

# Análise da correlação entre miastenia gravis e o desenvolvimento de tireoidopatias: uma revisão integrativa

## Análise da correlação entre miastenia gravis e o desenvolvimento de tireoidopatias: uma revisão integrativa

Thiago Lôbo de Menezes<sup>1</sup>, Tiago Tabosa Prata<sup>1</sup>, Ana Cristina Doria dos Santos<sup>2</sup>.

1. Discente do curso de medicina, Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida, Redenção, Pará, Brasil.

2. Mestre e Doutora em Biotecnologia, docente da Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida, Redenção, Pará, Brasil – FESAR, Redenção, Pará, Brasil.

### Resumo

**Introdução:** Em decorrência da possibilidade de associação com outras doenças autoimunes e da repercussão clínica que tais patologias podem acarretar a vida do paciente. **Objetivo:** Esta revisão integrativa tem como objetivo avaliar o status de coexistência entre a Miastenia Gravis (MG) e o desenvolvimento de tireoidopatias. **Síntese de dados:** O protocolo PRISMA norteou a pesquisa, sendo selecionados 8 artigos, respeitando os seguintes critérios de inclusão: responder à pergunta alvo, acesso on-line aberto, estar escrito em português ou inglês e publicados entre janeiro de 2015 e dezembro de 2023 nas bases de dados SciELO, PubMed, Science Direct e BVS. As variáveis de análise obtidas dos estudos foram a relação fisiopatológica entre MG e o desenvolvimento de tireoidopatias, seus aspectos clínicos e fatores de risco. **Resultados:** De acordo com a literatura, as doenças tireoidianas, sobretudo as autoimunes, são mais prevalentes em pacientes com MG do que na população geral, estando presente a maioria dos anticorpos anti-tireoidianos neste grupo. Quanto aos fatores de risco, um portador de alguma doença autoimune torna o paciente mais suscetível ao desenvolvimento de outros processos autoimunes, sendo, portanto, necessário uma avaliação minuciosa e recorrente do paciente. **Conclusão:** Por fim, as similaridades clínicas entre a MG e as DAITs podem fazer com que haja uma sobreposição patológica, dificultando o correto diagnóstico das doenças, o que pode levar a gravidade da doença e falha no tratamento.

### Abstract

**Introduction:** Due to the possibility of association with other autoimmune diseases and the clinical repercussions that such pathologies can have on the patient's life. **Objective:** This integrative review aims to assess the status of coexistence between Myasthenia Gravis (MG) and the development of thyroid diseases. **Data Synthesis:** The PRISMA protocol guided the research, and 8 articles that are included in the following criteria: answer to the target question, open access, published in English or Portuguese and published between January of 2015 and December of 2023 in the SciELO, PubMed, Science Direct and BVS databases were selected. The analysis variables obtained from the studies were the pathophysiological relationship between MG and the development of thyroid diseases, their clinical aspects and risk factors. **Results:** According to the literature, thyroid diseases, especially autoimmune ones, are more prevalent in patients with MG than in the general population, with most anti-thyroid antibodies being present in this group. As for risk factors, a carrier of an autoimmune disease makes the patient more susceptible to the development of other autoimmune processes, therefore requiring a thorough and recurrent evaluation of the patient. **Conclusion:** Finally, the clinical similarities between MG and AITDs can cause pathological overlap, making it difficult to correctly diagnose the diseases, which can lead to disease severity and treatment failure.

### Palavras-chave:

Doenças Autoimunes.  
Doenças da Glândula Tireoide.  
Miastenia Gravis.  
Oftalmopatia.

### Keyword:

Autoimmune Diseases.  
Thyroid Diseases.  
Myasthenia Gravis.  
Eye Diseases.

\*Correspondência para/ Correspondence to: Thiago Lôbo de Menezes: [thiagolobomeno@gmail.com](mailto:thiagolobomeno@gmail.com)

Recebido em:15/02/23. Aprovado em: 06/12/23.

