

# TRATAMENTO CONSERVADOR E TIMECTOMIA NA MIASTENIA GRAVE

RESULTADOS AVALIADOS A CURTO E LONGO PRAZOS

*JOSÉ LAMARTINE DE ASSIS \**

*PAULO E. MARCHIORI \*\**

*ANTONIO A. ZAMBON \*\*\**

*MILBERTO SCAFF \**

Não existe tratamento radical e definitivo para a miastenia grave (MG). No entanto, o progresso no tratamento da doença foi notório nos últimos anos, permitindo o emprego de novos métodos que são usados conforme as condições peculiares de cada paciente. Infelizmente, ainda não há consenso sobre o valor de cada procedimento terapêutico. Com o acúmulo cada vez maior de informações acerca dos efeitos da timectomia <sup>1,6,13,23,26,28</sup>, corticoidoterapia <sup>3,7,15,30</sup>, agentes imunossuppressores citotóxicos <sup>4,12,13,32</sup> e plasmaférese <sup>8,25</sup> sobre a evolução clínica e reatividade imunológica dos receptores de acetilcolina (AChR) e, embora ainda não tenha sido desvendada de modo completo a etiopatogênese da MG, poderão ser realizados programas terapêuticos cada vez mais efetivos para cada paciente <sup>27</sup>. Embora a timectomia até recentemente tenha sido considerada terapêutica empírica, a opinião quase unânime dos autores é que ela beneficia a maioria dos pacientes com MG, principalmente se efetuada na fase inicial da doença <sup>16</sup> e naqueles que ainda não receberam anticolinesterásicos (anticol) <sup>21</sup>.

Por outro lado, o emprego cada vez mais difundido dos corticosteróides no tratamento da doença, melhorou muito o prognóstico a longo prazo e os próprios resultados da timectomia. Deste modo é impossível, no momento, analisar isoladamente os efeitos dos procedimentos cirúrgico e conservador, pois número significativo de miastênicos, operados ou não, utiliza os corticosteróides ao lado das drogas anticol. O uso prolongado destas poderia limitar os efeitos benéficos da timectomia ou dos corticosteróides em face de possíveis lesões na junção neuromuscular <sup>9,21,28</sup>. Além dessas dificuldades, não há pesquisas bem controladas prospectivamente acerca da timectomia, porém numerosos estudos retrospectivos mostram as vantagens desse método. Em que pesem os resultados desses estudos o assunto continua controverso <sup>27</sup>. Falta resposta adequada à questão ainda interrogada de qual a chance de melhora ou remissão espontânea que pode ocorrer na evolução natural da doença e que poderia

---

Trabalho da Clínica Neurológica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (apresentado no XII Congresso da Academia Brasileira de Neurologia. Belo Horizonte, MG, setembro de 1986): \* Professor Adjunto; \*\* Professor Assistente Doutor; \*\*\* Médico-Assistente.

ser falsamente interpretada como efeito da timentomia<sup>17,22</sup>. Outro aspecto é que a mortalidade a partir da década de 70 caiu significativamente e a diferença entre pacientes operados ou tratados de modo conservador reduziu acen-tuadamente e não está longe de ser significante<sup>10</sup>.

Desse modo, as controvérsias ainda pendentes, a falta de estudos prospec-tivos e, mesmo, a inexistência de análises retrospectivas baseadas em número adequado de parâmetros objetivos e estabelecidos a prazos mais longos e levando em conta o uso de anticól e métodos imunossupressivos justificam o presente trabalho.

#### CASUÍSTICA E MÉTODO

Foram estudados 33 pacientes divididos em dois grupos, sendo um constituído de 14 não operados (grupo I) e 19 timentomizados (grupo II). Os pacientes que compõem cada grupo têm características muito próximas quanto à idade de início da doença, sexo, cor, forma clínica e tempo de duração da doença (Tabelas 1 a 5). Todos os pacientes tinham MG adquirida não timomatosa diagnosticada mediante exame clínico e comprovada através de testes eletrofisiológicos, farmacológicos e, em alguns casos, testes imunológicos. Todos os pacientes foram submetidos a exames radiológicos sim-ples e/ou contrastados do mediastino anterior e alguns a tomografia axial computadori-zada. Todos os pacientes exibiram, embora de modo desigual, resposta positiva aos anticól. Biópsia muscular e dosagem de enzimas no soro foram necessárias em alguns casos.

