

MIASTENIA GRAVE

TRATAMENTO CLÍNICO X CIRÚRGICO

LINEU CESAR WERNECK * — PAULO ROBERTO MOREIRA **

RESUMO — A indicação da timectomia na miastenia grave ainda é controversa e, na atualidade, é difícil encontrar séries comparando tratamento conservador, devido à indicação generalizada da timectomia. Na presente série foram estudados 65 casos divididos em três grupos: (1) 15 pacientes timectomizados e 50 com tratamento conservador; (2) 15 pacientes timectomizados pareados com 15 pacientes semelhantes clinicamente, mas tratados conservadoramente; (3) 49 pacientes tratados com corticosteróides, com 16 sem corticosteróides. Estes três grupos foram comparados quanto a idade, idade de início dos sintomas, tempo de doença, formas clínicas, escala funcional e intensidade dos sintomas, seguidos durante vários anos, estudando-se o número de remissões, melhora, estabilidade ou piora dos sintomas e número de óbitos. Somente tiveram melhora dos sintomas ($p < 0,05$) os timectomizados do grupo 1; os demais parâmetros de todos os grupos não se mostraram estatisticamente significativos. Esses resultados sugerem que o tipo de tratamento pouco interferiu na evolução da miastenia grave neste grupo de pacientes.

Myasthenia gravis: surgical x conservative treatment.

SUMMARY — The indication for thymectomy in myasthenia gravis still is controversial, and it is uncommon to find in the present days studies comparing conservative treatments, due to the widespread surgical treatment adopted in most centers. We studied 65 cases divided into three groups of patients: (1) 15 thymectomized patients and 50 with conservative treatment; (2) 15 thymectomized patients pared with 15 on conservative treatment; (3) 49 patients treated with corticosteroids against 16 without corticosteroids. These three groups were compared regarding age, age when the symptoms began, disease duration, clinical severity and functional scale, studying remission, stability or worsening of the symptoms and death rate after several years of treatment. It was found a reduction of the symptoms ($p < 0.05$) in the thymectomized patients of group 1; the remaining parameters of all three groups did not show any statistical significance. These results suggest that the type of treatment did not interfere with evolution of myasthenia gravis in this group of patients.

A miastenia grave (MG) é doença auto-imune caracterizada clinicamente por fraqueza e fadiga de caráter flutuante, tendo como substrato fisiopatológico redução do número de receptores funcionando para acetilcolina na porção pós-sináptica das placas motoras, devido a deposição neles de auto-anticorpos^{10,12,33}. Apesar do melhor entendimento do mecanismo etiopatogênico da MG, não existe unanimidade quanto a seu tratamento. As modalidades terapêuticas mais utilizadas incluem aquelas de base sintomática, como os anticolinesterásicos (piridostigmina), e as de base etiopatogênica, como corticosteróides, imunodepressivos, timectomia e plasmaferese. Um dos tratamentos mais utilizados no momento é a timectomia, a partir da descoberta acidental por Blalock em 1936^{5,6} que ganhou aceitação no decorrer dos anos, sendo

Trabalho realizado no Serviço de Doenças Musculares, Especialidade de Neurologia, Departamento de Clínica Médica, Hospital de Clínicas (HC), Universidade Federal do Paraná (UFPR): * Professor Adjunto de Neurologia; ** Neurologista, Bolsista do CNPq. Pesquisa mantida pelo CNPq (Bolsa 820224/88-0).

Dr. Lineu C. Werneck — Especialidade Neurologia - Hospital de Clínicas, UFPR - Rua General Carneiro 181, 3º andar - 80000 Curitiba PR - Brasil.

considerada benéfica pela quase totalidade dos autores 3,11,15,17,32,37,38,47. Existem diversas tentativas de comparar o valor do tratamento cirúrgico (timectomia) e conservador (medicamentoso) 3,7,n,i3,i5,i8,28,38,46 mas em sua maioria, não são estudos randomizados, prospectivos e bem controlados 7,35. Os corticosteróides são largamente utilizados no tratamento da MG, sendo considerados tanto para formas oculares com limitação funcional e refratárias a anticolinesterásicos 8,35 como para todas as formas incapacitantes 35,39,41. São eles utilizados concomitantemente a outros métodos de tratamento e podem interferir no resultado de avaliação conjunta.

