Andrea de Carvalho Anacleto Ferrari de Castro

**Manifestações laríngeas, alterações da voz e na
deglutição da *miastenia gravis***

**Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Doutora em Ciências**

São Paulo

2017

Andrea de Carvalho Anacleto Ferrari de Castro

**Manifestações laríngeas, alterações da voz e na
deglutição da *miastenia gravis***

**Versão corrigida da tese apresentada à Faculdade
de Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutora em Ciências.
Versão original se encontra disponível na FMUSP.**

**Programa de Fisiopatologia Experimental
Orientador: Prof. Dr. Rogério Aparecido Dedivitis**

São Paulo

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Castro, Andrea de Carvalho Anacleto Ferrari de
Manifestações laríngeas, alterações da voz e da deglutição da *miastenia gravis* /
Andrea de Carvalho Anacleto Ferrari de Castro -- São Paulo, 2017.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Fisiopatologia Experimental.
Orientador: Rogério Aparecido Dedivitis.

Descritores: 1.Miastenia gravis 2.Voz 3.Disfonia 4.Disartria 5.Distúrbios
da voz 6.Transtorno da deglutição 7.Deglutição

USP/FM/DBD-166/17

*Ao meu marido Mario Augusto pelo carinho, Amor e
compreensão.*

*Aos meus filho Enzo e Mateus pelo amor e
inspiração.*

*Aos meus pais, Maria Imaculada e João Batista,
pelo exemplo e dedicação.*

“Por vezes sentimos que aquilo que
fazemos não é senão uma gota de
água no mar. Mas o mar seria menor
se lhe faltasse uma gota”.
(Madre Teresa de Calcuta)

AGRADECIMENTOS

A todos os pacientes, alvo desse estudo, agradeço sua disponibilidade, mesmo sem benefícios imediatos, espero sinceramente que nossos resultados possam melhorar de alguma maneira a qualidade de vida de todos.

Ao Prof. Dr. Rogério A. Dedivitis, meu orientador e amigo, agradeço o carinho, a paciência e a inspiração para ir sempre além.

Ao Prof. Dr. Cláudio Roberto Cernea, Professor Responsável da Disciplina de Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Faculdade de Medicina da USP e Coordenador da Comissão Assessora de Pesquisa, pela oportunidade e atenção dispensada.

Ao Dr. Antonio Alberto Zambon, por dispor de seus pacientes para avaliação e realização de todos os exames, pela amizade cativada e pela gentileza ao longo de todo o trabalho.

Ao Dr. Paulo Euripedes Marchiori, por dispor de seus pacientes para avaliação e realização de todos os exames, pela amizade cativada e pela gentileza ao longo de todo o trabalho.

À Dra. Yara Fragoso Dadalti, agradeço pela atenção, amizade e pela generosidade constante para auxiliar e ensinar.

Ao Dr. João Aris Kouyoumdjian, por ter inspirado a realização desse trabalho.

À Dra. Lica Arakawa-Sugueno, pela disponibilidade constante na realização da avaliação dos pacientes e pela grande amiga que se tornou.

À Fga. Débora dos Santos Queija, pela amizade, parceria e disponibilidade constante para me ensinar vários conceitos fonoaudiológicos.

À Sra. Jocely Picado pelo auxílio na tradução do *Abstract*.

À Dra. Ines Nishimoto pelo auxílio e orientação na avaliação estatística.

À Sra. Isabel Figueiredo, da Divisão de Biblioteca e Documentação da Faculdade de Medicina da USP, pela elaboração da ficha catalográfica.

Ao meu irmão, Renato, minha cunhada, Miriam e minha sobrinha, Ana Clara, pelo apoio incondicional e por me incentivar a acreditar em meus sonhos.

À minha cunhada, Maria Claudia, pelo exemplo de profissionalismo e por me inspirar sempre.

A todos que, mesmo injustamente não citados, não deixarão de ser reconhecidos.

A Deus por tudo.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Distribuição da casuística de acordo com variáveis demográficas, clínicas dos 37 pacientes.....	30
Tabela 2. Distribuição da casuística de acordo com variáveis de análise perceptivo-auditiva e temporal dos 37 pacientes.....	31
Tabela 3. Distribuição da casuística de acordo com achados da vídeo-estroboscopia.....	32
Tabela 4. Correlação entre as variáveis demográficas e clínicas, o grau de disfonia e o IDV-10.....	33
Tabela 5. Distribuição da casuística de acordo com as variáveis contração faríngea e sensibilidade laríngea dos 37 pacientes.....	34
Tabela 6. Distribuição da casuística de acordo com variáveis VED/ perda prematura dos 37 pacientes.....	34
Tabela 7. Distribuição da casuística de acordo com variáveis VED/ penetração/aspiração dos 37 pacientes.....	35
Tabela 8. Distribuição da casuística de acordo com variáveis VED/ estase dos 37 pacientes.....	37
Tabela 9. Distribuição da casuística de acordo com variáveis contração faríngea e sensibilidade laríngea dos 37 pacientes em relação a grau da doença.....	38
Tabela 10. Distribuição da casuística de acordo com variáveis VED/ perda prematura dos 37 pacientes em relação a grau da doença.....	39

Tabela 11. Distribuição da casuística de acordo com variáveis VED / estase dos 37 pacientes em relação a grau da doença.....	40
Tabela 12. Distribuição da casuística de acordo com estase em relação sensibilidade laríngea dos 37 pacientes.....	41

LISTA DE ABREVIações

MG Miastenia Gravis

IDV Índice de desvantagem vocal

IDV-10 Índice de desvantagem vocal – 10

AChRs Receptores nicotínicos de acetilcolina

JNM Junção neuro muscular

ACh acetilcolina

AChE acetilcolinesterase

RESUMO

Castro ACAF. Manifestações laríngeas, alterações da voz e da deglutição da *miastenia gravis* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

Introdução: A miastenia gravis (MG) é uma doença autoimune caracterizada por diminuição da força nos músculos voluntários, que se agrava com o esforço, podendo evoluir com alterações de voz e deglutição. **Objetivo:** Caracterizar as manifestações laríngeas da MG. **Métodos:** Foi realizado um estudo transversal por meio da avaliação de 37 pacientes portadores de MG, no período de maio de 2015 a novembro de 2016. Os pacientes foram recrutados no Ambulatório de Neurologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo/SP. Além dos dados clínicos e demográficos, todos os pacientes foram analisados pelo Índice de Desvantagem Vocal-10 (IDV-10), análise perceptivo-auditiva da voz, videolaringostroboscopia e videoendoscopia da deglutição. **Resultados:** Na avaliação de voz, foi identificada disfonia em 89,2% dos sujeitos, sendo 59,5% de grau discreto e 29,7% moderado a grave. A autopercepção da desvantagem vocal foi significativamente maior nos pacientes diagnosticados com algum grau de disfonia. Foram identificadas alterações anatômicas em 8 pacientes à videolaringostroboscopia. Ao comparar o grau da doença com as variáveis contração faríngea e sensibilidade laríngea na VED, observou-se maior ocorrência nos sujeitos com doença mais avançada e comprometimento bulbar. A associação entre as alterações de sensibilidade laríngea e estase indicou que os pacientes com ausência de sensibilidade tiveram estase para saliva, líquido e principalmente para purê e sólido. **Conclusões:** Portadores de MG apresentam alterações de voz e deglutição relacionadas à doença. A disfonia causa um impacto na vida do paciente com diagnóstico de MG. As alterações da deglutição estiveram presentes em pacientes com acometimento generalizado e maior evolução da doença.

Descritores: *miastenia gravis*; voz; disfonia; disartria; distúrbios da voz; transtorno da deglutição; deglutição.

ABSTRACT

Castro ACAF. Laryngeal manifestations, voice and deglutition disorders in myasthenia gravis [Thesis]. São Paulo: " Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2017.

Introduction: Myasthenia gravis (MG) is an autoimmune disease characterized by a reduction in the strength of the voluntary muscles, aggravated by effort, with the possibility of developing with voice and deglutition disorders. **Objective:** Characterize the laryngeal manifestations of MG. **Methods:** A transversal study was carried out by evaluating 37 patients with MG in the period between May 2015 and November 2016. Patients were recruited in the Neurology outpatient center at the Hospital das Clínicas, "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo". Besides clinical and demographic data, all patients were analyzed according to the Vocal Disadvantage Index-10 (VDI-10), auditory-perceptual voice analysis, videolaryngostroboscopy and videoendoscopy of swallowing. **Results:** In the voice evaluation, dysphonia was identified in 89.2% of patients, 59.5% with a discreet degree and 29.7% from moderate to severe. Self-perception of the vocal disadvantage was significantly greater in patients diagnosed with some degree of dysphonia. Anatomical changes were identified in 8 patients through videolaryngostroboscopy. When comparing the degree of the disease with the variables pharyngeal contraction and laryngeal sensitivity in the VED, a greater incidence in patients with a more advanced disease and bulbar involvement was noticed. The association between the changes in laryngeal sensitivity and stasis showed that patients with a lack of sensitivity had stasis for saliva, liquid and mainly for purée and solids. **Conclusions:** MG patients present changes in voice and deglutition related to the disease. Dysphonia causes a great impact in the life of the patient diagnosed with MG. Changes in deglutition were present in patients with generalized involvement and greater progression of the disease.

Descriptors: myasthenia gravis; voice; dysphonia; dysarthria; voice disorders; deglutition disorders; deglutition.

Essa tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3^a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de figuras

Lista de tabelas

Lista de abreviações

Resumo

Abstract

Sumário

1 INTRODUÇÃO.....	01
2 OBJETIVOS.....	07
3 REVISÃO DE LITERATURA.....	09
4 MÉTODOS.....	16
4.1 Casuística.....	17
4.1.1 Critérios de inclusão e de exclusão.....	17
4.2 Métodos.....	18
4.2.1 Coleta de dados.....	18
4.2.2 Avaliação Vídeolaringoestroboscópica.....	18
4.2.2.1 Instrumental.....	18
4.2.2.2 Técnica do exame.....	18
4.2.2.3 Parâmetros analisados.....	20
4.2.3 Avaliação da voz.....	24
4.2.3.1 Avaliação perceptivo auditivo da voz.....	24
4.2.3.2 Avaliação auto perceptiva da desvantagem vocal	25
4.2.4 Vídeo endoscopia da deglutição.....	26
4.2.5 Análise estatística.....	27
5 RESULTADOS	29
6 DISCUSSÃO	42
7 CONCLUSÃO	49
8 ANEXOS	51
9 REFERÊNCIAS	70

1 INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

O termo miastenia gravis é proveniente do latim e do grego, onde “mys” = músculo, “astenia” = fraqueza, “gravis” = pesado¹. A miastenia gravis (MG) é uma doença autoimune causada pela presença de anticorpos circulantes contra os receptores nicotínicos da acetilcolina (AChRs) localizados na membrana pós-sináptica da junção neuromuscular (JNM)².

A incidência da MG varia de 1-9 por milhão e a prevalência, de 25-142 por milhão de habitantes, havendo discreto predomínio em mulheres³. A idade de início é bimodal, sendo os picos de ocorrência em torno de 20-34 anos para mulheres e de 70-75 anos para homens^{4,5}.

A maneira como se inicia a produção de anticorpos contra os AChRs na MG ainda é desconhecida. Existe a hipótese de que o timo teria alguma relação com a MG, porém isso ainda não é claramente definido. Pode-se dizer que a ação do timo na transmissão sináptica da JNM na MG ocorre através da presença de um antígeno que transforma linfócitos normais em linfócitos imunocompetentes. Cerca de 75% dos pacientes com MG apresentam anormalidades no timo. O timo miastênico contém um número aumentado de células B e linfócitos tímicos que liberam anticorpos contra AChR. Em decorrência a estímulos desconhecidos, as células mióides do timo se danificam provocando uma falha no mecanismo supressor de linfócitos T helper propiciando um aumento incontrolado de anticorpos contra os AChRs, produzidos pelos linfócitos B. Outras possibilidades compreendem na ocorrência de uma infecção viral que poderia alterar as propriedades da superfície da placa motora, tornando-a imunogênica ou na presença de antígenos virais ou bacterianos que compartilhem epítomos com o AChR, de modo que, quando uma

pessoa é infectada, os anticorpos gerados contra o organismo estranho também podem reconhecer o AChR^{6,7,8,9}.

Na MG, os anticorpos ligam-se aos AChR induzindo sua internalização e degradação. Assim, quando a acetilcolina (ACh) é liberada na JNM, a chance da molécula de ACh encontrar um receptor antes de ser hidrolisada pela anticolinesterase (AChE) torna-se menor visto que a densidade de AChR está reduzida^{7,9}. Além disso, algumas mudanças morfológicas, tais como a alteração na geometria da placa motora, a redução das dobras juncionais e o alargamento da fenda sináptica, levam à difusão da ACh para longe da fenda e diminuem ainda mais a probabilidade da ACh interagir com receptores funcionais ainda presentes. Todas essas mudanças interferem na transmissão nervo-músculo, já que a ACh torna-se menos eficaz na estimulação da placa motora e, como resultado, o músculo esquelético não se contrai adequadamente^{7,10,11}.

O diagnóstico da MG pode ser realizado a partir dos sinais clínicos apresentados pelo paciente, da dosagem dos anticorpos anti-receptores da acetilcolina e de testes neurofisiológicos, como a eletroneuromiografia com estimulação repetitiva e a eletroneuromiografia de fibra única⁵. MG com sintomas exclusivamente laríngeos são extremamente raros e tais queixas muitas vezes não são consideradas, levando a um atraso no diagnóstico^{12,13}.

Do ponto de vista clínico, caracteriza-se por diminuição da força nos músculos voluntários, que se agrava com o esforço e melhora com o repouso^{2,3}, podendo ser generalizada ou limitada a grupos musculares específicos como músculos oculares, faciais e bulbares¹⁴.

Os sintomas iniciais incluem: fraqueza muscular generalizada ou cervicofacial, diplopia, ptose uni ou bilateral, disartria, disfagia, dificuldade para mastigação e

dispnéia¹⁵. Quando ocorre o comprometimento da musculatura de inervação bulbar, os sintomas mais comuns são os relacionados à voz, fala e deglutição¹⁶.

