

MIASTENIA GRAVE

Paulo M. Pêgo-Fernandes

Marcelo Heleno da Fonseca

Introdução

A Miastenia Grave (MG) é um distúrbio neuromuscular caracterizado por déficit motor e fatigabilidade da musculatura esquelética. É uma doença crônica auto-imune resultante da ação de anticorpos contra os receptores nicotínicos pós-sinápticos de acetilcolina na junção neuromuscular.

A miastenia grave não é rara, com prevalência de 1/10.000, podendo acometer pessoas de qualquer grupo etário, com picos de incidência em mulheres entre 20 e 30 anos e em homens entre 50 e 60 anos.

No paciente miastênico, a menor eficiência da transmissão neuromuscular combinada com a exaustão pré-sináptica normal resulta na ativação de um número cada vez menor de fibras musculares pelos sucessivos impulsos nervosos e daí aumenta a fraqueza, ou fadiga miastênica.

O mecanismo pelo qual a resposta imune é iniciada e mantida na MG ainda não é bem esclarecido, mas o timo parece desempenhar um papel importante nesse processo. Sabe-se que o timo mostra-se anormal em 75% dos pacientes, sendo que 10% dos pacientes apresentam tumores associados (timomas).

DIAGNÓSTICO

Clínico - O quadro principal é de fraqueza e fatigabilidade muscular. A fraqueza aumenta durante o exercício repetitivo e pode melhorar depois de período de repouso ou de sono (aspecto flutuante). Durante os primeiros anos de doença, podem ocorrer exacerbações e remissões, dificultando às vezes o diagnóstico e a possível indicação de uma intervenção cirúrgica.

A distribuição da fraqueza muscular tem um padrão característico. A musculatura extra-ocular, sobretudo das pálpebras, geralmente são os primeiros a serem acometidos gerando um quadro de diplopia e ptose. A dificuldade à deglutição pode ocorrer em decorrência da

fraqueza do palato, da língua ou da faringe, dando origem à regurgitação nasal ou aspiração de líquidos ou de alimentos. O déficit motor em membros é muitas vezes proximal e pode ser assimétrico, com preservação dos reflexos tendíneos profundos.

Eletroneuromiografia – A estimulação nervosa repetitiva geralmente assegura a possibilidade diagnóstica na MG. A anticolinesterase deve ser interrompida pelo menos 6 horas antes do exame. Nos pacientes miastênicos há uma redução rápida (decremento) de amplitude das respostas evocadas de mais de 10 a 15% em relação aos estímulos elétricos repetidos.

Teste farmacológico – O examinador deve focalizar um ou mais grupos musculares fracos e avaliar sua força objetivamente (ex.: fraqueza dos músculos extra-oculares). Através da administração de anticolinesterásicos (edrofônio, neostigmine), avalia-se a melhora definida em relação ao quadro inicial.

Testes imunológicos – Os anticorpos anti-receptor de acetilcolina são detectados no soro de aproximadamente 80% dos pacientes miastênicos. Não há relação entre o nível sérico de anticorpos e a gravidade da doença.

Tomografia de tórax – Aproximadamente 75% dos pacientes miastênicos apresentam anormalidades no tecido tímico, sendo a mais comum a hiperplasia folicular linfóide. Porém, 10 a 20% dos pacientes miastênicos apresentam associação com timomas, sendo por isso realizada de forma rotineira a investigação de tumores mediastinais nestes pacientes.

Avaliação tireoidiana – O hipertireoidismo pode ocorrer em 3 a 8% dos pacientes com MG e pode agravar a fraqueza miastênica.

CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA

A severidade e extensão flutuante dos sintomas de miastenia grave, assim como a grande variabilidade de grupos musculares envolvidos, tornam extremamente difícil a classificação destes pacientes.

Classicamente, a escala de Osserman tenta classificar os pacientes de acordo com o acometimento ocular ou sistêmico, assim como em relação à evolução da doença (tabela 1).

Tabela 1 – Classificação de Osserman

OSSERMAN e GENKINS (1971):

Grau I – Ocular Pura

Grau II a – Generalizada leve com lenta progressão, sem crises, responsiva a drogas

Grau II b – Generalizada moderada, envolvimento esquelético e bulbar mas sem crises, com respostas limitadas às drogas

Grau III – Aguda fulminante com rápida progressão para insuficiência respiratória

Grau IV – Tardia grave a qual progride como a grau 3, porém fica mais de dois anos como grau I ou II.

