

DOENÇAS DA JUNÇÃO NEUROMUSCULAR

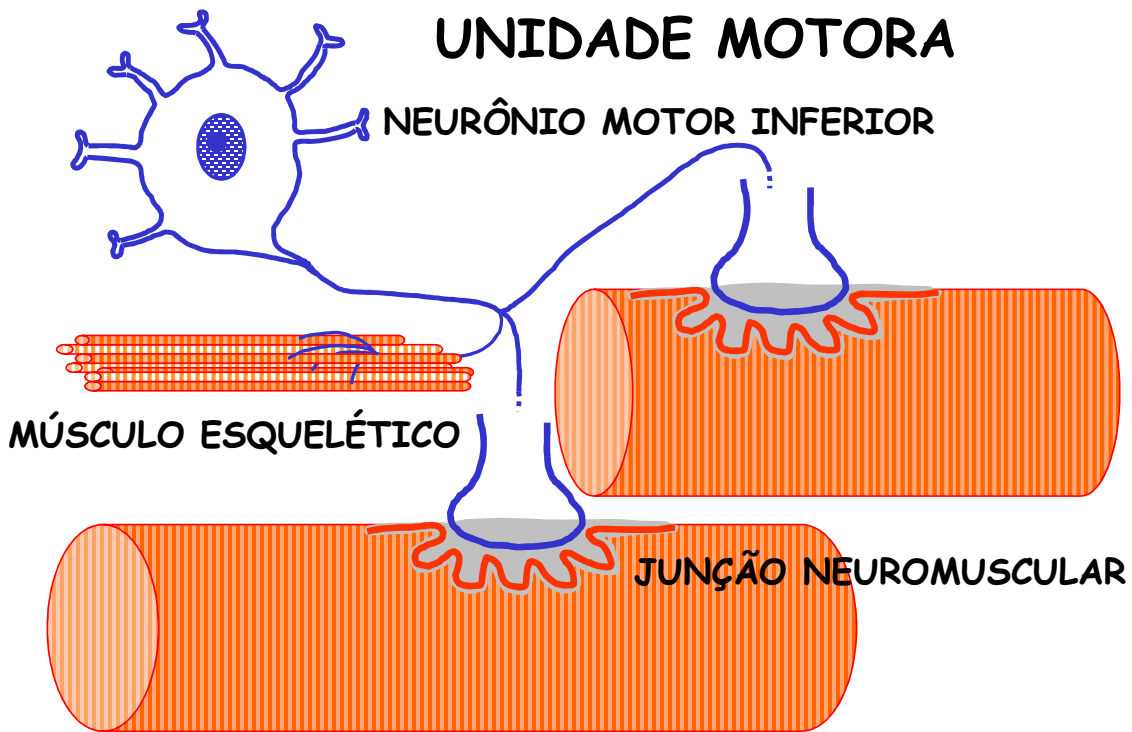
Profa. Dra. Cláudia Ferreira da Rosa Sobreira

Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento

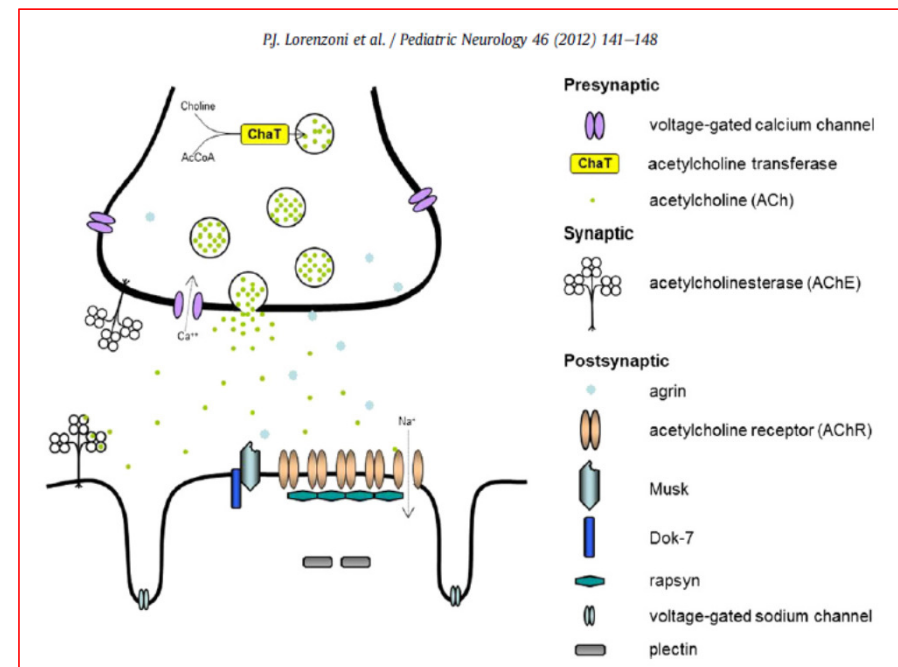
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