Não obstante a maioria dos autores acreditarem no efeito benéfico da timectomia, ainda persiste controvérsia sobre sua real indicação e quais pacientes seriam beneficiados com o procedimento pois, em sua maioria, os pacientes são timeetomizados e não existem, na atualidade, séries que a comparem ao procedimento conservador. Em face a isto e tendo em vista situações peculiares em nosso ambiente, onde existe grande população de pacientes tratados conservadoramente com corticosteróides e sem timectomia, achamos oportuno o presente estudo.

MATERIAL E MÉTODOS

Entre 1971 e 1990 foram avaliados 82 casos de MG na Especialidade de Neurologia e Serviço de Doenças Neuromusculares do HC/UíTPR e na clínica privada de um dos autores (L.C.W.). Como critério fundamental para inclusão no estudo, os pacientes deveriam ter tempo de doença acima de um ano, diagnóstico pelo quadro clínico, resposta a anticolinesterásicos, testes eletrofisiológicos e farmacológicos compatíveis, bem como planigrafia de mediastino anterior normal. Foram excluídos os casos de: forma puramente ocular (5), MG congênita (3), formas timomatosas (2), timeetomizados com menos de um ano de duração da doença (4) e tratamento conservador com menos de um ano de seguimento (3). Somente preencheram esses critérios os 65 casos que participaram do estudo.

Os pacientes foram avaliados cronologicamente quanto à forma clínica e intensidade da doença pela escala de Osserman 44 e quanto à resposta terapêutica segundo escala funcional de Niakan 27 por nós modificada (Tabela 1). Para análise dos parâmetros estabelecidos, os 65 pacientes foram divididos em timeetomizados (15 casos) e não timeetomizados (50 casos). As timectomias foram feitas em todos os casos por esternotomia e exploração total do mediastino anterior, com retirada de todo o timo e tecido adiposo presente. Dois dos pacientes, por não melhorarem, foram submetidos a nova timectomia 3 anos após a primeira. O tempo médio da timectomia, em relação ao início da doença, foi $2,42 \pm 3,34$, tendo 8 casos (53,3%) sido timeetomizados antes do primeiro ano, 2 (13,4%) no segundo ano, 3 (20%) no terceiro ano, 1 (6,7%) no sexto ano e 1 (6,7%) no 14º ano.

O tratamento com corticosteróide (prednisona) era iniciado com doses baixas, aumentando gradativamente até atingir 1,5 mg/Kg/dia, mantendo durante dois meses nesse regime, passando então a utilizar em dias alternados, somente diminuindo após obter resposta terapêutica adequada.

Os pacientes que compunham cada grupo possuíam características muito próximas quanto a idade de início, sexo, escala de Osserman inicial, uso de corticosteróides e anticoli-

Grau	Descrição
1	Remissão: assintomático, sem medicação
2	Controlado: assintomático, com medicação
3	Compensado: sintomas leves, sem medicação
4	Controle parcial: melhora objetiva, com sintomas menores, leve fraqueza ao exame, sem limitação funcional
5	Controle precário: melhora objetiva, mas limitado funcionalmente pela fraqueza
6	Sem resposta: ausência de resposta objetiva
7	Óbito: óbito em consequência direta da MG.

Tabela 1 — Escala funcional (Niakan, 1986) modificada.

nesterásicos, mas diferindo estatisticamente quanto a duração da doença e grau funcional inicial. O grupo de pacientes timentomizados apresentava maior duração da doença e maior gravidade à entrada no estudo. (Tabela 2).

	Tipo de tratamento		p
	Timentomizado	Conservador	
Casos	15	50	
Idade (média) em anos	36,00 ±13,50	38,29 ±19,53	NS
Sexo: Masculino	4 (27%)	13 (26%)	
Feminino	11 (73%)	37 (74%)	NS
Idade de início (anos)	26,46 ±14,33	32,04 ±20,14	NS
Tempo de doença (anos)	9,53 ± 5,59	6,19 ± 5,11	0,0336
Escala de Osserman (início)			
I	13,3%	24,0%	
IIA	20,0%	48,0%	
IIB	53,3%	28,0%	
III	13,3%	0,0%	NS
Escala de Niakan			
2	0,0%	24,0%	
3	6,7%	24,0%	
4	66,7%	50,0%	
5	26,7%	2,0%	0,0018
Tratamento adicional:			
Corticosteróides	13 (86,7%)	36 (72,0%)	NS
Anticolinesterásicos	15 (100%)	47 (94%)	NS

Tabela 2 — Características clínicas, classificação, escala funcional e tratamentos adicionais em 65 casos de miastenia grave submetidos a tratamento conservador ou timentomia.

