

MIASTENIA GRAVE
ESTUDO DE 153 CASOS

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre. Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Lineu César Werneck

Co-orientadora: Prof.^a Rosana Hermínia Scola

CURITIBA

1997

FRANCISCO MARCOS BEZERRA DA CUNHA

MIASTENIA GRAVE
ESTUDO DE 153 CASOS

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre.

Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná.

Curitiba
1997

FRANCISCO MARCOS BEZERRA DA CUNHA

MIASTENIA GRAVE
ESTUDO DE 153 CASOS

Dissertação apresentada como requisito parcial à
obtenção do grau de Mestre.
Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna do
Setor de Ciências da Saúde da Universidade
Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Lineu César Werneck
Co-Orientadora: Prof^a. Rosana Hermínia Scola

Curitiba
1997

SUMÁRIO

| | |
|--|------|
| DEDICATÓRIA | V |
| AGRADECIMENTOS | VI |
| LISTA DE ABREVIATURAS | VIII |
| LISTA DE TABELAS | IX |
| LISTA DE FIGURAS | XI |
| RESUMO | XII |
| ABSTRACT | XIII |
| | |
| 1 INTRODUÇÃO | 02 |
| 1.1 CONCEITO | 02 |
| 1.2 HISTÓRICO | 03 |
| 1.3 EPIDEMIOLOGIA | 14 |
| 1.4 IMUNOPATOLOGIA | 15 |
| 1.5 DIAGNOSTICO | 18 |
| 1.5.1 Manifestações clínicas | 18 |
| 1.5.2 Testes clínicos | 22 |
| 1.5.3 Testes farmacológicos | 24 |
| 1.5.4 Testes eletrofisiológicos | 25 |
| 1.5.5 Dosagem de anticorpo anti-receptor de acetilcolina (AChR) | 29 |
| 1.5.6 Biópsia muscular | 31 |
| 1.5.7 Outros procedimentos | 31 |

| | |
|---|----|
| 1.5.7.1 Anticorpos contra o músculo estriado (ACAME)..... | 31 |
| 1.5.7.2 Estudos imuno-histoquímicos..... | 32 |
| 1.6. PROGNÓSTICO..... | 32 |
| 2 OBJETIVOS..... | 36 |
| 3 MATERIAL E MÉTODOS..... | 38 |
| 3.1 Casuística..... | 38 |
| 3.2 Investigação complementar..... | 40 |
| 3.2.1 Testes Clínico do Esfigmomanômetro..... | 40 |
| 3.2.2 Testes Farmacológicos..... | 41 |
| 3.2.3 Eletroneuromiografia convencional..... | 42 |
| 3.2.4 Testes de Estimulação repetitiva..... | 42 |
| 3.2.5 Radiografia simples e Tomografia computadorizada do Tórax..... | 43 |
| 3.2.6 Enzimas musculares..... | 43 |
| 3.2.7 Função Tireoidiana..... | 44 |
| 3.2.8 Biópsia muscular..... | 44 |
| 3.2.9 Exames Gerais..... | 44 |
| 3.3 Estadiamento..... | 44 |
| 3.4 Análise Estatística..... | 46 |
| 4 RESULTADOS..... | 49 |
| 5 COMENTÁRIOS..... | 77 |
| 6 CONCLUSÕES..... | 88 |
| 7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 90 |

“ Ninguém desanime por grande que seja a pedra no caminho. A do meu parecia intransponível. No entanto, saltei-a. Milagre? Pois então, isso prova que ainda há milagre.”

Manuel Bandeira

AGRADECIMENTOS

Ao meu **pai**, desaparecido, do qual lamento não guardar nenhum fragmento de lembranças.

À minha **mãe** que me trouxe a vida e soube mantê-la com sua altivez de guerreira.

À **Glícia**, aos meus filhos **Caio**, **Nacha**, **Eduardo** e **Francisco José**.

Aos meus irmãos **Beto**, **Dode** e **Diá**.

Aos meus tios **Férrer** e **Mary** sempre presentes.

Aos meus avós **Lindolfo** e **Sinhara** dos quais guardo todos as lembranças.

Ao casal **Antônio Henrique** e **Jocelina** meus referenciais de companheirismo, honestidade e amor à família.

À **Anavôlda** por sua capacidade de acreditar na vida.

Agradeço particularmente ao **Dr. Lineu César Werneck**, incansável na arte de pesquisar e ensinar, pelos ensinamentos e apoio irrestritos. Com ele divido os acertos dessa dissertação; os erros, os assumo sozinho.

Meus agradecimentos a **Dra. Rosana Hermínia Scola**, incentivadora do meu trabalho e sempre amiga.

Aos **Drs. Marcos Seefeld**, **Leila Ferraz**, **Rodrigo**, **Nazah** e **funcionários** do laboratório de histoquímica do Serviço de Doenças de Neuromusculares.

Aos **professores** e **funcionários** do mestrado de medicina interna.

