

Capítulo 14

Imunologia Clínica das Doenças Neurológicas

Amilton Antunes Barreira
Doralina Guimarães Brum
Vanessa Daccach Marques

INTRODUÇÃO

Neste capítulo sobre doenças do sistema nervoso imunomediadas, destacaremos quatro entidades nosológicas cujo alvo é constituído por componentes do tecido nervoso. Não estão incluídas doenças autoimunes sistêmicas que, secundariamente, podem levar a lesões do sistema nervoso, como ocorre nas vasculites (veja Capítulo 34). Doenças sistêmicas cujo alvo possa ser o sistema nervoso, mas que, habitualmente, predominam em outros tecidos, por exemplo, o lúpus eritematoso sistêmico, são tratadas em outras seções do presente livro (Capítulo 29). Sucessivamente, trataremos da esclerose múltipla (EM), da síndrome de Guillain-Barré (SGB) da polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica (PDIC).

ESCLEROSE MÚLTIPLA

Aspectos Gerais e Epidemiologia

A esclerose múltipla (EM) é uma doença desmielinizante inflamatória crônica, auto-imune, confinada ao sistema nervoso central (SNC). As proteínas da bainha de mielina constituem os alvos das agressões. As mulheres são acometidas duas vezes mais que os homens. A doença causa grande impacto socioeconômico, pelo fato de se iniciar entre os 20 e 40 anos e poder levar adultos jovens à incapacidade precoce.

A distribuição geográfica da EM é desigual. Kurtzke (1975) classificou os países de acordo com as taxas de prevalência. As populações dos países da Europa Central e do Norte, da Itália, do norte dos Estados Unidos, do Canadá, do sul da Austrália, de parte da União Soviética e da Nova Zelândia são consideradas de alto risco (> 30 casos/100.000 habitantes). Áreas de médio risco (prevalência entre 5 e 29/100.000) incluem o sul da Europa, o sul dos Estados Unidos, o norte da Austrália, partes da União Soviética e da África do Sul. São áreas de baixo risco (5/100.000 habitantes) a África, a Ásia, o Caribe, o México e, possivelmente, a América do Sul. No Brasil, há poucas publicações a respeito da epidemiologia da EM. Callegaro e cols., em levantamentos epidemiológicos realizados nos anos de 1990 e 2001 na grande São Paulo, encontraram uma prevalência de 5 e 15 casos por 100.000 habitantes, respectivamente. Ferreira e cols. (2004), através de levantamento realizado na cidade de Recife, entre janeiro de 1987 e março de 2002, verificaram uma prevalência de 1,36 casos por 100.000 habitantes.

Bases Imunogenéticas e Fatores Ambientais

A etiologia da doença ainda é desconhecida. Uma das teorias correntes é a de que a EM seja uma doença auto-imune decorrente da interação de um ou mais fatores ambientais em indivíduo que tenha predisposição genética para adquiri-la. A doença seria poligênica, com cada gene influenciando

a suscetibilidade genética à doença, em pequena intensidade. O complexo principal de histocompatibilidade (CPH), na região codificadora das moléculas HLA-DR e DQ, é claramente associado à EM. O HLA-DR15 é o mais consistentemente ligado à doença, associando um risco genético de 10% a 60%. Isso é indicativo de que outros genes devem estar envolvidos na suscetibilidade à doença. A influência genética na suscetibilidade à EM é também sugerida pelo fato de que a taxa de concordância da doença em gêmeos monozigóticos (30%) é cinco vezes maior do que entre os gêmeos dizigóticos (5%). Esta última se aproxima da de parentes (2% a 3%) de pacientes afetados pela doença.

A baixa taxa de concordância indica contribuição de fatores não-genéticos na etiologia da EM. A desigualdade de distribuição da doença em gradiente hemisférico e os estudos de migração sugerem a importância do fator ambiental na sua gênese. As infecções bacterianas e virais provavelmente constituem gatilho ambiental para desencadeamento da doença. Dentre as explicações propostas para explicar como infecções podem induzir EM, estão o mimetismo molecular e a ativação de alvos inocentes. No primeiro, ocorreria reatividade cruzada entre auto-antígeno(s) e agentes não próprios. No segundo, a ativação de células T auto-reativas em decorrência de eventos inflamatórios inespecíficos.

Há diferentes evidências que sugerem ter a EM origem auto-imune. As moléculas HLA de classe II se apresentam como um dos mais importantes fatores de risco para EM; tais moléculas têm o papel de apresentarem o antígeno aos linfócitos T CD4+. A EM tem semelhanças com a encefalomielite alérgica experimental (EAE). A indução de EAE em animais transgênicos, através da inoculação direta de células T específicas contra a proteína básica de mielina originária de pacientes com EM, corrobora a natureza auto-imune da doença. A evolução em surtos, a piora associada à infecções virais, a predominância em mulheres jovens, a resposta aos tratamentos com imunossuppressores e imunomoduladores e o agrava-

semelhança com a esclerose múltipla humana. A indução de EAE em camundongos transgênicos tem oferecido novas contribuições do modelo animal para a compreensão da EM, por exemplo: manifestações agudas e crônicas e distribuição das lesões variando de acordo com o contexto do MHC classe II e o antígeno usado para indução.

Manifestações Clínicas

A localização das lesões, as manifestações clínicas e a intensidade dos sintomas variam de um paciente para outro. As manifestações clínicas mais frequentes refletem o comprometimento focal dos tratos longos mielinizados da medula espinhal, do tronco cerebral e do nervo óptico. As lesões periventriculares e do corpo caloso causam sintomas menos perceptíveis ao paciente e ao médico. A maioria dos pacientes (85%) apresenta-se, inicialmente, com a forma recorrente-remitente (EMRR), caracterizada por períodos de manifestação de sintomas neurológicos com recuperação plena ou com déficits residuais. Ao longo de dez anos, 50% dos pacientes com EMRR passam a apresentar o componente progressivo da doença, fase que se convencionou chamar de progressiva secundária (EMPS). Esse grupo aumenta gradativamente com o passar do tempo, considerando o seguimento longitudinal dos pacientes com EMRR. Cerca de 10% dos pacientes com EM apresentam a forma progressiva primária (EMPP), que evolui, desde sua instalação, com períodos de agravamento, sem remissões. Um pequeno grupo de pacientes com EM evolui desde o início com episódios agudos de piora (surtos) associados a progressão (EMSP). O primeiro episódio clínico associado a desmielinização é referido como síndrome inflamatória desmielinizante (SID). Sua caracterização pode ser feita através de ressonância magnética (RM) e sua investigação deve incluir o estudo do líquido cefalorraqueano (LCR).

Formas de Apresentação Clínica da EMRR

Síndrome Medular

clusivamente nos braços sugerem comprometimento no lemnisco medial ou na coluna branca dorsal da medula cervical. Habitualmente, são restritos a uma das mãos. Podem ser bilaterais, com preservação da força e da função cerebelar. Na maioria das vezes, a instalação é aguda e há recuperação. Ocasionalmente, os quatro membros desenvolvem sintomas sensitivos sugestivos de polineuropatia sensitiva, especialmente quando a instalação é simultânea. Realização de eletroneuromiografia (ENMG) com resultados normais indica tratar-se de pseudopolineuropatia. Distribuição radicular com dormência, parestesias, disestesias, dor ou formigamento, bem como o sinal de Lhermitte, podem ocorrer.

Neurite Óptica

A neurite óptica (NOP) pode ser manifestar através de embaçamento visual de instalação aguda ou subaguda, associada a perda visual em mancha, mais comumente central, menos vezes temporal ou nasal. Sintomas positivos tais como fopsias podem ocorrer. Dor pode preceder, acompanhar ou suceder os sintomas de perda visual. Dor ocular com as mesmas características temporais pode ocorrer e se resolver na ausência de qualquer déficit visual evidente.

Síndrome de Tronco Cerebral

Os sintomas de comprometimento de tronco cerebral incluem: diplopia, osciloscopia, disfagia, soluço, vertigem, ataxia de um ou mais membros, sonolência e sintomas urinários.

Dor, embaçamentos visuais, parestesias, dormência, flexão involuntária ou paralisia aguda de um membro, disartria, diplopia e neuralgia do trigêmeo de caráter paroxístico constituem outras formas de apresentação. Demência e distúrbios afetivos, fadiga, distúrbios do movimento, crises epiléticas, afasia e hemianopsia, distúrbio autonômico, sintomas motores de instalação aguda ou progressiva e instabilidade da marcha podem ocorrer. Os sintomas são decorrentes de desmielinização e lesão axonal, cujo corolário eletrofisiológico é a redução da velocidade de condução do impulso nervoso e o bloqueio da condução. A melhora dos sintomas ocorre por redução da inflamação (edema) e pela remielinização. A lesão axonal pode ser precoce. A axonopatia e a capacidade limitada de remielinização constituem as razões principais para os déficits residuais e a perda progressiva da capacidade funcional.

O número de surtos que o paciente com EMRR pode apresentar, na primeira fase da doença, é variá-

vel e imprevisível. Essa fase de surtos tem duração variável. Na EMPS geralmente ocorre redução do número de surtos e do potencial de recuperação dos déficits. O prognóstico da EM para cada indivíduo é imprevisível. Pode ser aparentemente benigno, seguindo-se doença progressiva muito incapacitante.

A EMPP pode evoluir com deterioração muito lenta, com índice funcional estável ao longo de vários anos.

Patologia

Lesões caracterizadas por infiltrado inflamatório com linfócitos T, macrófagos, linfócitos B e axônios desmielinizados, circunjacentes a uma vênula, são a marca registrada da patologia da EM. Tais lesões podem ocorrer em qualquer área do SNC onde haja axônios mielinizados. Há uma predileção pelas seguintes regiões: periventriculares, corpo caloso, nervos ópticos, medula espinhal, cerebelo e tronco cerebral. As lesões têm forma arredondada ou oval e, quando vistas no plano sagital, podem adotar o formato de dedos a partir do corpo caloso por se estenderem ao longo das veias que se dirigem para a região subependimária dos ventrículos laterais. Ficou evidenciado, através da análise de material de biópsias e necropsias, que as lesões desmielinizantes são heterogêneas entre pacientes, mas as lesões ativas do mesmo paciente são semelhantes entre si. No mesmo tipo de material, foram identificados quatro padrões lesionais na EM. Os tipos I e II são, respectivamente, mediados por células T e células T associadas a anticorpos. Esses padrões são semelhantes aos encontrados na EAE. Os padrões III e IV sugerem uma distrofia oligodendrocítica primária, semelhante à que ocorre na desmielinização induzida por vírus ou toxina. A heterogeneidade de lesões pode ter implicações na patogenia da doença e, conseqüentemente, no tratamento.

Ressonância Magnética (RM)

A RM é útil como método diagnóstico auxiliar e para estudo da seqüência de eventos que resultam na formação da lesão, possibilitando melhor compreensão da sua patogenia e monitoramento dos estudos clínicos. A importância diagnóstica da RM na EM está baseada na sua sensibilidade para detectar anormalidades na substância branca do SNC e identificar lesões com aspecto e localização típicos. As imagens de lesões desmielinizantes vistas à RM paralelizam os achados neuropatológicos quanto à forma, à localização e à natureza inflamatória da lesão. As lesões visualizadas em T2 (brilhantes) são inespecíficas e

podem significar inflamação, gliose, edema, desmielinização, remielinização, degeneração walleriana e perda axonal. Tais lesões são redondas ou ovóides, com limites nítidos e diâmetro variando de poucos milímetros a mais de 1 cm no diâmetro (Fig. 14.1A). Após a infusão de contraste, o realce de uma ou mais lesões pode ocorrer, significando inflamação ativa e sugerindo a quebra localizada da barreira hematoencefálica (BHE). Tais lesões podem captar contraste na forma nodular ou em anel (Fig. 14.2). Nem sempre essas lesões estão associadas a sintomas. Em estudos evolutivos, através de RM, lesões completamente assintomáticas podem aparecer e desaparecer. Essas lesões silenciosas localizam-se, mais freqüentemente, nas regiões periventriculares (Fig. 14.3A) e na interface caloso-septal do corpo caloso (Figs. 14.3A e 14.1D). Diferentes ângulos podem mudar a forma da lesão. No corte sagital, lesões peculiares são as periventriculares e, com aspecto semelhante a chama de vela ou de dígitos – “dedos de Dawson” (Fig. 14.1B). Uma imagem vista em T2 pode ter correspondência em T1 com aspecto isointenso ou hipointenso (escuro) (Figs. 14.3A e 14.3C). O grau de hipointensidade correlaciona-se com edema na fase aguda (Fig. 14.3A) e com destrutividade da lesão na fase crônica (Fig. 14.3C). As últimas, quando persistentes, representam lesões teciduais irreversíveis, secundárias à desmielinização e à perda axonal. A mensuração do conjunto das lesões em T1 (volume de lesão) é mais correlacionável com a capacidade funcional do que o volume de lesão em T2. A Fig. 14.3A evidencia diferentes gradações de destrutividade das lesões observadas em T2, mostradas na Fig. 14.3B. Na Fig. 14.3A, a seta aponta para uma lesão de destrutividade intermediária. Já a Fig. 14.3C exibe lesão denominada *black hole*, que sugere destrutividade intensa. A constatação de lesões silenciosas é a evidência da disseminação da doença no espaço. Lesões ativas em tempos diferentes constituem a evidência de disseminação no tempo. A disseminação das lesões no tempo e no espaço é característica essencial da EMRR. A realização de RM durante o episódio investigado e antes do uso de corticosteróide pode demonstrar as lesões com quebra de barreira, na topografia sugerida pelos sintomas e sinais. Tais achados são de muita importância no diagnóstico diferencial com outras doenças que acometem a substância branca do SNC. Outros achados à RM podem ser detectados precocemente, como atrofia (Fig. 14.4) e lesão cortical. Esta menos freqüente.

Os critérios diagnósticos de McDonald e cols. incluem os de Barkoff modificados. Estes foram

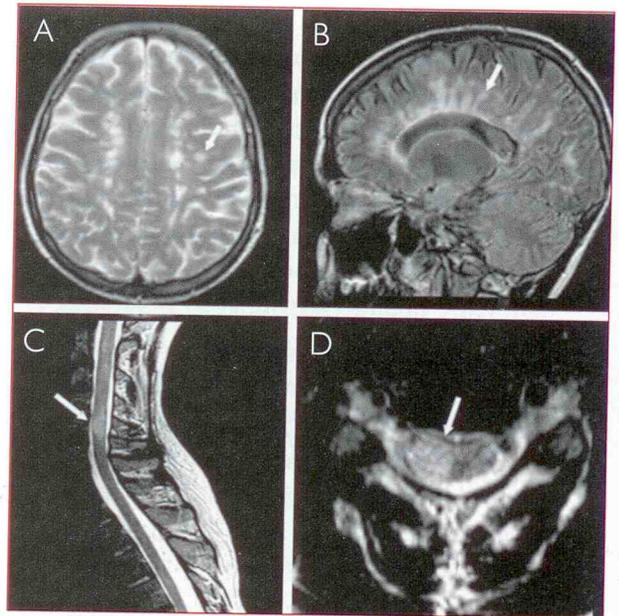


Fig. 14.1 – Aquisição de imagem de encéfalo e medula espinhal em T2, nos planos axial (A e D) e sagital (B e C). Lesões hiperintensas ovaladas, distribuídas ao longo do corpo caloso (caloso-septal) e de localização periventricular (seta em B), algumas coalescentes. A aparência radiada neste plano (B) é que gerou o nome de “dedos de Dawson”. As mesmas lesões são vistas no plano axial em A e na medula no segmento de cervical (C). Na medula, elas não acometem toda a extensão do plano axial, distribuindo-se em quadrantes (seta em D), o que é importante para o diagnóstico diferencial e que é determinado pela disposição perivenular.

