

Eficácia da plasmaferese e da imunoglobulina humana no síndrome de Guillain-Barré: estudo retrospectivo

The efficacy of plasmapheresis and immunoglobulins in Guillain-Barré syndrome
A retrospective study

Luis Negrão*, José M. Santos**, Francisco Camões**, José Barbosa***, Luis Cunha****

Resumo

O síndrome de Guillain-Barré (SGB) é uma polirradiculoneuropatia subaguda, potencialmente fatal. A plasmaferese (PF) e, mais recentemente, a Imunoglobulina endovenosa (IgIV), são as terapêuticas disponíveis, com resultados comprovados na melhoria clínica dos doentes.

Neste estudo retrospectivo, foram considerados três grupos de doentes. Um grupo de 18 doentes foi tratado com PF, outro (13 doentes) com IgIV e finalmente um terceiro grupo (15 doentes), que recebeu unicamente o melhor tratamento médico disponível (TM).

Dos doentes tratados com PF, 38,4% melhoraram um ou mais graus na escala funcional, 61,5% melhoraram no grupo tratado com IgIV e 46,6% no grupo que recebeu tratamento médico.

Três doentes faleceram, um no grupo da PF e os outros dois no grupo que recebeu tratamento médico. Nenhum doente faleceu no grupo tratado com IgIV. Uma percentagem significativa de doentes tratados com IgIV tiveram alta com sinais mínimos (69,2%), contra 22,2% e 33,3%, respectivamente nos grupos tratados com PF e TM.

Este estudo mostra uma resposta altamente favorável ao tratamento com IgIV. O pior resultado verificado no grupo tratado com PF pode ter sido devido a um estágio de doença mais avançado e a uma maior incidência de factores de mau prognóstico no início do tratamento.

* Assistente Hospitalar de Neurofisiologia

** Interno do Internato Complementar de Neurologia

*** Assistente Hospitalar de Neurologia

**** Director de Serviço de Neurologia

Serviço de Neurologia dos Hospitais Universidade de Coimbra

Recebido para publicação a 01.07.99

Palavras chave: síndrome de Guillain-Barré, plasmaferese, imunoglobulina intravenosa

Abstract

Guillain-Barré Syndrome (GBS) is a sub-acute poliradiculoneuropathy, potentially fatal. Plasma-pheresis (PF) and recently Intravenous Immunoglobulin (IvIG) are the therapies of choice, resulting in significant clinical improvement.

In this retrospective study, 46 patients with a diagnosis of GBS were analysed. Three groups of patients were considered. One (18 patients) treated with PF, a second one (13 patients) with IvIG and a third one (15 patients) received only the best medical treatment (MT).

According to the functional score, 38,4% of patients improved one or more grades with PF, 61,5% with IvIG and 46,6% with MT.

Three patients died, one in the PF group and the others two in the MT group and none in the IvIG. A significant percentage of patients treated with IvIG was discharged with minor signs and symptoms (69,2%), versus 22,2% and 33,3% in the PF and MT groups respectively.

This study shows a high favourable response to IvIG. The worst results in the PF group might have been due to a more severe disease and a higher incidence of bad prognostic factors, at the beginning of the treatment.

Key words: Guillain-Barré syndrome, plasmapheresis, intravenous immunoglobulin

Introdução

O síndrome de Guillain-Barré (SGB) é a doença aguda e generalizada mais comum do sistema nervoso periférico.

Até meados do século XX, o seu tratamento baseava-se na instituição das melhores terapêuticas médicas de suporte disponíveis. Apenas em 1985 e, mais tarde em 1992, os Estudos Cooperativos Americano e Francês^{1,2}, respectivamente, demonstraram a superioridade da plasmaferese (PF) em acelerar a recuperação clínica, em relação ao tratamento médico de suporte.

Referências isoladas à eficácia de altas doses de imunoglobulina intravenosa (IgIV) surgem a partir de 1988³. Nesse ano, van der Merché e o "Dutch Guillain-Barré Study Group"⁴, num ensaio randomizado comparando imunoglobulina endovenosa e PF, provaram a eficácia da IgIV no SGB, sugerindo mesmo um efeito terapêutico superior à PF.

