AVALIAÇÃO CRÍTICA DE PACIENTES MIASTÊNICAS NA FUNDAÇÃO DE NEUROLOGIA E NEUROCIRURGIA - INSTITUTO DO CÉREBRO

Antônio de Souza Andrade Filho Professor Titular da Disciplina Neurologia da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Professor de Neurologia e Chefe do Serviço de Neurologia do HUPES - UFBA. - Presidente da Fundação de Neurologia e Neurocirurgia - Instituto do Cérebro.

Natalia Mendes Netto dos Santos Pereira Acadêmica de Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Monitora de Neurologia da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

Resumo

Miastenia Gravis é uma doença auto-imune mediada por anticorpo na junção neuromuscular e que causa fraqueza transitória ou persistente e usualmente flutuante e fatigabilidade em alguns ou todos os músculos. Este foi um estudo descritivo de série de casos, cujos dados foram obtidos a partir revisão de prontuários de 29 pacientes com MG. 75,90% da amostra eram mulheres, com idades entre 2 e 79 anos. 69% dos pacientes avaliados foram classificados como a forma leve da miastenia, incluindo as formas ocular e generalizada leve, 9% dos pacientes não relataram comorbidades. Antes da timectomia os sintomas mais prevalentes foram ptose palpebral (11 pacientes), Diplopia (6 pacientes), astenia (14 pacientes), paresia de membros superiores (10 pacientes) e paresia de membros inferiores (11 pacientes). Após a timectomia, os sintomas que apresentaram redução mais significativa foi a ptose, que persistiu em 5 pacientes e as paresias de membro superior e inferior, persistindo respectivamente em 5 e 6 pacientes. Quanto à classificação de Keynes, 46,70% apresentaram boa resposta. Os pacientes avaliados obtiveram boa resposta à timectomia, com uma redução significativa dos sintomas.

Palavras-chave: Miastenia Gravis; Timectomia; Doença autoimune.

A CRITICAL EVALUATION OF MYASTHENIC PATIENTS AT THE NEUROLOGY AND NEUROSURGERY FOUNDATION – THE BRAIN INSTITUTE (“FUNDAÇÃO DE NEUROLOGIA E NEUROCIRURGIA- INSTITUTO DO CÉREBRO”)

Abstract

Myasthenia gravis is an auto-immune disease, transmitted by an anti-body at the neuromuscular junction and which causes a transitory or persistent, and usually a floating, weakness and tiredness in some - or all - of the muscles. This has been a descriptive study of a series of cases, whose data were obtained from a review of medical charts from the 29 evaluated patients, bearing MG. 75.90% of the samples were females, with their age ranging from 2 to 79 years. 69% of the evaluated patients have been classified as bearers of the light form of myasthenia, including the ocular and the generalized forms, while 9% of the patients have not related comorbidities. Before thymectomy had taken place, the most prevailing symptoms were eyelid ptosis (11 patients), diplopia (6 patients), asthenia (14 patients), paresis of the upper limbs (10 patients) and paresis of the lower limbs (11 patients). After thymectomy had taken place, the symptoms which have been more significantly reduced were those of ptosis that persisted in 5 patients, while the paresis of upper and lower limbs persisted in 5 and 6 patients, respectively. As for Keynes classification, 46.70% presented a good response. The evaluated patients presented a good response towards thymectomy, displaying a significant reduction of the symptoms.

Keywords: Myasthenia gravis; Thymectomy; Auto-immune disease.