A maioria dos pacientes pertencia à Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) e menor número à clínica privada (Tabelas 1 e 3). Todos foram submetidos a revisões periódicas e/ou «follow-up» por período de tempo que variou de 8 a 24 anos no grupo I (Tabela 2) e de 8 a 22 anos no grupo II (Tabela 4). Os parâmetros básicos estabelecidos para ambos os grupos foram a forma clínica da doença, as evoluções inicial e a longo prazo e os métodos de tratamento. No grupo II, ainda foram considerados o estado clínico pré-timentomia e, a curto prazo e médio prazos, o estado clínico após a cirurgia. No grupo I foram usados todos os meios acessíveis para o diagnóstico de timoma. No grupo II foi realizado estudo histológico da peça operatória em todos os casos mas, infelizmente, os resultados de alguns exames não foram conseguidos.

Análise estatística — O estudo estatístico foi feito por um de nós (P.E.M.) mediante os testes de McNemar ( $\chi^2$ ), U-Mann-Whitney (U) e análise multivariada. Foram estabelecidos parâmetros que pudessem avaliar a história natural da doença e variáveis com o objetivo maior de análise comparativa da recuperação dos pacientes. A influência da terapêutica individualizada foi avaliada pelo teste de McNemar ( $\chi^2$ ); o comportamento dos grupos populacionais pelo teste de U-Mann-Whitney (U); variáveis que pudessem influenciar na vida útil foram verificadas mediante análise multiva-riável e a distância entre as duas amostras realizada pelo teste de Hottelling.

Identificação				Aspectos Clínicos			
Nº	Idade (anos)	Sexo	Cor	Registro	Forma Clínica Inicial	Evolução Inicial	Diagnóstico Radiológico do Tímo
1	13	F	B	808961	MO	FLM, MI (MES 3)	N
2	1	F	B	898472	M	FLM, MI (MY 4)	N
3	30	F	B	274862	A	FLA, MI (Prost 3)	N
4	22	F	PDA	21L2006 J	M	FS no 1º a, MI (MES 3)	Pneumo +
5	27	F	B	776449	M	FLM até 6º a (sem anticorl)	N
6	30	F	PDA	996297	M	FLM no 1º a, MI (MES 2)	N
7	24	H	B	CP	MO	FLM até 3º a (MES 2 a 4)	N
8	30	F	B	CP	MO	P lenta e progressiva Resposta pobre (MES até 24)	Pneumo +
9	16	F	B	CP	M	FLM (sem anticorl)	Pneumo +, TAC
10	25	F	B	CP	A	FLA até 5º a	N, TAC
11	22	H	B	CP	M	FLM, MI (MES 3 a 4)	N
12	29	F	B	2146732 F	M	P com S no 6º mês Resposta pobre aos anticorl	N
13	11	H	B	2205279 F	MO	FLM por 20 a (sem anticorl)	N
14	30	H	B	2173327 E	M	FLM, MI (MES 2 a 4)	N

Tabela 1 — Grupo 1: pacientes não timectomizados. Legenda — F = feminino; H = masculino; CP = clínica particular; Idade = correspondente à idade do paciente quando adoeceu; PDA = cor parda; B = cor branca; S = forma generalizada severa; M = forma generalizada moderada; MO = forma generalizada predominantemente ocular; A = forma generalizada acentuada; N = exames radiológicos simples do mediastino normais; Pneumo + = pneumomediastinograma com imagem sugestiva de tímo; TAC = tomografia axial computadorizada do mediastino anterior normal; FLM = flutuações moderadas; FLA = flutuações acentuadas; P = piora; MI = melhora importante; MES = Mestinon; Prost = prostigmina; My = Mytelase.

Nº	Duração da Doença (anos)	Tempo de Acompanhamento (anos)	Evolução a Longo Prazo e Tratamento de Manutenção	Atividades Física e Profissional
1	23	20	RC sem anticol	N
2	28	12	MD, MES 8-9	AL
3	16	16	MI, MES 3	N
4	12	11	MI, MES 3	N
5	24	12	MI, Pred * 10, MES 3	N
6	14	13	MI, MES 3	N
7	19	14	MI, Pred **, MY 1, MES 1/2	N
8	17	17	MI, MY 2, MES 2-5	N
9	39	24	RC sem anticol	N
10	39	17	MI, Pred, MY 2	AL ***
11	26	17	MI, Pred 20	N
12	9	8	MI, MES 3	N
13	41	21	RC sem anticol	N
14	15	13	MI, MES 3	N

Tabela 2 — Grupo I: pacientes não timentomizados. Legenda — Ver tabelas 1 a 3. N = atividades físicas habituais e retorno às atividades profissionais que eram exercidas antes da doença; Pred\* = prednisona em mg diariamente; Pred\*\* = prednisona em dias alternados; AL = atividades físicas limitadas e incapacidade na profissão; AL\*\*\* = atividades limitadas por importantes atrofia musculares na cintura escapular pescoço e membros inferiores.