A disartria, incluindo disfonia, é um sintoma comum no início da evolução da MG, ocorrendo em até 27% dos pacientes^{15,17,18}. As alterações na voz, incluem hipernasalidade, dificuldade de manter o tom da voz¹⁹, fadiga vocal²⁰, afonia intermitente²¹, por vezes relacionados à paralisia de pregas vocais em abdução ou um déficit na mobilidade das pregas vocais.^{20,22-26}.

A disfagia é um sintoma frequente na MG, ocorrendo em 15-40% dos pacientes com a forma generalizada da doença^{23,24}. Por outro lado, é muito raro disfagia ser a única manifestação da doença^{23,25,26}. Dentre os distúrbios de deglutição descritos na MG, alterações como o aumento da nasalidade, o refluxo nasal, a dificuldade em controlar o bolo alimentar na cavidade oral, a presença de resíduos após a deglutição em valéculas e hipofaringe e, por fim, a aspiração são sintomas devidos à fraqueza presente nas estruturas envolvidas²⁷. A apresentação clínica com alterações de deglutição, fala e voz conjuntamente pode levar a um diagnóstico errôneo de envolvimento bulbar primário causado por outras enfermidades. O diagnóstico nesses pacientes pode ser difícil, especialmente se os anticorpos contra o receptor de acetilcolina não estiverem presentes ou se não houver uma clara resposta clínica à administração de anticolinesterásicos²⁸. Além disso, por tratar-se de doença de caráter autoimune, outras afecções de mesma natureza podem coexistir em paciente com diagnóstico de MG, devendo ser investigadas³, especialmente hipo/hipertireoidismo e doença do timo. Setenta por cento dos pacientes têm hiperplasia de timo e aproximadamente 10% apresentam timoma, com potencial para comportamento maligno, sendo este mais comum em pacientes com 50-70 anos de idade⁴. Artrite reumatoide, lúpus eritematoso

sistêmico, síndrome de Sjögren, aplasia de células vermelhas, colite ulcerativa e doença de Addison podem ocorrer concomitantemente com MG ^{1,4}.

As complicações clínicas mais importantes de MG são tetraparesia e insuficiência respiratória (crise miastênica). A mortalidade dos pacientes é extremamente baixa (1,7 por milhão da população geral), graças aos avanços na área da terapia intensiva ^{1,2}.

Osserman propôs uma classificação clínica em 1971 para definir a gravidade da miastenia ^{20,25}. A escala classifica os pacientes adultos em: Grupo I: fadigabilidade e debilidade nos músculos oculares externos. Grupo IIA: MG de forma generalizada e pouco intensa. Há o comprometimento dos músculos cranianos, das extremidades inferiores e do tronco poupando-se os músculos respiratórios. Grupo IIB: MG de forma generalizada e moderadamente intensa. Há a presença de diplopia, ptose palpebral, disartria, disfagia, dificuldade para soprar, debilidade dos músculos das extremidades e intolerância aos exercícios. Grupo III: MG aguda e fulminante. Apresenta grande afecção bulbar e alteração dos músculos respiratórios o que pode levar a necessidade de ventilação mecânica. Grupo IV: MG tardia. A doença torna-se generalizada no primeiro ou segundo ano após o estabelecimento do quadro.

O tratamento da doença objetiva o controle dos sintomas motores característicos, a diminuição das exacerbações, o aumento do período em remissão e o tratamento das crises miastênicas. Dessa forma, baseia-se inicialmente nos inibidores da acetilcolinesterase. Na grande maioria dos casos, é necessário recorrer à imunossupressão com corticoterapia nas fases de agudização da doença e outros fármacos cronicamente. A terapêutica com imunoglobulina intravenosa e a plasmaferese podem ter lugar durante curtos períodos de tempo, nas situações de maior gravidade. Em doentes com idade inferior a 60 anos e/ou baixo risco cirúrgico,

advoga-se a timectomia mesmo na ausência de timoma porque a esta medida associa-se, na maior parte dos casos, melhora da história natural da doença ^{1,29}. Quando detectada em fase inicial, o prognóstico da MG é favorável, com mortalidade muito baixa.

Há uma carência de estudos na literatura caracterizando as alterações de fala, voz e deglutição que podem ser encontradas em pacientes portadores de MG. Tais alterações, por vezes, não recebem maior atenção por parte dos autores devido ao impacto clínico de outras manifestações da doença, porém, levar em consideração a possibilidade de MG como diagnóstico diferencial, para pacientes com sintomas laringeos é crucial para prevenir complicações e melhorar a qualidade de vida.

2. OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

Caracterizar as manifestações laríngicas da MG por meio da videolaringostroboscopia, as alterações da voz por meio da avaliação perceptivo-auditiva e autopercepção da desvantagem vocal, bem como as alterações da deglutição por meio da vídeoendoscopia da deglutição.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3. REVISÃO DA LITERATURA

Um chefe indígena de nome Opechankanough, que viveu na Virgínia, entre 1550 e 1664, pode ter sido o primeiro caso de miastenia gravis (MG) conhecido. Marsteller, um neurologista da Universidade de Virgínia, defende essa possibilidade. Sua doença começou após os 70 anos de idade com ptose palpebral e fraqueza muscular progressivas, chegando a ser carregado e suas pálpebras elevadas por seus assistentes para poder enxergar, sendo descrita flutuação dos sintomas e melhora com repouso³⁰.

As primeiras descrições da doença foram realizadas em 1672, por um clínico inglês de Oxford, Thomas Willis, que publicou o livro, em latim, *De anima brutorum*, no qual ele descreveu um caso de uma mulher que temporariamente perdeu sua voz e tornou-se "muda como um peixe", sendo esta a primeira descrição da MG na literatura⁴⁴. Não há dúvidas da descrição de pacientes com fraqueza muscular flutuante atribuída a Willis. Isto é pouco usual em uma doença diferente da MG³².

O primeiro relato evidente foi feito provavelmente em 1868, por Hèrard, um clínico francês que trabalhava no Hospital Lariboisière, em Paris, sob o título "*De la paralysie glossolabio-laryngée*". Tratava-se de mulher de 30 anos com início insidioso de uma doença caracterizada por fadiga após leitura em voz alta, acompanhada de sensação de aperto na garganta. O quadro progrediu para fraqueza muscular generalizada, ptose palpebral, alterações da voz e deglutição, dificuldades respiratórias e óbito dois anos após o início dos sintomas, ocasião em que apresentara um resfriado aparentemente sem gravidade. Esse caso foi relatado também por Charcot et al., em 1890 como uma oftalmoplegia externa³².

A verdadeira história da miastenia, teve seu marco inicial com um trabalho de Wilhelm Heinrich Erb, apresentado em 1878, em um Congresso em Wiesbaden e publicado em 1879. Erb era professor de Neurologia na Friedreich's Clinic, em Heidelberg e descreveu detalhadamente o quadro clínico e a evolução de três pacientes observados durante quatro anos^{44,32,33}.

Na literatura médica, foram muitas as denominações, a partir de 1887, para essa doença², destacando-se: a) Oppenheim: paralisia bulbar sem achado anatômico; b) Strümpell: paralisia bulbar astênica; c) Goldflam: síndrome paralítico bulbo-espinhal possivelmente curável; d) Marinesco: paralisia bulbar subaguda descendente; e) Simpson: síndrome de Erb Goldflam; f) Roques e Ballet: síndrome de Erb; g) Raymond: miastenia bulbar espinhal; h) Kalischer: poliomesencefalomielite; i) Tilney e Smith: neuromiastenia grave; j) Finizio: hipocinesia de Erb; k) autores ingleses: myasthenia gravis. Atualmente, não há razões para se usarem outras denominações que não a já consagrada^{44,31,32}.

Apenas em 1895, Jolly empregou o termo MG^{44,31,32}. Por volta de 1900, alguns neurologistas descreveram características clínico-patológicas importantes da doença, como a relação com o timo e a proposta de que algum agente causava fraqueza muscular^{44,31-33}. No Brasil, o primeiro doente miastênico está em uma comunicação feita à Sociedade de Medicina e Cirurgia de São Paulo pelo Dr. Enjolras Vampré, em 1915³⁴⁻³⁶. Por volta da metade da década de 1930, duas descobertas ajudaram a identificá-la como uma doença da transmissão neuromuscular. Primeiramente, descobriu-se que inibidores da AChE revertem os sintomas da MG e, posteriormente, que a transmissão na JNM dá-se por meio de um mediador químico que foi denominado ACh^{33,44}.

O primeiro autor a afirmar que os sintomas dos pacientes miastênicos portadores de timoma melhoravam após a remoção do tumor, foi Blalock, em 1939⁴⁰. Após esse achado, descobriu-se que a remoção do timo era benéfica também para pacientes miastênicos que não apresentavam timoma³².

No período de 1935 a 1944, Lindsley e Brazier introduziram o estudo neurofisiológico na afecção. Demonstraram variação anormal na amplitude dos potenciais da unidade motora voluntária. Tais achados levaram Lindsley a deduzir que a doença era consequente a uma redução por anormalidade ou bloqueio da transmissão neuromuscular na placa motora terminal^{32,33,44}. Também Harvey e Masland, do Johns Hopkins Hospital, mostraram que a estimulação repetitiva dos nervos produzia resposta decrescente característica no potencial de ação muscular, estabelecendo um teste neurofisiológico confiável para validar o diagnóstico da MG^{33,44}.

A partir do início da década de 50, a MG foi estudada com interesse crescente na Clínica de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, resultando na criação do primeiro grupo de estudos inicialmente voltado para o tratamento da moléstia no país. Todas as facilidades para pesquisas clínica e laboratorial foram propiciadas pelo Chefe de Clínica na época, o saudoso Prof. Oswaldo Lange⁴⁴. A casuística em crescimento ininterrupto era, até o final de 1992, representada por 767 pacientes⁴⁴. Paralelamente ao aumento da casuística, ocorreu a evolução progressiva das pesquisas, que eram de ordem clínica, com prevalência dos estudos com finalidade terapêutica. A partir do final da década de 60, os estudos foram orientados, também, ao campo da imunologia. Essa nova tendência das investigações assumiu caráter universal e foi impulsionada nos anos 60 pela hipótese de doença autoimune levantada por Simpson³⁵. Seu argumento baseava-se

na presença de anormalidades tímicas nos pacientes miastênicos e a associação com outras doenças auto-imunes. Também sugeriu que os anticorpos competiam diretamente com o AChR, bloqueando a transmissão neuromuscular³⁵.

Tais fatos constituíram a base da terapêutica imunossupressora iniciada cientificamente em 1960, mas, de modo empírico, em 1935, por Simon e na década de 50, por outros autores. Nessas ocasiões, as experiências foram abandonadas porque ocorreram agravamento da sintomatologia e mortes. Nos anos 60 e 70, os corticoesteroides assumiram um papel de elite no tratamento da doença, tanto de modo intermitente como em dias alternados. Drogas citotóxicas, entre elas a azatioprina, passaram a ter seu lugar de destaque a partir dos trabalhos de Delwaide e Mertens^{44,33}.

Desde o estudo de Debain et al.²³ e Mesolella et al.²⁴, em 1968 e de Guerrier et al.²⁵, em 1969, a avaliação de sintomas laríngeos, como a disfagia, as alterações na voz e na articulação da fala na MG tem sido realizada por vários autores.

Em 1973 e nos anos seguintes, a natureza autoimune da doença foi estabelecida especificamente por Fambrough e Drachman¹, que usaram alfabungarotoxina radioativa para marcar AChR em placas motoras humanas e encontraram menos sítios de ligação no músculo miastênico do que nos controles. Patrick et al.²⁶, em 1973, simularam, em modelo animal, o comportamento autoimune mediado por anticorpos da porção pós-sináptica da junção neuromuscular dirigidos para o receptor de acetilcolina dos músculos estriados, provocando a fraqueza muscular. O papel desses anticorpos na etiologia da MG foi claramente estabelecido nos anos 1970, quando a plasmáfereze provou ser eficaz na sua remoção e na consequente melhora funcional desses pacientes.

Após a publicação desses trabalhos, vários casos foram relatados na literatura. Nieman et al.²⁷, em 1975, relataram um caso de uma paciente de 20 anos de idade, com diagnóstico de MG, evoluindo com quadro de disfonia e afonia, além de outros sintomas bulbares, como a regurgitação nasal, a disfagia e a hipernasalidade, causada pela fraqueza dos músculos do palato mole.

Um dos primeiros trabalhos que investigou a voz na evolução da MG, foi o do Rontal et al.¹³, em 1978, no qual concluíram que sintomas exclusivamente laríngeos são raros e pouco relatados por pacientes com MG.

Schmidt -Nowara et al.²⁸, em 1984, descreveram um paciente miastênico com quadro de insuficiência respiratória por paralisia de prega vocal bilateral. Assim como esses autores, Fairley et al.¹⁵ e Jos A et al.²⁹, em 1992, publicaram um trabalho sobre a possibilidade de estridor agudo, como um sinal de MG, devido à paralisia de prega vocal bilateral.

Uma das primeiras descrições sobre a disfagia como sintoma da MG foi realizada por Huang et al.³⁰, em 1988. Encontraram uma diminuição na amplitude e um aumento na duração das ondas peristálticas em todo o esôfago, além de anormalidades nas contrações desses músculos. Segundo esses autores, a disfagia é um sintoma frequente em MG e ocorre, eventualmente, em 15 a 40% desses pacientes com a forma generalizada. Por outro lado, a publicação ressalta que é muito raro esse sintoma aparecer como a única manifestação da doença.

Khan et al.¹⁹, em 1994, relataram quatro pacientes submetidos a extensas investigações por alterações de deglutição, por gastroenterologistas, bem como otorrinolaringologistas, antes do diagnóstico de MG. Com esse relato, consideraram que, por existir um envolvimento da musculatura orofaríngea na MG, não é incomum

o paciente apresentar queixas de disfagia. Dessa forma, discutiram a importância de levar-se em consideração tal diagnóstico, iniciando o correto tratamento e prevenindo complicações e melhorando a qualidade de vida desses pacientes.

