

## TRATAMENTO DA DOENÇA DE MEIGE COM DROGA AGONISTA DE RECEPTORES GABA

*LUIZ AUGUSTO FRANCO DE ANDRADE \**

*PAULO HENRIQUE FERREIRA BERTOLUCCI \*\**

Em 1910 Henry Meige descreveu uma variedade de movimentos involuntários da face, diferentes do espasmo hemifacial e dos tiques faciais, para os quais criou a expressão "spasme facial medien"<sup>12</sup>. Posteriormente foram descritos pacientes com quadro semelhante sob diferentes denominações, como discinesia orofacial espontânea<sup>1</sup>, síndrome de Meige<sup>16</sup>, síndrome de Brueghel<sup>10</sup>, doença de Meige<sup>25</sup> e síndrome de Brueghel-Marsden<sup>17</sup>. Já na descrição original se chamava a atenção para os dois aspectos principais do quadro clínico, o blefarospasmo e os movimentos distônicos da musculatura da face, em particular a perioral e a mandibular<sup>12</sup>. Além dessas duas alterações, que podem ocorrer isoladamente ou em associação, no início ou no transcorrer da moléstia podem aparecer disfonia espástica<sup>2, 7, 10</sup>, disfagia<sup>10</sup> e torcicolo espasmódico<sup>12, 26</sup>. Também foram descritos, precedendo ou aparecendo com a progressão da doença, movimentos distônicos nas extremidades e tronco<sup>1, 8, 22, 25</sup>. O quadro clínico tem semelhança com a discinesia tardia e com a discinesia induzida por L-Dopa, nas quais existe história prévia de uso crônico de neurolépticos ou L-Dopa<sup>27</sup>. Um quadro muito parecido, de blefarospasmo e distonia orofacial foi descrito seguindo-se ao uso crônico de descongestionantes nasais e anti-histamínicos<sup>6, 18, 24</sup>. Pouco se sabe sobre as alterações patológicas da doença de Meige. Pelas características dos movimentos faciais foi feita a sugestão de se tratar de forma focal de distonia<sup>10</sup> e, portanto, de disfunção de gânglios da base. Entretanto, blefarospasmo, isolado ou em associação com movimentos distônicos da face, foi descrito em pacientes com lesões da porção rostral do tronco cerebral, em consequência de acidentes cerebrovasculares e esclerose múltipla<sup>9</sup>. Encontramos um relato de exame anátomo-patológico em paciente com doença de Meige, no qual não foram observadas alterações no cérebro<sup>5</sup>.

Os distúrbios neuroquímicos propostos para explicar a provável fisiopatologia da doença foram formulados a partir da observação da resposta a drogas com ação conhecida nos sistemas de neurotransmissores. Uma das hipóteses propostas para explicar esse distúrbio é a de que se trata de um estado de preponderância dopaminérgica<sup>26</sup>. É sabido que existem neurônios GABA-érgicos que agem inibindo os neurônios dopaminérgicos a nível de gânglios da base,

---

Trabalho do Setor de Investigação em Moléstias Extrapiramidais da Disciplina de Neurologia da Escola Paulista de Medicina: \* Professor Adjunto, Doutor em Neurologia; \*\* Pós-graduando. *Agradecimento*: Os autores agradecem ao Laboratório Ciba-Geigy pelo fornecimento da droga utilizada no estudo.

portanto um modo de diminuir a atividade dopaminérgica é estimulando os circuitos que utilizam o GABA como neurotransmissor. Foi baseado neste fato e no de que a doença de Meige tem semelhança com as distonias<sup>11</sup>, nas quais foi demonstrada deficiência de GABA<sup>14</sup>, que resolvemos utilizar um agonista de receptores GABA, o baclofen, em portadores da doença de Meige.