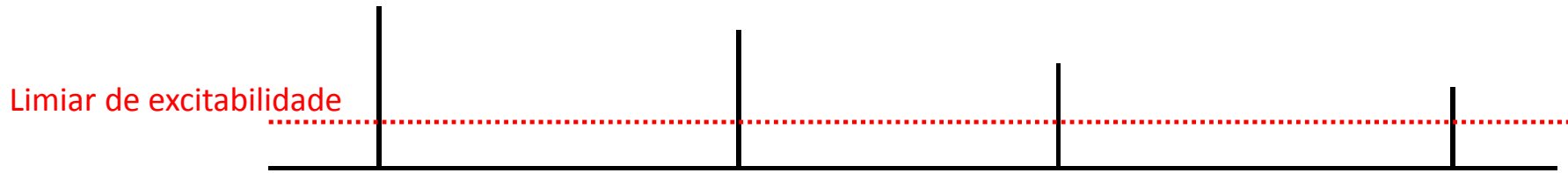
A JUNÇÃO NEUROMUSCULAR



JUNÇÃO NEUROMUSCULAR



Transmissão Neuromuscular



Potencial de Placa Motora



Potencial de Ação Muscular Composto

DOENÇAS DA JUNÇÃO NEUROMUSCULAR

DEFINIÇÃO

São doenças **ADQUIRIDAS** ou **HEREDITÁRIAS** decorrentes de disfunção da transmissão neuromuscular.

DOENÇAS DA JUNÇÃO NEUROMUSCULAR

OBJETIVOS PARA O CLÍNICO GERAL

- 1. Reconhecer as manifestações clínicas e contribuir para o diagnóstico precoce;**
- 2. Conhecer os fatores de piora;**
- 3. Contribuir para o atendimento de urgência.**