INTRODUÇÃO

Com o crescimento da expectativa de vida, a incidência da Miastenia Gravis (MG) aumentou de 2-5 por milhão para 9-21 por milhão de habitantes⁽¹⁾ e a prevalência de 25-142 por milhão de habitantes.⁽²⁾

MG é uma doença auto-imune mediada por anticorpo na junção neuromuscular.⁽³⁾ Aproximadamente 80% dos pacientes possuem anticorpos séricos anti-receptor de acetilcolina (AChR) detectáveis,⁽⁴⁾ cujos sintomas como fraqueza muscular e fadigabilidade são consequências dessa fisiopatologia:

Os sintomas predominantes são disartria, voz anasalada, fraqueza de músculos da face e dos membros.⁽⁴⁾ Crise miastênica é uma complicação séria de MG e é definida como a fraqueza da MG adquirida que é grave o suficiente para requerer intubação, podendo complicar em 15 a 20% dos pacientes com MG.⁽⁵⁾

O acometimento do timo ocorre pela presença de Centros germinativos ectópicos (GCs) contendo células B envolvidas, pelo menos parcialmente, na produção de anticorpos anti-AChR patogênicos, sendo frequentemente hiperplásico.⁽⁶⁾

O tratamento de manutenção da MG inicia-se com inibidores da acetilcolinesterase, sendo reservado o uso de imunossuppressores em casos selecionados. Inexiste tempo pré-definido de tratamento, visto que trata-se de uma doença crônica.⁽⁷⁾

Com o objetivo de avaliar as características clínicas e epidemiológicas de pacientes portadores de Miastenia Gravis atendidos na Fundação de Neurologia e Neurocirurgia Instituto do Cérebro (FNNIC), assim com o efeito da timectomia sobre a evolução clínica de pacientes miastênicos, realizamos esse estudo.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo descritivo de série de casos, cujos dados foram obtidos a partir revisão dos prontuários da Fundação de Neurologia e Neurocirurgia Instituto do Cérebro. A FNNIC consiste num centro de Referência para o diagnóstico e tratamento dos distúrbios do sistema nervoso da Bahia, sendo uma entidade particular e também com assistência à comunidade.

Foi preenchida uma ficha de avaliação dos pacientes com Miastenia Gravis, que consistiu de identificação (nome, idade, sexo, cor) e os sinais e sintomas apresentados

relacionados à doença em questão. Para aqueles pacientes miastênicos e que já foram timentomizados, além dos dados já citados acima, a ficha de avaliação consistiu ainda do tempo entre o diagnóstico e a cirurgia, assim como os sinais e sintomas que persistiram após a cirurgia.

Para classificar a Miastenia anterior à cirurgia foi utilizada a classificação clínica de Osserman, dividindo-se os pacientes em cinco grupos. Foram classificados como MG forma leve os grupos I, IIa, forma moderada os do grupo IIb; e forma grave os grupos III e IV. Quanto ao grau de resposta à timentomia os pacientes foram avaliados segundo a classificação de Keynes que é dividido em 5 grupos: A- Boa resposta: redução significativa dos sintomas ou redução de mais de 50% da medicação; B- Remissão de sintomas (assintomático e sem medicação); C- Resposta pobre: permanência de alguns sintomas ou redução de menos de 50% da medicação; D- Sem mudança do quadro clínico; E- Piora clínica ou morte.

A amostra de conveniência consistiu em 29 pacientes com o diagnóstico de Miastenia Gravis, inclusos em todas as faixas etárias, de ambos os sexos, incluindo àqueles submetidos à timentomia, acompanhados no centro de referência acima citado. Aqueles pacientes que estavam com prontuário incompleto e ou não aderiram o tratamento adequado foram excluídos da pesquisa.

Os dados foram analisados no programa Epi Info versão 3.5.1, a partir do qual foram obtidas as distribuições proporcionais das variáveis em análise já citadas. Para as variáveis contínuas, foram analisados também a média, mediana, moda e desvio padrão. Os dados foram apresentados sob a forma de Tabelas e Gráficos confeccionados, respectivamente, nos programas da Microsoft Office Excel 2007® e Microsoft Office Word 2007®.

O projeto foi aprovado pelo comitê de ética da Faculdade Bahiana de Medicina e Saúde Pública no dia 15 de março de 2012 sob protocolo nº. 251/2011. Possui ainda a autorização da Fundação de Neurologia e Neurocirurgia.

