

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE VETERINARIA**

**MIASTENIA GRAVE ADQUIRIDA EM CÃES**

**ROBERTA ELGERT MARTINS**

**PORTO ALEGRE**

**2013 / 1**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE VETERINARIA**

**MIASTENIA GRAVE ADQUIRIDA EM CÃES**

**Autora:** Roberta Elgert Martins

**Orientadora:** Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Ana Cristina Pacheco de Araújo

**Co-orientadora:** M.V. Mcs. Paula Cristina Sieczkowski Gonzalez

Monografia apresentada como requisito parcial para obtenção da graduação em Medicina Veterinária

**PORTO ALEGRE**

**2013 / 1**

## RESUMO

A Miastenia Grave é uma doença autoimune na qual são produzidos anticorpos contra receptores nicotínicos de acetilcolina na membrana pós-sináptica da junção neuromuscular, resultando em transmissão neuromuscular debilitada. Os principais sinais clínicos são fraqueza muscular intensa, principalmente após exercício, atrofia da musculatura facial, dificuldade de deglutição e ocasionalmente pneumonia por aspiração decorrente de megaesôfago. Além da anamnese, faz-se necessário exames complementares, como radiografia torácica, teste de administração de drogas anticolinesterásicas, determinação de anticorpos circulantes, métodos imunohistoquímicos e eletromiografia, com o intuito de excluir doenças com sinais similares. O tratamento consiste em aplicação de drogas anticolinesterásicas de ação prolongada. Pode ser necessário a utilização de drogas imunodepressoras. Além do tratamento medicamentoso, o manejo alimentar em animais com megaesôfago é recomendado. Este trabalho tem como objetivo fazer uma revisão de literatura sobre as diferentes etiologias da doença, abordando os principais sinais clínicos apresentados pelos animais.

**Palavras-chave:** Miastenia grave, megaesôfago, autoimune, Brometo de piridostigmina

## **ABSTRACT**

*Myasthenia gravis is an autoimmune disease in which antibodies are produced against nicotinic acetylcholine receptors in post-synaptic membrane of the neuromuscular junction, resulting in impaired neuromuscular transmission. The main clinical signs are severe muscle weakness, especially after exercise, atrophy of facial muscles, difficulty swallowing and occasionally aspiration pneumonia due to megaesophagus. Besides the history, it is necessary exams as chest radiograph, test administration of anticholinesterase drug, determination of circulating antibodies, electromyography and immunohistochemical methods, in order to exclude diseases with similar signs. Treatment consists of application of long-acting anticholinesterase drugs. You may need the use of immunosuppressant drugs. Besides medical treatment, feeding management in animals with megaesophagus is recommended. This paper aims to review the literature on the different etiologies of the disease, highlighting key clinical signs shown by the animals.*

**Keywords:** *Myasthenia gravis, megaesophagus, autoimmune, pyridostigmine bromide*

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente, gostaria de agradecer aos meus pais, pelo exemplo de caráter, perseverança e ética, isto certamente é o mais importante para minha formação, pessoal e profissional. Aos meus avós, que já não estão mais fisicamente ao meu lado, mas que fizeram parte deste crescimento pessoal. Aos meus irmãos e familiares, agradeço ao apoio e compreensão, durante toda esta jornada percorrida. Amo muito vocês.

Aos amigos de faculdade, que percorreram junto este caminho, os quais me propiciaram muito aprendizado.

Aos mestres, pela dedicação e sabedoria, estabelecendo minha formação profissional.

Aos chefes e colegas de trabalho, que ampliaram meu conhecimento e formação profissional, me direcionando para minha área de interesse.

À minha namorada, que ao longo deste ano tem tido muita paciência e tem me dado apoio incondicional, estando ao meu lado nas horas boas, mas principalmente, nas mais difíceis.

Obrigado a todos que fizeram e fazem parte da minha vida, as minhas conquistas também são méritos de vocês.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Esquema de fibras responsáveis pelos movimentos voluntários. ....	10
Figura 2 -	Esquema do receptor de acetilcolina. ....	12
Figura 3 -	Canal de acetilcolina. ....	13
Figura 4 -	Estrutura da Junção Neuromuscular Normal e na Miastenia Grave. ....	15
Figura 5 -	Radiografia Contrastada demonstrando dilatação esofágica em um canino da raça Pinscher. ....	18
Figura 6 -	Radiografia de Tórax, projeções látero-lateral direita (A) e ventro-dorsal (B) demonstrando imagem compatível com pneumonia aspirativa em cão da raça Pinscher. ....	18
Figura 7 -	Comedouro elevado para cães com problema de deglutição, evitando a aspiração de alimentos ou líquidos (A) demonstrando a angulação do animal em estação (B). ....	25

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>8</b>
<b>2</b>	<b>ANATOMIA E FISIOLOGIA DA JUNÇÃO NEUROMUSCULAR</b>	<b>10</b>
<b>2.1</b>	<b>Do Neurônio Motor a Junção Neuromuscular</b>	<b>11</b>
<b>2.2</b>	<b>Anatomia da Junção Neuromuscular</b>	<b>11</b>
<b>2.3</b>	<b>O Receptor de Acetilcolina</b>	<b>12</b>
<b>2.4</b>	<b>A Transmissão Neuromuscular</b>	<b>13</b>
<b>2.5</b>	<b>Anatomia da Junção Neuromuscular na Miastenia Grave</b>	<b>14</b>
<b>2.6</b>	<b>Fisiopatologia da Miastenia Grave</b>	<b>15</b>
<b>3</b>	<b>TIPOS DE MIASTENIA GRAVE</b>	<b>17</b>
<b>3.1</b>	<b>Miastenia Grave Generalizada</b>	<b>17</b>
3.1.1	Sinais clínicos	17
<b>3.2</b>	<b>Miastenia Grave Focal</b>	<b>18</b>
3.2.1	Sinais clínicos	19
<b>4</b>	<b>DIAGNÓSTICO</b>	<b>20</b>
<b>5</b>	<b>TRATAMENTO</b>	<b>24</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÕES</b>	<b>27</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>28</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A Miastenia grave é uma doença neuromuscular caracterizada por fraqueza muscular e fadiga. A causa da MG é a redução do número de receptores funcionais de acetilcolina na membrana pós-sináptica (BATMAZ, *et. al.*, 1998).

A manifestação clínica mais comum é fraqueza muscular, principalmente após exercício, melhorando em repouso. Concomitantemente, pode haver perda muscular facial, dificuldade de deglutição e pneumonia por aspiração secundária ao megaesôfago. A doença pode ser classificada em focal ou generalizada, dependendo dos sintomas apresentados pelo animal.