Neste estudo retrospectivo apresentamos a nossa experiência no tratamento de doentes com SGB, com imunoglobulina IgIV e PF.

Metodologia

Foram analisados os processos clínicos de todos os doentes com diagnóstico clínico final de SGB, no período

compreendido entre 1992 e 1995.

Foram incluídos 46 doentes, com o padrão clínico e laboratorial característico da doença⁵. Não foi considerada obrigatória para a inclusão no estudo a presença de sinais de desmielinização nervosa periférica no estudo neurofisiológico (EMG), uma vez que alguns exames foram efectuados numa fase demasiado precoce para que aquelas alterações bloqueios de condução, aumento da latência motora distal e diminuição das velocidades de condução pudessem estar presentes. Algum grau de alteração das ondas F, prolongamento do valor de latência mínima e diminuição da persistência, em particular, sugeriam a presença de desmielinização nervosa proximal. Neste estudo apenas foi considerada a amplitude distal do potencial de acção muscular (CMAP) do nervo mediano, registado no músculo curto abductor do polegar.

Dezasseis doentes foram excluídos, em virtude de apresentarem história prévia de polineuropatia (polineuropatia desmielinizante crónica inflamatória, 2 doentes) ou por apresentarem sinais clínicos atípicos, tais como um predomínio de paresia de pares cranianos sem défice motor significativo dos membros (mononeuropatia craniana múltipla, 2 doentes) ou resultados laboratoriais anormais (7 doentes com aumento da celularidade no LCR, com serologia para VIH negativa). Foram ainda excluídos 4 doentes submetidos a menos do que 3 sessões de PF e um outro com evidência de abundantes sinais agudos de desinervação no EMG.

A todos os doentes foram efectuadas análises hematológicas, bioquímicas, serológicas e virológicas, no sentido de detectar doenças médicas subjacentes e para excluir outras causas possíveis de neuropatia, nomeadamente hipertireoidismo, antigénio para a hepatite B, diabetes, intoxicação por metais pesados e porfiria. Doseamentos de anticorpos anti-GM1 não foram efectuados, uma vez que só se tornaram disponíveis nos Hospitais da Universidade de Coimbra a partir do ano de 1996.

Na PF, o valor médio de extracção de plasma foi de 200 a 250 ml/kg de peso corporal em cada sessão, usando a técnica de fluxo contínuo com separação celular por membrana ou por centrifugação. A IgIV (Sandoglobulina) foi administrada por via endovenosa na dose total de 0,4 gr/kg de peso/dia, em 5 dias consecutivos (i.e., dose total = 2gr/kg de peso).

Os doentes foram estadiados de acordo com a Escala Funcional utilizada no ensaio americano¹, de modo retrospectivo, de acordo com os dados clínicos registados no processo clínico e em relação a dois momentos de referência na evolução clínica: admissão e data de alta clínica do doente.

A análise estatística foi efectuada usando o teste *t de student* para amostras não emparelhadas, entre cada um dos grupos terapêuticos e em relação à idade, tempo decorrido desde os primeiros sintomas e o internamento,

tempo decorrido entre os primeiros sintomas e o início do tratamento, tempo total de internamento, grau clínico à data de internamento e à data da alta e, para amostras emparelhadas, a avaliação da Escala Funcional em cada grupo, à data de internamento e à data da alta. Para a análise dos antecedentes clínicos foi utilizada o teste de Qui².

Resultados

Foram considerados três grupos de doentes. Um grupo tratado com PF (18 doentes), outro grupo com IgIV (13 doentes) e o último recebendo unicamente o melhor tratamento médico de suporte (15 doentes). Em relação à distribuição por sexos, 26 eram do sexo masculino e 20 do sexo feminino, com um predomínio do sexo masculino no grupo da PF. A idade média era superior no grupo do TM, com um valor intermédio no grupo da PF (Quadro 1).