RESULTADO

Foram avaliados 29 pacientes, sendo 22 mulheres e 7 homens, consistindo portanto de 75,90% da amostra de mulheres, com idades entre 2 e 79 anos média de 41,65517.

Quanto às faixas etárias, 44,80% se inseriam entre 40 a 49 anos, sendo que 75% da amostra possuíam entre 30 a 49 anos de idade. 69% dos pacientes avaliados foram

classificados como a forma leve da miastenia, incluindo as formas ocular e generalizada leve (Tabela 1), 24% a forma moderada e apenas 6,9% a forma grave da doença.

Tabela 1 - Distribuição proporcional dos pacientes miastênicos (N=29) segundo a classificação clínica proposta por Osserman e Genkis, acompanhados na Fundação de

Classificação	Frequência	Porcentagem
I	2	6,90%
Ila	18	62,10%
Ilb	7	24,10%
III	2	6,90%
Total	29	100,00%

Fonte: FNNIC, 2012.

Daqueles pacientes portadores de Miastenia Gravis, 15 realizaram a timectomia, correspondendo a 52% da amostra total. O tempo médio desde o diagnóstico da doença até a realização da timectomia foi de 60 meses e foi calculado com base em 14 prontuários, uma vez que um não apresentava esse dado. Para essa última variável, o desvio padrão foi de 45.78209, no entanto 57.2 % dos pacientes realizaram a timectomia até os 24 meses após o diagnóstico (Tabela 2).

Tabela 2 - Distribuição proporcional dos pacientes miastênicos (N=14) que realizaram timectomia segundo o tempo (meses) entre o diagnóstico da doença e a realização da cirurgia.

Tempo	Frequência	Porcentagem
0- 12 meses	4	28,60%
13- 24 meses	4	28,60%
25- 36 meses	1	7,10%
37- 48 meses	2	14,30%
49- 60 meses	2	14,30%
>60 meses	1	7,10%
Total	14	100,00%

Fonte: FNNIC, 2012.

Antes da timectomia os sintomas mais prevalentes (Tabela 4) foram ptose palpebral (11 pacientes), Diplopia (6 pacientes), astenia (14 pacientes), paresia de membros superiores (10 pacientes) e paresia de membros inferiores (11 pacientes). Após a timectomia, os sintomas que apresentaram redução mais significativa foi a ptose, que persistiu em 5 pacientes e as paresias de membro superior e inferior, persistindo respectivamente em 5 e 6 pacientes. Dos 14 pacientes que se queixaram de astenia, apenas 2 relataram melhora do quadro após a timectomia. Quanto à crise miastênica, um paciente apresentou 5 crises antes da cirurgia e apenas 1 crise após, enquanto que outro paciente apresentou crise miastênica apenas após a cirurgia, justificando o aumento quantitativo das crises miastênicas após a timectomia (Tabela 3).

Entre aqueles timectomizados, 46,70% (7 pacientes), apresentaram boa resposta, segundo a classificação de Keynes (Tabela 4), com redução significativa dos sintomas, enquanto que 4 pacientes (26,70%) apresentaram uma resposta pobre. Apenas um paciente obteve remissão total dos sintomas, outro não teve mudança do quadro clínico. Dois pacientes apresentaram piora dos sintomas após a cirurgia.

Tabela 3 - Distribuição quantitativa dos sinais e sintomas apresentados pelos pacientes miastênicos (N=15) antes e depois da timectomia.

Sintomas	Pré-timectomia	Pós- timectomia
Ptose	11	5
Diplopia	6	2
Astenia	14	12
Disfagia	3	2
Disartria	0	0
Disfonia	2	0
Dispneia	3	1
Dificuldade da mastigação		2
Paresia de MMSS	10	5
Paresia de MMII	11	6
Crise miastênica	1	2

Fonte: FNNIC, 2012.

Tabela 4 - Distribuição proporcional dos pacientes miastênicos (N=15) segundo a resposta à timectomia de acordo com Keynes.

