

# Miastenia Gravis e Gestação

Dr Sindy Lee<sup>1†</sup>, Dr Carly Webb<sup>2</sup>, Dra Sarah Armstrong<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Residente em Anestesiologia, St George's Hospital, Londres, Reino Unido

<sup>2</sup> Residente em Anestesiologia, Bristol Royal Infirmary, Bristol, Reino Unido

<sup>3</sup> Consultor em Anestesiologia, Frimley Park Hospital, Frimley, Reino Unido

Editado por: Dr. Gillian Abir, Professor Associado, Departamento de Anestesiologia, Medicina Perioperatória e Clínica da Dor, Stanford University School of Medicine, EUA; Dr. James Brown, Professor Assistente, Departamento de Anestesiologia, Medicina Perioperatória e Clínica da Dor, BC Women's Hospital, Canadá

†E-mail do autor correspondente: [sindy.lee@doctors.org.uk](mailto:sindy.lee@doctors.org.uk)

Publicado em 16 de maro de 2021



## PONTOS CHAVE

- Comprometimento respiratório, envolvimento bulbar e disfuno autonômica são comuns na miastenia gravis.
- São necessários ao longo da gestao avaliao neurológica cuidadosa e revisões sistemáticas dos medicamentos.
- Anestesia neuraxial pode ser feita com segurana em pacientes com miastenia gravis.
- Para pacientes com miastenia gravis com envolvimento bulbar ou comprometimento respiratório significativo, é importante considerar em nível individual os riscos e benefícios tanto da anestesia neuraxial quanto geral.

## INTRODU O

Miastenia gravis (MG)   uma doena autoimune com pico de início entre mulheres em idade reprodutiva (i.e, 20 a 30 anos). As mudanas fisiológicas normais da gestao podem levar à deteriorao de alguma situao neurológica preexistente, por ex., exacerbando comprometimento respiratório existente. Avaliao completa e planejamento multidisciplinar cuidadoso são necessários para assistência periparto segura.

Este tutorial discutir  a fisiopatologia da MG e implicaes para a gestante, incluindo estratégias de manejo para o trabalho de parto e parto.

## MIASTENIA GRAVIS

### Incidência e Prevalência

MG é um transtorno autoimune caracterizado por fraqueza e fadiga da musculatura esquelética (estriada), sendo a incidência de aproximadamente 50 a 140 por milhão, com prevalência de 1 em 10 000 a 50 000.<sup>1,2</sup>

### Fisiopatologia e Diagnóstico

MG se caracteriza por destruio dos receptores nicotínicos da acetilcolina na juno p s-sináptica levando à reduo da transmissão dos impulsos nervosos na placa motora terminal (Figura 1). MG se caracteriza por fraqueza da musculatura voluntária por fadiga devido à reduo da liberao da acetilcolina pelo estímulo repetido.<sup>3</sup> Dificuldades mastigatórias e disfagia indicam fraqueza da musculatura faríngea e l rnxgea, descritas como envolvimento bulbar.

Um exame online está disponível para educao médica continuada auto-direcionada (self-directed continuous medical education \_ CME). O tempo estimado de realizao do exame é 01 (uma) hora. Favor registrar o tempo gasto e relatar ao seu órgão credenciador se desejar obter pontos de CME. Será emitido um certificado ao passar no exame. Ver política de credenciamento aqui [here](#).

[TAKE ONLINE TEST](#)

