

Miastenia gravis pós-infeção por vírus H1N1

F. HORTA E SILVA¹; A. NASCIMENTO²; N. ZWOLINSKI³; A. ANDRÉ²

Palavras-chave:

- *miastenia gravis*,
- *vírus Influenza A subtipo H1N1*,
- *timoma*,
- *anticolinesterásicos*,
- *relaxantes musculares*

Resumo

Introdução: A *miastenia gravis* é uma doença auto-imune, resultante da produção de anticorpos anti-receptores da acetilcolina, que actuam ao nível da junção neuromuscular. Apesar da etiologia desta doença ser desconhecida, existem alguns factores associados ao seu início e/ou agravamento.

O tratamento médico consiste em fármacos anticolinesterásicos e imunossuppressores, sendo que a timectomia é considerada a terapêutica de escolha em casos seleccionados. A infeção pelo vírus *Influenza A* subtipo H1N1 foi considerada o factor desencadeante da doença no caso clinico relatado, facto até então nunca descrito na literatura.

Caso clínico: Doente do sexo feminino, 49 anos, com antecedentes de hipertensão arterial, obesidade e infeção documentada pelo vírus *Influenza A* subtipo H1N1, complicada de síndrome de dificuldade respiratória do adulto (ARDS). Três meses após a infeção inicia quadro de crise miasténica inaugural de agravamento progressivo, com necessidade de terapêutica médica, oxigenoterapia e ventilação mecânica não invasiva. Após ter sido realizado o diagnóstico de timoma, a doente foi submetida a timectomia sob anestesia geral balanceada, tendo sido utilizados fármacos de curta duração de ação. Apesar da administração de 10% da dose adequada ao peso de relaxante muscular não despolarizante, a tentativa de extubação, após descurarização, não foi bem sucedida. A doente foi transferida para a unidade de cuidados intensivos tendo sido extubada no dia seguinte.

A evolução da doença foi favorável com remissão completa dos sintomas.

Conclusão: A infeção pelo vírus *Influenza A* subtipo H1N1 foi considerada, neste caso clínico, o factor desencadeante da doença auto-imune, até então nunca relatado.

As sequelas respiratórias graves associadas à infeção viral e as implicações anestésicas características de um doente com miastenia gravis revelaram-se factores de risco acrescidos à abordagem perioperatória da doente.

O tratamento médico e cirúrgico adequado permite uma evolução favorável da doença (80-94%) com remissão sintomática e suspensão gradual da terapêutica.

Myasthenia gravis following H1N1 infection

F. HORTA E SILVA¹; A. NASCIMENTO²; N. ZWOLINSKI³; A. ANDRÉ²

Keywords:

- *myasthenia gravis*,
- *Influenza A virus H1N1 subtype*,
- *thymoma*,
- *cholinesterase inhibitors*,
- *neuromuscular agents*.

Abstract

Introduction: *Myasthenia gravis* is an auto-immune disease, resulting from the production of anti-Ach receptor antibodies at the neuromuscular junction. In spite of its unknown etiology, there seems to exist some factors which withstand its arise and/or the worsening of the patient's clinical condition.

The mainstay of medical treatment relies on anticholinesterase drugs and immunosuppression. Thymectomy is considered the treatment of choice in selected cases.

Influenza A (H1N1) viral infection was considered the disease's triggering factor in this case, so far never reported.

Clinical Report: Female patient, 49 years old, with a previous history of arterial hypertension, obesity and *Influenza A (H1N1) viral infection*, with subsequent development of an acute respiratory distress syndrome. Three months after the infection, the patient presents an inaugural myasthenic crisis with progressive deterioration. Medical therapy was immediately undertaken, including the administration of supplemental oxygen and institution of non-invasive mechanical ventilation. Once the diagnosis of thymoma had been established, surgical management ensued with thymectomy under general anesthesia. Short duration of action drugs were employed. In spite of administration of ten percent of the weight-adjusted dose of non-depolarizing muscle relaxants, one attempt at extubation was made and was deemed unsuccessful. Transfer to the intensive care unit ensued, with deferred extubation taking place the following day.

