

**FERNANDO MARTINS BRAGA**

**MIASTENIA GRAVIS:  
PERFIL CLÍNICO DE UMA SÉRIE DE 20 CASOS**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal  
de Santa Catarina como requisito para a  
conclusão do Curso de Graduação em  
Medicina.**

**Florianópolis**

**Universidade Federal de Santa Catarina**

**2008**

**FERNANDO MARTINS BRAGA**

**MIASTENIA GRAVIS:  
PERFIL CLÍNICO DE UMA SÉRIE DE 20 CASOS**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal  
de Santa Catarina como requisito para a  
conclusão do Curso de Graduação em  
Medicina.**

**Coordenador do curso: Prof. Dr. Maurício José Lopes Pereima**

**Orientador: Prof. Dr. Augusto Adam Netto**

**Florianópolis**

**Universidade Federal de Santa Catarina**

**2008**

## AGRADECIMENTOS

Agradeço às seguintes pessoas, que contribuíram diretamente com este trabalho:

- Ao Prof. Dr. Augusto Adam Netto, por compartilhar sua experiência profissional e pelo incentivo e disponibilidade em orientar este e outros projetos;
- Ao Prof. Esp. Paulo Norberto Discher de Sá, de cujos pacientes foi obtida a casuística para este estudo;
- À Joanna Werner, por revisar o meu *abstract*;

E, ainda, aos meus pais, amigos, colegas e familiares, pelo incentivo e apoio.

## RESUMO

A miastenia gravis (MG) é uma doença da junção neuromuscular que se apresenta clinicamente por fraqueza flutuante e fadiga precoce dos músculos esqueléticos. A doença pode permanecer restrita à musculatura ocular ou generalizar-se para outros grupos musculares. Existem poucos estudos brasileiros envolvendo pacientes com MG.

O objetivo deste estudo foi elaborar um perfil clínico de pacientes com MG no hospital universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (HU-UFSC).

Realizou-se uma análise retrospectiva de pacientes com MG atendidos nesta instituição nos anos de 1996 a 2007. Vinte pacientes (14 mulheres e 6 homens) preencheram os critérios de inclusão propostos.

A idade média de início do quadro foi de 30,3 anos e 60% dos pacientes foram diagnosticados no primeiro ano da doença. Todos os pacientes iniciaram ou evoluíram com MG generalizada. As manifestações bulbares foram os achados mais frequentes no início do quadro (75%) e as manifestações respiratórias foram as mais incidentes durante o acompanhamento (100%). Dezenove pacientes (95%) apresentaram algum tipo de sintoma emocional, dos quais o mais proeminente foi a ansiedade, observada em 15 casos (75%). O envolvimento ocular acometeu 11 pacientes (55%) no início do quadro e 19 (95%) durante a evolução. Os achados oculares mais frequentes foram a ptose palpebral (90%) e a diplopia (65%).

Todos os pacientes foram tratados com anticolinesterásicos; 95% receberam prednisona e 70%, azatioprina. A timectomia foi realizada em 60%. Algum grau de melhora após o tratamento foi observado em 15 pacientes (75%), porém, apenas 6 (30%) alcançaram uma remissão completa dos sintomas. Não houve óbitos nesta amostra.

**Palavras-chave:** 1. doenças neuromusculares, 2. doenças da junção neuromuscular, 3. miastenia gravis.

## ABSTRACT

Myasthenia gravis (MG) is a neuromuscular junction disease clinically presented by fluctuating weakness and early fatigue of skeletal muscles. The disease may stay restricted to the ocular muscles or become generalized. There are few Brazilian studies on patients with MG.

The purpose of this study was to determine the clinical profile of patients with MG at the university hospital of Universidade Federal de Santa Catarina (HU-UFSC).

A retrospective chart review of patients with MG attending this institution from 1996 to 2007 was performed. Twenty subjects (14 women and 6 men) met our inclusion criteria.

Mean age at onset was 30.3 years and 60% of patients were diagnosed within the first year of disease. The generalized form of MG was observed in all patients. Bulbar muscles manifestations were the most common findings at the onset (75%) and respiratory manifestations were the most common findings during the follow-up (100%). Nineteen patients (95%) presented some kind of emotional symptom, the most prominent of which was anxiety, observed in 15 patients (75%). Ocular involvement affected 11 patients (55%) at the onset and 19 (95%) during the follow-up. The most common ocular findings were ptosis (90%) and diplopia (65%).

All patients were treated with anticholinesterasic agents; 95% also received prednisone and 70%, azathioprine. Thymectomy was performed in 60%. Some improvement was observed in 15 patients (75%), but only 6 (30%) had complete remission of symptoms. No deaths were found in any of these patients.

**Key-words:** 1. neuromuscular diseases, 2. neuromuscular junction diseases, 3. myasthenia gravis.

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** – Distribuição dos pacientes com miastenia gravis atendidos no hospital universitário da Universidade Federal de Santa Catarina entre os anos de 1996 e 2007 por faixa etária de início do quadro.....10
- Figura 2** – Distribuição inicial dos pacientes com miastenia gravis atendidos no hospital universitário da Universidade Federal de Santa Catarina entre os anos de 1996 e 2007 conforme a escala de Osserman.....12
- Figura 3** – Distribuição dos pacientes com miastenia gravis atendidos no hospital universitário da Universidade Federal de Santa Catarina entre os anos de 1996 e 2007 por sexo e idade de início do quadro.....12
- Figura 4** – Manifestações mais frequentes da miastenia gravis durante o período de acompanhamento (1996-2007) no hospital universitário da Universidade Federal de Santa Catarina.....13
- Figura 5** – Tipos de paresia de extremidades em pacientes com miastenia gravis atendidos no hospital universitário da Universidade Federal de Santa Catarina entre os anos de 1996 e 2007..... 14
- Figura 6** – Incidência de manifestações oculares em pacientes com miastenia gravis atendidos no hospital universitário da Universidade Federal de Santa Catarina entre os anos de 1996 e 2007.....15
- Figura 7** – Distribuição final dos pacientes com miastenia gravis atendidos no hospital universitário da Universidade Federal de Santa Catarina entre os anos de 1996 e 2007 conforme a escala de Osserman.....19
- Figura 8** – Situação dos pacientes com miastenia gravis acompanhados no hospital universitário da Universidade Federal de Santa Catarina entre os anos de 1996 e 2007 na escala de Osserman antes e após as intervenções instituídas.....20

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Escala de Osserman para pacientes com miastenia gravis.....	2
<b>Tabela 2</b> – Distribuição por ocupação da amostra de pacientes com miastenia gravis atendidos no hospital universitário da Universidade Federal de Santa Catarina entre os anos de 1996 e 2007.....	9
<b>Tabela 3</b> – Manifestações iniciais da miastenia gravis em pacientes atendidos no hospital universitário da Universidade Federal de Santa Catarina entre os anos de 1996 e 2007.....	11
<b>Tabela 4</b> – Paresia de extremidades nos estágios iniciais da doença em pacientes com miastenia gravis atendidos no hospital universitário da Universidade Federal de Santa Catarina entre os anos de 1996 e 2007.....	11
<b>Tabela 5</b> – Sintomas emocionais relatados por pacientes com miastenia gravis durante o acompanhamento no hospital universitário da Universidade Federal de Santa Catarina entre os anos de 1996 e 2007.....	16
<b>Tabela 6</b> – Intervenções utilizadas em pacientes com miastenia gravis durante o acompanhamento no hospital universitário da Universidade Federal de Santa Catarina entre os anos de 1996 e 2007.....	17
<b>Tabela 7</b> – Sintomas e sinais atribuíveis ao uso da piridostigmina entre os pacientes atendidos no hospital universitário da Universidade Federal de Santa Catarina entre os anos de 1996 e 2007.....	18
<b>Tabela 8</b> – Evolução dos pacientes atendidos no hospital universitário da Universidade Federal de Santa Catarina entre os anos de 1996 e 2007 conforme a escala de Osserman de acordo com a realização ou não da timectomia.....	18
<b>Tabela 9</b> – Prevalência de miastenia gravis no sexo feminino em estudos diversos.....	21
<b>Tabela 10</b> – Comparação dos resultados do acompanhamento de pacientes com miastenia gravis.....	26

**LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS**

AChE	Acetilcolinesterase
AchR	Receptores de acetilcolina
CEPSH	Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
CID	Código Internacional de Doenças
ENMG	Eletroneuromiografia
HU	Hospital Universitário
ISCO-08	<i>International Standard Classification of Occupations 2008</i>
MG	Miastenia gravis
MuSK	Tirosina quinase músculo-específica
SPP	Serviço de Prontuários de Pacientes
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina

## SUMÁRIO

<b>FALSA FOLHA DE ROSTO</b> .....	i
<b>FOLHA DE ROSTO</b> .....	ii
<b>AGRADECIMENTOS</b> .....	iii
<b>RESUMO</b> .....	iv
<b>ABSTRACT</b> .....	v
<b>LISTA DE FIGURAS</b> .....	vi
<b>LISTA DE TABELAS</b> .....	vii
<b>LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS</b> .....	viii
<b>SUMÁRIO</b> .....	ix
<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	1
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	5
<b>2.1 Objetivo geral</b> .....	5
<b>2.2 Objetivos específicos</b> .....	5
<b>3 MÉTODOS</b> .....	6
<b>3.1 Desenho do estudo</b> .....	6
<b>3.2 Local do estudo</b> .....	6
<b>3.3 Seleção da amostra</b> .....	6
<b>3.4 Procedimentos</b> .....	6
<b>4 RESULTADOS</b> .....	8
<b>4.1 Perfil sócio-demográfico</b> .....	8
<b>4.2 Quadro inicial da doença</b> .....	10

<b>4.3</b>	<b>Evolução clínica.....</b>	<b>13</b>
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>21</b>
<b>5.1</b>	<b>Perfil sócio-demográfico.....</b>	<b>21</b>
<b>5.2</b>	<b>Quadro inicial da doença.....</b>	<b>22</b>
<b>5.3</b>	<b>Evolução clínica.....</b>	<b>24</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>28</b>
	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>29</b>
	<b>NORMAS ADOTADAS.....</b>	<b>33</b>
	<b>ANEXOS.....</b>	<b>34</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A miastenia gravis (MG) é uma doença que apresenta múltiplas etiologias. Pode ser congênita, neonatal transitória (causada pela aquisição transplacentária de anticorpos maternos)<sup>1</sup>, adquirida auto-imune ou medicamentosa (induzida por drogas como a d-penicilamina).<sup>2</sup>