Mao et al.¹⁹, em 2001, relataram 40 casos de miastenia com queixas laríngeas exclusivas e concluíram que a miastenia grave pode apresentar-se com sintomas principalmente confinados à laringe e devem ser incluídos no diagnóstico diferencial de disfagia.

Oda et al.⁶¹, em 2002, avaliaram 22 pacientes com diagnóstico de MG, evoluindo com disfagia orofaríngea, com o objetivo de propiciar uma orientação adequada e prevenir episódios de pneumonia aspirativa, desnutrição e desidratação, devido à administração inadequada de alimentação via oral.

M Llabré's et al.²¹, em 2005, descreveram três pacientes que apresentaram quadro de disfagia como única manifestação da doença.

Brostoff et al.³⁶, em 2008, relatam um caso de disfagia em paciente idosa, cujos sintomas melhoraram após o diagnóstico de MG e o início do tratamento medicamentoso.

Sebastian et al.³⁸, em 2015, descreveram a disfagia de dois de seus pacientes com MG que apresentavam fraqueza dos músculos da orofaringe, os quais apresentaram, entre outras alterações, tempo de mastigação prolongada e descreveram as técnicas compensatórias usadas por esses pacientes para melhorar os sintomas, além de escrever as recomendações para esses pacientes.

4 MÉTODOS

4. MÉTODOS

4.1. Casuística

Foi realizado um estudo transversal por meio da avaliação de pacientes portadores de MG no período de maio de 2015 a novembro de 2016. Os pacientes foram recrutados no Ambulatório de Neurologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo/SP.

4.1.1 Critérios de inclusão e de exclusão

Participaram desse estudo pacientes com diagnóstico de MG e classificados segundo Osserman e Genkins⁸.

Critérios de inclusão: Para serem incluídos, os pacientes precisaram apresentar três dos seguintes critérios, sendo que pelo menos um deles devia ser baseado nos achados de exames complementares (estudo eletromiográfico ou teste imunológico anticorpo antirreceptor de Acetilcolina): fraqueza adquirida de músculos voluntários, incluindo os inervados por nervos cranianos; flutuação e fadigabilidade; resposta eletromiográfica com decremento de amplitude do potencial muscular de pelo menos 10% após estimulação repetitiva a 3-4Hz; melhora clínica objetiva após a instituição de medicamentos anticolinesterásicos, realizada no Serviço de Neurologia do Hospital das Clínicas; eletromiografia de fibra única positiva.

Critérios de exclusão: Foram excluídos os pacientes que apresentaram outras formas de miastenia que não a MG, uma vez que doenças que causam fraqueza muscular sistêmica ou de nervos cranianos podem ser confundidas com esta doença.

4.2. MÉTODOS

4.2.1 Coleta de dados

Foi preenchido um protocolo de avaliação contendo: 1) identificação, 2) dados da MG (tempo de doença, outras doenças associadas, classificação da doença e terapêutica), 3) queixas laríngeas (Anexo C1) e 4) Índice de Desvantagem Vocal (IDV 10) (Anexo C4).

4.2.2 Avaliação videolaringoestroboscópica

4.2.2.1 Instrumental

Foram utilizados os seguintes equipamentos:

- telescópio rígido Karl Storz® de 70°;
- estroboscópio Kay Elemetrics® modelo RLS 9100 B;
- microcâmera Toshiba CCD (*charge-coupled device*) IK-M41A;
- gravador de DVD (*digital video disc*) Sony NS67P DVD;
- monitor de vídeo Sony KV-1311 CR;
- microfone Leson ML-8.

4.2.2.2 A técnica do exame

Os pacientes foram sentados em uma cadeira apropriada para exame otorrinolaringológico com a boca aberta e a língua estendida por pinçamento digital suave pelo examinador. Próteses dentárias foram previamente retiradas. A um ângulo de 90 graus, o nasofibroscópio, com um diâmetro externo de 4,8 milímetros, foi posicionado delicadamente na cavidade oral. A melhor localização do nasofibroscópio foi ajustada, visibilizando-se por meio do monitor. A imagem

centrou-se para ficar no campo de visão e toda a extensão glótica ser visibilizada. Em oposição, o final do endoscópio foi unido à microcâmera e à fonte de luz do estroboscópio e o aparelho gravador de *DVD*. O microfone foi colocado sobre a lapela do paciente para gravar sinais de áudio e o microfone do estroboscópio, sobre a pele superficialmente à cartilagem tireóidea para captar as vibrações produzidas na laringe. O sinal de vídeo recebido do gerador de estroboscopia e o sistema de câmera endoscópica foram observados pelo monitor.

Os exames videolaringoestroboscópicos foram registrados em *DVD multimedia*, sendo avaliados os achados estroboscópicos a partir dos exames gravados, conforme o protocolo de pesquisa seguinte.

A luz estroboscópica eletrônica utilizada foi de altíssima intensidade e de duração extremamente curta. A fonte de luz foi gerada por um tubo de xenônio, conduzida por um conjunto de espelhos. O índice de sua descarga foi ajustado automaticamente. O ajuste foi dado pela própria voz do indivíduo examinado. Um microfone foi colocado próximo ao andar laríngeo e conduzia a voz, filtrada e amplificada, a um analisador de frequências, que continuamente analisou a frequência fundamental da voz, à medida que ela foi sendo emitida. Essa frequência é informada ao estroboscópio, determinando, por sua vez, a frequência de descarga dos *flashes* da luz. Assim, durante o exame, temos acesso à frequência fundamental, demonstrada no visor do aparelho.

A frequência de emissão da luz ocorreu em três tempos: baixa velocidade; alta velocidade; e *locked* ou congelado, quando a frequência vocal e do aparelho são idênticas, dando a impressão de ausência de movimento e de vibração das pregas vocais. Uma vez no modo congelado, a frequência fundamental pode ainda ser discretamente alterada pelo examinador, por meio de um pedal acoplado ao

sistema. Isso permite o exame cuidadoso do ciclo vibratório das pregas vocais, passo a passo, com o estudo das fases fechada e aberta.

O exame foi realizado sob emissão vocal sustentada das vogais /e/ e /i/ sob sons modais e volume confortável. Por vezes, conforme a disposição anatômica e o reflexo apresentado pelo paciente, foi difícil obter uma visualização excelente das pregas vocais e esta somente foi conseguida em determinada condição de exame, por exemplo, na emissão da vogal /i/ sustentada sob uma frequência aguda.

Os dados gravados em *DVD* foram analisados de forma consensual por dois especialistas em Cirurgia de Cabeça e Pescoço com experiência em laringoestroboscopia.

4.2.2.3 Parâmetros analisados

Os achados foram analisados usando o critério listado abaixo, descrito por Bayar *et al.*³⁹: 1) prejuízo da mobilidade das pregas vocais; 2) edema de pregas vocais; 3) prejuízo da mobilidade aritenóidea; 4) deformação da aritenóide; 5) edema da articulação cricoaritenóidea; 6) arqueamento das pregas vocais; e 7) defeitos de adução.

Observaram-se os seguintes pontos, aplicados no trabalho de Cruz *et al.*⁴⁰:

A) Aspecto da borda livre. De acordo com Dedivitis⁴¹, a borda livre da porção intermembranácea das pregas vocais é julgada quanto a apresentar-se reta e lisa, características que devem estar presentes tanto na vibração quanto na respiração. Na máxima excursão lateral, as pregas vocais apresentam formato elíptico, contudo, em estado normal, devem estar retas e sem irregularidades. O grau de irregularidade da borda livre varia de discreto até uma situação extrema.

B) Fechamento glótico. Conforme Wendler *et al.*⁴², o fechamento glótico pode ser completo ou incompleto e é determinado pela extensão na qual as pregas vocais aproximam-se durante a fase fechada na emissão vocal sob frequência e volume habituais. A avaliação é feita durante o fechamento máximo das pregas vocais, ou seja, quando estas alcançam posição medial. Há seis categorias de fendas vocais: incompleta, em que não existe fase fechada; anterior; triangular posterior; fusiforme (ou em arco); irregular; e em ampulheta. Quando os padrões de fechamento variam muito ciclo a ciclo, considerando-se o padrão típico aquele que for mais frequentemente observado, devendo acrescentar a denominação de inconsistente.

C) Predomínio de fase do ciclo glótico. Segundo Dedivitis⁴¹ considera-se predomínio da fase aberta quando esta ocupa mais de dois terços do ciclo glótico, como pode ocorrer na vigência de rigidez da mucosa. Da mesma forma, o predomínio da fase fechada é considerado quando esta ocupa mais de dois terços do ciclo glótico, como pode ocorrer em distúrbios hiperfuncionais.

D) Nível vertical de aproximação. As pregas vocais devem encontrar, durante a fase fechada, no mesmo nível vertical.

E) Amplitude de movimento. Dedivitis⁴¹ define a amplitude de vibração como a extensão da excursão horizontal das pregas vocais durante seu movimento. Cada prega deve ser avaliada independentemente da outra e elas devem ser comparadas entre si. Considera-se a amplitude adequada quando for de metade a dois terços da medida transversa da prega vocal. A amplitude está reduzida nas alterações de mucosa devidas a massa, tensão e rigidez. As fases de abertura, de fechamento e fechada devem ser avaliadas e mensuradas quanto à sua duração. O recurso de congelar uma imagem gravada permite a medida da amplitude de

vibração. A amplitude varia em função de certos parâmetros. Assim, ela será menor quando o segmento vibratório for mais curto, na vigência de menor flexibilidade da prega vocal e na diminuição da pressão infraglótica.

F) Onda mucosa. Bless, Hirano⁴³ relataram que a propagação da onda mucosa ocorre da infraglotte para a glote, seguindo em direção ao aspecto lateral da superfície ventricular da prega vocal. Varia de ausente a aumentada. Ela está ausente quando não é observada na superfície da prega vocal. Pode estar ausente em toda a margem da prega ou ainda em um segmento restrito da mesma. Considera-se diminuída quando está presente, porém, é difícil ser observada e restrita à porção média da prega vocal. É dita normal quando é claramente observada caminhando da parte longitudinal média da prega vocal para lateral. É considerada aumentada quando caminha a partir do ponto de contato entre as pregas vocais até lateralmente, caminhando mais de 50% da largura da prega vocal. Ondas aumentadas ocorrem mais comumente na emissão de sons em frequências baixas, emitidas sob elevada pressão infraglótica e também em situações hiperfuncionais. Rigidez é a presença de imobilidade em alguma parte da prega vocal observada durante a fonação. Implica ausência da onda mucosa naquele segmento. A extensão da rigidez deve ser descrita.

G) Simetria de fase. De acordo com Dedivitis⁴¹, é o grau em que as pregas vocais apresentam imagem em espelho, uma da outra, durante a vibração. Devem ser analisadas as simetrias de abertura, fechamento e da extensão lateral das pregas. Diz-se que as pregas vocais vibram em fase, que é a situação de normalidade ou fora de fase.

H) Periodicidade. Na emissão da vogal sustentada, a voz é considerada quase-periódica. Bless, Swift⁴³ informaram que periodicidade é a regularidade

aparente dos sucessivos ciclos glóticos da vibração da mucosa das pregas vocais, sendo avaliada durante a fonação sustentada. Em muitos falantes, a aperiodicidade é evidente somente no início ou no fim do trecho falado sustentado ou quando o volume pulmonar está diminuído. Define-se periodicidade, do ponto de vista estroboscópico, como a regularidade aparente dos sucessivos ciclos vibratórios, determinada pela sincronização com os *flashes* da luz estroboscópica. Em condições de normalidade, os *flashes* de luz sincronizados com a frequência da voz recairão sempre no mesmo ponto do ciclo glótico, dando a impressão visual de ausência de movimento – paralisação – das pregas vocais. Entretanto, esse movimento observado com o aparelho “congelado” pode não refletir necessariamente uma vibração aperiódica, mas também problemas com a variação da frequência fundamental captada ou mesmo com o aparelho. Na periodicidade irregular, a frequência fundamental registrada pelo estroboscópio apresenta grande flutuação. A periodicidade é classificada em: regular – a imagem estroboscópica gerada é estática; irregular – quando os ciclos sucessivos aparecem de forma irregular; e inconsistente – o padrão vibratório é misto, ou seja, com momentos regulares e irregulares. A aperiodicidade resulta de alterações nas forças mecânicas devido à perda de homogeneidade dos tecidos das pregas vocais. Isso ocorre na irregularidade da borda da prega, na impossibilidade de manter um tônus muscular adequado e na vigência de um fraco suporte respiratório.

I) Avaliação das aritenóides. Avaliação da simetria das cartilagens aritenóides e seu movimento, classificado como normal, diminuído ou ausente.

J) Hiperfunção. O aspecto e a mobilidade das estruturas supraglóticas devem ser observados. Em condições de normalidade, tais estruturas não se movem apreciavelmente. Durante manobras compensatórias de fonação

hiperfuncional, elas se movem substancialmente. Nestas condições são mais notadas as aproximações das pregas vestibulares (constricção medial) e ântero-posterior. Em casos extremos, as pregas vestibulares aproximam-se completamente ou então a epiglote chega a juntar-se às aritenoides.

K) Sítio da onda mucosa. A localização da fonte sonora na laringe será identificada como supraglótica, glótico ou mista. O critério utilizado será a solicitação das estruturas que compõem a fonte sonora.

L) Aspecto da mucosa. Foi avaliada se a mucosa apresentava-se úmida ou seca ou edemaciada.

M) Formação de muco. Foi avaliado a presença ou ausência de muco. Quando presente, se este poderá ser anterior, posterior ou bola de muco.

Adicionalmente, foram pesquisadas as seguintes lesões nas pregas vocais: telangectasias⁴⁵, edema de aritenóides, hiperemia e diminuição da mobilidade das pregas vocais⁴⁶.

A ficha de avaliação estroboscópica está no Anexo C, ítem 2.