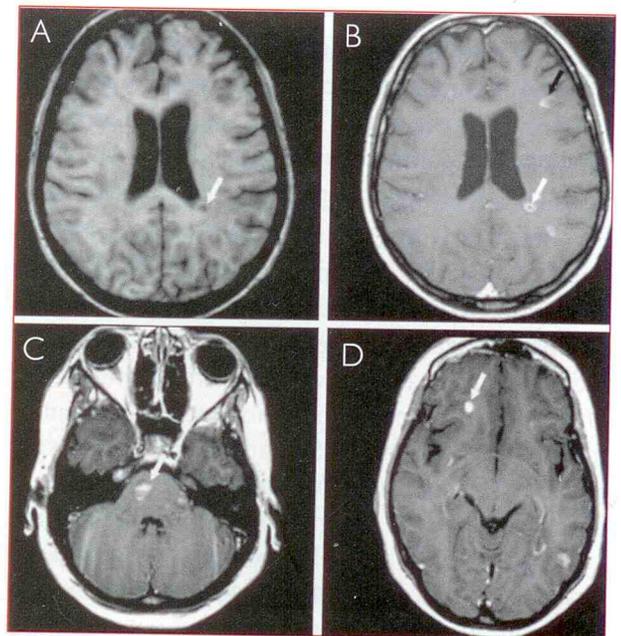


Fig. 14.2 – Imagem no plano axial em T1 de uma paciente com EMRR para ilustrar o aspecto sem contraste (A) e as características do reforço (B, C e D). A seta em A mostra uma lesão que se reforça de maneira anelar (B, seta branca). Ainda em B, a seta preta mostra uma lesão justacortical, captando contraste em anel aberto (B, seta preta). Em C e D as setas apontam lesões captantes de contraste de aspecto nodular. O reforço em anel se correlaciona com uma maior destrutividade no centro da lesão; já o aspecto nodular se correlaciona com um processo inflamatório mais homogêneo e com menor destrutividade.

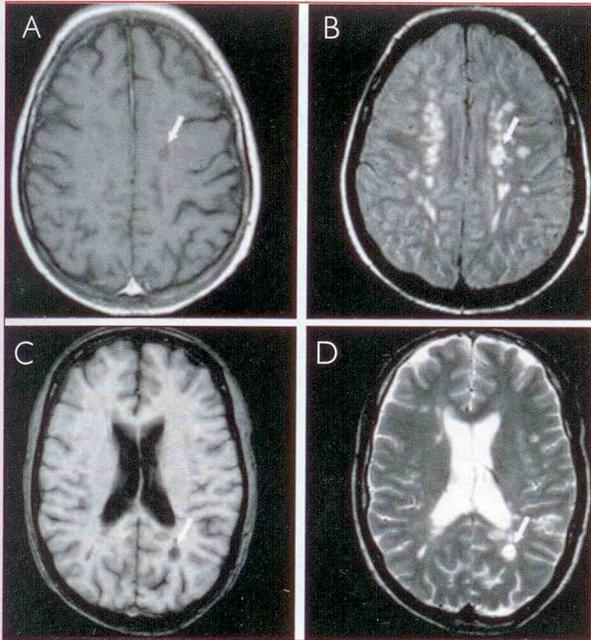


Fig. 14.3 – Imagens axiais de encéfalo em T1 (A e C) e T2 (B e D). A e B estão na mesma posição, assim como C e D. Note a diferença na quantidade de lesões visíveis em T1 e T2. Imagens hiperintensas em T2, distribuídas nas regiões caloso-septal e periventricular (B) correlacionando-se com diferentes graus de destrutividade em T1 (A), com a seta branca indicando lesão de destrutividade intermediária. As lesões que não são visíveis em T1 são pouco destrutivas. As setas mostram lesões mais destrutivas. A lesão vista junto ao ventrículo (C, seta branca) e imagem correspondente em T2 (D) é mais destrutiva, muito escura em T1, sendo denominada *black hole*.

estabelecidos exclusivamente para achados à RM. Três dos quatro itens a seguir tornam o conjunto de imagens compatível com EM.

- Uma lesão captando gadolínio ou nove lesões hiperintensas (T2).
- Uma ou mais lesões infratentoriais.
- Uma ou mais lesões justacorticais.
- Três ou mais lesões periventriculares.

Uma lesão na medula espinhal pode substituir uma cerebral.

Lesões medulares na EM são freqüentes. As lesões típicas ocorrem em placa (menores que dois segmentos vertebrais), nos funículos laterais, nos dorsais e na substância branca central. Podem ser silenciosas, o que é freqüente na EM e raro em outras doenças. Lesões medulares semelhantes não são encontradas em pacientes saudáveis, mesmo de idade avançada, ou na hipertensão arterial. Em termos de diagnóstico diferencial, as lesões medulares na encefalomielite disseminada aguda (EDA), no lúpus eritematoso sistêmico (LES), na síndrome de Sjögren, na neurosarcoidose e em outras doenças

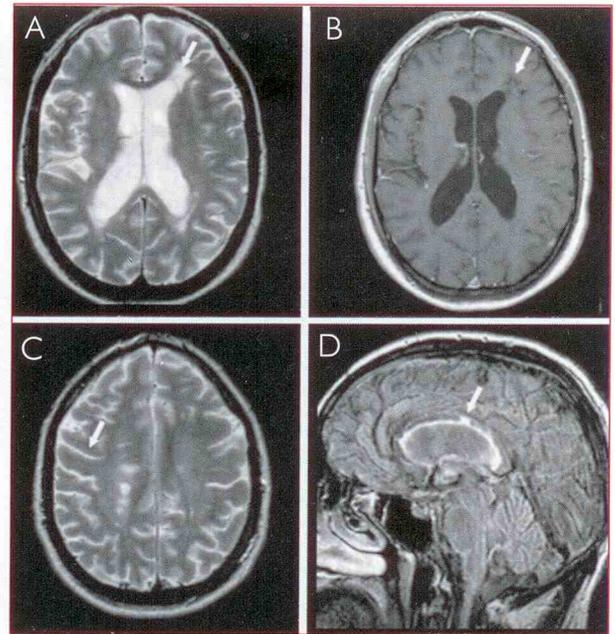


Fig. 14.4 - Imagens do mesmo paciente, no mesmo nível, evidenciando atrofia córtico-subcortical difusa (A), com sulcos aprofundados (C), desproporcional ao nº de placas em T1 (B) e ao índice de incapacidade funcional do paciente (EDSS 1.0). Corte sagital, *flair* evidenciando corpo caloso afilado na linha média e lesão caloso-septal típica de EMRR (D). Esse é um exemplo de atrofia com poucas lesões visíveis, provavelmente relacionada com lesões microscópicas multifocais.

inflamatórias que podem cursar com lesões medulares, são mais extensas, envolvendo o equivalente a mais de dois corpos vertebrais e acometendo o centro e, geralmente, todo o diâmetro da medula. Assim, as lesões medulares da EM costumam contribuir muito para a caracterização da doença e para seu diagnóstico diferencial.

Métodos não-convencionais de RM podem ampliar e refinar a detecção de lesões. A espectroscopia por RM evidencia a redução de N-acetil aspartato (NAA) em lesões agudas e crônicas, indicando lesão axonal. Nas lesões agudas, ocorre também aumento de colina. Em seguimento evolutivo de pacientes com EM, a espectroscopia com a quantificação de NAA tem assumido uma importância muito grande por se tratar de um índice muito sensível do comprometimento axonal, bem como de sua recuperação. A técnica de transferência de magnetização (TM) por RM pode demonstrar alterações na substância branca que não aparecem no exame de RM convencional, denominada substância branca de aparência normal (SBAN). Essas alterações visíveis com TM e não visíveis nas outras seqüências correlacionam-se com as lesões microscópicas multifocais vistas na histologia da necropsia e não-visíveis na macroscopia. Tais achados podem

nos ajudar a compreender uma insistente desproporção entre as alterações à RM convencional e a capacidade funcional.

Líquido Cefalorraquidiano (LCR)

As anormalidades mais comuns no LCR incluem elevação de imunoglobulina G (IgG), do índice de IgG, da taxa de síntese de IgG e a presença de anticorpos monoclonais. Tais anticorpos correspondem a imunoglobulinas (Igs) visualizadas como bandas oligoclonais (BO) na eletroforese. Essas alterações constituem evidência de produção de anticorpos no SNC podendo ocorrer também em pacientes com infecções bacterianas, virais e doenças não infecciosas, tais como neoplasias. Não são patognômicas da EM. Usualmente, utilizamos o índice de IgG, por nefelometria, por mais bem se correlacionar com o diagnóstico. O índice de IgG mede a relação entre a concentração de IgG do LCR e do soro, corrigida pela albumina, e é considerado normal até 0,7. A focalização isoeletrica é – dentre os diferentes métodos usados para a realização da eletroforese, visando pesquisa de BO no LCR – o de maior sensibilidade: 93% a 100%.

Diagnóstico

A EM é uma doença com importante heterogeneidade clínica. O diagnóstico não se baseia em características clínicas ou testes únicos. Os critérios de Poser e cols. (1983) (Tabela 14.1), além de aspectos clínicos, valorizam também as alterações inflamatórias no LCR sugestivas de reação imune intratecal – BO e aumento do índice de IgG. McDonald e cols. (2001) revisaram os critérios de Poser e cols. e elaboraram critérios nos quais incluía RM como propedêutica para evidenciar a disseminação no tempo e no espaço. Relatos de sintomas, configurando um surto, podem levar à suspeita, mas não são suficientes para o diagnóstico. Devido à possibilidade de remissão dos sintomas e ao desaparecimento dos sinais, é necessário registrar o evento através de avaliação neurológica. Evidência clínica implica anormalidade no exame neurológico. O conjunto de sintomas e sinais permite inferir a localização da lesão. Se a RM é realizada durante o episódio e antes do uso de corticosteróides, pode evidenciar imagem de lesão focal inflamatória desmielinizante na topografia presumida. É consenso entre os dois critérios que dois surtos com duas evidências clínicas são suficientes para definição diagnóstica da EM, quando nenhuma outra doença justificar a ocorrência das manifestações. Outras

categorias, incluindo aquelas que lançam mão dos achados no LCR e na RM, podem ser integradas nos critérios de Poser e cols. de McDonald e cols. (Tabela 14.1). Resumindo, dois ou mais episódios de manifestações neurológicas constituem o conjunto de manifestações mais típicas de EM. Esses episódios são compatíveis com acometimento da substância branca de qualquer topografia (os mais freqüentes são: medula espinhal, tronco cerebral e nervo óptico) através de um padrão surto-remissão – associados a lesões multifocais na RM nas localizações de predileção da doença e à presença de BO e/ou elevação do índice de IgG, ocorrendo em um paciente jovem. Quando os pacientes não preencherem os critérios diagnósticos, devem ser acompanhados clinicamente e com RM. Novas imagens de RM podem ser realizadas aos três ou seis meses de evolução.

A utilização dos critérios de McDonald e cols. antecipa o diagnóstico de EM em cerca de 30% dos casos. Isso pode ser importante, uma vez que o conceito de lesão axonal precoce está associado à perda funcional persistente ou fixa. O número de lesões na RM e a presença de bandas oligoclonais no LCR por ocasião do primeiro surto, se elevadas, tem valor preditivo positivo no referente à conversão para EM clinicamente definida (EMCD). Tais aspectos têm influência no manejo de pacientes com síndrome inflamatória desmielinizante (SID).

Imunopatogenia

A inflamação na EM corresponde à resposta imune adquirida contra componentes da bainha de mielina, semelhante à que ocorre na EAE. No homem, não sabemos como se inicia e quais são os antígenos-alvo da doença. Células T CD4+, T CD8+, células B e anticorpos, células *natural killer* (NK), macrófagos, moléculas do complemento, citocinas e quimioquinas participam na patogênese. O conjunto de evidências mais convincentes da participação na resposta imune é o relativo às células T CD4+. Essas estão presentes no infiltrado inflamatório do SNC e no LCR. A EAE pode ser induzida em animal sadio através de inoculação de células T CD4+ reativas à PBM.

A maior quantidade de linfócitos T ativado específicos contra mielina parece ser o evento central na EM. Indivíduos saudáveis têm células T reativas à mielina. A quantidade de células T ativadas, reativas contra a mielina e sua avidéz estão aumentadas em pacientes com EM, quando comparadas ao que

Tabela 14.1. Critérios Diagnósticos para Esclerose Múltipla (Poser e cols., 1983)

Categoria	Surtos	Evidência Clínica		Evidência Para-clínica	Líquor IgG/BO
A. Definida clinicamente					
EMDC A1	2	2			
EMDC A2	2	1	E	1	
B. Diagnóstico laboratorial de suporte definido					
EMSL B1	2	1	ou	1	+
EMSL B2	1	2			+
EMSL B3	1	1	e	1	+
C. Clinicamente provável					
EMPC C1	2	1			
EMPC C2	1	2			
EMPC C3	1	1	E	1	
D. Diagnóstico laboratorial de suporte provável					
EMPSL D1	2				+

BO/IgG – Bandas oligoclonais ou IgG aumentada; EMCD – esclerose múltipla clinicamente definida; EMSL – esclerose múltipla diagnosticada com evidência laboratorial; EMPC – esclerose múltipla provável clinicamente; EMPSL – esclerose múltipla provável com evidência laboratorial.

ocorre em indivíduos saudáveis. A simples presença de tais células não parece ser suficiente para desencadear uma resposta auto-imune efetiva. Para que a ativação de células T por auto-antígenos resulte em lesão, são necessários outros fatores, tais como a expressão aumentada de moléculas HLA de classe II, de moléculas co-estimulatórias e de citocinas pró-inflamatórias. Esse conjunto de dados sugere que as células T auto-reativas contra a mielina, sob condições adequadas e variadas (p. ex., infecções virais e o uso de vacinas), podem tornar-se ativadas e provocarem as lesões. A hipótese de mimetismo molecular entre antígenos HLA e agentes etiológicos é uma tentativa de explicação aos eventos imunopatogênicos que ocorrem na esclerose múltipla. Nessa hipótese, as moléculas de histocompatibilidade funcionariam como receptores para agentes etiológicos e selecionariam o peptídeo a ser apresentado ao linfócito T. A migração de células T ativadas contra mielina através da barreira hematoencefálica inicia a seqüências de eventos inflamatórios locais. O processo de extravasamento de leucócitos para as regiões de inflamação se dá inicialmente através do enfileiramento dos leucócitos ao longo da superfície interna das células endoteliais dos vasos. Tal ocorre pela ativação de moléculas de adesão intercelular (ICAM-1) e vascular-1 (VCAM-1). O processo é mantido é mantido pela influência de agentes qui-

miotáxicos, como o C5a e fator ativador de plaquetas (FAP).

