

MIASTENIA GRAVE

TRATAMENTO COM TIMECTOMIA, CORTICÓIDE E PLASMAFERESE

ELZA DIAS-TOSTA * — RUBENS NELSON MORATO-FERNANDES **

RESUMO — Após introdução sobre a etiopatogenia da miastenia grave e divergências quanto às várias modalidades terapêuticas, os autores mostram os resultados favoráveis obtidos com a timectomia isoladamente (13 casos): 15,3% com remissão completa (2 de 13), 46,15% com melhora importante (6 casos), 30,7% com melhora de apenas um grau na escala de atividade (4 casos). A associação de corticosteróide e/ou plasmaferese elevou para 14,8% a remissão (4 do total de 27 casos); 74% apresentaram melhora (20 casos), 7,4%, piora (dois casos) e um caso não apresentou resposta às diferentes terapêuticas. Na sua casuística mostram ainda que a corticoterapia deve entrar como terapêutica de segunda linha, devido a seus efeitos colaterais e à dificuldade na restirada; apontam a plasmaferese como tratamento da emergência miastênica. Fazem ainda revisão da literatura quanto ao uso de outros imunossuppressores não esteróides.

Myasthenia gravis: thymectomy, corticosteroid and plasmapheresis therapy.

SUMMARY — This paper reviews a 12 year experience with myasthenia gravis management (surgical and drug therapy). A total of 27 patients were submitted to thymectomy, and 12 out of 13 showed fairly good results with this only form of therapy (15.3% with complete remission, 46.15% with marked improvement and 30.7% with moderate improvement). The other 14 need either a combination of surgery and plasmapheresis or corticosteroids with the cumulative results of: 14.8% of remission (4 out of 27), 74% of improvement (20 out of 27), 7.4% of worsening (2 out of 27) and 3.7% without change (1 out of 27). Two other patients not submitted to surgery showed either a stable state of their symptoms or a mildly worsening. Another eight patients not submitted to surgery could not be followed up. The authors also conclude by the validity of the use of plasmapheresis in myasthenic crises leading to a transient relief of the symptoms and suggest the use of corticosteroids as a second choice, due to their undesirable side effects and difficulty in their reduction and elimination without worsening the symptoms. Other immunosuppressive drugs could be used in cases in which those above cited therapies showed unsuitable results.

A miastenia grave (MG) é patologia pouco freqüente ocorrendo numa incidência de 0,4/100000^{13,22}, cujo quadro clínico já está bem definido, sendo suas características principais a oftalmoplegia, acometimento de musculatura proximal e bulbar, com flutuações e fadigabilidade importantes. O conhecimento de sua fisiopatologia, mostrando que está relacionada à presença de anticorpos anti-receptor de acetilcolina na porção pós-sináptica da placa mioneural, é devido aos trabalhos pioneiros de Engel⁸. Entretanto, ainda não se conseguiu estabelecer correlação estreita entre níveis de anticorpos circulantes e gravidade da doença. Quanto ao papel do timo na etiopatogenia da doença, Lisak e Barchi¹⁴ citam a presença de antígeno no timo comum ao músculo, a presença de receptores de acetilcolina, a presença de células no timo capazes de

Unidade de Neurologia do Hospital de Base do Distrito Federal (HDBF): * Médica Neurologista, atualmente no Hospital de Doenças do Aparelho Locomotor (HDAL)/SARAH; ** Médico Neurologista.

produção de anticorpos contra receptores de acetilcolina que, portanto, sugerem patologia intra-tímica. Haynes e col.¹¹ mostram que nos casos de timo atrófico ocorrem mudanças no número de linfócitos T e sugerem que o timo atrófico produziria fator responsável por essas mudanças ligadas ao nível de cortisol plasmático. É por isto que o estudo da MG continua fascinante, havendo ainda outros fatos de difícil explicação como a presença de timoma com sintomas miastênicos precedendo a descoberta do tumor, timoma sem miastenia e finalmente o aparecimento de miastenia grave anos após a retirada do tumor mediastinal, histologicamente provado tratar-se de timoma^{17,19}. Com tal variedade de comportamento, é natural que surjam controvérsias quanto à melhor forma de tratamento dessa patologia. Alguns autores^{3,17,26,27} são enfáticos em indicar a timentomia precoce, enquanto outros¹ relatam resultados semelhantes nas duas condutas (cirúrgica e conservadora), quando afirmam que 'houve influência da terapêutica na resposta clínica a curto e longo prazos nos pacientes timentomizados e a longo prazo nos pacientes submetidos a tratamento conservador'. Outros ainda levantam dúvidas sobre a efetividade da terapêutica cirúrgica, considerando que as melhoras observadas seriam dependentes de flutuações espontâneas^{16,36}. A este ponto de vista contrapõem-se Scadding e col.²⁶, que mostram a baixa taxa de remissão espontânea e a sua curta duração em casos não tratados.

