

MIASTENIA GRAVIS

J. M. VIANA

Assistente de Anatomia Patológica

Sinonímia — Paralisia bulbar astênica, enfermidade de Erb-Goldflam, astenia motora bulbo espinhal de Raymond.

Histórico — As primeiras referências sôbre Miastenia Gravis encontram-se no "Manual" de Gowers e datam do ano de 1875, porém foi Wilks quem, em 1877, descreveu pela primeira vêz a enfermidade e chamou a atenção para as paralisias bulbares com ausência de lesões visíveis. No ano seguinte, Erb publicou um trabalho intitulado: "Um novo grupo de sintomas provàvelmente bulbares", onde foram descritos três casos. A partir dessa época são dignos de nota os trabalhos de Oppenheim (1887), de Goldflam (1891), onde pela primeira vêz foi observado que não há verdadeiramente paralisia muscular, porém fatigabilidade exagerada. Jolly, em 1895, publicou as primeiras observações sôbre as modificações da excitabilidade elétrica. As alterações histológicas dos músculos atingidos foram descritas em 1901 por Weigert e, posteriormente, por Buzzard. Desde então, só em 1930 novas aquisições foram feitas sôbre esta enfermidade, quando Edgeworth empregou com algum sucesso a efedrina como terapêutica sintomática. Em 1934, Wolker observou os efeitos da eserina e, posteriormente, com Briscoe, os da prostigmine.

Na Bibliografia Nacional são dignos de nota os trabalhos de Enjolras Vampré e Pinheiro Cintra (1917), João Garcia

(1926), Paulino Longo (1937), Borges Fortes (1938), F. Bastos (1941), A. Tolosa e Savoy (1941), Austregésilo Filho e D. Araújo (1943), Jarbas Pernambucano (1944) e finalmente uma tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo por C. Savoy (1945).

Etiologia — *Frequência* — A Miastemia Gravis, até 1934, era uma enfermidade aparentemente rara devido à falta de elementos para o diagnóstico. Depois que se observaram os efeitos da prostigmine na supressão temporária dos sintomas e que esta foi então utilizada não só como terapêutica sintomática mas também como prova diagnóstica, o número de casos aumentou consideravelmente. Assim, Viets, citado por Walsh, (1) observou que até o ano de 1935 no Massachussets General Hospital, o diagnóstico de Miastenia Gravis era feito na proporção de um por ano; de 1934 a 1941, a frequência subiu para 84 casos por ano. Walsh (2) declara que a sua experiência no Johns Hopkins Hospital é semelhante.

No que se refere ao sexo, ambos são atingidos, porém a maior parte das estatísticas mostra preferência pelos indivíduos do sexo feminino. Na estatística de Walsh, (3) baseada em 63 casos, eram do sexo feminino e 27 do sexo masculino. Wilson (4) menciona a estatística de Stors, de 250 casos, entre os quais 142 pertenciam ao sexo feminino.

Em relação à idade, a frequência aumenta entre 25 e 40 anos, sendo que as mulheres são atingidas mais precocemente que os homens. Nas idades extremas diminue a frequência; entre os 63 casos de Walsh havia 19 entre 30 e 40 anos e apenas 4 casos entre 60 e 80 anos.

A hereditariedade não parece ter influência alguma; há, contudo, alguns casos em que mais de um membro da mesma família é atingido. Walsh, (5) citando Noyes, mencionou a afecção em pai e duas filhas; Marinesco, em duas irmãs; Hart,

em dois gêmeos, e Rohlhart, em quatro irmãos de uma família.

Sintomatologia — A Miastenia Gravis é uma enfermidade que se caracteriza pela exagerada fatigabilidade muscular manifestada sob a influência da mais ligeira atividade, e que chega a levar o músculo ou grupos musculares atingidos ao estado de incapacidade funcional completa e transitória. O início varia de acôrdo com os músculos afetados em primeiro lugar e também conforme o modo de evolução.