Com o intuito de minimizar o aspecto subjetivo da classificação de Osserman, e tentar uniformizar os grupos de pacientes de acordo com a gravidade dos sintomas para tentar estabelecer linhas terapêuticas comparáveis, criou-se uma nova classificação clínica, a Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) Clinical Classification (tabela 2).

Tabela 2 – Classificação clínica da MGFA

Foundation of America – MGFA (JARETZKI III et al., 2000):

Classe I – Fraqueza ocular, sem comprometimento de outros músculos.

Classe II – Fraqueza leve afetando além da musculatura ocular.

IIa – Afetando predominantemente membros, musculatura axial ou ambos. Pode ter menor envolvimento de musculatura orofaríngea.

IIb – Afetando predominantemente orofarínge, musculatura respiratória ou ambos. Pode ter menor ou igual envolvimento de membros, musculatura axial ou ambos.

Classe III – Fraqueza moderada afetando além da musculatura ocular.

IIIa – Afetando predominantemente membros, musculatura axial ou ambos. Pode ter menor envolvimento de musculatura orofaríngea.

IIIb – Afetando predominantemente orofaringe, musculatura respiratória ou ambos. Pode ter menor ou igual envolvimento de membros, musculatura axial ou ambos.

Classe IV – Fraqueza grave afetando além da musculatura ocular.

IVa – Afetando predominantemente membros, musculatura axial ou ambos. Pode ter menor envolvimento de musculatura orofaríngea.

IVb – Afetando predominantemente orofaringe, musculatura respiratória ou ambos. Pode ter menor ou igual envolvimento de membros, musculatura axial ou ambos.

Classe V – Definida por intubação, com ou sem ventilação mecânica, exceto quando utilizada de rotina no pós operatório. O uso de catéter de oxigênio sem intubação classifica o paciente como IV b.

TRATAMENTO

Sintomático – O uso de anticolinesterásicos melhora os sintomas na maioria dos pacientes miastênicos. A piridostigmina oral é o mais amplamente utilizado. Inicia-se com uma dose moderada de 60mg três a cinco vezes por dia, adaptando-se a dose às necessidades dos pacientes. Podem ocorrer efeitos colaterais como diarreia, cólica abdominal, salivação e náusea que podem limitar a dosagem diária.

Etiológico

Clínico – O uso de esteróides e imunossuppressores é eficaz em quase todos os pacientes com MG. Os glicocorticóides são mais amplamente utilizados (prednisona) e deve-se utilizar doses progressivas de acordo com a resposta clínica do tratamento. Em geral, têm-se uma resposta satisfatória dentro de alguns meses, sendo que às vezes depois deste período consegue-se diminuir a dose mínima diária eficaz para controlar os sintomas. Porém poucos pacientes conseguem ficar sem a medicação, devendo-se assim atentar para os possíveis efeitos colaterais do uso crônico dos glicocorticóides.

Outros imunossuppressores utilizados são a azatioprina, a ciclofosfamida e a ciclosporina. A plasmaférese ou administração de gamaglobulinas pode ser realizada em algumas situações; como em pacientes em crise miastênica aguda grave com importante insuficiência respiratória, ou em preparo pré-operatório para timectomia.

Cirúrgico – Nos pacientes com timoma, deve-se realizar a ressecção cirúrgica sempre que possível com esvaziamento de todo tecido no espaço pré-pericárdico. Nos casos mais avançados (est. II e III de Masaoka) deve-se associar radioterapia complementar, reservando-se a quimioterapia em casos selecionados de acordo com o grau de invasão a órgãos adjacentes ou metástases a distância.

Nos pacientes sem evidência clínica ou radiológica de timoma, a timectomia pode ser indicada como alternativa de tratamento em situações específicas como:

- Formas clínicas generalizadas de difícil controle;
 - Evolução rápida para sintomas generalizados;
 - Pacientes pós-púberes e idade menor que 60 anos;
 - Pacientes com intolerância a outras formas de tratamento (efeitos colaterais importantes a corticoterapia crônica).
- Pacientes com sintomas controlados dependentes de elevada dosagem de corticoesteróides e mais de 1 ano de tratamento clínico.

TIMECTOMIA

Diversas técnicas tem sido descritas para realização da timectomia. Não há consenso na literatura médica sobre qual técnica apresenta melhores resultados, uma vez que faltam estudos randomizados, comparativos para responder a esta questão. Porém, a ressecção de todo tecido tímico bem como em seus sítios ectópicos é o tratamento de escolha com melhores resultados em relação à remissão dos sintomas e menor dependência de drogas imunossupressoras.