Acreditamos, pois, oportuno relatar a experiência adquirida nestes 12 anos no tratamento de pacientes com MG no HBDF e na clínica particular de um dos autores, analisando os resultados obtidos com tratamento cirúrgico, anticolinérgicos, corticosteróides e plasmafereze, sendo desejável a publicação de maior número de resultados de grupos estudados de MG, somando-se experiências para a solução de tão grave problema.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

De um total de 38 casos de MG diagnosticados no período de 1976 a junho de 1987, 29 casos foram incluídos na avaliação terapêutica, sendo 27 submetidos a timentomia trans-esternal e dois, a tratamento clínico não cirúrgico. Os 9 casos restantes não foram incluídos na avaliação da resposta terapêutica por falta de seguimento. Os 29 casos foram divididos em 5 grupos baseados na classificação de Osserman modificada (I-forma ocular; IIA-generalizada leve; IIB-generalizada moderada; III-aguda fulminante; IV-severa tardia (após dois anos); V-predominantemente ou apenas bulbar). O estado físico do paciente foi graduado conforme a capacidade de realizar determinada atividade ou com relação ao comprometimento respiratório. Esta escala de atividade foi adaptada de Tejedor e Orozco⁽²³⁾ (Tabela 1) e os critérios de resposta ao tratamento instituído foram padronizados conforme a avaliação da escala de atividade adaptado dos mesmos autores (A-remissão completa sem medicação; B-assintomático com medicação; C-melhora com medicação; D-estacionário; E-piora). Consideramos remissão quando não havia mais sinais da doença, melhora quando subia um ponto ou mais na escala de atividade, estacionário quando não mudava na escala de atividade e piora quando descia um ponto ou mais na citada escala. Trata-se, portanto, de 29 casos de MG, adquirida, sendo apenas duas timomatosas (II-9, IIB-15). A confirmação diagnóstica de todos se fez pelo exame clínico e laboratorial, seja eletrofisiológico (estimulação repetitiva) ou farmacológico (teste do cloridrato de edrofônio ou da prostigmina), além de estudos radiológicos (RX simples, pneumomediastino, tomografia simples e/ou computadorizada de mediastino). O estudo anátomo-patológico da glândula só não foi realizado em um caso.

8 pontos:	atividade normal sem evidência da doença
7 " :	atividade normal com evidência mínima de doença
6 " :	atividade normal com esforço (doença ativa evidente)
5 " :	incapaz para trabalho leve (que não exige esforço)
	capaz de se cuidar, incluindo-se os casos de ptose que atrapalham a atividade
4 " :	realiza a maioria das necessidades pessoais
3 " :	incapacitado, requer cuidados médicos
2 " :	incapacitação severa, necessitando hospitalização
1 " :	situação crítica, requer UTI
0 " :	morte

Tabela 1 — Escala de atividade para avaliação do estado clínico em miastenia grave (adaptada de Tejedor e Orozco).

Foram realizados exames laboratoriais também para a verificação da presença de doenças associadas, como as tireoideanas, do colágeno e outras; os achados são apresentados na tabela 2.

O tempo de seguimento variou de dois meses a 12 anos. Para cada modalidade terapêutica estudou-se a resposta considerando-se três fases pós-timectomia: a curto prazo — até um ano de acompanhamento; a médio prazo — de um a dois anos de acompanhamento; a longo prazo — acima de dois anos de acompanhamento. Foi analisada ainda a resposta obtida ao tratamento clínico pré-cirúrgico e foi realizado estudo comparativo dos nossos resultados com os que estão citados na literatura. A introdução de prednisona foi progressiva até uma dose máxima que variou de 70-100mg diariamente, e em 4 casos (IIB-4, IIB-8, IIB-9, V-3) empregou-se até a dose de 120-150mg em dias alternados. A duração do tratamento com o corticóide variou de dois meses a três anos desde sua introdução até sua retirada (naqueles casos em que se conseguiu suspender). A plasmaferese variou de 7-10 sessões, sendo trocado um volume de 1000ml em cada sessão.

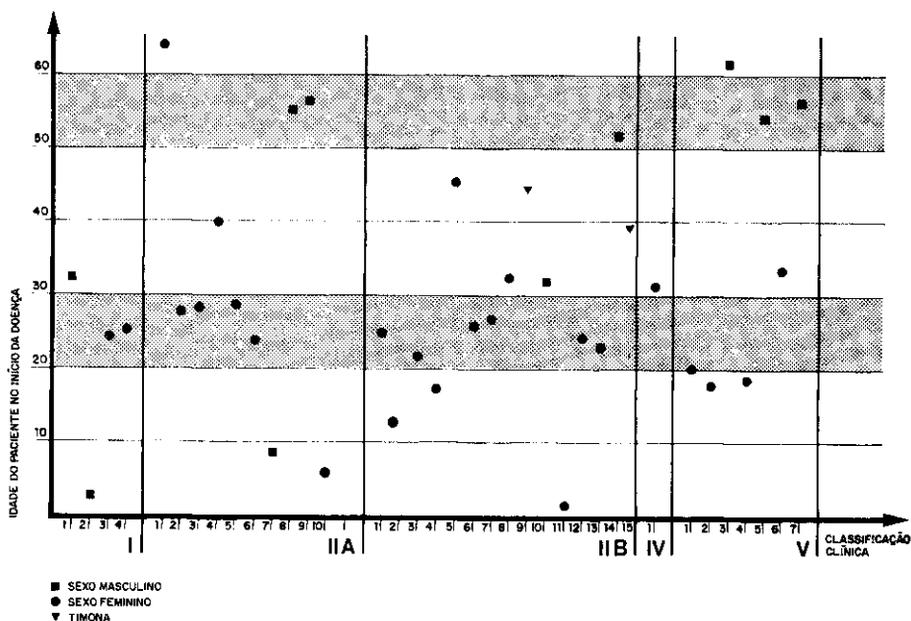
Classificação clínica	Doenças associadas
I	Púrpura Trombocitopênica- (caso 2) Alterações das Globulinas- (caso 3) Alterações das Imunoglobulinas- (caso 1)
IIA	Asma e enxaqueca- (caso 9) Diabetes Mellitus + Hipertensão Arterial + Hipertireoidismo- (caso 4) Galactorréia e Alergia- (caso 5) Alterações das Globulinas- (casos 3, 4, 6) Alterações das Imunoglobulinas- (casos 4, 6, 10)
IIB	Infecções de Vias Aéreas. (casos 1, 6, 12) Síndrome de Stein Loeventhal. (caso 8) Síndrome Reumática e Neuralgia do Trigêmeo- (caso 5) Amenorréia e Galactorréia- (caso 12) Convulsões e Hemorragia Subaracnoide Espontânea- (caso 13) Alterações das Globulinas- (casos 4, 5, 7, 14) Alterações das Imunoglobulinas- (casos 5, 13, 14)
V	Tireoidite de Hashimoto- (caso 1) Bócio Uninodular frio- (caso 5) Infecções Respiratórias- (caso 2) Encefalite- (caso 4) Artralgias e Costela Cervical. (caso 6) Hipertensão Arterial Sistêmica. (caso 7) Alterações das Globulinas- (casos 5, 6) Alterações das Imunoglobulinas- (casos 4, 6, 7)