Além de uma anamnese minuciosa, são necessários exames complementares, como por exemplo, exame radiográfico torácico, teste de administração de anticolinesterásicos, determinação de anticorpos circulantes e métodos imunohistoquímicos em biópsia muscular ou incubação do soro do paciente com músculo normal canino ou felino. (DEWEY *et. al.*, 1997; SHELTON; SCHULE; KASS, 1997). Existem algumas doenças neurológicas nas quais deve ser feito diagnóstico diferencial, através da realização de exame de eletromiografia (KORNEGAY; LORENZ, 2006).

Devido à dificuldade de um diagnóstico conclusivo através de exames laboratoriais, assim como dificuldades financeiras dos proprietários, em alguns casos, é feito o diagnóstico terapêutico, onde há resposta positiva à administração de anticolinesterásico, utilizando drogas como cloreto de edrofônio ou neostigmina, que inibe a hidrólise enzimática da acetilcolina na junção neuromuscular, sendo assim, a acetilcolina fica disponível por mais tempo nos terminais axônicos, tendo maior oportunidade de ligação nos receptores musculares, desencadeando o potencial de ação. (DEWEY *et al.*, 1997; ANDRADE, 2002; NELSON; COUTO, 2006).

O tratamento consiste em administração de anticolinesterásicos de ação prolongada. Pode ser necessário o uso de drogas imunossupressoras, como corticosteroides, juntamente a terapia com drogas anticolinesterásicas. (DEWEY *et al.*, 1997; ANDRADE, 2002; NELSON; COUTO, 2006)

Este trabalho tem por objetivo explicar sobre as diferentes etiologias da doença, tanto focal como generalizada, destacando os principais sinais clínicos apresentados pelos animais. Diferenciar de doenças que apresentem sintomas semelhantes, podendo confundir o médico

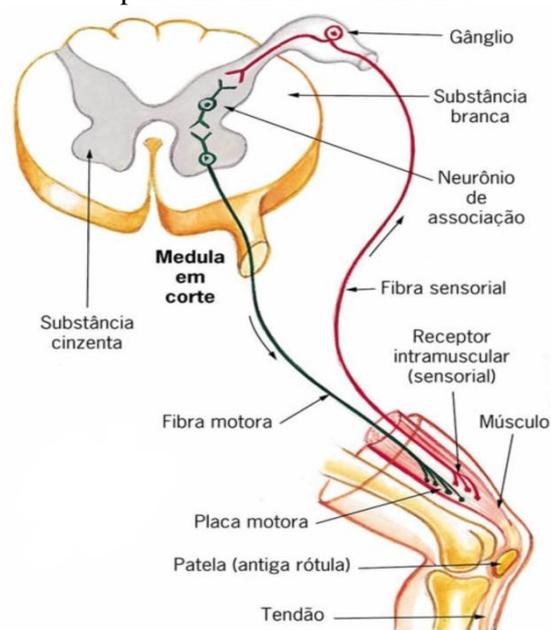
veterinário em seu diagnóstico e posterior conduta em relação ao caso. Apresentar os diferentes exames diagnósticos complementares para elucidar o caso, assim como a interpretação de seus resultados.

## 2 ANATOMIA E FISIOLOGIA DA JUNÇÃO NEUROMUSCULAR

O metabolismo e ação do músculo esquelético são importantes em grande variedade de movimentos corporais e na manutenção da temperatura corporal (BREAZILE, 1996). Cerca de 40% do corpo são constituídos por músculos esqueléticos e, talvez, outros 10% representem os músculos liso e cardíaco (VLEET, 2002). Além de prover a força para os movimentos somáticos, o músculo esquelético controla a laringe e faringe e, no final do esôfago, a vocalização, deglutição, eructação e regurgitação. Os músculos da mastigação e os músculos da língua são importantes na prensão do alimento, mastigação e deglutição (BREAZILE, 1996).

Os movimentos voluntários são efetuados mediante modificação da atividade nos arcos reflexos tonicamente ativos. Os arco reflexos (órgãos receptores – neurônios aferentes – interneurônios – neurônios motores – músculos) representam o controle alimentador no sentido positivo, no qual existem meios limitados para a modificação da atividade motora (BREAZILE, 1996) (Figura 1). A função normal dessas fibras depende de um sistema nervoso normal que proporcione os estímulos apropriados para iniciar a contração; o funcionamento normal envolve mecanismos de controle complexos que orientam o movimento dos íons cálcio para dentro e para fora do retículo sarcoplasmático durante o ciclo de contração-relaxamento (JONES; HUNT; KING, 2000).

Figura 1 – Esquema de fibras responsáveis pelos movimentos voluntários



Fonte: [www.sobiologia.com.br](http://www.sobiologia.com.br)

## **2.1 Do Neurônio Motor a Junção Neuromuscular**

O ramo comum final de todas as influências no controle motor somático envolve os neurônios do tronco cerebral e da medula espinhal que inervam a musculatura esquelética (BREAZILE, 1996). A unidade funcional do sistema neuromuscular é a unidade motora, consistindo de (1) corpos celulares nervosos nos cornos ventrais ou tronco cerebral, (2) o axônio de qualquer desses neurônios, que se prolonga até o músculo e termina na placa terminal motora e (3) o grupo de fibras musculares específico que são inervadas pelo neurônio (JONES; HUNT; KING, 2000). Cada segmento da medula espinhal tem alguns milhões de neurônios em sua substância cinzenta (VLEET, 2002).

Os corpos celulares dos neurônios motores são proporcionais em tamanho ao tamanho da unidade motora à qual estão associados. Portanto, aqueles que inervam grandes unidades motoras possuem grandes corpos celulares e aqueles que inervam pequenas unidades motoras possuem corpos celulares menores (BREAZILE, 1996).

Cada célula do músculo esquelético – fibra muscular – está envolvida por uma membrana celular, o sarcolema. O sarcolema não só provê suporte mecânico para a célula e para sua membrana celular e funciona para unir as fibras musculares através de sua membrana basal ao tecido conjuntivo para os movimentos físicos como também gera e propaga os potenciais de ação de modo muito semelhante ao da membrana da célula nervosa (BREAZILE, 1996). Em cada extremidade da fibra muscular, a camada superficial do sarcolema se funde com uma fibra tendinosa e, por sua vez, as fibras tendinosas juntam-se em feixes para formar os tendões dos músculos, que, a seguir, inserem-se nos ossos (VLEET, 2002).

## **2.2 Anatomia da Junção Neuromuscular**

Os axônios motores terminam na superfície das fibras musculares esqueléticas em pontos denominados junções neuromusculares. Nas junções neuromusculares, o sarcolema modifica-se para formar uma placa motora terminal (BREAZILE, 1996).