Os músculos da motilidade extrínseca ocular, o elevador da pálpebra superior, os da mastigação e os cuticulares da face são geralmente os primeiros atingidos. A preferência pelos ditos músculos dá ao paciente um fâceis característico designado de fâceis miastênico. Em alguns casos, porém, os músculos da face e da cavidade orbitária podem escapar às manifestações iniciais da enfermidade; os músculos dos membros inferiores podem ser os primeiros afetados e, então, os pacientes se queixam que não podem caminhar muito e são obrigados a sentar depois de andarem apenas alguns metros. A preferência pelos músculos respiratórios pode condicionar acidentes graves como seja a morte por asfixia. O início é, em regra, insidioso; muitos anos podem decorrer entre os primeiros fenômenos caracterizados por ligeiro cansaço e o período de estado. Em algumas ocasiões, todavia, a enfermidade pode tomar forma aguda ou superaguda, como em um caso de Walsh, de uma criança de cinco anos, na qual os primeiros sintomas surgiram de maneira extremamente violenta, onde os músculos respiratórios foram os primeiros afetados.

A carterística mais importante da Miastenia Gravis, que é de grande valor diagnóstico, é o desaparecimento das perturbações motoras pelo descanso e o seu reaparecimento sob a influência do menor esforço muscular. Os pacientes quasi sempre despertam bem pela manhã, porém, no decorrer do

dia, os músculos atingidos apresentam a sua incapacidade funcional. No caso, por exemplo, de se tratarem dos músculos extrínsecos oculares e do elevador da pálpebra, basta que o paciente abra e feche as pálpebras repetidas vezes para que se perceba a queda das mesmas. Tratando-se dos músculos mastigadores, o paciente é obrigado a descansar várias vezes durante a masticação, a fim de que os músculos possam recuperar a sua capacidade funcional. É muito frequente os miastênicos não poderem falar por muito tempo; a voz se vai, aos poucos, extinguindo até se tornar inaudível pela fadiga dos músculos da fonação.

Os reflexos tendinosos foram, durante muito tempo, considerados como normais; verificou-se, depois, que eles se comportam de maneira semelhante aos movimentos voluntários: a primeira percussão do tendão de um músculo atingido provoca uma contração de intensidade normal, porém, si várias percussões sucessivas forem feitas sobre o mesmo tendão as contrações reflexas aos poucos se tornam menos intensas até se extinguirem completamente. As contrações reflexas de intensidade normal reaparecem quando se param as percussões durante alguns minutos. Fenômeno semelhante observa-se com a excitação farádica; inicialmente, o estímulo farádico provoca uma contração muscular viva, porém, quando se repete a excitação várias vezes seguidas, a intensidade da contração decresce gradualmente até se extinguir, reaparecendo depois de alguns minutos de repouso. Foi Jolly quem primeiro descreveu este tipo de reação elétrica, e foi por este motivo chamada reação de Jolly. Não há, todavia, correspondência entre a fadigabilidade e a inexcitabilidade farádica. Um músculo que, por várias vezes, foi excitado pela corrente farádica, e, em consequência, tornou-se inexcitável, é capaz de contração voluntária normal, bem como de se contrair normalmente sob a influência da percussão de seu tendão. In-

versamente, um musculo que se tornou incapaz de se contrair voluntariamente, pode apresentar reações elétricas normais.

Segundo Cobb, (6) os traçados eletromiográficos em indivíduos normais mostraram que a frequência das ondas primárias diminuíam de 40 a 60 por segundo com aumento da amplitude; nos miastênicos, a frequência não diminuía, e a amplitude decrescia. Com a administração da prostigmine os traçados tornavam-se normais.

Patogenia — A etiopatogenia da Miastenia Gravis ainda é uma questão aberta. Os resultados verificados com o emprego da prostigmine, suscitaram uma teoria etiopatogênica que ainda carece de confirmação. Para que se realize a contração de um músculo pela excitação do seu nervo motor, é necessária a existência de um mediador químico entre a placa mioneural e a fibra muscular. Esta substância é a acetilcoline que se forma súbitamente sob a influência da excitação do nervo motor. A acetilcoline assim libertada seria gradativamente hidrolizada pelas colinesterases.