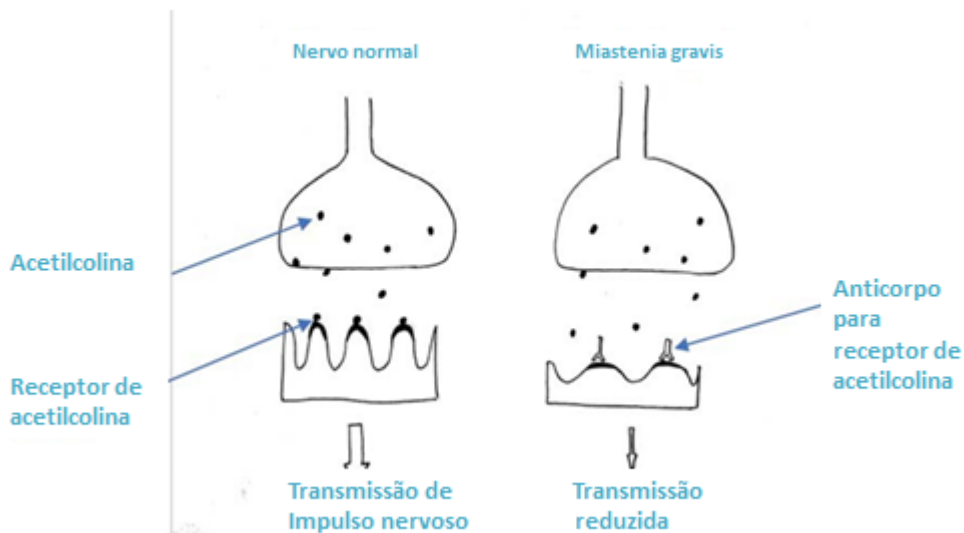


Figura 1. Nervo normal (esquerda) e nervo afetado por Miastenia Gravis mostrando anticorpos contra o receptor de acetilcolina resultando na redução da transmissão neural (direita).

MG é diagnosticada usando um teste com anticolinesterase, onde a força melhora com a administração de edrofônio (teste de Tensilon®). A eletromiografia demonstra uma resposta decrescente à estimulação repetida dos nervos motores periféricos. São encontrados anticorpos contra receptores da acetilcolina em 85% dos pacientes com MG generalizada e em 50% a 60% dos pacientes com MG ocular.<sup>4</sup>

MG é frequentemente associada a outras doenças autoimunes, principalmente doença da tireoide, artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico, portanto, estas devem ser ativamente investigadas.<sup>5</sup>

## Tratamento

A base do tratamento para MG envolve anticolinesterásicos como piridostigmina (aumenta a acetilcolina disponível na junção neuromuscular) e terapia imunossupressiva (reduz anticorpos) com corticosteroides, azatioprina, ciclosporina ou micofenolato.

A dose de anticolinesterásicos pode precisar ser incrementada durante a gestação devido a um maior volume de plasma e mais eliminação renal. A hiperemese gestacional pode afetar a absorção dos medicamentos e pode ser necessária rota parenteral para melhorar a confiabilidade da absorção.

É seguro continuar esteroides sistêmicos durante a gravidez, ao contrário de azatioprina e micofenolato que não são recomendados devido ao risco potencial de teratogenicidade. É aconselhado envolver um neurologista (com interesse especial em MG) no planejamento da gravidez, a fim de avaliar os riscos e benefícios da continuação de cada medicamento.

Se os sintomas se intensificarem, é importante distinguir entre uma crise miastênica por subtratamento e crise colinérgica por excesso de tratamento com inibidores de acetilcolinesterase, uma vez que o manejo é diferente (Tabela 1). Trabalho de parto, privação do sono, infecção, cirurgia, estresse emocional e dor são todos precipitantes de uma crise miastênica.<sup>6</sup> Imunoglobulina intravenosa ou plasmaferese podem ser consideradas em uma crise miastênica.

Há associação de MG com timoma (15% de pacientes) e a timectomia pode melhorar os desfechos clínicos em pacientes de MG, reduzindo a gravidade dos sintomas e frequência e necessidade de hospitalização.<sup>8</sup>

Em pacientes com MG, é importante evitar medicamentos que possam exacerbar a fraqueza na junção neuromuscular (Tabela 2). Considerações particulares sobre medicamentos anestésicos são discutidas abaixo em 'Anestesia para Parto Cesáreo'.

## Curso da Doença

Durante a gestação, é difícil prever o curso clínico da MG; melhora em um terço, permanece igual em um terço e piora em um terço das pacientes.<sup>10</sup> Pode ocorrer remissão ou deterioração em qualquer trimestre ou durante o período pós-parto.

## MG e Mudanças Fisiológicas na Gestação

Mudanças anatômicas na gestação diminuem o tônus do esfíncter esofágico inferior, o que pode levar a aumento do risco de

refluxo esofágico. Pacientes com MG e envolvimento bulbar associado estão em maior risco de aspiração pulmonar, uma vez que são menos capazes de limpar secreções e proteger a via aérea.