A extremidade da fibra nervosa é desmielinizada, e ramifica-se em terminais axonais que invaginam numa zona espessada de sarcoplasma subsarcolêmico que contem numerosos núcleos, e assume a forma de fendas sinápticas (JONES; HUNT; KING, 2000). Um neurônio motor pode dar origem a um número extremamente variável de terminais axônicos com uma placa motora cada (KENNEDY; PALMER'S, 2007). As fibras nervosas se ramificam em sua

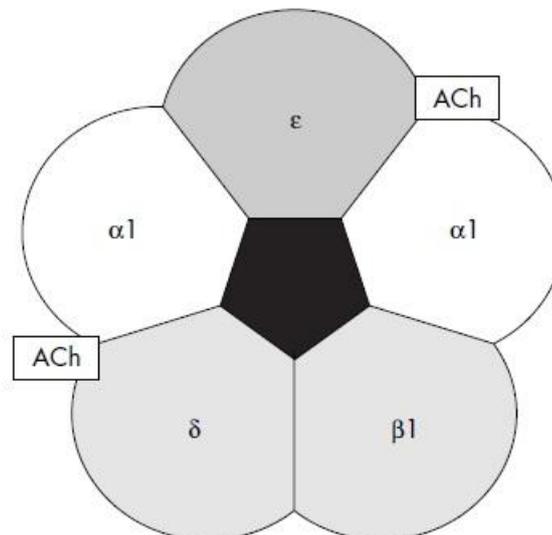
extremidade para formar um complexo de terminações nervosas ramificadas, que se invaginam para dentro da fibra muscular, mas permanecem fora de sua membrana plasmática. A estrutura toda é denominada placa motora (VLEET, 2002). A placa motora terminal representa uma área circunscrita, geralmente próxima à metade da fibra muscular (BREAZILE, 1996).

A membrana invaginada é denominada goteira sináptica ou sulco sináptico, e o espaço entre a terminação nervosa e a membrana da fibra é denominado espaço sináptico ou fenda sináptica (VLEET, 2002). Os terminais dos axônios dos neurônios motores ficam dentro do sulco sináptico, onde liberam a acetilcolina a partir das numerosas vesículas transmissoras contidas nos terminais nervosos (BREAZILE, 1996).

### 2.3 O Receptor de Acetilcolina

Os receptores de acetilcolina são pentâmeros que contêm quatro tipos de subunidades proteicas, conhecidas respectivamente como alfa (duas unidades), beta, gama (ou epsilon) e delta (BREAZILE, 1996). Elas atravessam toda a espessura da membrana, localizadas lado a lado, em círculo, para formar um canal tubular (Figura 2) (VLEET, 2002).

Figura 2 - Esquema do receptor de acetilcolina



Fonte: THANVI; LO, 2004

Os receptores de acetilcolina podem ser pré-sinápticos ou pós-sinápticos. Os pré-sinápticos são responsáveis pelo aumento da liberação de acetilcolina para a fenda sináptica durante a estimulação de alta frequência pela terminação nervosa. Os receptores pós-

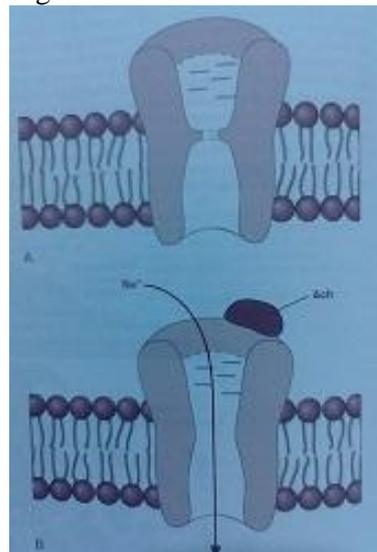
sinápticos causam a despolarização da membrana com consequente contração muscular (FAGERLUND; ERIKSSON, 2009).

#### 2.4 A Transmissão Neuromuscular

A acetilcolina é sintetizada no citosol das fibras nervosas terminais, porém, a seguir, é transportada através de membranas das vesículas até seu interior, onde é armazenada sob forma altamente concentrada (VLEET, 2002). O conteúdo de acetilcolina das vesículas transmissoras individuais das terminações nervosas motoras (entre 4.000 e 10.000 moléculas) é conhecido como quantum (BREAZILE, 1996). Em condição de repouso, poucas vesículas fundem-se com a membrana superficial da terminação nervosa e liberam sua acetilcolina para a goteira sináptica. Quando isso ocorre, o denominado potencial da placa motora em miniatura ocorre na área local da fibra muscular (VLEET, 2002).

Quando um impulso nervoso alcança a junção neuromuscular, são abertos muitos canais de cálcio na membrana de terminação, como resultado, a concentração de íons cálcio na terminação aumenta, elevando a frequência da fusão das vesículas de acetilcolina com a membrana terminal (VLEET, 2002). Cerca de 125 vesículas de acetilcolina são liberadas dos terminais para o espaço sináptico (BREAZILE, 1996). O canal permanece contraído até que duas moléculas de acetilcolina se fixem, respectivamente, às duas subunidades alfa das proteínas. Isso acarreta alteração conformacional que abre o canal (Figura 3) (VLEET, 2002).

Figura 3 - Canal de acetilcolina



Fonte: VLEET, 2002

Após uma despolarização inicial do sarcolema eletricamente excitável até um potencial de membrana limiar, produzido pela ação da acetilcolina e receptores de

acetilcolina, há um aumento limitado pelo tempo, na permeabilidade do sarcolema ao  $\text{Na}^+$ . Imediatamente após esse aumento na permeabilidade ao  $\text{Na}^+$ , há um aumento na permeabilidade ao  $\text{K}^+$  à medida que a permeabilidade ao  $\text{Na}^+$  retorna aos níveis normais (BREAZILE, 1996).

O principal efeito da abertura dos canais regulados pela acetilcolina consiste em permitir que grande número de íons  $\text{Na}^+$  possa fluir para o interior da fibra, levando com eles grande número de cargas positivas. Isso cria variação local de potencial positivo, no interior da membrana da fibra muscular, denominado potencial da placa motora. Por sua vez, esse potencial da placa motora inicia um potencial de ação, que se propaga ao longo da membrana muscular e, dessa forma, acarreta a contração muscular (VLEET, 2002).

A entrada brusca de íons  $\text{Na}^+$  no interior da fibra muscular quando os canais da acetilcolina se abrem faz com que o potencial de membrana da fibra na área local da placa motora aumente, na direção positiva, por até 50 a 75 milivolts, dando origem a um potencial local denominado potencial da placa motora (VLEET, 2002).