Tabela 2 — *Myasthenia gravis* e doenças associadas.

RESULTADOS

A faixa etária em que se observa maior concentração de pacientes coincide à citada na literatura: média de idade de 26 anos para o sexo feminino (29,20), ou seja, houve predomínio na faixa etária de 21-30 anos para o sexo feminino; para o sexo masculino, observamos predomínio na faixa de 61-70 anos (Fig. 1). Nossos resultados quanto às diferentes modalidades terapêuticas estão relacionados globalmente nas tabelas 3 e 4: 27 pacientes submetidas a timectomia e 10 que receberam apenas tratamento clínico.

Dos pacientes timectomizados tivemos 13 que só receberam este tipo de tratamento (Tabela 5) que foram divididos, segundo o acompanhamento, em: longo prazo (IIA-6, IIB-2, IIB-5, IIB-12, IIB-15, V-1, V-4), médio (IIB-10) e curto prazo (IIA-4, IIA-5, IIA-10,



CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA	CA SO	SEXO	ESCALA DE ATIVIDADE AO EXAME	TRATAMENTO CLÍNICO + RESPOSTA TERAPÊUTICA + ESCALA DE ATIVIDADE	IDADE NA TINECTOMIA	TEMPO DE DOENÇA ATÉ A TINECTOMIA,	TRATAMENTO PÓS-OPERATÓRIO	TEMPO DE U.T.I.	TEMPO DE TINECTOMIA	TEMPO DE ACOMPANHAMENTO	TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO + ESCALA DE ATIVIDADE	ESCALA DE ATIVIDADE + RESPOSTA TERAPÊUTICA NA ÚLTIMA AVALIAÇÃO	
I	2	M	5	Mt - D - 5	12a	10a 9m	s/med.	1d	6a 10m	7a	Mt-5 Ct-7	7 - B	
	3	F	6	Mt - C - 7	26a	5m	Mt	1d	1a 1m	1a 3m	Mt-2 Pf-7	7 - B	
IIA	4	F	6	Mt - C - 7	41a	10m	Mt	2d	8m	12m	Mt por 4m	8 - A	
	5	F	7	Mt - D - 7	38a	9a	Mt	24hs	10m	1a 2m	Mt	6 - E	
	6	F	6	Mt - C - 7	25a	13m	P-Mt	2d	2a 6m	3a	Mt	7 - C	
	10	F	6	Mt - C - 7	23a	17a	P-Mt	1d	3m	2m	Mt	7 - C	
IIB	1	F	4	Mt - D - Pf - C *	26a	4m	P-Mt	13d	5a	5a 2m	Mt por 7m	8 - A	
	2	F	4	Mt - B - B	15a	13m	P-Mt	1d	10a 9m	11a	s/med. 7	6 - C	
	4	F	4	Mt - D - Ct - C-7	19a	2a 4m	P-Mt	1d	1a 3m	2a 1m	Mt-5 Pf-5 Ct-7	8 - B	
	5	F	4	Mt - C - 7	45a	7m	Mt	12hs	2a 3m	2a 3m	Mt-7	7 - B	
	6	F	4	Mt - Ct - C - 6	28a	1a 2m	Mt	12hs	7m	1a 5m	Mt - Ct	6 - C	
	7	F	3	Mt - Ct - C *	29a	1a 8m	Mt	7d	2a 1m	3a	Mt-5	5 - C	
	8	F	4	Mt - C - 5	34a	6m	P-Mt	2d	5a 3m	5a 7m	Mt-5 Ct-6	5 - C	
	(*)9	F	4	Mt - C - 5	44a	8m	P-Mt	2d	4a	4a 4m	Mt-5 Ct-6	6 - C	
	10	M	4	Mt - C - 6	32a	1a 2m	P-Mt	1d	2a	2a	Mt-(6)	7 - C	
	11	F	4	n usou medicação	13a	13a	s/med.	n foi	11a	11a	Mt-5-4 Pf-6	6 - C	
	12	F	4	Mt - D - 4	28a	2a	P-Mt	n foi	4a	6m	4a 6m	Mt-8-7	7 - B
	13	F	5	Mt - C - 6	25a	1a 1m	P-Mt	1d	2m	3m	Mt	6 - C	
	14	M	5	Mt - C - 6	54a	2a	P-Mt	1d	1m	2m	Mt	6 - C	
	15	M	5	Mt - C	40a	2m	Mt	1d	2a 2m	2a 3m	Mt por 6m	8 - A	
IV	1	F	1	P-Mt-Pf - C - 4	31a	2m	P-Mt	n foi	2a 2m	2a 4m	Mt-4 Pf 2x(7)	6 - C	
	1	F	4	Mt - C - 7	21a	9m	P-Mt	1d	2a 7m	2a 9m	Mt-8-7	7 - B	
V	2	F	3	Mt - Ct - Pf - C-4	18a	1a 2m	P-Mt	42d	1a 9m	2a	Mt-7	7 - B	
	3	M	3	Mt - Ct - D	62a	7m	P-Mt	n foi	2a	3a	Mt-5 Ct-7	7 - C	
	4	F	4	n usou medicação	19a	7m	n usou	n foi	12a	12a	Mt-6	7 - C (D)	
	5	M	3	Mt-D Pf-D Ct-C-7	57a	1a 11m	Mt -	1d	2a 1m	3a	Mt - por 3m	8 - A	
	7	M	5	Mt-B-E Pf - C-5	58a	6m	P-Mt	4d	1a 9m	2a	Mt-6	6 - C	