A prostigmine melhora as condições do miastênico devido à propriedade de retardar a ação das colinesterases, impedindo assim a hidrólise rápida da acetilcoline. A teoria etiopatogênica atualmente mais aceita, admite que a Miastenia Gravis é uma enfermidade da terminação mioneural; a acetilcoline seria produzida em quantidade suficiente, porém seria rapidamente destruída pelas colinesterases, condicionando a fácil fadigabilidade muscular. Isto, todavia, continua uma hipótese de trabalho, ainda isenta de confirmação experimental. Sob a influência da prostigmine, um portador de Miastenia Gravis deixa de apresentar as alterações dos reflexos tendinosos e da excitabilidade farádica. A curva eletromiográfica apresenta-se normal, como se vê na fig. 1.

Anatomia Patológica — A Miastenia Gravis não determina alterações para o lado do sistema nervoso central. As al-

terações histológicas que se encontram com relativa frequência, são aglomerados de linfócitos nos músculos; foram descritos em 1896 por Sossedorf, e denominados, por Buzzard, de "Lymphorrhages". (fig. 2). Estes aglomerados podem ser encontrados em algumas vísceras. Wilson (7) observou-os nos pulmões e nas glândulas salivares. Nos músculos varia a sua situação: podem estar situados ora entre as fibras musculares, ora em tórno dos vasos sanguíneos. Em mais da metade dos casos verificou-se a persistência do timus; em alguns casos êste estava apenas aumentado, em outros havia neoplasias.

Diagnóstico — O diagnóstico da Miastenia Gravis é relativamente fácil. As únicas enfermidades que têm alguma semelhança são: a neurastenia, as miopatias primitivas, e a esclerose em placas; nas miopatias, todavia, há pronunciado grau de atrofia muscular, o que não ocorre na Miastenia. Paulino Longo (8) faz, entretanto, referência a formas amiotróficas da Miastenia Gravis. No que se refere à neurastenia, Paulino Longo (9) chama atenção para uma possível confusão com a Miastenia nos casos de simulação. Ao nosso vêr, a possibilidade de confusão existe sempre, pelo fato de haver um sintoma comum às duas enfermidades, que é a fadigabilidade. A enfermidade que mais se pode prestar à confusão, é esclerose em placas, dada à semelhança na evolução em alguns casos. Como sabemos, a esclerose em placas apresenta-se sob formas clínicas as mais variadas, e as perturbações motoras que determinam podem ter caráter transitório e recorrente.

Com o advento da prostigmine não há mais lugar para dificuldades de diagnóstico. Esta é um composto sintético de constituição química semelhante à da fisostigmina, alcalóide existente na fisostigma venenosum, porém de toxidez muito menor. Quando se pratica, em um miastênico, uma injeção de prostigmine, nota-se, depois de 5 a 10 minutos, o desaparecimento completo de todos os sintomas no caso de se tratar de

Miastenia Gravis. Nenhuma alteração se verifica quando se trata de outra enfermidade, não obstante serem contrárias as afirmativas de Borges Fortes (10) que empregou a prostigmine no Serviço do Professor Austregésilo em casos de tabes amiotrófica e na esclerose lateral amiotrófica, com resultados animadores.

A prostigmine, quando é injetada na artéria de um membro garroteado em um indivíduo normal, na dose de 0,5 a 1,5 mg., produz parestesia acentuada dos músculos da extremidade, bem como fibrilação dos mesmos. Quando injetada nas mesmas condições em um miastênico, produz o restabelecimento do poder motor, e não se observam fibrilações. A acetilcolina por via arterial (20 a 40 mg.) produz fraqueza transitória no indivíduo normal, e contração súbita dos músculos, no miastênico.

Os sais de quinina, têm sobre os miastênicos, uma ação oposta à da prostigmine. A sua administração condiciona agravação pronunciada dos sintomas. O seu emprêgo, porém, como contraprova diagnóstica, não é para se aconselhar, porque pode ocasionar acidentes graves, como a paralisia respiratória, ou cardíaca.