Ocorre amplificação local da inflamação e ativação de células apresentadoras de antígenos, como as da micróglia. Nesse ambiente ocorre a indução de diferentes mecanismos efetores. Tais mecanismos incluem: citotoxicidade mediada por anticorpos; radicais de nitrogênio e oxigênio, citocinas tóxicas e moléculas mediadoras de apoptose. O resultado é a agressão ao oligodendrócito, à bainha de mielina e ao axônio.

Em pacientes com EM, a detecção de BO e a elevação do índice de IgG no LCR é a mais importante evidência do papel das células B, entretanto anticorpos específicos contra proteínas da mielina não induzem EAE. Anticorpos anti-MOG, todavia, causam destruição da bainha de mielina. Outros anticorpos, tais como anti-PBM e PLP não parecem ter ação patogênica. Citocinas pró-inflamatórias (IFN- γ , TNF- α , IL-12, IL-17 e IL-23) e antiinflamatórias (IL-4, IL-10) modulariam a patogênese da doença, entretanto os dados são conflitantes e contraditórios.

A EM é uma doença heterogênea do ponto de vista clínico, da patogenia e quanto à resposta ao tratamento imunomodulador. A sua compreensão passa necessariamente pela identificação de fatores contribuidores para o seu desencadeamento

e agravamento, pela importância relativa de tais fatores para determinado paciente ou subgrupo de pacientes e em relação às suas formas clínicas e fases da doença. Tais aspectos podem ter implicação no manejo terapêutico.

Tratamento

Episódios de exacerbação em pacientes com EMRR ou a SID, qual seja a topografia, são tratados com metil-prednisolona 1 g/dia por via endovenosa, durante 3 a 5 dias.

Síndrome Inflamatória Desmielinizante (SID)

A introdução precoce de imunomoduladores pode retardar um novo episódio e a evolução para EMCD. Essa indicação, todavia, não é consensual.

Esclerose Múltipla Recorrente-Remitente (EMRR)

O tratamento de primeira escolha da EMRR é realizado através de imunomoduladores. Existem, no mercado, quatro produtos (Tabela 14.2) que podem apresentar eficácia semelhante: redução da intensidade dos sintomas e de cerca de 30% na taxa de surtos. A terapia com imunomoduladores deve ser iniciada tão logo o diagnóstico se defina clinicamente. Essa deve ser contínua, a menos que não haja benefício evidente ou que efeitos colaterais intoleráveis se desenvolvam. A aplicação de escalas de capacidade funcional e o controle sobre a frequência e a gravidade dos surtos mensuram a efetividade da medicação em uso. A escala mais comumente usada é a Escala Expandida de Estado de Incapacidade (EEEI) ou EDSS (*Expanded Disability Status Score*). A RM pode ser usada para monitorar

a progressão da doença. O seguimento em longo prazo evidenciou menor progressão da doença e redução do número de lesões novas. O achado de lesões inflamatórias na RM está associado à maior possibilidade de resposta terapêutica.

O significado dos anticorpos neutralizantes ainda não está definido. Tem sido sugerido que a sua presença durante o tratamento prediz perda da eficácia, que só será notada nos anos seguintes. Existe, todavia, um grupo de pacientes com anticorpos neutralizantes e que mantém resposta positiva ao tratamento. Pode-se mudar o imunomodulador, aumentar a dose do que está em uso ou associar imunossupressor para tratamento dos pacientes que estejam evoluindo com evidência clínica ou radiológica de atividade da doença. Os efeitos benéficos, bem como os colaterais, são dose-dependente

Esclerose Múltipla Remitente-Recorrente com Evolução Desfavorável

O tratamento dos pacientes com EMRR que evoluem desfavoravelmente apesar do uso de imunomoduladores em doses elevadas não está bem estabelecido. Mitoxantrone é uma opção terapêutica nessa condição. Na EMRR, a evolução desfavorável é caracterizada nas seguintes condições, a seguir discriminadas: taxa de surtos inalterada; ocorrência de um surto por ano; um ou mais surtos com recuperação incompleta; aumento do EDSS em um ou mais pontos; comprometimento neurológico multiregional, lesões recorrentes da medula espinhal ou tronco cerebral; perda cumulativa de funções neurológicas levando a restrições das atividades diárias. Em paralelo a tais aspectos clínicos, a confirmação de lesão inflamatória à RM está associada à melhor resposta terapêutica.

Tabela 14.2. Imunomoduladores para Tratamento da Forma Recorrente-Remitente da Esclerose Múltipla

Imunomodulador	Dose	Via de Aplicação	Posologia
IFN-β 1b Betaferon®	9,6 MUI (~44 µg)	SC	Dias alternados
IFN-β 1a Rebif®	6 MUI (22 µg) 12 MUI (44 µg)	SC	Três vezes por semana, em dias alternados, seguidos por dois dias de repouso
IFN-β 1a Avonex®	6 MUI (30 µg)	IM	Uma vez por semana
Acetato de Glatiramer Copaxone®	20 µg	SC	Diária

IFN – interferon; MUI – milhões de unidades internacionais; IM – intramuscular; SC – subcutânea.

Esclerose Múltipla Progressiva Secundária (EMPS) e Surto-Progressiva (EMSP)

Pode ocorrer resposta favorável ao mitoxantrone e à ciclofosfamida nesse grupo de pacientes. Tal se dá, principalmente, quando o componente inflamatório da doença é evidente, os pacientes são mais jovens e o tempo de duração da doença é mais curto. Diferentes doses foram ensaiadas, o que implica diferentes graus de imunossupressão e resposta terapêutica. As melhores doses e esquemas terapêuticos ainda não estão estabelecidos. O mitoxantrone, devido à cardiotoxicidade dose-dependente, deve ser usado até o total de 140 mg e em menor dose cumulativa (70 mg) se o transplante de células-tronco for uma opção terapêutica. Entre os efeitos colaterais relacionados com o uso de imunossupressores, a possibilidade de infertilidade em homens e mulheres jovens exige consultoria especializada.

Esclerose Múltipla Primária Progressiva (EMPP)

Na EMPP, a inflamação é menos intensa, quando comparado a outras formas clínicas. Estudo retrospectivo, aberto com ciclofosfamida e metilprednisolona em pacientes com EMPP (n = 128), apresentou estabilização ou melhora no EDSS em 73,5% dos pacientes com um ano de seguimento. Tratamento em fases mais precoces se associou à melhora no EDSS. As doses mensais utilizadas foram 700 mg/m², mensais de ciclofosfamida associados à metil-prednisolona 1g.

A segunda opção para o tratamento da EMPP é a imunossupressão em altas doses com ciclofosfamida e/ou outros imunossupressores, precedida de resgate de célula tronco hematopoéticas, sucedida pela sua infusão, ou seja, o transplante autólogo de células tronco. A taxa de estabilização é de 60% a 70% com 3 anos de seguimento.

Quantificação dos Déficits Funcionais

A escala de avaliação funcional de uso mais difundido é a *expanded disability status score* (EDSS), que avalia principalmente a capacidade de deambulação, entre outros parâmetros. Em resumo, essa escala apresenta graduação variando de 0 a 10. Alterações neurológicas funcionais, incluindo as dos sistemas piramidal, cerebelar, tronco cerebral, cognitivo e sensorial são graduadas, bem como as funções vesical, intestinal e visual. A função de cada um desses sistemas recebe, adicionalmente, graduação de 0 a 6. Graduação global de 0 indica exame neurológico normal. Pacientes com escores

de 1 a 3 têm incapacidade moderada, significando déficit discreto a moderado do sistema funcional comprometido. Os pacientes com escores de 3,5 a 5,5 têm boa capacidade de deambular sem apoio, necessitam de alguma assistência e apresentam limitações progressivas quando necessitam vencer grandes distâncias. Exemplificando, o escore 4 refere-se à incapacidade de deambulação acima de 500 m; o escore 5,5 a mais de 100 metros. O paciente com escore 6 precisa de apoio com bengala, muleta ou outros suportes. Escores de 6,5 a 7 correspondem a pacientes que não deambulam, ficando restritos à cadeira de rodas; no entanto, conseguem transferir-se da cadeira para a cama, com ou sem auxílio. Os pacientes restritos ao leito, que não conseguem transferir-se da ou para a cadeira de rodas, são graduados com escore 8. O paciente com escore 8,5 e 9 fica restrito ao leito e não consegue comunicar-se ou alimentar-se. A morte causada por esclerose múltipla corresponde ao escore 10.

SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ

Aspectos Históricos

A síndrome de Guillain-Barré (SGB) foi descrita por Guillain, Barré e Strohl em 1916. Caracteriza-se por fraqueza muscular rapidamente progressiva e ascendente – que poderia levar o paciente a ficar tetraplégico –, associada à dissociação proteíno-citológica no líquido cefalorraquidiano. Os aspectos clínicos da síndrome já haviam sido descritos previamente por Landry, em 1859, e até mesmo posteriormente ao trabalho de Guillain, Barré e Strohl, era referida como paralisia ascendente de Landry. Subseqüentemente ao relato de Landry, vários outros casos foram descritos em diversos países. Os primeiros a usarem o epônimo síndrome de Guillain-Barré foram Draganesco e Claudian, em 1927. No entanto, desconhece-se a razão para o não-reconhecimento de Strohl pela descrição original da síndrome.

Alguns autores observaram que, na maioria dos casos, era referido um evento precedente, usualmente infecção do trato respiratório.

Por designação da Academia Americana de Neurologia, em 1978, Asbury, Arnason, Karp e McFarlin, depois de análise crítica da literatura, propuseram critérios clínicos e líquóricos para o diagnóstico da síndrome. Em 1990, somaram-se aos critérios clínicos os eletrofisiológicos, para o diagnóstico de neuropatias desmielinizantes adquiridas. Embora o diagnóstico de SGB seja baseado em achados clínicos, laboratoriais e eletrodiagnósticos,

o essencial para o diagnóstico é a fraqueza muscular progressiva, mais ou menos simétrica, além de arreflexia. Essa progressão ocorre até cerca de quatro semanas a partir do primeiro sinal motor da síndrome. Estudos laboratoriais e eletrofisiológicos, especialmente na fase precoce da síndrome, uma vez que o médico exclua outras causas, não são necessários para confirmar o diagnóstico clínico.

Em 1985, um estudo controlado, realizado nos Estados Unidos pelo *Guillain-Barré Study Group*, documentou a interferência, na história natural da síndrome, do tratamento com plasmaférese nos primeiros sete dias da doença, com redução dos déficits e reversão mais rápida dos sintomas, do tratamento com plasmaférese nos primeiros 7 dias

da doença. Outros estudos confirmaram e ampliaram esses resultados. Em 1992 foi introduzido o uso de imunoglobulinas humanas endovenosas em altas doses (IgIV).

Epidemiologia

A incidência da síndrome de Guillain-Barré pode variar entre 0,16 e 2 casos por 100.000 habitantes/ano (Tabela 14.3). Incidências acima de 2 casos/100.000 habitantes/ano têm sido associadas a agentes infecciosos específicos (Tabela 14.4). Tais incidências são consideradas epidemias, mesmo que não seja determinado o fator desencadeante.

Tabela 14.3. Incidências da Síndrome de Guillain-Barré em Vários Locais*

Cidade	População	País	Autor/Ano	Período	INC**
Rochester	29.885	Estados Unidos	Kurland, 1958	1945 a 1954	1,0
Carlisle	156.187.000	Inglaterra	Brewis, 1966	1955 a 1961	0,6
		Islândia	Gudmundsson, 1969	1954 a 1963	0,7
Guam	37.975	Estados Unidos	Chen, 1968	1960 a 1966	1,9
		Israel	Soffer, 1978	1969 a 1972	0,75
Olmsted		Estados Unidos	Lesser, 1978	1935 a 1976	1,7
San Joaquin		Estados Unidos	Hogg, 1979	1972 a 1976	1,23
		Noruega	Nyland, 1978	1957 a 1977	1,15
Michigan	9.114.620	Estados Unidos	Breman, 1984	1976 a 1977	1,90
Campania	2.849.300	Itália	D Ámbrosio	1971 a 1980	0,16
Havana (província)	1.981.258	Cuba	Gonzalez, 1991	1970 a 1981	0,90
	18.000.000	Kênia	Bahemuka, 1988	1974 a 1981	1,70
Ringkobing	263.880	Dinamarca	Bak, 1985	1971 a 1982	1,1
Hordaland	393.568	Noruega	Larsen, 1985	1957 a 1982	1,2
Copenhague	250.000	Dinamarca	Halls, 1988	1977 a 1984	2,0
Larimer	78.697	Estados Unidos	Kaplan, 1985	1975 a 1985	1,2
Benghazi		Líbia	Radhakrishnan, 1987	1983 a 1985	1,7
		Austrália	Hankey, 1987	1980 a 1985	1,35
Uusimaa	1.170.000	Finlândia	Kinnunen, 1989	1981 a 1986	1,0
Stockholm		Espanha	Jiang, 1997	1973 a 1991	1,74
Tottori	614.725	Japão	Kusumi, 1995	1988 a 1992	1,14
Ferrara	2.904.100	Itália	Govoni, 1999	1918 a 1993	1,87
Emília-Romana (região)	3.909.512	Itália	Ravasio, 1997	1992 a 1993	1,20
	4.200.000	Holanda	Koningsveld, 2000	1987 a 1996	1,18
	4.5000.000	Suécia	Cheng, 2000	1996 a 1997	1,77

*Compilação por Santos, 2000. ** Incidência média por 100.000 habitantes/ano.

Tabela 14.4. Epidemias da Síndrome de Guillain-Barré*

Local	Ano	Varição da Incidência	Fator Provável	Autor
El Sult	1976	53**	<i>E. coli</i>	Sliman, 1978
Salt	1976	19 casos/3 semanas	Shigelose	Khouri, 1978
Havaí	1981	6 casos/3 meses	CMV	Kaplan, 1981
Estados Unidos	1976 a 1977	0,5 a 1,6**	Vacina gripe	Breman, 1984
Estados Unidos	1978 a 1981	2,57**	?	Kaplan, 1983
Larimer	1981 a 1983	4**	?	Kaplan, 1985
Havana	1977	2,12**	Dengue	Gonzalez, 1991

*Compilação por Santos, 2000.