* muito discreta
 ► flutuações
 (+) paciente com Timoma - óbito
 → paciente com Timoma
 [c] teve encefalite viral em 08/85
 Mt - Brometo de Piridostigmina (Mestinon)
 Ct - Corticoide
 P - Neostigmina (Prostigmine)
 Pf - Plasmaferese

Tabela 3 — Evolução de 27 pacientes timentomizados.

longo prazo, uma remissão (IIB-1) e duas melhoras (IIB-11, IV-1) e mais duas melhoras, a médio prazo (I-3, V-7). Deve-se ressaltar que o caso IIB-1, que obteve remissão a longo prazo, não se beneficiou da plasmaferese sugerindo-se, portanto, que tal evolução se deva à cirurgia. O paciente V-7 que teve piora no acompanhamento pré-operatório com a plasmaferese, voltou ao estágio inicial, foi operado e obteve melhora com dois anos de acompanhamento.

Seis pacientes foram submetidos a tratamento corticoterápico no pré-operatório (Tabela 7) e, destes, três obtiveram melhora substancial (IIB-4, IIB-6, V-5), pulando dois ou três degraus na escala de atividade; outros dois casos tiveram melhora muito discreta (II B-7, V-2) e um não respondeu a esta modalidade terapêutica (V-3). O caso V-2 obteve melhora com a plasmaferese, permitindo a realização da cirurgia em melhores condições. Este caso esteve antes internado em outro hospital onde, durante crises miastênicas, foi submetido a tratamento com corticosteróide e melhorou mas, por ocasião da retirada, piorou e foi internado em nosso hospital, onde fizemos plasmaferese seguida de cirurgia (ficou 42 dias na UTI). Desses 6 pacientes, três necessitaram de corticoterapia no pós-operatório (IIB-4, IIB-6, V-3); acrescidos de outros três novos casos (I-2, IIB-8, IIB-9), obteve-se melhora em todos. Não foi possível, no entanto, retirar esta medicação em qualquer deles. Ainda que essa tentativa fosse feita muito gradualmente, havia recidiva dos sintomas e necessidade de dose de manutenção. Os pacientes IIB-7, V-2, V-5 não necessitaram voltar ao uso de corticosteróide sendo que, na avaliação pós-cirúrgica final: IIB-7 teve melhora (da escala 3 para 5); V-2 respondeu extraordinariamente após a cirurgia, chegando a remissão, mas voltando a necessitar de piridostigmina posteriormente; V-5 teve remissão a longo prazo, pós-cirurgia. Na avaliação final tivemos, portanto, 9 pacientes que usaram corticoide e se submeteram a cirurgia com um caso de remissão a longo prazo (V-5) e 4 de melhora (I-2, IIB-7, IIB-8,

Classificação clínica	Caso	Sexo	Escala de atividade ao 1º exame	Duração da doença	Tratamento clínico			Escala de atividade + Resposta terapêutica na última avaliação
					Escala de atividade + Resposta terapêutica	Tempo de acompanhamento	Tempo de manutenção	
I	1	M	5	5a	Mt - 5 - C	4a	Mt	5-D
	4	F	6	1a	Mt	—	—	não tem acompanhamento
IIA	1	F	6	—	Mt - D - Ct - C	—	—	" "
	2	F	6	1a	Mt	—	—	" "
	3	F	6	1a	—	—	—	" "
	7	M	7	—	—	—	—	" "
	8	M	6	1a	Mt	—	—	" "
IIB	9	F	6	—	Mt - 8 - B	—	—	" "
	3	F	3	9m	Mt - 8 - B	—	—	" "
V	6	F	6	6a	Mt - 7 - C	8a	Mt	6-D

Tabela 4 — Tratamento clínico da miastenia grave: 10 casos. Mt, brometo de piridostigmina (Mestinon); Ct, corticóide.