Classificação pós timectomia	Frequência	Porcentagem
A	1	6,70%
B	7	46,70%
C	4	26,70%
D	1	6,70%
E	2	13,30%
Total	15	100,00%

Fonte: FNNIC, 2012.

DISCUSSÃO

Na série estudada, o início dos sintomas variou numa faixa de 2 a 79 anos, sendo a média de aproximadamente 42 anos. No total, as mulheres consistiram 75,90% da amostra.

A maioria dos autores relata que a doença pode ter início em qualquer idade, desde recém-nascidos até indivíduos com mais de 70 anos. No estudo de Osserman KR, com 282 casos comprovados de Miastenia Gravis, a relação sexual foi de 2:1, confirmando estudos prévios do mesmo autor.⁽⁸⁾ No trabalho de Cunha, com uma amostra de 153 pacientes, sendo acompanhado por 22 anos, a proporção sexual manteve-se a mesma, de 2 mulheres para cada homem, com uma média de idade de 29,5 anos.⁽⁹⁾

As diferenças quanto a esse estudo e a de estudos prévios, deve-se principalmente pelo tamanho da amostra (n=29), assim como, características da amostra pesquisada, o envelhecimento da população e às novas técnicas que aumentam a sobrevida dos pacientes miastênicos.

Observamos que os sinais e sintomas mais prevalentes foram Ptose palpebral, astenia, paresia de membros superiores e inferiores e diplopia. Quanto à classificação clínica proposta por Osserman e Genkis, 18 pacientes (62,10%) apresentaram sintomas leves, como fraqueza muscular generalizada sem envolvimento da musculatura respiratória, 7 pacientes apresentaram sintomas moderados, como fraqueza muscular significativa com intolerância ao exercício e pouco ou nenhum envolvimento da musculatura respiratória.

No estudo de Cunha, os principais sinais e sintomas foram ptose palpebral, diplopia, paresia de extremidades e de músculos cervicais. O comprometimento dos músculos mastigatórios também foi expressivo. Uma queixa subjetiva importante foi a astenia, definida como sensação de fadiga ou cansaço generalizado e inexplicável. Nesse estudo, os pacientes foram situados na sua maior parte nos Grupos IIA e IIB, ou seja, leve e moderadamente severo. O estudo de Osserman, com 325 pacientes, mostrou como achados iniciais, paresia da musculatura ocular (com diplopia e ptose), bulbar e de extremidades, apresentando percentuais um pouco acima ou abaixo de 50%. Na revisão de Osserman e Genkins, totalizando acima de 1200 pacientes, a diplopia e a ptose uni ou bilateral destacaram-se como queixas inicial e evolutiva mais frequentes. Os músculos bulbares, mastigatórios e a musculatura cervical tiveram frequência menor.⁽¹⁰⁾ Nesse estudo, dois terços dos pacientes apresentaram-se nos Grupos I, IIA e IIB. Assis estudou 372 pacientes, sendo a diplopia isolada, acompanhada ou seguida de ptose unilateral, a manifestação clínica inicial mais frequente, vindo após ptose uni ou bilateral. Nesse estudo, a metade dos pacientes avaliados foram classificados nos grupos I, IIA e IIB.

Portanto, os achados que observamos estão próximos aos relatados na literatura pesquisada, com exceção dos valores encontrados para a diplopia, no qual, constatamos menor proporção em relação aos estudos prévios.

Observamos que dentre os pacientes que realizaram a timectomia, a astenia foi o sintoma que apresentou menor regressão, enquanto a paresia da musculatura extra ocular (ptose e diplopia) e de extremidade foram os que apresentaram redução mais significativa. No entanto, não quantificamos quanto à gravidade das crises miastênicas. Essa avaliação é necessária, uma vez que, houve um aumento nos casos de pacientes com episódios de crise. No entanto, 1 paciente apresentou mais de 5 crises anterior à cirurgia, e apenas 1 após a timectomia. Quanto à resposta à timectomia de acordo com Keynes, quase metade da amostra estudada apresentou boa resposta à cirurgia, seguida de uma resposta pobre em 30% dos pacientes. Deve-se considerar que aproximadamente 79% da amostra (11 pacientes) realizaram a cirurgia até 4 anos após o diagnóstico da doença.