4.2.3 Avaliação da voz

A avaliação da voz consistiu de: 1) análise perceptivo-auditiva; 2) avaliação da autopercepção da desvantagem vocal (IDV-10). Os respectivos formulários estão no Anexo C, ítems 3 e 4.

4.2.3.1 Avaliação perceptivo-auditiva da voz

Para a análise perceptivo-auditiva da comunicação oral, foi realizada uma gravação de amostra vocal que consistiu de emissões sustentadas da vogal /a/ no tom e intensidade habitual, mínimo e máximo. Foi utilizado um microfone profissional

Shure® (*Shure PG 48*). As gravações foram armazenadas em um disco rígido de um computador convencional. A avaliação foi realizada com o indivíduo em pé, com os braços estendidos ao longo do corpo, com distância fixa de 15 centímetros entre o microfone e a boca, em sala com tratamento acústico. O julgamento dos parâmetros foi realizado por uma fonoaudióloga especialista em voz, com experiência superior a cinco anos em avaliação vocal. As amostras foram apresentadas em uma única reunião para a profissional. Cada amostra foi apresentada três vezes para posterior registro dos resultados dos parâmetros previamente determinados para o estudo.

A qualidade vocal foi julgada conforme a escala *GRBAS* para análise perceptivo-auditiva da voz descrita por Dejonckere *et al.*⁴⁷ consistindo de seis parâmetros: *G* – grau geral de disfonia; *R* – rugosidade; *B* – soprosidade; *A* – astenia; *S* – tensão e *I* – instabilidade. Todos os parâmetros foram avaliados de acordo com a ausência ou presença e com o grau de severidade, sendo: 0 – ausência; 1 – leve; 2 – moderada e 3 – severa (Anexo C3).

4.2.3.2 Avaliação autoperceptiva da desvantagem vocal (IDV-10)

Para a avaliação autoperceptiva da desvantagem vocal, foi utilizado o questionário *IDV-10 – Índice de Desvantagem Vocal: 10* (Anexo C4). Esse questionário tem 10 questões que abrangem aspectos funcionais, emocionais e físicos relacionados aos distúrbios da voz. Quanto menor a pontuação, melhor a percepção em relação à comunicação oral. O IDV-10⁵² é um protocolo validado para o português, com propriedades psicométricas de validade, confiabilidade e sensibilidade comprovadas para o emprego em indivíduos com problemas de voz. Para a avaliação desse questionário, utilizamos um valor de corte, que é um número do qual o resultado de um teste é classificado como positivo (presença de desvio,

desordem ou doença que está sendo testada) ou negativo (ausência do que está sendo testado). Se o resultado encontrado for menor que o valor de corte, o resultado de um teste é classificado como negativo. Para a especificidade máxima do IDV-10, Behlau *et al.* apresentaram um valor de corte de 7,5⁵³, que foi usado nesse trabalho para identificar os pacientes que apresentavam uma autopercepção da desvantagem vocal.

4.2.4 Videoendoscopia da deglutição

Tradicionalmente, o diagnóstico da disfagia baseia-se em séries radiográficas que constituem a videofluoroscopia (VFC), considerada o “padrão-ouro” para acessar todas as fases da deglutição e certificar-se da ocorrência ou risco de aspiração. Contudo, o fato de envolver radiação ionizante, com metodologia e tecnologias complexas fazem com que sua indicação como exame de rastreamento da deglutição seja inadequada⁵⁴. Estudos recentes culminaram no desenvolvimento de novas técnicas diagnósticas como a videoendoscopia da deglutição (VED), descrita por Langmore *et al.*⁵⁴. Trata-se de um exame simples, barato e pouco invasivo, que não envolve radiação ionizante. Suas vantagens e contribuições na avaliação qualitativa da deglutição estão bem estabelecidas na prática clínica, além da possibilidade de detectar objetivamente a aspiração laringo-traqueal. Para a realização do exame de VED, o indivíduo foi orientado a permanecer sentado, com região cervical em posição de leve ventro-flexão, simulando sua posição durante uma refeição normal. O aparelho de fibronasofaringolaringoscópio foi introduzido pela fossa nasal mais ampla do indivíduo, sem a utilização de anestesia tópica, para não interferir na sensibilidade faringo-laríngea.

Foram oferecidas 5mL e 20 mL de suco de laranja no copo de café (50mL) nas consistências líquida, néctar, mel, pastosa e sólido (bolacha) na colher corados de anilina azul da marca Arcolor.

Os itens avaliados no protocolo de deglutição foram: perda prematura, de alimento, penetração, aspiração, presença de resíduos em: base de língua, valécula, parede posterior de faringe e seios piriformes. Para quantificar e caracterizar o grau de estase foi usada a Escala modificada de Rosenbek *et al.*⁵⁵ por Jung *et al.*⁵⁶ e para a severidade da penetração e aspiração foi usada a Escala de penetração e aspiração de Rosenbek⁵⁵(Anexo C5). A análise foi realizada a partir das deglutições de saliva e de cada consistência oferecida. Se o paciente tinha restrição para alguma textura optamos por respeitar a limitação.

Os achados da videoendoscopia foram correlacionados para verificar se as alterações funcionais encontradas tinham associação entre si e com o grau de comprometimento da doença.

4.2.5. Análise estatística

A distribuição de frequências foi utilizada para descrever as variáveis categóricas e as medidas de tendência central e de variabilidade para as numéricas ou contínuas. Para comparar as medidas de IDV total em relação a uma variável com 2 categorias o teste U de Mann-Whitney foi aplicado e no caso de 3 ou mais categorias o teste de Kruskal-Wallis foi adotado e o método de Dunn foi aplicado como teste pos hoc. O coeficiente de correlação de Spearman foi aplicado para verificar a correlação entre IDV total e as variáveis numéricas. O nível de significância de 5% foi considerado em todos os testes estatísticos. O programa

estatístico para computadores STATA⁵⁷ versão 10.0 foi utilizado para a realização das análises estatísticas.

5 RESULTADOS

5. RESULTADOS

Participaram deste estudo 37 pacientes com diagnóstico de MG, selecionados no Ambulatório de Neurologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo/SP

As Tabelas 1 a 3 descrevem a casuística de acordo com variáveis demográficas e de avaliações.

A Tabela 1 descreve as características demográficas e a clínica dos pacientes miastênicos avaliados.

Tabela 1. Distribuição da casuística de acordo com variáveis demográficas, clínicas dos 37 pacientes.

Variável	Categoria / Medidas	Freq. (%) / Medidas
Gênero	Feminino	29 (78,4)
	Masculino	8 (21,6)
Idade (anos)	Variação	16 – 75
	Mediana	45
	Media (Desvio-padrão)	44,9 (17,4)
Tempo dos sintomas (meses)	Variação	6 – 492
	Mediana	108
	Média (Desvio-padrão)	165,5 (147,2)
Classificação	1	6 (16,2)
	2A	7 (18,9)
	2B	17 (45,9)
	3	7 (18,9)

A distribuição da casuística de acordo com as variáveis de análise perceptivo-auditiva e temporal está descrita na Tabela 2.

Tabela 2. Distribuição da casuística de acordo com variáveis de análise perceptivo-auditiva e temporal dos 37 pacientes.

Variável	Categoria	Freq. (%)
Grau disfonia	0	4 (10,8)
	1	22 (59,5)
	2	8 (21,6)
	3	3 (8,1)
Rugosidade	0	18 (48,7)
	1	17 (45,9)
	2	1 (2,7)
	3	1 (2,7)
Soprosidade	0	24 (64,9)
	1	11 (29,7)
	2	1 (2,7)
	3	1 (2,7)
Astenia	0	30 (81,1)
	1	2 (5,4)
	2	5 (13,5)
Tensão	0	12 (32,4)
	1	19 (51,3)
	2	6 (16,2)
Instabilidade	0	8 (21,6)
	1	24 (64,9)
	2	3 (8,1)
	3	2 (5,4)
Ressonância	Equilibrada	5 (13,5)
	Faringolaríngea	16 (43,2)
	Laríngea	15 (40,5)
	Nasal	1 (2,7)

Na avaliação de voz, foi identificada disfonia em 89,2% dos sujeitos, sendo 59,5% de grau discreto e 29,7% moderado a grave. Desse total, 78,4% tinham qualidade vocal instável, 67,5% tensa, 51,3% rugosa, 35% soprosidade e 18,9% astênica. O grau de desvio foi predominantemente discreto.

O deslocamento do foco ressonantal foi identificado na maior parte do grupo (86,4%).

A distribuição da casuística de acordo com achados da videolaringostroboscopia está descrita na Tabela 3.

Tabela 3. Distribuição da casuística de acordo com achados da videolaringostroboscopia.

Variável	Categoria	Freq. (%)
Borda livre PVD	1	37 (100,0)
Borda livre PVE	1	37 (100,0)
Fechamento glótico	Arqueamento	1 (2,7)
	Completo	25 (67,6)
	Triangular posterior	11 (29,7)
Fase fechamento	1	1 (2,7)
	3	36 (97,3)
Nível vertical de aproximação	1	37 (100,0)
Amplitude*	2 a E	1 (2,8)
	1	35 (97,2)
Onda da mucosa*	1	36 (100,0)
Comportamento vibratório*	1	36 (100,0)
Simetria de fase*	1	36 (100,0)
Periodicidade*	1	36 (100,0)
Hiperfunção	1	36 (97,3)
	2	1 (2,7)
Sítio da onda da mucosa	Glote	37 (100,0)
Aspecto da mucosa	Úmida	37 (100,0)
Formação de muco	1	36 (97,3)
	2	1 (2,7)
Achados**	angiodisgenesia + sulco vocal a E	1
	cisto prega vocal esquerda	1
	edema de aritenóides	1
	edema espaço interaritenóideo	1
	granuloma aritenóide E / nódulo vocal	1
	micronódulo	1
	nódulo vocal bilateral	1
	paralisia de pvd e paresia a E	1

(*) 36 casos

(**) 8 casos

A correlação entre as variáveis demográficas e clínicas, o grau de disfonia e o IDV-10 está descrita na Tabela 4.

Tabela 4. Correlação entre as variáveis demográficas e clínicas, o grau de disfonia e o IDV-10.

Variável	Categoria /Medidas	IDV-10		p-valor
		≤ 7,5 Freq.(%) / Medidas	>7,5	
Gênero	Feminino	11 (37,9)	18 (62,1)	0,254
	Masculino	5 (62,5)	3 (37,5)	
Idade (anos)	N	16	21	0,206 *
	Variação	19 – 74	16 – 75	
	Mediana	53,5	40,0	
	Media	49,1	41,7	
	Desvio Padrão	16,3	17,8	
Classificação	1	4 (66,7)	2 (33,3)	NA
	2A	2 (28,6)	5 (71,4)	
	2B	10 (58,8)	7 (41,2)	
	3	0 (0,0)	7 (100,0)	
Grau disfonia	0	4 (100,0)	0 (0,0)	0,028
	1 + 2 +3	12 (36,4)	21 (63,6)	

p-valor obtido pelo teste exato de Fisher

* p-valor obtido pelo teste t de Student

Os dados da Tabela 4 identificaram que a autopercepção da desvantagem vocal foi significativamente maior para os pacientes diagnosticados com algum grau de disfonia.

A Tabela 5 descreve a distribuição da casuística de acordo com as variáveis contração faríngea e sensibilidade laríngea dos pacientes miastênicos avaliados.

Tabela 5. Distribuição da casuística de acordo com as variáveis contração faríngea e sensibilidade laríngea dos 37 pacientes.

Variável	Categoria	Freq. (%)
Contração faríngea	Adequada	32 (86,5)
	Reduzida	5 (13,5)
Sensibilidade laríngea	Presente	22 (59,5)
	Reduzida	15 (40,5)

De acordo com a Tabela 5, a contração faríngea estava preservada na maioria do grupo avaliado, enquanto a sensibilidade laríngea estava reduzida em 40,5% dos sujeitos.

A Tabela 6 descreve a distribuição da casuística de acordo com VED/perda prematura dos pacientes avaliados.

Tabela 6. Distribuição da casuística de acordo com variáveis VED/perda prematura dos 37 pacientes.

Variável	Categoria Perda Prematura	Freq. (%)
Saliva	Não ocorreu	35 (94,6)
	Ocorreu	2 (5,4)
Líquido	Não ocorreu	31 (83,8)
	Ocorreu	6 (16,2)
Néctar	Não ocorreu	33 (89,2)
	Ocorreu	4 (10,8)
Mel	Não ocorreu	32 (86,5)
	Ocorreu	5 (13,5)
Purê	Não ocorreu	33 (89,2)
	Ocorreu	4 (10,8)
Sólido	Não ocorreu	25 (67,6)
	Ocorreu	12 (32,4)

A perda prematura foi encontrada principalmente para a consistência sólida (32,4%), seguida da líquida (16,2%), mel (13,5%) e néctar e purê (10,8%) e finalmente saliva (5,4%).

A Tabela 7 descreve a distribuição da casuística de acordo com VED / penetração / aspiração dos pacientes miastênicos avaliados.

Tabela 7. Distribuição da casuística de acordo com variáveis VED / penetração / aspiração dos 37 pacientes.

Variável	Categoria penetração/aspiração	Freq. (%)
Saliva	1	34 (91,9)
	2	2 (5,4)
	3	1 (2,7)
Líquido	1	36 (97,3)
	4	1 (2,7)
Néctar	1	36 (97,3)
	2	1 (2,7)
Mel	1	36 (97,3)
	2	1 (2,7)
Purê	1	36 (97,3)
	2	1 (2,7)
Sólido	1	35 (94,6)
	2	2 (5,4)

1=material não entra na via aérea.

2=material entra na via aérea e permanece acima das pregas vocais.

3=material entra na via aérea e tem contato com pregas vocais.

4=material entra na via aérea, passa pelas pregas vocais e há esforço para expulsá-lo.

5=material entra na via aérea, passa pelas pregas vocais e não há esforço para expulsá-lo.

Na VED apenas um paciente apresentou penetração para todas as variáveis de consistência sendo que para a consistência líquida foi nível 4. Não foi identificada aspiração.

