*Arq Neuro-Psiquiat (São Paulo) 48(1):55-70, 1990*

# MIASTENIA GRAVE

## AVALIAÇÃO CRITICA DOS TRATAMENTOS

*JOSÉ LAMARTINE DE ASSIS* *

RESUMO — O autor inicia realcando a dificuldade do tema pois, de um lado, não há certeza acerca do valor dos métodos de tratamento usados em rotina no momento e, de outro, há notória escassez de estudos controlados prospectivos e duplo-cegos. Em grande parte esse dilema decorre da inaplicabilidade, no momento, de métodos específicos de tratamento. A seguir, o autor trata com mais ênfase dos quatro métodos de tratamento mais usados rotineiramente: drogas colinérgicas, timectomia e timomectomia, imunossupressão medicamentosa esteróide e não esteróide e plasmaférese. O tratamento mediante o emprego de anticorpos é referido de modo perfuntório, inclusive a imunoterapia específica experimental com anticorpos e células supressoras. O autor encerra a exposição fazendo avaliação crítica dos métodos de irradiação no tratamento da miastenia grave.

**Myasthenia gravis: critical evaluation of the treatments.**

SUMMARY — The author emphasizes the difficulty of the subject since on the one hand there is no assurance about the value of the treatment methods performed commonly at the moment, and on the other hand there is an evident lack of prospectively controlled trials and double-blind studies. Mostly this dilemma occurs by the lack at the moment of any specific treatment. The author deals with the four therapeutic methods most commonly used: colinergic drugs, thymectomy, immunosuppressive drugs and plasmapheresis. At last, the experimental specific immunotherapy by the use of antibodies and suppressive cells and the irradiation methods are discussed.

Trata-se de assunto difícil, eivado de aspectos polêmicos e controvertidos, cujas estratégias terapêuticas variam de um centro de tratamento para outro. Não há certeza acerca do valor dos métodos de tratamento com que contamos atualmente e há diferença de opinião sobre detalhes específicos de cada terapia ou da frequência a ser desenvolvida. Em grande parte este dilema decorre, de um lado, da inaplicabilidade, no momento, de tratamentos específicos e, de outro, da escassez de estudos controlados prospectivos e duplo-cegos. O extraordinário avanço ocorrido no campo da etiopatogênese, sem dúvida, repertcutiu significativamente na terapêutica e no prognóstico, mas contribuiu pouco no desenvolvimento da terapia específica na miastenia grave (MG) humana, embora tenha havido sensível progresso na imunoterapia preventiva e curativa da MG auto-imune experimental (MGAE). De qualquer modo, a melhor compreensão da patogênese da MG permitiu a formulação das bases do tratamento racional da doença [12].

Nas décadas de 40 a 50 os índices de mortalidade eram elevados, oscilando ao redor de 30% segundo Grob e col.[18], enquanto os índices de óbito nas timectomias e timomectomias eram 14% e 43%, respectivamente. Esses índices desalentadores

Departamento de Neurologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP): * Professor Adjunto. Aula ministrada no Curso Doenças Neuromusculares do 13º Congresso Brasileiro de Neurologia e 13ª Reunião da Liga Brasileira de Epilepsia (São Paulo, 24 a 29 de setembro de 1988).

*Clínica Neurológica, FMUSP — Caixa Postal 3461 — 01051 São Paulo SP — Brasil*

felizmente foram caindo rapidamente nos últimos 15 anos, à medida em que a patogênese da doença foi sendo melhor compreendida, o que resultou no desenvolvimento e expansão da imunossupreessão medicamentosa. Paralelamente a esse progresso no tratamento conservador, ocorreu avanço importante nos campos da cirurgia e anestesia e nos cuidados preventivos e tratamento das complicações respiratórias, permitindo atingir o elevado grau de segurança que a timectomia hoje oferece. Por último, o advento da plasmaférese veio enriquecer o importante arsenal terapêutico de combate às doenças auto-imunes em geral e da MG em particular. No momento, são mais usados em rotina quatro métodos de tratamento para a MG (Tabela 1): normalização da transmissão neuro-muscular (TNM) pela drogas colinérgicas (anticolinesterásicos); timectomia e timomectomia; imunossupressão medicamentosa esteróide e não esteróide; plasmaférese.

Na terapêutica conservadora da MG talvez o avanço mais notório tenha sido o uso dos agentes imunossupressores, que beneficiam cerca de 90% dos pacientes, muitas vezes promovendo melhora importante (MI) ou, mesmo, remissão completa (RC). Com frequência essas drogas precisam ser mantidas indefinidamente, pois sua retirada pode provocar, não raramente, recaídas, por vezes, sérias. No entanto, a manutenção do tratamento a longo prazo com esses agentes pode acompanhar-se de efeitos colaterais acentuados e complicações sérias. É um risco que, infelizmente, médico e paciente são forçados a correr. A possibilidade de contar-se com novas drogas imunossupressoras menos tóxicas e mais eficentes que contribuiriam para eliminar ou, pelo menos, reduzir a proporções toleráveis os efeitos colaterais ainda, infelizmente, não foi concretizada. A ciclosporina, um novo e poderoso agente imunossupressor que permitiu enorme progresso no campo dos transplantes de órgãos e parecia ser um medicamento promissor na terapia da MG, se não decepcionou, pelo menos, até o momento, oferece resultados na doença que não têm sido tão encorajadores como se esperava, porquanto nem todos os miastênicos respondem à droga e os efeitos colaterais e complicações são ponderáveis [30,49,53]. Acompanhamos uma paciente refratária aos outros tratamentos e que também não se beneficiou com a ciclosporina. Em face dos efeitos indesejáveis e complicações observados com o uso de drogas imunossupressoras a longo prazo, as pesquisas no campo da imunoterapia específica têm se intensificado nos últimos anos e dois objetivos estão sendo perseguidos e, em princípio, parecem viáveis: eliminação da resposta auto-imune ao AChR especificamente e subsequente remissão mantida da sintomatologia miastênica; prevenção do desenvolvimento da MG pela neutralização dos fatores que desencadeiam e mantêm a resposta auto-imune ao AChR. A imunoterapia específica, embora ainda na fase experimental, acalentaria fundadas esperanças no seu emprego futuro na MG humana, se se pudesse extrapolar para esta os resultados alentadores obtidos nos modelos animais e se eventuais efeitos tóxicos ou imunes adversos pudessem ser contornados. De todos esses fatos pode-se concluir que o tratamento atual da MG progrediu muito e melhorou significantemente o prognóstico da doença. A morte do miastênico tornou-se desfecho raro e por vezes ocorre não em consequência da doença em si, mas por complicações decorrentes do próprio tratamento ou de fator agravante que é, quase sempre, processo infeccioso severo.

Na tabela 1 estão representadas todas as terapêuticas propostas para MG até o momento, tanto as sintomáticas como as de base etiopatogênica empregadas rotineiramente, aquelas ainda em fase experimental e as utilizadas nas tentativas "in extremis" de pacientes com formas severas e refratárias a todos os outros tratamentos. Analisaremos com mais ênfase os tratamentos de base etiopatogênica em uso rotineiro e seus aspectos mais controvertidos, procurando mostrar as estratégias e os resultados obtidos na Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da FMUSP (CNHCFMUSP) e, em comparação, os de outros centros de tratamento da MG. Nessas condições salientaremos a timectomia, a imunossupressão medicamentosa esteróide e não esteróide e a plasmaférese. Antes, porém, precisamos conceituar "remissão" e "melhora". Na remissão ocorre o desaparecimento completo dos sintomas, enquanto na melhora persiste alguma sintomatologia em menor ou maior grau, ou somente detectável ao exame semiótico cuidadoso, quando então se considera haver MI. Pacientes que se julgam "curados", se bem examinados, podem mostrar sinais mínimos, como discretíssima disparesia facial e/ou escasso déficit proximal nos membros inferiores e que passam despercebidos ao exame perfuntório.