Um estudo com cinquenta e oito pacientes com MG generalizada, sem timoma, que realizaram a timectomia no período de 1971 a 1993, dentre os 43 pacientes com menos de 4 anos de doença, 58% entraram em remissão e 42% não entraram. Entre os 9 pacientes com mais de 4 anos de doença, nenhum entrou em remissão. Portanto, um tempo de doença de

menos de 4 anos não garantiu uma remissão, mas um tempo maior sugere fortemente a possibilidade de não-remissão.⁽¹¹⁾

Outro estudo com 46 pacientes miastênicos que realizaram timectomia, acompanhados de 1992 a 2003 na Universidade estadual Paulista (UNESP), metade dos pacientes obtiveram remissão dos sintomas, enquanto que 9 pacientes tiveram boa resposta, outros 9 apresentaram uma resposta pobre.⁽¹²⁾

Não observamos valores semelhantes para as remissões que foram descritos em outros trabalhos. Um erro nesse presente estudo foi ter calculado o tempo entre o diagnóstico e a cirurgia e não o tempo decorrido entre o início dos sintomas e a timectomia, uma vez que a dificuldade ao acesso a uma consulta neurológica podem demorar meses.

REFERÊNCIAS

1. Phillips LH. The epidemiology of myasthenia gravis. *Semin Neurol* 2004; 24:17-2032.
2. AAEM quality Assurance Committee. American Association of electrodiagnostic Medicine. Literature review of the usefulness of repetitive nerve stimulation and single fiber EMG in the electrodiagnostic evaluation of patients with suspected myasthenia gravis or Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Muscle Nerve* 2001;24(9):1239-47.
3. Flachenecker P. Epidemiology of neuroimmunological diseases. *J Neurol* 2006; 253 Suppl. 5: V2-8
4. Martignago S, Fanin M, Albertini E, Pegoraro E., Angelini C. Muscle histopathology in myasthenia gravis with antibodies against musk andachr. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2009; 35(1): 103-10.
5. Thomas CE, Mayer SA, Gungor Y, Swarup R, Webster EA, Chang I et al. Myasthenic crisis: clinical features, mortality, complications, and risk factors for prolonged intubation. *Neurology* 1997, 48: 1253-60.
6. Le Panse R, Cizeron-Clairac G, Cuvelier M, Truffault F, Bismuth J, Nancy P et al. Regulatory and pathogenic mechanisms in human autoimmune myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1132: 135-42.
7. Almeida FH, Okano N, Vargas EC, Santos RF, Sato T, Barreira AA. Miastenia Gravis: análise de 90 casos tratados com timectomia. *Acta cir. bras.* 2000, 15: 53-6.
8. Osserman KE, Kornfeld P., Cohen E., Genkins G., Mendelow H, et al. Studies in Myasthenia Gravis Review of Two Hundred Eighty-Two Cases at The Mount Sinai Hospital. *Arch Intern Med* 1958; 102(1): 72-81.
9. Cunha FM, Scola RH, Werneck LC. Miastenia grave: avaliação clínica de 153 pacientes. *Arq Neuropsiquiatr* 1999; 57(2-b): 457-464.

10.Osserman KR, Genkins G. Studies in myasthenia gravis: review of a twenty-year experience in over 1200 patients. Mt Sinai J Med 1971; 38(6): 497-537.

11.Oliveira JT, Campos GB, Cardoso FE. Miastenia gravis: resultados de timectomia em 52 pacientes. Arq neuropsiquiatria 1995; 53 (2):198-202.

12.Ruiz JR, Lopes R, Marek S, CataneoAJ, Rezende LA. Resultado da timectomia ampliada no tratamento de pacientes com Miastenia Gravis. J bras pneumol 2004; 30(2): 115-120.