A forma mais comum da MG é a auto-imune, que surge pelo ataque mediado por linfócitos T a estruturas pós-sinápticas da junção neuromuscular. A doença é, desse modo, o resultado de um bloqueio que leva a uma transmissão neuromuscular anormal e à conseqüente falha na ativação muscular.<sup>2-5</sup> Porém, os fatores que desencadeiam e mantêm a resposta auto-imune ainda não foram elucidados.<sup>2,6</sup> A MG congênita, por outro lado, não é decorrente desse componente auto-imune.<sup>6</sup>

Clinicamente, a MG costuma apresentar-se por episódios de fraqueza flutuante de músculos esqueléticos e fadiga precoce, que piora com o exercício e melhora com o repouso.<sup>4,6-10</sup> São manifestações clínicas características da doença os achados de paresia ocular ou generalizada. A paresia ocular acomete a musculatura ocular; a generalizada atinge também outros grupos musculares. A maioria dos casos de MG evolui para um acometimento generalizado. Nesses casos, as musculaturas predominantemente afetadas são a ocular, a bulbar e a de extremidades.<sup>6,7,9</sup>

As manifestações oculares mais típicas são a ptose palpebral – por acometimento dos músculos elevadores das pálpebras – e a diplopia – quando a doença afeta os músculos extra-oculares.<sup>3,7,11</sup> As manifestações bulbares resultam, por exemplo, em uma face “sem expressão”, fala anasalada (rinolalia), diminuição da tonalidade vocal (disfonia) e dificuldade para mastigar (claudicação mandibular) ou deglutir (disfagia).<sup>6,11,12</sup> A fraqueza de extremidades manifesta-se, por exemplo, quando o paciente penteia os cabelos (membros superiores) ou através de quedas freqüentes ao deambular (membros inferiores).<sup>6</sup>

O início do quadro pode ser insidioso<sup>4</sup> ou repentino<sup>6</sup> e pode ser exacerbado, por exemplo, por infecções, no período pré-menstrual, durante gestações<sup>4</sup> ou no pós-parto.<sup>1,11</sup>

Existem algumas condições associadas à miastenia gravis frequentemente observadas em estudos sobre a doença. As principais são as anormalidades que acometem o timo (hiperplasia ou timoma) ou a tireóide (como, por exemplo, o hiper ou o hipotireoidismo).<sup>2</sup>

Existem diversas formas de classificar a MG quanto às suas manifestações clínicas. Embora não haja um consenso entre os autores, utiliza-se classicamente a escala de Osserman (tabela 1).

**Tabela 1** – Escala de Osserman para pacientes com miastenia gravis (MG)<sup>13</sup>

<b>Grupo</b>	<b>Padrão clínico</b>
<b>I</b>	Envolvimento exclusivamente ocular
<b>II</b>	MG generalizada leve
<b>III</b>	MG generalizada moderada
<b>IV</b>	MG generalizada grave
<b>V</b>	Insuficiência respiratória
<b>A</b>	Remissão completa após o tratamento

A crise miastênica é uma das complicações mais importantes da MG. Um quadro de crise miastênica pode cursar com comprometimento rápido e progressivo dos músculos respiratórios, culminando em insuficiência respiratória e morte.<sup>14</sup>

O diagnóstico da miastenia gravis pode ser feito através de uma clínica típica – história, exame físico e testes para avaliar a função neuromuscular – associada a uma boa resposta ao teste terapêutico com anticolinesterásicos. A confirmação pode ser feita por testes farmacológicos, imunológicos, eletrofisiológicos ou biópsia muscular, entre outros.<sup>6</sup>

Os principais *testes farmacológicos* utilizados são o teste do cloreto de edrofônio (Tensilon®) ou o uso de drogas que bloqueiam a transmissão neuromuscular. Entre os *testes imunológicos*, destacam-se a dosagem sérica do anticorpo anti-receptor de acetilcolina (anti-AChR) ou de anticorpos contra a tirosina quinase músculo-específica (anti-MuSK). A *avaliação eletrofisiológica* costuma ser feita por estimulação repetitiva de nervos periféricos ou eletroneuromiografia de fibra simples (ENMG).<sup>2,5,6,15</sup>

Não existe um tratamento específico definitivo para a MG<sup>6</sup>. As opções terapêuticas utilizadas atualmente incluem: inibidores de acetilcolinesterase (anticolinesterásicos), corticosteróides, imunomoduladores, plasmaferese, imunoglobulina endovenosa e timectomia.<sup>2,4</sup>

Os *anticolinesterásicos* inibem a acetilcolinesterase (AChE), enzima que degrada a acetilcolina, o que aumenta a disponibilidade e prolonga a ação da acetilcolina na junção neuromuscular, permitindo que esta aja por mais tempo sobre os seus receptores específicos na membrana pós-sináptica. Os *corticosteróides* (como a prednisona) atuam através de múltiplos mecanismos, como a redução da proliferação e diferenciação de linfócitos, diminuindo assim a resposta imune, o que tende a preservar a transmissão neuromuscular. Os *imunomoduladores* (como a azatioprina) também interferem com a proliferação de linfócitos e, portanto, servem como “agentes poupadores de esteróides”. A *plasmaferese* remove do sangue os anticorpos circulantes. A *imunoglobulina endovenosa* tem um mecanismo de ação desconhecido, mas mostra-se efetiva no tratamento da MG, sendo utilizada em casos graves e crises miastênicas. A *timectomia* tem duas funções na MG. A primeira é a remoção de tumores tímicos – tumores localmente invasivos que acometem cerca de 10% dos pacientes com a doença. A segunda é o tratamento da MG propriamente dita, pois existem fortes evidências de que a timectomia tenda a melhorar o prognóstico desses pacientes<sup>2,4,6</sup>

A MG costumava ser uma doença muito grave e potencialmente fatal. Nos últimos anos, contudo, com o desenvolvimento da imunoterapia, houve grande melhora no prognóstico desses pacientes;<sup>2</sup> em alguns casos, entretanto, a doença mostra-se resistente às diversas possibilidades terapêuticas.<sup>6</sup>

Apesar de ser a doença mais comum da junção neuromuscular, a MG é rara.<sup>6,14</sup> Estima-se que a incidência anual seja de 2 a 20 casos por milhão de habitantes, enquanto que a prevalência na população geral é de cerca de 5 a 200 casos por milhão.<sup>14,16-19</sup> Embora esses valores sejam extremamente variáveis,<sup>6,17,20</sup> existem evidências de que a prevalência de MG venha aumentando nas últimas décadas, seja por melhorias na acuidade dos métodos diagnósticos ou pela diversidade de opções terapêuticas disponíveis, que aumentam a sobrevivência dos pacientes com a doença.<sup>17</sup>

São afetados pela doença indivíduos de qualquer idade e de ambos os sexos, porém, há um padrão bimodal de incidência, que se caracteriza por um pico na terceira década de vida,

com predomínio no sexo feminino, e outro a partir da quinta ou sexta década, com um predomínio variável conforme a população estudada.<sup>2,9,21-24</sup>

A maioria dos estudos sobre MG foram realizados em populações da Europa, América do Norte e Ásia.<sup>17</sup> Estima-se que existam mais de 15.000 pessoas com MG no Brasil,<sup>14</sup> porém, na presente revisão de literatura, encontraram-se poucos estudos com pacientes brasileiros. Nenhum estudo baseado em uma amostra catarinense foi encontrado, o que nos motivou a realizar esta pesquisa.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Elaborar um perfil clínico dos pacientes com miastenia gravis atendidos no Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (HU-UFSC).

### **2.2 Objetivos específicos**

- Caracterizar essa amostra quanto ao seu perfil sócio-demográfico;
- Caracterizar o quadro clínico inicial da doença nesses pacientes e
- Identificar os principais sintomas, sinais e características da manifestação da MG em tais indivíduos durante o período de acompanhamento no HU-UFSC.

## 3 MÉTODOS

### 3.1 Desenho do estudo

O presente trabalho é um estudo retrospectivo, longitudinal e descritivo.

### 3.2 Local do estudo

Os dados foram obtidos a partir de prontuários médicos arquivados pelo Serviço de Prontuários de Pacientes (SPP) do HU-UFSC, envolvendo pacientes atendidos nesta instituição.

### 3.3 Seleção da amostra

Foram escolhidos para participar da pesquisa todos os pacientes com diagnóstico de miastenia gravis atendidos no HU-UFSC entre 1º de janeiro de 1996 e 31 de dezembro de 2007.

O diagnóstico de miastenia gravis foi definido através da história típica, do exame neurológico e de mais um dos seguintes critérios: (1) resposta positiva a anticolinesterásicos, (2) eletroneuromiografia com estimulação nervosa repetitiva compatível com MG e/ou (3) exames laboratoriais evidenciando a presença de anticorpos séricos específicos anti-AChR ou anti-MuSK.

A idade, o sexo, a cor ou a presença de co-morbidades associadas não foram critérios de exclusão. Foram excluídos da amostra apenas os pacientes que não se enquadraram nos critérios diagnósticos acima citados ou cujos prontuários não puderam ser localizados.

### 3.4 Procedimentos

Com base no registro de pacientes do SPP, procuraram-se os pacientes com o Código Internacional de Doenças (CID) G70.0 (miastenia gravis) atendidos no HU-UFSC de 1996 a 2007. Os prontuários encontrados foram revisados e analisados pelo pesquisador principal, excluindo-se aqueles que não se enquadraram nos critérios de seleção da amostra. Dos prontuários restantes, extraíram-se as informações de interesse clínico e epidemiológico.

Conforme o protocolo em anexo (anexo 1), as variáveis estudadas foram distribuídas em três categorias: (1) perfil sócio-demográfico dos pacientes, (2) quadro inicial da doença e (3) evolução clínica durante o acompanhamento.

Em relação ao *perfil sócio-demográfico*, os dados avaliados foram: data de nascimento, sexo, cor, naturalidade, procedência, profissão e história de consumo de álcool e tabagismo.

O *quadro inicial* da doença foi caracterizado conforme a idade de surgimento dos primeiros sintomas e sinais, idade do paciente quando do diagnóstico de MG e manifestações iniciais da doença. Foram consideradas “manifestações iniciais” aquelas que os pacientes relataram como sendo prévias ao diagnóstico de MG ou aquelas identificadas objetivamente antes da confirmação diagnóstica e do início do tratamento. Os pacientes foram estratificados de acordo com as manifestações iniciais da doença segundo a escala de Osserman.

Por fim, a *evolução clínica* da MG foi caracterizada pelos achados durante o acompanhamento no HU-UFSC.

Foi construído um banco de dados com as informações coletadas através dos programas Microsoft Office Excel® versão 2007 e Epidata® versão 3.1. Posteriormente, essas informações foram cruzadas por meio do programa Epidata Analysis® versão 1.1. Utilizaram-se as variáveis descritivas de porcentagem, média e mediana

O projeto que originou este estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina (CEPSH-UFSC), tendo sido aprovado sob o parecer número 055/08 em 28 de abril de 2008 (anexo 2).