Evolução, prognóstico e tratamento — A evolução da Miastenia Gravis é muito variada. Há formas que evoluem rapidamente para morte dentro de poucos meses. Outras vezes pode durar quinze a vinte anos e apresentar remissões espontâneas de longa duração. A morte pode ser causada por vários mecanismos; uma causa muito comum é a asfixia produzida pela paralisia dos músculos respiratórios. Outras vezes o miocárdio pode ser atingido. Também não são raras as complicações broncopulmonares (broncopneumonia) provocadas pela penetração de partículas alimentares nos brônquios em consequência da paralisia dos músculos da deglutição.

Com o advento da prostigmine, os casos de morte súbita por paralisia dos músculos respiratórios e do miocárdio torna-

ram-se menos frequentes. Mesmo nos casos mais desesperadores, a aplicação de uma injeção de prostigmine produzirá efeitos surpreendentes. O tratamento da Miastenia Gravis continúa, todavia, a ser puramente sintomático. Antes da prostigmine, Edgeworth empregou o sulfato de efedrina com resultados encorajadores, porém os efeitos gerais que produz, fazem com que seja pouco aconselhada a sua administração. Alguns efeitos benéficos foram também obtidos com a glicocola na dose de 30 grs. diariamente. Resultados espetaculares foram obtidos com a fisostigmina, porém esta substância tem os graves inconvenientes de aumentar, excessivamente, o peristaltismo intestinal, causando cólicas e também o retardamento pronunciado do ritmo cardíaco. A prostigmine tem sobre os músculos agredidos as mesmas propriedades que a fisostigmine, com a vantagem de serem muito menos pronunciados os seus efeitos secundários sobre o tracto intestinal e sobre o miocárdio.

A prostigmine, sob a forma de injeção, é quasi que exclusivamente utilizada para fins diagnósticos e para os casos onde há urgência de um efeito imediato como, por exemplo, a asfixia por paralisia dos músculos respiratórios. O uso sob forma injetável em pequenas doses é pouco prático, por serem fugazes os efeitos, havendo, assim, necessidade de se repetirem as injeções várias vezes ao dia. Em grandes doses injetáveis, os efeitos são mais prolongados, porém as perturbações secundárias, principalmente as cólicas intestinais, fazem com que os pacientes oponham resistência ao tratamento. Para minorar estes efeitos secundários, costuma-se associar o sulfato de atropina ou o elixir paregórico, êste por via oral. Melhores resultados se conseguem com o emprêgo da prostigmine por via oral sob a forma de comprimidos de 0,015 cada um. A dose total por dia varia para cada paciente; em média, um comprimido de 0,015 administrado de 4 em 4 horas durante o dia é bastante para manter o paciente em boas condições. O

cloreto de potássio, na quantidade de 10 a 15 grs. por dia, fracionadas em 5 a 6 doses, tem sido preconizado como adjuvante da prostigmine, porém os resultados são pouco precíaveis. No nosso caso (11) a administração do cloreto de potássio na quantidade de 15 grs. por dia, divididas em 5 doses, foi eficaz.

REFERÊNCIAS

- 1) — WALSH, FRANK B. — Myasthenia Gravis and its ocular signs: a review. Trans. Amer. Ophth. Society — 193.
 - 2) — Idem.
 - 3) — Idem.
 - 4) — WILSON, KINNIER — Neurology — Ed. Arnold & Cia. London.
 - 5) — WALSH, FRANK B. — Idem.
 - 6) — COBB, S. — citado por Walsh (F).
 - 7) — WILSON, KINNIER — Idem.
 - 8) — LONGO, PAULINO — A propósito de um caso de Miastenia de Erb-Goldflam. — Rev. Neur. Psychiat. S. Paulo 4 (3); 106 — 113 — Jul. — set. — 38.
 - 9) — LONGO, PAULINO — Idem.
 - 10) — FORTES, A. BORGES — A prostigmine em neurologia, recentes aquisições da fisiologia e terapêutica nervosas. "Hospital". Rio 14 (5): 1121 — 1127, nov. 38.
 - 11) — Vide pg. 205.
-