#### PACIENTES E MÉTODOS

Foram incluídos no estudo 5 pacientes que apresentavam distonia orofacial acompanhada por blefarospasmo. Nenhum dos pacientes havia utilizado, previamente ao início do quadro, neurolépticos, L-Dopa ou anti-histamínicos. O paciente 1 usou haloperidol, por um curto período, como tentativa terapêutica para a distonia orofacial. Nenhum deles relatava quadro semelhante na família ou outros distúrbios do movimento, como doença de Parkinson, coréia ou tremor essencial.

*Paciente 1* — F.R.S., 52 anos, sexo masculino. Quinze anos atrás começou a apresentar fechamento involuntário do olho direito, que progrediu para acometimento de toda a hemiface e pescoco, com desvio da comissura labial e cabeça para a direita. Posteriormente passou a apresentar sintomatologia semelhante ocorrendo simultaneamente na hemiface esquerda. Desde 3 meses antes do primeiro atendimento apresentava movimentos distônicos, com flexão dos dedos e punho à direita, desencadeados por movimentação fina dos membros superiores. Ao exame apresentava blefarospasmo e distonia facial, mais acentuada no lado esquerdo, com desvio da comissura labial para esse lado, ocorrendo espontaneamente e piorados por esforço visual, como a leitura. O restante do exame neurológico foi normal.

*Paciente 2* — L.R.C., 52 anos, sexo feminino. Um ano e meio atrás foi observado aumento na frequência e duração dos piscamentos. Sete meses depois começou a apresentar movimentos mastigatórios espontâneos e desvio da cabeça para a direita, além de dificuldade de fala e deglutição. A frequência das alterações aumentou gradualmente, até se tornar praticamente contínua, impossibilitando qualquer esforço visual prolongado. Ao exame notava-se blefarospasmo contínuo, acompanhado por movimentos mastigatórios, aos quais se seguia abertura da boca, de forma mantida. Apresentava ainda disfonia espástica.

*Paciente 3* — O.O.R., 63 anos, sexo feminino. Desde 5 anos atrás com movimentos mastigatórios e dificuldade de fala, acompanhados, poucas semanas após, por fechamento involuntário dos olhos. Os sintomas aumentaram gradualmente até se tornarem praticamente contínuos, piorando com tensão emocional e exercício físico. Tratada com diazepínicos sem sucesso. Ao exame apresentava paroxismos frequentes que se iniciavam por movimentos mastigatórios, seguidos por blefarospasmo. Os movimentos mastigatórios davam lugar a abertura forçada da boca com protusão da língua. O restante do exame neurológico era normal.

*Paciente 4* — E.S.C., 61 anos, sexo feminino. Quatro meses atrás começou a apresentar aumento na frequência do piscamento dos olhos, seguido, após algumas semanas, de aumento na duração do movimento, além de apresentar abertura da boca e «tremor» da cabeça. Os sintomas pioravam com a tensão emocional e não houve melhora com

benzodiazepínico. Ao exame apresentava blefarospasmo praticamente contínuo e movimentos de mastigação e oscilação ântero-posterior da cabeça, episódicos, cuja frequência aumentava com «stress» emocional. O restante do exame neurológico foi normal.

*Paciente 5* — K.K.T., 50 anos, sexo feminino. Dezoito anos atrás começou a apresentar movimentos involuntários de fechar os olhos, que se acentuaram e passaram a ser acompanhados por movimentos de protusão dos lábios e abertura da boca. Há dois anos vem apresentando dificuldade de fala e, mais recentemente, desvio lateral da cabeça. Ao exame observava-se blefarospasmo, contração distônica da boca, com movimentos de franzir os lábios, e disфонia espástica. Não foi observada qualquer outra alteração no exame neurológico.