** Incidência por 100.000 habitantes.

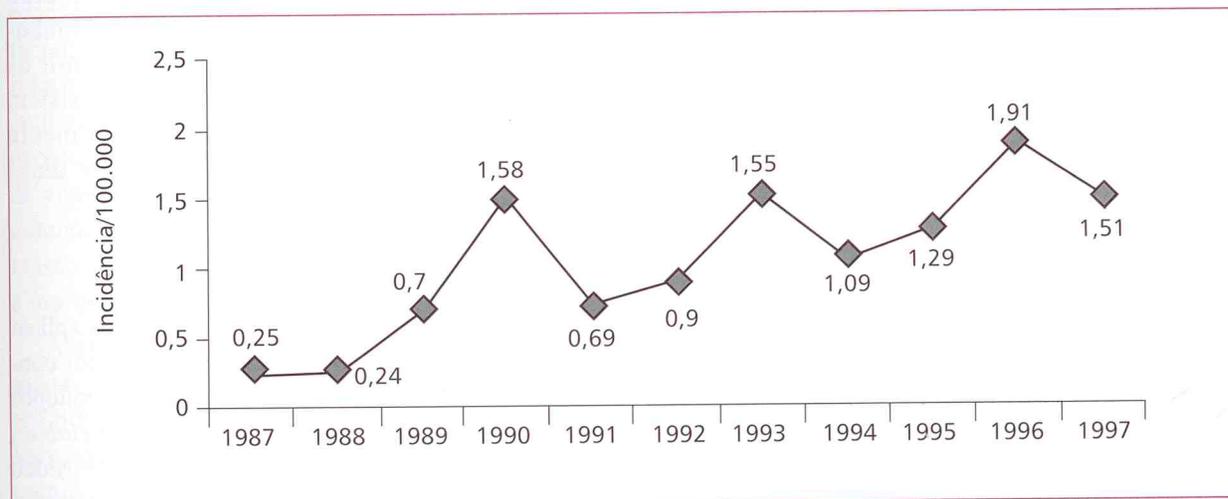


Fig. 14.5 – Variação da incidência da síndrome de Guillain-Barré na cidade de Ribeirão Preto, estado de São Paulo, entre 1987 e 1997 (Santos, 2000).

Existem poucos estudos epidemiológicos sobre a síndrome no Brasil; um deles constituiu a monografia de mestrado de Jucélia Santos na FMRP-USP. A Fig. 14.5 põe em evidência a variação da incidência da síndrome na cidade de Ribeirão Preto – SP em um período de dez anos.

Eventos Precedentes

A SGB é precedida por doença infecciosa em aproximadamente 2/3 dos casos, habitualmente entre dois e 28 dias do primeiro sintoma neurológico. Esporadicamente esse evento pode ocorrer de forma concomitante. Infecção do trato respiratório é responsável em 30% a 45% dos casos e infecção gastrointestinal em 15% a 20%. O *Campylobacter jejuni* foi identificado como causa comum de infecção precedente da SGB. A maioria dos pacientes com SGB, entretanto, tem como evento precedente infecções das vias aéreas

superiores. Citomegalovírus, vírus de Epstein-Barr, *Mycoplasma pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* podem também ser causas de infecção do trato respiratório, precedendo a SGB. A Tabela 14.5 relaciona agentes infecciosos que, comprovadamente, podem preceder a síndrome. Outros agentes infecciosos e fatores etiológicos, dentre estes cirurgia ou anestesia raquidiana, têm sido referidos na condição de eventos que podem preceder a síndrome.

Patologia

A SGB é o resultado de uma mielopatía multifocal ou de uma axonopatía. A rigor, não há mielopatía sem alguma lesão axonal associada e vice-versa. A mielopatía multifocal pode evoluir, provavelmente em decorrência da extensão das lesões e da gravidade do processo inflamatório, para uma axonopatía. A SGB com predomínio mielopático é denominada SGB desmielinizante e,

Tabela 14.5. Agentes Infecciosos Relacionados à SGB (Compilação por Santos, 2000)

Vírus	Bactérias
Citomegalovírus	<i>Campylobacter jejuni</i>
Epstein-Barr	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Varíola	<i>Escherichia coli</i>
HIV	<i>Shigella boydei</i>
Varicella-zoster	<i>Haemophilus influenzae</i>
Sarampo	
Vaccinia	

quando a axonopatia é predominante ou primária, SGB axonal.

Na síndrome de Guillain-Barré predominantemente desmielinizante encontram-se infiltrados inflamatórios mononucleares constituídos por linfócitos e macrófagos, associados a edema no nervo periférico. Os infiltrados têm predomínio perivenular e são encontrados entre os processos de células de Schwann. Macrófagos entre tais processos fagocitam a bainha de mielina. A maioria dos axônios está preservada e a célula de Schwann, desprovida de mielina, divide-se, havendo remielinização subsequente. As lesões são multifocais e predominam nas raízes nervosas motoras. As bainhas de mielina da medula espinhal e do encéfalo são poupadas.

Na forma axonal, necropsias evidenciaram extensa cromatólise das células da coluna cinzenta anterior, com envolvimento das populações medial e lateral, mas sem perda neuronal, com ausência de degeneração de axônios das colunas dorsais. Nas raízes ventrais e fibras motoras, já nos nervos periféricos, foi observada extensa degeneração walleriana. Nos casos mais graves havia grande intensidade de comprometimento dos níveis mais proximais, mas, em todos, à medida que o nível examinado era mais distal, maior quantidade de fibras em degeneração foi vista. Em tais regiões, até 80% das fibras podiam estar comprometidas. Houve a impressão de que as fibras de calibre pequeno estavam mais poupadas do que as de grande. Os segmentos ventrais das raízes, na zona juncional com a medula espinhal e nas porções intraparenquimatosas, estavam poupados. Havia variabilidade da intensidade do comprometimento entre raízes e fascículos componentes de uma mesma raiz. Os gânglios e as raízes dorsais estavam poupados, exceto pela presença de raras fibras em degeneração. Havia predomínio de envolvimento

dos nervos cranianos com componente motor: III, IV, VI, VII, IX e XII. Poucos linfócitos estavam presentes e havia grande quantidade de macrófagos. Houve casos em que as alterações histológicas não eram de monta suficiente para justificar a paralisia dos pacientes, mas os terminais axônicos intramusculares não foram examinados e poderiam constituir-se na principal localização das lesões. Essas lesões terminais poderiam ser axônicas ou mielínicas.

Eletroneuromiografia

Os achados eletroneuromiográficos podem indicar um comprometimento desmielinizante multifocal ou uma axonopatia. Diferentes critérios têm sido utilizados por eletrofisiologistas para determinar se uma neuropatia de instalação aguda tem caráter desmielinizante ou não. Embora fuja ao escopo do presente estudo discutir os aspectos eletrofisiológicos da síndrome, existem diferentes níveis de exigência, habitualmente adotados pelos eletrofisiologistas, para o diagnóstico de neuropatias desmielinizantes.

Patogenia e Fisiopatologia

Diversas alternativas são invocadas para explicar a patogenia da SGB. A alternativa com maior consistência científica foi o encontro de epitopoepitopos de lipossacarídeos da membrana do *Campylobacter jejuni* semelhantes a epitopos do gangliosídeo GM1, encontrados nos nervos periféricos: o ataque imunológico à bactéria levaria às lesões nos nervos pela identificação do gangliosídeo como “estranho” ao nervo. A resposta favorável à plasmáfereze e à imunoglobulina humana em altas doses sugere a participação no ataque à bainha de mielina de fatores humorais e celulares.

O corolário da desmielinização multifocal de fibras nervosas motoras do sistema nervoso periférico (SNP) é a paralisia ou paresia, na dependência do número de espaços internodais adjacentes e da quantidade de fibras nervosas desmielinizadas. O corolário eletrofisiológico, por sua vez, é o bloqueio de condução nervosa. A liberação de acetil-colina será tão reduzida quantos forem os terminais axônicos a sofrerem degeneração walleriana. Em tais casos, além da paralisia espera-se que ocorram atrofia muscular, o que ocorre na SGB axonal.

A reversão, muitas vezes rápida, à semelhança da SGB desmielinizante, documentada em casos de SGB axonal, de ocorrência no norte da China, indica provável desmielinização nas porções mais distais dos axônios. A possibilidade de uma disfunção axonal

reversível, sem estar associada à lesão estrutural de monta, é especulativa. O corolário eletrofisiológico, em ambas as circunstâncias, pode corresponder ao de uma neuropatia axonal.

Características Clínicas

As principais características clínicas da SGB são fraqueza e arreflexia com distribuição simétrica. A maioria das pacientes apresenta uma progressão ascendente da fraqueza, iniciando-se pelos membros inferiores. O início pode incluir maior envolvimento das extremidades superiores. Há pacientes que se queixam de parestesias ou dor, precedendo ou acompanhando a síndrome. Pode haver ataxia da marcha, assim como sinais e sintomas decorrentes do comprometimento dos nervos cranianos, como fraqueza facial, dificuldade de deglutição e, ocasionalmente, relativos aos nervos que controlam a motilidade ocular. Aproximadamente, 15% a 20% dos pacientes evoluem para insuficiência respiratória, necessitando de ventilação mecânica. A ocorrência de distúrbios autonômicos, como taquicardia, bradicardia, hipertensão arterial sistêmica e hipotensão pode aumentar a morbidade da doença.

A evolução alcançaria o nadir após duas semanas em cerca de 50% dos pacientes, após três em 80% e quatro em cerca de 90%. A síndrome apresenta uma fase estável dos sintomas (platô), com período de tempo variável, mas usualmente breve. Duraria menos que duas semanas em 71% dos pacientes e menos que quatro semanas em 85%. Recuperação satisfatória ocorre em 80% dos casos dentro de quatro a seis meses e nos pacientes mais gravemente afetados pode alcançar dois anos. Cerca de 15% dos pacientes permanecem com alterações residuais permanentes.

Com a melhora dos cuidados intensivos e a introdução da imunoglobulina humana endovenosa em altas doses (IgIV), houve queda substancial da mortalidade devida à SGB.

Os critérios diagnósticos clínicos propostos por Asbury, Arnason, Karp e McFarlin em 1978 e revisados em 2000, permanecem válidos, incluindo tanto a SGB desmielinizante quanto a axonal. Tais critérios estão catalogados na Tabela 14.6.

Variantes da SGB

Há muitas variantes clínicas da síndrome de Guillain-Barré. Na *síndrome de Fisher*, há associação de oftalmoplegia, ataxia e arreflexia. A *variante*

bráquio-cérvico-faríngea é bem caracterizável quando é a forma de apresentação, à qual se seguem as manifestações convencionais da síndrome. Uma forma bráquio-cérvico-faríngea isolada, à qual, eventualmente, poderia juntar-se oftalmoplegia e diplegia facial, é discutível como variante da síndrome. Na *variante paraparética*, há paresia, associada à arreflexia dos membros inferiores. A situação nosológica da *pandisautonomia aguda*, como variante da SGB, é discutível.

Especificidades

Associações ou predominâncias de determinados sinais neurológicos e laboratoriais podem definir fenótipos heterogêneos da síndrome. Tais fenótipos poderiam ser indicativos de diferentes etiologias e patogenias e, conseqüente e possivelmente, especificidades terapêuticas. Na Tabela 14.7 estão catalogados diferentes fenótipos da síndrome.

Diagnóstico

É feito principalmente com base nas características clínicas da síndrome.

As características do LCR incluem uma elevada concentração de proteína, com celularidade normal. Aproximadamente 50% dos pacientes apresentam esse aumento na primeira semana da síndrome. Outros, na segunda ou terceira semanas. Poucos são os casos sem aumento de proteínas. Raramente há mais de 10 células/mm³.

As anormalidades na ENMG são encontradas em aproximadamente 80% dos pacientes estudados. Como no LCR, as anormalidades são mais encontradas no curso tardio da síndrome do que no início do quadro. A característica eletrodiagnóstica mais freqüente é a evidência de desmielinização em nervos motores e sensoriais. Na neuropatia axonal motora aguda (AMAN), o padrão eletrodiagnóstico é axonal.

TRATAMENTO

Tratamento Específico

O tratamento específico está indicado, tanto para a SGB desmielinizante, quanto para a axonal – a neuropatia axonal motora aguda (NAMA ou AMAN, em inglês) ou a neuropatia axonal sensitivo-motora aguda (NASMA ou AMSAN, em inglês) – ou para as variantes da SGB, incluindo a pandisautonomia aguda.

Tabela 14.6 – Critérios Diagnósticos para a Síndrome de Guillain-Barré**I. Achados Requeridos para o Diagnóstico**

- Diminuição de força muscular progressiva em mais de um membro
 - A intensidade varia de fraqueza mínima dos membros inferiores, com ou sem ataxia discreta, a paralisia total dos músculos dos quatro membros e do tronco, paralisia bulbar e facial e oftalmoplegia externa
- Arreflexia (ausência dos reflexos de estiramento)
 - Tem caráter universal como regra. Os achados de arreflexia distal, associada à hiporreflexia bisseptal e dos patelares, são suficientes para o diagnóstico, se outros achados clínicos são consistentes

II. Achados que Dão Grande Reforço ao Diagnóstico

- Achados clínicos (catalogados em ordem de importância)
 - Progressão. Os sintomas e sinais desenvolvem-se rapidamente, mas cessam de progredir em torno de 4 semanas após o início. Cerca de 50% dos pacientes atingem o nadir em 2 semanas; 80%, em 3 e 90%, em 4
 - Simetria relativa. A simetria raramente é absoluta, mas habitualmente, se um membro está comprometido, o oposto também está
 - Sinais e sintomas sensitivos discretos
 - Comprometimento de nervos cranianos. Paresia/paralisia facial ocorre em cerca de 50% dos casos e, freqüentemente, é bilateral. Outros nervos cranianos podem estar envolvidos, em particular os que inervam a língua e os músculos da deglutição. Algumas vezes, a musculatura extrínseca ocular também está comprometida. Eventualmente – menos de 5% dos casos – a síndrome pode se iniciar através de comprometimento dos músculos extra-oculares ou de outros nervos cranianos
 - Recuperação. Geralmente começa 2 a 4 semanas após a parada da progressão, mas pode durar meses. A maioria dos pacientes se recupera funcionalmente
 - Disfunção autonômica. Taquicardia e outras arritmias, hipotensão postural, hipertensão e sintomas vasomotores, quando presentes, dão reforço ao diagnóstico. Esses achados podem flutuar. Cuidados devem ser tomados para excluir outras etiologias, como, por exemplo, embolia pulmonar
 - Ausência de febre no início dos sintomas.
 - Variantes (não catalogadas em ordem de importância)
 1. Febre no início dos sintomas
 2. Perda sensitiva grave com dor
 3. Progressão além de 4 semanas. Ocasionalmente, a síndrome pode progredir durante várias semanas além da 4ª, ou o paciente tem uma recaída
 4. Cessação de progressão sem recuperação ou com déficit residual permanente significativo
 5. Função esfíncteriana. Habitualmente, os esfíncteres não são afetados, mas paralisia transitória da bexiga pode ocorrer durante a evolução dos sintomas
 6. Comprometimento do sistema nervoso central. É controverso. Ocasionalmente, ataxia grave, interpretável como de origem cerebelar, disartria, sinal de Babinski e níveis sensitivos mal definidos são demonstráveis, sem serem excludentes do diagnóstico, se os outros sintomas são típicos
- Achados no líquido cefalorraquidiano que dão forte apoio ao diagnóstico
 - Proteína do líquido. Após a primeira semana, a proteína se eleva e foi evidenciado que a concentração aumenta, em punções líquóricas seriadas
 - Células do líquido. Contam-se, no máximo, 10 células mononucleares/ μ L
 - Variantes
 - Proteínorraquia normal (rara)
 - Celularidade líquórica entre 10 e 50/ μ L (ocorre, em geral, na aids)
- Achados eletrofisiológicos. Ver quadro sobre critérios eletrodiagnósticos de desmielinização