A Tabela 8 descreve a distribuição da casuística de acordo com VED/ estase dos pacientes miastênicos avaliados. O grau de estase foi discreto na maior parte dos exames. O maior nível de alteração de cobertura de mucosa foi para a consistência líquida em recessos piriformes (8%). A estase em base de língua ocorreu em maior percentual para as consistências de purê (10,8%) e sólida (24,3%).

Tabela 8. Distribuição da casuística de acordo com variáveis VED/ estase dos 37 pacientes.

Variável	Estase	Freq. (%)
Saliva	Cobertura de mucosa	2 (5,4)
	Leve	1 (2,7)
	Leve (SP)	1 (2,7)
	Moderada (SP)	1 (2,7)
	Ausente	32 (86,5)
Líquido	Cobertura de mucosa	1 (2,7)
	Cobertura de mucosa (BL)	1 (2,7)
	Cobertura de mucosa (SP)	3 (8,1)
	Cobertura de mucosa (V)	1 (2,7)
	Ausente	31 (83,8)
Néctar	Cobertura de mucosa	1 (2,7)
	Cobertura de mucosa (BL)	2 (5,4)
	Cobertura de mucosa (V)	2 (5,4)
	Leve (SP)	1 (2,7)
	Ausente	31 (83,8)
Mel	Cobertura de mucosa	1 (2,7)
	Cobertura de mucosa (BL)	1 (2,7)
	Cobertura de mucosa (BL, SP)	2 (5,4)
	Leve (BL)	1 (2,7)
	Leve (SP)	2 (5,4)
	Ausente	30 (81,1)
Purê	Cobertura de mucosa	1 (2,7)
	Cobertura de mucosa (BL)	1 (2,7)
	Cobertura de mucosa (SP)	2 (5,4)
	Leve	1 (2,7)
	Leve (BL)	4 (10,8)
	Leve (SP)	2 (5,4)
	Moderada (SP, V, PP)	1 (2,7)
	Ausente	25 (65,6)
Sólido	Cobertura de mucosa (BL)	3 (8,1)
	Cobertura de mucosa (V, SP)	1 (2,7)
	Leve (BL)	9 (24,3)
	Leve (BL, SP)	2 (5,4)
	Leve (PP, BL)	1 (2,7)
	Leve (V)	2 (5,4)
	Leve (BL, PP, SP)	1 (2,7)
	Moderada (SP)	1 (2,7)
	Moderada (V)	1 (2,7)
	Ausente	16 (43,2)

Localização

SP=seios piriformes; V=valécua; PP=parede posterior de faringe; BL-base de língua.

Ao comparar o grau da doença com as variáveis contração faríngea e a sensibilidade laríngea na VED, é possível observar que a maior ocorrência foi nos sujeitos com doença mais avançada e comprometimento bulbar, descritos na Tabela 9.

Tabela 9. Distribuição da casuística de acordo com variáveis contração faríngea e sensibilidade laríngea dos 37 pacientes em relação a grau da doença.

Variável	Categoria	Classificação Grau da doença			
		1	2a	2b	3
		Freq. (%)			
Contração faríngea	Adequada	5 (15,6)	7 (21,9)	14 (43,8)	6 (18,7)
	Reduzida	1 (20,0)	0 (0,0)	3 (60,0)	1 (20,0)
Sensibilidade laringea	Presente	4 (18,2)	4 (18,2)	11 (50,0)	3 (13,6)
	Reduzida	2 (13,3)	3 (20,0)	6 (40,0)	4 (26,7)

A Tabela 10 descreve a distribuição da casuística de acordo com variáveis VED/ Perda Prematura dos 37 pacientes em relação a grau da doença.

Tabela 10. Distribuição da casuística de acordo com variáveis VED/ perda prematura dos 37 pacientes em relação a grau da doença

Variável	Categoria	Classificação Grau da doença			
		1	2a	2b	3
		Freq. (%)			
	Perda Prematura				
Saliva	Não ocorreu	6 (17,1)	7 (20,0)	16 (45,7)	6 (17,1)
	Ocorreu	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	1 (50,0)
Líquido	Não ocorreu	6 (19,3)	6 (19,3)	14 (45,2)	5 (16,1)
	Ocorreu	0 (0,0)	1 (16,7)	3 (50,0)	2 (33,3)
Néctar	Não ocorreu	6 (18,2)	7 (21,2)	14 (42,4)	6 (18,2)
	Ocorreu	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (75,0)	1 (25,0)
Mel (N=36 casos)	Não ocorreu	6 (19,3)	6 (19,3)	14 (45,2)	5 (16,1)
	Ocorreu	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (60,0)	2 (40,0)
Purê	Não ocorreu	6 (18,2)	7 (21,2)	15 (45,4)	5 (15,2)
	Ocorreu	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (50,0)	2 (50,0)
Sólido	Não ocorreu	4 (16,0)	4 (16,0)	13 (52,0)	4 (16,0)
	Ocorreu	2 (16,7)	3 (25,0)	4 (33,3)	3 (25,0)

A maioria das ocorrências de perda prematura foi identificada nos casos mais avançados da doença com prejuízo bulbar (2b e 3). Entretanto, tanto para o purê quanto para o sólido esse evento foi detectado desde os estágios mais iniciais da doença (Tabela 10). Similarmente as estases para as consistências de purê e sólido também foram percebidas desde as fases iniciais da doença.

A Tabela 11 descreve a distribuição da casuística de acordo com variáveis VED/ estase dos 37 pacientes em relação a grau da doença.

Tabela 11. Distribuição da casuística de acordo com variáveis VED/estase dos 37 pacientes em relação a grau da doença.

Variável	Estase	Classificação Grau da doença			
		1	2a	2b	3
		Freq. (%)			
Saliva	Ausente	6 (18,8)	6 (18,8)	14 (43,7)	6 (18,8)
	Presente	0 (0,0)	1 (20,0)	3 (60,0)	1 (20,0)
Líquido	Ausente	6 (19,3)	7 (22,6)	13 (41,9)	5 (16,1)
	Presente	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (66,7)	2 (33,3)
Néctar	Ausente	5 (16,1)	7 (22,6)	13 (41,9)	6 (19,4)
	Presente	1 (16,7)	0 (0,0)	4 (66,7)	1 (16,7)
Mel	Ausente	6 (20,0)	6 (20,0)	12 (40,0)	6 (20,0)
	Presente	0 (0,0)	1 (14,3)	5 (71,4)	1 (14,3)
Purê	Ausente	5 (20,0)	5 (20,0)	10 (40,0)	5 (20,0)
	Presente	1 (8,3)	2 (16,7)	7 (58,3)	2 (16,7)
Sólido	Ausente	3 (18,8)	2 (12,5)	8 (50,0)	3 (18,8)
	Presente	3 (14,3)	5 (23,8)	9 (42,9)	4 (19,0)

A Tabela 12 descreve a distribuição da casuística de acordo com estase em relação sensibilidade laríngea dos 37 pacientes.

Tabela 12. Distribuição da casuística de acordo com estase em relação sensibilidade laríngea dos 37 pacientes.

Variável	Estase	Sensibilidade Laríngea		p-valor
		Presente	Reduzida	
		Freq. (%)		
Saliva	Ausente	22 (68,8)	10 (31,2)	0,007
	Presente	0 (0,0)	5 (100,0)	
Líquido	Ausente	21 (67,7)	10 (32,3)	0,031
	Presente	1 (16,7)	5 (83,3)	
Néctar	Ausente	20 (64,5)	11 (35,5)	0,198
	Presente	2 (33,3)	4 (66,7)	
Mel	Ausente	20 (66,7)	10 (33,3)	0,095
	Presente	2 (28,6)	5 (71,4)	
Purê	Ausente	18 (72,0)	7 (28,0)	0,025 *
	Presente	4 (33,3)	8 (66,7)	
Sólido	Ausente	15 (93,8)	1 (6,2)	<0,001 *
	Presente	7 (33,3)	14 (66,7)	

p-valor obtido pelo teste exato de Fisher

* p-valor obtido pelo teste de frequências do qui-quadrado

A associação entre a presença de sensibilidade laríngea e as estases indicou que os pacientes com ausência de sensibilidade tiveram estase para saliva, líquido e principalmente para purê ($p=0,025$) e sólido ($p<0,001$) com significância estatística.

6 DISCUSSÃO

6. DISCUSSÃO

O envolvimento da musculatura laríngea na MG é descrito na literatura com impacto variável tanto na função vocal quanto na deglutição e respiração. A flutuação da tensão e da estabilidade da musculatura laríngea causada pela redução da força que é uma característica importante da doença, mesmo nos casos em que o grau de comprometimento ainda é menor é capaz de provocar alterações na qualidade vocal. A apresentação do desvio pode ser caracterizada principalmente pela qualidade vocal rugosa, soprosa e astênica com foco de ressonância muitas vezes compensatório. A manifestação geralmente está relacionada ao grau de acometimento dos outros subsistemas envolvidos no controle motor da fonoarticulação como o sistema respiratório, o sistema ressonantal (trato vocal e articuladores)^{58,59}. Em alguns casos a disfonia pode ser até uma manifestação primária da doença⁶⁰, ou a principal queixa do paciente⁶¹.

Neste estudo a disfonia foi identificada em 89% dos casos de grau predominantemente discreto. O parâmetro mais observado foi a Instabilidade (78,3%) que pode estar relacionada justamente com essa flutuação na manutenção da estabilidade do fluxo aéreo e da tensão da musculatura durante a fonação⁵⁸.

Nesta casuística também foi identificado um grande percentual de pacientes com qualidade vocal Tensa (67,5%) e Rugosa em 51,3%. Embora a Tensão possa parecer um contraponto à fraqueza, esta pode ser um comportamento compensatório do trato vocal na tentativa de manter a sonoridade. A Rugosidade também se refere à dificuldade em manter a emissão vocal estável e quase-periódica. Outra questão é o fato de que no exame laringológico foram identificados

sete casos de lesão de massa. Esse tipo de alteração geralmente tem os parâmetros Tensão e Rugosidade como características vocais. Não estratificamos o grupo em presença X ausência de lesão de massa. Entretanto, supõe-se que este aspecto tenha interferido nos resultados.

O caso de soprosidade grave foi identificado no exame do paciente com paralisia de prega vocal.

O desvio do foco ressonantal foi um achado na maior parte do grupo (86,4%). Esse aspecto tem intrínseca relação tanto com as alterações vocais encontradas como estroboscópicas (lesão de massa) uma vez que na vigência deste tipo de achados a dificuldade em manter a fonação estável e eficiente a laringe busca mecanismos compensatórios que acabam por comprometer o sistema a ressonância. Um paciente apresentou foco de ressonância nasal. Este caso tinha comprometimento importante da contração faríngea.

O impacto da disfonia nos pacientes com MG foi constatado por meio do questionário IDV-10 que demonstrou desvantagem vocal para o grupo disfônico quando comparado ao não disfônico. Apesar das manifestações globais da doença serem aspectos mais explorados na MG, foi possível observar que a disfonia ainda que de grau discreto representa um prejuízo na qualidade de vida do paciente. Por se tratar de um elemento importante para a comunicação oral, a eficiência vocal desses pacientes merece uma maior atenção.

A disfagia é um sintoma frequente em pacientes com MG e pode surgir em qualquer momento do curso da doença e manifestar-se como seu primeiro sintoma em 6 a 15% dos casos⁶². O exame clínico pode falhar em detectar o grau de alteração de

deglutição e os achados podem ser subvalorizados. Sabe-se que a aspiração pode ocorrer em 35% dos casos de pacientes com grau leve a moderado da doença^{63,64}. O quadro pode piorar nas fases de crise e manter-se ou piorar ao longo do tempo, levando a riscos importantes^{62,65,66}. Recursos adicionais como o exame de FEES possibilitam detectar desde as alterações mais leves como estase de saliva até disfagia mais grave com penetração e aspiração mais significativas^{16,67}. Em alguns raros casos, os distúrbios laríngeos podem ser a única manifestação da MG e, por este motivo, devem ser levados em consideração durante a avaliação de pacientes com queixas laríngeas exclusivas⁵⁶. Khan et al.¹⁹ relataram quatro pacientes que foram submetidos a exaustivas investigações para disfagia, por gastroenterologistas e otorrinolaringologistas, antes do diagnóstico de MG. Em nosso estudo, o tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico de MG variou entre 6 e 480 meses. Em nossa casuística, o exame detectou redução da sensibilidade laríngea em 40,5% dos sujeitos e perda prematura principalmente para a consistência sólida (32,4%) e líquida. As estases encontradas foram em sua maioria de grau leve com pior desempenho à medida que a consistência foi espessada, como no purê e sólido. A fraqueza da musculatura orofaríngea é aspecto importante que pode comprometer todo o desempenho da deglutição e dificultar a contenção oral do bolo e seu preparo levando à dificuldade na mastigação e trituração de consistências mais pesadas como a sólida bem como na retenção do líquido, que necessita de um controle motor oral mais sofisticado e provocar a perda prematura^{62,68,69}. Com o aumento da fraqueza, ocorre maior interferência na progressão do bolo na faringe. Esses fatores aliados ao déficit sensorial podem agravar o quadro uma vez que as estases, mesmo de consistências mais espessas podem não ser percebidas. Isso pode justificar o fato de que no grupo estudado a perda prematura ocorreu em maior

percentual nos casos mais avançados da doença com prejuízo bulbar (2b e 3). Entretanto, mesmo nos pacientes em estágios mais iniciais da doença, a perda prematura e as estases ocorreram nas consistências de purê e sólido. A fraqueza da musculatura bulbar é comum em MG e pode ser expressa tanto na fase oral em maior ou menor grau quanto na fase faríngea. A possibilidade de alterações ainda que sem implicar diretamente em aspiração podem ser observadas nos estágios iniciais da MG. O fato é que o risco pode aumentar a medida que a dificuldade em gerenciar as estases na faringe evoluírem e o grau de penetração e seu gerenciamento como a capacidade de limpeza faríngea por meio de deglutições múltiplas, pigarro, ou tosse deteriorarem. Pacientes classificados com acometimento generalizado e com maior evolução da MG, segundo a classificação de Osserman et al.⁸, apresentaram perda prematura, diagnosticada pela vídeoendoscopia da deglutição.