Após período mínimo de duas semanas sem medicação, foi iniciado o baclofen (Lioresal R 10 mg), em esquema de «single blind» isto é, protocolo no qual apenas o paciente ignora qual a droga que está sendo utilizada e que efeitos se espera dela. O medicamento era iniciado em dose de 20 mg/dia, com incrementos de 10 mg a cada três dias, até que fosse atingida resposta terapêutica ou que surgissem efeitos colaterais. Após período mínimo de 30 dias com a dose máxima, era feita a avaliação em separado para o blefarospasmo, distonia orofacial e, quando presentes, a disфонia espástica e distonia apendicular, levando em conta a intensidade e a frequência dos sintomas. Foi utilizada escala de 0 a 100, considerando-se: resposta leve, melhora de até 25%; moderada, de 50 a 75%; resposta marcada, melhora acima de 75%. Embora fosse anotada a avaliação do próprio paciente, esta não foi levada em consideração. Em três pacientes (casos 1, 4 e 5) foi feita associação posterior com outras drogas (ácido valpróico no paciente 1 e trihexifenidil nos pacientes 4 e 5).

## RESULTADOS

As doses utilizadas variaram entre 25 e 70 mg diários e os resultados obtidos (Tabela 1) foram variáveis. Os pacientes 4 e 5 apresentaram melhora, o que não foi observado nos demais casos.

Paciente	Dose máxima (mg/dia)	B	DO	DE	DA
1	60	—	—	0	+ +
2	70	—	—	—	0
3	40	—	—	—	0
4	40	+ + +	+ + +	0	0
5	50	+ +	+ +	—	0

*Tabela 1* — Resposta ao baclofen em 5 pacientes com doença de Meige. *Legenda:* B, blefarospasmo; DO, distonia orofacial; DE, disфонia espástica; DA, distonia apendicular; 0, sintoma ausente; —, sem melhora; +, melhora discreta; + +, melhora moderada; + + +, melhora marcada.

O paciente 4, que apresentava episódios frequentes de blefarospasmo, com fechamento completo dos olhos com duração de até 30 minutos, com dose de 40 mg/dia de baclofen passou a ter episódios infrequentes e bem mais curtos, não mais se observando ao exame movimentos distônicos da musculatura da face e pescoço. Após dois meses com essa dose de baclofen houve discreta piora, com blefarospasmo durando até 5 minutos, acompanhado por movimentos distônicos, menos intensos que anteriormente. A associação de trihexifenidil em dose de até 4 mg/dia não trouxe benefício adicional; contudo, em acompanhamentos posteriores, não foi observada progressão da sintomatologia. O paciente 5 notou melhora moderada dos movimentos faciais com 50 mg/dia de baclofen, a dose máxima tolerada, resposta essa que se acentuou com a associação de 5 mg/dia de trihexifenidil. Não houve alteração significativa da disfonia espástica. O paciente 1 usou até 60 mg/dia de baclofen, com moderada melhora da distonia de extremidades. A associação com ácido valpróico, na dose de 750 mg/dia, não trouxe melhora adicional. A paciente 2 não apresentou melhora com 70 mg/dia de baclofen, da mesma maneira que a paciente 3, que chegou até a dose máxima de 40 mg/dia.

#### COMENTARIOS

A etiologia da doença de Meige é desconhecida e a ausência de estudos anátomo-patológicos não permite que sejam caracterizadas alterações estruturais relacionáveis aos gânglios da base. A semelhança com outros distúrbios, caracterizados por movimentos involuntários parecidos, como a coréia de Huntington, a discinesia tardia e a discinesia por uso prolongado de L-Dopa, faz supor tratar-se de alteração ao nível dos gânglios da base, podendo o distúrbio ser puramente bioquímico, localizado a nível subcelular. As tentativas terapêuticas realizadas até agora não apresentaram melhora ou esta não se manteve por período prolongado. Na tentativa de delimitar os distúrbios neuroquímicos da doença de Meige, foram feitos vários estudos da resposta da sintomatologia a drogas com efeito conhecido sobre os vários sistemas de neurotransmissão que atuam nos gânglios da base. Os resultados obtidos até agora são conflitantes em vários pontos, mas algumas conclusões podem ser tiradas.