Disease course proved remarkably favorable with total remission of symptoms.

Conclusions: *Influenza A viral infection, H1N1 subtype, has been considered, in this case, as the triggering factor of the auto-immune disorder, so far never reported.*

The rather serious respiratory comorbidities potentially arising from the viral infection enhance the already important anesthetic implications of approaching a patient with myasthenia gravis and reveal themselves as an additional risk factor towards its perioperative management.

The combined and adequate medical and surgical management allows a benign outcome in 80-94% of patients with complete remission of the manifestations and steady withdrawal of therapeutic agents.

¹. Interna de Anestesiologia do Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental (CHLO);

². Anestesiologista – Assistente hospitalar (CHLO);

A *miastenia gravis* (MG) é uma doença auto-imune, resultante da produção de anticorpos anti-receptores da acetilcolina, que actuam ao nível da junção neuromuscular. Afecta predominantemente o sexo feminino (3:2), entre os 20 e os 40 anos. A partir da quinta década, a prevalência é igual para ambos os sexos¹.

A MG manifesta-se por fraqueza muscular e fadiga com actividade muscular repetida, com predomínio dos músculos bulbares e faciais. Os músculos oculares são os mais afectados causando ptose palpebral e diplopia. Pode, ainda, afectar os músculos proximais dos membros, de forma assimétrica, e o diafragma causando insuficiência respiratória, podendo mesmo vir a ser necessária ventilação assistida. Apresenta períodos de exacerbação e remissão.

O tratamento médico consiste no uso de anticolinérgicos com ou sem corticoterapia. A doença grave requer imunossupressão, imunoglobulina ou plasmaférese². O tratamento cirúrgico está indicado em todos os doentes que apresentem alterações tímicas (timoma / hiperplasia do timo), o que ocorre em 75% dos casos¹, em doentes entre a adolescência e os 60 anos, mesmo que não apresentem alterações e em doentes que apresentem efeitos secundários à terapêutica médica ou em casos em que esta se revele ineficaz³.

A timectomia pode alterar a evolução da doença, embora o seu benefício possa ser visível apenas passado um a dez anos.

A etiologia desta doença é, ainda, desconhecida. Pensa-se, no entanto, que a actividade física, os antibióticos, a gravidez, as cirurgias, as infecções e os períodos de stress podem agravar e/ou desencadear a doença¹.

O caso clínico apresentado descreve uma crise miasténica inaugural após infeção pelo vírus Influenza A, subtipo H1N1. Esta estirpe viral, nunca foi, até então, relatada como factor precipitante da doença, sendo um dos motivos pelo qual consideramos importante a sua apresentação.

Caso Clínico

Doente do sexo feminino, 49 anos, com antecedentes

de hipertensão arterial e obesidade. Foi internada com o diagnóstico de infeção pelo vírus Influenza A, subtipo H1N1, complicada de ARDS. Foi realizada terapêutica antiviral, com necessidade de suporte aminérgico e ventilação mecânica durante 15 dias, tendo tido alta após melhoria do quadro clínico.

Aproximadamente três meses depois, a doente é internada para estudo diagnóstico de novo quadro clínico, caracterizado por ptose palpebral à esquerda com agravamento vespertino, fraqueza muscular e dispneia exacerbadas pelo exercício. Ao exame objetivo a doente encontrava-se consciente e orientada, com os seguintes sinais vitais – PA 157/102 mmHg, FC 90 bpm, FR 17 cpm, temperatura axilar 36.7°C, saturação periférica de oxigénio de 95%. A análise dos gases no sangue arterial revelava uma insuficiência respiratória global com acidose respiratória compensada. Ao exame neurológico: ptose palpebral à esquerda com fotorreatividade pupilar bilateral e simétrica, sem anisocória, diplopia ou xeroftalmia; discreta disфонia, sem disartria; provas de fatigabilidade dos membros superiores e inferiores positivas; prova de Mingazzini com queda bilateral; sem alterações da sensibilidade ou dos reflexos tendinosos profundos.