## RESULTADOS

Estatísticos — Influência terapêutica individualizada ( $\chi^2 = 8$ ) na resposta à timentomia a curto prazo e  $\chi^2 = 6,12$  ( $\alpha = 0,05$ );  $\chi^2 = 3,84$  a longo prazo para o grupo I;  $\chi^2 = 8$  para o grupo II; U = 73,5 (Uc = 54); ( $\alpha = 0,025$ ). Análise dos parâmetros piora (F = 0,002), flutuações clínicas (F = 11,43) e retorno às atividades profissionais (F = 18,10). Distância entre as duas amostras (D2 = 0,8894); T2 = 7,17 (teste de Hottelling).

Clínicos — Fase inicial (grupo I) — Dos 14 pacientes desse grupo (Tabelas 1 e 5), 6 pioraram na fase inicial (42,8%) e os restantes puderam manter-se estabilizados ou melhoraram com anticol na dose média de três comprimidos ao dia; três pacientes (21,4%) melhoraram sem drogas, nenhum deles precisou submeter-se a tratamento de base etiopatogênica e não ocorreram crises miastênicas (CM) nessa fase. As flutuações foram moderadas em 9 (64,2%) e intensas em dois (14,2%) (Tabela 5). Fase inicial (grupo II) — Os 12 pacientes (63,1%) de forma moderada (M) e predominantemente ocular (MO) (Tabelas 3 e 5) com exceção de um (caso 5), após tempo variável (poucos meses até 6 anos) pioraram de modo lento e progressivo ou rapidamente, a maioria

Identificação				Aspectos Clínicos			
Nº	Idade (anos)	Sexo	Cor	Registro	Forma Clínica Inicial	Evolução Clínica Inicial	Estado Clínico Pré-Timectomia
1	23	F	B	605226	M	FLM, MI (MES 3)	P 6º a (MES 5)
2	28	F	B	881683	S	P progressiva (MES 4)	P com S 2º a (MES 4)
3	26	F	B	702706	MO	Estabilização	P após 4º a (MY 4)
4	23	F	B	757047	M	P Progressiva, FLA	P 7º a (MES 7)
5	13	F	B	705840	MO	FLM, MI (MES 3)	I (Prost 3)
6	14	F	B	993485	S	FLA com P (MES 7 e MY 2)	RA, RJ
7	14	F	B	901759	M	P início 2º ano (MES 9 e Prost 4)	S (MES 9)
8	28	F	PTA	853306	M	FLA, MD (MES 3), P e S	S (MES 9)
9	18	F	B	493390	M	P progressiva (MES 4)	MI (MES 4)
10	21	F	B	60748	S	RADIOT, MEDIAST e MES MI FLA e S RADIOT, MEDIAST MES 3 com MI	MI (MES 3)
11	12	F	B	851402	S	P progressiva após 6 m	RA RJ
12	20	F	B	CP	S	CM repetidas (Prost 4) P rápida após 6 m	S (MY 4, MES 10)
13	16	F	B	769974	S	(Prost 16, MES 8)	S (MES 7)
14	21	F	B	1022100	M	P rápida (MES 7 com resposta pobre) P progressiva no 1º ano (MES 9 e resposta pobre)	S (MY 4, MES 10)
15	20	F	B	719877	M	P e S no 9º m (MY 5 e MES 1 com resposta pobre	A (MY 5, MES 1)
16	24	F	PDA	2144874	M	P rápida até S no 18º m	RA, RJ
17	15	F	B	5000882	M	FLM, RC espontânea 3 a P no 4º a (MES 5-8, MY 2)	MI (MES 5)
18	15	H	B	CP	S	FLA, P com resposta pobre aos anticor (MES até 23); séries de ACTH intramuscular, crises miastênicas	RA, RJ
19	28	H	B	2363476	M	P progressiva no 1º a (MES 4, MY 2)	I (MES 4, MY 1)

Tabela 3 — Grupo II: pacientes timectomizados. *Legenda* — Ver *Figuras 1 e 2*. a = anos; RJ = repouso relativo da placa motora; RA = repouso absoluto da placa motora; S = forma severa; m = mês.