Nos exames estudados, a progressão da doença indicou um forte determinante para a piora no desempenho da sensibilidade e da musculatura faringolaríngea, demonstrando que os pacientes que apresentam comprometimento bulbar têm redução da contração faríngea e da sensibilidade laríngea. Esses aspectos têm intrínseca relação com o aumento de ocorrências de estases principalmente para purê ($p=0,025$) e sólido ($p<0,001$). Ao contrário de outros estudos, não foram detectadas aspirações, mas penetrações em poucos pacientes e de grau discreto. No grupo estudado a idade média foi de 44,9 anos fato que pode justificar esse aspecto. No estudo de Colton-Hudson et al.⁶³ a idade média de metade dos sujeitos foi de 65 anos fato que pode ser justificado pela interferência do processo de envelhecimento na redução da reserva funcional e na habilidade de compensar o que poderia ser uma disfunção leve ou subclínica^{63,69,70}. É importante considerar que

para que haja um quadro de disfagia o paciente não precisa necessariamente apresentar broncoaspiração. Alguns sintomas como refluxo nasal, tosse durante ou após a deglutição e sensação de alimento parado na garganta, se não reconhecidos e não tratados, podem levar os pacientes a quadros de desnutrição, desidratação e complicações respiratórias⁷¹. É provável que a deglutição em pacientes com MG mais jovens seja caracterizada muito mais por estases e penetrações discretas do que por quadros de aspiração. Outro fator relevante é que o tempo de tratamento neste grupo é razoável, com uma média de 13 anos e embora todos tenham história de crises significativas com piora global do quadro motor incluindo a deglutição, no momento da coleta todos estavam medicados com doses muito bem otimizadas e portanto, a fraqueza não foi tão evidente. A maioria dos pacientes apresentou um bom padrão de resposta aos anticolinesterásicos e faziam uso de imunossupressor favorecendo a estabilização da doença. Se pensarmos que mesmo em quadros compensados da doença é possível apresentar disfagia caracterizada por alteração sensorial laríngea, estases e penetrações discretas, a necessidade de acompanhar o paciente ao longo do curso da doença, verificando aspectos mais sutis, podem de fato auxiliar a prevenção de complicações mais graves relacionadas à broncoaspiração.

Ao longo do século 20, o substrato fisiopatológico da MG crônica foi esclarecido e diversas terapias foram desenvolvidas na tentativa de aliviar as manifestações clínicas e retardar a evolução da doença⁷². Entretanto, sob o aspecto das alterações dos músculos de inervação bulbar, a MG continua sendo um desafio para terapeutas e pesquisadores. Sendo uma doença rara, com um número relativamente reduzido de pacientes para realização de estudos, essa doença apresenta grande variedade

de comportamento clínico, com várias propostas de tratamentos, o que dificulta a uniformização desses pacientes para o estudo da laringe.

7 CONCLUSÃO

7. CONCLUSÃO

Portadores de MG apresentam alterações de fala, voz e deglutição relacionadas à doença e essas podem estar presentes desde os pacientes classificados como grupo I.

8 ANEXOS

8. ANEXOS

Anexo A - Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo sob o número 075/14, em 12 de maio de 2014.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA USP - HCFMUSP
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA	
Título da Pesquisa: Manifestações laringeas, alterações da voz e da deglutição da miastenia gravis	
Pesquisador: Rogerio Aparecido Dedivitis	
Área Temática:	
Versão: 1	
CAAE: 31593714.6.0000.0068	
Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP	
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio	
DADOS DO PARECER	
Número do Parecer: 719.846	
Data da Relatoria: 16/07/2014	
Apresentação do Projeto:	
Trata-se de estudo prospectivo de avaliação da função laringo-faríngea em pacientes portadores de miastenia gravis. Serão realizados testes diagnósticos e não há interferência no tratamento da doença	
Objetivo da Pesquisa:	
Caracterizar as manifestações laringeas da Miastenia Gravis através da videolaringoestroboscopia, as alterações da voz por meio da avaliação perceptivo-auditiva, acústica e auto-percepção da desvantagem vocal, bem como as alterações da deglutição por meio da video-endoscopia da deglutição, da avaliação manométrica e eletromiografia de superfície.	
Avaliação dos Riscos e Benefícios:	
Os riscos são baixos, pois são utilizados testes diagnósticos consagrados e não há interferência no tratamento dos pacientes. Pode haver benefício ao indivíduo pela detecção de doenças da laringe. Pode haver significativo benefício à coletividade pela melhor caracterização desses distúrbios na Miastenia Gravis.	
Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010 UF: SP Município: SAO PAULO Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: marcia.carvalho@hc.fm.usp.br	

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA
USP - HCFMUSP

Continuação do Parecer: 719.846

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é relevante para caracterizar melhor as alterações laringo-faríngeas desses pacientes e isso pode gerar conhecimento novo com subsídio para desenvolvimento de terapia específica para essa complicação da Miastenia Gravis

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O pesquisador declara ter corrigido o cronograma da pesquisa e aprimorou o TCLE, atingindo quase todas as recomendações da resolução 466, o que assegura a proteção aos participantes.

Recomendações:

Aprovar

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA
USP - HCFMUSP

Continuação do Parecer: 719.846

SAO PAULO, 16 de Julho de 2014

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador)

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

Página 03 de 03

Anexo B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA OS PACIENTES

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PARTICIPANTE DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO.:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD ().....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA – Manifestações laringeas, alterações da voz e da deglutição da *miastenia gravis*

2. PESQUISADOR : Prof. Dr. Rogério Aparecido Dedivitis

CARGO/FUNÇÃO: Docente

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL CRM: 65803

UNIDADE DO HCFMUSP: Cirurgia de Cabeça e Pescoço - Laringe

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO (X)

RISCO MÉDIO ☐

RISCO BAIXO ☐

RISCO MAIOR ☐

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 2 anos

Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que tem como objetivo avaliação das manifestações laringeas, das alterações da voz e da deglutição em pacientes com diagnóstico de *miastenia gravis*.

Para esta análise, serão realizados exames de vídeo laringoscopia, no Ambulatório de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do HCFMUSP por médico cirurgião e avaliação da voz e da deglutição, no mesmo ambulatório por uma fonoaudióloga.

O exame de videolaringostroboscopia é feito com um tubo fino e flexível inserido nem uma das narinas. Pode ser desconfortável, mas não deve causar dor. Se isso ocorrer, poderá pedir para o médico retirar a fibra (tubo flexível). O médico tentará novamente por outra narina, mas se houver desconforto excessivo, poderá solicitar para que o exame seja interrompido.

Assim que sentir que os testes possam ser realizados, a fonoaudióloga solicitará que respire normalmente, puxe o ar com força e realize alguns sons: 1) vogal “a” prolongada; 2) vibração de língua com som “trrrrr”; 3) vogal “a” prolongada com as mãos em gancho (uma mão segurando a outra e puxando com força de oposição); 4) sopro com som usando o canudo (de pirulito). Cada exercício de voz será solicitado duas vezes por cinco segundos. A fonoaudióloga apresentará e treinará esses exercícios antes de iniciar o exame para facilitar a execução.

Já na avaliação vocal, será realizada a gravação da voz do paciente e será medida a pressão interna da boca do paciente que irá usar uma máscara com um pequeno tubo acoplado, será solicitado que o paciente fale a sílaba (/pa/).

A realização da videolaringostroboscopia será acompanhada pela fonoaudióloga, que ofertará alimentos durante o estudo da deglutição.

O (a) sr. (a) não terá benefício financeiro com sua participação nesta pesquisa, pois trata-se de estudo com objetivo de melhorar os procedimentos terapêuticos na área da voz, fala e deglutição, bem como os instrumentos de avaliação. Somente no final do estudo poderemos concluir a presença de algum benefício que poderá ser aplicado na avaliação e tratamento de outros pacientes. É importante ressaltar que não há procedimentos alternativos que possam ser vantajosos pelos quais o (a) sr. (a) possa optar.

Em qualquer etapa do estudo o (a) sr. (a) terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Prof. Dr. Rogério Aparecido Dedititis, que pode ser encontrado na Rua Dr. Olintho Rodrigues Dantas 343 cj 92 – Santos – SP; telefone 13 32335550. Se houver a necessidade de alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – e-mail: cappesq@hcnet.usp.br. É garantida a liberdade da retirada do

seu consentimento a qualquer momento, assim como a desistência em relação à participação no estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

É garantido a todos os participantes o direito de confidencialidade, uma vez que as informações obtidas serão analisadas em conjunto com as de outros pacientes e não serão divulgados dados de identificação. É garantido também o seu direito em relação ao conhecimento dos resultados da pesquisa. Não há despesas pessoais em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Fica aqui explicitado o compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado por meio do que li, ou do que foi lido para mim, sobre o estudo Manifestações laríngeas, alterações da voz e da deglutição da *miastenia gravis*. Eu discuti com as pesquisadoras sobre a minha decisão voluntária em participar da pesquisa e ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido ou em relação ao meu atendimento neste serviço.

Assinatura do participante/representante legal

Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha

Data ____ / ____ / ____

(nos casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual)

PARA O RESPONSÁVEL PELO PROJETO:

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste participante ou de seu representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____ / ____ / ____

Anexo C - Protocolo de Avaliação.

Anexo C.1 – Questionário de avaliação

PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO

Miastenia Gravis

Identificação:

Nome:

Idade: _____ Prontuário: _____ Data de nascimento: _____

Endereço: _____

Sexo: ☐ Masculino ☐ Feminino ☐ Destro ☐ Sinistro

Estado civil: ☐ Casado(a) ☐ Solteiro(a) ☐ Viúvo(a) ☐ Separado

Área de residência: ☐ Outras ☐ Urbana Prontuário do Paciente: |__|__|__|__||__|__|

Resumo Clínico:

Idade de início dos sintomas: _____ Tempo decorrido desde o início dos sintomas: _____ anos

Tempo do início dos sintomas ao diagnóstico: _____ meses

Sintoma: numerar ordem de surgimento

- ☐ Anormalidade muscular
- ☐ Anormalidades da musculatura bulbar e facial
- ☐ Envolvimento apendicular
- ☐ Anormalidades respiratórias

Progressão dos sintomas: _____

Sintomas

- ☐ Regurgitação nasal de líquidos ou sólidos
- ☐ Alterações intestinais ☐ Alterações do sono ☐ Depressão
- ☐ Dor crônica ☐ Sialorréia
- ☐ Outros: _____

Antecedentes pessoais:

- ☐ Hipertensão ☐ Diabetes ☐ Coronariopatia ☐ DPOC ☐ Tabagismo ☐ Alcoolismo
- ☐ Outros: _____

Antecedentes familiares:

História familiar positiva para doença de Miastenia gravis: ☐ Não ☐ Sim :

História familiar positiva para hiper/hipotireoidismo: ☐ Não ☐ Sim :

Outros: Artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren, aplasia de células vermelhas, colite ulcerativa e doença de Addison ☐ Não ☐ Sim :

Critérios diagnósticos:

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- 1) fraqueza adquirida de músculos voluntários, incluindo os innervados por nervos cranianos; ☐ Não
☐ Sim
- 2) flutuação e fadigabilidade; ☐ Não ☐ Sim
- 3) resposta eletromiográfica com decremento de amplitude do potencial muscular de pelo menos 10% após estimulação repetitiva a 3-4 Hz; ☐ Não ☐ Sim
- 4) melhora clínica objetiva após instituição de medicamentos anticolinesterásicos realizada em Serviço Especializado; ☐ Não ☐ Sim
- 5) eletromiografia de fibra única positiva ☐ Não ☐ Sim
- 6) concentração de anticorpos antirreceptores de acetilcolina > 1 nM. ☐ Não ☐ Sim

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- 1) Síndromes miastênicas congênitas (não confundir com miastenia *gravis* juvenil ou neonatal transitória).
- 2) MG induzida por fármacos tem sido associada a penicilamina, curare, procainamida, quininas e aminoglicosídeos.
- 3) Lesões intracranianas com efeito de massa ou lesões de tronco encefálico⁷ podem causar achados oculares de nervos cranianos que mimetizam a miastenia¹.
- 4) Síndrome de Lambert-Eaton.
- 5) tireoideopatias.
- 6) oftalmoplegia externa progressiva .
- 7) distrofia oculofaríngea.