DOENÇAS DA JUNÇÃO NEUROMUSCULAR

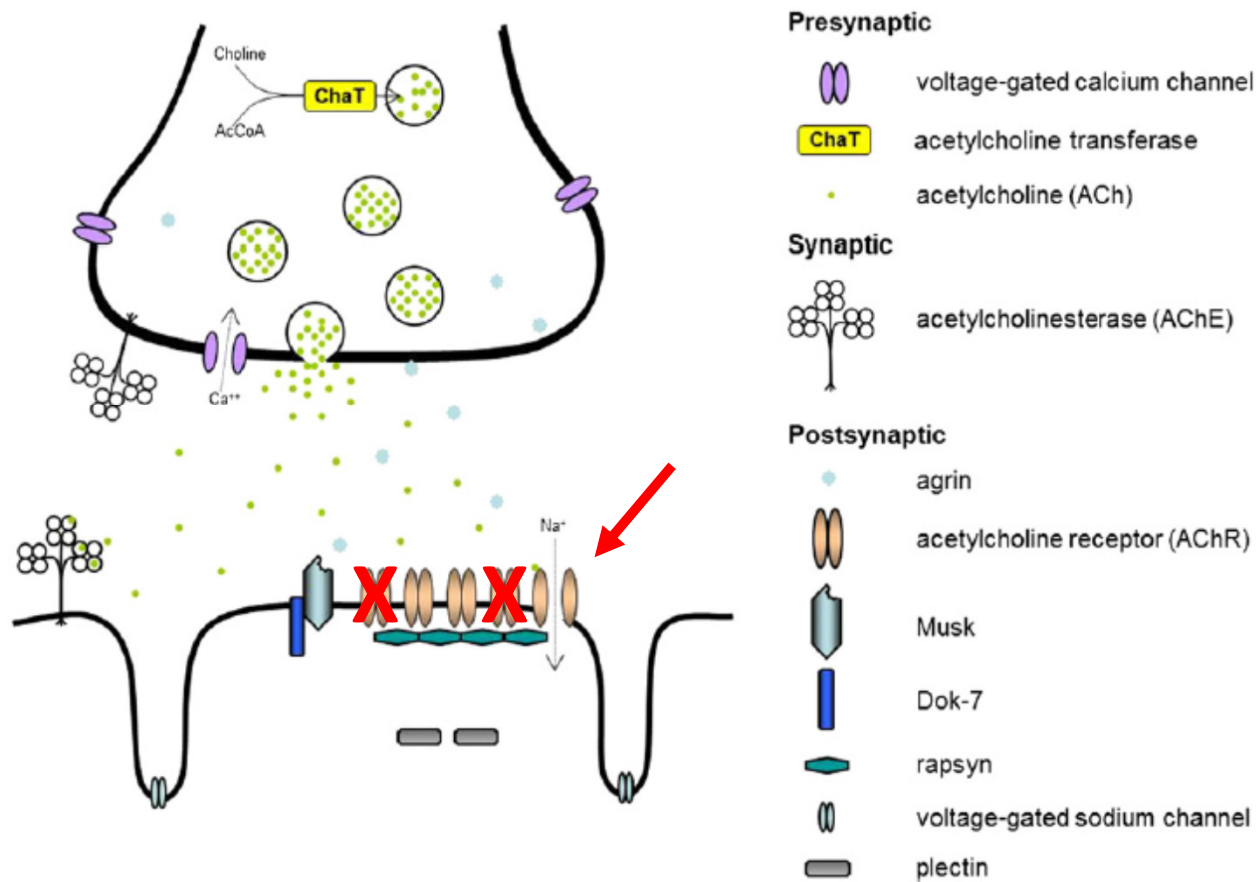
- 1. A miastenia gravis é a doença mais comum da junção neuromuscular;**
- 2. Com prevalência nos Estados Unidos estimada em 14 a 20 por 100.000 habitantes;**
- 3. A principal causa é uma anormalidade imunológica adquirida (doença autoimune);**
- 4. A forma autoimune pode se iniciar em qualquer faixa etária.**

DOENÇAS DA JUNÇÃO NEUROMUSCULAR

- 1. Mulheres: início é mais comum na segunda e terceira décadas;**
- 2. Homens: início é mais comum na sétima e oitava décadas em homens;**
- 3. Antigamente predominava o acometimento das mulheres, com o aumento da expectativa de vida, atualmente predomina o acometimento dos homens;**
- 4. Atualmente a média da idade no início dos sintomas passou a ser maior que 50 anos.**

MIASTENIA GRAVIS AUTOIMUNE

P.J. Lorenzoni et al. / Pediatric Neurology 46 (2012) 141–148



DOENÇAS DA JUNÇÃO NEUROMUSCULAR

PRINCIPAL CARACTERÍSTICA CLÍNICA

- 1. FATIGABILIDADE;**
- 2. Pacientes com miastenia gravis procuram o médico com queixa de fraqueza muscular específica e não de fadiga generalizada;**
- 3. FRAQUEZA FLUTUA NOS DIAS E SEMANAS (melhora com o repouso e piora com a atividade).**

DOENÇAS DA JUNÇÃO NEUROMUSCULAR

ALÉM DA PIORA COM A ATIVIDADE, PODEM RELATAR QUE PIORAM:

- 1. com estresse emocional;**
- 2. na vigência de infecções;**
- 3. na gravidez ou durante a menstruação;**
- 4. no verão ou quando o tempo está mais quente;**
- 5. podem observar piora com alguns medicamentos.**

DOENÇAS DA JUNÇÃO NEUROMUSCULAR

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS – SINTOMA INICIAL

- 1. PTOSE OU DIPLOPIA (motricidade ocular extrínseca) em 2/3 dos pacientes;**
- 2. quase todos apresentam ambos os sintomas em 2 anos;**
- 3. dificuldade em MASTIGAR alimentos mais resistentes, ENGOLIR ou FALAR (musculatura orofaríngea) em 1/6 dos pacientes;**
- 4. fraqueza nos membros como sintoma inicial em apenas 1/10.**

DOENÇAS DA JUNÇÃO NEUROMUSCULAR

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

São frequentemente envolvidos:

1. Musculatura ocular extrínseca;
2. Musculatura da face e orofaringe;
3. Flexores do pescoço;
4. Deltoide, tríceps, extensores do punho;
5. Pode haver fraqueza da musculatura respiratória.

DOENÇAS DA JUNÇÃO NEUROMUSCULAR

EM GERAL PROCURAM ATENDIMENTO JÁ COM ALGUM TEMPO DE EVOLUÇÃO

- 1. fraqueza fica restrita aos músculos oculares em 10% a 40% dos casos;**
- 2. nos demais, ocorre fraqueza progressiva nos primeiros 2 anos, que envolve os músculos orofaríngeos, dos membros e axiais (pode ocorrer insuficiência respiratória).**
- 3. a fraqueza atinge seu máximo durante o primeiro ano em 2/3 dos pacientes.**

DOENÇAS DA JUNÇÃO NEUROMUSCULAR

DIAGNÓSTICO

1. Avaliação clínica com identificação de fatigabilidade durante o exame (ex. avalia ptose, motilidade ocular e diplopia - **olhar para cima por 2 minutos** – reavalia ptose, motilidade ocular e diplopia);
2. Teste do gelo (lembra que pioram quando está quente?);
3. Teste da prostigmina (anticolinesterásico) intramuscular.

DOENÇAS DA JUNÇÃO NEUROMUSCULAR

DIAGNÓSTICO

4. ENMG com estimulação repetitiva e fibra única;
5. Dosagem sérica do anticorpo anti-receptor de ACh:
 - a) esses anticorpos estão presentes em ao menos 85% dos pacientes com miastenia generalizada adquirida e 54% com miastenia ocular;
6. Outros anticorpos podem estar envolvidos na gênese da miastenia gravis;
7. Se ausentes, investigar as formas hereditárias (síndromes miastênicas congênitas).

DOENÇAS DA JUNÇÃO NEUROMUSCULAR

O TIMO E A MIASTENIA GRAVIS AUTOIMUNE

- 1. anormalidades tímicas estão associadas à miastenia gravis, mas a natureza da associação não está completamente elucidada (se papel primário ou secundário na patogênese);**
- 2. o timo contém todos os elementos necessários para a patogênese da miastenia gravis: células mioídes que expressam o antígeno receptor de ACh, células apresentadoras de antígenos e células T imunocompetentes;**
- 3. possivelmente as anormalidades tímicas causam distúrbio na tolerância que leva ao ataque imune ao receptor de Ach;**

DOENÇAS DA JUNÇÃO NEUROMUSCULAR

O TIMO E A MIASTENIA GRAVIS AUTOIMUNE

- 4. é obrigatória a investigação do timo com exame de imagem (tomografia ou ressonância do mediastino);**
- 5. 70% tem hiperplasia tímica (centros germinais) - indicam resposta imune ativa (áreas do tecido linfóide onde as células B interagem com as células T auxiliares para produzir anticorpos)**
- 6. 10% tem neoplasia tímica (timoma);**