Nº da Doença (anos)	Idade em que foram Operados (anos)	Tempo de Doença na Tímectomia	Data da Tímectomia	Tratamento Pós-OP. (Anticol)	Tempo de Acompanhamento (anos)	Evolução e Tratamento de Manutenção a Longo Prazo	Atividades Físicas e Profissionais	
1	14	29	6 A	28-10-64	MES 2	12	RC sem drogas	N
2	14	30	2 A	26-08-69	MES 5	12	MI (MY 3 + MES 2)	N
3	26	33	7 A	04-08-66	MY 3	22	MI (MY 3) (Oftalmo)	N
4	16	30	7 A	11-09-65	MES 4	9	MI (MES 3)	N
5	11	18	5 A	23-02-65	Sem anticol	8	MI (MES 3) (Oftalmo)	N
6	14	14	5 M	16-05-72	Prost IM	14	P (Aza, Plasma, Pred, MES 2, MY 2-3)	0 no 14º ano AL*
7	18	17	4 A	22-02-72	MES 6	17	MI Pred 20, MY 1 1/2 a partir do 10º ano	N
8	13	20	1 A	29-02-68	MES 9	12	RC sem drogas	AL**
9	28	29	11 A	28-03-67	MES 2	16	RC sem drogas a partir do 3º ano	N
10	26	25	4 A	15-01-67	MY 1	20	RC sem drogas após 3º ano	N
11	13	12	5 M	19-11-69	RP, MY 1, MES 3	13	MI por 10 anos; a seguir P com MD (MY 3, MES 2) até 13º ano	AL***
12	19	22	18 M	22-11-68	MY 2, MES 3	18	MI por 12 anos; a seguir P com MD (MY 3-4, Aza, Plasma, Pred)	IN e 0 no 18º ano
13	27	22	6 A	10-06-65	MES 2	21	MI (MY 1.2, MES 2)	N
14	14	22	1 A	01-11-73	MY 2, MES 3	13	MI (Pred 10-15 MG, MES 1-2)	N
15	11	21	1 A	29-03-76	RP MY 4	10	RC sem drogas há 6 anos	N
16	16	26	2 A	23-03-72	Sem anticol	14	MI (MY 2 1/2, MES 1)	N
17	17	20	5 A	05-03-74	MES 5, MY 1	12	RC sem drogas após 11º ano	N
18	9	16	1 A	15-08-69	MES 9	8	MI (Pred 10 MG, MES 2)	N
19	9 1/2	28	8 M	24-11-75	MES 4, MY 1	9	MI (MES 4, MY 1)	N

Tabela 4 — Grupo II: pacientes tímectomizados. *Legenda* — Ver tabelas 1 e 2. Prost IM = prostigmina intramuscular; AL\* = atividades limitadas, exceto durante o período em que usou Aza; AL\*\* = limitação das atividades nos surtos de doença reumatóide; AL\*\*\* = recuperação integral das atividades nos primeiros 10 anos após tímectomia e limitação importante a seguir, até o 13º ano pós-tímectomia (data da última revisão); O = óbito; Plasma = plasmoférese; Aza = azatioprina; IN = inativa; Oftalmo = oftalmoparesia indolentada; Duração média da doença = 16,60 anos  $\pm$  5,99 anos. Idade em que se realizou a tímectomia = 23,36 anos  $\pm$  2,96 anos. Tempo de doença na ocasião da cirurgia = 3,48 anos  $\pm$  2,96 anos. Tempo de acompanhamento = 13,68 anos  $\pm$  4,30 anos. Retorno às atividades = 78,94%. MI e RC = 83,33%; A = anos; M = meses.

	Grupo I		Grupo II	
	Nº	%	Nº	%
<b>Forma Clínica</b>				
M e MO	12	85,7	12	63,1
<b>Evolução</b>				
Piora	6	42,8	15	79,4
<b>Flutuações</b>				
Moderadas	9	64,2	3	15,7
Acentuadas	2	14,2	5	26,3
Crises Miastênicas	0	0,0	2	10,6
Tratamento sintomático com anticol	14	100,0	19	100,0
sem anticol	3	21,4	0	0,0
<b>Doses Diárias</b>				
2-4 c	6	42,8	3	15,7
Acima de 5 c	1	7,1	11	57,8
Dose Média Diária	3	—	6	—
* Etiopatogênico	0	0,0	3	15,7

*Tabela 5 — Resultados: fase inicial (%). Legenda — Nº = número de pacientes; c = número de comprimidos; anticol = anticolinesterásico; \* Etiopatogênico = tratamento de base etiopatogênica, exceto timentomia.*