Crise Miastênica	Crise Colinérgica
Receptores nicotínicos na musculatura esquelética afetados <ul style="list-style-type: none"> <li>Fraqueza flácida</li> <li>Sem fasciculações</li> </ul>	Características da toxicidade nicotínica e da muscarínica por excesso de inibidores da acetilcolinesterase <ul style="list-style-type: none"> <li>Fraqueza flácida</li> <li>Fasciculações</li> </ul>
Olhos <ul style="list-style-type: none"> <li>Ptose</li> <li>Pupila normal</li> </ul>	Olhos <ul style="list-style-type: none"> <li>Sem ptose</li> <li>Pupila pequena</li> </ul>
Sintomas autonômicos podem estar presentes mas não são uma característica proeminente	Toxicidade muscarínica <ul style="list-style-type: none"> <li>Cardiovascular: bradicardia, hipotensão</li> <li>Respiratórias: rinorreia, broncorreia, broncoespasmo, tosse, angústia respiratória grave</li> <li>Gastrointestinais: hipersalivação, náusea e vômitos, dor abdominal, diarreia, incontinência fecal</li> <li>Genitourinárias: incontinência</li> </ul>

Tabela 1. Comparação entre crise Miastênica e Colinérgica<sup>6,7</sup>

Fraqueza na musculatura intercostal em pacientes com MG pode exacerbar a redução da capacidade residual funcional e volume residual, que são alterações anatômicas normais na gestação, o que pode precipitar insuficiência respiratória; no entanto, isto é raro.

## Desfecho da Gestação

O útero é composto por músculo liso (ou seja, não estriado) e não é afetado por MG, portanto, o primeiro estágio do trabalho de parto geralmente não é afetado por MG. A musculatura estriada (músculo esquelético) contribui para a força no segundo estágio do trabalho de parto e portanto, pode ser necessário parto assistido para evitar fadiga.

Dos recém-nascidos de mulheres com MG, 10% a 20% desenvolverão MG neonatal por transferência placentária de anticorpos maternos. Os recém-nascidos afetados apresentam dificuldade na amamentação, fraqueza generalizada e problemas respiratórios. Podem ser necessários tratamento com anticolinesterásicos e um período de ventilação invasiva. MG neonatal tende a ter duração curta na maioria dos casos e a melhora pode ser esperada dentro de 8 semanas.

O aleitamento materno deve ser evitado em MG neonatal, pois os anticorpos aos receptores da acetilcolina podem ser transferidos para o recém-nascido via leite materno. A medicação anticolinesterásica não cruza para o leite materno, portanto é segura em lactantes. Recomenda-se que as mães que tomam azatioprina ou micofenolato evitem a amamentação.<sup>10</sup>

## CONSIDERAÇÕES ANESTÉSICAS

Há 3 áreas principais a considerar para o manejo anestésico em pacientes com MG: comprometimento respiratório, envolvimento bulbar e disfunção autonômica (Tabela 3).

## RECOMENDAÇÕES PARA MANEJO

### Avaliação da Paciente

As pacientes devem ser encaminhadas para uma clínica de obstetrícia e anestesia de alto risco com avaliação física que inclua o seguinte:

- Anamnese detalhada e exame documentado de déficits neurológicos pré-existent
- Curso clínico—estável ou exacerbações frequentes/graves
- Comprometimento respiratório e histórico de suporte ventilatório
- Envolvimento bulbar
- Disfunção autonômica
- Capacidade de deitar em decúbito ventral