Antecedentes clínicos prévios foram registados em 31 doentes (67,3%), com uma incidência semelhante nos três grupos, sendo 84% de natureza infecciosa (infecções do tracto respiratório superior). O tempo decorrido desde o início dos sintomas até à admissão hospitalar foi mais curto no grupo da PF do que nos restantes dois grupos, com um $p < 0.05$ quando comparados os grupos da PF e da IgIV. O tempo para iniciar tratamento após os primeiros sintomas foi ligeiramente mais longo no grupo da IgIV, sem no entanto haver diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo da PF.

O tempo total de internamento foi mais longo no grupo da PF do que nos outros grupos, com um $p < 0.05$ entre os grupos da PF e da IgIV e < 0.01 entre os grupos IgIV e TM. Nove doentes no grupo PF tornaram-se dependentes do ventilador, um no grupo IgIV e nenhum no grupo TM. Registaram-se complicações médicas em 17 doentes, 12 (66,6%) no grupo PF, 3 (23%) no grupo IgIV e 2 no grupo TM, num total de 29 complicações médicas. Todos os doentes do grupo PF que necessitaram de suporte ventilatório apresentaram complicações médicas. As mais comuns foram de natureza infecciosa (20 - 68,9%), com 11 envolvendo o pulmão.

Três doentes faleceram, um no grupo PF por septicémia, oito dias após a admissão clínica e estando sob suporte ventilatório e os outros dois no grupo TM, devido a choque séptico e disautonomia, três dias após a admissão hospitalar.

O estudo electromiográfico (EMG) foi efectuado mais tarde no grupo da PF, $28,5 \pm 37,4$ dias e aos $10,6 \pm 4,7$ e $13,2 \pm 11$ dias nos grupos IgIV e TM, respectivamente. O valor médio do CMAP foi semelhante nos grupos PF e IgIV e maior no grupo TM, com uma diferença estatisticamente significativa entre este último grupo e o grupo PF ($p < 0.001$) e IgIV ($p < 0.01$). Somente o grupo PF apresentou valores abaixo do limite inferior do normal (dois doentes: 0,74 e 0,34 mV de CMAP). Não se verificaram valores de CMAP inferiores a 2mV e a 4 mV nos grupos IgIV e TM,

Quadro 1

	TOTAL	Tratamento com PF	Tratamento com IgIV	Tratamento Médico
Número de doentes	46	18	13	15
Homens	26	12	6	8
Mulheres	20	6	7	7
Idade (anos)	51,7 ± 21,3	51,8 ± 38,2	47,7 ± 20,9	55,1 ± 24,4
Antecedentes Clínicos	31 (67,3%)	14 (77,7%)	8 (61,5%)	9 (60%)
Tempo decorrido entre os 1 ^{os} sintomas e a admissão clínica (dias)		4,6 ± 4	8 ± 7,4	6,6 ± 9,5
Dias de internamento		48,1 ± 38,2	26,1 ± 14,3	21,2 ± 17,2
Tempo decorrido entre os 1 ^{os} sintomas e o início do tratamento (dias)		6,6 ± 4,4	8,3 ± 7,2	
Escala Funcional (média)				
No 1 ^o dia de internamento	3 ± 1,1	3,6 ± 0,8	2,5 ± 1,1	2,8 ± 1,1
À data da alta	2,5 ± 1,5	3,1 ± 1,5	1,6 ± 1,1	2,5 ± 1,7
Escala Funcional ≥ 3 (média)		n=16	n=7	n=11
No 1 ^o dia de internamento	3,6 ± 0,5	3,8 ± 0,6	3,4 ± 0,5	3,4 ± 0,5
À data da alta	2,9 ± 1,5	3,3 ± 1,4	1,5 ± 0,9	3 ± 1,6
CMAP (NervoMediano)		4,2 ± 3,6	4,7 ± 2,9	7,9 ± 3,9

Características clínicas dos 3 grupos de tratamento:

PF: Plasmaferese; IgIV: Imunoglobulina endovenosa, TM: Tratamento Médico.

respectivamente.