III. Achados que Trazem Dúvidas ao Diagnóstico

- Assimetria persistente e marcante da fraqueza
- Disfunção persistente da função vesical ou intestinal
- Mais que 50 células mononucleares/ μ L no líquido
- Presença de leucócitos polimorfonucleares no líquido
- Nível sensitivo bem definido

IV. Achados que Eliminam o Diagnóstico

- História de abuso de hexacarbonos (solventes voláteis, n-hexano e methyl-n-butyl-cetona). Incluem-se, aqui, a exposição a vapores de verniz ou o hábito/vício de cheirar cola
- Metabolismo anormal das porfirinas, indicando o diagnóstico de porfiria aguda intermitente. Manifesta-se através de excreção aumentada de porfobilinogênio e ácido δ -aminolevulínico na urina
- Diagnóstico recente de difteria, faucial ou extrafaucial, com ou sem miocardite
- Intoxicação pelo chumbo com neuropatia (paresia/paralisia dos membros superiores, com mão caída, podendo ser assimétrica)
- Diagnóstico definido de poliomielite, botulismo, paralisia ou neuropatia tóxica (p. ex., por nitrofurantoína, dapsona ou compostos organofosforados) que, ocasionalmente, podem ser confundidos com a síndrome de Guillain-Barré

Tabela 14.7. Diferentes Fenótipos da Síndrome de Guillain-Barré Importantes para o Prognóstico e Escolha da Terapêutica

• Síndrome de Guillain-Barré (SGB) desmielinizante sensitivo-motora
• SGB sensitivo-motora após infecção com CMV e anticorpos anti-GM2
• SGB desmielinizante motora
• SGB desmielinizante sensitiva (?)
• <i>Variantes da SGB</i> : síndrome de Fisher, bráquio-cérvico-faríngea, bráquio-cérvico-faríngea + oftalmoplegia e diplegia facial, paraparética, pandisautonomia aguda
• Neuropatia axonal motora aguda, associada ou não a Ac anti-GM1 e <i>C. jejuni</i>
• Neuropatia axonal motora aguda e hiper-reflexia (associada a Ac anti-GM1)
• Neuropatia axonal sensitivo-motora aguda
• Neuropatia axonal sensitiva aguda (?) associada a Ac anti-GD1b e anti-GD3

CMV – citomegalovírus; GM – mono-sialo-gangliosídeos; GD – di-sialo-gangliosídeos.

Utilizam-se para o tratamento específico da SGB: imunoglobulina humana endovenosa em altas doses (IgIV) ou plasmaférese.

Imunoglobulina Humana Endovenosa em Altas Doses

Indicação e Doses

A IgIV é indicada na dose de 400 mg/kg/dia durante três a cinco dias. Os estudos controlados indicam que o efeito máximo da medicação é obtido quando administrada durante a primeira semana, a partir do início da síndrome, caracterizado pelo aparecimento do primeiro sinal motor. Por analogia com o estudo multicêntrico francês, que avaliou a plasmaférese no tratamento da síndrome, o período máximo aceitável para o início do tratamento com a IgIV seria de duas semanas. A partir daí, o tratamento específico não seria mais efetivo. Não há, todavia, estudo documentado indicando a eficácia da IgIV, se iniciada em tal intervalo de tempo. Há apresentações comerciais de 1, 3, 6 e 12 g de liofilizado, que devem ser diluídas, respectivamente, para 30, 60, 100 e 200 mL do diluente que acompanha o frasco.

Cuidados Prévios ao Uso da IgIV

Reações alérgicas podem ser impeditivas para o uso da IgIV e a pulsoterapia deve ser feita em ambien-

te hospitalar. Quando do uso da IgIV, em particular pela primeira vez, a equipe médica deve estar atenta à menor evidência de manifestações alérgicas. Quando a função renal é limítrofe, o tempo de ministração deve ser mais prolongado, pelo risco de desencadeamento de insuficiência renal. É fundamental que se façam medidas de uréia, creatinina e IgA antes da introdução da IgIV. Nos pacientes com deficiência de IgA, a IgIV poderia desencadear reação anafilática.

Efeitos Colaterais

A função hepática pode se alterar transitoriamente quando do uso da IgIV e já foi referida hepatite C associada ao seu uso. A ocorrência de meningite asséptica é relativamente freqüente e pode provocar pleocitose com aumento de neutrófilos e linfócitos e, eventualmente, de proteínas líquóricas. Hepatite e meningite asséptica concomitantes foram documentadas. Já foram referidos infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca congestiva. Há ocorrência de acidentes vasculares, incluindo os encefálicos, associados ao uso da IgIV, estimando-se a sua incidência em 3%. Hemolisinas presentes nas preparações de IgIV podem causar hemólise e anemia hemolítica.

A IgIV não deve ser utilizada quando houver septicemia. Essa associação pode provocar reação de hipersensibilidade do tipo III – por imunocomplexos – com ativação do complemento. Tal tipo de reação está relacionada com a carga bacteriana. Enquanto não se inicia o tratamento com antibióticos e haja elementos clínico-laboratoriais que garantam a ausência da bacteremia ou sua insignificância, a IgIV não deve ser utilizada.

Modo de Ação

Embora não esteja de todo elucidado o modo de ação da IgIV, em muitas circunstâncias o seu efeito é o de um potente antiinflamatório. A produção de receptores de fator α de necrose tumoral e interleucina-1, citocinas pró-inflamatórias, é pouco estimulada pela IgIV, quando adicionada a culturas de monócitos, mas há estímulo para a produção de receptores antagonistas de interleucina-1. Poderia haver antagonistas, ou mesmo determinadas citocinas antagonistas de citocinas danosas à bainha de mielina, nas preparações de IgIV. Esses fatores ligam-se *in vitro* a fatores do complemento, como C3b e C4b. Moléculas solúveis de componentes de CD4, CD8 e HLA e citocinas e antagonistas de citocinas poderiam ter alguma ação na SGB e são encontradas nas preparações de IgIV. Adicionalmente, a IgIV

poderia agir através de anticorpos antiidiotipos ou do bloqueio do receptor Fc, através da redução da atividade citotóxica.

Eficácia do Tratamento

Dentre outros parâmetros, comentados posteriormente, o uso de IgIV reduziu o tempo de internação do paciente com SGB de 80 para 27 dias. Poderia ser eficaz em até 54% dos pacientes tratados.

Plasmaférese

São recomendadas de quatro a seis sessões, a intervalos de dois dias. Retira-se cerca de 50 mL/kg em cada sessão.

Em decorrência da hipovolemia transitória que causa, a plasmaférese é considerada procedimento de risco em cardiopatas e crianças. Tendo em conta o seu efeito imunossupressor e pela necessidade de uso de anticoagulantes durante o procedimento, a sua indicação deve ser evitada, respectivamente, em pacientes com infecções generalizadas e nos distúrbios da coagulação. Grandes quantidades de citrato, utilizadas durante o procedimento, também podem desencadear aqueles tipos de distúrbio. Cuidados devem ser tomados no sentido de se administrarem as medicações que o paciente esteja utilizando, após as sessões, uma vez que a plasmaférese pode retirá-las do plasma. Atenção particular deve ser dada ao fato de que pode haver quedas nos níveis de creatino-fosfoquinase, amilase, desidrogenase láctica e colinesterase. Ocorre ainda depleção de imunoglobulinas e fatores de coagulação, proteínas em geral e plaquetas.

Edema agudo de pulmão – associado ao aumento de permeabilidade vascular –, hipotensão, broncoespasmo, urticária e reações alérgicas podem acontecer no período de reposição de fluidos, associado ao procedimento. A transmissão de HIV e de hepatite não-A e não-B pode ocorrer, tendo em vista a necessidade de reposição de plasma humano durante o procedimento, ainda que em quantidades pequenas.

A plasmaférese imunossuprime o paciente, que corre todos os riscos de qualquer deficiente em imunoglobulinas. O seu efeito seria decorrente, também, da retirada de fatores circulantes, como linfocinas, anticorpos circulantes, tais como linfocinas, anticorpos circulantes contra a mielina periférica e outros.

Assistência Ventilatória

Disautonomia e insuficiência respiratória e suas conseqüências são os fatores mais importantes a

ameaçar a vida do paciente. A assistência ventilatória ao paciente com SGB deve ser conduzida pelo intensivista, mas o neurologista deve identificar precocemente as alterações respiratórias que põem a vida do paciente em risco. Tais alterações são dependentes da parestesia ou paralisia dos músculos inervados pelos componentes motores dos nervos cranianos V ao XII e dos músculos inervados pelos nervos intercostais. A fraqueza desses músculos conduz à falta de força para tossir, com conseqüente insuficiência para a eliminação das secreções, dificuldade para respirar e suspirar, atelectasias, início de hipoventilação, mais atelectasias e aparecimento de comunicações arteriovenosas, hipoventilação franca e hipercapnia, antecedidos pela perda do comando respiratório central. O paciente tem fraqueza e cansaço, fica sem fôlego quando fala ou engole; utiliza os músculos auxiliares da respiração; pode haver respiração paradoxal. Embora a freqüência respiratória possa ser rápida e superficial, isso não é obrigatório. Só depois de tais alterações ocorre a hipercapnia, diferentemente do que ocorre nas alterações parenquimatosas que conduzem rapidamente à cianose. Gasometrias e oximetria de pulso são indicadas e são a melhor medida para avaliar a função respiratória, a da capacidade vital. Quando essa cai para menos de 1 L, indica-se a intubação endotraqueal. Quando a pressão inspiratória máxima atinge 20 cm de água ou menos – a normal é de mais de 70 cm de água – ventilação esta inefetiva, incapaz de manter a tensão arterial normal de CO₂.

A queda da pressão expiratória máxima para menos de 40 cm (normal = 100 cmH₂O) é suficiente para impedir a tosse e a eliminação de secreções de maneira eficiente. Capacidades vitais de 30 mL/kg ou menos também estão associadas à impossibilidade de eliminação de secreções e as de 10 mL/kg se associam a acentuada insuficiência respiratória. O momento ideal para que seja indicada a intubação endotraqueal deve anteceder a hipercapnia e a hipoxemia arteriais. A decisão de quando intubar depende muito da condição clínica do paciente. A gasometria arterial não é um guia adequado, quando considerada isoladamente, uma vez que o momento ideal para a instituição do suporte ventilatório deve ser anterior ao início da hipoxemia arterial e da hipercapnia. Se tal fronteira foi ultrapassada, deve-se usar a ventilação por meio de pressão positiva contínua, através de máscara, com benefício, em geral, de caráter transitório. A intubação endotraqueal permite a aspiração das secreções, resultando em maior eficácia ventilatória. Embora não haja regras rígidas, quando a PaO₂ < 80 mEq/L e PaCO₂

> 45 mEq/L, a intubação é imperativa. Nos pacientes com comprometimento dos nervos bulbares, ela é recomendada quando a capacidade vital cai para níveis < 20 mL/kg. Após uma semana de intubação, deve-se considerar a traqueostomia. Em casos de paralisias completas ou paresias muito intensas dos músculos respiratórios, indica-se a respiração controlada com pressão positiva.

Tratamento da Dor

Embora infreqüentes, as dores, quando ocorrem, podem ser de grande intensidade e resistentes aos analgésicos antipiréticos. Está indicada a *codeína*, pelo caráter transitório da dor. Buprenorfina é utilizada, caso a dor não ceda.

Prevenindo Infecções

Algumas atitudes podem ser de grande valia para a prevenção das infecções:

- habitualmente, a síndrome não se associa a distúrbios urinários, em geral ligados a mielorradiculoneuropatias e, embora deva ser evitado ao máximo, pode-se utilizar o sistema fechado para a sonda de demora;
- evita-se a nutrição parenteral e a dieta enteral é a mais indicada;
- evita-se antibioticoterapia profilática;
- a alcalinização gástrica é facilitadora de infecções;
- quanto menor o tempo de ventilação mecânica, menor o risco de infecção hospitalar.

Manejo do Comprometimento Autonômico

Hipertensão Arterial

Podem ser utilizados 20 mg de propranolol, com aumentos progressivos da dose, de acordo com a necessidade.

Hipotensão

A expansão de volume, através de fluidos, é indicada, utilizando-se, preferencialmente, o *soro fisiológico* (SF) a 0,9%. Só excepcionalmente devem ser usadas medicações simpaticomiméticas, se não houver resposta à infusão maciça de fluidos. Àquelas pode haver resposta intensa e prolongada, relacionada com a hipersensibilidade de desnervação. Recomendam-se aumentos progressivos, a partir da dose de cinco ampolas de *dopamina*, diluídas em 250 mL de soro glicosado a 5%, 5 a 8

microgotas/minuto, ou sais de nor-adrenalina – estes são associados a menos arritmias cardíacas – até se obter boa resposta.

Arritmias Cardíacas

Oximetria, freqüências de pulso e respiratórias e eletrocardiogramas devem ser obtidos continuamente através de monitoração. Atropina é utilizada para tratamento da bradicardia sinusal. Massagens do seio carotídeo se contrapõem à taquicardia. O cardiologista deve ser solicitado para o tratamento de outras arritmias.

Prevenção de Trombose Venosa Profunda e Embolia Pulmonar

A cada 12 horas, usar heparina (SC) 5.000 UI ou seus análogos sintéticos, apoio para os pés e raquetes para as mãos, além de movimentação passiva dos membros e do paciente e massagem das panturrilhas, são as medidas mais importante para evitar a trombose venosa profunda.

Cuidados de Enfermagem e de Fisioterapia

- A profilaxia de retrações musculares é realizada através de apoio para os pés e raquetes para as mãos.
- Para evitar obstrução dos brônquios por acúmulo de secreções e atelectasias, em casos de insuficiência respiratória, qual seja sua intensidade, recomendam-se fisioterapia respiratória e higiene das vias aéreas.
- O trofismo muscular é mantido através de movimentação passiva dos membros e do paciente e massagem das panturrilhas.
- Os olhos devem ser lubrificados com colírio, protegidos por tampão ocular, antes de o paciente dormir, caso haja paralisia facial periférica.
- O decúbito deve ser mudado de 2 em 2 horas, para se evitar escaras.
- Apoio psicológico

A fisioterapia deve ser continuada até a completa recuperação do paciente.