Revista Educação em Saúde 2023; 11 (2): 29-36

## INTRODUÇÃO

A Miastenia Gravis (MG) pode ser compreendida como uma patologia da junção neuromuscular (JNM), uma vez que é caracterizada por um estado de autoimunidade com repercussão na transmissão e sinalização dos neurotransmissores na conexão músculo – neurônio.<sup>1</sup> Atualmente, a incidência de MG compõe de 5 a 30 casos por milhões de habitantes por ano<sup>2</sup>, contudo, o número de casos apresenta caráter crescente tendo em vista a inovação tecnológica das ferramentas diagnósticas e terapêuticas dessa amostra populacional.<sup>3</sup>

Fisiopatologicamente, os autoanticorpos produzidos se ligam a receptores específicos da JNM, como os receptores nicotínicos de acetilcolina (AChR) ou, menos comumente, os receptores de tirosina quinase muscular específico (MuSK). O principal marco clínico do paciente portador de MG é a fraqueza muscular flutuante secundária à incapacidade dos impulsos nervosos gerarem contração muscular.<sup>4</sup> A restrição da contratilidade muscular pode se apresentar restrita a agrupamentos musculares específicos como musculatura extrínseca do olho, bulbares e faciais, como pode apresentar-se de maneira generalizada, sendo uma das principais complicações do paciente miastênico a hipóxia tecidual derivada da insuficiência respiratória por acometimento de musculatura bulbar.<sup>2</sup>

A glândula tireoide é vista como uma das principais responsáveis pela manutenção do metabolismo orgânico, tal regulação é mediada

pela síntese e secreção de hormônios tireoidianos (tri-iodotironina – T<sub>3</sub> e a tetraiodotironina – T<sub>4</sub>), os quais são ativados mediante reconhecimento com seu receptor específico a nível tissular.<sup>5</sup> As DAITs são caracterizadas como distúrbios do mecanismo fisiológico da tireoide originadas de causas autoimunes, afetando aproximadamente 2% a 5% da população geral.<sup>6</sup>

A poliautoimunidade é definida como um estado de coexistência de diversas patologias autoimunes e imunomediadas no mesmo indivíduo.<sup>7</sup> Nesse sentido, há a possibilidade de afecções simultâneas do indivíduo com outros distúrbios de mesma natureza como a doença de Graves e a tireoidite de Hashimoto descritas como doenças autoimunes da tireoide – DAITs.<sup>8</sup>

Portanto, em decorrência da possibilidade de associação com outras doenças autoimunes e da repercussão clínica que tais patologias podem acarretar a vida do paciente, este estudo tem como objetivo avaliar o status de coexistência entre a MG e o desenvolvimento de tireoidopatias.<sup>3</sup>

## MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, a qual é responsável por sintetizar e selecionar os estudos de forma rigorosa, guiada pelo protocolo Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA).<sup>9</sup> O processo de construção desse tipo

de revisão se baseia em: (1) formulação do problema de pesquisa, (2) busca e seleção de dados, (3) extração dos dados, (4) avaliação, (5) interpretação e apresentação dos resultados, e (6) apresentação da revisão.<sup>10</sup>

Ao observar a problemática a ser estudada, foi formulada uma questão norteadora, a qual contou com a escolha correta de palavras fundamentais para a pesquisa e para a localização de estudos primários encontrados nas bases de dados, sendo essa questão: “Qual a correlação clínica e fisiopatológica entre a miastenia gravis e as tireoidopatias?”. As pesquisas foram realizadas nas seguintes bases de dados: Scientific Electronic Library Online (SciELO), Science Direct e National Library of Medicine - National Institutes of Health (PubMed). Ao realizar uma consulta no Descritores em Ciências da Saúde (DECS), ambas foram definidas como descritores e palavras-chave: Doenças Autoimunes; Doenças da Glândula Tireoide; Miastenia Gravis; Oftalmopatia.

Para a pesquisa nas plataformas foi utilizado o operador booleano “and” e utilizou-se o filtro (janeiro de 2015 - dezembro de 2023) em todas as buscas. Além disso, foram selecionados artigos em inglês e português. A partir da seleção dos descritores encontrados no DECS, foi realizado um cruzamento entre eles, formando a seguinte estratégia de busca: Thyroid Diseases AND Myasthenia Gravis, Thyroide Diseases AND Autoimmune Diseases, Myasthenia Gravis AND Eye Diseases sendo obtidos 8356 artigos. Após a aplicação dos filtros de idiomas, temporal e tipo

de estudos, foram lidos os títulos e resumos dos artigos restantes. A triagem contou com os seguintes critérios de inclusão: responder à pergunta alvo, acesso on-line aberto, estar escrito em português ou inglês, foram utilizados artigos publicados nos últimos 5 anos, analisando-se título, volume, número, local de realização do estudo, método, tipo de estudo e área temática.