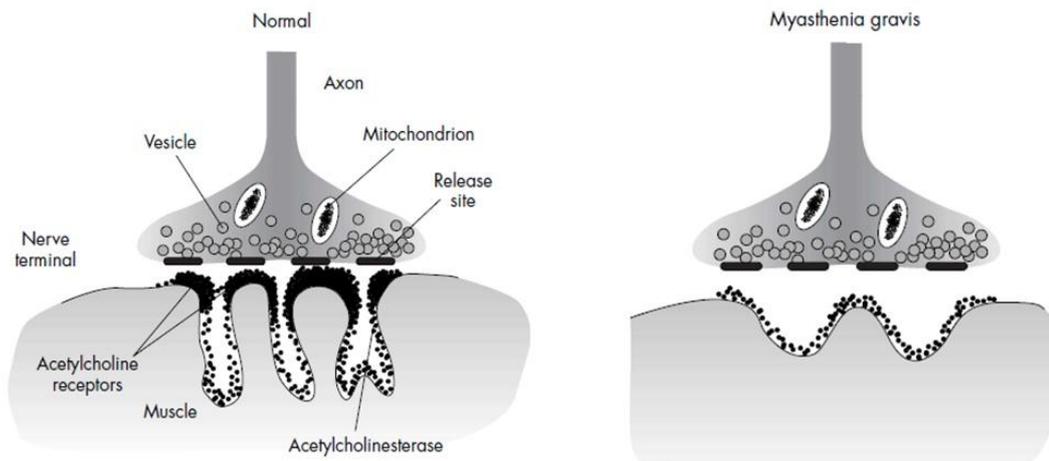
A seguir, a acetilcolina é fracionada pela acetilcolinesterase em íon acetato e colina, sendo esta última reabsorvida ativamente para o interior da terminação neural a fim de ser reutilizada na formação de novas moléculas de acetilcolina. O curto período durante o qual a acetilcolina permanece no espaço sináptico normalmente é suficiente para excitar a fibra muscular. A seguir, a remoção rápida da acetilcolina impede a reexcitação muscular contínua, depois que a fibra se recuperou do primeiro potencial de ação (VLEET, 2002).

## **2.5 Anatomia da Junção Neuromuscular na Miastenia Grave**

A Miastenia Grave (MG) é um transtorno neuromuscular em que são produzidos anticorpos contra os receptores de acetilcolina. Muitos dos receptores sofrem degeneração como resultado da ativação do complemento ou funcionam anormalmente por causa da combinação com os anticorpos (BREAZILE, 1996). O número diminuído de receptores disponíveis reduz a probabilidade de as moléculas de acetilcolina reagirem com os locais de receptores musculares (KORNEGAY; LORENZ, 2006). Os potenciais da placa motora que ocorrem nas fibras musculares são em sua maioria extremamente fracos para estimular as fibras musculares (VLEET, 2002). Com estímulos nervosos repetidos da placa motora, resulta fraqueza muscular grave (KORNEGAY; LORENZ, 2006).

As principais alterações anatômicas da Junção Neuromuscular na MG são: Redução do número de receptores de acetilcolina, levando à diminuição do comprimento da membrana pós-sináptica, diminuição do comprimento das pregas sinápticas, devido à destruição das expansões terminais e alargamento das fendas sinápticas causado pela diminuição do comprimento das pregas (THANVI; LO, 2004). Estas alterações resultam numa membrana pós-sináptica com uma estrutura menos complexa (Figura 4).

Figura 4 - Estrutura da Junção Neuromuscular Normal e na Miastenia Grave.



Fonte: THANVI; LO, 2004.

## 2.6 Fisiopatologia da Miastenia Grave

A MG envolve a placa motora e resulta em perda progressiva da resistência muscular com exercício. É uma falha de transmissão na junção neuromuscular que resulta na anormalidade funcional ou estrutural dos receptores de acetilcolina nicotínicos (forma congênita) e da destruição dos receptores de acetilcolina e das membranas pós-sinápticas mediadas por anticorpos (forma adquirida) (TILLEY; SMITH, 2003). Os receptores de acetilcolina nas junções neuromusculares ficam diminuídos (KORNEGAY; LORENZ, 2006) devido à degeneração que ocorre como resultado da ativação do complemento ou funcionam anormalmente por causa da combinação com os anticorpos (BRAZILE, 1996). O número reduzido de receptores disponíveis diminui a probabilidade de as moléculas de acetilcolina reagirem com os locais de receptores musculares (KORNEGAY; LORENZ, 2006). Com frequentes estímulos nervosos na placa motora, resulta fraqueza muscular grave.

Essa enfermidade pode apresentar-se na forma generalizada, focal e aguda. A forma generalizada é descrita por fraqueza muscular acentuada nos membros, que se agravam com exercícios físicos e melhoram com o repouso. A forma focal é caracterizada por dilatação

esofágica e regurgitação, porém os músculos dos membros apresentam-se normais. A forma aguda é caracterizada pelo rápido desenvolvimento de severa fraqueza muscular esquelética, acompanhado por comprometimento dos músculos envolvidos na respiração (DEWEY, 1997; KING; VITE, 1998). A MG ocorre nos cães e gatos, mas não foi comprovada nos grandes animais. (KORNEGAY; LORENZ, 2006). A forma adquirida prevalece mais nas raças Akita, Pastor Alemão, Fox Terrier, Jack Russel, Pointer, Chihuahua, Rottweiler, Doberman Pinscher e Dálmatas e nos gatos Siameses, Abissínios e Somalis (SHELTON; SCHULE; KASS, 1997; NELSON; COUTO, 2006). Considera-se uma afecção de origem autoimune onde são detectáveis anticorpos circulantes contra receptores de acetilcolina na junção neuromuscular (DEWEY *et. al.*, 1997).

MG adquirida em cães também tem sido associada com hipotireoidismo, e casos esporádicos tem ocorrido aparentemente associado com neoplasias malignas. Na maioria dos casos, a MG ocorre sem associação com uma neoplasia ou processo de doença sistêmica (KENNEDY; PALMER'S, 2007).

A doença, em geral, pode ser controlada por várias horas com a administração de agentes anticolinesterásicos. Isso permite que se acumule, no espaço sináptico, quantidade de acetilcolina acima dos níveis normais (VLEET, 2002).

### 3 TIPOS DE MIASTENIA GRAVE

#### 3.1 Miastenia Grave Generalizada

A MG generalizada é a forma clássica, onde ocorrem episódios de fraqueza, primariamente nos músculos apendiculares, devido ao exercício. Os sinais de fraqueza são aliviados em repouso. Podendo também acontecer como uma fraqueza seletiva e persistente primariamente nos membros pélvicos. Megaesôfago é comum na MG generalizada (KENNEDY; PALMER'S, 2007).

O exame neurológico está normal quando o animal está descansado. Com o exercício, a fraqueza muscular torna-se progressivamente pior. Esse fenômeno é mais aparente nos músculos apendiculares. Os animais ficam cansados, desenvolvem passos mais curtos e então se deitam para descansar (KORNEGAY; LORENZ, 2006).

##### 3.1.1 Sinais clínicos

A MG generalizada apresenta sinais clínicos variando de média a severa fraqueza muscular, geralmente relacionado a exercício e megaesôfago (Figura 5). Os membros pélvicos são afetados com mais frequência que membros torácicos (ABELSON *et. al.*, 2009).