## 4 RESULTADOS

### 4.1 Perfil sócio-demográfico

De acordo com os registros do SPP, 25 pacientes com miastenia gravis foram atendidos pelo HU-UFSC no período de 1996 a 2007. Não foi possível localizar, total ou parcialmente, os prontuários de 5 pacientes. Estes foram, portanto, excluídos da amostra, restando uma casuística de 20 pacientes.

Dos participantes incluídos na amostra, 95% (n=19) tiveram pelo menos uma internação hospitalar no HU-UFSC e 80% (n=16) foram atendidos no ambulatório de Neurologia (Neuromuscular) do mesmo hospital. Ao final de 2007, sete pacientes continuavam em acompanhamento ambulatorial. Nos demais casos, houve alta ou perda do acompanhamento.

A distribuição quanto ao sexo foi de 14 mulheres (70%) e 6 homens (30%), o que representa um predomínio do sexo feminino numa proporção de 2,3:1.

Segundo os registros, dois participantes não apresentavam especificação de cor no prontuário. Dos demais, 17 (94%) foram declarados de cor branca e 1 (6%) de cor preta.

A maioria dos pacientes (75%) (n=15) eram catarinenses; 20% (n=4) eram naturais de outros estados brasileiros e um paciente era natural de outro país sul-americano. Todos, contudo, procediam do estado de Santa Catarina.

Conforme a *International Standard Classification of Occupations* (ISCO-08), uma classificação internacional de tipos de profissões elaborada pela Organização Mundial do Trabalho, 15% dos participantes (n=3) ocupavam-se de algum tipo de profissão elementar: duas faxineiras (9111) e um agricultor (9211). Três participantes (15%) eram artesãos (731), dos quais um trabalhava com cerâmica (7314). Os demais atuavam em outros setores, conforme demonstrado na tabela 2. Nove pacientes (45%) eram mulheres que, ao menos durante parte do período de acompanhamento, ocuparam-se integralmente da realização não profissional de atividades domésticas (“do lar”). Até o final do período de acompanhamento, 35% dos pacientes (n=7) não tinham exercido nenhuma atividade profissional durante a vida, dos quais 72% (n=5) eram “do lar” e 28% (n=2) eram estudantes. Três pacientes (15%) eram profissionais aposentados quando iniciaram o acompanhamento.

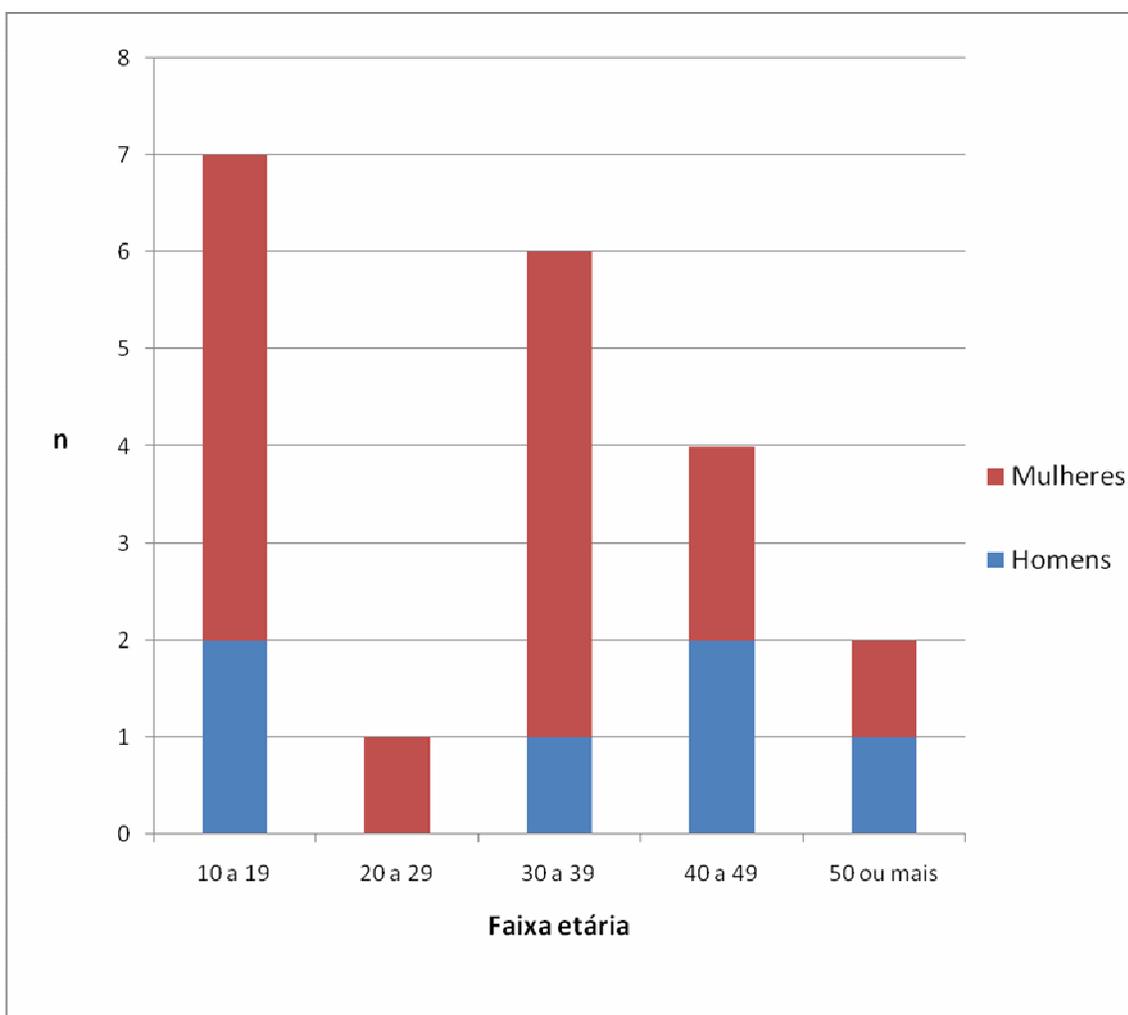
**Tabela 2** – Distribuição por ocupação da amostra de pacientes com miastenia gravis atendidos no hospital universitário da Universidade Federal de Santa Catarina entre os anos de 1996 e 2007

<b>Paciente</b>	<b>Ocupação</b>	<b>Aposentado(a)</b>
<b>1</b>	Do lar	-
<b>2</b>	Artesã	Não
<b>3</b>	Artesão, pintor	Não
<b>4</b>	Agricultor	Não
<b>5</b>	Do lar	-
<b>6</b>	Do lar	-
<b>7</b>	Estudante	-
<b>8</b>	Motorista	Não
<b>9</b>	Do lar, secretária	Não
<b>10</b>	Encapsuladora	Não
<b>11</b>	Estudante	-
<b>12</b>	Agente de viagens, comerciante	Não
<b>13</b>	Do lar, costureira	Sim
<b>14</b>	Industrial, artesão	Sim
<b>15</b>	Auxiliar de enfermagem	Sim
<b>16</b>	Do lar, faxineira	Não
<b>17</b>	Do lar	-
<b>18</b>	Assistente social	Não
<b>19</b>	Do lar	-
<b>20</b>	Estudante, faxineira, babá	Não

Não foram encontrados registros sobre tabagismo ou consumo de álcool em três prontuários. Nos demais, 29,4% (n=5) referiram história tabagismo. Dos pacientes tabagistas, 2 (11,8%) relataram ter parado de fumar. Três pacientes (17,6%) afirmaram ingerir álcool em quantidade ou frequência excessiva ou patológica. O uso de drogas ilícitas foi referido por dois pacientes (11,8%) – um usuário eventual de maconha e um usuário regular de maconha e cocaína.

## 4.2 Quadro inicial da doença

As idades de início do quadro miastênico variaram de 11 a 52 anos (média: 30,3 anos) (mediana: 34,5 anos). A incidência quanto à faixa etária ocorreu conforme a distribuição na figura 1. As idades de diagnóstico variaram de 12 a 55 anos (média: 34,1 anos) (mediana: 36 anos). O intervalo entre o início dos sintomas e o diagnóstico de MG foi de até 1 ano em 60% dos casos (n=12). Para 20% dos pacientes (n=4), o diagnóstico ocorreu entre 1 e 5 anos do início do quadro e para outros 20% (n=4) esse intervalo foi superior a 5 anos.



**Figura 1** – Distribuição dos pacientes com miastenia gravis atendidos no hospital universitário da Universidade Federal de Santa Catarina entre os anos de 1996 e 2007 por faixa etária de início do quadro

As manifestações mais frequentemente relatadas ou observadas antes da confirmação diagnóstica e do início do tratamento foram as seguintes (tabela 3):

**Tabela 3** – Manifestações iniciais da miastenia gravis em pacientes atendidos no hospital universitário da Universidade Federal de Santa Catarina entre os anos de 1996 e 2007

Manifestação	Incidência	
	n	%
Paresia de extremidades	12	60
Disfagia	9	45
Disartria	8	40
Dispnéia	8	40
Diplopia	6	30
Disfonia	6	30
Ptose palpebral	6	30
Claudicação mandibular	5	25

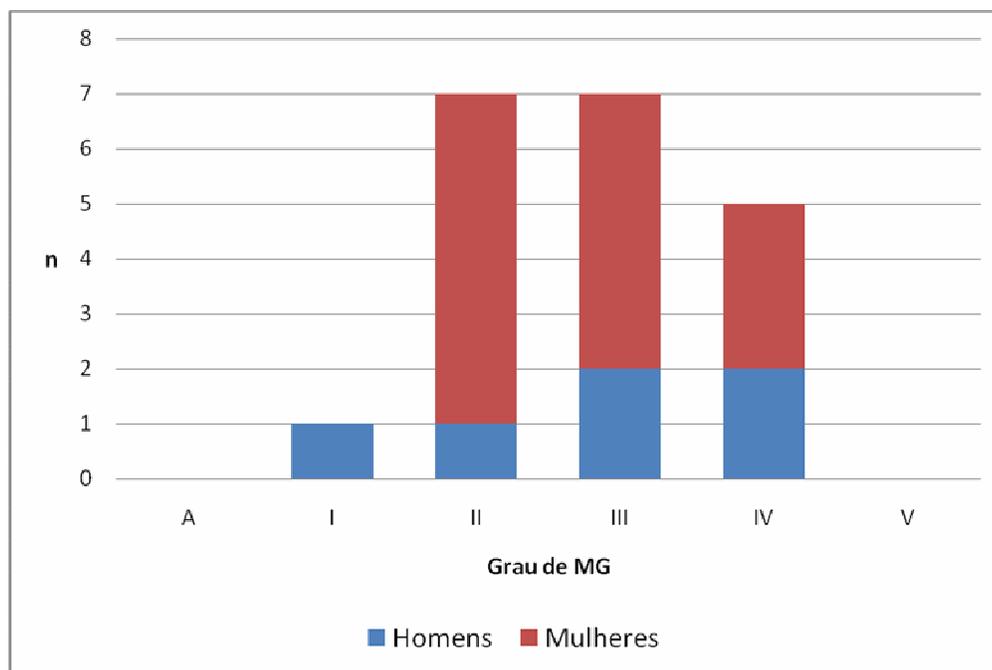
Dos pacientes com paresia de extremidades, 83% (n=10) apresentaram diminuição bilateral da força muscular. Sete pacientes (58%) iniciaram com tetraparesia. Um paciente iniciou com paresia exclusivamente em hemicorpo esquerdo e outro apresentou fraqueza muscular isolada em membro superior esquerdo como manifestação prévia ao diagnóstico. Na tabela 4, estão distribuídos os pacientes com paresia de extremidades conforme a lateralidade e os membros acometidos.