As patologias citadas com as quais a doença de Meige tem semelhança, têm em comum uma preponderância dopaminérgica, o que levou a experimentação tanto com L-Dopa como com antagonistas dopaminérgicos. O uso de L-Dopa provocou exacerbação da sintomatologia em alguns casos<sup>3, 26</sup>. Vários antagonistas dopaminérgicos foram utilizados com sucesso, como a reserpina<sup>10</sup>, fenotiazinas<sup>10, 26</sup> e tetrabenazina<sup>7, 10</sup>. Dentro desse grupo de drogas é particularmente interessante a resposta ao lítio<sup>8</sup>, pois foi demonstrado que essa droga bloqueia a supersensibilidade de receptores dopaminérgicos induzida por neurolépticos<sup>19</sup>. Na doença de Meige a preponderância dopaminérgica poderia estar se realizando por supersensibilização de receptores dopaminérgicos pós-sinápticos estriatais ocorrendo espontaneamente, o que explicaria a eficácia do lítio nesse distúrbio. Foi nessa linha de raciocínio que utilizamos uma droga GABA-érgica, já que, além da deficiência de GABA relatada nas distonias<sup>14</sup>, sabe-se que o sistema GABA inibe o sistema dopaminérgico a nível de gânglios da base. Nossos resultados, com melhora nos pacientes 4 e 5, são comparáveis

a outros relatados anteriormente<sup>2, 4</sup> e se enquadraram na hipótese proposta de que na doença de Meige ocorre uma preponderância dopaminérgica<sup>26</sup>. Contudo essa hipótese não explica a melhora, observada em alguns pacientes, com o uso de L-Dopa<sup>8</sup> e agonistas dopaminérgicos<sup>13, 20</sup>. Além disso, em se tratando de preponderância dopaminérgica, seria esperada piora com o uso de anticolinérgicos, ao contrário do que foi observado em vários estudos<sup>8, 15, 23</sup>. Em um paciente foi observada melhora com o uso simultâneo de antagonista dopaminérgico e anticolinérgico<sup>21</sup>, de maneira similar ao nosso paciente 5, cuja melhora acentuou-se com a introdução de trihexifenidil.

Para explicar esses achados foi sugerido que, nos pacientes com doença de Meige, o sistema colinérgico comporta-se de maneira diferente daquela que ocorre em condições fisiológicas<sup>26</sup> ou que, além da preponderância dopaminérgica, possa haver também excesso de atividade colinérgica<sup>22</sup>. Neste sentido deve ser lembrado que, em uma série de pacientes, foi observada piora do quadro clínico com o uso de fisostigmina, efeito que não era bloqueado pelo uso de um anticolinérgico de ação periférica (propantelina) e não era reproduzido por um inibidor periférico da acetilcolinesterase (edrofônio)<sup>21</sup>. Explicação alternativa é que diferentes distúrbios neuroquímicos possam levar a quadro clínico semelhante e, nesse caso, o mais correto seria referir-se a esses pacientes como portadores de síndrome de Meige, e não de doença de Meige. Em resumo, as evidências acumuladas nos relatos sobre a doença de Meige mostram que esta pode responder a diversos medicamentos por períodos variáveis. Nenhum medicamento foi eficaz por períodos prolongados, o que obriga à utilização de esquemas terapêuticos temporários, com alternância de drogas com atuação em pontos variados nos sistemas de neurotransmissores. O que se pode concluir do presente trabalho é que o baclofen pode ser útil, pelo menos por algum tempo, em alguns pacientes com doença de Meige.