Foi confirmada a suspeita diagnóstica de crise miasténica inaugural através do teste do edrofónio/Tensilon® (positivo – melhoria transitória da ptose palpebral), da electromiografia (resposta decremental à estimulação repetida, compatível com disfunção pós-sináptica da placa motora) e da pesquisa de anticorpos anti-receptores da acetilcolina, anti-MuSK, anti-tiroperoxidase e anti-tiroglobulina (positivos).

Foi iniciada terapêutica com brometo de piridostigmina (Mestinon®) 60mg, quatro vezes ao dia, imunoglobulina endovenosa a 2g/Kg durante cinco dias, oxigenoterapia 2L/min e iniciou BIPAP (pressão positiva inspiratória 20 cmH₂O, pressão positiva expiratória 4 cm H₂O) apenas durante o período nocturno.

Foram detectadas alterações tímicas na tomografia computadorizada (TC) de tórax e na biópsia da massa mediastínica conclusiva para timoma.

A doente foi proposta para timectomia transternal electiva devido à presença de alterações tímicas, à ausência de remissão completa de sintomas e ao seu grupo etário.

Na visita pré-anestésica, a doente foi classificada como ASA III (classificação segundo a Sociedade Americana de Anestesiologia). Optou-se pela manutenção do anticolinérgico e pela não administração de pré-medicação. Os exames analíticos pré-operatórios não apresentavam

alterações e na espirometria – FEV1 2.32, PEF 356, CV 2.7 (valores diminuídos relativamente ao esperado para esta doente).

Antecipando eventuais dificuldades na recuperação ven-



Figura 1 – Rx tórax ântero-posterior da doente



Figura 2 – TC tórax da doente

tilatória, foi assegurada uma vaga na Unidade de Cuidados Intensivos (UCI).

Foi realizada uma anestesia geral balanceada com colocação de cateter epidural T7-T8, introduzido 4cm, a nível mediano, para analgesia. Utilizaram-se os seguintes fármacos para indução anestésica: remifentanil (Ultiva®) 0.25µg/Kg/min, propofol (Fresenius) 2mg/Kg e cisatracúrio (Nimbex®) 2mg (10% da dose de indução). A manutenção anestésica foi realizada com remifentanil em perfusão (0.1-0.25µg/Kg/min) e desflurano (Suprane®) 5-6%.

A monitorização intraoperatória incluiu electrocardiografia, oximetria de pulso, frequência cardíaca, pressão arterial invasiva (artéria umeral) e não invasiva, capnografia, capnometria, pressão das vias aéreas, monitorização neuromuscular (train-of-four com recurso a monitor TOF-Watch®) e índice bispectral. Foi colocado um cateter venoso central na veia jugular interna direita.

No intraoperatório foram administrados para analgesia: paracetamol (Fresenius Kabi®) 1g ev, parecoxib (Dynastat®) 40mg ev e bólus epidural de morfina (Labesfal) 2mg e levobupivacaína (Chirocaína®) 0.25% (17.5mg no início e 20mg no fim da cirurgia). Próximo do final da cirurgia, foi colocado elastómero de perfusão contínua epidural (duração de 25 horas) com levobupivacaína 150mg, morfina 2mg e soro fisiológico perfazendo um total de 100ml, com

um débito de 4ml/h.

No intraoperatório manteve-se o esquema terapêutico de anticolinesterásico pré-estabelecido, tendo sido administrada uma dose de neostigmina equivalente à dose de brometo de piridostigmina (neostigmina 2.5mg e atropina 1.5mg), com manutenção da estabilidade hemodinâmica.

No final da intervenção cirúrgica, sob monitorização neuromuscular (TOF 4), foi realizada uma tentativa de extubação, após descurarização com neostigmina 1mg e atropina 0.5mg, sem sucesso. Verificou-se uma fraqueza muscular generalizada (abertura dos olhos mas com dificuldade na sustentação da cabeça, com reduzida expansão torácica e volume corrente insuficiente), pelo que a doente foi transferida para a UCI, sedada com remifentanil em perfusão 0.05-0.1µ/Kg/min e ventilada em pressão assistida. Foi possível uma extubação precoce (em menos de 24h), tendo permanecido na UCI por um período de 48h. Durante o internamento na enfermaria, a doente manteve-se assintomática. Teve alta uma semana mais tarde após a normalização da análise dos gases no sangue arterial e da espirometria, não apresentando até à data mais episódios de exacerbação da doença.