Após essa análise, foram excluídas as publicações que não condiziam com os critérios de inclusão já citados. Após o primeiro processo de exclusão, foram lidos de forma completa os textos dos artigos selecionados. Um segundo processo excluiu artigos que não responderam à pergunta da pesquisa, com conteúdo semelhante entre os artigos e estudos incompletos, representados na figura 1

## RESULTADOS

Foram selecionados 8 artigos (Tabela 1) que estavam em conformidade com os critérios de inclusão do estudo. As variáveis de análise obtidas dos estudos foram a relação fisiopatológica entre MG e o desenvolvimento de tireoidopatias, seus aspectos clínicos e fatores de risco. De acordo com os resultados encontrados, as doenças tireoidianas, sobretudo as autoimunes, são mais prevalentes em pacientes com MG do que na população geral, estando presente a maioria dos anticorpos anti-tireoidianos neste grupo.

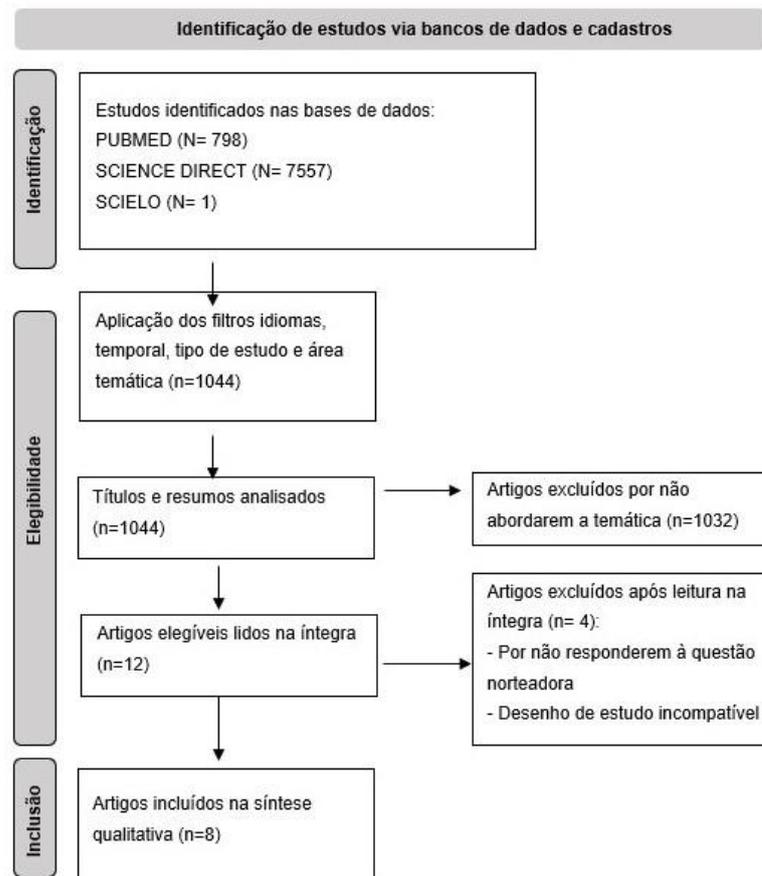


Figura 1. Fluxograma “flowchart” PRISMA para seleção dos artigos para revisão integrativa.

Tabela 1. Artigos selecionados para a revisão integrativa.

Autor (ano)	Artigo	Tipo de estudo	Desfechos
Benvença et al. (2021)	Amino acid sequence homology between thyroid autoantigens and central nervous system proteins: Implications for the steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis	Estudo experimental	Autoanticorpos LRP4 são detectados em alguns pacientes com MG, e a inibição da interação LRP4-agrina parece ser responsável, pelo menos em parte, pela sua patogenicidade.
Kubiszewska et al. (2016)	Prevalence and impact of autoimmune thyroid disease on myasthenia gravis course	Estudo transversal	Doenças autoimunes da tireoide foram diagnosticadas em 92 (26,8%) dos pacientes com MG, incluindo 4,4% com Graves (GD), 9% com tireoidite de Hashimoto (HT) e 13,4% apenas com anticorpos anti-tireoidianos.
Ma et al. (2020)	Histopathologic study of extraocular muscles in thyroid-associated ophthalmopathy coexisting with ocular myasthenia gravis: a case report	Relato de caso	Caso sobre um paciente com oftalmopatia associada à tireoide (OAT) coexistindo com MG ocular (MGO) com exploração das alterações histopatológicas nos músculos extraoculares.