Na admissão clínica (Quadro 2), foram estadiados no grau igual ou superior a 3, 16 doentes (88,8%) no grupo PF, 7 doentes (53,8%) no grupo IgIV e 11 doentes (73,3%) no grupo TM. Os *scores* médios apresentaram um valor de $p < 0.01$ entre o grupo PF e os grupos IgIV e TM e de $p < 0.05$ entre os grupos IgIV e TM. Os mesmos resultados estatísticos foram verificados à data da alta hospitalar (Quadro 2). Quando comparados os *scores* médios em cada grupo entre a data de internamento e a alta hospitalar, a diminuição do *score* médio atingiu um valor estatisticamente significativo para o grupo IgIV ($2,5 \rightarrow 1,6$ - $p < 0.002$) e de menor grandeza no grupo PF ($3,6 \rightarrow 3,1$ - $p < 0.014$). O mesmo grau de melhoria, com o mesmo significado estatístico, foi observado quando considerados os doentes com um grau na Escala Funcional igual ou superior a 3 ($p < 0.397$,

$p < 0.003$ e $p < 0.034$, respectivamente nos grupos TM, IgIV e PF).

Dez doentes (21,7%) necessitaram de apoio ventilatório (9 no grupo PF e 1 no grupo IgIV). Três doentes iniciaram ventilação assistida antes da instituição do tratamento, todos no grupo PF. Dois iniciaram tratamento ao mesmo tempo que o início do suporte ventilatório e os restantes cinco após iniciarem tratamento (4 no grupo PF e um no grupo IgIV). O tempo médio em ventilação assistida foi de $32,4 \pm 37$ dias no grupo PF e de 11 dias para o doente recebendo tratamento com IgIV.

Quando da alta hospitalar, só 6 (13%) doentes (PF 3, TM 2 e IgIV 1) apresentaram agravamento na Escala Funcional, tendo 3 doentes evoluído fatalmente. Dezoito doentes (39,1%) apresentavam-se estabilizados no mesmo grau, 8 no grupo PF, 4 no grupo IgIV e 6 no grupo TM e vinte e

Quadro 2

Grau (Escala Funcional)	Plasmaferese n=18		Imunoglobulina n=13		Tratamento médico n=15	
	À data do Internamento	À data da Alta	À data do Internamento	À data da Alta	À data do Internamento	À data da Alta
0	0	1	0	0	0	1
1	0	3	3	9	3	4
2	2	2	3	0	1	2
3	4	1	4	3	6	6
4	10	10	3	1	5	0
5	2	0	0	0	0	0
6	0	1	0	0	0	2

Número de doentes em cada grau da Escala Funcional por grupo de tratamento.

dois doentes (47,8%) melhoraram (7, 8 e 7 doentes, nos grupos PF, IgIV e TM, respectivamente). Onze doentes melhoraram um grau na Escala Funcional, nove doentes dois graus e os outros dois doentes três e quatro graus cada. À data da alta hospitalar, 11 dos 43 doentes (25,5%) não apresentavam deambulação autónoma (grau 4 da Escala Funcional) e 10 (32,5%) necessitavam de suporte para a marcha (grau 3). Nos doentes autónomos, 4 (9,3%) apresentavam sinais e sintomas não incapacitantes (grau 2) e 16 doentes (37,2%) apresentavam sintomas e sinais mínimos (grau 1). Somente dois doentes (4,6%) estavam assintomáticos.

Conclusões

Na actualidade, é opinião consensual⁶ que a PF em primeiro lugar e a IgIV, mais recentemente, são terapêuticas eficazes no tratamento do SGB, (superiores ao tratamento médico de suporte), diminuindo o tempo para a recuperação completa, nos doentes com ou sem dependência do ventilador.

Muitos factores, clínicos e laboratoriais, têm sido sugeridos como indicando mau prognóstico nos doentes⁷. Destes, o CMAP distal de baixa amplitude, a idade, a rapidez com que se atinge um défice motor grave e a dependência do ventilador são os mais frequentemente referidos. Destes, todos excepto a idade, foram mais comuns no grupo PF. Outro facto óbvio neste estudo foi a grande percentagem de doentes sem qualquer tratamento específico.