Classificação clínica	Caso	Tempo de doença	Escala de atividade no início	Escala de atividade após timectomia	Tempo de tratamento
IIA	4	10m	6	8	8m
	5	9a	7	6	10m
	6	13m	6	7	2a 6m
	10	17a	6	7	3m
IIB	2	13m	4	6	10a 9m
	5	7m	4	7	2a 3m
	10	1a 2m	4	6 p/ 7	2a
	12	2a	4	8 p/ 7	4a 6m
	13	13m	5	6	2m
	14	2a	5	6	1m
	15	2m	5	8	2a 2m
V	1	9m	4	8 p/ 7	2a 7m
	4	7m	4	6 p/ 7	12a

Tabela 5 — Pacientes com miastenia grave submetidos só a timectomia: 13 casos.

Classificação clínica	Caso	Tempo de doença	Escala de atividade no início	Escala de atividade com plasmaferese pré	Escala de atividade com timectomia	Escala de atividade com plasmaferese pós	Tempo de tratamento
I	3	5m	6	—	2	7	1a 1m
IIB	1	4m	4	4	8	—	5a
	4	2a 4m	4	—	5	5	1a 3m*
	11	13a	4	—	5 p/ 4	6	11a
IV	1	2m	1	4	4	7 p/ 6**	2a 2m
V	2	1a 2m	3	4	7	—	1a 9m*
	5	1a 11m	3	3	8	—	2a 1m*
	7	6m	5***	5	6	—	1a 9m

Tabela 6 — Pacientes submetidos a timectomia + plasmaferese: 8 casos. *, usaram corticóide; **, realizou plasmaferese duas vezes; ***, piorou com a evolução.

Classificação clínica	Caso	Tempo de doença	Escala de atividade no início	Escala de atividade com corticóide pré	Escala de atividade após timectomia	Tempo de tratamento	Escala de atividade com corticóide pós
I	2	10a 9m	5	—	5	6a 10m	7
IIB	4	2a 4m	4	7	5	1a 3m	7 p/ 8
	6	1a 2m	4	6	6	7m	6
	7	1a 8m	3	3	5	2a 1m	—
	8	6m	4	—	5	5a 3m	6 p/ 5
	9	8m	4	—	8 p/ 5	4a	6
V	2	1a 2m	3	3	7	1a 9m	—
	3	7m	3	3	6	2a	7
	5	1a 11m	3	7	8	2a 1m	—

Tabela 7 — Pacientes submetidos a timectomia + corticóide: 9 casos.

IIB-9). A médio prazo, um paciente chegou a ter remissão mas voltou a precisar do anticolinesterásico ficando classificado como melhora (IIB-4), dois outros com melhora (V-2, V-3) e, a curto prazo, uma melhora (IIB-6). Este último caso voltou à sua cidade de origem onde apresentou flutuações importantes, chegando a parada respiratória e necessidade de traqueostomia por três meses; tivemos notícias dele recentemente (após fechado o prazo de inclusão no trabalho), ainda se encontrando com corticóide (acima de dois anos de pós-operatório). Quanto aos efeitos colaterais do medicamento foram encontrados Cushing, acne, amenorréia, úlcera péptica, gastrite, catarata, porose óssea em falanges, diabetes, artralgias em grandes articulações, fragilidade capilar, telangiectasias, edema de membros inferiores (Tabela 8).

É necessário salientar que um paciente submeteu-se a timectomia e irradiação por timoma não invasivo (IIB-15) e está com remissão da doença, com dois anos e dois meses de acompanhamento. O outro caso de timoma submetido a irradiação melhorou e chegou à remissão no prazo de três anos, voltou a piorar, teve que usar corticosteróides em doses altas com relativa melhora e, subemos, faleceu de infarto de miocárdio, complicação esta talvez devida ao uso prolongado do corticosteróide (4 anos após timectomia). Tivemos conhecimento de um óbito ocorrido durante o ato cirúrgico por massa mediastinal com miastenia grave, porém este caso não está incluído neste estudo por insuficiência de dados.

O estudo anátomo-patológico do timo revelou nítida predominância de hiperplasia (19 casos), seguida do achado de atrofia em três casos, hipertrofia em dois e timoma em dois casos.

Classificação clínica	Caso	Efeitos colaterais observados
I	2	Cushing
IIB	4	Cushing, acne e amenorréia
	6	Cushing
	8	gastrite e edema generalizado
	9	Cushing, úlcera péptica, infarto agudo do miocárdio
V	3	catarata
	5	catarata, porose óssea em falanges, gastrite, diabetes, artralgias em grandes articulações, fragilidade capilar, telangiectasias e edema em membros inferiores.

Tabela 8 — Efeitos colaterais dos corticosteróides.

COMENTÁRIOS

Em relação às doenças associadas à miastenia grave, conforme se mostra na tabela 2, nossos dados repetem os da literatura^{1,14,36}, ressaltando-se a presença de grande número de endocrinopatias. Algumas associações foram consideradas fortuitas como enxaqueca e convulsões, pela sua alta incidência na população em geral, e hemorragia subaracnóideia, por ter ocorrido uma única vez. Devemos, no entanto, chamar a atenção para a presença de imunopatias associadas em nossa casuística de MG, como tireoidite de Hashimoto, púrpura trombocitopênica e dados laboratoriais de alteração de globulinas e imunoglobulinas.

