motora, bem como as possíveis interações dos vários agentes anestésicos na função muscular. Além disso, o próprio tratamento da MG com anticolinesterásicos pode influenciar o manejo anestésico.^{13,18}

Avaliação pré-anestésica detalhada é de extrema importância nos casos de MG. Faz-se necessário determinar o grau de fraqueza muscular e os grupos musculares envolvidos. Quantificar a função pulmonar é importante em todos os estágios da doença.¹⁹ Testes de função respiratória podem ser úteis²⁰, ajudando a determinar uma possível necessidade de ventilação prolongada no pós-operatório.¹³

Leventhal *et al.*²¹ elaboraram uma pontuação para prever a necessidade de suporte ventilatório no pós-operatório em pacientes com MG submetidos à timectomia:

Tabela 1 - Pontuação para predição da necessidade de ventilação mecânica no pós-operatório de *Miastenia Gravis*

Fatores de Risco	Pontos
Duração da doença > 6 anos	12
História de doença pulmonar crônica	10
Dose diária de piridostigmina > 750 mg	8
Capacidade vital > 2,9 L	4
Total de pontos	34

Fonte: adaptada de Leventhal *et al.*²¹

Caso o paciente tenha pontuação de seus fatores abaixo de 10, provavelmente poderá ser extubado e

não necessitará de suporte ventilatório no pós-operatório. Quando a soma estiver entre 10 e 34 pontos, a probabilidade de suporte ventilatório após a cirurgia é alta.

Lu *et al.*²² avaliaram fatores de risco para possibilidade de falência respiratória na extubação e identificaram que níveis elevados na Classificação Clínica Americana de *Miastenia Gravis* é um fator de risco independente.

Outros critérios para extubação de pacientes com MG são propostos. A extubação deve prosseguir após serem alcançados nível normal de consciência, volume corrente de, no mínimo, 5 mL/kg, ventilação espontânea com PaCO₂ ≤ 50 mmHg, PO₂ ≥ 90 mmHg e frequência respiratória ≤ 30 incursões.min⁻¹. É crucial que se faça monitorização da função neuromuscular para garantir que não haja bloqueio residual antes de promover a extubação.^{10,23} Uma medida de sequência de quatro estímulos SQE ≥ 0,9 seria segura para tal fim.

O tipo de tratamento realizado também deve ser discriminado. A maioria dos pacientes estará usando inibidores da acetilcolinesterase, como a piridostigmina, e menos comumente a neostigmina. A piridostigmina atua inibindo tanto a acetilcolinesterase como a pseudocolinesterase. Como consequência há alteração na hidrólise da succinilcolina e do BNM adespolarizante mivacúrio¹⁰, potencializando sua ação.²⁴ A manutenção da piridostigmina até o dia do procedimento não é consenso entre os autores¹⁰; os pacientes em uso desses inibidores podem ter diminuição da resposta à neostigmina no perioperatório, dificultando ainda mais a reversão do bloqueio neuromuscular¹³ e com risco de desencadear crise colinérgica.

A crise colinérgica ocorre quando há superdosagem de anticolinesterásico, manifestando-se com sialorreia, sudorese excessiva, cólicas abdominais, urgência urinária, bradicardia, fasciculações e fraqueza muscular. O tratamento é de suporte, incluindo intubação traqueal e atropina^{10,13} até a interrupção dos sintomas colinérgicos. A diferenciação entre as crises miastênica e colinérgica pode ser realizada com a administração de dose única de edrofônio. Com isso haveria melhora dos sintomas da *miastenia* e agravamento dos sintomas colinérgicos.

A monitorização perioperatória deve contemplar a mínima necessária exigida pela Resolução do CFM nº 1802/06.²⁵ Atenção especial deve ser prestada ao grau de bloqueio neuromuscular. Parâmetros clínicos têm se mostrado insuficientes em prever a resposta individual aos bloqueadores neuromusculares.

Agentes anestésicos podem alterar a atividade da placa motora e alguns autores, como Mann *et al.*²⁶, sugerem que a monitorização neuromuscular com a sequência de quatro estímulos (SQE, TOF) seja rotina nos pacientes com MG, devendo ser instituída logo na indução anestésica.

O uso de halogenados na MG tais como sevoflurano, isoflurano, desflurano, enflurano ou halotano interferiu na transmissão neuromuscular, tanto *in vitro*, quanto *in vivo*. Na prática, isso pode ser percebido com a redução dose-dependente na relação T4/T1 durante anestesia com esses agentes. Importante lembrar que esses inalatórios podem aumentar os efeitos dos BNMs adespolarizantes.²⁷ Entretanto, não há evidências clínicas significativas de bloqueio neuromuscular residual pós-operatório ocasionado exclusivamente por isoflurano, sevoflurano ou desflurano.¹³

Entre os fármacos venosos para indução e manutenção, o propofol parece ser a melhor opção. Ele não demonstra alterar a função neuromuscular¹³ e tem a capacidade de diminuir os reflexos das vias aéreas, permitindo boas condições de intubação na maioria dos pacientes. Seus perfis farmacodinâmico e farmacocinético permitem rápida recuperação da consciência, dos reflexos de via aérea e retorno à ventilação espontânea.¹⁸