Animais com MG podem apresentar fraqueza muscular focal ou generalizada. Embora a fraqueza muscular seja maior com atividade física e apresenta melhora com o repouso, casos de fraqueza generalizada pode apresentar similaridade com Polirradiculoneurite. Muitos animais não apresentam a clássica intolerância ao exercício, ao invés disso, apenas desenvolvem fraqueza. Pode ocorrer ptose palpebral, queda dos lábios, sialorréia, regurgitação e disfagia (SHELTON; SCHULE; KASS, 1997; DEWEY, 1997). A MG aguda apresenta rápido desenvolvimento dos sinais clínicos. O animal apresenta tetraparesia, dispneia, pneumonia por aspiração (Figura 6). Esta forma está associada com alta taxa de mortalidade e apresenta um prognóstico ruim a reservado, devido ao severo envolvimento dos músculos respiratórios (SHELTON, 1998).

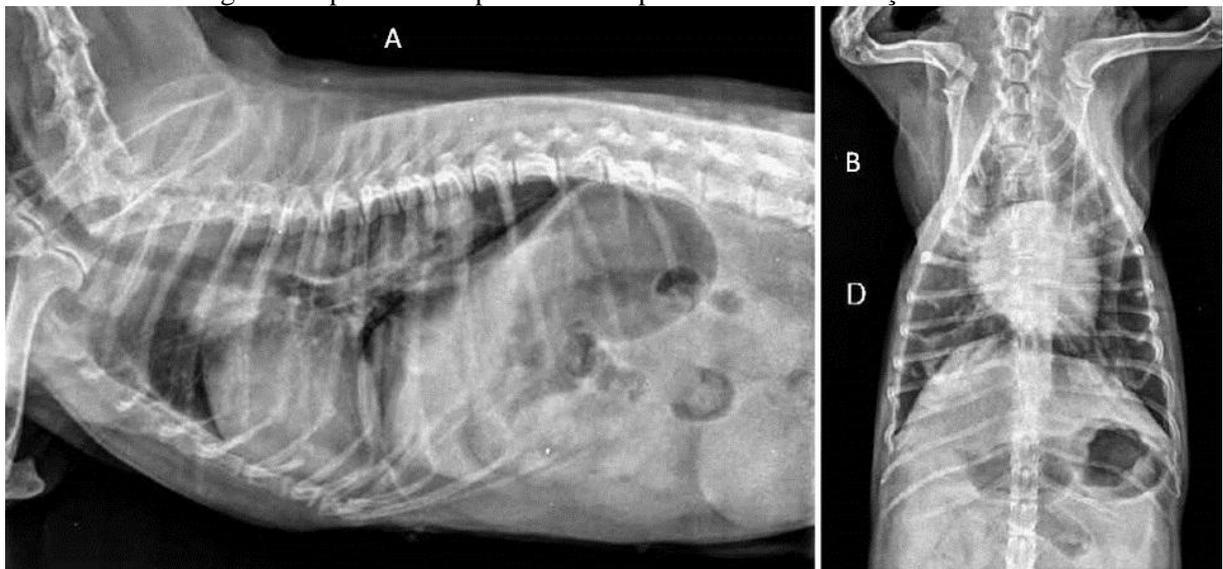
Exceto na MG fulminante aguda, o exame neurológico está normal quando o animal está descansado. Com exercício, a fraqueza muscular torna-se progressivamente pior. Este fenômeno é mais aparente nos músculos apendiculares (KORNEGAY; LORENZ, 2006).

Figura 5 - Radiografia Contrastada demonstrando dilatação esofágica em um canino da raça Pinscher (seta).



Fonte: Pronto Imagem

Figura 6 - Radiografia de Tórax, projeções látero-lateral direita (A) e ventro-dorsal (B) demonstrando imagem compatível com pneumonia aspirativa em cão da raça Pinscher.



Fonte: Pronto Imagem

### 3.2 Miastenia Grave Focal

Na MG focal, geralmente não há sinais clínicos de fraqueza nos membros torácicos ou pélvicos, porém, há fraqueza em alguns grupos musculares como facial, esofágico, faríngeo e laríngeo. O animal pode apresentar somente megaesôfago ou envolvimento de outros grupos musculares, sem evidência de fraqueza generalizada (SHELTON; CARDINET; LINDSTROM, 1988).

### 3.2.1 Sinais clínicos

A forma focal de MG é caracterizada por dilatação esofágica e regurgitação, porém os músculos dos membros apresentam-se normais (DEWEY, 1997; KING; VITE, 1998). O esôfago canino é composto por mais tecido muscular estriado, quando comparado com tecido muscular liso. Devido a isso, a maioria dos cães acometidos por MG apresentam megaesôfago (SHELTON; SCHULE; KASS, 1997; DEWEY, 1997).

As principais causas de megaesôfago secundário são MG, lúpus eritematoso, polimiosite, polineurite, neuropatias degenerativas, hipoadrenocorticismo, hipotireoidismo, déficit de tiamina, intoxicações por metais pesados (chumbo e táio), tumores (principalmente timoma) e problemas cervicais (ANDRADE, 2007).

A MG é responsável por pelo menos 25% dos casos secundários. Em alguns casos, a regurgitação e a perda de peso podem ser apenas os sinais de manifestação da enfermidade, enquanto na maioria das ocorrências de megaesôfago secundário adquirido, a regurgitação é meramente um dos vários sinais clínicos (TANAKA, 2010).

## 4 DIAGNÓSTICO

As doenças nas quais os episódios de fraqueza são intercalados com períodos de estado normal são confusas porque muitos sistemas corpóreos diferentes podem estar envolvidos. A fraqueza episódica geralmente resulta de doenças cardiovascular, metabólica ou neuromuscular (KORNEGAY; LORENZ, 2006) (Tabela 1).

O diagnóstico é auxiliado pela exclusão de doenças cardiovasculares e metabólicas com testes laboratoriais e eletrofisiológicos adequados. A fraqueza induzida por exercícios, a resposta diminuída ao estímulo nervoso repetitivo e a resposta positiva aos fármacos anticolinesterásicos garantem o diagnóstico (KORNEGAY; LORENZ, 2006).

Utiliza-se para diagnóstico terapêutico de MG em cães, o cloreto de edrofônio (0,5 a 5mg, IV) ou a neostigmina (0,05 mg/kg, IM). Quando se usa o edrofônio, há melhora clínica em 10 a 30 segundos e depois o retorno da fraqueza após alguns minutos. No caso da neostigmina, a melhora ocorre em 15 a 30 minutos e dura por algumas horas. Deve-se tomar cuidado com a dosagem teste de anticolinesterásicos, já que a possibilidade de uma crise colinérgica, isto é, despolarização muscular excessiva, fraqueza e também efeitos muscarínicos aumentados existem em consequência da dosagem de indivíduos não-miastênicos ou superdosagem. Os efeitos muscarínicos indesejáveis, como vômito ou defecação, podem ser evitados com a administração prévia de atropina (ANDRADE, 2008). O diagnóstico definitivo pode ser feito pela resposta a drogas anticolinesterásicas, eletrodiagnósticos e a presença de anticorpos contra receptores de acetilcolina no soro dos pacientes (BATMAZ *et. al.*, 1998).