Cuidados e Condições para a Alta Hospitalar

- Gasometria normal e respiração espontânea.
- Internação até quatro semanas do início para pacientes que precisaram de assistência ventilatória.

- Frequência cardíaca e pressão arterial estáveis sem o uso de medicamentos.
- Cuidados de enfermagem e assistência médica domiciliares podem ser necessários se o paciente preencher os critérios de alta, mas ainda apresentar paresias ou paralisias graves.

Efetividade da Terapêutica

A terapia intensiva diminuiu a porcentagem de óbitos de 20% para 5%

O tratamento específico diminuiu o tempo médio de internação de 90 para 30 dias e a taxa de óbitos de 5% para 2% a 3%. Casos de SGB axonais podem necessitar de terapia intensiva por muitos meses.

POLINEUROPATIA INFLAMATÓRIA DESMIELINIZANTE CRÔNICA

Aspectos Gerais

A polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica (PDIC) é uma entidade nosológica com critérios clínicos, eletrofisiológicos e histológicos bem definidos. Trata-se de polineuropatia com progressão de dois meses ou mais, que envolve os membros, proximal e distalmente, com achados eletroneuromiográficos indicativos de desmielinização multifocal dos nervos somáticos e, em parte dos casos, pode ser documentada através de biópsia de nervo. Trata-se de doença considerada rara – admitindo-se como rara a doença com incidência de um caso ou menos a cada 200.000 habitantes/ano.

Eletroneuromiografia

Do ponto de vista eletrofisiológico, há diferentes propostas para o diagnóstico. Os critérios de Albers (Tabela 14.8) são apropriados para o diagnóstico eletrofisiológico (eletroneuromiográfico) de neuropatia desmielinizante.

Patologia

A patologia da PDIC é caracterizada pelo achado de desmielinização e remielinização, associadas à presença de macrófagos entre os processos de células de Schwann, com preservação dos axônios, associados ou não a infiltrados inflamatórios endoneurais. A desmielinização e remielinização conduzem à constituição de lesões em bulbos de cebola e pode haver perda axonal em maior ou menor

intensidade. Quanto maior a perda axonal, maior a chance de ocorrerem seqüelas definitivas. Há um apreciável número de doenças sistêmicas, às quais está associada incidência de PDIC (Tabela 14.9). A que mais tem sido destacada na literatura recente é a associação com *diabetes mellitus*. A polineuropatia diabética é, essencialmente, sensitiva. Polineuropatia motora em paciente diabético, na maioria das vezes, trata-se de PDIC associada. A avaliação clínica e os achados neurofisiológicos indicativos de desmielinização multifocal localizada extra-sítios anatômicos de compressão são indicativos do diagnóstico.

Patogenia e Fisiopatologia

A patogenia e a fisiopatologia da PDIC não são de todo conhecidas, mas há apreciável conjunto de evidências a sugerir que a sua base seja imunológica, particularmente pela resposta terapêutica favorável obtida com o uso de imunossuppressores e imunomoduladores.

Aspectos Clínicos e Evolutivos

Do ponto de vista evolutivo, há formas de evolução contínua; outras, à semelhança da esclerose múltipla, recorrentes. Considera-se que apenas 1/3 dos casos possa evoluir sem agravamento na ausência de tratamento. A progressão da PDIC sem terapêutica específica pode conduzir a tetraplegia, envolver o eixo corporal, inclusive a musculatura respiratória,

Tabela 14.8. Critérios para Diagnóstico Eletrofisiológico de Desmielinização*

<i>Em pelo menos dois dos nervos estudados</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Velocidade de condução (em metros por segundo (m/s)) <ul style="list-style-type: none"> – Abaixo de 95% do limite da normalidade (LIN) se a amplitude for > 50% do LIN – Abaixo de 85% do LIN se a amplitude for < 50% do LIN
<ul style="list-style-type: none"> • Latência distal em m/s <ul style="list-style-type: none"> – Acima de 110% do limite superior da normalidade (LSN) se a amplitude for normal – Acima de 120% do LSN se a amplitude for < a normal
<ul style="list-style-type: none"> • Dispersão temporal (distal-proximal) <ul style="list-style-type: none"> – Aumento na duração de 30%
<ul style="list-style-type: none"> • Bloqueio de condução (distal-proximal) <ul style="list-style-type: none"> – Medida de amplitude < 0,7
<ul style="list-style-type: none"> • Latência da onda F <ul style="list-style-type: none"> – Maior que 120%

* Adaptado de Albers e cols, 1989.

e levar, em etapa final, o paciente ao óbito por insuficiência respiratória e suas complicações. A persistência e a somatória das lesões desmielinizantes do nervo periférico podem conduzir a lesões axonais, progressivamente mais extensas, com atrofia da musculatura somática distal e proximal e agravamento dos déficits motores, impossibilitando ou limitando a reversibilidade dos efeitos da reinervação muscular, em particular distalmente.

A não ser em relação à neuropatia desmielinizante adquirida distal simétrica (NDADS), aceita-se que a evolução das outras formas de PIDC tenha quase sempre caráter progressivo, com déficits motores cumulativos, mesmo no caso das formas recorrentes. Obstar tal evolução as terapêuticas apropriadas, impeditivas ou prolongadoras de evolução para dependência total (cadeira de rodas, restrição ao leito) ou óbito.

Tratamento

As alternativas terapêuticas, cujas eficácias foram comprovadas através de estudos prospectivos, controlados e randomizados, incluem corticosteróides e imunoglobulina humana endovenosa em altas doses e, eventualmente, plasmáfereze. Ciclofosfamida e ciclosporina poderiam ser eficazes. IgIV é superior a corticosteróides, mas, levando em consideração o alto custo, esses últimos são considerados de primeira escolha.

MIASTENIA GRAVIS

Generalidades

Disfunções da junção neuromuscular (DJN) podem ser de natureza hereditária ou adquirida. Tanto em crianças quanto em adultos, a forma mais comum de DJN é a de natureza auto-imune. A *miastenia gravis* (MG) não só é a doença auto-imune do sistema nervoso mais bem conhecida, como também a DJN mais freqüente. A natureza imunomediada da MG foi presumida na década de 1960, quando Simpson especulou que a doença era auto-imune com anticorpos direcionados contra receptores nicotínicos de acetilcolina (AChR) dos músculos esqueléticos. Essa hipótese foi confirmada após o desenvolvimento de modelos experimentais de MG, resultantes da imunização de coelhos e ratos com AChR altamente purificados. Os animais não só desenvolveram fraqueza muscular, como também responderam a medicações anticolinesterásicas e apresentaram respostas decrementais típicas à estimulação nervosa repetitiva.

Tabela 14.9. Doenças Sistêmicas Concomitantes à Polineuropatia Inflamatória Desmielinizante Crônica

Tireotoxicose
Síndrome de Crow-Fukase
Síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS)
Gamopatas monoclonais de significado incerto
Gamopatia monoclonal
Doenças do colágeno
Desmielinização do sistema nervoso central
Hepatite C
Doença inflamatória do intestino
Doença de Hodgkin
Doenças do tecido conjuntivo
Linfoma
Transplantes de órgãos e da medula óssea
Doença de Castleman
Síndrome nefrótica
<i>Diabetes mellitus</i>
Mieloma osteosclerótico
Neuropatia sensitivo-motora hereditária

Esses animais também apresentavam altos títulos séricos de anticorpos AChR. Subseqüentemente, anticorpos AChR foram encontrados no soro de pacientes com MG e o bloqueio da junção neuromuscular (JNM) ocorria quando animais eram injetados com IgG obtida a partir desses pacientes.

Aspectos Clínicos

A prevalência da EMG é de um caso para 7.000.000 a 10.000 pessoas. A incidência é sexo e idade relacionada, com dois picos: um entre a segunda e a terceira década – afetando predominantemente as mulheres – e outro, entre a sexta e sétima décadas – afetando mais freqüentemente os homens. Os sintomas cardinais são fraqueza e fadigabilidade de músculos esqueléticos, geralmente ocorrendo com distribuição característica. A fraqueza muscular tende a piorar com esforços repetitivos e temperatura quente e melhorar com o repouso ou com o sono. Na maioria dos pacientes, ptose palpebral e diplopia são os sintomas iniciais. A fraqueza muscular fica restrita a esses músculos em cerca de 15% dos

pacientes, mas se torna generalizada em 85% dos casos. Quando a musculatura facial e bulbar está comprometida, ocorre típica horizontalização do sorriso, anasalamento da voz e dificuldade na mastigação e deglutição dos alimentos. A fraqueza generalizada pode afetar músculos apendiculares, geralmente com distribuição proximal, o diafragma e a musculatura cervical. Quando os sintomas respiratórios e os distúrbios da deglutição se tornam muito graves, diz-se tratar-se de uma crise miastênica.

A intensidade da MG é graduada por uma forma da escala de Osserman modificada: grau I (focal, restrita à musculatura ocular extrínseca); grau II (generalizada: IIa – discreta, IIb – moderada); grau III (generalizada, grave); grau IV (“crise miastênica”, com comprometimento grave da respiração e da deglutição).

Fisiopatologia e Imunopatogenia

A junção neuromuscular é composta pela membrana pré-sináptica da terminação nervosa, pela fenda sináptica e pela membrana pós-sináptica na fibra muscular. Os eventos fisiológicos e bioquímicos da transmissão neuromuscular estão esquematizados na Fig. 14.6.

A anormalidade básica na MG é a redução do número de receptores de acetilcolina na junção neuromuscular. Estudos a partir de biópsias musculares demonstram que as junções neuromusculares de pacientes miastênicos têm apenas 1/3 do total de AchR encontrados nos pacientes normais. As JNM de pacientes miastênicos apresentam, também, alterações morfológicas de simplificação das dobras da membrana pós-sináptica e aumento do espaçamento entre as membranas pré e pós-sinápticas, evidenciadas a microscopia eletrônica.

Essas alterações na JNM causam todas as alterações fisiológicas e clínicas encontradas na MG. O princípio básico é que a contração muscular depende da eficácia da transmissão neuromuscular, a qual depende da interação entre moléculas de acetilcolina e seus respectivos receptores. Quando a molécula de acetilcolina, liberada a partir de vesículas da membrana pré-sináptica, liga-se ao seu receptor na membrana pós-sináptica, os canais iônicos do receptor se abrem transitoriamente, permitindo a entrada rápida de cátions, o que resulta na despolarização local da membrana (potenciais de placa motora). Se essa despolarização é suficiente, gera um potencial de ação (resposta tudo ou nada) que percorre toda a extensão da fibra

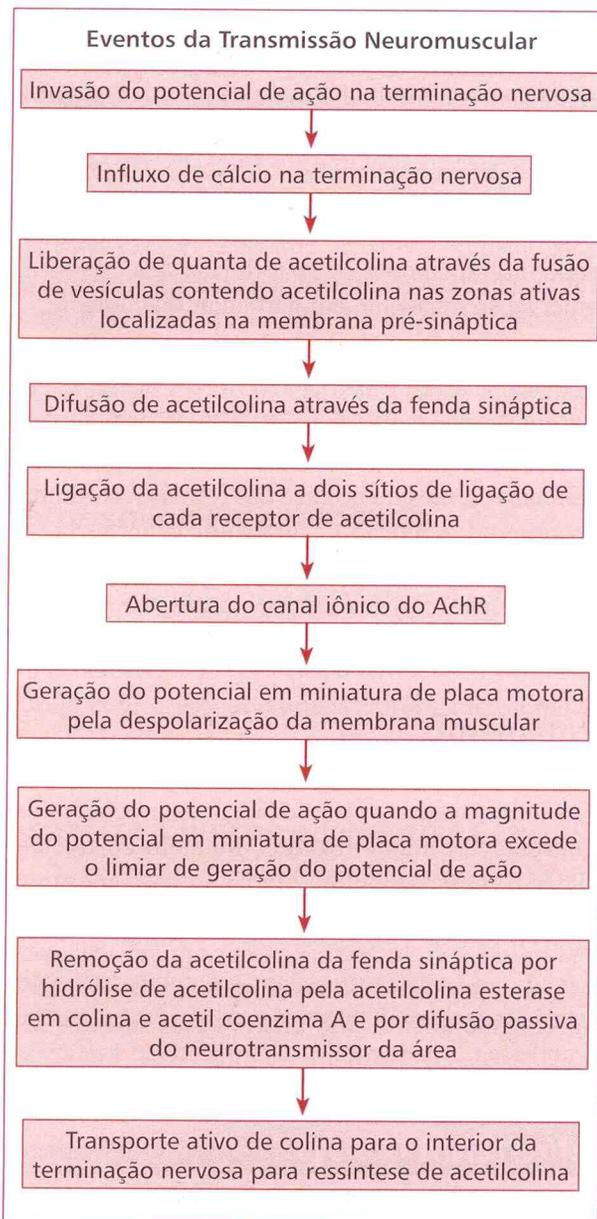


Fig. 14.6 – Eventos fisiológicos e bioquímicos da transmissão neuromuscular.

muscular e desencadeia a liberação de cálcio que leva à contração muscular. Em JNM normais, essas interações são mais que suficientes para gerar potenciais de ação musculares de forma consistente e sem falhas. Esse excesso é denominado margem de segurança da transmissão neuromuscular. Na MG, a margem de segurança está reduzida em decorrência do número reduzido de receptores de acetilcolina. Isso resulta em potenciais de placa motora de baixa amplitude, insuficientes para provocar a resposta tudo ou nada, com falência da transmissão em algumas fibras musculares. Quando a transmissão falha em muitas JNM, o poder de força do músculo como um todo fica comprometido, o que

se manifesta clinicamente como fraqueza muscular. A fadiga neuromuscular é a característica clínica mais típica da MG: a força muscular vai progressivamente diminuindo quando as contrações são repetidas ou sustentadas. A fadiga muscular e a resposta decremental à estimulação repetitiva – sua manifestação eletrofisiológica – resultam da falha progressiva da transmissão, cada vez envolvendo mais junções neuromusculares. Isso ocorre devido à redução da margem de segurança da JNM e ao fenômeno de decaimento (*rundown*) progressiva dos receptores de acetilcolina disponíveis. Durante estimulações nervosas repetidas, a quantidade de acetilcolina liberada por impulso fica reduzida, após os primeiros estímulos, já que a terminação nervosa não é capaz de sustentar o ritmo inicial de liberação. No paciente miastênico, esse fenômeno de decaimento de liberação da acetilcolina, associado ao número reduzido de receptores (margem de segurança reduzida), resulta na falha progressiva da neurotransmissão. Em indivíduos normais, a margem de segurança é suficiente para evitar falha da transmissão nervosa e a fadiga não ocorre, exceto em condições de estimulação a altas frequências (40 a 50 Hz).