**Tabela 4** – Paresia de extremidades nos estágios iniciais da doença em pacientes com miastenia gravis atendidos no hospital universitário da Universidade Federal de Santa Catarina entre os anos de 1996 e 2007

Membro acometido	Unilateral	Bilateral
Membro superior	2	1
Membro inferior	1	2
Tetraparesia	-	7
<b>Total</b>	3	10

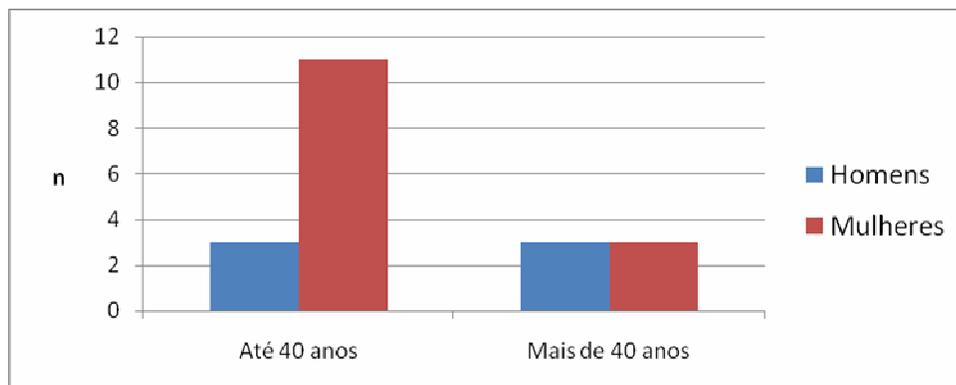
Considerando todos os pacientes incluídos na amostra, foram acometidos inicialmente por paresia 10 membros superiores esquerdos (50%), 10 membros inferiores esquerdos (50%), 9 membros inferiores direitos (45%) e 8 membros superiores direitos (40%).

A distribuição dos casos pela escala de Osserman<sup>13</sup> de acordo com a gravidade das manifestações iniciais seguiu o padrão apresentado na figura 2.



**Figura 2** – Distribuição inicial dos pacientes com miastenia gravis atendidos no hospital universitário da Universidade Federal de Santa Catarina entre os anos de 1996 e 2007 conforme a escala de Osserman

A distribuição dos pacientes quanto à idade de início do quadro miastênico e o sexo seguiu o padrão apresentado na figura 3.

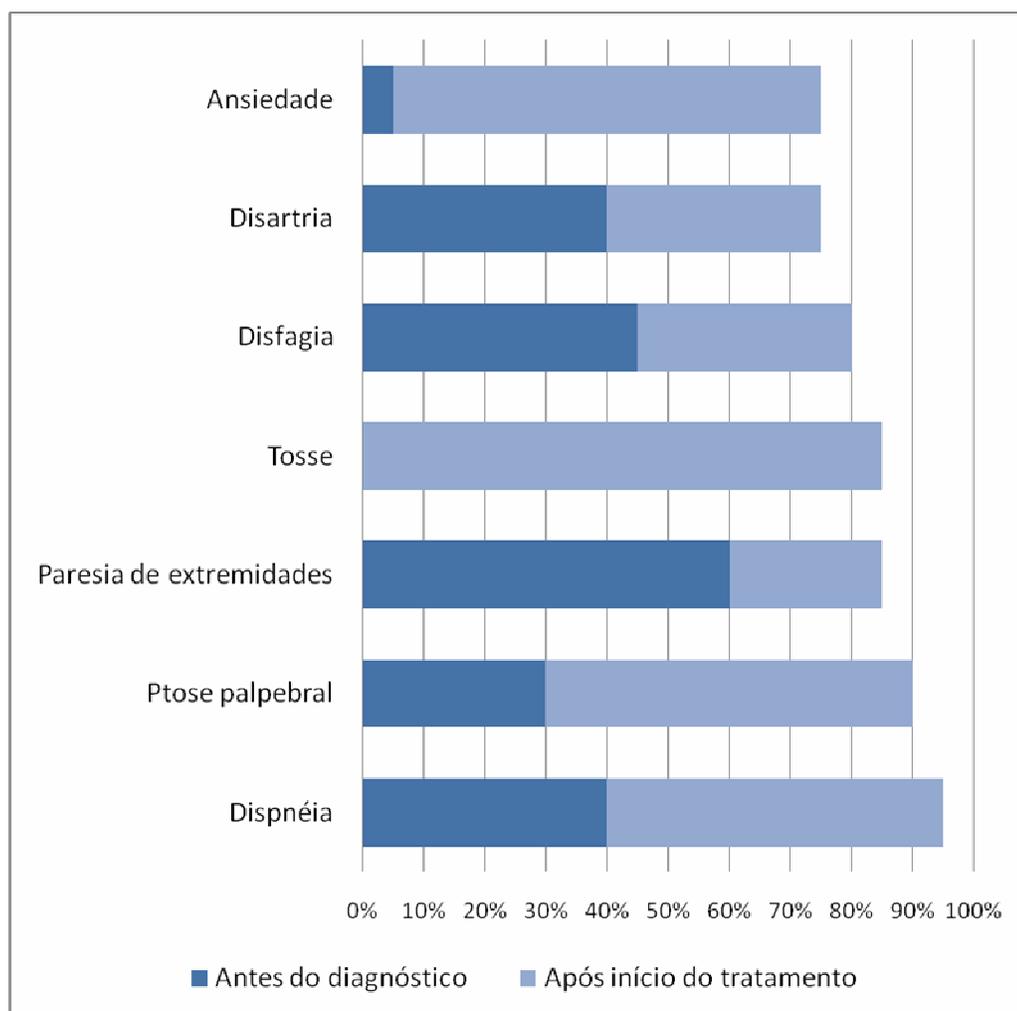


**Figura 3** – Distribuição dos pacientes com miastenia gravis atendidos no hospital universitário da Universidade Federal de Santa Catarina entre os anos de 1996 e 2007 por sexo e idade de início do quadro

### 4.3 Evolução clínica

O período de acompanhamento dos pacientes incluídos variou de 4 dias a 17,8 anos (média: 6,5 anos) (mediana: 6,0 anos). Todos os pacientes passaram por múltiplas avaliações durante o período de acompanhamento.

As manifestações mais frequentes durante todo o período de evolução da doença foram as apresentadas na figura 4.

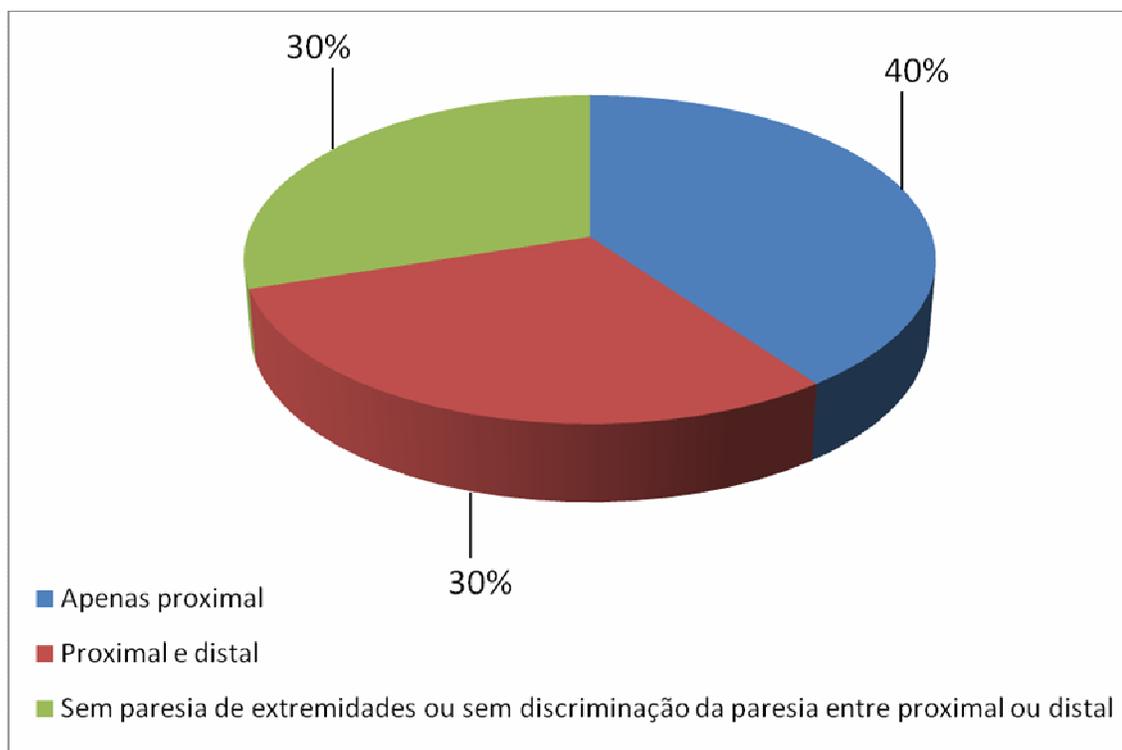


**Figura 4** – Manifestações mais frequentes da miastenia gravis durante o período de acompanhamento (1996-2007) no hospital universitário da Universidade Federal de Santa Catarina

As manifestações generalizadas culminaram com insuficiência respiratória (crise miastênica) em 4 pacientes (20%), porém, nenhum deles foi a óbito.

Das manifestações não oculares, merecem destaque também os achados de tetraparesia (n=13) (65%), disfonia ou afonia (n=12) (60%), rinolalia (n=8) (40%) e paresia ou claudicação mandibular (n=7) (35%).