Continua .....

Abuzneid et al. (2021)	First case recognized as autoimmune polyglandular syndrome type 2 with myasthenia gravis in Palestine: A case report and literature review	Relato de caso	Caso sobre um paciente com fraqueza, dificuldade de deglutição, disartria, níveis baixos de cortisol e TSH e com T4 e T3 altos, cuja hipótese diagnóstica consiste em MG associada a síndrome poliglandular autoimune tipo 2.
Mohamed et al. (2017)	An association of myasthenia gravis with Hashimoto's thyroiditis in a patient with a multinodular goitre	Relato de caso	Caso sobre paciente com bócio multinodular e hipertireoidismo persistente secundário à tireoidite de Hashimoto, na qual o diagnóstico de MG foi confirmado por teste de fadigabilidade, eletromiografia e presença de anticorpos AChR.
Yeh et al., (2015)	Higher Risk of Myasthenia Gravis in Patients With Thyroid and Allergic Diseases: A National Population-Based Study	Caso controle	Um risco subsequente aumentou de MG foi observado em pacientes com conjuntivite alérgica (CA), rinite alérgica, Hashimoto tireoidite e doença de Graves.
Tanovska et al., (2018)	Myasthenia Gravis and Associated Diseases	Coorte retrospectiva e prospectiva	A doença da tireoide é a mais comum associada à MG, raramente artrite reumatoide (AR), lúpus eritematoso sistêmico (LES) e outras doenças autoimunes.
Virameteekul et al., (2019)	Concurrence of Myasthenia Gravis and Thyroid Disorders: A Retrospective Database Study	Estudo transversal	A MG é mais prevalente em pacientes com tireoidite de Hashimoto. Pacientes com MG e tireoidite de Hashimoto apresentaram status de MG mais grave e tiveram maior taxa de timoma.

## DISCUSSÃO

### Relação fisiopatológica entre a Miastenia Gravis e as doenças tireoidianas

A proteína 4 relacionada ao receptor de lipoproteína de baixa densidade (LRP4) é uma das proteínas do sistema nervoso central (SNC) homólogas à tireoperoxidase (TPO), que atua como receptor para agrina neural, para os MusK para os receptores de acetilcolina agrupados na JNM. Os autoanticorpos LRP4 são detectados

em alguns pacientes com MG, sendo que a inibição da interação LRP4-agrina parece ser responsável, em alguns casos, pela sua patogenicidade.

<sup>11</sup>

Pacientes com MG ou com doenças tireoidianas autoimunes e seus familiares podem expressar uma diversidade de anticorpos órgão específicos, e outras doenças autoimunes são comuns neste grupo.<sup>12</sup> Vale ressaltar que devido a semelhança entre os sinais e sintomas de algumas tireoidites autoimunes crônicas e da MG, os

quadros clínicos (p. ex. fraqueza neuromuscular, fadiga e disfagia) podem se sobrepôr, fazendo com que o diagnóstico passe despercebido por alguns profissionais.<sup>13</sup> A probabilidade para ter MG é aumentada em pacientes com mais de uma doença autoimune, como a tireoidite de Hashimoto e Doença de Graves, podendo, também, estar associada a doenças alérgicas comuns, como a urticária.<sup>14</sup> Altos níveis de IgE foram encontrados nos pacientes com doença autoimune da tireoide, apontando para o possível papel da IgE na ligação entre alergia e autoimunidade.<sup>15</sup>

### Aspectos clínicos de Miastenia Gravis concomitante às doenças tireoidianas

De acordo com os resultados de Tarnowska et al.<sup>16</sup>, o tipo de doença tireoidiana mais comumente associado a MG foi o hipotireoidismo, seguido pelo hipertireoidismo. A doença autoimune da tireoide, quando associada à MG, é considerada uma forma mais branda. Quanto as características em relação a MG, Kubiszewska et al.<sup>17</sup> identificaram que o início da MG, seja precoce ou tardio, não influencia na proporção de pacientes com diferentes tipos de doenças tireoidianas autoimunes. Ainda, foi demonstrado que o sexo feminino foi predominante em ambas as doenças e que a coexistência de MG com a tireoidite de Hashimoto, por ser bastante grave, requer tratamentos mais agressivos.<sup>3</sup>