Locais de timo ectópico:

- Janela aorto-pulmonar - 6,9%
- Gordura peritímica - 6,9%
- Gordura pericardiofrênica direita - 5,2%
- Gordura pericardiofrênica esquerda - 3,5%
- Recesso aorto-caval - 3,5%

Entre as possíveis formas de abordagem cirúrgica, temos (figura 1 e 2):

- Transcervical (videoassistida ou não)
- Transesternal (total ou parcial)
- Videotoracoscopia (subxifoídica, bilateral, direita ou esquerda)
- Transcervical e esternal (Timectomia Máxima)

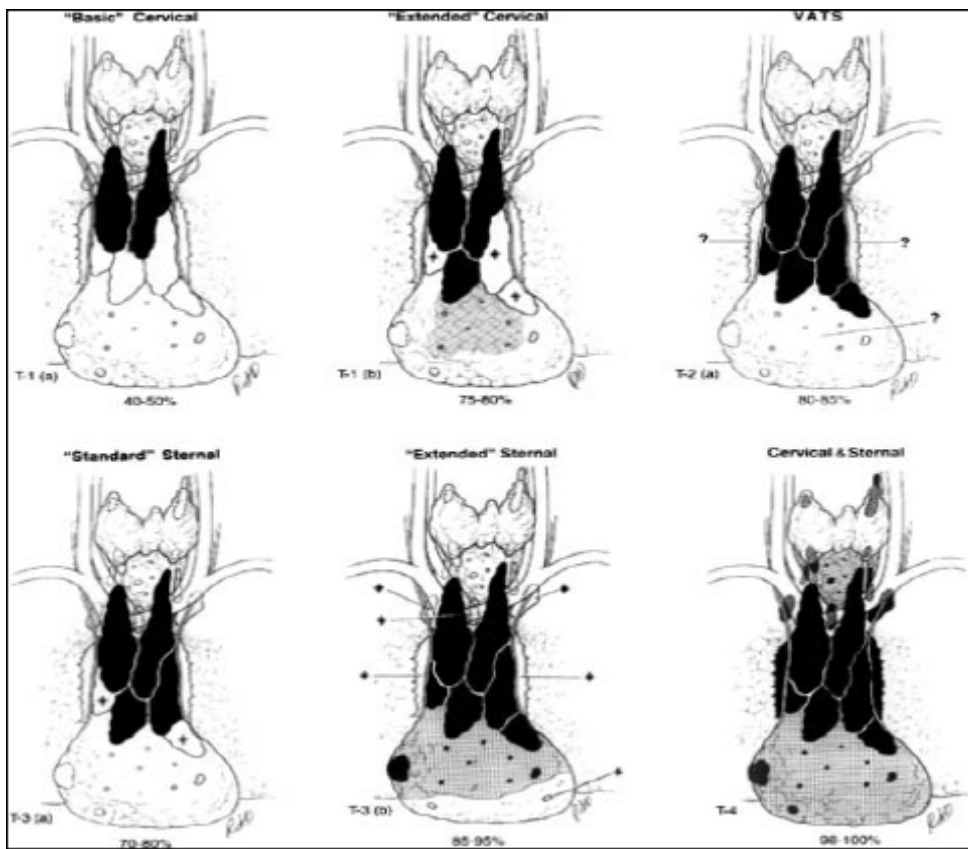


Figura 1 – quadro ilustrativo sobre a extensão da ressecção de acordo com o acesso cirúrgico adotado.

CUIDADOS PERI-OPERATÓRIOS

O preparo pré-operatório dos pacientes com MG deve ser rigoroso com o objetivo de deixar o paciente o mais estável possível em relação aos sintomas motores. Para isso, em alguns casos de difícil controle com imunossuppressores, os pacientes são preparados com plasmaférese ou gamaglobulina dias antes da operação.

Deve haver uma equipe treinada (cirurgiões, anestesistas, intensivistas e neurologistas) com o intuito de minimizar ao máximo as chances de uma crise miastênica ou colinérgica no pós-operatório. Com este objetivo, algumas medidas são importantes como:

- Evitar uso de benzodiazepínicos;
- Evitar o uso de bloqueadores neuro-musculares no intra-operatório;
- Redução de 30 a 50% dos anticolinesterásicos a partir do pós-operatório imediato;
- Manutenção da mesma dosagem de corticoesteróide até pelo menos a terceira semana.