DOENÇAS DA JUNÇÃO NEUROMUSCULAR

O TIMO E A MIASTENIA GRAVIS AUTOIMUNE

- 7. pacientes com timoma geralmente apresentam doença mais grave e níveis mais altos de anticorpos anti-receptor de ACh;**
- 8. Quando início ocorre entre 30 e 60 anos, quase 20% dos pacientes têm timoma;**
- 9. Risco de timoma é muito menor quando o início dos sintomas se dá após os 60 anos.**

DOENÇAS DA JUNÇÃO NEUROMUSCULAR

EVOLUÇÃO

QUANDO NÃO HAVIA TRATAMENTO DISPONÍVEL

- Cerca de 1/3 dos pacientes melhorava espontaneamente;
- Cerca de 1/3 piorava mas sobrevivia;
- Cerca de 1/3 falecia em decorrência da doença.

DOENÇAS DA JUNÇÃO NEUROMUSCULAR

TRATAMENTO

- 1. anticolinesterásicos=inibidores da colinesterase (piridostigmina VO), mantêm a acetilcolina mais tempo na fenda sináptica;**
- 2. timectomia é indicada quando há suspeita de neoplasia tímica e a maioria dos especialistas indica o procedimento quando há anticorpos anti-receptor de ACh;**
- 3. prednisona (melhora acentuada ou remissão dos sintomas em mais de 75% dos pacientes; a maioria dos demais apresenta alguma melhora com prednisona);**
- 4. outros imunossupressores (azatioprina demora de 4 a 8 meses para fazer efeito; ciclosporina; ciclofosfamida; outros)**

DOENÇAS DA JUNÇÃO NEUROMUSCULAR

TRATAMENTO – FICAR ATENDO AOS FATORES QUE CAUSAM PIORA

1. **distúrbios emocionais;**
2. **doenças sistêmicas (principalmente infecções respiratórias virais);**
3. **hipotireoidismo ou hipertireoidismo;**
4. **gravidez, ciclo menstrual;**
5. **medicamentos que afetam a transmissão neuromuscular;**
6. **aumento da temperatura corporal.**

DOENÇAS DA JUNÇÃO NEUROMUSCULAR

TRATAMENTO – MEDICAMENTOS QUE CAUSAM PIORA

<https://www.abrami.org.br/medicamentos/medicamentos-que-devem-ser-evitados>

Relaxantes musculares maiores: pancurônio, succinilcolina, d-turbocurarina.

Relaxantes musculares menores: benzodiazepínicos, baclofen, dantrolene, meprobamato.

Antimicrobianos

com risco: **aminoglicosídeos, tetracilina, lincomicina, clindamicina, polimixinas, bacitracina.**

duvidosos: ampicilina, eritromicina, sulfamidas.

sem risco: penicilina, cloranfenicol, cancomicina, cefalosporinas.

Antimaláricos: quinino, cloroquina.

Cardiovasculares: quinidina, procainamida, lidocaína (principalmente via sistêmica), guanetidina, trimetafan, betabloqueadores, sulfato de magnésio, reserpina, antagonistas do cálcio.

Anticonvulsivantes: hidantoínas, barbitúricos, benzodiazepínicos, etossuximida, trimetadiona.

Psicotrópicos: benzodiazepínicos, carbonato de lítio, antidepressivos tricíclicos, inibidores da MAO, neurolépticos (fenotiazinas e butirofenonas).

Analgésicos: morfina, **dipirona magnésica.**

DOENÇAS DA JUNÇÃO NEUROMUSCULAR

TRATAMENTO – MEDICAMENTOS QUE CAUSAM PIORA

<https://www.abrami.org.br/medicamentos/medicamentos-que-devem-ser-evitados>

Anti-reumáticos: d-penicilamina, cloroquina, colchicina.

Hormônios: ACTH e corticosteróides (usar só com acompanhamento neurológico), ocitocina, **anticoncepcionais**.

Anestésicos gerais: éter, clorofórmio, ketamina, metoxifluorano.

Anestésicos locais: lidocaína (dar preferência ao uso com vasoconstritor).