Pudemos observar, na análise de nossos resultados (Tabela 9), que pacientes do grupo IIA, IIB e V obtiveram benefícios com o tratamento cirúrgico. A análise a longo prazo mostrou que 7 dos pacientes submetidos somente a timectomia tiveram melhora importante (remissão ou subida de mais de um grau na escala de atividade) e, a este dado, poderia ainda se acrescentar o de um paciente que melhorou apenas um ponto na escala. A este grupo temos ainda que adicionar aqueles que tiveram melhora a médio e curto prazos e que ainda não tiveram acompanhamento suficiente para serem incluídos entre os observados a longo prazo. Podemos, agora, comparar nossos resultados com os de Scadding e col.²⁶, que encontraram taxa de remissão e melhora

A LONGO PRAZO		Remissão Completa	03	IIB- 1 + Pf prē-operatōrio IIB-15 + 1 V - 5 + Ct prē-operatōrio + Pf prē-operatōrio
(15)		Melhora	11	IIA- 6 IIB- 2 IIB- 5 IIB- 7 + Ct prē-operatōrio IIB- 8 + Ct (houve melhora de mais um ponto) IIB- 9 + 1 + Ct (houve melhora de mais um ponto) IIB-11 + Pf (pois involuiu, e apōs apresentou melhora) IIB-12 IV - 1 + Pf (prē e pōs timentomia por duas vezes com melhora) V - 1 V - 4
		Piora	0	
		Estável	01	I - 2 + Ct (houve melhora de dois pontos)
A MEDIO PRAZO		Remissão Completa	0	
(6)		Melhora	05	IIB- 4 + Ct (houve melhora e jã havia usado no prē-operatōrio + Pf pōs-operatōrio sem melhora). IIB-10 V - 2 + Ct prē-operatōrio + Pf prē-operatōrio V - 3 + Ct (houve melhora de mais um ponto e jã havia usado no prē-operatōrio) V - 7 + Pf Prē-operatōrio
		Piora	01	I - 3 + Pf (houve melhora)
		Estável	0	
A CURTO PRAZO		Remissão Completa	01	IIA- 4
(6)		Melhora	04	IIA-10 IIB- 6 + Ct (usou no prē e pōs-operatōrio) IIB-13 IIB-14
		Piora	01	IIA- 5
		Estável	0	

Tabela 9 — Análise das respostas à timentomia em relação ao primeiro exame. Ct, corticóide; Pf, plasmaferese; I, irradiação.

de 68,2% (total de 280 pacientes, sendo 243 timentomizados) e cuja taxa de remissão espontânea (tratados apenas com anticolinesterásicos) foi de 11,4% e de melhora, de 16% (total de 27,4% de 37 pacientes). Em relação ao grupo timentomizado tiveram eles índice de piora de 26,7% e nenhum efeito em 5%, sendo que no grupo não operado houve, respectivamente, piora em 43,2% e 29,5% permaneceram inalterados. Nos pacientes aos quais foi oferecida a possibilidade de tratamento cirúrgico mas que, por opção, a rejeitaram, tivemos a oportunidade de seguimento a longo prazo apenas de dois: um com miastenia predominantemente ocular e que começa agora a se queixar de fraqueza proximal em membros superiores e outro, classificado no grupo V, que está estabilizado, porém com todas as limitações próprias desta forma grave de doença. Nossos dados e aqueles citados, corroboram os de outros¹, que mostraram baixa taxa de remissão espontânea (7,1%) e, em que pese o fato de no grupo de timentomizados

terem sido incluídos formas mais graves da doença, conforme os autores salientam, houve taxa de remissão de 31,5%. Ressalta-se ainda, no grupo não operado, taxa de piora elevada a quem então foi oferecido o tratamento com corticosteróides. Finalmente, gostaríamos de salientar os dados de Buckingham e col.³ que, em estudo retrospectivo porém pareado para sexo, idade, gravidade de doença (de 563 pacientes, 104 foram timectomizados e, destes, apenas 80 foram incluídos para atender às exigências de parer com 80 não operados) encontraram: remissão completa em 27 pacientes cirúrgicos e em 6 casos clínicos; melhora em 26 cirúrgicos em comparação com 13 medicamentosos. Ainda a sobrevivência a longo prazo era maior entre os pacientes operados (11 óbitos em comparação com 34).

Ao analisar o tratamento com corticosteróides isoladamente, valemo-nos do estudo de Pascuzzi e col.²³ que, tratando 116 pacientes, observaram remissão em 27 (6%), bons resultados em 52,6% e maus em 19,8%, sendo que tiveram de indicar a timectomia posteriormente em 51 pacientes dos 93 considerados como tendo resposta satisfatória à prednisona. Interessante assinalar que destes, 11 tinham timoma, dos quais 10 obtiveram melhora. Outro estudo relativo à eficácia do corticosteróide é o de Sghirlanzoni e col.²⁸, que também obtiveram índice de melhora de 92% com o tratamento crônico de corticosteróide. Em ambos, porém, os autores são unânimes em afirmar que os efeitos colaterais do medicamento estão longe de serem desprezíveis. Nossos resultados mostram que tanto a timectomia como os corticosteróides têm lugar no manejo terapêutico da MG, restando portanto caracterizar esse lugar. Pela análise de nossos resultados e dos dados da literatura 5,6,14,23,27,28 sugerimos não usar o corticosteróide de rotina no pré-operatório devido não só aos efeitos colaterais, conforme ocorreu principalmente com os casos V-5, IIB-4, IIB-8, mas principalmente pela dificuldade de retirada posterior, sendo, no entanto, recomendado em casos de restrição importante da função respiratória que não melhora com a plasmaferese e anticolinérgicos, como nosso paciente V-5. Esta observação também é válida para o pós-operatório, sendo no entanto o emprego desta droga aceito naqueles casos em que o paciente não consegue manter uma vida social e/ou economicamente ativa, mesmo que seja a miastenia considerada ocular pura (caso I-2, cuja ptose severa prejudicava seus estudos).