### Testes Séricos

- Hemograma completo
- Eletrólitos

Fármaco	Mecanismos e Características
Bloqueadores dos Canais do Cálcio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Supostamente afeta a transmissão neuromuscular via bloqueio dos canais de cálcio tipo L</li> <li>• Verapamil evita o fluxo de saída do potássio na placa motora terminal e diminui os níveis de cálcio iônico intracelular</li> <li>• Sabe-se que felodipina e nifedipina produzem sintomas de MG em pacientes com defeitos conhecidos de transmissão neuromuscular (uso a longo prazo) mas podem ser usados com cautela no curto prazo</li> </ul>
Anti-arrítmicos (por ex., procainamida, etafenin, peruvoside, propafenona)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Procainamida supostamente diminui a liberação de Ach e aumenta o limiar da membrana muscular para potenciais de ação</li> <li>• Propafenona e procainamida também são bloqueadores do influxo de sódio</li> <li>• Possíveis sintomas de MG com uso a curto e longo prazo</li> </ul>
Derivados da quinolona	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Liberação diminuída de Ach pelo bloqueio de canais do cálcio e potencialização da despolarização</li> </ul>
Penicilamina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Múltiplos mecanismos incluindo imunomodulação direta para revelar defeitos da transmissão neuromuscular mediados por autoimunidade; necessita monitorização intensa</li> </ul>
Antagonistas dos receptores H <sub>2</sub>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estudos em animais mostraram inibição da Ach, mas não há relatos de indução ou exacerbação de MG em humanos; use com cautela</li> </ul>
Aminoglicosídeos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ampla variedade de mecanismos pré e pós sinápticos</li> <li>• Gentamicina afeta a liberação pré-sináptica de Ach, pode ser revertida por neostigmina</li> </ul>
Macrolídeos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tem sido relatada exacerbação de MG com um grande número de antibióticos desta classe com mecanismo exato de ação desconhecido</li> </ul>
Antiepilépticos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fenitoína a longo prazo pode diminuir a resposta pós-sináptica à Ach</li> <li>• Acredita-se que carbamazepina desencadeie uma resposta imuno-mediada e gabapentina se ligue a canais de cálcio dependentes de voltagem e revelem MG</li> <li>• Efeitos revertem após cessar o fármaco</li> </ul>
Sulfato de magnésio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sulfato de magnésio é contraindicado na MG por efeitos de bloqueio neuromuscular</li> </ul>
Bloqueadores neuromusculares	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suxametônio é contraindicado pelo risco de hipercalemia grave secundária à despolarização dos receptores de Ach extra-juncionais</li> </ul>

Tabela 2. Fármacos com Tendência a Exacerbar Miastenia Gravis e seus Mecanismos (Adaptado de Ahmed e Simmons<sup>9</sup>) MG ¼ miastenia gravis; Ach ¼ acetilcolina

- Função renal
- Função tireoidiana e *screening* autoimune (se já não estiver completo no diagnóstico)

## Exames

- Eletrocardiograma
- Testes de função pulmonar

Após avaliação cuidadosa, um plano de manejo deve ser formulado por equipe multidisciplinar (incluindo anestesiolegista, obstetra, neurologista e intensivista) e aprovado pela paciente.

## Trabalho de Parto

- Apenas MG não é indicação de cesariana.
- Otimize o controle da dor e evite trabalho de parto prolongado para reduzir a fraqueza consequente à fadiga.
- Evite esforço e estresse, os quais podem desencadear uma crise miastênica.

### Comprometimento Respiratório

- Testes de função pulmonar demonstram doença restritiva com capacidade vital forçada reduzida significativamente
- Posição supina piora o comprometimento respiratório
- Necessária monitorização frequente para avaliar deterioração perioperatória

### Envolvimento bulbar

- Podem ser necessárias intubação ou ventilação para cirurgia
- Deve haver avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios de anestesia neuraxial e geral
- Anestesia geral pode aumentar o risco de aspiração se a via aérea não for protegida, enquanto o risco da anestesia neuraxial é a descompensação da reserva respiratória por paralisia da musculatura acessória
- Para pacientes submetidas a anestesia geral deve haver avaliação cuidadosa antes da extubação
- Monitorização frequente pós-operatória é vital para permitir reconhecimento imediato de comprometimento respiratório após anestesia geral ou neuraxial
- Pode ser necessário suporte ventilatório pós-operatório na unidade de terapia intensiva ou de alta dependência

### Disfunção Autonômica

- Esvaziamento gástrico retardado
- Risco aumentado de aspiração
- Variabilidade reduzida na frequência cardíaca na inspiração profunda e em pé
- Instabilidade cardiovascular
- Hipertensão grave por laringoscopia e estímulo cirúrgico
- Hipotensão profunda por ventilação com pressão positiva, anestesia neuraxial ou geral, hemorragia, ou medicação útero-tônica
- Hipovolemia mal tolerada
- Sensibilidade aumentada a simpaticomiméticos de ação direta
- Reflexos respiratórios prejudicados levando a hipotensão

Tabela 3. Desafios Clínicos Comuns Impostos por Miastenia Gravis

- Evite opioides sistêmicos (intramuscular e intravenosos) e analgesia controlada pelo paciente se houver insuficiência respiratória pré-existente significativa.
- Recomenda-se analgesia peridural para o trabalho de parto.
- Em pacientes com comprometimento respiratório, considere ajuste cuidadoso de analgesia peridural (tendo como alvo nível sensorio de T10); manter o uso de uma solução fraca de anestésico local combinado com opioide (por ex., 0,0625% levo/bupivacaína + 2 µg/mL fentanil, ou 0,4µg/mL sufentanil). Recomenda-se observação direta (um a um) com monitorização contínua.
- Considere parto assistido para reduzir a fadiga durante o segundo estágio.
- Tratamento com anticolinesterásicos e corticoide deve continuar por toda gestação, talvez sejam necessárias doses parenterais.