*Drogas anticolinesterásicas* — Estes medicamentos representam a primeira opção quando o paciente com MG se coloca diante do especialista pela primeira vez. O emprego da droga colinérgica, em particular pelas vias intramusculares ou intravenosa, de regra, no paciente virgem de tratamento, provoca resposta positiva dramática,

| Sintomático | | | Etiopatogênico | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Drogas colinérgicas (anticolinesterásicas) | Cirúrgico | Glicocorticóides | Imunossupressão medicamentosa não esteróide | Imunoterapia com anticorpos e células | Remoção de anticorpos | Radioterapia |
| Trimetilamônio | Timectomia transesternal | ACTH | Azatioprina | Globulinas pela via intramuscular<br>soro anti-timócito<br>soro anti-linfócito | Drenagem do ducto torácico | Mediastinal<br>Esplênica |
| Piridostigmina | Timectomia transcervical | Prednisona | Ciclofosfamida | IgG em altas doses via intravenosa<br>anticorpos ao determinante Leu $3T_4$<br>anticorpo anti-idiótipo<br>anticorpo anti-I-A | Plasmaférese | Corpo inteiro |
| Ambenônio | Timomectomia | Metilprednisolona (pulsoterapia) | Clorambucil<br>Metotrexate | | | |
| Edrofônio | Esplenectomia | | Ciclosporina-A | Células supressoras | | |

*Tabela 1 — Tratamento da MG. Drogas contra-indicadas: antibióticos aminoglicosídeos; anti-arrítmicos; opidceos e agentes anestésicos; tranquilizantes; hidantoinatos; D-penicilamina.*

que lhe dá esperança de "cura" mas que cedo se desvanece. Para o médico esse efeito define o diagnóstico. O emprego oral dos anticolinesterásicos não produz resposta tão intensa e imediata e seus efeitos variam conforme a droga. Na série da CNHCFMUSP a maioria dos miastênicos prefere a piridostigmina, mas alguns só se sentem bem com o ambenônio isoladamente ou associado à piridostigmina. No entanto, parece que a eficácia dessas drogas é praticamente a mesma, diferindo apenas nos seus efeitos colaterais. Preferimos manter a droga com a qual o paciente se sente melhor e exibe boa tolerância. Outro ponto controvertido diz respeito às doses, não existindo a dose ótima para cada paciente. Não utilizamos o teste do Tensilon para determinar dose ótima. Trata-se de teste em desuso, pois não existe método objetivo para se determinar a dose ótima [45]. O cuidado maior no manuseio das drogas colinérgicas é evitar a superdosagem, tanto mais que, até certo limite, o aumento progressivo das doses torna-se ineficiente, como dois comprimidos a cada duas horas.

O risco da superdosagem é a crise colinérgica (CC). O teste do Tensilon, na dúvida diagnóstica entre CC e crise miastênica (CM), é válido. Na CC a melhora após retirada das drogas é rápida. Na CNHCFMUSP, desde a década de 50, face às CM, CC ou crises mistas, suspende-se toda medicação anticolinesterásica e, se necessário, liga-se o respirador mecânico. Nessas condições, o diagnóstico diferencial entre essas crises perde o interesse. Todavia, os anticolinesterásicos não parecem ser úteis quando o paciente está no respirador, febril, com excesso de secreções e outras complicações; com a melhora da respiração e redução das secreções e da infecção, então pode-se recomendar o uso das drogas colinérgicas. Ainda não está definido se a monitorização terapêutica das drogas tem papel na MG.

Outro aspecto discutido sobre o uso das drogas colinérgicas é se sua administração prolongada provoca danos na JNM humana. Experimentalmente ficou provado que a administração crônica dessas drogas pode induzir alterações morfofuncionais na JNM de animais [14,45]. Contudo, no homem não há, virtualmente, evidência de que aconteça o mesmo. As doses usadas nas experiências em animais são muito maiores que aquelas dos esquemas humanos de tratamento [14].

*Timectomia* — Trata-se de método terapêutico corrente no nosso meio com aceitação quase unânime e parece estendida a todo o país. Em princípio todos os adultos com MG adquirida generalizada são candidatos à timectomia. Todavia, esta conduta não é consensual e certamente não é baseada em procedimentos prospectivos e controlados. Os poucos que discordam da timectomia baseiam-se no fato de que seu valor não foi realmente comprovado [32,33]. Entretanto, a aceitação da timectomia é universal pela evidência da segurança do procedimento e pelos efeitos benéficos reconhecidos pela maioria [46]. Há consenso que 20-25% dos pacientes com MG não timomatosos operados evoluem com RC e que cerca de 40% experimentam MI [12,46]. Alguns autores nos parecem excessivamente otimistas (mais de 90% exibem MI) [37].

É difícil para os que começam agora, imaginar que a taxa de mortalidade da timectomia e timomectomia era de cerca de 50% há pouco mais de 30 anos. Nos mais conceituados centros médicos a morte na timectomia representa hoje desfecho excepcional, mesmo para os pacientes com MG severa [12]. Como a operação se tornou cada vez mais segura, pacientes com sintomas moderados têm sido operados em maior número e este fato seria, pelo menos parcialmente, responsável pelos resultados melhores nas estatísticas mais recentes. De qualquer modo, em somação à maior segurança, os resultados clínicos da MG após timectomia têm sido muito bons. Não se pode, contudo, apontar exclusivamente a timectomia por esses resultados, pois o emprego cada vez mais difundido da prednisona e da plasmaférese no tratamento da MG e no preparo do paciente para a cirurgia contribuiu, a nosso ver, para a melhoria dos resultados. Outra questão sempre discutida na timectomia é a da abordagem do timo pela via cervical [21,28,40]. A timectomia cervical não é técnica aceita pela maioria dos autores, sendo mais usada a abordagem transesternal. Essa orientação decorre da evidência crescente de que a via cervical pode deixar resíduos de tecido tímico e os sintomas podem, então, persistir ou reativar, sendo necessária a reoperação pela via transesternal. Um paciente reoperado na CNHCFMUSP recentemente pela via transesternal (abril 1988) experimentou MI. É de notar que mesmo a timectomia transesternal pode deixar restos de tecido tímico, embora, excepcionalmente [21,24]. Entretanto, a discussão em torno desses aspectos polêmicos persiste e representa a maior controvérsia acerca da timectomia [45]. Não há estudos prospectivos comparativos das duas técnicas. Além disso, muitos dos operados pela via cervical tinham sintomas moderados ou exclusivamente oculares. A avaliação torna-se ainda mais difícil se se con-

siderar que pacientes com MG moderada e severa operados em épocas diversas não são comparáveis.

Há unanimidade acerca de timectomia, uma vez que a indicação de cirurgia é absoluta na presença de MG com timoma. A discordância acontece nas justificativas para a retirada do tumor: enquanto alguns intervêm para prevenir possível invasão das estruturas circunjacentes, embora os sintomas de invasão raramente sejam encontrados [45], outros provavelmente recomendam a timectomia na esperança de conseguir remissão da MG, o que é menos frequente que a obtida pela timectomia nos não timomatosos [45]. Aspecto importante e ainda discutido é quanto ao preparo para a timectomia de pacientes com sintomas severos ou moderados em progressão e que respondem pobremente aos anticolinesterásicos, ou daqueles em crise (CC, CM ou tipo misto). Hoje poucos duvidam da necessidade desse preparo prévio. No entanto, não há consenso quanto ao método e a oportunidade do preparo: prednisona isoladamente e eventualmente associada à plasmaférese; plasmaférese de modo isolado [37]; pulsoterapia com corticosteróides e eventualmente plasmaférese (Matell, segundo Rowland [46]); pulsoterapia fracionada com 1 g de metilpredinisolona por dia, antes, durante e após a cirurgia [8]. Muitos autores, talvez a maioria, que utilizam a prednisona isoladamente ou associada à plasmaférese no preparo pré-timectomia, concordam em que o tempo de duração da corticoterapia no período pré-timectomia vai depender da resposta ao tratamento e somente liberam o paciente para a cirurgia quando suas condições clínicas são ótimas ou muito favoráveis. Na CNHCFMUSP este é o critério adotado desde o início no preparo pré-timectomia. A mesma orientação é adotada na manutenção da corticoterapia no pós-operatório. O emprego da prednisona antes da timectomia pode induzir a remissão dos sintomas miastênicos, o que torna o paciente menos accessível ao tratamento cirúrgico a ponto de postergá-lo ou, mesmo, recusá-lo, o que representa a desvantagem psicológica do método.