#### RESUMO

A doença de Meige é distúrbio de movimento que consiste no aparecimento espontâneo de blefarospasmo associado a movimentos distônicos de musculatura orofacial. Associadamente podem ser encontrados torcicolo espasmódico, disfonia espástica e distonia de extremidades. Várias hipóteses foram formuladas para explicar esse distúrbio, tendo em vista a resposta a drogas com ação conhecida nos sistemas de neurotransmissores do cérebro. Algumas evidências apontam para um estado de preponderância dopaminérgica e, nesse sentido, justifica-se a estimulação da atividade GABA, sabendo-se que esse neurotransmissor age sobre uma das alças de controle da produção de dopamina na substância negra. Por essa razão investigamos a ação de um agonista GABA, o baclofen, sobre a doença de Meige. Foram incluídos no protocolo 5 pacientes, 4 mulheres e um homem, com idade variando entre 50 e 63 anos e duração da doença variando entre 4 meses e 18 anos. Todos apresentavam blefarospasmo-distonia orofacial e, além disso três apresentavam disfonia espástica e um distonia de extremidades. A droga era iniciada em dose de 20mg/dia, aumentada em 10mg a cada três dias até ser obtida resposta ou surgirem

efeitos colaterais. Um dos pacientes apresentou melhora marcada do blefarospasmo-distonia orofacial e outro melhora moderada dos mesmos sintomas, em avaliação 30 dias após estabilização da dose. Não houve melhora da disfonia espástica e ocorreu melhora moderada da distonia de extremidades. Não podemos afirmar que a melhora observada ao fim de um mês se mantenha, ou mesmo que melhora mais significativa fosse observada em avaliação feita mais tardiamente. Concluimos que o baclofen pode ser útil, pelo menos por algum tempo, na doença de Meige.

#### SUMMARY

##### *Treatment of Meige's disease with GABA-receptor agonist drug.*

The spontaneous occurrence of blepharospasm and dystonic movements in face muscles, particularly those of the perioral and mandibular regions, has been named Meige's disease. Other dystonic features as spasmodic torticollis, dysphagia, spasmodic dysphonia and segmental dystonia of the limbs may, eventually, be present in the same patient. There is very little knowledge about the pathology of this disease. Many hypotheses concerning the pathophysiology of this entity have been put forward, most of them correlating the clinical response to several drugs with known action on the neurotransmitter system of the brain. There are some evidences that it may exist a dopaminergic preponderance in the disease. In the nigro-striatal pathway, one of the retrograde loops in the feed-back control of dopamine synthesis by nigral neurons is dependent on GABA. Increasing GABA activity through GABA agonists that cross the blood-brain barrier could result in a decreased dopaminergic action in the nigro-striatal pathway and, thus, ameliorate the dystonic symptoms which might have been produced by its increased function. We have used baclofen, a GABA-agonist drug, to treat five patients with Meige's disease, in a single-blinded trial. These were four females and one male, with age ranging from 50 to 63 years. The drug was started at 20mg/day, being increased by 10mg each three days reaching a maximum dose of 70mg/day. One of the patients showed marked improvement of blepharospasm and orofacial dystonia and a second patient had a moderate improvement in the same symptoms. Another patient showed moderate improvement of limb dystonia, but had no benefit in the facial movements. None of the three patients who suffered from spasmodic disphonia, aside from the classical signs, improved the speech problem. The results obtained were analyzed 30 days after the start of the drug. We are not able to state if the clinical response will be further maintained or, even, if more time was given until the clinical assesment was made, better results would came up. The conclusion is that baclofen may be useful to some patients suffering from Meige's disease, at least for some time.

#### REFERÊNCIAS

1. ALTROCCHI, P.H. — Spontaneous oral-facial dyskinesia. Arch. Neurol. 26:506, 1972.
2. BRENNAN, M.J.W.; RUFF, P.; SANDYK, R. — Efficacy of a combination of sodium valproate and baclofen in Meige's disease (idiopathic oro-facial dystonia). Brit. med. J. 285:853, 1982.