Anticolinérgicos

Anti-histamínicos

Laxantes e enemas: diminuem a absorção de anticolinesterásicos e depletam potássio. Alguns possuem magnésio em sua composição.

Imunizações: vacina e soro antitetânico.

Outros: amantadina, aprontina (trasyolol), antiácidos contendo magnésio, inibidores de anticolinesterase (usar só com acompanhamento neurológico), levofloxacino (diversos pacientes relataram fraqueza muito acentuada), **contrastos iodados**.

DOENÇAS DA JUNÇÃO NEUROMUSCULAR

TRATAMENTO – MEDICAMENTOS QUE CAUSAM PIORA

FICAR ATENTO À POSSIBILIDADE DE PIORA QUANDO INICIAR A PRESCRIÇÃO DE QUALQUER MEDICAMENTO PARA UM PACIENTE COM MIASTENIA GRAVIS.

DOENÇAS DA JUNÇÃO NEUROMUSCULAR

ATENDIMENTO DE URGÊNCIA POR AGRAVAMENTO DO QUADRO

1. Crise miastênica (piora aguda da fraqueza muscular);
2. Crise colinérgica (piora aguda da fraqueza muscular);
3. Insuficiência respiratória (fraqueza da musculatura respiratória; disfagia com aspiração de alimento; pneumonia).

DOENÇAS DA JUNÇÃO NEUROMUSCULAR

ATENDIMENTO DE URGÊNCIA – RISCO DE ÓBITO

1. **Garantir SUPORTE VENTILATÓRIO;**
2. **Verificar a causa da piora e intervir;**
3. **Não deixar de considerar a possibilidade de disfagia;**
4. **Possibilidade de imunomodulação com IgIV (altas doses de imunoglobulina humana intravenosa) ou plasmaferese.**

DOENÇAS DA JUNÇÃO NEUROMUSCULAR

BOTULISMO

DOENÇAS DA JUNÇÃO NEUROMUSCULAR

- 1. O botulismo é causa rara de disfunção da junção neuromuscular;**
- 2. Importância no atendimento de urgência pois o risco de óbito é elevado se não tratado;**
- 3. É causado pela ação de uma doença bacteriana rara;**
- 4. Formas: alimentar, por ferimentos, intestinal.**