Não concordamos com o uso rotineiro de prednisona após timectomia a pacientes que não ncessitaram do preparo prévio, exceto se ocorrer piora importante não controlada pelas drogas colinérgicas, plasmaférese ou remoção do fator agravante ou precipitante (em geral processo infeccioso). Também não vemos justificativas para a administração rotineira de prednisona antes da timectomia e mantida durante um ano após a cirurgia.

AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS RESULTADOS NA CNHCFMUSP — Na primeira fase, em que as condições técnicas e de suporte não eram tão evoluídas, o emprego da prednisona ainda era algo limitado e não se contava com a plasmaférese, os índices de morbidade e mortalidade eram relativamente elevados, especialmente nos timomatosos. Além disso, eram em geral operados pacientes com formas severas e resposta pobre aos anticolinesterásicos. Esse período ficou compreendido entre 1958-1978 [4]. Apesar disso, os resultados obtidos no grupo não timomatoso foi satisfatório, com RC ou MI ao redor de 80% no grupo operado (Tabela 2). Comparando esses resultados aos de outros autores no mesmo período [35,38,41,50] constatam-se diferenças significativas mas, no geral, traduzindo efeitos benéficos [4]. No grupo timomatoso os resultados foram muito inferiores aos do grupo não timomatoso, tanto em nossa série e na da CNHCFMUSP, como nas séries dos autores pesquisados (Tabela 3). É de notar que as taxas de morbidade e mortalidade eram relativamente altas no grupo não timomatoso e atingiram índices inaceitáveis no grupo timomatoso.

| Resultado | Com timoma | % | Sem timoma | % | Total | % |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Remissão | 4 | 44 | 44 | 68,5 | 48 | 65,7 |
| Melhora importante | — | — | 12 | 19,0 | 12 | 16,5 |
| Melhora discreta | — | — | 1 | 1,5 | 1 | 1,4 |
| Piora | — | — | 1 | 1,5 | 1 | 1,4 |
| Óbito | 5 | 56 | 6 | 9,5 | 11 | 15,0 |
| Total | 9 | 100 | 64 | 100,0 | 73 | 100,0 |

*Tabela 2 — Resultados da timectomia em 73 pacientes com MG: todos os pacientes tinham MG adquirida generalizada e foram tratados no período 1958-1978. Assis JL, Curi N(4).*

| Autores | Número | | | RC ou MI (%) | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Data | Timom. | Não timon. | Timom. | Não timon. |
| Simpsom(50) | 1958 | 36 | 258 | 11 | 34 |
| Oosterhuis(38) | 1964 | 10 | 13 | 30 | 53 |
| Perlo e col.(41) | 1966 | 88 | 188 | 35 ** | 89 * |
| Mulder e col.(35) | 1972 | 17 | 50 | 44 | 80 |
| Slater e col.(51) | 1978 | 141 | — | 7 | — |
| Assis e Curi(4) | 1978 | 9 | 64 | 44 *** | 80 |

*Tabela 3 — Miastenia grave: timectomia via transesternal. Período 1958-1978. Resultados (%). * Pacientes do sexo feminino e menos de 2% de óbitos; ** pacientes de ambos os sexos com timoma e 65% de óbitos; *** pacientes timomatosos com predomínio do sexo masculino e 56% de óbitos. Timon, timomatoso.*

Na segunda fase, que teve início no final da década de 70, ocorreu sensível progresso nas técnicas cirúrgica e de anestesia. As condições de atendimento nos serviços de urgência melhoraram notoriamente o que, acrescido do emprego rotineiro da prednisona, eventualmente associada à plasmaférese, resultou no elevado grau de segurança da timectomia na CNHCFMUSP. O índice de segurança tornou-se ainda mais alto com o preparo dos pacientes para timectomia, resultando em baixa significante da morbidade e mortalidade. Como consequência desses avanços houve aumento significativo das timectomias na CNHCFMUSP. As indicações cirúrgicas tornaram-se muito mais amplas mas ainda respeitando as faixas etárias extremas, a MG ocular e a MG moderada com tendência a remissão espontânea na sua evolução natural. É de notar que essas formas clínicas constituiram exceções no grupo da CNHCFMUSP.

O número de pacientes operados em idades abaixo dos 10 anos e acima dos 60 anos foi pequeno. Os idosos operados eram pacientes com timomas ou com MG em progressão, cujos testes imunológicos se mostravam fortemente positivos, sugerindo alto risco de forma timomatosa [27]. Alguns desses pacientes tinham tomografia computadorizada (TAC) do mediastino normal mas, face a evolução clínica e testes imunológicos com altos títulos, a indicação cirúrgica tornava-se prevalecente. Crianças com MG severa, testes imunológicos positivos, indicando tratar-se de MG adquirida e resposta pobre ao tratamento conservador, também tiveram indicação cirúrgica. A restrição às idades extremas está demonstrada na tabela 4, correspondente ao período 1979-1984, em que o número de timectomizados mais que duplicou e foram operados pacientes de todas as idades. É de notar, porém, que o número de pacientes em idades extremas continuou muito baixo (5,2%). Nenhum paciente com MG ocular pura foi timectomizado. É importante lembrar que essa forma clínica responde mal ou com resultados benéficos transitórios a todos os tratamentos, principalmente à timectomia. Em que pesem esses fatos, alguns autores indicam a timectomia para pacientes com MG ocular mas em que a disabilidade ocasionada compromete seriamente suas atividades profissionais. É de notar que a maioria desses pacientes foi operada pela via cervical. Na discussão sobre a indicação da timectomia na MG ocular devem ser lembrados os seguintes fatores: a MG ocular pura é excepcional,

| Casos | Idades (anos) | % |
|---|---|---|
| 170 | 9 - 76 | 50,0 |
| 152 | 15 - 49 | 47,6 |
| 15 | 9 - 14 | 4,4 |
| 3 * | 60 - 76 | 0,8 |

*Tabela 4 — Miastenia grave: idade e timectomia em um grupo de 340 pacientes. * Dois com timoma.*

pois exames acurados demonstram que quase sempre outros grupos musculares estão comprometidos; a fixação de prazos para ficar configurada a MG ocular pura como a não generalização durante um ano parece arbitrária; os sintomas oculares habitualmente são rebeldes aos tratamentos, especialmente à timectomia; resultados por vezes brilhantes com o uso do ACTH intravenoso de regra são de curta duração, ocorrendo o mesmo fato com a prednisona oral ou com a pulsoterapia.

Ainda, na segunda fase, foi iniciado na CNHCFMUSP o preparo pré-timectomia com prednisona e eventualmente plasmaférese . Em estudo preliminar iniciado há 10 anos estudamos dois grupos de 20 pacientes cada, não timomatosos, demograficamente homogêneos, todos com a MG adquirida generalizada severa ou em progressão e respondendo pobremente às drogas colinérgicas [5]. Um grupo foi tratado previamente com prednisona, mantida nos pós-operatórios imediato e mediato, e outro grupo não tratado com a droga [5]. Os pacientes de ambos os grupos foram submetidos à toracotomia transesternal mediana e aos mesmos cuidados nos pós-operatórios. A análise estatística das complicações cirúrgicas e piora dos sintomas miastênicos no pós-operatório de ambos os grupos mostrou diferença significante em favor do grupo tratado previamente com prednisona. Não houve diferença significante quanto aos benefícios observados no pós-operatório a médio prazo, pois ocorreu melhora dos sintomas miastênicos em proporções praticamente iguais nos dois grupos.