	Grupo I		Grupo II	
	Nº	%	Nº	%
<b>Evolução</b>				
Piora	12	85,7	11	57,8
PS	7	50,0	6	31,5
PM	5	35,7	5	26,3
<b>Flutuações</b>				
Moderadas	6	42,8	10	52,0
Acentuadas	6	42,8	5	26,3
Crises Miastênicas	3	21,4	1	5,2
Tratamento sintomático com anticol	10	71,5	13	68,4
sem anticol	4	28,5	6	31,6
<b>Doses Diárias</b>				
0,5-3 c	9	90,0	10	77,0
Dose Média Diária	3 c	—	2 c	—
Etiopatogênico	7	50,0	5	21,0
<b>RC</b>				
Espontânea	3	21,4	0	0,0
Pred e/ou anticol	1	7,1	0	0,0
Sem outros tratamentos	0	0,0	6	31,5
<b>MI</b>				
Com anticol	5	35,7	6	31,5
Com glicocorticóides	3	21,4	3	21,4
Sem medicação	1	7,1	0	0,0
Com recuperação total	9	64,2	10	52,6
Com recuperação parcial	1	7,1	1	5,2
Óbitos	0	0,0	2	10,5

*Tabela 6 — Resultados: fase tardia (%). Legenda — Ver tabela 5. PS = piora severa; PM = piora discreta; RC = remissão completa; MI = melhora importante com anticolinesterásicos e/ou tratamento etiopatogênico.*

evoluindo para a forma severa (S) no pré-operatório e de regra necessitando de doses mais altas de anticol (média de 6 Mes por dia). Sete (26,3%) com formas iniciais S (casos 2, 6, 10, 11-13, 18) mantiveram-se inalterados no pré-operatório, exceto um (caso 10) que melhorou muito; três haviam sido entubados e mantidos em repouso da placa (RJ) (casos 6, 11 e 18) (15,7%). Nesta fase todos os pacientes exigiram anticol e três (15,7%) foram submetidos a tratamento de base etiopatogênica. Dois pacientes tiveram CM (10,6%). Três pacientes (15,7%) evoluíram na fase pré-operatória com flutuações moderadas da sintomatologia, enquanto cinco (26,3%) tiveram flutuações intensas. *Fase tardia (grupo I)* — A longo prazo (Tabelas 2 e 6) 12 pacientes pioraram (57,7%) sendo 7 (50%) de modo severo, necessitando tratamento de base etiopatogênica e três (21,4%) do uso de anticol e outros tratamentos. Doze (85,7%) evoluíram com flutuações, sendo 6 (50%) com sintomatologia moderada e 6 com sintomatologia intensa. Três pacientes (21,4%) experimentaram remissão completa espontânea por três a 6 anos e um (7,1%) mediante Pred e anticol. Ulteriormente 9 pacientes (64,2%) tiveram melhora importante, sendo 4 mediante emprego de anticol e Pred, com recuperação plena de suas atividades e um (7,1%) com recuperação parcial. Dose média de três comprimidos de anticol/dia. Não ocorreu óbito neste grupo. *Fase tardia (grupo II)* — A longo prazo (Tabelas 4 e 6), 11 pacientes (57,8%) evoluíram com piora, sendo 6 (31,5%) de maneira severa e 5 (26,3%) moderadamente. Seis dispensaram anticol e outros tratamentos (31,5%). Treze (68,4%) foram mantidos com anticol na dose média diária de dois comprimidos e 5 (26,3%) deste grupo necessitaram de tratamento de base etiopatogênica. Apenas um paciente (5,2%) teve CM. Quinze doentes (79%) evoluíram com flutuações, sendo 10 (52%) com sintomas moderados e 5 (26,3%) com sintomas severos. Ulteriormente, 6 pacientes (31,5%) experimentaram remissões completas com recuperação integral da capacidade laborativa, sem qualquer outra medida terapêutica; 10 (52,6%) tiveram melhora importante com retorno pleno às atividades. Um (5,2%) paciente recuperou parcialmente suas atividades e outro (5,2%) manteve-se completamente inativo (caso 12). Ocorreram dois óbitos: um no 14º ano de doença e da timentomia, em virtude de broncopneumonia na vigência de plasmáfêrese; outro no 21º ano de doença e 18º ano após timentomia, em virtude de hepatite por vírus não-A não-B contraída na vigência de plasmáfêrese; ambos haviam feito uso de citotóxicos com resultados muito favoráveis e estavam tomando Pred com resposta pobre.

#### COMENTÁRIOS

É importante realçar que os pacientes que compunham os grupos I e II eram demograficamente homogêneos e que a doença se iniciou antes dos 30 anos de idade, na maioria dos casos antes dos 25 anos. É de notar que, embora o número de formas clínicas M e MO fosse similar em ambos os grupos no início da doença, no grupo timentomizado (grupo II) havia número relativamente alto de formas S (7 casos) e nenhum no grupo não operado (grupo I).