O receptor nicotínico da acetilcolina do músculo esquelético é o alvo da resposta imunológica na MG. Trata-se de uma glicoproteína que atravessa a membrana plasmática do músculo, composta por cinco subunidades arrançadas como um barril, com um canal central, duas subunidades α e uma de cada, β , δ e ϵ . Cada uma das subunidades tem quatro domínios hidrofóbicos, atravessando a membrana quatro vezes, com as terminações carboxi e amino localizadas extracelularmente. O segmento extracelular do terminal amino é uma longa seqüência de aminoácidos que inclui os principais sítios ligantes dos auto-anticorpos na MG. As duas subunidades α têm sítios de ligação de acetilcolina. Funcionalmente, o canal iônico do AchR é fechado na condição de repouso. Quando os sítios de ligação de acetilcolina nas duas subunidades α estão ocupados, o canal iônico se abre rapidamente, permitindo a entrada de cátions. Agentes bloqueadores, como a α -bungarotoxina e o curare, ligam-se a esses sítios ou nas suas circunvizinhanças, impedindo o acesso da acetilcolina. Os receptores de acetilcolina, normalmente, renovam-se constantemente na JNM.

Imunidade Humoral (Anticorpos)

As anormalidades neuromusculares na MG são conseqüência de uma resposta imunológica mediada

por anticorpos e as evidências são as que seguem (Tabela 14.10):

- *anticorpos*: 80% a 90% dos pacientes com MG têm anticorpos séricos contra o AchR que são detectáveis por técnicas de radioimunoensaio rotineiras. A grande proporção de pacientes anticorpos-positivos sustenta a hipótese de um processo patogênico mediado por anticorpos na MG. No entanto, cerca de 10% dos pacientes com a forma generalizada e 50% com a ocular não apresentam anticorpos para a pesquisa de tais anticorpos pelas técnicas rotineiras;
- *interação dos anticorpos com os alvos antigênicos*: através de técnicas imuno-histoquímicas demonstra-se a presença de IgG nas JNM dos músculos de pacientes miastênicos, justapostos aos AchRs;
- *transferência passiva*: injeções de IgG de pacientes miastênicos em ratos reproduzem as características clínicas e fisiopatológicas dos pacientes, incluindo a diminuição dos AchRs na JNM, assim como a fraqueza muscular e as respostas decrementais à estimulação nervosa repetitiva;
- *imunização com o antígeno e modelos experimentais de MG*: a possibilidade de imunização de animais com injeção de grandes quantidades de AchRs purificados e o desenvolvimento das características miastênicas nesses animais permitem a definição de um modelo experimental animal que envolve o mecanismo mediado por anticorpos. Embora não reflitam exatamente a situação espontânea do desenvolvimento da doença no ser humano, tais modelos são úteis para estudos terapêuticos;
- *flutuação dos níveis de anticorpos anti-AchRs*: quando os títulos de anticorpos anti-AchRs são reduzidos por imunossupressão ou plasmáfereze, ocorre melhora clínica na grande maioria dos pacientes;
- os anticorpos anti-AchRs reduzem o número de AchRs viáveis por pelo menos três mecanismos:
 - *degradação acelerada dos AchRs*: em culturas celulares de músculo esquelético, foi demonstrado que o soro de 90% dos pacientes miastênicos promovia uma aceleração do ritmo de degradação dos AchRs de duas a três vezes. Isso depende da capacidade de ligação das IgG dos pacientes miastênicos. As moléculas de IgG são divalentes e, portanto, podem se ligar a sítios antigênicos idênticos a partir de moléculas de AchRs diferentes, reunindo-os em agregados. Esses agregados

Tabela 14.10. Evidências de que a *Myasthenia Gravis* seja Mediada por Anticorpos

Presença de anticorpos
Interação dos anticorpos com os alvos antigênicos
Transferência passiva <ul style="list-style-type: none"> • Imunização com o antígeno e modelos experimentais de MG
Flutuação dos níveis de anticorpos anti-AchRs <ul style="list-style-type: none"> • Os anticorpos anti-AchRs reduzem o número de AchRs viáveis por pelo menos três mecanismos <ul style="list-style-type: none"> – Degradação acelerada dos AchRs – Bloqueio dos AchRs – Lesão da junção neuromuscular

de AchRs são rapidamente internalizados nas fibras musculares, onde são submetidos à degradação no interior de lisossomos. Dessa forma, o passo crítico que é acelerado pelos anticorpos é o da endocitose de AchRs;

- *bloqueio dos AchRs*: anticorpos obtidos a partir de pacientes miastênicos são capazes de bloquear sítios ligantes dos AchRs;
- *lesão da junção neuromuscular*: há várias evidências de que a lesão da JNM seja mediada pelo complemento, associada ao efeito dos anticorpos anti-AchRs. No modelo experimental de transferência passiva, o efeito patogênico das IgG de miastênicos é potencializado pela presença do complemento. A microscopia eletrônica da JNM de pacientes miastênicos revela a simplificação e o achatamento das dobras da membrana pós-sináptica, atribuídas à lesão mediada pelo complemento. Métodos imunocitoquímicos têm evidenciado complexos de ataque à membrana na maioria das JNMs.

A gravidade clínica da MG não se correlaciona com as concentrações absolutas de anticorpos anti-AchRs circulantes em todos os pacientes. No entanto, alterações relativas na concentração de anticorpos em um mesmo paciente geralmente se correlacionam com as alterações clínicas individuais. Isso sugere que os anticorpos têm capacidade de produzir fraqueza muscular diversa de paciente para paciente. Imunoglobulinas de alguns pacientes afetam predominantemente a degradação e outras, provenientes de outros pacientes, produzem, essencialmente, bloqueio da função dos AchRs. Os efeitos funcionais específicos dessas imunoglobulinas, provavelmente, se relacionam à função das proteínas dos epítomos específicos nos AchRs aos quais se ligam.

A maioria dos anticorpos se liga aos domínios extracelulares da molécula de AchR. Uma proporção significativa desses anticorpos se liga à região imunogênica principal, uma região extracelular da subunidade α definida pela conformação espacial dessa molécula. Há várias evidências que indicam que exista heterogeneidade no mesmo indivíduo, na população de anticorpos anti-AchRs e que essa heterogeneidade é maior entre indivíduos. Os anticorpos podem diferir: na especificidade fina (ou seja, nos epítomos específicos aos quais se ligam); nos efeitos funcionais; na composição isotópica (subclasses de IgG); na reatividade cruzada com AchR de diferentes espécies e nas propriedades elétricas e de peso molecular determinadas por focalização isoelétrica. Até os anticorpos que se ligam à região imunogênica principal diferem quanto à especificidade fina dos epítomos aos quais se ligam. Esses dados indicam que há uma ampla heterogeneidade dos anticorpos na MG e, conseqüentemente, da população de células B que os produzem.

Parece paradoxal que cerca de 10% a 20% dos pacientes com MG não apresentem anticorpos anti-AchRs detectáveis pelas técnicas rotineiras de radioimunoensaio. A maioria desse grupo é constituída por pacientes com a forma ocular, entretanto há pacientes anticorpos-negativos com a *forma generalizada, cuja clínica não difere daquela do subgrupo anticorpo-positivo*. Na verdade esses pacientes têm anticorpos anti-AchRs, que não são detectáveis pelas técnicas rotineiras, mas que podem ser demonstrados por métodos especiais, incluindo transferência passiva em ratos e teste em sistemas de cultura celular de músculo esquelético. Isso indica que a forma “anticorpo-negativa” da MG é, de fato, uma desordem auto-imune mediada por anticorpos. O fato desses anticorpos não serem detectáveis pelas técnicas comuns de radioimunoensaio sugere que sejam direcionados a epítomos não presentes no extrato solúvel dos AchRs ou que tenham uma afinidade muito baixa para a sensibilidade dessas técnicas. Pode, todavia, haver anticorpos ainda não determinados. Recentemente, foi determinado que os anticorpos contra o receptor de tirosinoquinase músculo-específica (MuSK) ou anticorpos anti-Musk podem ser responsáveis por casos de MG negativos para os anticorpos anti-AchRs.

Participação da Imunidade Celular

A produção dos anticorpos anti-AchRs é atribuída diretamente às células B. No entanto, esse processo é célula T-dependente. O envolvimento das células T

na MG foi demonstrado em modelos experimentais de ratos. Há várias evidências de que as células T participem na resposta humoral da MG em humanos. Células T de pacientes miastênicos respondem à estimulação com AchR. As células T colaboram com as células B na produção de anticorpos anti-AchRs e provavelmente não atuam como células efetoras na resposta imune.

Participação do Timo

As alterações patológicas no timo de pacientes com MG e os resultados favoráveis da timectomia sugerem que o timo possa ter um papel na iniciação da resposta auto-imune na MG. Aproximadamente 75% dos pacientes miastênicos têm anormalidades tímicas. Desses, 85% têm hiperplasia tímica e 15% têm timoma. A timectomia resulta em melhora clínica ou remissão na maioria dos casos.

Tanto as células T quanto as células B, obtidas a partir do timo de pacientes miastênicos, são mais responsivas à AchR do que as células provenientes do sangue periférico. Os timos de pacientes contêm maior proporção de células B e exibem produção aumentada de anticorpos, principalmente dos direcionados contra os AchR. As glândulas tímicas de indivíduos normais ou miastênicos contêm células mióides, que exibem AchRs na superfície. Essas células são particularmente vulneráveis ao ataque imunológico, provavelmente pela localização no interior do timo em contraposição à sua localização nos timos normais. Qualquer alteração nas células musculares, nos linfócitos ou mesmo uma falha na vigilância imunológica pode levar a uma quebra da tolerância e a um ataque imunológico direcionado aos AchRs.

Alterações na vigilância imunológica participam no desencadeamento e na manutenção da MG. Essa hipótese é sustentada pelo fato de ocorrer uma grande variedade de outras doenças auto-imunes já relatadas em associação à MG, incluindo tireoidite de Hashimoto, doença de Graves, anemia perniciosa, artrite reumatóide, polimiosite, lúpus eritematoso sistêmico, pênfigo, síndrome miastênica de Eaton-Lambert, púrpura trombocitopênica idiopática, vitiligo, alopecia areata e outras.

Diagnóstico

O diagnóstico de MG geralmente implica tratamentos prolongados e/ou intervenção cirúrgica.

É essencial, portanto estabelecer um diagnóstico inequívoco, excluir outras condições que podem mimetizar a MG e identificar condições associadas que podem influenciar na escolha do tratamento (Tabela 14.11). A história e o exame físico do paciente são os principais elementos que conduzem ao diagnóstico da MG. Os testes laboratoriais citados a seguir são confirmatórios e é necessária a positividade em pelo menos dois deles, com exceção do primeiro, para o estabelecimento do diagnóstico de MG.

- *Dosagem de anticorpos anti-AchR*: positiva em 80% dos pacientes. A positividade dispensa a realização de outros testes.
- *Dosagem de anticorpos anti-Musk*: feita exclusivamente no exterior, é suficiente para o diagnóstico em 40% a 70% dos casos nos quais é negativa a dosagem do anticorpo anti-AchR.
- *Teste com anticolinesterásicos*: drogas que inibem a enzima acetilcolinesterase e permitem que a acetilcolina, liberada da membrana pré-sináptica, interaja repetidamente com os AchR, resultando em uma potencialização da força muscular nos músculos miastênicos. O edrofônio (Tensilon®) tem início de ação rápido (30 segundos) e efeito de duração curta (5 minutos). Não está disponível comercialmente no Brasil. A neostigmina (Prostigmine®) está disponível para administração intramuscular ou endovenosa. O teste pode ser feito ambulatorialmente sendo necessários cuidados quanto aos efeitos colinérgicos que podem levar à bradicardia e à hipotensão arterial, podendo ser necessária a infusão endovenosa imediata de atropina. O teste consiste na identificação e na quantificação da fraqueza muscular de um dado grupo de músculos e a resposta é considerada positiva quando uma melhora objetiva é observada nos 10 a 40 minutos após a administração intramuscular da droga.

Tabela 14.11. Diagnóstico da *Miastenia Gravis*

Dosagem de anticorpos anti-AchR

Dosagem de anticorpos anti-Musk

Teste com anticolinesterásico

Estimulação nervosa repetitiva

Eletromiografia de fibra única

■ *Estimulação nervosa repetitiva*: a estimulação repetitiva do nervo motor é o teste mais frequentemente utilizado para se avaliar a transmissão neuromuscular. A técnica utilizada é semelhante à utilizada para os estudos de condução rotineiros e consiste na estimulação do nervo periférico com estímulo supramáximo (25% a 50% maior do que a intensidade necessária para ativar todas as fibras) e captação do potencial de ação muscular composto (PAMC) com eletrodos de superfície, um ativo no músculo e outro referência, na superfície tendinosa adjacente. A diferença quanto às técnicas rotineiras é que a estimulação é provocada através da aplicação de trens de estímulos ou de estímulos pareados, em frequências de 2, 3, 5 e até 10 e 20 Hz, garantindo-se uma imobilização cuidadosa do membro para se evitar artefatos de movimentos e realizando-se provas de ativação com exercício físico e aquecimento do membro. Há maior probabilidade de obtenção do decremento nas frequências de estimulação de 2 ou 3 Hz por reduzir a liberação de quanta de acetilcolina com os estímulos sucessivos. A amplitude do pico negativo do PAMC reflete o número de fibras musculares ativadas pelo estímulo nervoso e é uma medida da eficácia da transmissão sináptica. O decremento é definido como a porcentagem de alteração da amplitude ou área do pico negativo entre o quarto e o décimo potencial, em relação ao primeiro. A maioria dos laboratórios define o valor do decremento acima de 10% ou 12% como sendo o compatível com uma disfunção da junção neuromuscular do tipo pós-sináptica.

■ *Eletromiografia de fibra única*: esse método detecta bloqueio ou demora na transmissão neuromuscular, avaliada numa dupla de fibras musculares inervadas por terminais axonais de uma mesma fibra nervosa. Requer grande habilidade do examinador, um equipamento adequado, assim como colaboração do paciente. O método tem grande sensibilidade, sendo positivo em 88% a 92% dos pacientes, mas limitado na especificidade, podendo demonstrar jitter ou bloqueio em outros contextos neurológicos que não o da MG.

Há uma clara tendência, no momento, tendo em vista a descoberta dos anticorpos anti-Musk, de reservar para os casos que respondem ao teste com anticolinesterásicos, apresentam decremento na estimulação repetitiva e a demora na transmissão neuromuscular à eletromiografia de fibra única, a denominação de distúrbios da junção neuromuscular. A denominação *miastenia grave*

tem sido reservada para os pacientes que apresentem positividade na dosagem de anticorpos circulantes anti-AchR positiva..

Tratamento

O tratamento atual da *miastenia gravis* está sumariado na Tabela 14.12.