Com a preocupação de se evitar depressão respiratória pós-operatória, o uso de opioides com potencial de acúmulo deve ser evitado. O remifentanil apresenta perfil farmacológico adequado para analgesia no perioperatório.²⁸

Analgesia peridural mostra benefícios nos pacientes com MG tanto durante a cirurgia como no pós-operatório, para o melhor controle da dor e melhora da função ventilatória. Os anestésicos locais (AL) do tipo éster são metabolizados por pseudocolinesterases, devendo ser evitados em pacientes em tratamento com anticolinesterásicos. Os ALs do tipo aminoamida, como a ropivacaína e bupivacaína, são seguros para o uso em MG.¹⁰

O equilíbrio entre a perda de receptores de acetilcolina e a atividade dos receptores remanescentes determina os sintomas clínicos e a sensibilidade aos bloqueadores neuromusculares.²⁶ A diminuição do número e função desses receptores na placa motora interfere na resposta à acetilcolina, aumenta a resistência aos BNMs despolarizantes, como a succinilcolina, e aumenta a sensibilidade aos BNMs adespolarizantes.²⁴ Há uma heterogeneidade de apresentações no

grau de resposta aos bloqueadores neuromusculares nos pacientes com *miastenia gravis*.

O uso de bloqueadores neuromusculares em pacientes com MG tem sido associado a elevada taxa de extubação malsucedida e maiores tempos de ventilação mecânica pós-operatória e de internação.¹⁸ Quando for necessário utilizar esses agentes, recomenda-se que sejam administrados aqueles de curta/intermediária duração, tais como mivacúrio, atracúrio, cisatracúrio, rocurônio e vecurônio e, em menores doses, aliado à monitorização neuromuscular.¹⁰

A reversão do BNM com o uso de anticolinesterásicos é controversa¹², pelo risco de desencadeamento de crise colinérgica. Recentemente foi introduzido no mercado o sugammadex, uma gamaciclodextrina quimicamente modificada capaz de encapsular agentes adespolarizantes esteroidais, como o rocurônio e vecurônio. Foram demonstradas por vários autores a segurança e efetividade de seu uso nos pacientes com MG.²⁹

Vymazal *et al.*³⁰ anestesiaram 117 pacientes com MG usando rocurônio 0,6 mg.kg⁻¹ e sugammadex 2 mg.kg⁻¹ ou 4 mg.kg⁻¹, dependendo do grau de bloqueio medido pela SQE. Não foi observado qualquer sinal de curarização residual ou depressão respiratória no pós-operatório. O estudo também não registrou caso de reintubação nas primeiras 48 horas ou casos de pneumonia nas primeiras 120 horas. A reversão do bloqueio neuromuscular com o sugammadex foi confiável, previsível e rápida, sem a necessidade de haver redução na dose de indução do rocurônio.

CONCLUSÃO

O manejo de um paciente portador de MG requer a compreensão da fisiopatologia da doença e o conhecimento da interação entre os agentes anestésicos mais comumente usados e o tratamento da MG. As alterações musculares devem ser levadas em consideração para a escolha da técnica anestésica, priorizando o uso de fármacos sem grande potencial de acúmulo e de rápida eliminação. Caso seja necessário o uso de BNM, é prudente monitorizar o grau de bloqueio neuromuscular e certificar-se de que não haja bloqueio residual no momento da extubação.

O sugammadex é uma escolha segura e confiável na eventualidade da necessidade de reversão de bloqueio neuromuscular pelo rocurônio ou vecurônio em pacientes portadores de MG.