Na evolução inicial ocorreram pioras nos dois grupos, porém em número significativamente maior no grupo II (Tabela 5). Este fato se refletiu na necessidade de tratamento etiopatogênico nesta fase, somente no grupo II. As flutuações mais intensas da sintomatologia na fase inicial da doença se desenvolveram em maior número de pacientes do grupo II. Os fatores forma S, piora e intensidade das flutuações, prevaletes no grupo timentomizado (grupo II) influíram decisivamente na indicação cirúrgica neste grupo. A longo prazo não houve diferenças significativas na evolução clínica entre os dois grupos, exceto em relação às CM que predominaram no grupo I.

O tratamento sintomático de manutenção não mostrou diferença significativa entre os grupos I e II, porém o etiopatogênico predominou proporcionalmente



no grupo I (Tabela 6). Entretanto, porcentagem significativa de pacientes de ambos os grupos foi submetida a tratamento etiopatogênico, em particular Pred, e alguns a programas mais completos com citotóxicos e plasmaférese. Ocorreram remissões espontâneas exclusivamente no grupo I, enquanto no grupo II prevaleceram as remissões sem quaisquer outros tratamentos a longo prazo após timectomia. Melhoras importantes com recuperação total das atividades profissionais foram obtidas em proporções muito próximas nos dois grupos.

A análise estatística (teste de McNemar) dos dados colhidos mostrou que houve influência da terapêutica na resposta clínica a curto e longo prazos nos pacientes timectomizados e a longo prazo nos pacientes submetidos ao tratamento conservador, permitindo concluir que os métodos terapêuticos empregados foram benéficos em ambos os grupos. O comportamento dos pacientes dos grupos I e II analisados quanto à resposta clínica final (teste unilateral U-Mann-Whitney) mostrou que os grupos pertencem a populações semelhantes, isto é, os pacientes dos grupos I e II não se comportaram de modo diverso a longo prazo, quanto à resposta clínica, com base nos parâmetros previamente estabelecidos. A análise multivariável dos parâmetros piora, retorno às atividades profissionais e flutuações clínicas, aos quais foram atribuídos pesos (piora = 1-5, atividades profissionais = 1-10 e flutuações clínicas = 1-5), revelou que o comportamento da variável piora não mostrou diferenças estatisticamente significantes ( $F = 0,02$ ) ( $F_c = 2,93$ ), porém atividade profissional ( $F = 18,10$ ) e flutuação clínica ( $F = 11,43$ ) tiveram comportamento diferente em ambos os grupos. A distância entre as duas amostras não foi significativa ( $D_2 = -0,8894$ );  $T_2 = -7,17$  (teste de Hottelling). Em conclusão, não foram observadas diferenças no comportamento da resposta clínica final nos grupos I e II, embora a análise conjunta das variáveis não tenha permitido discriminar tais diferenças, possivelmente por interação dos parâmetros influenciando no resultado analítico. Outrossim, ocorreu superposição dos parâmetros analisados a longo prazo.

Em que pesem os resultados fornecidos pela análise estatística acreditamos que a timectomia foi benéfica e, quando realizada precocemente, isto é, em pacientes com doença recente, propiciou benefícios maiores que em doença antiga e permitiu, a longo prazo, remissão completa sem necessidade de quaisquer outros tratamentos em maior número de pacientes do que naqueles não operados. Nossos achados confirmam os de outros autores<sup>29</sup>, embora alguns<sup>28</sup> não tenham obtido significância em relação à idade. É preciso lembrar que vários fatores poderiam alterar os resultados da timectomia a longo prazo, como o uso prolongado de anticol, em vista de possíveis efeitos deletérios dessas drogas na junção neuromuscular<sup>9</sup>, paralelamente a maior morbidade e mortalidade dos pacientes que usam altas doses<sup>28,29</sup>. No entanto, os níveis de anticol variam grandemente de um paciente para outro<sup>31</sup> e não está plenamente aceito que essas drogas provoquem lesões nas placas na MG humana adquirida. Outro fator é a idade em que o paciente é timectomizado, parecendo realmente que os mais jovens têm melhor resposta. No entanto, mesmo os mais velhos e aqueles com timos atróficos ou restos de timo podem beneficiar-se da cirurgia. Nos mais velhos ainda há a vantagem da possível detecção de timomas não revelados nos exames radiológicos. O fator sexo, que

inicialmente era valorizado, hoje não é mais considerado importante. A possibilidade da timectomia falhar em 20% dos casos deve ser levada em conta e bem assim a chance de remissões espontâneas pela própria evolução natural da moléstia<sup>17</sup>. No grupo I foram observadas remissões espontâneas prolongadas, o que constituiu um dos fatores que postergaram a timectomia naquele grupo. No grupo II não ocorreu remissão espontânea. Alguns autores<sup>11,24,29</sup> não valorizam as remissões espontâneas, seja pela sua pequena porcentagem<sup>24,29</sup>, seja pela duração geralmente curta segundo outros<sup>11</sup>.