Aos **professores** e colaboradores do Serviço de Neurologia do Hospital de Clínicas da UFPR.

À **Srta. Vera Belo** e demais funcionários da biblioteca do Hospital de Clínicas da UFPR.

À **SOCENNE** e a **COOPNEURO** nossos estandarte e escudo, respectivamente, na luta por uma Neurologia melhor no Ceará.

Ao **Drs. João José, Ibiapina, Artur, Hortêncio, Pedro Henrique, Roseli e Rosivalda**: juntos temos a ousadia de sonhar contra a individualidade e transformar nosso sonho na realidade do Instituto de Pesquisas Neurológicas do Ceará - IPENCE.

Aos **Drs. Vicente Leitão, Carlos Maurício Costa e José Marcos Nunes** extensivo aos colegas médicos do Ceará.

À **CAPES** pela bolsa que me concedeu.

Aos **pacientes** miastênicos com os quais tive a felicidade de conviver e dividir com eles suas esperanças.

LISTA DE ABREVIATURAS

| | |
|------------|---|
| HC | - Hospital de Clínicas |
| UFPR | - Universidade Federal do Paraná |
| Ach | - Acetilcolina |
| AChR | - Receptor para acetilcolina |
| AACHR | - Anticorpo anti-receptor de acetilcolina |
| MGAE | - Miastenia grave auto-imune experimental |
| EMA-Hemag | - Antígeno muscular heterólogo do coelho |
| AEMA-Hemag | - Antígeno muscular homólogo do homem |
| Ig-G | - Imunoglobulina G |
| G1 | - Eletrodo de superfície ativo |
| G2 | - Eletrodo de superfície referencial |
| CK | - Creatinoquinase |
| DHL | - Desidrogenase láctica |
| ALD | - Aldolase |
| ALT | - Aspartato aminotransferase |
| AST | - Alanina aminotransferase |
| VHS | - Velocidade de eritrosedimentação |
| TSH | - Hormônio estimulante da tireóide |
| T3 | - Triiodotironina |
| T4 | - Tetraiodotironina |

LISTA DE TABELAS

| | | |
|-----------|---|----|
| TABELA 1 | - CLASSIFICAÇÃO DA MIASTENIA POR FORMAS CLÍNICAS..... | 50 |
| TABELA 2 | - SINAIS E SINTOMAS INICIAIS..... | 51 |
| TABELA 3 | - SINAIS E SINTOMAS DE EVOLUÇÃO..... | 52 |
| TABELA 4 | - EXAME NEUROLÓGICO NA CONSULTA INICIAL..... | 54 |
| TABELA 5 | - PRINCIPAIS TESTES REALIZADOS..... | 56 |
| TABELA 6 | - TESTE DE ESTIMULAÇÃO REPETITIVA..... | 58 |
| TABELA 7 | - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES SEGUNDO A ESCALA DE OSSERMAN..... | 59 |
| TABELA 8 | - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES SEGUNDO A ESCALA DE NIAKAN..... | 60 |
| TABELA 9 | - PROCEDIMENTOS TERAPÊUTICOS..... | 61 |
| TABELA 10 | - SEGUIMENTO E ADESÃO NO TRATAMENTO..... | 62 |
| TABELA 11 | - SITUAÇÃO DOS PACIENTES NA ÚLTIMA CONSULTA..... | 63 |
| TABELA 12 | - DISTRIBUIÇÃO DE 80 PACIENTES COM FORMA JUVENIL/ADULTO SEGUNDO A ESCALA DE NIAKAN MODIFICADA E PROCEDIMENTOS TERAPÊUTICOS..... | 64 |
| TABELA 13 | - DISTRIBUIÇÃO DE 20 PACIENTES COM FORMA ACIMA DE 50 ANOS SEGUNDO ESCALA DE NIAKAN MODIFICADA E PROCEDIMENTOS TERAPÊUTICOS..... | 65 |
| TABELA 14 | - RESULTADOS DOS PROCEDIMENTOS TERAPÊUTICOS EM 100 PACIENTES..... | 66 |
| TABELA 15 | - CARACTERÍSTICAS DO PAREAMENTO DE 28 CASOS COM TRATAMENTO CONSERVADOR E TIMECTOMIA..... | 67 |
| TABELA 16 | - AVALIAÇÃO INICIAL DOS 28 CASOS PELA ESCALA FUNCIONAL DE NIAKAN MODIFICADA..... | 67 |
| TABELA 17 | - TRATAMENTOS ADICIONAIS..... | 68 |