Tivemos poucos casos analisados que foram submetidos à plasmaferese. No entanto, desde que Pinching e col.²⁴ publicaram os primeiros resultados do tratamento de pacientes miastênicos com a plasmaferese, muitos outros grupos adotaram a técnica 4,12,20 e mostraram o efeito transitório da plasmaferese sobre as proteínas séricas e anticorpos anti-receptor de acetilcolina. Ainda que o nível de anticorpos circulantes anti-receptor de acetilcolina não seja estreitamente correlacionado à gravidade da doença ³⁵, observa-se que ocorrem remissões temporárias da miastenia após plasmaferese e sua indicação primeira é, pois, a de tirar o paciente de crises miastênicas. Afirma Matell ¹⁵ que, após o uso dessa técnica, não houve necessidade de se lançar mão de traqueostomia nos últimos três anos em sua clínica de Estocolmo. Como este autor, indicamos a plasmaferese para crises miastênicas e, também, a consideramos como primeira escolha no pré-operatório de pacientes com diminuição importante da capacidade vital (50%), o que também preconizam Spence e col.³². Caso não observemos resposta a esta medida terapêutica, então recorreremos ao corticosteróide. Indicamos a plasmaferese também nos casos de piora no pós-operatório, enquanto se aguarda o tempo preconizado (dois anos) para melhora com a timectomia, o que se observou em três de quatro pacientes de nossa casuística, tendo sido já relatados casos de remissão prolongada após essa modalidade terapêutica ³⁵.

Em nosso estudo, não tivemos qualquer caso em que se empregou imunossupressor não-esteróide, porém é mostrado na literatura que estes medicamentos têm suas indicações específicas e, também, muitas limitações. Afirmam os autores ²¹ que os imunossupressores azatioprina e ciclofosfamida levam a uma taxa de melhora na miastenia entre 80 e 90% e que têm sua indicação principal nos casos associados a timoma. Outros ¹⁵ advogam o uso de azatioprina em casos corticóide-dependentes, porém ressaltam como desvantagem, além do tempo mais prolongado para começar a agir quando comparado aos corticóides, a dificuldade de retirada do medicamento. Há ainda a assinalar efeitos colaterais graves que podem ocorrer sobre o sistema hematopoiético, a incidência de infecções oportunistas graves e de neoplasias. Novos tipos de imunossupressores têm sido propostos como a ciclosporina ³⁴ mas, como Drachman ⁷ enfatiza, a substância não foi testada comparativamente a outras formas de tratamento e, além disso, tem efeitos colaterais seríssimos (renais, por exemplo) que tornam seu uso não recomendado em primeira instância.

A utilização de timectomia como primeira escolha é advogada nas formas de miastenia predominantemente ocular, pela possibilidade de generalização posterior, para evitar o uso prolongado de anticolinesterásicos, cuja potencialidade de agravamento da lesão de placa mioneural foi demonstrada em animais¹⁸ e sugerida em humanos²⁵ e, finalmente, pela possibilidade da existência de timomas sem expressão radiológica, porém constatados histologicamente²⁷. Pela análise da relação risco \times benefício concluímos pela indicação da timectomia como primeira escolha, secundada pelos corticosteróides e, posteriormente, outros imunossuppressores. A plasmaferese, de validade temporária está indicada apenas como medida de urgência.

Ficamos, pois, aguardando melhor conhecimento da etiopatogenia da doença para que, com sua utilização, se disponha de tratamento de base científica adequada, como nos parece a proposição do uso de anticorpos anti-idiotípicos, já indicado em base experimental em animais³¹.

Agradecimentos — Os autores desejam expressar seus agradecimentos a toda a equipe de Neurologia do HBDF e de Neurofisiologia do HDAL/SARAH e HBDF, que permitiu a realização deste estudo, aos responsáveis pela Cirurgia sob a orientação do Dr. Manoel Ximenes Neto e de Plasmaferese (Dr. Cid L. Vale e Dra. Jussara S. Oliveira).