Discussão

A *miastenia gravis* pode ser desencadeada ou exacerbada por vários factores, nomeadamente, por uma infeção de origem viral ou bacteriana sendo o fenómeno de mimetismo molecular, o mecanismo responsável. A infeção pelo vírus *Influenza A*, subtipo H1N1 foi considerada, neste caso clínico, o factor desencadeante da doença auto-imune. Após revisão bibliográfica, verificou-se a inexistência de qualquer relato de caso clínico que identifique este vírus como factor desencadeante ou exacerbante da *miastenia gravis*.

O diagnóstico da *miastenia gravis* foi realizado através da história clínica da doente, detecção de anticorpos anti-receptores da acetilcolina em circulação, electromiografia, estimulação nervosa repetida e pelo teste do edrofónio² (Tensilon®).

Foi considerada *miastenia gravis* tipo III, de acordo com a classificação de Osserman (I-IV)⁴, pela presença de crises respiratórias e pela sua rápida evolução.

A gravidade da doença está associada ao número de anticorpos em circulação e ao grau de destruição da membrana pós-juncional.

A timectomia no doente miasténico exige um grande número de cuidados no perioperatório, nomeadamente a realização de uma consulta pré-anestésica adequada, onde deve ser avaliado o grau de fraqueza muscular, a existência de comprometimento bulbar ou dos músculos respiratórios e a duração dos sintomas. Deve ser ponderada a suspensão pré-operatória dos fármacos anticolinesterásicos (a doença grave pode ser muito sen-

sível à omissão de uma dose, pelo que no presente caso clínico se optou pela sua manutenção). A opção pela sua suspensão é devida aos seus efeitos colaterais conhecidos e interação no metabolismo de anestésicos locais do tipo éster, suxametônio e mivacúrio^{5,6}.

Não está indicada pré-medicação com benzodiazepinas

| CLASSIFICAÇÃO de OSSERMAN e GENKINS | |
|-------------------------------------|--|
| Grau I | Ocular pura |
| Grau IIa | Generalizada leve, progressão lenta, sem crises, com resposta à terapêutica |
| Grau IIb | Generalizada moderada, com envolvimento esquelético e bulbar, de progressão rápida, mas sem crises e com resposta limitada à terapêutica |
| Grau III | Aguda fulminante, com rápida progressão para insuficiência respiratória (em 6 meses) Mortalidade elevada |
| Grau IV | Tardia grave, que progride como grau III, mas fica mais de 2 anos como grau II-III |

Quadro 1 - Classificação clínica da *miastenia gravis*

em doentes com comprometimento respiratório ou bulbar. Na presença de sintomatologia bulbar é aconselhada a pré-medicação com metoclopramida e um antagonista H₂, pelo maior risco de aspiração de conteúdo gástrico⁶.

Devem ser realizados os exames complementares de diagnóstico com destaque para os exames laboratoriais, avaliação da função cardíaca e respiratória. A necessidade de ventilação mecânica pós-operatória deve ser antecipada pela avaliação dos seguintes factores: duração da doença superior a 6 anos, dose de piridostigmina superior a 750mg/dia, capacidade vital inferior a 2.9L, existência de doença pulmonar obstrutiva crónica e cirurgia major⁵.

A doente apresentava dois dos critérios anteriores (CV 2.7L e cirurgia major de abordagem transternal), o que nos poderia fazer suspeitar da possível dificuldade de extubação.

É importante salientar que a timectomia ou qualquer outro procedimento cirúrgico deve, preferencialmente, ser realizado após optimização do estado clínico do doente e durante um período de remissão da doença.