Tabela 1 - Diagnóstico diferencial de MG generalizada

<b>Doenças</b>	<b>Testes diagnósticos</b>
Hipercalcemia	Níveis de potássio sérico, eletrocardiograma (ECG)
Insuficiência Adrenal	Níveis de cortisol plasmático
Acidose grave	Gasometria e pH sanguíneos
Insuficiência renal grave	Níveis de nitrogênio da uréia sanguínea, urinálise
Hipocalemia	Níveis de potássio sérico
Insuficiência renal crônica	Níveis de potássio sérico, níveis de nitrogênio da uréia sanguínea, urinálise
Hipocalcemia	Níveis de cálcio e fósforo séricos
Hipoparatiroidismo	Ensaio do hormônio paratireóideo sérico (PTH)
Hipercalcemia	Níveis de cálcio sérico
Hiperparatiroidismo primário	Ensaio de PTH sérico, massa paratireóidea
Pseudo-hiperparatiroidismo	Evidencia de linfossarcoma ou mieloma
Hipoglicemia	Níveis de glicose sanguínea em jejum
Tumor funcional das células beta	Proporção corrigida de glicose-insulina
Doenças de armazenamento do glicogênio	Teste de resposta ao glucagon
Insuficiencia adrenal	Níveis de cortisol plasmático
Distúrbios Cardiovasculares	
Arritmias	ECG
Distúrbios de condução	ECG
Insuficiência cardíaca congestiva	ECG, radiografias torácicas, auscultação
Dirofilaríase	Radiografias torácicas, teste de Knott
Distúrbios Respiratórios	Auscultação, radiografias torácicas
Distúrbios Neuromusculares	
Miastenia grave	Estímulo nervoso repetitivo, teste de anticolinesterásicos, anticorpos contra receptores de acetilcolina
Polimiosite	Níveis de enzima muscular sérica, biopsia do músculo, EMG
Miopatias hereditárias	
Narcolepsia	

Fonte: KORNEGAY; LORENZ, 2006

Os achados da Eletromiografia (EMG) geralmente são normais na MG, embora variabilidade na amplitude das unidades motoras e fibrilações ocasionais possam ser observadas. O estímulo repetitivo com 3hz não causa nenhuma diminuição na amplitude ou na área do potencial de ação muscular evocada nos animais normais. Na MG a resposta diminui pelo menos 10% nas primeiras dez respostas. Qualquer diminuição é suspeita. A variação nos resultados faz o diagnóstico definitivo ficar difícil. Pelo menos dois músculos devem demonstrar diminuição. Se a diminuição for demonstrada, a administração de cloreto de edrofônio, anticolinesterásico de curta ação (Tensilon®) por via intravenosa deverá causar resposta normal por poucos minutos. Embora a resposta diminuída seja anormal na maioria dos animais miastênicos, ambos os resultados, falso-positivo e falso-negativo, podem ocorrer. A análise por eletromiografia de fibra única por agitação é relatada como o teste eletrodiagnóstico mais definitivo para estabelecer o diagnóstico de MG (KORNEGAY; LORENZ, 2006).

A eletromiografia de fibra única (EMGFU) e a estimulação repetitiva (ER) são os testes neurofisiológicos usados para demonstrar os distúrbios da junção neuromuscular e afastar outras doenças que os mimetizem ou contribuam para a ocorrência destas alterações. Sua indicação aplica-se às queixas de fadiga e fraqueza muscular generalizada flutuante, ou que apareçam após esforço e se recuperam com repouso, além das fraquezas focais cranianas, tais como a ptose, oftalmoparesia, diplopia, disartria, disfagia e a síndrome da cabeça caída (GARBINO, 1994).

A EMGFU é realizada utilizando-se eletrodos especiais, com uma superfície de registro de 25 micrometros de diâmetro, medindo aproximada ao diâmetro de uma fibra muscular. A área de captação abrange um semicírculo com 300 micrometros de raio. Os microeletrodos registram o potencial de ação das fibras musculares de uma unidade motora, disparando simultaneamente. Isso propicia a “dissecção” da unidade motora em seus menores componentes, ou seja, duas ou mais fibras (GARBINO, 1994).

O estudo da densidade de fibras consiste na contagem de potenciais de fibra única nas inserções aleatórias em um dado músculo. Ele tem alta especificidade para a identificação precoce do grupamento de fibras, tanto em neuropatias quanto em miopatias, sem, no entanto, diferenciá-las (GARBINO, 1994).

Quando o microeletrodo está localizado entre um par de fibras musculares, pode medir o tempo de variação entre os potenciais gerados por estas fibras. Um potencial dispara a varredura do osciloscópio, enquanto o outro varia. Esta variação é a demora na transmissão sináptica, expressa em microssegundos na ordem 10-50  $\mu$ s, chamada de “*jitter*”. O potencial da fibra muscular é o marcador, e a média da oscilação do segundo componente do par é a medida do *jitter* (GARBINO, 1994).

A mensuração do *jitter* deverá ser considerada anormal quando o *jitter* médio dos potenciais registrados, acima de 20 pares, ultrapassar o limite de normal para aquele músculo em mais de dois desvios-padrão, ou quando 10% ou mais de dois pares de potenciais apresentarem um *jitter* que exceda o limite superior de normalidade, medidas denominadas *outliers* (GARBINO, 1994)..

Na MG generalizada, os músculos fracos tem um *jitter* maior, mas os músculos normais têm um *jitter* aumentado. Na Miastenia leve, o *jitter* só pode ser demonstrado se for suprimido o medicamento inibidor da colinesterase pelo menos 24 horas antes da avaliação (GARBINO, 1994).

A temperatura corporal mais elevada, assim como a realização dos exames no final da tarde, aumenta a sensibilidade dos testes neurofisiológicos (GARBINO, 1994).

Músculos considerados clinicamente fracos, mas com EMGFU normal em pelo menos 20 pares de fibras, muito provavelmente não apresentam distúrbio da JNM (GARBINO, 1994).

## 5 TRATAMENTO

A terapêutica da MG baseia-se no controle sintomático com a utilização de anticolinesterásicos, retardando a degradação de acetilcolina liberada na fenda sináptica, e assim permitindo que esta interaja com mais receptores, melhorando, dessa forma, a transmissão neuromuscular e a força muscular do animal (ANDRADE, 2008).