REFERÊNCIAS

- Mahadeva B, Phillips LH 2nd, Juel VC. Autoimmune disorders of neuromuscular transmission. *Semin Neurol*. 2008 Apr; 28(2):212-27. doi: 10.1055/s-2008-1062260.
- Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol*. 2009; 8:475-90.
- Meyer A, Levy Y. Geoepidemiology of myasthenia gravis. *Autoimmun Rev* 2010; Mar; 9(5):A383-6.
- Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A systematic review of the population based epidemiological studies em Myasthenia Gravis. *BMC Neurol*. 2010 Jun 18;10:46. doi: 10.1186/1471-2377-10-46.
- Mori M, Kuwabara S, Nemoto Y, Tamura N, Hattori T. Concomitant chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and myasthenia gravis following cytomegalovirus infections. *J Neurol Sci*. 2006 Jan 15;240(1-2):103-6. Epub 2005 Oct 19.
- Carlsson B, Wallin J, Pirskanen R, Matell G, Smith CI. Different HLA DR-DQ associations in subgroups with idiopathic myasthenia gravis. *Immunogenetics*. 1990;31(5-6):285-90.
- Giraud M, Beaurain G, Yamamoto AM, Eymard B, Tranchant C, Gajdos P, Garchon HJ. Linkage of HLA to myasthenia gravis and genetic heterogeneity depending on anti-titin antibodies. *Neurology*. 2001 Nov 13; 57(9):1555-60.
- O'Riordan JI, Miller DH, Mottershead JP, Hirsch NP, Howard RS. The management and outcomes of patients with myasthenia gravis treated acutely in a neurological intensive care unit. *Eur J Neurol*. 1998 Mar; 5(2):137-42.
- Gold R, Hohlfield R, Toyka KV. Progress in the treatment of myasthenia gravis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2008 Sep; 1(2):36-51.
- Blichfeldt-Lauridsen L, Hansen BD. Anesthesia and myasthenia gravis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012; 56: 17-22.
- Gronseth GS, Barohn RJ. Practice parameter: thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence-based review): report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2000; 55:7-15.
- Abel M, Eisenkraf, JB. Anesthetic Implications of Myasthenia Gravis. *Mt Sinai J Med*. 2002; 69:31-7.
- Masters OW, Bagshaw ON. Anesthetic considerations in Paediatrics Myasthenia Gravis. *Autoimmune Diseases*. 2011; ID 250561. doi:10.4061/2011/250561
- Baraka A. Anesthesia and myasthenia gravis. *Middle East J Anaesthesiol*. 1993 Feb; 12(1):9-35.
- Osserman KE, Genkins G. Studies in myasthenia gravis: review of a twenty-year experience in over 1200 patients. *Mt Sinai J Med*. 1971; 38:497-537.
- Punga AR, Stålberg E. Acetylcholinesterase inhibitors in MG: to be or not to be? *Muscle Nerve*. 2009 Jun; 39(6):724-8.
- Dau PC, Lindstrom JM, Cassel CK, Denys EH, Shev EE, Spittler LE. Plasmaferese and immunosuppressive drug therapy in myasthenia gravis. *N Engl J Med*. 1977 Nov 24; 297(21):1134-40.
- Rocca GD, Coccia C, Diana L, Pompei L, Costa MG, Tomaselli E, *et al*. Propofol or sevoflurane anesthesia without muscle relaxants allow the early extubation of myasthenic patients. *Can J Anaesth*. 2003; 50(6):547-52.
- Heliopoulos I, Patlakas G, Vadikolia K, Artemis N, Kleopa KA, Maltezos E, *et al*. Maximal voluntary ventilation in myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2003; 27:715-9.
- Naguib M, El Dawlatly AA, Ashour M, Bamgboye EA. Multivariate determinants of the need for postoperative ventilation in myasthenia gravis. *Can J Anaesth*. 1996; 43(10):1006-13.
- Leventhal SR, Orkin FK, Irish RA. Prediction of the need for post-operative mechanical ventilation in myasthenia gravis. *Anesthesiology*. 1980; 53:26-30.
- Lu W, Yu T, Longhini F, Jiang X, Qin X, Jin X. Preoperative risk factors for prolonged postoperative ventilation following thymectomy in myasthenia gravis. *Int J Clin Exp Med*. 2015 Aug; 8(8):13990-6.
- Turani E, Szathmary I, Molnar J, Szobor A. Myasthenia gravis: prognostic significance of clinical data in the prediction of post thymectomy respirator crises. *Acta Chir Hung*. 1992-1993; 33:353-60.
- Baraka A. Succinylcholine neuromuscular block in the myasthenia gravis patient. *ME J Anesth*. 2014; 22(4):349-51.
- Conselho Federal de Medicina (BR). Dispõe sobre a prática do ato anestésico. Revoga a Resolução CFM n. 1363/1993. Resolução n. 1.802 de 01 novembro 2006. [Citado em 2016 02 16] Disponível em http://www.portalmedico.org.br/resolucoes/cfm/2006/1802_2006.htm
- Mann R, Blobner M, Jelen-Esselborn S, Busley R, Werner C. Pre-anesthetic train-of-four fade predicts the atracurium requirement of myasthenia gravis patients. *Anesthesiology*. 2000; 93:346-50.
- Nitahara K, Sugi Y, Higa K, Shono S, Hamada T. Neuromuscular effects of sevoflurane in myasthenia gravis patients. *British Journal of Anaesthesia*. 2007; 98(3):337-41.
- Gritti P, Carrara B, Khotcholava M, Bortolotti G, Giardini D, Lanterna L. A. *et al*. The use of desflurane or propofol in combination with remifentanyl in myasthenic patients undergoing a video-assisted thoracoscopic-extended thymectomy. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2009; 53(3):380-9.
- Mitre C, Roucaciú A, Acalovschi I. The use of sugammadex in a patient with myasthenia gravis to reverse rocuronium-induced neuromuscular blockade. *J Romãn Anest Terap Inten*. 2011, 18(2):145-8.
- Vymazal T, Krecmerova M, Bicek V, Robert Lischke. Feasibility of full and rapid neuromuscular blockade recovery with sugammadex in myasthenia gravis patients undergoing surgery – a series of 117 cases. *Therap Clin Risk Manag*. 2015; 11:1593-6.