A ocorrência concomitante de oftalmopatias associadas à tireoide (OAT) e MG ocular (MGO) é muito rara. Quando ocorre ptose ocular

no paciente com doença tireoidiana autoimune, deve-se observar a coexistência de MG.<sup>13</sup> Kubiszewska et al.<sup>17</sup> não encontraram diferenças na prevalência destas doenças entre MG soropositivo e soronegativo. Em um relato de caso publicado em 2020, os autores acompanharam um paciente com MG de início precoce, com histórico de timectomia por hiperplasia tímica, que desenvolveu OAT + MGO após a cirurgia<sup>18</sup>. Virametekul et al.<sup>3</sup> ainda acrescentam que, pacientes com MGO ou MG leve generalizada têm alta prevalência de doenças de Graves.

### Fatores de risco para o desenvolvimento de tireoidopatias em pacientes com MG

Na MG precoce e sem timona, a timectomia é indicada devido aos achados histopatológicos de hiperplasia em timo, podendo resultar em doenças tireoidianas autoimunes por meio da produção de anti-AChR neste grupo<sup>19</sup>. No entanto, embora Kubiszewska et al.<sup>17</sup> acreditem que a timectomia tenha sido um fator de risco para a ocorrência das duas patologias de forma concomitante, uma coorte multicêntrica sugere que a autoimunidade preexistente não é um fator de risco para o desenvolvimento de manifestações autoimunes após timectomia<sup>20</sup>.

Sabe-se que ser um portador de alguma doença autoimune torna o paciente mais suscetível ao desenvolvimento de outros processos autoimunes, sendo, portanto, necessário uma avaliação minuciosa e recorrente do paciente. Nesse sentido, Abuzneid et al.<sup>21</sup> identificaram o

primeiro caso reconhecido de MG associada a síndrome poliglandular autoimune tipo 2, definida como a presença de doença de Addison (DA) associada à doença tireoidiana autoimune e/ou diabetes mellitus tipo 1 (DM1)<sup>22</sup>. A paciente apresentava MG associada a baixos níveis de cortisol e TSH e com altos níveis de T4 e T3, levando à suspeita do diagnóstico mencionado, no entanto, os mecanismos para o surgimento desta doença não são tão esclarecidos na literatura.

Este estudo apresentou algumas limitações, como os poucos estudos primários relacionados com a temática abordada que limitaram a quantidade de resultados encontrados. Além disso, a maioria dos estudos contou com uma população heterogênea, dificultando a homogeneização dos resultados.

## CONCLUSÃO

As similaridades clínicas entre a MG e as DAITs podem fazer com que haja uma sobreposição patológica, dificultando o correto diagnóstico das doenças, podendo levar a gravidade da doença e falha no tratamento. Vale ressaltar que a existência de poucos estudos acerca do tema impossibilita o reconhecimento dos fatores que levam à essa condição patológica. Nesse sentido, novos estudos são necessários para descobrir novos testes capazes de diferenciar ambas as doenças. Ainda, é preciso esclarecer a associação fisiopatológica entre as patologias para que seja possível a criação de diretrizes com o correto manejo clínico deste grupo.

## DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram a inexistência de conflito de interesses.

**Forma de citar este artigo:** Menezes TL, Prata TT, Santos ACD. Análise da correlação entre miastenia gravis e o desenvolvimento de tireoidopatias: uma revisão integrativa. Educ. Saúde 2023; 11 (2): 29-36.