Com auxílio do computador, foram pareados os 15 pacientes timentomizados com 15 pacientes sem tratamento cirúrgico, quanto ao sexo, idade de início e tempo de doença, para compararmos parâmetros diferentes em população semelhante. Esses grupos eram estatisticamente semelhantes quanto à escala de Osserman inicial, uso de corticosteróide e anticolinesterásicos. Quando analisados pela escala funcional inicial, observamos predomínio de formas mais graves no grupo timentomizado (Tabela 3).

Por último, os pacientes foram divididos entre aqueles que usaram corticosteróides (49 casos) e aqueles que não utilizaram (16 casos). Estes grupos eram estatisticamente semelhantes quanto a sexo, idade de início, tempo de doença, realização de timentomia, uso de anticolinesterásicos, escalas de Osserman e funcional inicial (Tabela 4).

O pequeno número de pacientes submetidos a plasmaferese (3) e que utilizaram azatioprina (2) impossibilitou análise comparativa destes tratamentos.

Para cada grupo foram colhidos dados quanto a óbito, remissão, piora, melhora ou quadro clínico inalterado. Para a determinação desta evolução, comparamos a escala funcional

Grupo pareado (30 casos) — Características					
	Tímectomizados		Conservador		p
Casos	15		15		
Idade (média) em anos	36,00	±13,50	34,00	±14,43	NS
Sexo: Masculino	4	(26,6%)	4	(26,7%)	
Feminino	11	(73,3%)	11	(73,3%)	NS
Idade de início (anos)	26,43	±14,33	24,86	±14,97	NS
Tempo de doença (anos)	9,53	± 5,59	9,13	± 5,98	NS
Escala de Osserman					
I	13,3%		20,0%		
IIA	20,0%		46,7%		
IIB	53,3%		33,3%		
III	13,3%		0,0%		NS
Escala de Niakan					
2	0,0%		20,0%		
3	6,7%		20,0%		
4	66,7%		60,0%		
5	26,6%		0,0%		0,0449
Tratamento adicional:					
Corticosteróides	13	(86,7%)	11	(73,3%)	NS
Anticolinesterásicos	15	(100%)	13	(86,7%)	NS

Tabela 3 — Características clínicas, classificação, escala funcional e tratamentos adicionais em 30 casos de miastenia grave pareados quanto a idade, sexo, idade de início dos sintomas, tempo de doença, escala de Osserman inicial, escala de Niakan, submetidos a tratamento conservador ou tímectomia.

inicial com o da última evolução de cada paciente. Consideramos: melhora quando tivesse ocorrido diminuição de 1 ou mais na escala funcional; piora quando tivesse ocorrido aumento de 1 ou mais na escala funcional; e quadro inalterado quando a classificação funcional inicial e final tivessem sido iguais. Na avaliação do grupo geral, sem considerar a terapêutica empregada, relacionamos vários parâmetros, como o grau funcional inicial e classificação na escala de Osserman, com remissões e óbitos, grau funcional inicial com grau funcional final, dentre outros.

Para a correlação, coleta dos dados e pareamento dos grupos foi utilizado computador com programa de estatística para análise de frequência e distribuição utilizando os testes t de Student e qui-quadrado.

RESULTADOS

Os tratamentos utilizados em todo o grupo (anticolinesterásicos, corticosteróides, plasmáfereze, azatioprina e tímectomia) mostraram, a longo prazo, 20,0% de remissão, 7,7% de óbitos, 16,9% de melhora, 20% de piora e 35,4% de casos inalterados. Quanto aos óbitos, um ocorreu no décimo dia pós operatório de tímectomia e 4 foram relacionados diretamente a MG.

	Grupo tratado com corticosteróides		p
	Sim	Não	
Casos	49	16	
Idade (média) em anos	39,57 ±18,37	32,33 ±17,26	NS
Sexo: Masculino	14 (28,6%)	3 (18,8%)	NS
Feminino	35 (71,4%)	13 (81,3%)	
Idade de início (anos)	32,12 ±19,55	26,58 ±17,12	NS
Tempo de doença (anos)	7,38 ± 5,68	5,66 ± 4,17	NS
Escala de Osserman			
I	26,4%	18,8%	NS
IIA	36,7%	56,3%	
IIB	25,0%	36,7%	
III	0,0%	4,1%	
Escala de Niakan			
2	14,3%	31,3%	NS
3	16,3%	31,3%	
4	59,2%	37,5%	
5	10,2%	0,0%	
Tratamento adicional:			
Timectomia	13 (26,53%)	2 (12,50%)	NS
Anticolinesterásico	49 (98,0%)	13 (81,2%)	NS

Tabela 4 — Características clínicas, classificação, escala funcional e tratamentos adicionais em 65 casos de miastenia grave submetidos a tratamento com e sem corticosteróides.