A resposta a determinados fármacos encontra-se alterada (maioritariamente aos relaxantes musculares), sendo obrigatória a monitorização neuromuscular no intra-operatório. A resposta ao suxametônio é imprevisível pelo que é preferível o uso de relaxantes musculares não despolarizantes de curta duração de ação, apesar da hipersensibilidade conhecida². Devem ser preferidos, também, os opióides de curta duração de ação pela maior susceptibilidade de depressão respiratória destes doentes.

Desta forma foram preferidos fármacos de curta duração, sem efeito residual ou metabolitos activos, que beneficiam o doente miasténico ao facilitar a recuperação da ventilação espontânea e a sua extubação². O remifentanil é uma excelente escolha como opióide potente, de curta duração de

ação e hidrolisado por esterases não específicas sanguíneas e teciduais. Optou-se pelo cisatracúrio, relaxante muscular não despolarizante cuja eliminação é independente das colinesterases. É indiscutível o papel de relevo da utilização do rocurônio na presença desta patologia, pela existência de um antagonista selectivo (sugammadex) que permite a reversão rápida e eficaz do bloqueio neuromuscular. No entanto, à data da intervenção, o referido fármaco não se encontrava, ainda, disponível na nossa unidade hospitalar, razão pela qual não foi a nossa opção.

Conclusão

Apesar da existência de técnicas avançadas de diagnóstico e tratamento, a MG é ainda um desafio para o anestesiológico, justificado pelas diversas formas de manifestação da doença e pela possibilidade de complicações ventilatórias graves no período pós-operatório

O doente miasténico submetido a timectomia exige um grande número de cuidados no perioperatório, nomeadamente, avaliação do grau de comprometimento respiratório (no caso clínico descrito, relacionado com a doença e acrescido de sequelas de ARDS, complicação resultante da infeção viral com menos de três meses de antecedência), presença sintomatologia bulbar, importância da manutenção/suspensão dos anticolinesterásicos e alteração da resposta a determinados fármacos, maioritariamente aos relaxantes musculares.

O tratamento médico e cirúrgico adequado permite uma evolução favorável da doença (80-94%) com remissão sintomática e suspensão gradual da terapêutica.

Referências Bibliográficas

1. Marques P. Miastenia gravis: a propósito de um caso. *Medicina Interna* 2001; 8 (1): 23 -27.
2. Rezer, G et al. Anestesia venosa total para timectomia em paciente com *miastenia gravis*. *Rev Bras Anestesiologia* 2003;53(1): 39-45.
3. Mega R; Coelho F; Pimentel T. Cirurgia do timo – Num serviço de Cirurgia Geral. *Acta Méd Port* 2005; 18:267-270.
4. Dierdorf S; Walton S. *Anesthesia for Patients with Rare and Coexisting Diseases*. In: Barash P; Cullen B; Stoelting R, eds. *Clinical Anesthesia*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006: 507-509.
5. Allman K & Wilson L. Neurologic and Muscular Disorders. In: *Oxford Handbook of Anaesthesia* 2006: 246-251.
6. Morgan G, Edward Jr et al. *Anesthesia for Patients with Neuromuscular Disease*. In: *Clinical Anesthesiology – Lange Medical Books*, McGraw-Hill 2006: 818-819.
7. Blichfeldt-Lauridsen L, Hansen B. *Anesthesia and myasthenia gravis*. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012; 56 (1): 17-22.
8. Jr Ruiz R, Reibschid S. Resultado da timectomia aplicada no tratamento de pacientes com *Miastenia gravis*. *J Bras Pneum* 2004; 30: 2.
9. Pego-Fernandes PM, Campos JRM, Jatene FB, Marchiori P, Suso FV, Oliveira SA. *Thymectomy by partial sternotomy for the treatment of myasthenia gravis*. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 204-8.
10. Kattach H, Buckley C. *Transsternal Thymectomy for Myasthenia Gravis: Surgical Outcome*. *Ann Thorac Surg* 2006; 8 (1):305-308.
11. Nocite J. *Miastenia Gravis e Anestesia*. *Rev Bras Anest* 1990;40 (6): 443-448.