## REFERÊNCIAS

1. Bertolucci P, Ferraz H, Barsottini O, Pedroso J. Neurologia: Diagnóstico e Tratamento. Editora Manole; 2016.
2. Ministério da Saúde. Miastenia Gravis N°580 Abril/2021. 2021.
3. Virameteekul S, Charoensri S, Sawanyawisuth K, Tiamkao S. Concurrence of Myasthenia Gravis and Thyroid Disorders: A Retrospective Database Study. J ASEAN Fed Endocr Soc. 2019;34(2):153-7.
4. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis. Neurology. 2016;87(4):419-25.
5. Villar L. Endocrinologia Clínica. Grupo Gen; 2020.
6. Sgarbi JA, Maciel RMB. Patogênese das doenças tireoidianas autoimunes. Arq Bras Endocrinol Metab. 2009;53(1):5-14.
7. Pereira T, Sposto M, Navarro C. O.62 - Poliautoimunidade (Síndrome de Sjögren, Síndrome de CRESTe Amiloidose) e repercussões bucais: relato de caso. Rev Odontol UNESP. 2008;37.
8. Torres MR dos S, Ramos AJS, Brito C de FP, Oliveira LB de, Macêdo LMA de. Prevalência de doença tireoidiana em pacientes com diabetes mellitus tipo 1. Rev Saúde & Ciência. 2018;7(3):32-42.
9. PRISMA. PRISMA [Internet]. www.prisma-statement.org. 2021. Available from: <https://www.prisma-statement.org/>
10. Mendes KDS, Silveira RC de CP, Galvão CM. Uso de gerenciador de referências bibliográficas

na seleção dos estudos primários em revisão integrativa. *Texto contexto - enferm.* 2019;28.

11. Benvenga S, Antonelli A, Fallahi P, Bonanno C, Rodolico C, Guarneri F. Amino acid sequence homology between thyroid autoantigens and central nervous system proteins: Implications for the steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. *J Clin Transl Endocrinol.* 2021;26:100274.

12. Klein R, Marx A, Ströbel P, Schalke B, Nix W, Willcox N. Autoimmune associations and autoantibody screening show focused recognition in patient subgroups with generalized myasthenia gravis. *Hum Immunol.* 2013;74(9):1184–93.

13. Mohamed N, Mohd Zin F, Mohd Yusoff SS. An association of myasthenia gravis with Hashimoto's thyroiditis in a patient with a multinodular goitre. *Malays Fam Physician.* 2017;12(2):29–31.

14. Yeh J-H, Kuo H-T, Chen H-J, Chen Y-K, Chiu H-C, Kao C-H. Higher Risk of Myasthenia Gravis in Patients With Thyroid and Allergic Diseases: A National Population-Based Study. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(21):e835.

15. Pedullá M, Fierro V, Papacchiolo V, Alfano R, Ruocco E. Atopy as a risk factor for thyroid autoimmunity in children affected with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;28(8):1057–60.

16. Tanovska N, Novotni G, Sazdova-Burneska S, Kuzmanovski I, Boshkovski B, Kondov G, et al. Myasthenia Gravis and Associated Diseases. *Open Access Maced J Med Sci.* 2018;6(3).

17. Kubiszewska J, Szyluk B, Szczudlik P, Bartoszewicz Z, Dutkiewicz M, Bielecki M, et al. Prevalence and impact of autoimmune thyroid disease on myasthenia gravis course. *Brain Behav.* 2016;6(10):e00537.

18. Ma R, Cheng Y, Gan L, Zhou X, Qian J. Histopathologic study of extraocular muscles in thyroid-associated ophthalmopathy coexisting with ocular myasthenia gravis: a case report. *BMC Ophthalmology.* 2020;20(1).

19. Dohi-Iijima N, Sekijima Y, Nakamura A, Morita H, Matsuda M, Haniuda M, et al. Retrospective analyses of clinical features and therapeutic outcomes in thymectomized patients with myasthenia gravis at Shinshu University. *Intern Med.* 2004;43(3):189–93.

20. Bernard C, Frih H, Pasquet F, Kerever S, Jamilloux Y, Tronc F, et al. Thymoma associated with autoimmune diseases: 85 cases and literature review. *Autoimmun Rev.* 2016;15(1):82–92.

21. Abuzneid YS, Yaghi Y, Madia A, Salhab N, Amro N, Abukhalaf SA, et al. First case recognized as autoimmune polyglandular syndrome type 2 with myasthenia gravis in Palestine: A case report and literature review. *Ann Med Surg (Lond).* 2021;68:102575.

22. Martins SC, Venade G, Teixeira M, Olivério J, Machado J, Marques J, et al. Autoimmune Polyglandular Syndrome type 2. *Rev Assoc Med Bras.* 2019 Dec;65(12):1434–7.