RESULTADOS

A timectomia é uma opção terapêutica segura e eficaz quando bem respeitados os critérios de seleção e preparo dos pacientes para a operação. Entre os objetivos principais estão a melhora clínica importante, com diminuição da dosagem (dependência) de imunossupressores até a remissão completa dos sintomas sem uso de medicamentos no pós-operatório tardio.

A escolha da via de acesso para sua realização requer estudos futuros comparativos entre as diferentes técnicas, assim como a demonstração que a ressecção estendida de toda gordura peri-tímica(incluindo prováveis sítios ectópicos) tem relação com a remissão completa dos sintomas a longo prazo, assim como uma melhora na qualidade de vida.

Autor e Ano	Via e Extensão	n	Seguimento	%Remissão
Pêgo-Fernandes 2002	Esternotomia parcial	478	20.0	75.0
Panatestas. 1987	Transcervical	778	10.0	23.0
Maggi. 1989	Esternotomia parcial	662	7.5	37.9
Molnar. 1990	Esternotomia total	425	8.2	30.0
Masaoka. 1996	Esternotomia total. Estendida	286	10.0	55.7
Mulder. 2000	Esternotomia total. Estendida	249	7.5	51.0
Jaretzki, 1997	Esternotomia total com cervicotomia. Estendida	72	7,4	62,0
Calhoun. 1999	Transcervical. Estendida	100	8.4	35.0
Yim. 1995	VTS Direita	21	2.6	10.0
Mineo. 2000	VTS Esquerda	31	4.0	36.0

Figura 2 – Quadro demonstrativo entre as diversas técnicas utilizadas, tempo de seguimento em anos e taxa de remissão de sintomas.

REFERÊNCIAS

1. Grob D, Arsura EL, Brunner NG, Namba T. The course of myasthenia gravis and therapies affecting outcome. *Ann N Y Acad Sci* 1987; 505:472-99.
2. Weinberg A, Gelijns A, Moskowitz A, Jaretzki A. Myasthenia gravis: outcome analysis. 2000. Available at: <http://www.neurology.org>
3. Sanders DB, Scoppetta C. The treatment of patients with myasthenia gravis. *Neurol Clin North Am* 1994; 12:343-68.
4. Papatestas AE, Genkins G, Kornfeld P, et al. Effects of thymectomy in myasthenia gravis. *Ann Surg* 1987; 206:79-88.
5. Detterbeck FC, Parsons AM. Thymic tumors. *Ann Thorac Surg* 2004; 77:1860-9.
6. Pêgo-Fernandes PM, Campos JRM, Jatene FB et al. Thymectomy by partial sternotomy of myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 2002; 74:204-8.
7. Lanska DJ. Indications for thymectomy in myasthenia gravis. *Neurology* 1990; 40: 1828-29.
8. Ashour M. Prevalence of ectopic thymic tissue in myasthenia gravis and its clinical significance. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109:632-5.
9. Durelli L, Maggi G, Casadio C, et al. Actuarial analysis of the occurrence of remission following thymectomy for myasthenia gravis in 400 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 406-11.
10. Jaretzki A, Aarli J, Kaminski HJ, et al. Thymectomy for myasthenia gravis: evaluation requires controlled prospective studies. *Ann Thorac Surg* 2003; 76:1-3.
11. Mineo TC, Pompeo E, Lerut TE, Bernardi G, Coosemans W, Nofroni I. Thoracoscopic thymectomy in autoimmune myasthenia: results of left-sided approach. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 1537-41.
12. Masoka A, Yamakawa Y, Niwa H, et al. Extended thymectomy for myasthenia gravis patients: a 20-year review. *Ann Thorac Surg* 1996; 62:853-9.
13. Jaretzki A, Penn AS, Younger DS, et al. "Maximal" thymectomy for myasthenia gravis: results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 95: 747-57.

14. Venuta F, Rendina EA, De Giacomo T, et al. Thymectomy for myasthenia gravis: a 27-year experience. *Europ J Cardio-Thorac Surg* 1999; 15(5):621-25.
15. Shrager JB, Deeb ME, Mick R, et al. Transcervical thymectomy for myasthenia gravis achieves results comparable to thymectomy by sternotomy. *Ann Thorac Surg* 2002; 74(2): 320-27.
16. Jaretzki A, Barohn RJ, Ernstoff RM, et al. Myasthenia Gravis: recommendations for clinical research standards. *Ann Thorac Surg* 2000; 70:327-34.