Na terceira fase a indicação da timectomia tornou-se ainda mais ampla, sendo operado cada vez maior número de pacientes com preparo (Tabelas 5 e 6). Até o primeiro semestre de 1987 foram timectomizados mais 39 pacientes com preparo pela prednisona. Esse hormônio teve que ser usado no tratamento pós-operatório de 36 pacientes durante períodos variáveis de tempo (Tabela 5). Outros autores chegaram a conclusões semelhantes [23,26]. Os idosos suspeitos de timomas, mesmo com TAC normal mas com testes imunológicos fortemente positivos e doença severa ou em progressão, foram mais vezes operados. Mantivemos, contudo, as mesmas restrições das duas primeiras fases, isto é, os idosos com TAC normal e testes imunológicos negativos não foram operados; como é sabido, esses pacientes costumam responder bem à corticoterapia e de modo menos favorável que os jovens à timectomia. Continuamos mantendo as restrições para crianças com menos de 10 anos de idade. Se a criança evolui bem com drogas colinérgicas ou sem qualquer tratamento ou, se com sintomas severos melhoram com prednisona, preferimos, nessas condições, postergar a timectomia. Esses aspectos ainda são polêmicos, apesar de não ter sido provado que a timectomia em crianças predisponha a danos futuros no sistema imune ou ao desenvolvimento de neoplasias. Mantivemos, também, a mesma restrição para a MG ocular pura.

| Métodos | Pacientes (nº) | % | MI ou RC (%) |
|---|---|---|---|
| Preparo com predn | 59 | 62,1 | 80 |
| Predn. após timectomia | 36 | 37,9 | — |
| Total | 95 | 100 | 80 |

*Tabela 5 — Tratamento da MG: timectomia e prednisona. Período 1972-1987 *. * Primeiro semestre. MI, melhora importante; RC, remissão completa; predn, prednisona.*

Durante o período 1958-1987 foram operados 184 pacientes, sendo que a maioria não fez uso de prednisona (Tabela 6). Em geral a prednisona é usada a longo prazo, tanto nos operados com preparo como naqueles sem preparo. É impossível a fixação de prazo para manutenção do corticóide.

| Métodos | Pacientes (nº) | % |
|---|---|---|
| Sem predn. | 99 * | 51,0 |
| Preparo com predn. | 59 | 30,4 |
| Predn. após timectomia | 36 | 18,6 |

*Tabela 6 — Tratamento da MG: timectomia. Período 1958-1987 *. * Neste grupo foram incluídos pacientes operados antes e após o emprego da prednisona.*

TIMECTOMIA vs. TRATAMENTO CONSERVADOR — Dois estudos realizados na Mayo Clinic foram bastante esclarecedores [45,46]. Um estudo feito mediante emprego de computadores em um grupo de miastênicos adultos timectomizados e comparados a pacientes tratados de modo conservador (sem imunossupressão) demonstrou claramente a superioridade da timectomia. Nos pacientes operados com menos de 17 anos de idade os resultados foram excelentes, em particular naqueles com doença recente, sem sintomas bulbares e iniciada entre os 12 e 17 anos de idade. Foi verificado que a taxa de remissão aumentava significantemente a partir do terceiro ano do pós-operatório. No entanto, a longo prazo as remissões e melhoras se equiraram às do grupo não operado. Resultados semelhantes foram observados na CNHCFMUSP, mediante estudos retrospectivos de dois grupos de pacientes, sendo um timectomizado e outro tratado de modo conservador [7]. Ambos os grupos foram homogeneizados demograficamente e fizeram uso de drogas anticolinesterásicas desde o início. A imunossupressão foi realizada na evolução a longo prazo em ambos os grupos e em proporções quase iguais (28,5% nos não operados e 26,3% nos operados). Foram estabelecidos parâmetros capazes de avaliar a história natural da doença e variáveis com o objetivo de análise comparativa na recuperação dos pacientes. Houve influência significativa quanto à utilização de quaisquer terapêuticas individualmente. Ambos os grupos tiveram comportamento semelhante quanto à resposta clínica final, isto é, a longo prazo as remissões e melhoras e a necessidade de imunossupressão foram muito próximas. No entanto, pacientes jovens e operados precocemente, isto é, com doença recente, tiveram resultados excelentes, pois ocorreu RC na maioria dos casos e sem necessidade de outros tratamentos a longo prazo. Pacientes com doença severa e crônica, obrigando a uso prolongado de anticolinesterásicos em doses altas e mesmo assim com resposta pobre, foram os menos beneficiados com a timectomia. O tempo de acompanhamento nos dois grupos variou de um mínimo de 8 anos até o máximo de 24 anos.

Outros aspectos divergentes são os relacionados com histologia do timo, idade dos pacientes e resultados da timectomia. Presença de numerosos centros germinativos teriam melhores resultados, fato não comprovado. Outros consideram a falta ou redução do número desses centros como condição para resultados benéficos. Esses achados contraditórios reforçam a crença de que a histologia tímica não interfere nos resultados [37]. Em relação à idade, muitos consideram que as resposats mais efetivas são obtidas nos mais jovens, enquanto outros não encontram diferença com os adultos [45]. Os melhores resultados na série da CNHCFMUSP foram observados em jovens operados precocemente, como já foi comentado. Isso não exclui outros grupos etários do benefício da cirurgia. A duração da doença, inicialmente considerada parâmetro importante na seleção de pacientes para a timectomia, hoje não é mais levada em conta, pois em grande grupos de timectomizados as porcentagens de melhora foram as mesmas em pacientes com mais ou menos de 5 anos de doença.

ESPLENECTOMIA — Recentemente foi realizada esplenectomia no tratamento de pacientes com MG severa e refratárias aos outros tratamentos, incluindo irradiação do baço [19]. As bases patogênicas para esta terapêutica não são convincentes, exceto que o baço está ligado ao sistema imune. Três entre os primeiros 5 pacientes operados teriam melhorado a ponto de dispensar os esteróides [19]. Trata-se de terapêutica que somente deve ser lembrada para casos extremos, em vista dos sérios riscos a longo prazo, especialmente septicemias, muitas vezes fatais. Além disso, como se trata de casos com MG severa poderia ser necessária a imunossupressão ulterior, para o que pacientes esplenectomizados são considerados de alto risco [44].

CORTICOTERAPIA: PREDNISONA — Aludimos de início às sérias divergências de opiniões acerca da escolha entre as várias opções de tratamento frente a um paciente com MG. Situamos nossa posição em começar sempre com os anticolinesterásicos e, de acordo com parâmetros dos mais variáveis e significativos que poderiam interferir no resultado do tratamento, como idade, presença ou não de timoma, tempo de doença, tratamento pregresso, forma clínica e progressão da sintomatologia, optamos na maioria das vezes pela timectomia com ou sem preparo pela prednisona, eventuamente combinada com a plasmaférese. Menos vezes tivemos que usar prednisona isoladamente ou associada aos imunossupressores não esteróides. Se a timectomia representa hoje o tratamento de primeira escolha na MG adquirida, a prednisona assumiu a vanguarda nos esquemas do tratamento conservador de base etiopatogênica, posição mantida até o momento.