A paresia de extremidades proximal foi observada em todos os pacientes em que foi registrada a discriminação da paresia entre proximal ou distal (n=14). Nenhum desses pacientes desenvolveu paresia exclusivamente distal, conforme demonstrado na figura 5.



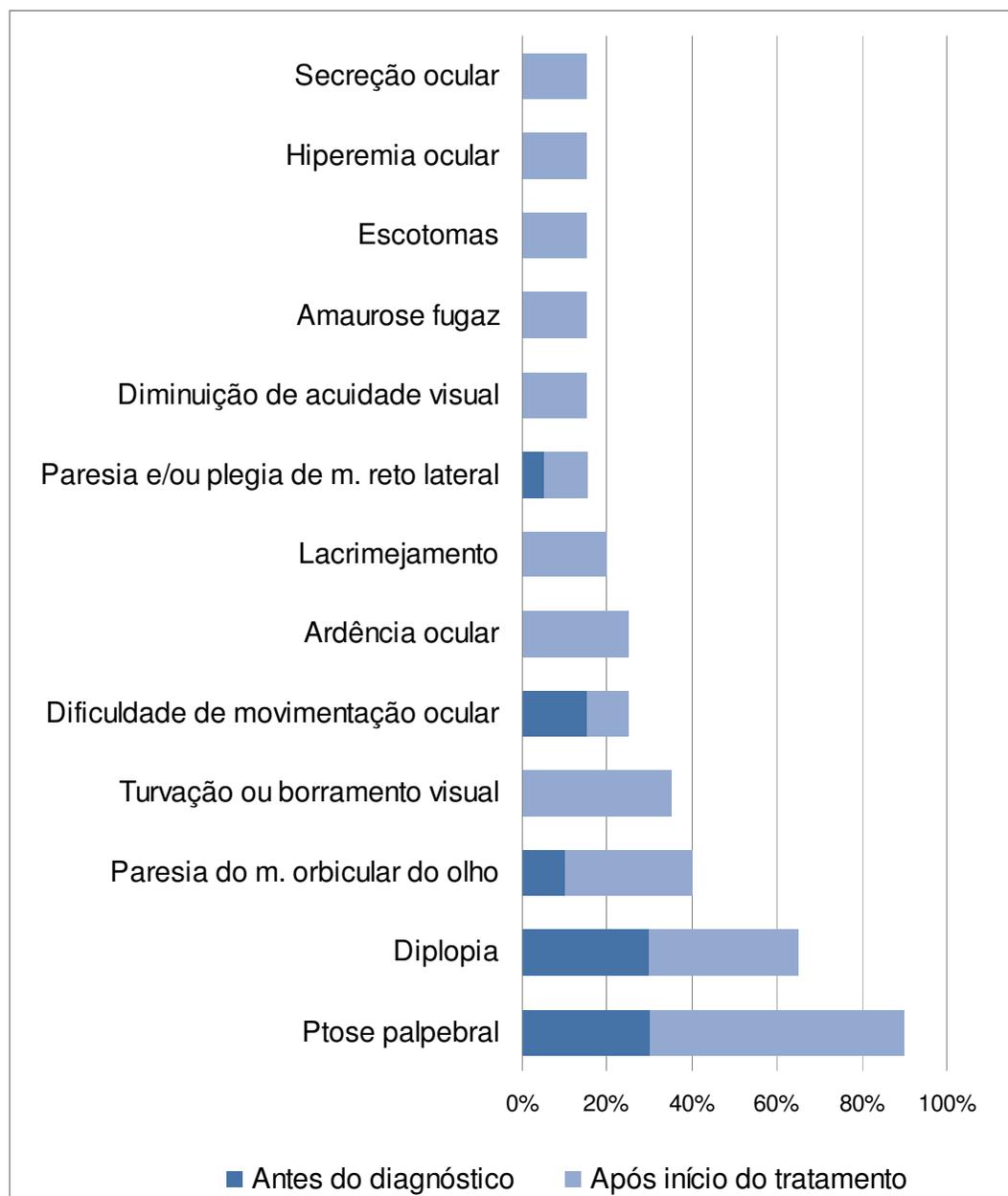
**Figura 5** – Tipos de paresia de extremidades em pacientes com miastenia gravis atendidos no hospital universitário da Universidade Federal de Santa Catarina entre os anos de 1996 e 2007

Catorze pacientes (70%) desenvolveram paresia facial. Em 13 casos, o acometimento foi exclusivamente bilateral, enquanto que um paciente apresentou acometimento exclusivamente unilateral.

Foi encontrado hiporreflexia em 13 casos (65%) e hiperreflexia em 3 (15%). Apenas um paciente apresentou tanto hiper quanto hiporreflexia – em momentos distintos da evolução.

Inúmeros sintomas constitucionais foram relatados, sendo o mais freqüente o emagrecimento (n=13) (65%). O ganho ponderal foi observado em 8 pacientes (40%). Em 5 pacientes (25%), houve tanto emagrecimento quanto ganho ponderal. Também foram encontrados palidez (n=12) (60%), sudorese (n=8) (40%) e febre (n=5) (25%), entre outros.

As manifestações oculares mais expressivas foram (figura 6):



**Figura 6** – Incidência de manifestações oculares em pacientes com miastenia gravis atendidos no hospital universitário da Universidade Federal de Santa Catarina entre os anos de 1996 e 2007

Outros achados oculares foram menos frequentes, ocorrendo apenas em 1 ou 2 pacientes cada (quadro 1).

**Quadro 1** – Outras manifestações oculares em pacientes com miastenia gravis atendidos no hospital universitário da Universidade Federal de Santa Catarina entre os anos de 1996 e 2007

*Manifestações que ocorreram em 2 pacientes cada:* desconforto ocular, diminuição de acuidade visual, fotofobia, miose, nistagmo horizontal e xerofthalmia.

*Achados isolados (encontrados em apenas 1 paciente cada):* blefarite, estrabismo convergente, estrabismo divergente, fibrilação palpebral, hemianopsia bitemporal, incapacidade de manter a abertura ocular, midríase, prurido ocular, pupilas bradifotorreagentes e retração palpebral.

Grande parte dos pacientes (n=19) (95%) apresentou sintomas emocionais associados ao quadro miastênico (tabela 5).

**Tabela 5** – Sintomas emocionais relatados por pacientes com miastenia gravis durante o acompanhamento no hospital universitário da Universidade Federal de Santa Catarina entre os anos de 1996 e 2007

<b>Manifestação</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Ansiedade</b>	15	75
<b>Prostração, desânimo ou anedonia</b>	6	30
<b>Humor distímico ou depressivo</b>	5	25
<b>Labilidade emocional</b>	5	25
<b>Apatia</b>	4	20
<b>Angústia</b>	3	15
<b>Mal estar ou indisposição</b>	2	10
<b>Medo</b>	2	10
<b>Agitação psicomotora</b>	1	5
<b>Irritabilidade</b>	1	5

Na presente amostra, foi observado um grande número de co-morbidades. Destacam-se aqui, entretanto, apenas as alterações que acometeram o timo e a tireóide. Do total de casos (n=20), observaram-se alterações no timo de 7 pacientes (35%), dos quais 5 corresponderam à hiperplasia tímica e 2 receberam o diagnóstico anátomo-patológico de timoma. Com relação à tireóide, constataram-se alterações hormonais em 6 pacientes (30%), 4 dos quais apresentavam alterações discretas na dosagem de hormônios tireóideos em relação aos padrões de referência e 2 receberam o diagnóstico de hipotireoidismo.

No que se refere ao tratamento instituído durante o período de acompanhamento no HU-UFSC, os pacientes foram tratados conforme o exposto na tabela 6.

**Tabela 6** – Intervenções utilizadas em pacientes com miastenia gravis durante o acompanhamento no hospital universitário da Universidade Federal de Santa Catarina entre os anos de 1996 e 2007

<b>Intervenção</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Piridostigmina (Mestinon®)</b>	20	100
<b>Prednisona (Meticorten®)</b>	19	95
<b>Azatioprina (Imuran®)</b>	14	70
<b>Timectomia</b>	12	60
<b>Plasmaferese</b>	4	20
<b>Neostigmina (Prostigmina®)</b>	3	15
<b>Hidrocortisona (Solu-cortef®)</b>	3	15
<b>Indometacina</b>	2	10
<b>Ciclofosfamida</b>	1	5
<b>Dexametasona</b>	1	5

Alguns dos efeitos colaterais mais tipicamente observados entre os usuários de piridostigmina<sup>34,35</sup> estão descritos na tabela 7, conforme sua ocorrência nesta amostra.

**Tabela 7** – Sintomas e sinais atribuíveis ao uso da piridostigmina entre os pacientes atendidos no hospital universitário da Universidade Federal de Santa Catarina entre os anos de 1996 e 2007