	Resultados da timectomia		p
	Timectomizados	Conservador	
Casos	15	50	
Remissão	2 (13,3%)	11 (22,0%)	NS
Melhora	6 (40,0%)	5 (10,0%)	0,020
Inalterado	4 (26,7%)	19 (38,0%)	NS
Piora	2 (13,3%)	11 (22,0%)	NS
Óbito	1 (6,7%)	4 (8,0%)	NS

Tabela 5 — Resultados da timectomia em 15 casos, comparada a 50 casos em tratamento conservador.

No grupo de 65 casos verificamos que percentualmente houve maior número de remissões, inalterados e piora no grupo com tratamento conservador, sem que houvesse relação estatística significativa entre os grupos submetidos a cirurgia e os com tratamento conservador. Verificamos unicamente significado estatístico, a favor da timectomia, nos casos que melhoraram (Tabela 5).

Na análise evolutiva dos grupos pareados, quando distribuídos em remissão, melhora, óbito, piora e quadro inalterado, não foram observadas diferenças estatísticas entre os grupos com e sem timectomia. Quando foram analisados os índices de remissão e melhora em conjunto, observamos tendência estatística ($p=0,052$) favorecendo o grupo timectomizado (Tabela 6).

O grupo total de 65 casos, analisado quanto à terapêutica com corticosteróide, mostrou índices semelhantes de melhora, piora, óbito e quadro inalterado. Quanto ao índice de remissão, notamos tendência estatística ($p=0,097$), para maior número de remissões no grupo sem corticosteróide (Tabela 7).

	Resultados do tratamento — Grupo pareado		p
	Timectomizado	Conservador	
Casos	15	15	
Remissão	2 (13,3%)	1 (6,7%)	0,052
Melhora	6 (40,0%)	1 (6,7%)	NS
Inalterado	4 (26,7%)	9 (60,0%)	NS
Piora	2 (13,3%)	3 (20,0%)	NS
Óbito	1 (6,7%)	1 (6,7%)	NS

Tabela 6 — Resultados do tratamento em 15 casos de miastenia grave tratados com timectomia, comparando a grupo pareado em tratamento conservador.

	Grupo corticosteróide (65 casos) — Resultados		p
	com Corticóide	sem Corticóide	
Casos	49	16	
Remissão	7 (14,3%)	6 (37,5%)	0,097
Melhora	10 (20,4%)	1 (6,3%)	NS
Inalterado	18 (36,7%)	5 (31,3%)	NS
Piora	10 (20,4%)	3 (18,8%)	NS
Óbito	4 (8,2%)	1 (6,3%)	NS

Tabela 7 — Resultados do tratamento com corticosteróides em 49 casos de miastenia grave, comparados a 16 casos com outros tratamentos sem esteróides.

COMENTÁRIOS

São várias as evidências indiretas da participação do timo na etiopatogênese da MG. Em pacientes com MG são encontrados, no timo, antígenos semelhantes aos receptores de acetilcolina das células mioepiteliais³⁴, maior proporção de linfócitos B nos centros germinativos²⁵ com maior síntese de imunoglobulinas⁴⁵, produção de anticorpos que reagem aos receptores de acetilcolina³⁴ e após a timectomia existe mudança da proporção do número de linfócitos T circulantes¹⁶. Em culturas de