Levando-se em conta que o tratamento de eleição é a timectomia, deixamos o emprego da corticoterapia reservado aos pacientes que necessitam de preparo prévio ou àqueles operados ou não com formas moderadas, mas em progressão para formas

severas, incapacitados e com resposta pobre às drogas colinérgicas; para os poucos casos refratários aos outros tratamentos não nos restou outra alternativa senão a associação corticóide-imunossupressão não esteróide e/ou plasmaférese intermitente. Aspecto controvertido na corticoterapia é o seu emprego na MG ocular. Nós preferimos usar apenas os anticolinesterásicos nesses casos e, se a resposta for negativa, como sói acontecer freqüentemente, suspendemos as drogas. Quando a ptose é predominante e persistente pode-se tentar o uso de óculos com suporte. Em casos excepcionais de MG ocular, na tentativa de recuperar os pacientes para cujas profissões o comprometimento do campo de visão causa enorme disabilidade, concordamos com o emprego da corticoterapia e até da imunossupressão não esteróide. Trata-se de casos que fogem completamente da rotina, seja pela raridade, seja porque, como é sabido, habitulamente qualquer terapêutica é problemática.

*Resultados da corticoterapia* — Infelizmente são avaliados mediante revisões retrospectivas não bem controladas. Um dos poucos estudos duplo-cegos foi realizado na Mayo Clinic entre 1974-1978, incluindo 17 pacientes (in Rowland[45]), sendo 9 tratados com prednisona e 8 com placebo: MI não chegou a 50% no grupo tratado com prednisona, enquanto no grupo com placebo MI ocorreu em 37% dos casos. Howard e col.[20] em estudo controlado duplo-cego de 10 pacientes, 7 melhoraram, mas três dos 10 receberam placebo e a diferença não foi estatisticamente significante. No entanto, nesse estudo o número de pacientes era pequeno e eticamente somente foi possível tratar casos com MG moderada. Não há provas rigorosas de eficácia e segurança no uso dos glicocorticóides. A corticoterapia é acompanhada de queda dos níveis de anti-AChR, o que se correlaciona à resposta clínica, embora tenham sido registrados casos em que não ocorreu essa correlação[45]. Contudo, em que pesem esses estudos, os resultados da corticoterapia, observados na grande maioria dos diferentes centros de tratamento da MG foram tão favoráveis a ponto de terem mudado o prognóstico da doença e terem influenciado significativamente os resultados da timectomia a partir da década de 70. Numerosos estudos não controlados mostram que a imunossupressão beneficia 90% dos pacientes, variando nos diferentes estudos de 33-80% ou mais, sendo as melhores respostas obtidas em idosos do sexo masculino.

Na CNHCFMUSP os resultados foram avaliados em três períodos diversos e, portanto, em condições diferentes de atendimento, tendo sido tratados pacientes de todas as idades. Os períodos foram assim distribuídos: 1958-1978, 1972-1987 e 1958-1987 (Tabelas 5-9). Na tabela 8 estão incluídos os resultados da prednisona nos pacientes tratados na década de 70 e comparados aos de outros autores na mesma época. Os resultados na CNHCFMUSP se aproximam dos de outros autores, isto é, a corticoterapia obedecendo à linha de conduta já referida, promoveu MI ou

| Hormônio | Casos | MI | NI | MI (%) | NI (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| ACTH | 28 | 21 | 7 | 75 | 25 |
| Corticóide | 42 | 34 | 8 | 81 | 19 |
| Total | 70 | 55 | 15 | 78,6 | 21,4 |

*Tabela 7 — Glicocorticóides na MG: período 1958-1978. Resultados. MI, remissão completa ou melhora importante; NI, não influenciado ou pouco melhorado.*

| Autores | Nº | RC ou MI (%) |
|---|---|---|
| Oosterhuis(38) | 52 | 73,1 |
| Sanders | 50 | 91,7 |
| Sghirlanzoni | 60 | 71,6 |
| Assis | 42 | 81,0 |

*Tabela 8 — Tratamento da MG: resultados da prednisona. Nº, pacientes tratados durante a década de 1970; RC, remissão completa; MI, melhora importante.*

| Pacientes (nº) | Idade (anos) | % |
|---|---|---|
| 12 | >60 | 9,1 |
| 25 | 41 - 60 | 18,6 |
| 88 | 15 - 40 | 65,6 |
| 9 | <15 | 6,7 |
| 134 | 7 - 80 * | 100,0 |

*Tabela 9 — Tratamento da MG: prednisona. Período 1972-1987. * Idades extremas.*

RC em cerca de 80% dos pacientes. As melhores respostas na série da CNHCFMUSP foram obtidas em idosos sem timomas, embora crianças com menos de 10 anos de idade também tivessem sido beneficiadas e inúmeros idosos timectomizados e com MG severa também evoluíram bem com a corticoterapia. Em conclusão, na experiência da CNHCFMUSP, pacientes jovens que não responderam bem à timectomia também nem sempre experimentaram RC ou MI a longo prazo com a corticoterapia.

O tempo decorrido entre o início do tratamento e a resposta clínica variou de semanas até meses. Poucos mantiveram melhora após suspensão do tratamento. Esse fato por nós observado vem em apoio ao que outros autores já afirmavam, que a prednisona uma vez iniciada deve ser continuada para manter a remissão clínica. O efeito dos corticosteróides por via oral é mais rápido que o das drogas citostáticas pela mesma via e do que a timectomia, somente perdendo, nesse aspecto, para a pulsoterapia, ACTH intravenoso e plasmaférese. Teoricamente a prednisona prejudica a tendência natural para a melhora espontânea. A mesma queestão foi levantada na ocasião em que os anticolinesterásicos começaram a ser usados e se dizia que parecia ocorrer menos remissões espontâneeas do que no período anterior ao uso dessas drogas[45]. Não existe esquema padrão quanto às doses, modo de administração e de manutenção e duração do tratamento. Numa doença multifatorial, de sintomatologia extremamente flutuante e altamente influenciável por inúmeros fatores, em particular infecções, drogas e estresses, além da possibilidade de agravação, de regra na primeira semana da corticoterapia, é impraticável a obediência a um padrão uniforme aplicável a todos os doentes durante toda a evolução natural da doença. Nessas condições, se compreende a variabilidade de orientações no manuseio dos corticosteróides na MG. Foi tentado, na CNHCFMUSP, desde o início, estabelecer não um esquema uniforme de tratamento, mas algum grau de homogeneidade quanto às doses e modo de administração e de manutenção. Os pacientes da nossa série e os da CNHCFMUSP que fazem uso de prednisona há mais tempo estão com 12 e 16 anos de acompanhamento respectivamente e sem que tenham apresentado complicações sérias até o momento. A suspensão prematura da prednisona de regra acarreta exacerbação da sintomatologia após 2-4 semanas e que se torna de difícil e prolongado controle, obrigando a dose de reforço ou retorno às doses mais altas. Além de terem sido raras as complicações em nossa série e na série da CNHCFMUSP, mesmo em pacientes que fazem uso da prednisona há mais de 5 anos, na maioria das vezes não foi difícil a interrupção do tratamento sem a ocorrência de possível dependência que alguns autores apregoam. Apesar da pouca frequência de complicações graves em nossa série e na da CNHCFMUSP, os efeitos indesejáveis foram relativamente comuns, porém na maioria dos casos foram de pouca monta (Tabela 10).

*Situação atual da corticoterapia na MG* — Uso rotineiro mas sem estudos controlados e duplo-cegos e a incidência de risco documentado não têm sido bem determinados. Não está certo se deve ser usada em todos os pacientes que não apresentam disabilidade marcante e incapacidade profissional, ou nas crianças e idosos. Não está firmado se deve ser aplicada antes ou após timectomia. A duração do tratamento é incerta e também não se estabeleceu o momento exato da interrupção a fim de serem evitados efeitos adversos.