## Anestesia para Parto Cesáreo

### Pré-medicação

- Antagonista H<sub>2</sub> (atenção: ver Tabela 2) para profilaxia antiácida e metoclopramida para estimular o esvaziamento gástrico.
- Evite benzodiazepínicos e opioides sistêmicos em função do risco de depressão respiratória.

### Otimize o Balanço Hídrico

- Hipovolemia é mal tolerada em pacientes com disfunção autonômica e compressão aorto-cava em posição supina piora a instabilidade cardiovascular. Assegure deslocamento uterino lateral esquerdo e evite hipovolemia.

### Monitorização Invasiva

- Considere monitorização invasiva da pressão arterial na presença de disfunção autonômica.

Tanto a anestesia neuraxial quanto a geral têm sido administradas com segurança em pacientes com MG. A anestesia neuraxial permite o retorno precoce aos medicamentos via oral. Pacientes com comprometimento bulbar e/ou respiratório podem não tolerar um nível médio-torácico de anestesia neuraxial devido à paralisia dos músculos acessórios, mas também podem ter um risco aumentado de aspiração associado à anestesia geral.

Procure alcançar um bloqueio adequado para a cirurgia (T4 a estímulo com frio) evitando a instabilidade cardiovascular excessiva por bloqueio simpático ou comprometimento respiratório por paralisar muito alto os músculos intercostais. Adicionar uma pequena dose de opioide ao anestésico local reduz a dose total de anestésico local necessária devido a um efeito sinérgico, melhora a qualidade do bloqueio e reduz a necessidade de opioides sistêmicos no pós-operatório.

A anestesia peridural permite ajuste cuidadoso do anestésico local usando doses incrementais em bolo, o que leva a melhor

estabilidade cardiovascular (em comparação com raque) e evita bloqueio excessivamente alto. Pacientes com disfunção autonômica e/ou envolvimento muscular respiratório leve também podem se beneficiar de técnica peridural. O cateter peridural também pode ser usado para administrar anestesia local para controle da dor no pós-operatório.

A anestesia raquidiana é mais rápida e confiável que a anestesia peridural. Minimiza a dose total de anestésico local administrado (comparado com a anestesia peridural), o que pode ser benéfico, uma vez que altos níveis séricos de anestésico local podem teoricamente potencializar o bloqueio neuromuscular.<sup>11</sup> No entanto, raque está associada a mais instabilidade cardiovascular e bloqueio potencialmente mais alto como resultado da velocidade de início e incapacidade de ajustar o efeito.

A anestesia peridural combinada com um componente raquidiano de baixa dose tem as vantagens tanto da raque quanto da peridural; anestesia cirúrgica confiável pode ser rapidamente alcançada enquanto mantém relativa estabilidade cardiovascular e respiratória.

Pode ser necessária anestesia geral para proteger a via aérea e fornecer suporte ventilatório se houver insuficiência respiratória significativa. É também uma opção em pacientes com contraindicação para anestesia neuraxial. Há aumento da sensibilidade aos bloqueadores neuromusculares na maioria dos pacientes com MG, o que reduz consideravelmente a dose real necessária, e é importante monitorar de perto a profundidade do bloqueio neuromuscular (o suxametônio é contraindicado: ver Tabela 2).

Os agentes inalatórios têm propriedades relaxantes musculares e, portanto, a dose deve ser mantida no mínimo. Monitorização da profundidade da anestesia pode ser útil, considerando-se o risco maior de despertar nas pacientes obstétricas. Opioides intravenosos de ação curta podem ser administrados em pacientes com MG.<sup>4</sup>

O uso de agentes de reversão é controverso e as opções incluem o seguinte:

- Permita recuperação espontânea do atracurio.
- Administre sugamadex para reverter rocurônio.
- Administre neostigmina para reverter atracurio ou rocurônio.