Tanto em cães como em gatos a dose deve ser individualizada com base nas respostas clínicas, sendo que animais com megaesôfago que não toleram a administração oral do anticolinesterásico podem ser necessários tratamentos injetáveis. Em animais com MG adquirida pode ser necessário também o uso de imunossuppressores como corticosteroides, além da terapia com anticolinesterásicos (SCHERMA; FONSECA; PALUCCI, 2008). A utilização de glicocorticoides (Prednisona® / Prednisolona®) é controversa, pois pode agravar a fraqueza muscular e aumentar o risco de aspiração e pneumonia nos casos em que megaesôfago está envolvido (GERMAN, 2005).

Os anticolinesterásicos, usados tanto para o diagnóstico da MG quanto para seu tratamento são fármacos que bloqueiam a ação da enzima acetilcolinesterase, inibindo sua atividade catalítica sobre a acetilcolina. Não havendo hidrólise da acetilcolina, esta se acumula nas sinapses colinérgicas, provocando estimulação excessiva desses receptores no sistema nervoso central e periférico. (ANDRADE, 2008)

Os anticolinesterásicos utilizados no tratamento da MG são a Neostigmina a 0,5mg/kg, por via oral (no Brasil, só existe apresentação injetável), e o Brometo de Piridostigmina (Mestinon® 0,5 a 3,0mg/kg, duas a três vezes ao dia, por via oral. Em cães, a MG é frequentemente de natureza transitória, com ocorrência de remissões espontâneas após algumas semanas. Há bastante variação nas exigências de dosagens, sendo necessário individualizar a dose para cada caso (ANDRADE, 2008; KORNEGAY; LORENZ, 2006).

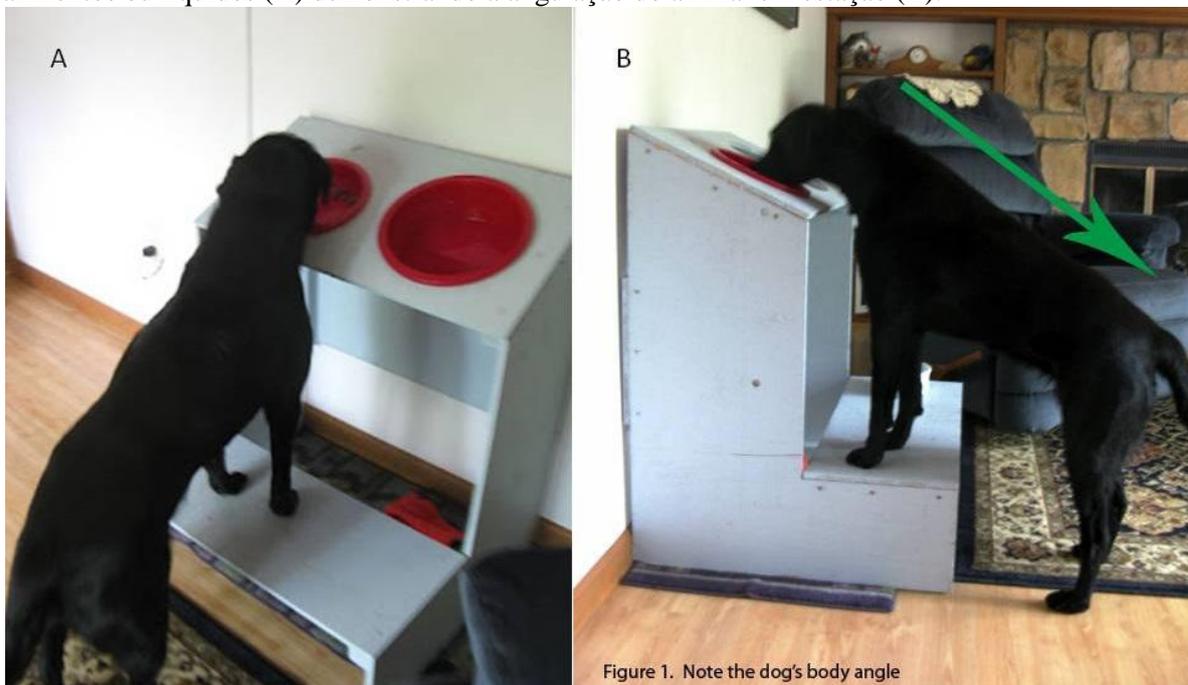
Se o animal não responder ao tratamento, os glicocorticoides (Prednisona, 0,5 a 1,0 mg/kg diariamente; aumentar para 1,0 a 2,0 mg/kg diariamente após alguns dias) devem ser adicionados. Uma vez obtida a remissão, a terapia com esteroides em dias alternados é continuada na dosagem de 2,0mg/kg. A dosagem de fármacos anticolinesterásicos e de glicocorticoides é gradualmente diminuída e, se possível, eliminada. Mudanças drásticas na terapia não devem ocorrer. A timectomia deve ser considerada para cães com timoma ou para aqueles que responderam deficientemente à terapia clínica. Os níveis de anticorpos aos

receptores podem persistir apesar da melhora clínica após a timectomia (KORNEGAY; LORENZ, 2006).

No caso de megaesôfago, indica-se um tratamento dietético conservador, a fim de evitar o agravamento da dilatação e da aspiração. O animal é alimentado com dieta pastosa em uma plataforma elevada permanecendo em estação com o apoio dos membros posteriores (Figura 7). Desta maneira, o esôfago cervical e torácico permanece em posição vertical quando o alimento é ingerido, permitindo que a gravidade auxilie a passagem do alimento através do esôfago para o estômago. Esta posição deve ser mantida por cinco a dez minutos após a alimentação. Oferecer várias refeições por dia em pequenas quantidades também evita a retenção de alimento no esôfago (WILLARD, 2006).

Os animais que não podem manter o equilíbrio nutricional adequado com a ingestão oral devem ser alimentados mediante uso de sonda de gastrotomia temporária ou permanente. Esses tubos podem ser colocados mediante cirurgia ou por via percutânea, com o auxílio de um endoscópio (WASHABAU; HOLT, 2003).

Figura 7 - Comedouro elevado para cães com problema de deglutição, evitando a aspiração de alimentos ou líquidos (A) demonstrando a angulação do animal em estação (B).



Fonte: [www.petescadas.com.br](http://www.petescadas.com.br)

Nenhuma medicação é atualmente utilizada como única para tratar o megaesôfago, mas pode dirigir o tratamento para as causas subjacentes ou condições associadas como, por exemplo, o Sucralfato (0,5 – 1,0 g/cão a cada 8h), bloqueadores de H<sub>2</sub> (por exemplo,

Famitidina, 0,5mg/kg a cada 12-24h nos cães) ou Omeprazol (0,7mg/kg a cada 24h nos cães) podem ser utilizados se houver esofagite de refluxo. A Metoclopramida (0,2-0,5mg/kg a cada 6-8h nos cães) acelera o esvaziamento gástrico, aumentando o tônus do esfíncter gastroesofágico e é mais valiosa quando a esofagite por refluxo for contribuinte ou a causa primária, mas a sua utilização para outras causas pode ter sucesso limitado. Antibióticos de amplo espectro são necessários para pacientes com pneumonia por aspiração, e para pacientes com regurgitação podem ser usadas a via parenteral ou administração entérica via sonda de gastrotomia (LONGSHORE, 2008). Cirurgicamente, nenhum método melhora a motilidade esofágica (TANAKA, 2010).