células tímicas oriundas de pacientes miastênicos existe síntese de anticorpos anti-receptores de acetilcolina²⁶ e foi reproduzida miastenia em rato, a partir de extrato tímico de pacientes miastênicos³⁰. Entretanto, existem evidências sugerindo que as alterações tímicas possam fazer parte de distúrbio generalizado do sistema imune na MG. Assim, há relatos de desenvolvimento de miastenia após timectomia para retirada de timoma²⁴, evolução má da miastenia em pacientes com timoma após timectomia²², incapacidade de provocar quadro miastênico em gatos e rãs com extrato de timo de pacientes miastênicos e falta de confirmação dos estudos que produziram miastenia em animais após imunização com extrato de músculo ou timo²⁴. Também existe relato de pacientes com MG persistente, com ausência de anticorpos anti-receptores de acetilcolina na ligação da alfa-bungarotoxina, mas com outro tipo de anticorpo contra placa motora e com timo normal; o soro desses pacientes induzia sintomas miastênicos em ratos, que responderam a plasmaferese e imunossuppressores, sugerindo a presença de desordem imune distinta, sem a possível participação do timo²². Mossman et al.²² estudaram 8 pacientes com MG, persistentemente com soro negativo para receptores anti-acetilcolina e com ausência de anticorpos para o sítio de ligação da alfa-bungarotoxina no receptor de acetilcolina; 7 desses pacientes responderam a plasmaferese; houve, ainda, produção de quadro miastênico em ratos a partir de soro desses pacientes; em 2 casos submetidos a timectomia não existia hiperplasia tímica. Esses pacientes parecem possuir desordem miastênica imunologicamente distinta, causada por anticorpos para determinantes antigênicos diferentes daqueles para receptores de acetilcolina. Esses achados questionam, sob novo ângulo, se a timectomia seria apropriada para todos os pacientes com miastenia adquirida²².

Na literatura é referido que a timectomia, na ausência de timoma, leva a melhora entre 62% e 86%^{7,9,19,23,29,35}, contra 16,6% e 49% dos casos tratados conservadoramente^{7,9,32}. No estudo de Buckingham et al., pareado quanto a idade, sexo, gravidade e duração da doença, foram encontrados índices de remissão e melhora significativamente maiores no grupo tratado cirurgicamente⁷. No entanto, existem relatos levantando dúvidas acerca desses resultados. Assim, Simpson critica os diferentes métodos usados para quantificar os resultados, verificando que são extremamente variáveis e subjetivos⁴². McQuillen e Leone, analisando criticamente os índices de remissão de grandes séries, comparando os resultados da timectomia com o tratamento conservador durante a era pré-corticosteróide (antes de 1965), não observaram diferenças significativas entre os dois grupos²⁰. Grob et al. referem que o efeito benéfico da timectomia nas últimas décadas se deve, na verdade, ao advento dos corticosteróides e a medidas adequadas de suporte respiratório¹⁴. Mesmo para o estudo pareado⁷, os pacientes não foram tratados na mesma época, sendo possível que os avanços no cuidado respiratório e o uso de corticosteróide tenham introduzido inadvertidamente uma «bias» na análise do resultado³⁵.

No presente estudo tivemos maior número de remissões a longo prazo no grupo em tratamento conservador, apesar de não ser estatisticamente significativo em relação aos timectomizados. No entanto, houve melhora funcional, com relação estatística a favor dos timectomizados. Tal influência não foi observada quando se analisaram em conjunto remissões e melhora, ou na análise do grupo pareado. Possivelmente, o maior número de remissões no grupo em tratamento conservador se deva ao fato de que, nesse grupo, existiam casos menos afetados desde o manejo inicial. Também a melhora funcional nos timectomizados pode ser devida ao maior tempo de doença nesse grupo. Em conclusão, pelos resultados fornecidos pela análise estatística não observamos diferenças na evolução final.

A ação dos corticosteróides na MG parece ser dupla: uma ação imediata, com facilitação da transmissão do impulso através da placa motora, responsável pela melhora clínica rápida dos pacientes^{2,35,39}; outra ação, interferindo no sistema imune, diminuindo a concentração de anticorpo anti-receptor para acetilcolina⁴⁰, redução da proliferação de linfócitos em resposta ao receptor de acetilcolina²¹, com atividade linfólítica e timolítica^{4,22}. Experimentalmente, os corticosteróides previnem o desenvolvimento de MG em animais, com melhora da transmissão neuromuscular^{1,36}. Os relatos de remissão com corticosteróides variam de 27,6% a 69,0%^{18,31,41}, de melhora entre 52,6% a 92%^{31,41}, de maus resultados em 19,9%³¹. Em uma série de casos, comparando tratamento conservador e timectomia, com seguimento médio de 4 anos após timectomia, foi verificado que 48% dos timectomizados ainda necessitavam de corticosteróides, bem como 53% dos tratados conservadoramente⁹. No presente estudo, não encontramos relação estatística com a utilização do corticosteróide a longo prazo, embora talvez este tenha sido um procedimento que manteve a maioria dos pacientes vivos por longo período.