Em conclusão, apesar das controvérsias sobre os resultados da timectomia<sup>27</sup>, há quase consenso sobre os efeitos benéficos desse método terapêutico nos miastênicos não timomatosos. No grupo estudado, os melhores resultados foram observados nos pacientes timectomizados precocemente, isto é, com doença de curta duração.

#### RESUMO

Dois grupos de pacientes com miastenia grave adquirida foram analisados evolutivamente, para se verificar a influência da terapêutica no comportamento da doença. Dezenove foram timectomizados (grupo I) e 14 tratados por métodos conservadores (grupo II). Ambos os grupos foram homogeneizados demograficamente. Estabeleceram-se parâmetros que pudessem avaliar a história natural da doença e variáveis com o objetivo maior 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. A análise (U-Mann-Whitney) mostrou que os grupos provêm da mesma população. Embora ocorram diferenças quanto a individualidades das variáveis analisadas, a análise discriminante efetuada mostrou-se não significativa, nas doenças de longa evolução.

#### SUMMARY

*Myasthenia gravis treated with and without thymectomy: short and long term results.*

A retrospective survey of the records of 33 patients with generalized acquired myasthenia gravis treated at Hospital das Clínicas, Medical School of The University of São Paulo, Brazil and in private practice, with and without thymectomy, is reported. Nineteen were thymectomized and 14 non operated. Both groups were demographically homogeneous and were followed from 8 to 24 years. Parameters for evaluating the natural history of disease and other ones for a comparative analysis of the improvement or remissions were established. The influence of the individualized therapy was evaluated by McNemar test ( $\chi^2$ ); the U-Mann-Whitney was used for evaluation of the populational behavior groups; variable parameter with possible influence in the useful life were studied by multivariate analysis. The difference of distance between both groups was not significant: ( $D_2 = 0.08894$ );  $T_2 = 7.17$  (Hottelling test). There were differences of the isolate clinic parameter responses in both groups, but

the global analysis of the parameters did not permit to discriminate them, possibly because of interaction of the parameters influencing the analytic result. In spite of the fact that superposition of the parameter occurred when analysed for a long period, we believe the early thymectomy to be benefic. Our patients who had their operation at a younger age and specially those with recent disease had a maximum improvement.