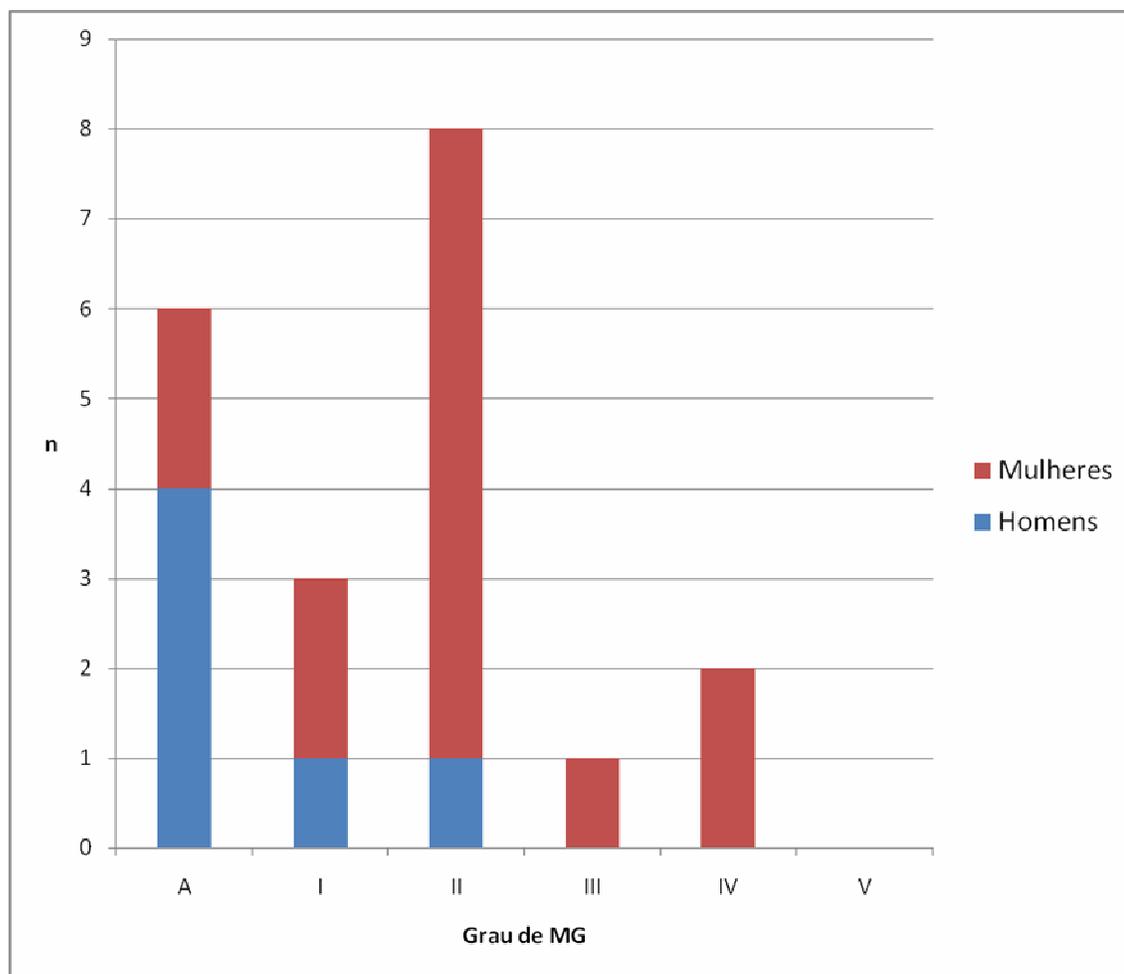
<b>Sintoma ou sinal</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Ansiedade</b>	15	75%
<b>Palidez</b>	12	60%
<b>Desconforto abdominal</b>	12	60%
<b>Diarréia</b>	10	50%
<b>Prurido</b>	10	50%
<b>Sudorese</b>	8	40%
<b>Borramento visual</b>	7	35%
<b>Sialorréia</b>	6	30%
<b>Vômitos</b>	6	30%
<b>Lacrimejamento</b>	4	20%
<b>Bradycardia</b>	3	15%
<b>Incontinência urinária</b>	3	15%
<b>Urgência miccional</b>	2	10%

A classificação dos pacientes conforme a realização ou não da timectomia e o resultado (segundo dados da última avaliação) são demonstrados na tabela 8.

**Tabela 8** – Evolução dos pacientes atendidos no hospital universitário da Universidade Federal de Santa Catarina entre os anos de 1996 e 2007 conforme a escala de Osseman de acordo com a realização ou não da timectomia

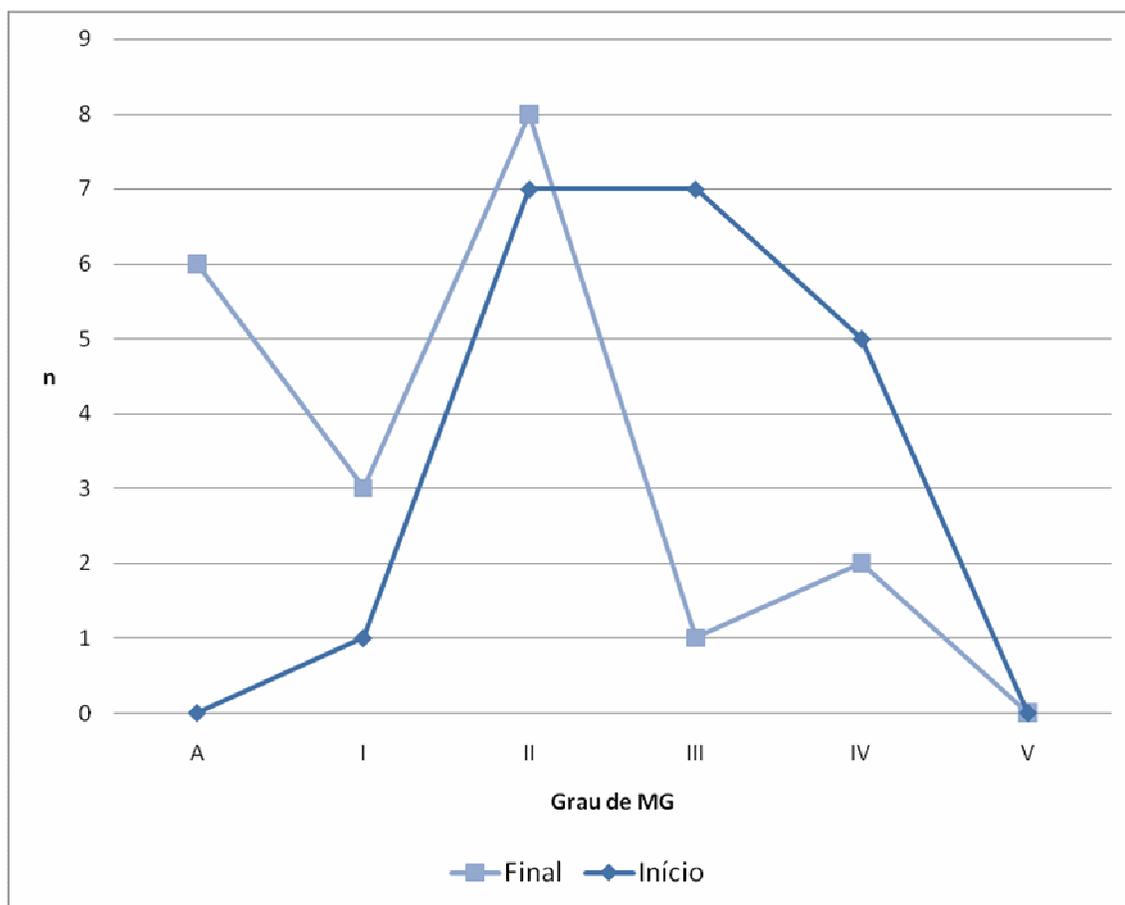
	<b>Timectomizados</b>	<b>Não timectomizados</b>
<b>Melhora ou remissão</b>	10	5
<b>Inalterado ou piora</b>	2	3

A situação dos pacientes ao final do período de acompanhamento de acordo com a escala de Osserman foi a seguinte (figura 7):



**Figura 7** – Distribuição final dos pacientes com miastenia gravis atendidos no hospital universitário da Universidade Federal de Santa Catarina entre os anos de 1996 e 2007 conforme a escala de Osserman

As variações de classificação dos pacientes do início para o final do acompanhamento segundo a escala de Osserman foram (figura 8):



**Figura 8** – Situação dos pacientes com miastenia gravis acompanhados no hospital universitário da Universidade Federal de Santa Catarina entre os anos de 1996 e 2007 na escala de Osserman antes e após as intervenções instituídas

## 5 DISCUSSÃO

### 5.1 Perfil sócio-demográfico

O predomínio do sexo feminino neste estudo seguiu um padrão semelhante ao encontrado por outros autores, conforme demonstrado na tabela 9.

**Tabela 9** – Prevalência de miastenia gravis no sexo feminino em estudos diversos

<b>Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>País</b>	<b>Amostra</b>	<b>Sexo feminino (%)</b>
Este estudo	2008	Brasil	20	70,0
Ööpik <sup>21</sup>	1996	Estônia	162	69,8
Rastenyté <sup>19</sup>	2002	Lituânia	83	69,5
Cunha <sup>7</sup>	1999	Brasil	153	68,0
Kanazawa <sup>25</sup>	2007	Japão	142	67,6
Robertson <sup>22</sup>	1998	Inglaterra	100	67,0
Holtsema <sup>21</sup>	2000	Holanda (Antilhas)	21	66,7
Kawaguchi <sup>27</sup>	2004	Japão	470	65,1
Acosta <sup>28</sup>	2004	Cuba	50	64,0
Beekman <sup>29</sup>	1997	Holanda	100	62,0
Perlo <sup>30</sup>	1966	Estados Unidos	1355	59,2
Tola <sup>24</sup>	1998	Itália	86	54,7
Guidetti <sup>31</sup>	1998	Itália	50	54,0
Farrugia <sup>31</sup>	2002	Escócia	44	40,1

Heckmann *et al.*<sup>37</sup> apontam para a existência de diferenças fenotípicas na apresentação da MG entre diferentes grupos raciais. No presente estudo, apenas uma paciente foi declarada de cor preta. Essa paciente encontrava-se no grau IV de Osserman (miastenia generalizada grave) quando iniciou o acompanhamento e, mesmo após a timectomia, não obteve melhora significativa do quadro. Isso difere da conclusão de Heckmann *et al.*<sup>37</sup>, que afirmam que

pacientes de cor preta com MG generalizada respondem melhor à terapia, porém, não é possível estabelecer uma associação, visto o tamanho reduzido da presente amostra.

Outro dado que chama a atenção neste estudo é a proporção de pacientes que não exerceram atividades profissionais durante todo o acompanhamento ou parte dele. É possível que isso tenha ocorrido, em parte, devido à morbidade causada pela doença.

A porcentagem de pacientes que declararam um consumo alcoólico excessivo ou patológico (n=3) (17,6%) está de acordo com outros trabalhos sul brasileiros, como os de Castanheira *et al.*<sup>36</sup> e de Costa *et al.*<sup>37</sup>, que encontraram prevalências de 24,5% e 14,3%, respectivamente, na população geral desta região.

A porcentagem de pacientes que se declararam tabagistas (n=3) (17,6%) no momento da avaliação também é semelhante às prevalências encontradas por outros autores na população geral sul brasileira, como nos trabalhos de Barros *et al.*<sup>38</sup> e de Costa *et al.*<sup>37</sup>, que relataram prevalências de 20,6% e 14,3%, respectivamente.

## 5.2 Quadro inicial da doença

A média geral de idade de início dos sintomas foi de 30,3 anos. Esse resultado foi compatível com os outros estudos brasileiros analisados – 32,1 anos para Cunha *et al.*<sup>7</sup> e 26,7 anos para De Assis<sup>6</sup>. O estudo de Holtsema *et al.*<sup>26</sup>, nas Antilhas Holandesas, e o de Mantegazza *et al.*<sup>20</sup>, na Itália, também apresentaram médias semelhantes (31 e 32,6 anos, respectivamente). Estudos efetuados em outros países revelaram médias mais altas: 41,1 anos no Japão<sup>27</sup>, 46,5 anos na Grécia<sup>23</sup> e 62,5 anos na Escócia<sup>32</sup>. Isso reforça a idéia da existência de particularidades regionais no padrão de acometimento da doença.