A análise estatística do presente estudo não mostrou influência da terapêutica na resposta clínica a longo prazo, nos pacientes submetidos a tratamento conservador e a timectomia. Nossos dados sugerem que a MG segue seu curso por período limitado de tempo, que varia de paciente para paciente, como já foi sugerido na literatura 35,43, independentemente do tratamento utilizado. Novos estudos, com outras séries e/ou diferentes métodos terapêuticos, devem ser realizados para permitir que maior número de pacientes obtenha remissões.

REFERÊNCIAS

1. Abramsky O, Tarrab R, Aharonov A. Immunosuppression of experimental autoimmune; myasthenia gravis by hydrocortisone and azathioprine. *J Immunol* 1975, 117:225-228.
2. Arsura E, Brunner NG, Namba T, Grob D. High-dose intravenous methylprednisone in myasthenia gravis. *Arch Neurol* 1985, 42:1149.
3. Assis JL, Marchiori PE, Zambón AA, Scaff M. Tratamento conservador e timectomia na miastenia grave. *Arq Neuro-Psiquiat (São Paulo)* 1987, 45:119-130.
4. Berthold CGS, Hans GM, Thomas K. Long-term treatment with azathioprine abolishes thymic lymphoid follicular hyperplasia in myasthenia gravis. *Lancet* 1987, 19:682.
5. Blalock A. Thymectomy in the treatment of myasthenia gravis: report of 20 cases. *J Thorac Surg* 1944, 13:316-339.
6. Blalock A, Meason AF, Morgan HJ, Riven SS. Myasthenia gravis and tumours of thymic region: report of case in which tumour was removed. *Ann Surg* 1939, 110:544-561.
7. Buckingham JM, Howard FM, Bernatz PE, Payne WS, Harrison EG Jr, O'Brien PC, Weiland LH. The value of thymectomy in myasthenia gravis: a computer-assisted matched study. *Ann Surg* 1976, 184:453-458.
8. Daroff RB. Ocular myasthenia: diagnosis and therapy. *Neuro-Ophthalmol* 1980, 10:62-71.
9. Donaldson MD, Ansher M, Horan S, Rutherford MD, Ringel SP. The relationship of age to outcome in myasthenia gravis. *Neurology* 1990, 40:786-790.
10. Engel AG. Acquired autoimmune myasthenia gravis. In Engel AG, Banker BR (eds): *Myology Basic Clinical*, New York: McGraw-Hill, 1986.
11. Fraser K, Simpson JA, Crawford J. The place of surgery in the treatment of myasthenia gravis. *Br J Surg* 1978, 65:301-304.
12. Geld HV, Oosterhuis HJGH. Autoantibodies and myasthenia gravis: epithelial cells of the thymus. *Ann NY Acad Sci* 1966, 135:631-637.
13. Genkins G, Papatestas AE, Horowitz SH, Kornfeld P. Studies in myasthenia gravis: early thymectomy. *Am J Med* 1975, 58:517-524.
14. Grob D, Norman GB, Namba T. The nature course of myasthenia gravis and effect of therapeutic measures. *Ann NY Acad Sci* 1981, 377:652-669.
15. Hankins JR, Mayer RF, Saterfield JR, Turney SZ, Attar S, Sequeira AJ, Thompson BW, McLaughlin JS. Thymectomy for myasthenia gravis: 14 years experience. *Ann Surg* 1984, 201:618-624.
16. Haynes BF, Harden EA, Olanow CW, Eisenbarth GS, Weschsler 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* 1983, 131:773-777.
17. Lisak RP. Myasthenia gravis: mechanisms and management. *Hosp Pract* 1983, 18:101-109.
18. Mann JD, Johns TR, Campa JF. Long-term administration of corticosteroids in myasthenia gravis. *Neurology* 1976, 26:729-740.
19. Mattila S, Pirskanen R, Heinonen J. Thymectomy for myasthenia gravis. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1976, 10:183-188.
20. McQuillen MP, Leone MG. The treatment carol: thymectomy revisited. *Neurology* 1977, 27:1103-1106.
21. Morgutti M, Conti BM, Sghirlansoni A. Cellular immune response to acetylcholine receptor in myasthenia gravis: II. Thymectomy and corticosteroids. *Neurology* 1979, 29:734-738.
22. Mossman S, Vincent A, Davis JN. Myasthenia gravis without acetylcholine-receptor antibody: a distinct disease entity. *Lancet* 1986, 1:116-119.
23. Mulder DG, Herrmann C, Buckberg GD. Effect of thymectomy in patients with myasthenia gravis. *Am J Surg* 1974, 128:202-206.
24. Namba T, Bruner NG, Grob D. Myasthenia gravis in patients with thymoma, with particular reference to onset after thymectomy. *Medicine* 1978, 57:411-433.
25. Namba T, Nakata Y, Grob D. The role of cellular and humoral immune factors in the neuromuscular block of myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 1976, 274:493-518.
26. Newson-Davis J, Willcox N, Calder L. Thymus cells in myasthenia gravis: selectively enhanced production of anti-acetylcholine receptor antibody by autologous blood lymphocytes. *N Engl J Med* 1981, 305:1313-1318.
27. Niakan E, Harati Y, Rolak LA. Immunosuppressive drug therapy in myasthenia gravis. *Arch Neurol* 1986, 43:155-156.