## REFERÊNCIAS

1. ASSIS, J.L. & CURI, N. — Timectomia na miastenia grave: avaliação dos resultados em 73 pacientes. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 36:16, 1978.
2. ASSIS, J.L. — Tratamento das formas severas de miastenia pelo ACTH por via intravenosa. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 18:359, 1960.
3. ASSIS, J.L. — Corticosteróides no tratamento da miastenia grave: estudo de 12 casos com revisão da literatura. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 33:33, 1975.
4. ASSIS, J.L.; MARCHIORI, P.E.; SCAFF, M. & ZAMBON, A.A. — Tratamento da miastenia grave mediante imunossupressão medicamentosa não esteróide. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 44:109, 1986.
5. BEHAN, P.O.; SHAKIR, R.A. & SIMPSON, J.A. — Plasma exchange combined with immunosuppressive therapy in myasthenia gravis. *Lancet* 2:438, 1978.
6. BLALOCK, A.; MASON, M.F.; MORGAN, H.J. & RIVEN, S.S. — Myasthenia gravis and tumours of the thymic region: report of a case in which the tumour was removed. *Ann. Surg.* 110:544, 1939.
7. CAPE, C.A. & UTTERBACH, R.A. — Treatment of myasthenia gravis with adreno-corticotrophic hormone (ACTH): massive short-term and maintenance treatment. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 32:290, 1969.
8. DAU, P.C.; LINDSTROM, J.M. & CASSEL, C.K. — Plasmapheresis and immunosuppressive drug therapy in myasthenia gravis. *New Engl. J. Med.* 297:1134, 1978.
9. ENGEL, A.G.; LAMBERT, E.H. & SANTA, T. — Study of long-term anticholinesterase therapy: effects on neuromuscular transmission and on motor end-plate fine structure. *Neurology* 23:1273, 1973.
10. GROB, D.; BRUNNER, N.G. & NAMBA, T. — The natural course of myasthenia gravis and effect of therapeutic measures. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 377:652, 1981.
11. HARVEY, A.M. — Some preliminary observations on the clinical course of myasthenia gravis before and after thymectomy. *Bull. N. Y. Acad. Med.* 24:505, 1948.
12. HERTEL G.; MERTENS, H.G.; REUTHER, P. & RICKER, K. — The treatment of myasthenia gravis with azathioprine. In P.C. Dau (ed.): *Plasmapheresis and the Immunobiology of Myasthenia Gravis*. Houghton, Boston, 1979, pg. 315.
13. KEESEY, J.C. — Indications for thymectomy in myasthenia gravis. In P.C. Dau (ed.): *Plasmapheresis and the Immunobiology of Myasthenia Gravis*. Houghton, Boston, 1979, pg. 124.
14. KEYNES, G. — The results of thymectomy in myasthenia gravis. *Brit. med. J.* 2:611, 1949.
15. KJAER, M. — Myasthenia gravis and myasthenic syndromes treated with prednisone. *Acta. neurol. scand.* 47:464, 1971.
16. LANGE, M.J. — Preparation for and the results of surgery in myasthenia gravis. *Brit. J. Surg.* 48:285, 1960.
17. McQUILLEN, M.P. & LEONE, M. — A treatment carol: thymectomy revisited. *Neurology* 27:1103, 1977.
18. MERTENS, H.G.; BALZEREIT, F. & LEIPERT, M. — The treatment of severe myasthenia gravis with immunosuppressive agents. *Eur. Neurol.* 2:321, 1969.
19. MERTENS, H.G.; HERTEL, G.; TEUTHER, P. & PICKER, K. — Effect of immunosuppressive drugs (azathioprine). *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 377:691, 1981.
20. MULDER D.G.; HERRMANN, C.; KEESEY, J. & EDWARDS, H. — Thymectomy for myasthenia gravis. *Amer. J. Surg.* 146:61, 1983.

21. OLANOW, C.W.; LANE, R.J. & ROSES, A.D. — Relationship between the acetylcholine receptor antibody titre and the clinical status in myasthenia gravis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 377:856, 1981.
22. OOSTERHUIS, H.J.G.H. — Myasthenia gravis. Livingstone, Edinburgh, 1984, pg. 184.
23. PAPATESTAS, A.E.; ALPERT, L.I.; OSSERMAN, K.E.; OSSERMAN, R.S. & KARK, A.E. — Studies in myasthenia gravis: effects of thymectomy. Results on 185 patients with non-thymomatous and thymomatous myasthenia gravis, 1941. *Amer. J. Med.* 50:465, 1975.
24. PERLO, V.P.; POSKANZER, D.C.; SCHWAB, R.S.; VIETS, H.R.; OSSERMAN, K.E. & GENKINS, G. — Myasthenia gravis: evaluation of treatment in 1355 patients. *Neurology* 16:431, 1966.
25. PINCHING, A.J.; PETERS, D.K. & NEWSON-DAVIS, J. — Remission of myasthenia gravis following plasma-exchange. *Lancet* 2:1373, 1976.
26. RODRIGUEZ, M.; GOMEZ, M.R.; HOWARD, F.M. & TAYLOR, W.F. — Myasthenia gravis in children: long-term follow-up. *Ann. Neurol.* 13:504, 1983.
27. ROWLAND, L.P. — Controversies about the treatment of myasthenia gravis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 43:644, 1980.
28. SCCADING, G.K.; HAVARD, C.W.H.; LANGE, M.J. & DOMB, I. — The long-term experience of thymectomy for myasthenia gravis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 48:401, 1985.
29. SIMPSON, J.A. — An evaluation of thymectomy in myasthenia gravis. *Brain* 81:112, 1958.
30. WARMOLTS, J.R. & ENGEL, W.K. — Benefit from alternate-day prednisone in myasthenia gravis. *New Engl. J. Med.* 286:17, 1972.
31. WHITE, M.C.; DeSILVA, P. & HAVARD, C.W.H. — Plasma pyridostigmine levels in myasthenia gravis. *Neurology* 31:145, 1981.
32. WITTE, A.S.; CORNBATH, D.R.; PARRY, G.T.; LISAK, R.P. & SCHATZ, N.J. — Azathioprine in the treatment of myasthenia gravis. *Ann. Neurol.* 15:602, 1984.

*Departamento de Neurologia, FMUSP — Caixa Postal 3461 - 01000 - São Paulo, SP - Brasil.*