*Imunossupressão medicamentosa não esteróide* — Os citostáticos no tratamento da MG precederam a prednisona, foram considerados igualmente eficientes no tratamento a longo prazo e provavelmente com menos efeitos colaterais do que os esperados. Com o surgimento da prednisona, os citotóxicos, em particular a azatioprina, passaram a ser usados frequentemente associados. Desde que a prednisona atua de modo mais rápido (3-5 semanas) e a azatioprina age mais lentamente (3-6 meses) e

| Efeitos indesejáveis | Complicações graves |
|---|---|
| Acnes ** | Úlcera gastro-duodenal aguda |
| Alopécia ** | Hemorragias disgestiva *** |
| Gastralgias ** | Diabetes melito grave *** |
| Cushing moderado ** | Insuficiência cardíaca congestiva |
| Miopatia | Hipertensão arterial severa |
| Hipertensão diastólica | Catarata *** |
| Insônia | Osteoporose e fraturas espontâneas *** |
| Cefaléia | Colapso vertebral *** |
| Obesidade ** | Necroses ósseas com dores acentuadas e rebeldes *** |
| Candidíase oral *** | Infecções graves *** |
| Hipocalemia com astenia | Cushing severo |
| Herpes *** | Tromboflebites |
| Hipotensão postural | Embolia pulmonar |
| Alterações do humor | Piora severa da MG **** |
| | Psicose aguda *** |

*Tabela 10 — Tratamento da MG com glicocorticóides: efeitos colaterais e complicações *. * Série de 488 pacientes estudados; ** ocorrências mais frequentes; *** ocorrências raras (um a quatro casos de cada complicação); **** ocorreu em 10% dos casos e, de regra, na primeira semana de tratamento.*

com efeito máximo entre 6-15 meses, essas drogas têm sido combinadas no tratamento de pacientes severamente afetados, timectomizados ou não, sendo a prednisona reduzida aos poucos e suspensa após 6-10 semanas, permanecendo a partir de então somente a azatioprina. A associação prednisona-azatioprina tem prevalecido apesar de Mertens [34] e Matell [29], seus precursores e principais defensores, terem proposto o uso isolado dos citostáticos. Tal como ocorre com a corticoterapia e a timectomia, não existe estudo controlado prospectivo da imunossupressão medicamentosa não esteróide e bem assim estudo comparativo prednisona e citostáticos ou com a combinação de ambas as drogas [45]. A dose ótima dos citostáticos não está estabelecida. Não está definido se a dose arbitrária de 2-3 mg/kg/dia é adequada para todos os pacientes [45,46]. Embora os resultados obtidos com o emprego dos citostáticos sejam favoráveis e os testes de retirada e reintrodução dessas drogas confirmem sua eficácia, é preciso levar em conta os efeitos colaterais, riscos de complicações sérias (Tabela 11) e os fatores que podem influenciar os resultados da azatioprina na MG (Tabela 12).

| | |
|---|---|
| Depleção da medula óssea | 25 % |
| Hepatopatia | 7 % |
| Infecções | 6 % |
| Oncogênese | ? |
| Distúrbios gastrintestinais | 13 % |

*Tabela 11 — Efeitos colaterais e complicações com a azatioprina na MG, segundo Matell G(29).*

| Fatores | Resultados | |
|---|---|---|
| | Não favoráveis | Favoráveis |
| Idade de início | < 35 anos | > 36 anos |
| Duração da doença | > 10 anos | < 10 anos |
| HLA B8 | + | — |
| Anti-AChR | baixo | alto |
| Hiperplasia timica | + | — |
| Timoma | — | + |

*Tabela 12 — Fatores que influenciam os resultados da azatioprina na MG, segundo Matell G(29).*

Pacientes de nossa série e da CNHCFMUSP, num total de 18, estão sendo acompanhados nos últimos 5 anos, todos timectomizados menos dois, refratários aos outros tratamentos e submetidos, na maioria das vezes, ao esquema prednisona-azatioprina associada à plasmaférese intermitente [6]. Os resultados têm sido favoráveis e, surpreendentemente, as complicações graves foram raras e, até o momento, ocorreram dois óbitos, ambos decorrentes de infecções graves (bronco-pneumonia e hepatite por vírus não A e não B). Ocorreu MI em 70% dos pacientes assim tratados. Em que pesem esses resultados, a imunossupressão medicamentosa não esteróide deve ficar restrita a poucos pacientes refratários aos outros tratamentos ou àqueles em que os esteróides são contra-indicados. O tratamento não deve ser usado nos casos moderados, especialmente em pacientes jovens. Nos casos em que a azatioprina não foi tolerada ou não influenciou a MG, usar outro citostático. Em nosso grupo, temos empregado, nessas condições, o clorambucil com resultados preliminares benéficos. A ciclosporina foi empregada em uma paciente que não foi influenciada [27a].

PLASMAFÉRESE — Trata-se de método terapêutico indicado apenas para os pacientes severamente afetados e que não respondem ou respondem pobremente aos outros tratamentos e para os "momentos" agudos graves da doença com risco de CM ou na vigência da crise. Do mesmo modo que com outros métodos de tratamento, também na plasmaférese faltam, até o momento, estudos bem controlados para se estabelecer com rigor a incidência e o grau de melhora obtidos mediante o emprego isolado do método. Provavelmente seria eticamente impossível estudo controlado mediante plasmaférese simulada [45]. Todavia, existe consenso sobre o valor da plasmaférese como tratamento auxiliar de outros procedimentos terapêuticos.

O efeito benéfico da plasmaférese é de curta duração, oscilando entre 3-4 dias até 6-12 semanas, sendo a duração média de 3-5 semanas. Os pacientes que mantêm uso de prednisona e/ou citostáticos têm períodos mais longos de melhora quando tratados com plasmaferese. É preciso lembrar, também, a possibilidade do fenômeno do rechaço após a cessação da plasmaférese, em que os níveis de anticorpos se elevam rapidamente e podem ultrapassar os níveis anteriores. Mesmo durante o rechaço pode ocorrer melhora clínica e a piora somente aparecer mais tarde [10]. Foram relatados, também, pacientes não influenciados pela plasmaférese apesar de queda significante dos títulos de anti-AChR [10,36]. Finalmente, o grau a que o efeito placebo influencia a melhora não foi, ainda, devidamente avaliado. Nos últimos anos, numerosos trabalhos e discussões têm sido referidos sobre a plasmaférese em todos os centros de tratamento da MG, sendo focalizadas principalmente as questões de como e quando usá-la sem considerar, pelo menos com igual interesse, da conveniência de seu uso [45].

As técnicas para o seu emprego variam de instituição para instituição e, bem assim, o líquido de substituição. Em nosso meio, pelo alto custo da albumina, ainda se usa o plasma congelado e frequentemente solução salina. Outro aspecto que merece avaliação crítica é o acesso através de punção venosa direta, que é de uso rotineiro e oferece menor risco de infecção e complicações trombo-embólicas quando comparado com a realização de "shunts" e cateterizações de grandes veias. Quanto ao emprego da plasmaférese no preparo dos pacientes de alto risco para a timectomia, é orientação adotada em alguns centros de tratamento. Nós preferimos o preparo com prednisona e, quando necessário, associamos a plasmaférese. O mesmo se diga em relação ao tratamento da CM ou de pacientes com sintomas severos e resistentes aos outros tratamentos. Presentemente contamos com poucos dados valorizáveis que sirvam de apoio à decisão de se usar a plasmaférese preventiva pré-timectomia para todos os pacientes ou somente para aqueles de alto risco. Também não está claro se é mais viável aplicar a plasmaférese pré-operatoriamente em rotina ou empregá-la somente se for necessário e no pós-operatório.