28. Olanow CW, Wechsler AS, Roses AD. A prospective study of thymectomy and serum acetylcholine receptor antibodies in myasthenia gravis. *Ann Surg* 1982, 196 : 113-121.
29. Papatestas AE, Alpert AE, Osserman KE. Studies in myasthenia gravis: effects of thymectomy. *Am J Med* 1971, 50 : 465-474.
30. Parkes JD, McKinna JA. Effects of thymic extract on the neuromuscular junction. *Nature* 1966, 214:1116.
31. Pascuzzi KM, Branch OH, Johns TR. Long-term corticosteroid treatment of myasthenia gravis : report of 116 patients. *Ann Neurol* 1984, 15 : 291-298.
32. Perlo VP, Schwab RS, Viets HR, Poskanzer DA, Osserman KE, Genkins GM Myasthenia gravis: evaluation of treatment in 1355 patients. *Neurology* 1960, 16 : 431-439.
33. Reinhard H, Kalias I, Kohleizen B. Myasthenia gravis: stimulation of antireceptor autoantibodies by autoreactive T-cell lines. *Neurology* 1986, 36:618-621.
34. Richman DP, Patrick J, Arianson BGW. Cellular immunity in myasthenia gravis: response to purified acetylcholine receptor and autologous thymocytes. *N Engl J Med* 1976, 294:694.
35. Rowland LP. Controversies about the treatment of myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1980, 43:644-659.
36. Sanders DB, Johns TR, Ellefrawi ME. Experimental autoimmune myasthenia gravis in rats : modification by thymectomy and prednisolone. *Arch Neurol* 1977, 34 : 75-79.
37. Scadding GK, Havard CWH. Pathogenesis and treatment of myasthenia gravis. *Br Med J* 1981, 283 : 1008-1012.
38. Soadding GK, Havard CWH, Lance MJ, Comb I. The long term experience of thymectomy for myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1985, 48 : 401-406.
39. Seybold ME, Drachman DB. Gradual increasing doses of prednisone in myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1974, 290:81-84.
40. Seybold ME, Lindstrom JM. Patterns of acetylcholine receptor antibody fluctuation in myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 1981, 377:292-305.
41. Sghirlanzoni A, Peluchetti D, Mantegazza R. Myasthenia gravis: prolonged treatment with steroids. *Neurology* 1984, 34:170-174.
42. Simpson JA. An evaluation of thymectomy in myasthenia gravis. *Brain* 1958, 81:112-144.
43. Simpson JA. Myasthenia gravis. In Walton JN, Scarlato G (eds): *Muscle Diseases*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1969.
44. Simpson JA. Myasthenia gravis and myasthenic syndromes. In Walton J (eds): *Disorders of Voluntary Muscle* New York: Churchill Livingstone, 1981.
45. Smiley JD, Bradley J, Laly D, Ziff M. Immunoglobulin synthesis in vitro by human thymus: comparison of myasthenia gravis and normal thymus. *Clin Exp Immunol* 1969, 4:387-399.
46. Tosta ED, Fernandes RNM. Miastenia grave: tratamento com timectomia, corticóide e plasmaferese. *Arq Neuro-Psiquiat (São Paulo)* 1989, 47 : 39-50.
47. Werneck LC, Teive HAG. Miastenia grave: avaliação clínica e terapêutica de 55 casos. *Arq Neuro-Psiquiat (São Paulo)* 1987, 45 : 379-390.