Medicamentos

Druga: _____ **Posologia:** _____

Druga: _____ **Posologia:** _____

Druga: _____ **Posologia:** _____

Druga: _____ **Posologia:** _____

Druga: _____ **Posologia:** _____

Obs.: Essas Medicações Interferem Com a Avaliação? ☐ Sim ☐ Não

Medicamentos para doença de Parkinson

Inibidor da acetilcolinesterase (Piridostigmina) ☐ Sim ☐ Não Dose |__|__||__|__|

Posologia

Azatioprina ☐ Sim ☐ Não Dose |__|__||__|__| Posologia

Ciclosporina ☐ Sim ☐ Não Dose |__|__||__|__| Posologia

Ciclofosfamida ☐ Sim ☐ Não Dose |__|__||__|__| Posologia

Outros Imunosupressores ☐ Sim ☐ Não Dose |__|__||__|__|

Posologia

V. Classificação de Miastenia Gravis conforme Osserman e Genkins¹⁰

Grupo 1: Ocular	25%	Ptose, diplopia
Grupo 2a: Generalizada leve	35%	Envolvimento ocular e de extremidades, sem sinais bulbares proeminentes
Grupo 2b: Generalizada moderada a grave	20%	Sinais oculares ou bulbares, envolvimento variável da musculatura apendicular, sem crises
Grupo 3: Aguda fulminante	11%	Sinais generalizados com envolvimento bulbar proeminente, com crises
Grupo 4: Grave de instalação tardia	9%	Generalizada, sinais bulbares proeminentes, com crises

Anexo C.2 - Critérios utilizados na avaliação videolaringo-estroboscópica

AVALIAÇÃO ESTROBOSCÓPICA							
Borda da PV	lisa/reta				áspera/irregular		
D	1	2	3	4	5		
E	1	2	3	4	5		
Fechamento glótico	completo	fenda ant.	irregular	arqueamento	fenda post.	ampulheta	incompleto

Fechamento em fase	fase aberta	normal				fase fechada	
	1	2	3	4	5		
Nível vertical de aproximação	igual	PV D	PV E		questionável		
	1	2	3		4		
Amplitude	normal	↓	↓↓	↓↓↓	sem movimento		
PV D	1	2	3	4	5		
PV E	1	2	3	4	5		
Onda mucosa	normal	↓	↓↓	↓↓↓	ausente		
PV D	1	2	3	4	5		
PV E	1	2	3	4	5		
Comportamento vibratório	presença sempre total	ausência total ocasional	ausência parcial sempre	ausência total ocasional	ausência total sempre		
PV D	1	2	3	4	5		
PV E	1	2	3	4	5		
Simetria da fase	regular	em geral regular	em geral irregular	sempre irregular			
	1	2	3	4			
Periodicidade	regular	em geral regular	em geral irregular	sempre irregular			
	1	2	3	4			
Hiperfunção	ausente	ocasionalmente presente		presente			
	1	2		3			
Sítio da onda mucosa	Supraglote	Glote		Mista			
Aspecto da mucosa	Seca	Úmida		Edematosa			
Formação de muco	Não observada	Observada		Anterior Posterior Bola de muco Marginal			
	1	2					

Anexo C.3 - Avaliação perceptivo-auditiva da voz

AVALIAÇÃO PERCEPTIVO-AUDITIVA DA VOZ

Qualidade vocal: G () R () B () A () S () I ()

Ressonância: (1) Equilibrada (2) Laringofaríngea (3) Faríngea (4) Hipernasal

Anexo C.4 – ÍNDICE DE DESVANTAGEM VOCAL REDUZIDO: IDV-10 Costa T, Moreti F, Oliveira G, Behlau M.

Instrução: “As afirmações abaixo são usadas por muitas pessoas para descrever suas vozes e o efeito de suas vozes na vida. Circule a resposta que indica o quanto você compartilha da mesma experiência”.

0 = Nunca 1 = Quase nunca 2 = Às vezes 3 = Quase sempre 4 = Sempre

1. As pessoas têm dificuldade em me ouvir por causa da minha voz 0 1 2 3 4
2. As pessoas têm dificuldade de me entender em lugares barulhentos 0 1 2 3 4
3. As pessoas perguntam: “O que você tem na voz?” 0 1 2 3 4
4. Sinto que tenho que fazer força para a minha voz sair 0 1 2 3 4
5. Meu problema de voz limita minha vida social e pessoal 0 1 2 3 4
6. Não consigo prever quando minha voz vai sair clara 0 1 2 3 4
7. Eu me sinto excluído nas conversas por causa da minha voz 0 1 2 3 4
8. Meu problema de voz me causa prejuízos econômicos 0 1 2 3 4
9. Meu problema de voz me chateia 0 1 2 3 4
10. Minha voz faz com que eu me sinta em desvantagem 0 1 2 3 4

Data: _____ **DVD:** _____

Nome: _____

Idade: _____ Queixa _____

HPD:

a) SE:

b) Deglutição:

c) Comunicação oral:

1) Mobilidade/contração faríngea: (0) adequada/(1) reduzida/(2) ausente

() Deglutição de saliva Refluxo de saliva: () não () sim

() *Clearance* faríngeo Estase salivar: () não () sim

() [i] () Kikiki () Kiki gosta de chá () Sissi piscou por causa do cisco

() Papai fez a pipa

(0) ausente (1) discreto (2) moderado (3) grave

Estase salivar: () base da língua () valécula () epiglote () seios piriformes

() aritenóides () pregas vocais

Gerenciamento da estase: () limpeza efetiva () limpeza parcialmente efetiva

() limpeza inefetiva

☐ Penetração de saliva ☐ Aspiração de saliva ☐ Aspiração silente

Repouso: () tremor () movimentos involuntários

3) Mobilidade da faringe e laringe: (0) adequada/(1) reduzida/(2) ausente

☐ Inspiração ☐ Deglutição de saliva ☐ Tosse

[hehehe] [i]

() Prender a respiração () Elevação laríngea - [i] glissando () Espaço RCRICO

() ParalisiaD/E () mediana () paramediana () intermediária () lateral

Coaptação glótica: () completa () incompleta Hiperfunção: () AP () M

Fenda: () TP () TMP () FA () Ampulheta () Fusiforme

() Dupla () Paralela

4) Sensibilidade laríngea: (0) adequada/(1) reduzida/(3) ausente

FASE PREP./ORAL	LÍQ.		LP.		PASTOSO		SÓLIDO
	5mL	20mL	5mL	20mL	5mL	20mL	
Retenção do bolo na CO							
Alimento não triturado							
Perda prematura							
Penetração antes da degl.							
Aspiração antes da degl.							
Aspiração silente							
Aumento de TTO							
Estase na cavidade oral							
FASE FARINGEA	5mL	20mL	5mL	20mL	5mL	20mL	
Início da degl. faríngea							
Aumento de tempo de TTF							
↓/□Fechamento do vest.							
Estase na base da língua							
Estase na valécula							
Estase na epiglote							
Estase na PPF							
Penetração após a degl.							
Aspiração após a deglutição							
Aspiração silente							
Estase em aritenóides							
Estase em RP							

Penetração após a degl.							
Aspiração após a deglutição							
Aspiração silente							
Deglutição funcional							

Escala de Penetração e Aspiração Rosenbek *et al.*

A penetration-aspiration scale. Dysphagia 1996;11:93–98.

CATEGORIA	PONTUAÇÃO	DESCRIÇÃO
PENETRAÇÃO	1	Contraste não entra em VA
	2	Contraste entra até acima das ppvv, sem resíduo
	3	Contraste permanece acima da prega vocal, com resíduo visível
	4	Contraste atinge prega vocal, sem resíduo
	5	Contraste atinge prega vocal, resíduo visível
ASPIRAÇÃO	6	Contraste passa o nível glótico, mas não há resíduos no nível subglótico
	7	Contraste passa o nível glótico com resíduo no subglótico apesar do paciente responder
	8	Contraste passa a glote com resíduo na subglote, mas o paciente não responde

Anexo D - Tabelas de resultados.

APA e temporal												
Nome	Idade	Gênero	Tempo de sintomas	Classificação	pitch	grau disфония	rugosidade	soprosidade	astenia	tensão	instabilidade	ressonância
MDM	65	F	180	2a	médio	1	1	0	2	0	0	laringea
AMAO	53	F	300	2b	médio	0	0	0	0	0	0	equilibrada
CA	43	F	60	2b	médio	0	0	0	0	0	0	laringea
NGAS	25	F	12	2a	baixo	2	3	2	0	2	2	faríngeolaringea
DTL	56	F	480	2a	baixo	1	0	0	0	1	1	faríngeolaringea
EAC	43	M	120	2a	médio	1	0	0	1	0	0	laringea
FGD	54	M	108	2b	médio	1	0	0	0	1	1	faríngeolaringea
MDVCM	55	F	432	2b	alto	2	0	0	0	2	1	nasal
LMS	35	F	6	2b	médio	2	1	1	2	0	1	equilibrada
MR	75	F	18	1	baixo	1	0	1	0	0	1	laringea
AMAM	59	F	492	2b	médio	1	1	1	0	1	1	faríngeolaringea
JSA	17	F	6	3	alto	2	1	1	0	2	2	faríngeolaringea
AAA	25	M	84	3	baixo	3	2	3	0	2	1	faríngeolaringea
GVSF	51	M	240	2a	grave	1	0	0	1	0	1	laringea
NASG	45	F	156	2b	baixo	1	1	0	0	1	1	laringea
DLO	68	F	240	2b	médio	1	0	0	0	1	1	laringea
RRFS	38	F	240	2b	médio	3	1	1	0	2	3	faríngeolaringea
TMA	40	F	12	2b	baixo	3	1	1	0	2	3	faríngeolaringea
PAT	58	M	432	2a	baixo	2	1	0	0	1	0	laringea
ACC	33	M	240	2b	médio	1	0	0	0	1	0	laringea
COM	70	F	384	3	alto	2	1	0	0	1	1	faríngeolaringea
ASRM	67	M	12	2b	baixo	1	1	0	0	1	1	laringea
TAS	16	F	48	2b	médio	1	0	0	0	1	1	laringea
BBP	20	F	48	2b	alto	1	0	0	0	1	1	faríngeolaringea
LCS	65	F	48	2a	alto	2	1	1	0	1	2	faríngeolaringea
PSC	23	F	94	3	alto	1	0	0	0	1	1	laringea
CRR	55	F	324	2b	médio	1	1	0	0	1	1	faríngeolaringea
ESLS	52	F	60	1	médio	1	1	1	0	1	1	faríngeolaringea
AMNA	55	F	264	2b	médio	0	0	0	0	0	0	equilibrada
JDS	41	F	60	3	baixo	2	1	1	0	1	1	laringea
ESS	37	F	84	2b	médio	1	1	0	0	1	1	faríngeolaringea
ECL	47	F	12	3	médio	1	1	0	2	0	1	equilibrada
FM	74	M	84	1	médio	1	1	1	0	1	1	laringea
DF	20	F	120	1	alto	1	0	0	2	0	1	laringea
SEM	19	F	240	1	alto	1	0	0	0	1	1	laringea
KRM	28	F	312	1	alto	0	0	0	0	0	0	laringea
JB	34	F	72	3	médio	1	0	1	2	0	1	laringea

Acústica						IDV										
esforço fonatório	f0 (Hz)	Freq mín	Freq máx	jitter (9%)	shimmer (1/2)	NHR (dB)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
sim	155	133	261	0,64	5,70	13,94	2	3	1	2	3	1	4	2	4	3
não	175	77	185	0,43	5,38	16,99	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
não	175	77	185	0,43	5,38	16,99	1	2	1	0	0	0	0	0	0	0
sim	155	146	169	0,60	5,60	14,23	3	3	4	2	0	4	0	0	0	0
não	164	70	171	0,45	5,53	15,02	3	4	0	2	0	4	0	0	2	0
sim	127	124	142	0,62	6,08	10,91	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
sim	168	138	177	0,47	4,74	17,85	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
sim	245	136	272	0,90	3,90	14,60	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
não	190	186	236	0,40	3,20	19,10	4	0	2	2	0	0	0	0	1	0
não	201	155	183	0,40	3,00	20,30	0	2	1	2	0	4	0	0	2	0
sim	193	84	212	0,50	2,80	19,40	0	2	0	2	0	0	0	0	2	0
sim	108	104	228	0,40	4,70	13,70	4	2	4	4	4	4	4	0	4	4
sim	126	118	136	1,60	10,11	4,40	4	4	4	2	2	1	2	1	2	4
sim	145	122	149	0,40	3,30	19,90	2	2	0	0	3	2	2	0	3	2
não	177	155	183	0,40	2,00	18,60	2	3	4	2	0	3	4	0	4	2
não	187	181	192	0,30	2,30	20,40	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
sim	118	74	348	1,20	5,50	17,70	4	4	1	4	4	4	4	0	4	4
sim	187	83	234	1,01	4,72	15,64	4	4	4	4	4	4	2	2	2	4
sim	129	111	137	0,70	11,80	8,60	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
não	129	119	134	0,30	3,90	16,10	4	4	4	2	0	4	0	0	4	1
sim	194	186	203	0,30	2,40	21,90	0	4	0	2	0	0	0	0	2	0
sim	107	102	111	0,40	5,40	13,70	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
não	199	192	205	0,56	4,88	13,90	0	2	0	3	0	3	0	0	0	0
sim	268	257	287	1,20	4,00	17,00	0	2	0	0	0	0	0	0	2	0
sim	245	74	253	0,54	3,26	19,24	0	2	0	3	1	4	2	0	4	4
não	213	210	223	0,30	1,60	21,10	4	4	4	2	4	4	4	4	4	4
sim	199	177	211	0,50	2,10	20,80	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
sim	198	87	206	0,50	3,20	13,10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
não	191	188	196	0,20	2,50	22,60	1	1	0	2	0	0	0	0	2	0
sim	168	86	176	0,50	3,70	16,80	4	4	2	4	0	3	0	0	4	0
sim	165	77	171	1,00	5,50	13,40	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
não	166	151	172	0,40	2,50	15,90	2	2	0	2	4	4	4	0	4	4
sim	158	96	169	1,10	5,90	13,90	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
sim	218	199	271	0,70	4,80	13,30	2	1	0	2	0	2	0	0	2	2
sim	118	74	263	1,07	5,23	18,40	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
não	247	241	259	0,20	2,10	23,80	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
não	217	207	369	0,50	4,20	15,90	2	2	1	3	0	3	2	0	2	0

bordalivrepvd	bordalivrepve	Fechamento glótico	Fase fechamento	nível vertical	Amplitude	Onda muco	Comportamento
1	1	completo	3	1	1	1	1
1	1	triangular posterior	3	1	1	1	1
1	1	completo	3	1	1	1	1
1	1	triangular posterior	3	1	1	1	1
1	1	triangular posterior	3	1	1	1	1
1	1	completo	3	1	1	1	1
1	1	completo	3	1	1	1	1
1	1	completo	3	1	2 a E	1	1
1	1	triangular posterior	3	1	1	1	1
1	1	completo	3	1	1	1	1
1	1	triangular posterior	3	1	1	1	1
1	1	completo	3	1	1	1	1
1	1	arqueamento	1	1	NA	NA	NA
1	1	completo	3	1	1	1	1
1	1	triangular posterior	3	1	1	1	1
1	1	completo	3	1	1	1	1
1	1	completo	3	1	1	1	1
1	1	completo	3	1	1	1	1
1	1	completo	3	1	1	1	1
1	1	completo	3	1	1	1	1
1	1	completo	3	1	1	1	1
1	1	completo	3	1	1	1	1
1	1	completo	3	1	1	1	1
1	1	completo	3	1	1	1	1
1	1	completo	3	1	1	1	1
1	1	completo	3	1	1	1	1
1	1	completo	3	1	1	1	1
1	1	completo	3	1	1	1	1
1	1	triangular posterior	3	1	1	1	1
1	1	triangular posterior	3	1	1	1	1
1	1	completo	3	1	1	1	1
1	1	completo	3	1	1	1	1
1	1	completo	3	1	1	1	1
1	1	completo	3	1	1	1	1
1	1	triangular posterior	3	1	1	1	1
1	1	completo	3	1	1	1	1
1	1	triangular posterior	3	1	1	1	1
1	1	triangular posterior	3	1	1	1	1
1	1	completo	3	1	1	1	1
1	1	completo	3	1	1	1	1