Nenhuma crítica ou dúvida há quanto ao uso da plasmaférese em pacientes, operados ou não, que evoluem mal e não respondem aos outros tratamentos. Nesses casos, com certa frequência associamos a plasmaférese à prednisona e/ou aos citostáticos. Quando empregada não combinada à imunossupressão esteróide ou não, a plasmaférese tem geralmente apenas efeito benéfico a curto prazo, pelo que quase sempre é associada à imunossupressão. Essa combinação permitiria manter a melhora ou remissão a prazo mais longo. Contudo, foi observado que nem sempre ocorre efeito sinérgico entre plasmaférese e imunossupressão. É provável que o efeito a longo prazo, em alguns pacientes, seja devido à recuperação espontânea. O papel da prednisona e imunossupressão não esteróide na plasmaférese ainda não está definido. A longo prazo os efeitos da azatioprina isolada não foram mais benéficos pelo emprego da plasmaférese intermitente. Em nossa série e na da CNHCFMUSP, em geral, a

plasmaférese tem sido associada à prednisona e, em número menor de pacientes (18 no momento), em dupla combinação prednisona-imunossupressores citostáticos. Não aplicamos plasmaférese em pacientes que se beneficiam com outros tratamentos ou naqueles com formas moderadas e com surtos de piora controlados pela prednisona. É preciso levar em conta o custo da plasmaférese e seus riscos que, conquanto baixos, não são negligenciáveis (Tabela 13). Alguns autores [11] avaliaram os resultados da timectomia antes e após a introdução da plasmaférese no preparo pré-operatório, adotando como parâmetro a determinação da função respiratória. Esses autores concluiram que: os pacientes assim preparados requeriam menos ventilação mecânica e permaneciam menos tempo nas UTIs; somente pacientes de alto risco seriam considerados para a plasmaférese pré-operatória.

| | | |
|---|---|---|
| Pacientes | 14 | |
| Sessões | 144 | (média = 8,47) |
| Reações alérgicas | 15 | (10,41 %) |
| Parestesias | 15 | (10,41 %) |
| Hipotensão | 3 | ( 2,0 %) |

*Tabela 13 — Miastenia grave: complicações da plasmaférese. Pacientes de nossa série e da série da CNHCFMUSP.*

TRATAMENTO MEDIANTE EMPREGO DE ANTICORPOS — Trata-se de terapêutica ainda em fase experimental e alguns anticorpos somente são usados em modelos animais. A gama-globulina e os soros anti-timócito foram os primeiros a serem usados [16,42,43], tendo sido referidos resultados favoráveis. Nossa experiência com a gama-globulina não foi tão auspiciosa. Os soros anti-timócito teriam sido benéficos em dois terços dos pacientes e, parece, com melhor resposta nos timectomizados [43]. A dificuldade na produção desses soros e possíveis reações anafiláticas tornam seu emprego problemático [39]. Mais recentemente o uso de imunoglobulinas (IgG) em altas doses (10 a 24 g) pela via intravenosa foi acompanhado de MI na maioria dos trabalhos preliminares [1,15]. No entanto, Uchiyama e col.[54] não confirmaram tais resultados. Não temos experiência com esse método terapêutico. O emprego de anticorpos monoclonais e anti-idiótipos em modelos animais de MGAE vem mostrando resultados favoráveis, seja na prevenção da MGAE, seja na supressão ou reversão do desenvolvimento dos sintomas miastênicos nos animais tratados [9,52,55].

*Imunoterapia específica mediante o emprego de células supressoras* — Trata-se de procedimento imunoterápico em curso mediante o uso de células supressoras específicas para o AChR [30,31]. Essas células foram obtidas a partir de linfócitos previamente sensibilizados ao AChR e provenientes de ratos com MGAE [31]. Células assim preparadas suprimem fortemente a resposta imune do anticorpo ao AChR sem provocar imunodeficiência [31]. Se se pudesse extrapolar os resultados benéficos obtidos com a imunoterapia específica nos modelos animais para a MG humana, e se se conseguisse eliminar as possíveis reações imunes adversas, ter-se-ia atingido a meta desde há muito perseguida, isto é, a prevenção do aparecimento da sintomatologia miastênica ou a interrupção da reação imunológica desencadeadora e mantenedora dessa sintomatologia.

IRRADIAÇÃO — A irradiação mediastinal está hoje em desuso, sendo apenas empregada em casos de timomas invasivos [47]. A irradiação esplênica foi usada em poucos pacientes e, tal como na esplenectomia, não tem justificativa convincente para o seu emprego, em que pesem resultados benéficos referidos pelos seus propugnadores [13] A irradiação de corpo inteiro é preconizada para pacientes com formas severas e refratárias a todos os tratamentos [13]. Em um único caso de MG em que o método foi usado, a sintomatologia não foi influenciada [27b].

REFERÊNCIAS

1. Arsura EL, Bick A, Brunner NG, Namba T, Grob O — High-dose intravenous immunoglobulin in the management of myasthenia gravis. Arch Int Med 146:1365, 1986.

2. Assis JL — Tratamentos dos casos graves de miastenia grave. Ação do ACTH e cortisona: considerações a propósito de três casos. Arq Neuro-Psiquiat (São Paulo) 14:28, 1956.

3. Assis JL — Tratamento das formas severas de miastenia pelo ACTH por via intravenosa. Arq Neuro-Psiquiat (São Paulo) 18:359, 1960.

4. Assis JL, Curi N — Timectomia na miastenia grave: avaliação dos resultados em 73 pacientes. Arq Neuro-Psiquiat (São Paulo) 36:16, 1978.

5. Assis JL, Marchiori PE, Zambon AA, Curi N, Filomeno LTB, Scaff M — Immunosuppression with corticosteroids and thymectomy in myasthenia gravis: an evaluation of immediate and short term results in 20 patients. Arq Neuro-Psiquiat (São Paulo) 43:17, 1985.

6. Assis JL, Marchiori PE, Scaff M, Zambon AA — Tratamento da miastenia grave mediante immunossupressão medicamentosa não esteróide. Arq Neuro-Psiquiat (São Paulo) 44:109, 1986.

7. Assis JL, Marchiori PE, Zambon AA, Scaff M — Tratamento conservador e timectomia na miastenia grave: resultados avaliados a curto e longo prazos. Arq Neuro-Psiquiat (São Paulo) 45:119, 1987.

8. Bolooki H, Schwartzman RJ — Role of steroids in management of patients with myasthenia gravis undergoing thymectomy. J Thorac Cardiovasc Surg 75:754, 1978.

9. Christadoss P — Myasthenia gravis therapy with antibody to Leu 3/t4 determinant. Ann NY Acad Sci 505:901, 1987.

10. Dau PC, Lindstrom JM, Cassel CK, Clark EC — Plasmapheresis in myasthenia gravis and polymyositis. In Dau PC (ed): Plasmapheresis and the Immunobiology of Myasthenia Gravis. Houghton Mifflin, Boston, 1979, pg 229.

11. d'Empaire G, Goaglin DC, Perlo VP, Pontoppidan H — Effect of prethymectomy plasma exchange on postoperative respiratory function in myasthenia gravis. J Thorac Cardiovasc Surg 89:592, 1985.

12. Drachman BD — Present and future treatment of myasthenia gravis. N Engl J Med 316:743, 1987.

13. Engel WK, Lichter AS, Dalakas MC — Splenic and total-body irradiation treatment of myasthenia gravis. Ann NY Acad Sci 377:744, 1981.

14. Engel AG, Lambert EH, Santa T — Study of long-term anticholinesterase therapy. Neurology 23:1273, 1973.

15. Gajdos H, Outin D, Morel E, Raphael JC, Goulon M — High-dose intravenous gammaglobulin for myasthenia gravis: an alternative to plasma exchange? Ann NY Acad Sci 505:842, 1987.

16. Genkins G, Papatestas AE, Kornfeld P, Horowitz SH — Studies in myasthenia gravis: staging and gammaglobulin. In Dau PC (ed): Plasmapheresis and the Immunobiology of Myasthenia Gravis. Houghton Mifflin, Boston, 1979, pg 144.