3. CASEY, D.E. — Pharmacology of blepharospasm-omandibular dystonia syndrome. *Neurology* 30:690, 1980.
4. FAHN, S.; BRENNAN, S.; BURKE, R.; HENING, W.; ILSON, J. & WALTERS, A. — Treatment of blepharospasm with high-dose baclofen. *Ann. Neurol.* 14:112, 1983.
5. GARCIA-ALBEA, E.; FRANCH, O.; MUÑOZ, D. & RICOY, J.R. — Brueghel's syndrome: report of a case with postmortem studies. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 44:437, 1981.
6. GRANACHER, R.P. — Facial dyskinesia after antihistamines. *N. Engl. J. Med.* 296:516, 1977.
7. JANKOVIC, J. — Treatment of hyperkinetic movement disorders with tetrabenazine: a double-blind crossover study. *Ann. Neurol.* 11:41, 1982.
8. JANKOVIC, J. & FORD, J. — Blepharospasm and oro-facial-cervical dystonia: clinical and pharmacological findings in 100 patients. *Ann. Neurol.* 13:402, 1983.
9. JANKOVIC, J. & PATEL, S.C. — Blepharospasm associated with brainstem lesions. *Neurology* 33:1237, 1983.
10. MARSDEN, C.D. — Blepharospasm-omandibular dystonia syndrome (Brueghel's syndrome). A variant of adult-onset torsion dystonia? *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 39:1204, 1976.
11. MARSDEN, C.D. & SHEEHY, M.P. — GABA and movement disorders. *Adv. Biochem. Psychopharmac.* 30:225, 1982.
12. MEIGE, H. — Les convulsions de la face. Une forme clinique de convulsion faciale bilatérale et médiane. *Rev. Neurol. (Paris)* 20:437, 1910.
13. MICHELI, F.; FERNANDEZ PARDAL, M.M. & LEIGUARDA, R.C. — Beneficial effects of lisuride in Meige disease. *Neurology* 32:432, 1982.
14. NEOPHYTIDES, A.; SURIA, A. & CHASE, T.N. — Cerebrospinal fluid GABA in neurological disease. *Neurology* 28:359, 1978.
15. NUTT, J.G.; HAMMERSTAD, J.P.; de GARMO, P. & CARTER, J. — Cranial dystonia: double-blind crossover study of anticholinergics. *Neurology* 34:215, 1984.
16. PAULSON, G.W. — Meige's syndrome. *Geriatrics* 27:69, 1972.
17. POMPEU, F.J.B.C. — Forma juvenil da síndrome de Brueghel-Marsden (Blefarospasmo e distonia oromandibular). Tese. Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, 1979.
18. POWERS, J.M. — Descongestant-induced blepharospasm and orofacial dystonia. *J. amer. med. Assoc.* 247:3244, 1982.
19. RUBIN, E.H. & WOOTEN, G.F. — Neuroleptic but not denervation-induced dopamine supersensitivity is blocked by lithium. *Neurology* 32:265, 1982.
20. SNIDER, S.R. & CONSROE, P. — Treatment of Meige syndrome with cannabidiol. *Neurology* 34 (supp. 1):147, 1984.
21. STAHL, S.M. & BERGER, P.A. — Bromocriptine, physostigmine and neurotransmitter mechanisms in the dystonias. *Neurology* 32:889, 1982.
22. STAHL, S.M.; YESAVAGE, J.A. & BERGER, P.A. — Pharmacologic characteristics of Meige dystonia: differentiation from tardive dyskinesia. *J. clin. Psychiat.* 43:445, 1982.
23. TANNER, C.M.; GLANTZ, R.H. & KLAWANS, H.L. — Meige disease: acute and chronic cholinergic effects. *Neurology* 32:783, 1982.
24. THATCH, B.T.; CHASE, T.N. & BOSMA, J.F. — Oral-facial dyskinesia associated with prolonged use of antihistaminic decongestants. *N. Engl. J. Med.* 293:486, 1975.
25. TOLOSA, E.S. — Clinical features of Meige's disease (idiopathic orofacial dystonia). A report of 17 cases. *Arch. Neurol.* 38:147, 1981.
26. TOLOSA, E.S. & LAI, C. — Meige disease: striatal dopaminergic preponderance. *Neurology* 29:1126, 1979.
27. WEINER, W.J. & NAUSIEDA, P.A. — Meige's syndrome during long-term dopaminergic therapy in Parkinson's disease. *Arch. Neurol.* 39:451, 1982.