REFERÊNCIAS

1. Assis JL, Marchiori PE, Scaff M, Zambon AA — Tratamento conservador e timectomia na miastenia grave. *Arq Neuro-Psiquiat* (São Paulo) 45:119, 1987.
2. Bever CT, Aquino AV, Penn AS, Lovelace RE, Rowland LP — Prognosis of ocular myasthenia. *Ann Neurol* 14:516, 1983.
3. Buckingham JN, Howard FM Jr, Bernatz PE, Spencer Payne W, Harrison EG Jr, O'Brien PC, Weiland LH — The value of thymectomy in myasthenia gravis: a computer assisted matched study. *Ann Surg* 184:453, 1976.
4. Dau PC, Lindstrom JM, Cassel CK, Denys EH, Shev EE, Spittler LE — Plasmapheresis and immunosuppressive drug therapy in myasthenia gravis. *New Engl J Med* 297:1135, 1977.
5. Drachman DB — Myasthenia gravis. *New Engl J Med* 298:136, 1978.
6. Drachman DB — Myasthenia gravis. *New Engl J Med* 298:186, 1978.
7. Drachman DB — Present and future treatment of myasthenia gravis. *New Engl J Med* 316:743, 1987.
8. Engel AG, Lambert EH, Howard FM — Immune complexes (IgG and C₃) at the motor end-plate in myasthenia gravis: ultra-structural and light microscopic localization and electrophysiologic correlations. *Mayo Clin Proc* 52:267, 1977.
9. Engel AG — Myasthenia gravis and myasthenic syndromes. *Ann Neurol* 16:519, 1984.
10. Hankins JR, Mayer RF, Satterfield JR, Turney SZ, Attar S, Sequeira AJ, Thompson BW, McLaughlin JS — Thymectomy for myasthenia gravis: 14 -year experience. *Ann Surg* 201:618, 1985.
11. Haynes BF, Harden EA, Olanow CW, Eisenbarth GS, Wechsler AS, Hensley LL, Roses AD — Effect of thymectomy on peripheral lymphocyte subsets in myasthenia gravis: selective effect on T cells in patients with thymic atrophy. *J Immunol* 131:773, 1983.
12. Jacobsen H, Thorlacius S, Aarli JA — Plasmapheresis in myasthenia gravis: clinical results and changes in serum proteins. *Acta Neurol Scand* 65(Suppl 90):128, 1982.
13. Kurtzke JF — Epidemiology of myasthenia gravis. *Advances in Neurology*, vol 19. Raven Press, New York, 1978.
14. Lisak RP, Barchi RL — Myasthenia gravis. *Major Problems in Neurology*, vol 11, 1982.
15. Matell G — Myasthenia gravis: an autoimmune receptor disease. *Acta Neurol Scand* 65(Suppl 90):112, 1982.

16. McQuillen MP, Leone MG — A treatment carol: thymectomy revisited. *Neurology* 27:1103, 1977.
17. Moore HJ, Woods EL — Myasthenia gravis: associated antibodies in asymptomatic thymoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 89:308, 1985.
18. Munsat TL — Anticholinesterase abuse in myasthenia gravis. *J Neurol Sci* 64:5, 1984.
19. Namba T, Brunner NG, Grob D — Myasthenia gravis in patients with thymoma, with particular reference to onset after thymectomy. *Medicine* 57:411, 1978.
20. Newsom Davis J, Vicent A, Ward CD, Wilson SG, Pinching AJ — Plasmapheresis exchange: short and long-term benefits. In Dau PC (ed): *Plasmapheresis and the Immunobiology of Myasthenia Gravis*. Houghton Mifflin, Boston, 1979, pg 199.
21. Niakam E, Harati Y, Rolak LA — Immunossuppressive drug therapy in myasthenia gravis. *Arch Neurol* 43:155, 1986.
22. Osserman KE — *Myasthenia Gravis*. Grune & Stratton, New York, 1958, pg 78, 86.
23. Pascuzzi RM, Branch Coslett H, Johns TR — Long-term corticosteroid treatment of myasthenia gravis: report of 116 patients. *Ann Neurol* 15:291, 1984.
24. Pinching AJ, Peters DK, Newson-Davis J — Remission of myasthenia gravis following plasma exchange. *Lancet* 2:1373, 1976.
25. Rowland LP, Korengold MC, Jaffe IA, Berg L, Shy GM — Prostigmine induced muscle weakness in myasthenia gravis patients. *Neurology* 5:89, 1955.
26. Scadding GK, Havard CWH, Lange MJ, Domb I — The long term experience of thymectomy for myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 48:401, 1985.
27. Schumm F, Wiethölter H, Moghadam AF, Dichgan J — Thymectomy in myasthenia with pure ocular symptoms. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 48:332, 1985.
28. Sghirlanzoni A, Peluchetti D, Mantegazza R, Fiacchino F, Cornelio F — Myasthenia gravis: prolonged treatment with steroids. *Neurology* 34:170, 1984.
29. Simpson JA — An evaluation of thymectomy in myasthenia gravis. *Brain* 81:112, 1958.
30. Simpson JA — Myasthenia gravis: a new hypothesis. *Scot Med J* 5:419, 1960.
31. Souroujon MC, Pachner AR, Fuchs S — The treatment of passively transferred experimental myasthenia with anti-idiotypic antibodies. *Neurology* 36:622, 1986.
32. Spence PA, Morin JE, Katz M — Role of plasmapheresis in preparing myasthenic patients for thymectomy: inicial results. *Canad J Surg* 27:303, 1984.
33. Tejedor ED, Orozco JP — Miastenia grave y síndromes miasténicas. In Congreso Nacional de Neurologia (jun, 1984). *Anais, San Sebastián*, 1984.
34. Tindall RSA, Rollins JA, Phillips JT, Greenlee RG, Wells L, Belendiuk G — Preliminary results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *N Engl J Med* 316:719, 1987.
35. Thorlacius S, Aaril JA, Jacobsen H, Halvorsen K — Plasma exchnage in myasthenia gravis: clinical effect. *Acta Neurol Scand* 72:464, 1985.
36. Werneck LC, Teive HAG — Miastenia grave: avaliação clínica e terapêutica de 55 casos. *Arq Neuro-Psiquiat (São Paulo)* 45:379, 1987.