Em MG, uma alta dose de neostigmina corre o risco de precipitar uma crise colinérgica onde a fraqueza muscular generalizada pode ser difícil de distinguir de uma crise miastênica (Tabela 1).

A administração de ocitocina intravenosa pode piorar a hipotensão pré-existente pela disfunção autonômica relacionada à MG e os efeitos vasodilatadores da anestesia; portanto, deve ser administrada com muita cautela em doses divididas ou como infusão.

## Cuidados Pós-operatórios

O ideal é que as pacientes permaneçam na UTI ou unidade de alta dependência (ou seja, cama monitorada). A avaliação da função respiratória por meio de espirometria pode permitir a detecção precoce da deterioração clínica. Deve ser dado suporte respiratório com fisioterapia respiratória, posicionamento adequado, assistência com eliminação de secreção e ventilação não invasiva ou invasiva, se necessário.

O monitoramento cardiovascular e a otimização do equilíbrio hídrico precisam continuar no pós-operatório. Medicamentos orais, particularmente anticolinesterásicos, devem ser reiniciados o mais rápido possível.

## RESUMO

- Alterações fisiológicas normais na gestação podem exacerbar MG.
- Comprometimento respiratório, envolvimento bulbar e disfunção autonômica são comuns: quando presentes, são necessárias avaliação cuidadosa da gravidade e documentação detalhada.
- Anestesia neuraxial pode ser administrada com segurança em pacientes com MG.
- Os riscos e benefícios de anestesia geral e neuraxial devem ser considerados para pacientes com MG, principalmente quando há comprometimento respiratório.
- O anestesista deve pesar individualmente os riscos e benefícios em paciente com MG, de tal forma que a paciente possa fazer uma escolha informada durante o trabalho de parto e o parto.

## REFERÊNCIAS

1. Phillips L. The epidemiology of myasthenia gravis. *Neurol Clin.* 1994;12:263-271.
2. Berlitz S, Tuschy B, Spaich S, et al. Myasthenia gravis in pregnancy: a case report. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2012;2012:736024.
3. Maselli R. Pathophysiology of myasthenia gravis and Lambert-Eaton syndrome. *Neurol Clin.* 1994;12:285-303.
4. Sanwal M, Baduni N, Jain A. Caesarean section in a patient with myasthenia gravis: a bigger challenge for the anaesthesiologist than the obstetrician. *J Obstet Anaesth Crit Care.* 2012;2:34-37.
5. Nacu A, Andersen JB, Lisnic V, et al. Complicating autoimmune diseases in myasthenia gravis: a review. *Autoimmunity.* 2015;48:362-368.
6. Wendell LC, Levine JM. Myasthenic crisis. *Neurohospitalist.* 2011;1:16-22.
7. Chaudhuri A, Behan PO. Myasthenia crisis. *QJM.* 2009;102:97-107.

Subscribe to ATOTW tutorials by visiting <https://resources.wfsahq.org/anaesthesia-tutorial-of-the-week/>

8. Wolfe G, Kaminski H, Aban I, et al. Randomized trial of thymectomy in miastenia gravis. *N Engl J Med.* 2016;375:511-522.
9. Ahmed A, Simmons Z. Drugs which may exacerbate or induce miastenia gravis: a clinician's guide. *Internet J Neurol.* 2008;10:1-8.
10. Batocchi A, Majolini L, Evoli A, et al. Course and treatment of miastenia gravis during pregnancy. *Neurology.* 1999;52:447-452.
11. Rolbin W, Levinson G, Schnider S, et al. Anesthetic considerations for miastenia gravis and pregnancy. *Anesth Analg.* 1978;57:441-447.



This work by WFSA is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License. To view this license, visit <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

#### WFSA Disclaimer

The material and content provided has been set out in good faith for information and educational purposes only and is not intended as a substitute for the active involvement and judgement of appropriate professional medical and technical personnel. Neither we, the authors, nor other parties involved in its production make any representations or give any warranties with respect to its accuracy, applicability, or completeness nor is any responsibility accepted for any adverse effects arising as a result of your reading or viewing this material and content. Any and all liability directly or indirectly arising from the use of this material and content is disclaimed without reservation.