Pensamos existirem algumas razões que podem explicar estes resultados.

No início dos anos 90, a PF era a terapêutica de eleição, comprovada, quando ainda existiam dúvidas em relação à eficácia da IgIV. Este facto levou a que os doentes mais incapacitados, com graus mais elevados na Escala Funcional, fossem tratados com PF, enquanto os outros, com défices motores menos graves, foram tratados com IgIV.

A terapêutica com IgIV é cara e em geral não disponível na farmácia hospitalar nas doses habitualmente prescritas para o SGB, enquanto a PF não é fácil de se iniciar tão rápido quanto o desejável; desta forma, muitos doentes não efectuaram qualquer um destes tratamentos (66,6% em 1992 e 1993 e só 13,3% em 1995, de um total de 15 doentes). Estas justificações, de interesse local, são importantes para compreender porque os doentes do grupo PF apresentaram um *score* médio mais elevado na admissão clínica e porque houve um grupo sem tratamento específico. Por outro lado, nem todos os doentes apresentaram um défice motor que justificasse a instituição de um tratamento específico.

A natureza deste estudo, com a definição de metas *a posteriori*, está sujeita a uma série de dificuldades. Em primeiro lugar, não foi referido o que aconteceu aos doentes entre a admissão e a sua alta hospitalar. Como nós sabemos, existem muitos exemplos de doentes que estavam no grau 2 da Escala Funcional à data da admissão e que necessitaram de suporte ventilatório mais tarde, tendo alta hospitalar com um grau 3, sendo catalogados como não apresentando melhoria clínica. Por outro lado, o facto de o grau clínico à data da alta ser pior ou igual ao da

admissão não significa que estes doentes não melhorassem mais tarde. Quando existem facilidades a nível hospitalar na área de residência e para que os doentes possam continuar a sua fase de recuperação, a grande maioria são transferidos para esses hospitais; assim, o grau clínico à data da alta pode ser um meta pré-definida, mas não o final da evolução clínica: melhoria do doente.

Este estudo mostrou uma resposta bastante favorável à IgIV. Neste grupo, não se observaram óbitos e somente 4 doentes (30,7%) necessitavam de suporte na marcha

(3 doentes) ou estavam acamados (1 doente). O grupo com suporte médico (MT) apresentou 13,3% de eventos fatais (o mais alto dos 3 grupos) e só 5 doentes (33,3%) ficaram assintomáticos ou com sintomas e sinais mínimos, em comparação com 69,2% do grupo IgIV.

É nossa opinião que este estudo revela o que provavelmente aconteceu noutros centros hospitalares nacionais há relativamente pouco tempo, as dúvidas e a utilização progressiva da IvIG e a noção, mais tarde confirmada, de um efeito terapêutico da IgIV no SGB.

Bibliografia

1. SGB Study Group: Plasmapheresis and acute Guillain Barré. *Neurology* 1984; 35:1096-1104.
2. French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome. Efficiency of plasma exchange in Guillain-Barré syndrome: role of replacement fluids. *Ann Neurol* 1987;22:753-761.
3. Kleyweg RP, van der Merché FGA, Meulstee J. Treatment of Guillain-Barré Syndrome with high-dose gammaglobulin. *Neurology* 1988;38:1639-1641.
4. Van der Merché FGA, Schmitz PIM, Dutch Guillain Barré Study Group. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. *New Engl J Med* 1992;326:1123-1129.
5. Asbury AK, Arnason BG, Karp HR, McFarlin DE. Criteria for diagnosis of Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1978;3:565-567.
6. Bril V, Ilse WK, Pearce R, Dhanani A, Sutton D and Krong K. Pilot trial of Immunoglobulin versus plasma exchange in patients with Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 1996;46:100-103.
7. Kissel JT. Treatment and prognosis of Guillain-Barré Syndrome and variants. 48th. Annual Meeting of the American Academy of Neurology. Vol 2, 1996.