68

9 REFERÊNCIAS

9. REFERÊNCIAS

1. Drachman DB. Myasthenia gravis. *N Engl J Med*. 1994;330(25):1797-810.
2. AAEM Quality Assurance Committee. American Association of Electrodiagnostic Medicine. Literature review of the usefulness of repetitive nerve stimulation and single fiber EMG in the electrodiagnostic evaluation of patients with suspected myasthenia gravis or Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Muscle Nerve*. 2001;24(9):1239-47.
3. Amato A, Russell JA. Disorders of neuromuscular transmission. *In*: Amato AA, Russell JA. *Neuromuscular disorders*. New York: McGraw Hill; 2008.pp.457-528.
4. Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol*. 2009;8(5):475-90.
5. Scherer K, Bedlack RS, Simel DL. Does this patient have myasthenia gravis? *JAMA* 2005;293:1906-14.
6. Kasuya H, Ogawa S, Mashima K, Ebihara S. Normalized noise energy as an acoustic measure to evaluate pathologic voice. *J Acoust Soc Am*. 1986;80(5):1329-34.
7. Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, Gilhus NE, Hart IK, Harms L, Hilton-Jones D, Melms A, Verschuuren J, Horge HW. Guidelines for the treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol*. 2006;13(7):691-9.
8. Osserman KE, Genkins G. Studies in myasthenia gravis: review of a twenty-year experience in over 1200 patients. *Mt Sinai J Med*. 1971;38:497-537.
9. Mao VH, Abaza M, Spiegel JR, Mandel S, Hawkshaw M, Heuer RJ, et al. Laryngeal myasthenia gravis: report of 40 cases. *J Voice*. 2001;15(1):122-30.
10. Calcaterra TC, Stern F, Herrmann C Jr., Mulder DG. The otolaryngologist's role in myasthenia gravis. *Trans Acad Ophthalmol Otol*. 1972;76:308-12.

11. Neal GD, Clarke LR. Neuromuscular disorders. *Otol Clin North Am.* 1987;20(1):195-201.
12. Walker FO. Voice fatigue in myasthenia gravis: the sinking pitch sign. *Neurology.* 1997;48(4):1135-6.
13. Rontal M, Rontal E, Leuchter W, Rolnick M. Voice spectrography in the evaluation of myasthenia gravis of the larynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1978;87:722-8.
14. Maxwell S, Locke JL. Voice in myasthenia gravis. *Laryngoscope.* 1969;79(11):1902-6.
15. Fairley JW, Hughes M. Acute stridor due to bilateral vocal fold paralysis as a presenting sign of myasthenia gravis. *J Laryngol Otol.* 1992;106:737-8.
16. Carpenter RC, Mc Donald TJ, Howard EM. The otolaryngologic presentation of myasthenia gravis. *Laryngoscope.* 1979;89:922-8.
17. Grob D, Arsura EL, Brunner NG, Namba T. The course of myasthenia gravis and therapies affecting outcome. *Ann NY Acad Sci* 1987;505:472–99.
18. Donner MW, Silbiger ML. Cinefluorographic analysis of pharyngeal swallowing in neuromuscular disorders. *Am J Med Sci.* 1966;25:600-16.
19. Khan OA, Campbell WW. Myasthenia gravis presenting as dysphagia: clinical considerations. *Am J Gastroenterol.* 1994;89:1083-5.
20. Kahrilas PJ. Anatomy, physiology and pathophysiology of dysphagia. *Acta Otorhino-laryngol Belg.* 1994;48:97-117.
21. M Llabre's, F J Molina-Martinez, F Miralles. Dysphagia as the sole manifestation of myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psych.* 2005;76:1297-300.

22. Romi F, Gilhus NE, Aarli JA. Myasthenia gravis: disease severity and prognosis. *Acta Neurol Scand Suppl.* 2006;183:24-5.
23. Debain JJ, Lebrigand H, Freyss G. Laryngeal manifestations of myasthenia. Apropos of a case affecting the dilator muscles of the glottis. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 1968;85(4):273-8.
24. Mesolella C, Pezzarossa G. Pharyngo-laryngeal manifestations in myasthenia (Erb-Goldflam disease) and myotonic dystrophy (Steinert disease). *Arch Ital Laringol* 1968:1–15 [Suppl].
25. Guerrier Y, Dejean Y, Basseres F, Botella JP, Ellouz R. Myasthenia and the larynx: a case with the glottal dilators affected. *J Fr Otorhinolaryngol Audiophonol Chir Maxillofac.* 1969;18(9):637-47.
26. Patrick J, Lindstrom J. Autoimmune response to acetylcholine receptors. *Science.* 1973;180:871-2.
27. Nieman RF, Mountjoy JR, Allen EL. Myasthenia gravis focal to the larynx: report of a case. *Arch Otolaryngol* 1975;101(9):569-70.
28. Schmidt-Nowara WW, Marder EJ, Feil PA. Respiratory failure in myasthenia gravis due to vocal cord paresis. *Arch Neurol* 1984;41:567-8.
29. Jos A, Raman R, Gnanamuthu C. Laryngeal stridor in myasthenia gravis. *J Laryngol Otol.* 1992;106:633-4.
30. Masteller HB. The first american case of myasthenia gravis. *Arch Neurol* 1988;45:185-187.
31. Viets HR. A historical review of myasthenia gravis from 1672 to 1900. *JAMA* 1953;153:1273-1280.
32. Oosterhuis HJGV. Myasthenia gravis. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1984:9-20.

33. Pascuzzi RM. The history of myasthenia gravis. *Neurol Clin* 1994;12: 231-242
34. Vampré E. Moléstia de Erb-Goldfram. Comunicação feita na Sociedade de Medicina e Cirurgia de São Paulo em 08/09/1915. In Livro de Atas 8, p 2.
35. Simpson JA. Myasthenia gravis: a new hypothesis. *Scott Med J* 1960;5:419-436
36. Brostoff JM, Dahdaleh D, Birns J. A cause of reversible dysphagia: an unusual presentation of myasthenia gravis. *Eur J Intern Med.* 2008;19(1):70.
37. Oda AL, Chiappetta ALML, Annes M, Marchesan IQO, Acary SB. Avaliação clínica, endoscópica e manométrica da deglutição em pacientes com miastenia grave autoimune adquirida. *Arq Neuro-Psiquiatr.* 2002;60(4):986-95.
38. Sebastian S, Nair PG, Thomas P, Tyagi AK. Oropharyngeal Dysphagia: neurogenic etiology and manifestation. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery.* 2015;67(Suppl 1):119-123.
39. Bayar N, Kara SA, Keleş I, Koç C, Altınok D, Orkun S. Cricoarytenoiditis in rheumatoid arthritis: radiologic and clinical study. *Otolaryngol.* 2003;32(6):373-8.
40. Cruz WP, Dedivitis RA, Rapoport A, Guimarães AV. Videolaryngostroboscopy following frontolateral laryngectomy with sternohyoid flap. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2004;113(2):124-7.
41. Dedivitis RA. Estroboscopia. In: Dedivitis RA, Barros APB. (eds) Métodos de avaliação e diagnóstico de laringe e voz. São Paulo: Lovise; 2002. pp.71-88.
42. Wendler J, Köppen K. Measuring vibrations of the vocal cords: on the clinical relevance of stroboscopy. *Schwingungsmessungen der Stimmlippen: Zur klinischen Relevanz der Stroboskopie. Folia Phoniatri (Basel).* 1988;40(6):297-302.
43. Bless DM, Hirano M, Feder RJ. Videostroboscopic evaluation of the larynx. *Ear Nose Throat J.* 1987;66(7):289-96.

44. Assis JL. História do estudo da Miastenia grave na clínica neurológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. *Arq Neuropsiquiatr*. 1994;52(3):376-385.
45. Isshiki N. Regulatory mechanism of voice intensity regulation. *J Speech Hear Res*. 1964;7:17-29.
46. Isshiki N. Vocal intensity and air flow rate. *Folia Phoniatr*. 1965;17:92-104.
47. Dejonckere PH, Remacle M, Fresnel-Elbaz E, Woisard V, Crevier-Buchman L, Millet B. Differentiated perceptual evaluation of pathological voice quality: reliability and correlations with acoustic measurements. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)*. 1996;117(3):219-24.
48. Behlau M, Pontes PAL. Análise perceptual acústica das vogais do português brasileiro falado em São Paulo. *Acta AWHO*. 1988;7(2):67-73.
49. Fröhlich M, Michaelis D, Strube HW, Kruse E. Acoustic voice quality description: case studies for different regions of the hoarseness diagram. *In*: Wittenberg T, Mergell P, Tigges M, Eysholdt U (ed). *Advances in quantitative laryngoscopy*, 2nd Round Table; 1997; Erlangen.pp.143-50.
50. Michaelis D, Fröhlich M, Strube HW. Selection and combination of acoustic features for the description of pathologic voices. *J Acoust Soc Am*. 1998;103:1628-40.
51. Michaelis D, Gramss T, Strube HW. Glottal-to-noise excitation ratio – a new measure for describing pathological voices. *Acta Acust*. 1997;83:700-706.
52. Costa T, Oliveira G, Behlau M. Validação do Índice de Desvantagem Vocal: 10 (IDV-10) para o português brasileiro. *CoDAS*. 2013;25(5):482-5.

53. Behlau M, Madazio G, Moreti F, Oliveira G, Santos LMA, Paulinelli BR, Junior EBC. Efficiency and cutoff values of self-assessment instruments on the impact of a voice problem. *Journal of Voice*. v.30, n.4, 2016.
54. Langmore SE, Schatz K, Olson N. Endoscopic and videofluoroscopic evaluations of swallowing and aspiration. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1991;100(8):678-81.
55. Rosenbek JC, Robbins JA, Roecker EB, Coyle JL, Wood JL. Dysphagia. 1996 Spring;11(2):93-8.
56. Jung SH, Kim J, Jeong H, Lee SU. Effect of the order of test diets on the accuracy and safety of swallowing studies. *Ann Rehabil Med*. 2014;38(3):304-9.
57. STATA Corp. 2007. Stata Statistical Software: Release 10.0. College Station, Texas : Stata Corporation.
58. Carpenter RJ 3rd, McDonald TJ, Howard FM Jr. The otolaryngologic presentation of myasthenia gravis. *Laryngoscope*. 1979 Jun;89(6 Pt 1):922-8.
59. Darley FA, Aronson AE, Brown JR. Motor Speech Signs in Neurological Disease. *Med Clin North Am*. 1968;52:835-44.
60. Liu WB, Xia Q, Men LN, Wu ZK, Huang RX. Dysphonia as a primary manifestation in myasthenia gravis (MG): a retrospective review of 7 cases among 1520 MG patients. *J Neurol Sci*. 2007;15;260(1-2):16-22.
61. Nemr NK, Simões-Zenari M, Ferreira TS, Fernandes HR, Mansur LL. Disfonia como principal queixa num quadro de miastenia grave: diagnóstico e fonoterapia. *Codas*. 2013;25(3):297-300.
62. Koopman WJ, Wiebe S, Colton-Hudson A, Moosa T, Smith D, Bach D, Nicolle MW. Prediction of aspiration in myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2004;29:256-60.

63. Colton-Hudson A, Koopmann WJ, Moosa T, Smith D, Bach D, Nicolle M. A Prospective Assessment of the Characteristics of Dysphagia in Myasthenia Gravis. *Dysphagia*. 2001;17: 147-51.
64. Higo R, Nito T, Tayama N. Videofluoroscopic assessment of swallowing function in patients with myasthenia gravis. *J Neurol Sci*. 2005;231: 45-8.
65. Kluin KJ, Bromberg MB, Feldman EL, Simmons Z. Dysphagia in elderly men with myasthenia gravis. *J Neurol Sci*. 1996;138:49–52.
66. Cohen MS, Younger D. Aspects of the natural history of myasthenia gravis: crisis and death. *Ann NY Acad Sci*. 1981;377:670–77.
67. Warnecke T, Teismann I, Zimmermann J, Oelenberg S, Ringelstein EB, Dziewas R. Fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing with simultaneous Tensilon application in diagnosis and therapy of myasthenia gravis. *J Neurol*. 2008;255(2):224-30.
68. St Guily JL, Périé S, Willig TN, Chaussade S, Eymard B, Angelard B. Swallowing disorders in muscular diseases functional assessment and indications of cricopharyngeal myotomy. *Ear Nose Throat*. 1994;73:34-40.
69. Manrique D. Avaliação da deglutição em crianças com paralisia cerebral tetraespástica: análise nasofibrolaringoscópica. [Dissertação] São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 1998.
69. Robbins J. Normal swallowing and aging. *Semin Neurol*. 1996;16:309-17.

70. Logeman JA. Effects of aging on swallowing mechanism. *Otolaryngol Clin North Am.* 1990; 23:1045-56.
71. Oda AL, Chiappetta ALML, Annes M, Marchesan IQO, Acary SB. Avaliação clínica, endoscópica e manométrica da deglutição em pacientes com miastenia grave autoimune adquirida. *Arq Neuro-Psiquiatr.* 2002;60(4):986-95.
72. Dias-Tosta E., Morato-Fernandes RN. Miastenia grave: tratamento com timectomia, corticóide e plasmaferese, *Arq Neuro-Psiquiatr.* 1989; 47 (1): 39-50.