Outras formas de terapia imunossupressora, como a Ciclosporina apenas ou com plasmaférese, podem ser benéficas. Alguns cães com MG aparente melhoram espontaneamente ou a condição se resolve após várias semanas. O megaesôfago pode se resolver em alguns cães subsequentemente ao tratamento (KORNEGAY; LORENZ, 2006).

## 6 CONCLUSÕES

A Miastenia Grave é uma doença de difícil diagnóstico, devido à extensa gama de sinais clínicos, sendo confundida muitas vezes com inúmeras outras doenças com sintomatologia semelhante.

Além disso, quando se trata de Miastenia Grave focal, muitas vezes o diagnóstico é inconclusivo, pois o veterinário clínico opta pelo tratamento sintomático da afecção apresentada, como por exemplo, megaesôfago e pneumonia por aspiração, não buscando a causa inicial da sintomatologia.

No Brasil, há ainda poucas opções de exames para diagnóstico definitivo da doença, além do alto custo que eles acarretam ao proprietário. Fazendo-se necessário apenas o diagnóstico terapêutico da doença, sendo inconclusivo.

Por se tratar de uma doença autoimune, ainda há pouco conhecimento sobre a causa da MG, sendo necessários maiores estudos, para aprimorar tanto diagnóstico, como tratamento da doença.

## REFERÊNCIAS

- ABELSON, A. L.; SHELTON, G. D.; WHELAN, M. F. Use of mycophenolate mofetil as a rescue agent in the treatment of severe generalized myasthenia gravis in three dogs. **J Vet Emerg Crit Care**. v. 19, n. 4, p. 369 – 374, 2009.
- ANDRADE, S. F., **Manual de Terapêutica Veterinária**. 3ed. São Paulo: Roca. 2008. p. 508 – 511.
- BATMAZ, H., SUZER, F., KENNERMAN, E., YILMAZ, Z. Myasthenia Gravis in a Dog. **Tr. J. of Veterinary and Animal Sciences**. Turquia. n. 22. p. 427 – 430. 1998.
- BREAZILE, J. E., Fisiologia do Músculo Esquelético. In: SWENSON, M. J., REECE, W. O., **Dukes Fisiologia dos Animais Domésticos**. 11ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 1996. p. 777 – 793.
- DEWEY, C. W. Acquired Myasthenia Gravis in Dogs – Part I. **Compendium of Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, v. 19, n. 12, 1997, p. 1-9.
- DEWEY, C. W.; BAILEY, C. S.; SHELTON, G. D.; KASS, P. H.; CARDINET, G. H. Clinical forms of acquired myasthenia gravis in dogs: 25 cases (1988 – 1995). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Lakewood, v. 11, n.2, p. 50-57, 1997.
- FAGERLUND, M. J., ERIKSSON, L. I. **Current concepts in neuromuscular transmission**. Br J Anaesth. 2009.
- GARBINO, J. A. Eletromiografia de fibra única. **Acta fisiátrica**, São Paulo, v. 1. p. 347 – 355. 1994.
- GERMAN, A. J. How treat megaesophagus. In: NORTH AMERICAN VETERINARY CONFERENCE, 19, 2005. **Orlando. Proceedings...** Orlando: North American Veterinary Conference, 2005.
- JONES. T. C., HUNT, R. D., KING, N. W., **Patologia Veterinária**. 6 ed. São Paulo: Manole. 2000. p. 887 – 911.
- KENNEDY, J., PALMER'S. **Pathology of Domestic Animals**. 5ed. Vol. 1. Elsevier. 2007. p. 187 – 191.
- KING, L. G.; VITE, C. H. Acute fulminating myasthenia gravis in five dogs. **Journal of American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 12, n.6, 1998, p. 830 – 834.
- KORNEGAY, J. N.; LORENZ, M. D., **Neurologia Veterinária**. 4 ed. São Paulo: Manole. 2006. p. 202 – 205.
- LONGSHORE, R, C. Megaesôfago. In: TILLEY, L. P.; SMITH, F. W. K. **Consulta Veterinária em 5 minutos: canina e felina**. 3. Ed. São Paulo: Manole, 2008. p. 950 – 951.

SCHERMA, M. R., FONSECA, N. C., PALUCCI, S.; Megaesôfago e Atrofia Muscular da Cabeça Secundários a Miastenia Grave em uma Cadela da Raça Rottweiler – Relato de Caso. **Ensaio e Ciência: C. Biológicas, Agrárias e de Saúde**. v. 12, n.1, 2008.

SHELTON, G. D. Myasthenia gravis: lessons from the past 10 years. **Journal of Small Animal Practice**, n. 39. p. 368 – 372, 1998.

SHELTON, G. D.; SCHULE, A.; KASS, P. H. Risk factors for acquired myasthenia gravis in dogs: 1,154 cases (1991 – 1995). **Journal of American Veterinary Association**, Schaumburg, v. 211, n. 11, p. 1428 – 1431, 1997.

SHELTON, G.D.; CARDINET, G. H.; LINDSTROM, J.M. Canine and human myasthenia gravis autoantibodies recognize similar regions on the acetylcholine receptor. **Neurology**, n. 38, p. 1417 – 1423, 1988.

TANAKA, N.M., et al. Megaesôfago em cães. **Revista Acadêmica de Ciências Agrárias e Ambientais**, Curitiba, v. 8, n. 3, p. 271-279, jul. / set. 2010

THANVI, B. R., LO, T. C. **Update on myasthenia gravis**. Postgrad Med J. 2004

TILLEY, L. P.; SMITH, F. K. J. **Consulta Veterinária em 5 Minutos Espécies Canina e Felina**. 2 ed. São Paulo: Manole, 2003. p. 256 – 257 – 435 – 499 – 968 – 969 – 1247.

VLEET, J. F. V, Músculo Esquelético. In.: GUYTON, A.C., HALL, J.E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 10 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2002. p. 49 – 81.

WASHABAU, R. J.; HOLT, D. E. Pathophysiology of gastrointestinal disease. In: SLATTER, D., **Textbook of small animal surgery**. 3 ed. Philadelphia: Saunders, 2003. v. 1, p. 530 – 552.

WILLARD, M. D. Distúrbios da cavidade oral, faringe e esôfago. In: COUTO, C. G.; NELSON, R.W. **Medicina interna de pequenos animais**. 3ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006. p. 398 – 399.