Tratamento Sintomático

Os inibidores da colinesterase, principalmente a piridostigmina (Mestinon®), são as drogas mais utilizadas na MG. O tratamento é geralmente efetivo nas fases iniciais da doença e em casos com sintomas menos intensos, provavelmente por restarem números suficientes de AchR. Bloqueando a ação da acetilcolinesterase, as moléculas de acetilcolina interagem durante mais tempo com os AchR e a transmissão neuromuscular é potencializada, mesmo no contexto de uma redução do número de AchR. Os efeitos colaterais são geralmente discretos ou toleráveis e se relacionam com as altas concentrações de acetilcolina nas sinapses nicotínicas e muscarínicas, cujas especificidades farmacológicas são definidas pelo tipo de receptor e para o qual a colinesterase é idêntica. As sinapses muscarínicas não são afetadas diretamente por ataque imunológico na MG, entretanto os inibidores da colinesterase as afetam. São efeitos muscarínicos relacionados ao uso desses inibidores: hipermotilidade gástrica e intestinal (cólicas, diarreia), transpiração excessiva, secreção respiratória excessiva, hipersalivação e bradicardia. Os efeitos

Tabela 14.12. Tratamento da *Miastenia Gravis*

Sintomático	<ul style="list-style-type: none"> • Inibidores da colinesterase • Imunomodulação
Tratamento de longo prazo	<ul style="list-style-type: none"> • Timectomia • Corticosteróides • Azatioprina • Ciclofosfamida • Ciclosporina
Novos agentes	<ul style="list-style-type: none"> • Micofenolato mofetil • Mitoxantrone • Rituxan • Tacrolimus
Tratamento das crises miastênicas	<ul style="list-style-type: none"> • Plasmaférese • Imunoglobulina humana

nicotínicos são as fasciculações e o bloqueio da transmissão neuromuscular (crise colinérgica). Há dois tratamentos sintomáticos adicionais, efedrina e 3,4-diaminopiridina. Ambos parecem promover um aumento da acetilcolina liberada na membrana pré-sináptica, o que se traduz, no nível dos AchR, em efeito superponível ao dos inibidores da colinesterase. O primeiro já está disponível no mercado e o segundo é experimental e passível de aprovação clínica. Até onde os dados permitem avaliar, não são tão eficazes quanto a piridostigmina.

Outros elementos do tratamento sintomático consistem em evitar situações nas quais a junção neuromuscular seja prejudicada, como a utilização de certas drogas, principalmente das penicilaminas (iniciam ou pioram a resposta imunológica contra os AchR) e aminoglicosídeos, desequilíbrios hormonais (disfunção tireoideana) e infecções.

Há listas de medicações a serem evitadas em livros mais específicos e que podem ser obtidas através da internet.

Tratamentos Específicos

Consideram-se tratamentos específicos da MG aqueles que afetam diretamente a resposta autoimune através da utilização de drogas imunossupressoras. Esses tratamentos podem tanto interferir na produção de anticorpos anti-AchR quanto modificar o efeito na junção neuromuscular, induzido pela ligação desses anticorpos. Em geral, podem ser divididos em dois grandes grupos: os que têm um efeito rápido, porém de curta duração e os que apresentam efeitos a longo prazo.

A história natural da MG, como a de qualquer doença autoimune, é caracterizada por exacerbações e remissões. A estratégia do tratamento é, inicialmente, induzir a uma remissão e, posteriormente, promover a manutenção dessa remissão, com a menor razão custo/benefício possível. Remissão é definida por estado no qual há quase completa ausência de sintomas. A estratégia utilizada é a de induzir a remissão com altas doses dos agentes imunossupressores. Uma vez que a remissão seja atingida, as doses são reduzidas para um mínimo que sustente a remissão. Essa redução deve ser realizada de maneira gradual. A Tabela 14.13 resume os tratamentos de longo prazo na miastenia grave.

Timectomia

Seus efeitos não são aparentes antes do primeiro ano e o benefício máximo, não antes dos quatro anos.

Tabela 14.13. Tratamentos a Longo Prazo da Miastenia Gravis

Convencionais

- Timectomia
- Corticosteróides
- Azatioprina
- Ciclofosfamida
- Ciclosporina

Novos tratamentos

- Mitoxantrone
- Rituximab
- Tacrolimus
- Transplante autólogo de células tronco hematopoéticas

A histopatologia tímica evidencia, em geral, a hiperplasia tímica e o timoma. No contexto da neoplasia tímica (timoma), a remoção do tumor é indicada também pelo risco da infiltração de estruturas adjacentes do mediastino e, eventualmente, metástases.

A timectomia aumentaria as chances de remissão, e, dessa forma, exporia o paciente a um período menor de imunossupressão por drogas. Há controvérsia considerável quanto a eficácia do procedimento em pacientes com mais de 40 anos. Estudos têm mostrado uma redução da taxa de remissão menor no grupo idoso, comparado ao jovem.

Corticosteróides

Os corticosteróides são, em geral, as primeiras drogas imunomoduladoras utilizadas na MG. Quando usadas de maneira apropriada, são eficazes em induzir a remissão em 50% a 80% dos casos. O início do tratamento com corticóides em altas doses está associado a uma piora dos sintomas na maioria dos estudos. Esta piora tem sido descrita entre os 7 a 14 dias iniciais e geralmente, dura menos do que uma semana. Aparentemente, o início e aumento graduais das doses ao longo de um mês reduzem o risco de ocorrência dessa piora inicial dos sintomas.

Embora os corticóides sejam bastante eficazes em induzir remissão, estão associados a significativos efeitos colaterais, cujo custo/benefício deve ser avaliado para cada paciente. Os efeitos adversos mais comuns são: ganho de peso, hipertensão arterial, diabetes, ansiedade, depressão, insônia, psicose do esteroide, glaucoma, osteoporose, catarata, úlcera gástrica, miopatia, infecções oportunistas e necrose avascular das grandes articulações.

As doses recomendadas de prednisona são 1 mg/kg peso ou 60 mg diários, em única tomada matinal ou em tomadas fracionadas, para o esquema de altas doses desde o início. Alternativamente, podem ini-

ciar-se doses baixas e efetuar um aumento gradual durante 4 a 6 semanas, até se atingirem os 60 mg, na tentativa de se evitar a piora que pode ocorrer com altas doses do corticóide. Um terceiro esquema alternativo seria o de iniciar 120 mg, alternando-se essa dose com 5mg. A dose máxima é mantida até que a remissão seja atingida. Geralmente a melhora clínica é observada em até seis semanas e a remissão em até três meses após o início do corticóide. Uma vez que a remissão é obtida, inicia-se a fase de redução. Há evidências clínicas indicando que a administração em dias alternados está associada a uma menor incidência de efeitos colaterais. O objetivo é reduzir a dose para um mínimo suficiente que não permita exacerbações. É recomendada uma redução gradual de 5% a 10% da dose total por mês, de acordo com a resposta clínica do paciente.

Azatioprina

A azatioprina tem sido amplamente utilizada na MG, isoladamente ou em associação com os corticosteróides. A dose terapêutica utilizada é de 2 a 3 mg/kg de peso. A utilização em associação com os corticóides aumenta consideravelmente o risco de infecções oportunistas. Durante a sua utilização, recomenda-se a realização de controles laboratoriais da função hepática, pancreática e hematopoiética. Embora esteja associada a um menor número de efeitos colaterais comparada aos corticóides, leucopenia, trombocitopenia e disfunção hepática podem ocorrer.

Ciclofosfamida

Aparentemente a ciclofosfamida é tão eficaz quanto os corticosteróides para induzir remissões. Os efeitos colaterais incluem depressão da medula óssea, infecções oportunistas, toxicidade para a bexiga e aumento do risco de neoplasias. Essa droga tem sido utilizada em casos graves de MG e em pacientes que não toleraram os corticosteróides isoladamente. Em geral é utilizada em associação com altas doses de corticóides e, nesses casos, aumenta o risco de infecções oportunistas.

Ciclosporina

Embora possa ser utilizada como uma opção em MG, essa droga não se mostrou tão eficaz quanto a azatioprina e, aparentemente, está associada a um número maior de efeitos colaterais, que incluem hipertensão arterial e lesão renal. Tem sido utilizada como alternativa à azatioprina.

Novos Agentes

O micofenolato mofetil mostrou-se eficaz em pacientes com resposta clínica insatisfatória com os esquemas citados anteriormente. A associação do micofenolato mofetil a esses esquemas tem produzido remissões. Não se sabe sobre sua eficácia quando utilizado isoladamente. O mitoxantrone e o rituxan e o tacrolimus têm sido eficazes em outras doenças autoimunes e são candidatos a serem utilizadas na MG.

Tratamento das Crises Miastênicas

Pulsoterapia com corticosteróides, plasmaférese e ou infusão endovenosa de IgIV podem ser utilizadas para tratamento das crises miastênicas, em associação a medidas terapêuticas não específicas.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

Esclerose Múltipla

1. Barkhof F, Scheltens P, Frequin ST, Nauta JJ, Tas MW, Valk J, Hommes OR. Relapsing-remitting multiple sclerosis: sequential enhanced MR imaging vs clinical findings in determining disease activity. *Am J Roentgenol.* 1992; 159(5):1041-7.
2. Brum DG, Barreira AA, Louzada-Junior P, Mendes-Junior CT, Donadi EA.
3. Association of the HLA-DRB1*15 allele group and the DRB1*1501 and DRB1*1503 alleles with multiple sclerosis in White and Mulatto samples from Brazil. *J Neuroimmunol.* 2007;189(1-2):118-24.
4. Callegaro D, Goldbaum M, Morais L, Tilbery CP, Moreira MA, Gabbai AA, Scaff M. The prevalence of multiple sclerosis in the city of São Paulo, Brazil, 1997. *Acta Neurol Scand.* 2001;104(4):208-13.
5. Callegaro D, de Lolio CA, Radvany J, Tilbery CP, Mendonça RA, Melo AC. Prevalence of multiple sclerosis in the city of São Paulo, Brazil, in 1990. *Neuroepidemiology.* 1992;11(1):11-4.
6. Ferreira ML, Machado MI, Vilela ML, Guedes MJ, Ataíde L Jr, Santos S, Laurentino SG. Epidemiology of 118 cases of multiple sclerosis after 15 years of follow-up on the reference center of Hospital da Restauração, Recife, Pernambuco, Brazil. *Arq Neuropsiquiatr.* 2004; 62(4):1027-32.
7. Kurtzke JF. A reassessment of the distribution of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 1975; 51(2):110-57.
8. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1983; 33(11):1444-52.
9. Lassmann H. Recent neuropathological findings in MS – implications for diagnosis and therapy. *J. Neurol.* 251, (Suppl 4): IV2-IV/5, 2004.
10. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, McFarland HF, Paty DW, Polman CH, Reingold SC, Sandberg-Wollheim M, Sibley W, Thompson A, van den Noort S, Weinshenker BY, Wolinsky JS. Recommended diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines from the International Panel on the diagnosis of Multiple Sclerosis. *Ann Neurol.* 50:121-127, 2001.
11. Morales Y, Parisi JE, Lucchinetti CF. The pathology of multiple sclerosis: evidence for heterogeneity. *Adv Neurol.* 98:27-45, 2006.

12. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Metz LM, McFarland HF, O'Connor PW, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Weinshenker BG, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol*. 58(6):840-6, 2005.
13. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, Johnson KP, Sibley WA, Silberberg DH, Tourtellotte WW. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol*. 1983 ;13(3):227-31.
14. Sospedra M, Martin R. Immunology of multiple sclerosis. *Annu Rev Immunol* 23:683-747, 2005.
2. Barreira AA. Polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica. In Sebastião Eúrico Melo-Souza (ed). *Tratamento das Doenças Neurológicas*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. In press.
3. Chimelli L, Oliveira AD, Nascimento O, Freitas MRG, Barreira AA. Patologia da polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica (PDIC). Análise de 23 casos. *Rev Bras Neurol* 29(5): 156-161, 1993.
4. Han AF, Hartung HP, Dyck PJ. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. . In Dyck, PK and Thomas PK Elsevier. Fourth Edition. 2221-54, 2005.
5. Lewis RA. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurol Clin*25(1):71-87, 2007.
6. Mendell JR, Barohn RJ, Freimer ML, Kissel JT, King W, Nagajara HN, Rice R, Campbell WM, Donofrio PD, Jackson CE, Lewis RA, Shy M, Simpson DM, Parry GJ, Rivner MH, Thornton CA, Bromberg MB, Tandan R, Harati Y, Giuliani MJ, The Working Group on Peripheral Neuropathy. Randomized controlled trial of IVIg in untreated chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology* 56(4): 445-449, 2001.
7. Said G. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol*. 249(3):245-53, 2002.

Síndrome de Guillain-Barré

1. Ashbury AK, Cornblath DR. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 27(Suppl): 21-4, 1990.
2. Barreira AA. Síndrome de Guillain-Barré. In Melo-Souza S.E. (ed.), *Tratamento das doenças neurológicas*, 2. ed. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 2008. In press.
3. Cosi V, Versino M. Guillain-Barré syndrome. *Neurol Sci*. (Mar)27 Suppl 1:S47-51, 2006
4. Hartung H-P, Pollard JD, Harvey GK, Toyka KV. Immunopathogenesis and treatment of the Guillain-Barré syndrome – part I. *Muscle e Nerve* 18: 137-153, 1995a.
5. Griffin, JW and Sheikh K. The Guillain-Barré syndrome. In Dyck, PK and Thomas PK Elsevier. Fourth Edition., 2197-220, 2005.
6. Santos JS. Aspectos epidemiológicos da síndrome de Guillain-Barré em Ribeirão Preto de 1987 a 1997 e suas relações com episódios de dengue e sarampo. Tese de Mestrado, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

Polineuropatia Desmielinizante Crônica

1. Albers JW, Kelly JJ Jr. Acquired inflammatory demyelinating polyneuropathies: clinical and electrodiagnostic features. *Muscle Nerve*. 1989;12(6):435-51.

Miastenia Grave

1. Scherer K, Bedlack RS, Simel DL. Does this patient have myasthenia gravis? *JAMA*. 2005; 20;293(15):1906-14.
2. Conti-Fine BM, Milani M, Kaminski HJ. Myasthenia gravis: past, present, and future. *J Clin Invest*. 116(11):2843-54, 2006
3. Kusner LL, Puwanant A, Kaminski HJ. Ocular myasthenia: diagnosis, treatment, and pathogenesis. *Neurologist*. 12(5):231-9, 2006.
4. Benatar M. A systematic review of diagnostic studies in myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord*. 16(7):459-67, 2006.
5. Melms A, Luther C, Stoeckle C, Poschel S, Schroth P, Varga M, Wienhold W, Tolosa E. Thymus and myasthenia gravis: antigen processing in the human thymus and the consequences for the generation of autoreactive T cells. *Acta Neurol Scand Suppl*. 183:12-3, 2006.