Não houve discordância entre os autores revisados no que diz respeito ao padrão bimodal de incidência da MG.<sup>20,23,30,39</sup> As faixas etárias mais acometidas, no entanto, variaram consideravelmente nos diversos estudos. A maioria dos autores consultados relata que o primeiro pico de incidência acomete mulheres abaixo dos 40 anos e o segundo pico inicia-se após os 40 anos, acometendo predominantemente homens ou sem predomínio de sexo.<sup>2,3,21,23,24,32,39</sup> Neste estudo, houve predomínio de mulheres nas faixas etárias mais jovens, sem predomínio de sexo após os 40 anos de idade (figuras 1 e 3). Surpreendeu-nos a baixa incidência da doença na terceira década ou a partir da sexta década de vida. Isso pode ser o

resultado de uma casuística pequena ou refletir uma característica própria da amostra estudada.

Neste estudo, a idade média de início dos sintomas segundo o sexo foi de 29 anos para o sexo feminino e de 33,3 anos para o masculino. Resultados semelhantes foram relatados por De Assis<sup>6</sup>, que avaliou uma amostra brasileira de 372 pacientes e obteve médias de 23 anos para o sexo feminino e de 30 anos para o masculino.

A maioria dos pacientes (60%) recebeu o diagnóstico de MG ainda no primeiro ano após o início das manifestações clínicas. Esse resultado foi semelhante ao observado por Beekman *et al.*<sup>29</sup> na Holanda (57%), porém, encontra-se abaixo dos valores obtidos por Hotsema *et al.*<sup>26</sup> nas Antilhas Holandesas (76,2%), Rastenyté<sup>19</sup> na Lituânia (90,1%) ou Robertson *et al.*<sup>22</sup> na Inglaterra (94%). Isso pode decorrer de um atraso no encaminhamento dos pacientes das unidades locais de saúde para serviços especializados ou de um baixo índice de suspeição para MG.

O tempo médio entre o início das manifestações clínicas e o diagnóstico de MG nesta amostra foi de 3,7 anos. Alguns estudos relatam que o intervalo médio para o diagnóstico costuma ser mais curto no sexo masculino<sup>19,29</sup>. Em nosso estudo, porém, o diagnóstico foi mais tardio para os homens (média: 4,6 anos) do que para as mulheres (média: 3,4 anos). Deve-se ressaltar, contudo, que, excepcionalmente, um dos pacientes do sexo masculino recebeu o diagnóstico apenas após 20 anos do início dos sintomas. Excluindo-se esse paciente da amostra, o intervalo médio cai para 1,5 anos entre os homens.

Segundo Turner<sup>39</sup>, a fraqueza na MG costuma seguir um sentido crânio caudal, iniciando-se na musculatura ocular e progredindo para fraqueza facial/bulbar, de tronco e de extremidades.

No período que antecedeu o diagnóstico de MG, a maioria dos pacientes apresentava história de manifestações bulbares (n=15) (75%). As manifestações de extremidades estavam presentes em 65% dos pacientes (n=13) e achados oculares foram encontrados em 55% (n=11).

Para os pacientes estudados por Mantegazza *et al.*<sup>20</sup>, o quadro inicial foi aparentemente mais brando. Manifestações bulbares foram descritas em apenas 31,3% dos pacientes e houve envolvimento ocular em apenas 29,3% dos casos. Na amostra de Ööpik *et*

*al.*<sup>21</sup>, o envolvimento bulbar foi ainda mais restrito, acometendo inicialmente apenas 6% dos pacientes.

O envolvimento inicial generalizado da presente amostra (95%) também foi superior ao encontrado por outros autores. Para Ööpik *et al.*<sup>21</sup> e Mantegazza *et al.*<sup>20</sup>, o quadro inicial generalizado foi observado em 37% e 28%, respectivamente.

Essas diferenças podem ter ocorrido por Mantegazza *et al.*<sup>20</sup> e Ööpik *et al.*<sup>21</sup> terem considerado como manifestações iniciais apenas os sinais observados no exame físico da primeira consulta de acompanhamento. No presente estudo, incluímos as queixas referidas na história pregressa dos pacientes e, em alguns casos, o período de acompanhamento no HU-UFSC necessário para que se firmasse o diagnóstico de MG. Além disso, em alguns casos, houve um atraso de mais de 10 anos entre o início dos sintomas e o diagnóstico de MG. Por essa razão, alguns pacientes já se encontravam em um quadro relativamente avançado da doença quando receberam a confirmação diagnóstica, ou seja, ao término do período de “manifestações iniciais”.

Onze pacientes (55%) iniciaram o quadro miastênico com manifestações oculares. Esse valor aproxima-se do encontrado por Ööpik *et al.*<sup>21</sup> (59%), Robertson *et al.*<sup>22</sup> (52%) e Hotsema *et al.*<sup>26</sup> (48%), embora apenas 1 paciente de nossa amostra apresentasse envolvimento exclusivamente ocular. Conforme Ööpik *et al.*<sup>21</sup>, o envolvimento inicial foi exclusivamente ocular em 28%. Os achados oculares mais freqüentes foram a ptose palpebral (n=8)(40%) e a diplopia (n=6)(30%). Segundo Robertson *et al.*<sup>22</sup>, na apresentação inicial da MG, tanto a ptose palpebral quanto a diplopia acometeram 64% dos pacientes cada.

### **5.3 Evolução clínica**

Durante o período de acompanhamento dos pacientes no HU-UFSC, as manifestações clínicas mais freqüentes foram as respiratórias, que ocorreram em todos os casos. Dezenove pacientes (95%) apresentaram dispnéia e 17 (85%) apresentaram tosse. A maioria dos autores consultados, contudo, não discriminou a existência de manifestações respiratórias durante a evolução da doença<sup>4,22,26,28</sup>. De acordo com Mantegazza *et al.*<sup>20</sup>, por outro lado, os sintomas respiratórios estiveram presentes em 64,9% das mulheres e 35,1% dos homens.

A paresia de extremidades também foi uma manifestação freqüente da MG nesta amostra, havendo predomínio proximal (figura 5), o que está de acordo com o descrito por outros autores.<sup>6,7</sup>

A crise miastênica acometeu 4 pacientes (20%). Esse valor é comparável com o relatado por Holtsema *et al.*<sup>26</sup> (28,6%).

A maioria dos autores consultados não apontou hipo ou hiperreflexia em pacientes miastênicos. Nesta amostra, 75% dos casos apresentaram alterações de reflexos, com considerável predomínio da hiporreflexia. Esse fenômeno também foi observado por Cunha *et al.*,<sup>7</sup> embora com menor freqüência.

Manifestações constitucionais foram observadas em grande parte dos pacientes. A principal foi o emagrecimento (65%). Segundo De Assis<sup>6</sup>, existe forte associação entre manifestações bulbares e emagrecimento. Na presente amostra, 92% dos casos de emagrecimento ocorreram em pacientes que apresentavam também manifestações bulbares.

O envolvimento ocular acometeu 95% dos pacientes (n=19) até o término do período de acompanhamento. De acordo com Thanvi *et al.*<sup>2</sup>, 90% dos casos de MG cursam com envolvimento ocular. Para Mantegazza *et al.*<sup>20</sup>, no entanto, as manifestações oculares foram encontradas em apenas 48% das mulheres e 51,9% dos homens. As manifestações oculares mais freqüentes na presente amostra foram a diplopia (90%) e a ptose palpebral (65%), o que foi comparável com outros autores.<sup>2,6,7</sup>

Thanvi *et al.*<sup>2</sup> mencionam a associação de MG com queixas emocionais, porém, não encontramos nenhum estudo particularmente focado nesse aspecto. Alguns autores afirmam que pacientes miastênicos podem exibir uma aparência facial depressiva ou sem expressão, o que se justifica nos casos em que há paresia facial<sup>2,3</sup>. Na presente amostra, no entanto, houve também grande ocorrência de queixas emocionais (tabela 5). A principal delas foi a ansiedade, presente em três quartos dos casos. O humor depressivo foi observado em um quarto dos pacientes.

Dentre os pacientes avaliados, foram encontradas anormalidades tímicas (hiperplasia ou timoma) em 35% dos casos (n=7). Kawaguchi *et al.*<sup>27</sup> estudaram uma amostra de 470 pacientes, em 44,5% dos quais houve diagnóstico de hiperplasia ou timoma. Em nossa amostra, o timoma foi diagnosticado em 2 pacientes (10%). Esse é o valor estimado por Turner<sup>39</sup> e por De Assis<sup>6</sup> para ocorrência de timoma em pacientes com MG.

Das alterações na tireóide, ressalta-se a presença de hipotireoidismo em 2 pacientes (10%). Em um estudo de De Assis<sup>6</sup> com 372 pacientes, apenas um caso da doença foi encontrado.

Sabe-se que a piridostigmina (utilizada por 100% dos pacientes incluídos neste estudo) pode causar inúmeros efeitos colaterais (tabela 7). Embora a maioria desses efeitos sejam pouco específicos, é possível manifestações como, por exemplo, a urgência urinária, a incontinência miccional, o desconforto abdominal ou a diarreia, apresentados por vários pacientes (tabela 7), possam ter sido causados pela hiperatividade da musculatura das paredes da bexiga e dos intestinos provocada pela medicação.<sup>34,35</sup>

Do total de 20 pacientes, 12 (60%) foram submetidos à timectomia. Dos pacientes timectomizados, 83% apresentaram melhora ou remissão do quadro ao final do período de acompanhamento, enquanto que a porcentagem de melhora ou remissão entre os não timectomizados foi de 60%. Outros autores<sup>25,27</sup> também observaram melhor prognóstico em pacientes timectomizados quando comparados com os não timectomizados.

Na tabela 10, comparam-se os resultados da evolução clínica neste estudo com os resultados informados por outros autores.

**Tabela 10** – Comparação dos resultados do acompanhamento de pacientes com miastenia gravis

<b>Referência</b>	Mantegazza [40]	Donaldson [41]	Oosterhuis [42]	Beekman [29]	Rastenytė [19]	Este estudo
<b>Período</b>	?	1975- 1988	1965- 1984	1985- 1989	1992- 2001	1996- 2007
<b>Pacientes (n=)</b>	1152	165	374	100	82	20
<b>Acompanhamento (anos)</b>	4,9	8	12	9,6	3,6	6,5
<b>Remissão</b>	35%	50%	37%	43%	41,5	30%
<b>Óbitos</b>	4%	0%	5%	0%	7,3%	0%
<b>Timectomia</b>	72%	65%	46%	56%	65,9%	60%
<b>Prednisona</b>	54%	84%	28%	49%	80,5%	95%
<b>Azatioprina</b>	18%	24%		28%	1,2%	70%

A análise da tabela 10 permite inferir que houve maiores taxas de uso de prednisona e azatioprina na presente amostra em comparação com os demais estudos. A timectomia foi realizada numa proporção semelhante à relatada pelos outros autores. Embora nenhum óbito

tenha sido observado nesta amostra, a taxa de remissão dos sintomas foi menor nestes pacientes do que ocorreu nos pacientes estudados pelos demais autores. Apesar disso, a análise da figura 8 permite constatar que, de maneira geral, houve melhora na situação dos pacientes nos diferentes graus da escala de Osserman.