DOENÇAS DA JUNÇÃO NEUROMUSCULAR

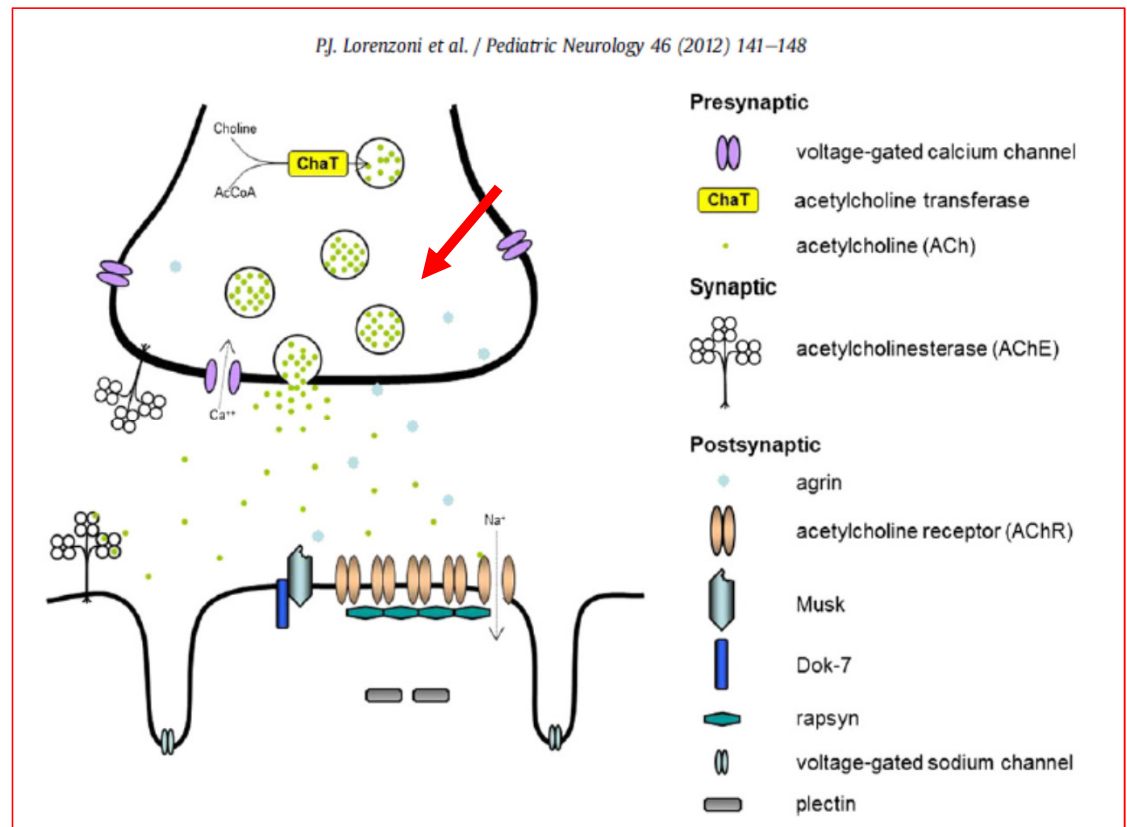
- 1. Forma alimentar: ingestão de toxinas e alimentos contaminados; o período de incubação pode variar de 2 horas a 10 dias (média 12 a 36 horas);**
- 2. Forma por ferimentos: contaminação de ferimentos com *Clostridium botulinum*; o período de incubação pode variar de 4 a 21 dias (media 7 dias);**
- 3. Forma intestinal: esporos contidos em alimentos contaminados se fixam e multiplicam no intestino, com produção e absorção de toxina (neonatal e adultos com uso prolongado de antibióticos, cirurgias intestinais, entre outros).**

DOENÇAS DA JUNÇÃO NEUROMUSCULAR

- **Forma intestinal infantil é mais frequente em crianças com idades entre 3 e 26 semanas;**
- **Uma das principais causas é a ingestão de mel de abelha nas primeiras semanas de vida;**
- **Pode ser responsável por 5% dos casos de morte súbita em lactentes.**

DOENÇAS DA JUNÇÃO NEUROMUSCULAR

As toxinas botulínicas destroem o aparato de exocitose na porção pre-sináptica da junção neuromuscular



DOENÇAS DA JUNÇÃO NEUROMUSCULAR

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DO BOTULISMO

- 1. Fraqueza muscular de caráter descendente: diplopia, ptose, disartria, disfagia, fraqueza apendicular, insuficiência respiratória;**
- 2. disfunção autonômica: borramento visual (dilatação pupilar), boca seca, olhos secos, íleo paralítico.**

DOENÇAS DA JUNÇÃO NEUROMUSCULAR

TRATAMENTO

- O êxito do tratamento está diretamente relacionado à precocidade com que é iniciada e às condições do local onde será realizada. O tratamento deve ser realizado em unidade hospitalar que disponha de terapia intensiva (UTI), tendo em vista que diminuem as chances de óbito nesse tipo de unidade;
- Basicamente, o tratamento da doença apoia-se em dois conjuntos de ações: tratamento de suporte e tratamento específico;

DOENÇAS DA JUNÇÃO NEUROMUSCULAR

TRATAMENTO

- 1. Tratamento de suporte:** as medidas gerais de suporte e monitorização cardiorrespiratória são as condutas mais importantes no tratamento do botulismo;
- 2. Tratamento específico:** visa eliminar a toxina circulante e a sua fonte de produção, o *C. botulinum*, pelo uso do soro antibotulínico (SAB) e de antibióticos;
- 3. Antes de iniciar o tratamento específico,** todas as amostras clínicas para exames diagnósticos devem ser coletadas.