17. Goldman AJ, Herrman C Jr., Keesey JC, Mulder DG, Brown WJ — Myasthhenia gravis and invasive thymoma: a 20 years experience. Neurology 25:1021, 1975.

18. Grob D, Brunner NG, Namba T — The natural course of myasthenia gravis and the effect of various therapeutic measures. Ann NY Acad Sci 377:652, 1981.

19. Hoffmann WE, Reuther P, Schalke B, Mertens HG — Splenectomy in myasthenia gravis: a therapeutic concept? J Neurol 232:215, 1985.

20. Howard FM, Duane DD, Lambert EH — Alternate-day prednisone: preliminary report of a double-blind controlled study. Ann NY Acad Sci 574:596, 1976.

20a. Iivanainen M, Taskinen E, Kovanen J — Frequency of cerebrospinal fluid pleocytosis in multiple sclerosis detected by combined millipore filtration and cytocentrifuge technique. Neurology 29:538, 1979.

21. Jaretski A — Symposium on therapeutic controversies: myasthenai gravis. Cervical Thymectomy (con) 102:288, 1978.

22. Johns TR — Steroids and immunosuppressive drugs. Trans Am Neurol Assoc 103:278, 1978.

23. Johns TR — Long-term corticosteroid treatment of myasthenia gravis. Ann NY Acad Sci 500:568, 1987.

24. Joseph BS, Johns TR — Recurrence of nonneoplastic thymus after thymectomy for myasthenia gravis. Neurology 23:109, 1973.

25. Kornfeld P, Genkins G, Papatestas AE, Horowitz SH — Steroid therapy in myasthenia gravis associated with thymoma. Mt Sinai J Med 45:106, 1978.

26. Mann JD, Johns TR, Campa JF, Muller WH — Long-term prednisone followed by thymectomy in myasthenia gravis. Ann NY Acad Sci 274:608, 1976.

27. Marchiori PE — Identificação e significado de elementos imunológicos e morfológicos na miastenia grave: Valor diagnóstico para o timoma. Tese (Livre-Docência). Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo. São Paulo, 1987.

27a. Marchiori PE, Scaff M, Assis JL — Failure of cyclosporin-A in myasthenia gravis. Arq Neuro-Psiquiat (São Paulo) 47:91, 1989.

27b. Marchiori PE, Cossermelli W, Weltman E, Scaff M, Assis JL — Unremission from polymyositis and myasthenia gravis after total body irradiation. Neurobiologia (Recife) 51:157, 1988.

28. Massaoka A, Monden Y — Comparison of the results of transesternal simple, transcervical simple, and extended thymectomy. Ann NY Acad Sci 377:755, 1981.

29. Matell G — Immunosuppressive drugs: azathioprine in the treatment of myasthenia gravis. Ann NY Acad Sci 500:588, 1987.

30. McIntosh KR, Drachman DB -- Properties of suppressor cells-induced to acetylcholine receptor using cyclosporin A. Ann NY Acad Sci 500:628, 1987.

31. McIntosh KR, Drachman DB — Induction of suppressor cells specific for ACHR in experimental autoimmune myasthenia gravis. Science 232:401, 1986.

32. McGuillen MP, Leone MG -- A treatment carol: thymectomy revisited. Neurology 27:1103, 1977.

33. McGuillen MP — Symposium on therapeutic controversies. Thymectomy (con). Trans Am Neurol Assoc 103:283, 1978.

34. Mertens HG, Hertel G, Reuther P, Ricker K — Effect of immunosuppressive drugs (azathioprine). Ann NY Acad Sci 377:691, 1981.

35. Mulder DG, Herrman C Jr, Buckberg GD — Effect of thymectomy in patients with myasthenia gravis. Am J Surg 128:202, 1974.

36. Newsom-Davis J, Ward CD, Wilson SG, Pinching AJ, Vincent A — Plasmapheresis: short and long-term benefits? In Dau PC (ed): Plasmapheresis and the Immunobiology on Myasthenia Gravis. Houghton Mifflin, Boston, 1979, pg 199.

37. Olanov CW, Wechsler AS, Sirotkin-Roses M, Stojich J, Roses AD — Thymectomy as primary therapy in myasthenia gravis. Ann NY Acad Sci 505:595, 1987.

38. Oosterhuis HJGH — Studies in myasthenia gravis. J Neurol Sci 1:512, 1964.

39. Oosterhuis HJGH — Myasthenia Gravis. Churchill Livingstone, New York, 1984.

40. Papatestas A, Genkins G — Cervical thymectomy. Trans Am Neurol Assoc 103:286, 1978.

41. Perlo VP, Poskanzer DC, Schwab RS, Viets HR, Osserman KE, Genkins G — Myasthenia gravis: evaluation of treatment in 1355 patients. Neurology 16:431, 1966.

42. Pirofsky B, Reid RH, Bardana EJ, Baker RL — Myasthenia gravis treated with purified anti-thymocyte anti-serum. Neurology 29:112, 1979.

43. Pirofsky B — The effect of anti-thymocyte anti-serum in progressive myasthenia gravis. Ann NY Acad Sci 377:779, 1981.

44. Richman DP — Treatment of myasthenia gravis. J Neurol 232:202, 1985.

45. Rowland LP — Controversies about the treatment of myasthenia gravis. J Neurol Neurosurg Psychiat 43:644, 1980.

46. Rowland LP — General discussion on therapy in myasthenia gravis. Ann NY Acad Sci 500:607, 1987.

46a. Sanders DB, Howard JF, Johns TR, Campa JF — High dose daily prednisone in the treatment of myasthenia gravis. In Dau P (ed): Plasmapheresis and the immunobiology of myasthenia gravis. Houghton Mifflin, Boston, 1979, pg 289.

47. Schulz MD, Schwab RS — Results of thymic (mediastinal) irradiation in patients with myasthenia gravis. Ann NY Acad Sci 183:303, 1971.

48. Schwartz MS, Sargeant MK, Swash M — Neostigmine-induced end-plate proliferation in the rat: a study using supra-vital methylene blue. Neurology 27:289, 1977.

48a. Sghirlanzoni A, Peluchetti D, Mantegazza R, Fiacchino F, Cornelio F — Myasthenia gravis: prolonged treatment with steroids. Neurology 34:170, 1984.

49. Shindler E (ed) — Cyclosporin in Autoimmune Diseases. Springer, Berlin, 1985.

50. Simpson JA — An evaluation of thymectomy in myasthenia gravis. Brain 81:112. 1958.

51. Slater G, Papatestas AE, Genkins G, Kornfeld P, Horowitz SH, Bender A — Thymomas in patients with myasthenia gravis. Ann Surg 188:171, 1978.

51a. Somer H, Müller K, Kinnunen E — Myasthenia gravis associated with multiple sclerosis: epidemiological survey and immunological findings. J Neurol Sci 89:37, 1989.

52. Soroujon MC, Fuchs S — Antiidiotypic antibodies in the regulation of experimental autoimmune myasthenia gravis. Ann NY Acad Sci 505:676, 1987.

53. Tindall RSA, Rollins JA, Phillips TJ, Greekee RG, Wells L, Belendiuk G — Preliminary results of a double-blind randomized, placebo-controlled trial of cyclosporine in myasthenia gravis. N Eugl J Med 316:719, 1987.

54. Uchiyama M, Ichikawa Y, Takaya M, Moriuchi J, Shimizu H, Arimori S — High-dose gammaglobulin therapy of generalized myasthenia gravis. Ann NY Acad Sci 505:868, 1987.

55. Waldor MK, O'Hearn M, Sriram S, Steinman L — Treatment of experimental autoimmune myasthenia gravis with monoclonal antibodies to immune response gene products. Ann NY Acad Sci 505:655, 1987.