Algumas limitações foram encontradas na realização desse estudo. A principal delas foi o pequeno tamanho da amostra, uma vez que a MG é uma doença pouco prevalente e pouco incidente na população geral. Isso também dificulta a realização de estudos prospectivos sobre a doença. Outro fator limitante foi o período de acompanhamento muito variado entre os pacientes. Como os sintomas da MG apresentam um caráter flutuante, os pacientes que foram avaliados por um período curto de tempo tiveram menos chances de ter as suas manifestações relatadas durante a evolução do quadro. Por ser um estudo retrospectivo, houve dificuldades para coletar e padronizar os dados encontrados nos prontuários, principalmente porque os pacientes foram atendidos por diferentes profissionais ao longo do acompanhamento e, em alguns casos, os dados foram preenchidos de maneira inadequada. Por fim, a inexistência de um consenso sobre a maneira mais adequada de classificar pacientes com MG limitou as possibilidades de comparação dos resultados com os de outros autores.

## 6 CONCLUSÕES

1. Os pacientes com MG atendidos no HU-UFSC são predominantemente do sexo feminino (2,3:1), de cor branca, naturais e procedentes do estado de Santa Catarina.
2. A idade média de início das manifestações clínicas é de 30,3 anos. Antes dos 40 anos, há predomínio do sexo feminino; a partir dos 40 anos, a doença afeta homens e mulheres na mesma proporção.
3. O diagnóstico é feito no primeiro ano a partir do início dos sintomas na maioria dos pacientes (60%). De maneira geral, o diagnóstico é mais precoce no sexo masculino.
4. A paresia de extremidades é a queixa mais referida pelos pacientes no início do quadro (60%). Ao longo da evolução, a manifestação mais freqüente é a dispnéia (95%).
5. Os achados oculares mais freqüentes tanto antes quanto depois do início do tratamento são a ptose palpebral (90%) e a diplopia (65%).
6. As intervenções mais utilizadas em pacientes com MG são o uso de piridostigmina (100%), prednisona (95%) e azatioprina (70%).
7. A timectomia é realizada em 60% dos pacientes, dos quais 83% apresentam melhora do quadro ou remissão completa dos sintomas.
8. Algum grau de melhora do quadro é observado em 75% dos pacientes após o tratamento. Em apenas 30% dos casos há remissão completa dos sintomas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Belasco C, Carbillon L, Louaib D, Gaudelus J, Uzan M. Myasthénie et grossesse: l'atteinte du nouveau-né peut être révélatrice. *Arch Pédiatr.* 2000;7:263-6.
2. Thanvi BR, Lo TCN. Update on myasthenia gravis. *Postgrad Med J.* 2004;80:690-700.
3. Juel VC, Massey JM. Myasthenia gravis. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:44.
4. Greenberg DA, Aminoff MS, Simon RP. *Neurologia clínica.* 2 ed. Porto Alegre. Artes Médicas; 1996.
5. Conti-Fine B, Milani M, Kaminski HJ. Myasthenia gravis: past, present and future. *J Clin Invest.* 2006;116:2843-54.
6. De Assis JL. *Miastenia grave.* 1 ed. São Paulo. Sarvier; 1990.
7. Cunha FBM, Scola RHS, Werneck LCW. Miastenia grave: avaliação clínica de 153 pacientes. *Arq Neuropsiquiatr.* 1999;57(2-B):457-64.
8. Ferreira S, Lage P, Claro I, Alcântara J, Nunes J, Leitão CN. Disfagia e disartria: forma invulgar de apresentação da miastenia gravis. *Acta Med Port.* 2007;20:463-6.
9. Havard CWH. Progress in myasthenia gravis. *Br Med J.* 1973;3:437-40.
10. Sieb JP. Myasthenia gravis: emerging new therapy options. *Curr Opin Pharmacol.* 2005;5:303-7.
11. Vincent A, Palace J, Hilton-Jones D. Myasthenia gravis. *Lancet.* 2001 jun 30;357:2122-8.
12. Palace J, Hilton-Jones D. Myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Medicine.* 2004;32:114-8.
13. Téllez-Zenteno JF, Hernández-Ronquillo L, Salinas V, Estanol B, Da Silva O. Myasthenia gravis and pregnancy: clinical implications and neonatal outcome. *BMC Musculoskelet Disord.* 2004 Nov 16;5:42.
14. Werneck LC, Scola RH, Germiniani FMB, Comerlato EA, Cunha FMB. Myasthenic crisis: report of 24 cases. *Arq Neuropsiquiatr.* 2002;60(3-A):519-24.

15. Moreira ATR, Ruthes HI, Bigolin S. Miastenia congênita e oftalmoplegia externa. *Arq Bras Oftalmol.* 2001;64:477-80.
16. Bird SJ. Clinical manifestations of myasthenia gravis. *Up-to-date.* 2008;16(1):1-8
17. Phillips II LH. The epidemiology of myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci.* 2003;998:407-12.
18. Tsinzerling N, Lefvert AK, Mattel G, Pirskanen-Mattel R. Myasthenia gravis: a long term follow-up study of Swedish patients with specific reference to thymic histology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78:1109-12.
19. Rastenyte D, Vaitkus A, Neverauskas R, Pauza V. Demographic-clinical profile of the patients with myasthenia gravis. *Medicina.* 2002;38(6):611-5.
20. Mantegazza R, Baggi F, Antozzi C, Confalonieri P, Morandi L, Bernasconi P *et al.* Myasthenia gravis (MG): epidemiological data and prognostic factors. *Ann N Y Acad Sci.* 2003;998:413-23.
21. Ööpik M, Kaasik A-E, Jakobsen J. A population based epidemiological study on myasthenia gravis in Estonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003;74:1638-43.
22. Robertson NP, Deans J, Compston DAS. Myasthenia gravis: a population based epidemiological study in Cambridgeshire, England. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998; 65:492-6.
23. Poulas K, Tsibri E, Kokla A, Papanastasiou D, Tsouloufis T, Marinou M *et al.* Epidemiology of seropositive myasthenia gravis in Greece. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001; 71:352-6.
24. Emilia-Romagna Study Group on Clinical and Epidemiological Problems in Neurology. Incidence of myasthenia gravis in the Emilia-Romagna region: a prospective multicenter study. *Neurology.* 1998;51:255-8.
25. Kanazawa M, Shimohata T, Tanaka K, Nishizawa M. Clinical features of patients with myasthenia gravis associated with autoimmune diseases. *Eur J Neurol.* 2007 Dec;14(12):1403-4.

26. Holtsema H, Mourik J, Rico RE, Falconi JR, Kuks JBM, Oosterhuis HJGH. Myasthenia gravis on the Dutch antilles: na epidemiological study. *Clin Neurol Neurosurg.* 2000;102:195-8.
27. Kawaguchi N, Satoshi K, Nemoto Y, Fukutake T, Satomura Y, Arimura K *et al.* Treatment and outcome of myasthenia gravis: retrospective multi-center analysis of 470 Japanese patients, 1999-2000. *J Neurol Sci.*2004;224:43-7.
28. Acosta RR, Rodriguez ED, Moras YV, Lorenzo OH. Miastenia grave. A propósito de 50 pacientes. *Archivo Médico de Camagüey.* 2004;8(1);1-8
29. Beekman R, Kuks JBM, Oosterhuis HJGH. Myasthenia gravis: diagnosis and follow-up of 100 consecutive patients. *J Neurol.* 1997;224:112-8.
30. Perlo VP, Poskanzer DC, Schwab RS, Viets HR, Osserman KE, Genkis G. Myasthenia gravis: evaluation of treatment in 1,355 patients. *Neurology.* 1966;16(5):431-9.
31. Guidetti D, Sabadini R, Bondavalli M, Cavalletti S, Lodesani M, Mantegazza R *et al.* Epidemiological study of myasthenia gravis in the province of Reggio Emilia, Italy. *Eur J Epidemiol.* 1998;14:381-7.
32. Farrugia ME. A limited study of seropositive myasthenia gravis in Tayside. *Scott Med J.* 2002;47(6):132-5.
33. Heckmann JM, Owen EP, Little F. Myasthenia gravis in South Africans: racial differences in clinical manifestations. *Neuromuscul Disord.* 2007;1-6.
34. Medline Plus [homepage na internet]. Bethesda: US National Library of Medicine and National Institutes of Health. [atualizada em 2008 Mai 27; acesso em 2008 Mai 27]. Disponível em:  
  
<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/medmaster/a682229.htm>
35. Freedman S. Side effects of some medicines used to treat MG. *MGA news* [periodico na internet]. 1997 Fev [acesso em 2008 Mai 27]. Disponível em:  
  
<http://www.mgawk.org/mganews/mgdrugs2.htm>

36. Castanheira M, Olinto MTA, Gigante DP. Associação de variáveis sócio-demográficas e comportamentais com a gordura abdominal em adultos: estudo de base populacional no sul do Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2003;38:284-91.
37. Costa JS, Silveira MF, Gazalle FK, Oliveira SS, Hallal PC, Menezes AMB *et al.* Heavy alcohol consumption and associated factors: a population-based study. *Rev Saúde Pública*. 2004;38:284-91.
38. Barros MV, Nahas MV. Health risk behaviors, health status self-assessment and stress perception among industrial workers. *Rev Saúde Pública*. 2001;35:554-63.
39. Turner C. A review of myasthenia gravis: pathogenesis, clinical features and treatment. *Curr Anaesth and Crit Care*. 2007;18:15-23.
40. Mantegazza R, Beghi E, Pareyson P, Antozzi C, Peluchetti D, Sghirlanzoni A *et al.* A multicentre follow-up study of 1152 patients with myasthenia gravis in Italy. *J Neurol*. 1990;237:339-44.
41. Donaldson DH, Ansher M, Horan S, Rutherford RB, Ringel SP. The relationship of age outcome in myasthenia gravis. *Neurology*. 1990;40:786-90.
42. Oosterhuis HJGH. The natural course of myasthenia gravis: a long term follow-up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1989;52:1121-7.

## **NORMAS ADOTADAS**

Este trabalho foi realizado seguindo a normatização para trabalhos de conclusão do Curso de Graduação em Medicina, aprovada em reunião do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina, em 27 de novembro de 2005.

**ANEXOS**

**Anexo 1 – Protocolo para pacientes com MG**

**Anexo 2 – Certificado de aprovação do projeto de pesquisa pelo CEPESH-UFSC**