| | |
|--|----|
| TABELA 18 - AVALIAÇÃO FINAL DOS 28 CASOS PELA ESCALA DE NIAKAN MODIFICADA..... | 69 |
| TABELA 19 - RESULTADO DO TRATAMENTO NA ÚLTIMA CONSULTA..... | 70 |
| TABELA 20 - RESULTADO DO TRATAMENTO NA ÚLTIMA CONSULTA..... | 71 |
| TABELA 21 - TIMECTOMIA NO PRIMEIRO ANO DE DOENÇA E SEGUIMENTO CLÍNICO SUPERIOR A NOVE MESES..... | 72 |
| TABELA 22 - AVALIAÇÃO INICIAL PELA ESCALA DE NIAKAN MODIFICADA DE TIMECTOMIZADOS NO PRIMEIRO ANO DE DOENÇA E SEGUIMENTO CLÍNICO SUPERIOR A NOVE MESES..... | 73 |
| TABELA 23 - RESULTADO DO TRATAMENTO TIMECTOMIZADO NO PRIMEIRO ANO E SEGUIMENTO CLÍNICO POR MAIS DE NOVE MESES..... | 73 |
| TABELA 24 - RESULTADO DO TRATAMENTO DE TIMECTOMIA NO PRIMEIRO ANO DE DOENÇA E SEGUIMENTO SUPERIOR A NOVE MESES..... | 75 |

LISTA DE FIGURAS

| | | |
|-----------------|---------------------------------------|----|
| FIGURA 1 | - TEMPO DE REMISSÃO..... | 69 |
| FIGURA 2 | - TEMPO PARA CONTRÔLE..... | 70 |
| FIGURA 3 | - TEMPO PARA REMISSÃO E CONTRÔLE..... | 71 |
| FIGURA 4 | - TEMPO DE REMISSÃO E CONTRÔLE..... | 74 |

Resumo

A miastenia grave é uma doença da junção neuromuscular com sintomas marcantes de fraqueza e fadigabilidade fácil da musculatura ocular isolada ou associada com outros músculos esqueléticos de forma generalizada, piorando com esforço e melhorando com repouso e drogas anticolinesterásicas. Apresenta-se sob as formas neonatal, congênita e adquirida.

O diagnóstico da miastenia grave fundamenta-se no quadro clínico, testes farmacológicos, eletrofisiológicos e dosagem de anticorpo anti-receptor de acetilcolina (AChR).

Este estudo objetivou uma avaliação de 153 miastênicos quanto aos aspectos clínicos, gerais e específicos da doença, verificando os melhores métodos de investigação complementar utilizados e comparando os diversos procedimentos terapêuticos conservador e cirúrgico diante da evolução dos doentes.

O uso da piridostigmina, prednisona, outros imunossuppressores e plasmaférese teve eficácia clínica, destacando os pacientes com idade abaixo de 50 anos. Não houve diferença estatística entre pacientes submetidos a tratamento cirúrgico e conservador quanto à remissão e melhora. Contudo, os dados deste estudo são sugestivos de que os diversos procedimentos terapêuticos influenciam favoravelmente a evolução clínica da doença que segue seu curso autolimitado independente do tratamento utilizado.

ABSTRACT

Myasthenia gravis is a disease of the neuromuscular junction with remarkable symptoms of weakness and easy fatigability of ocular muscles isolated or associated with other skeletal muscles in a generalized form; this may increase with physical effort and it improves with rest and anticholinesterase drugs. Myasthenia gravis has three clinical forms: neonatal, congenital and acquired.

The diagnosis of myasthenia gravis is based upon the clinical picture, pharmacological tests, electrophysiological studies and dosage of antibodies against receptors of acetylcholine (AChR).

Our study aimed at analyzing 153 myasthenic patients as to the specific and general clinical aspects of the disease in order to identify the best methods of complementary investigation usually used and to compare with the different conservative and surgical therapeutical procedures in correlation with the evolution of the patients.

The use of prostigmine, prednisone, other immunosuppressants and plasmapheresis has had clinical efficacy, mainly in patients under 50 years old. There was no significant statistical difference between patients submitted to surgical and conservative treatment as to remission and improvement. However, our findings suggest that the different therapies have a positive influence on the clinical evolution of the disease that follows its autolimited course independent on the kind of therapy.

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 CONCEITO

A miastenia grave é uma doença da junção neuromuscular com sintomas marcantes de fraqueza e fadigabilidade fácil da musculatura ocular isolada ou associada com outros músculos esqueléticos de forma generalizada. É comum piorar com esforço, ocorrendo melhora com repouso e drogas anticolinesterásicas [ASSIS, 1990b; DRACHMAN, 1978a; DRACHMAN 1994; ENGEL, 1994a; LINTON & PHILCOX, 1990; LISAK & BARCHI, 1982; OOSTERHUIS, 1984; ROWLAND, 1977; SIMPSON, 1960; SIMPSON, 1981].

Apresenta-se sob as formas congênita familiar ou esporádica, neonatal e adquirida. As adquiridas têm um caráter auto-imune com produção de auto-anticorpos anti-receptores de acetilcolina (AChR) que bloqueiam os receptores para acetilcolina (AChR) na placa motora pós-sináptica comprometendo a sua função. [DRACHMAN, 1994; ENGEL, 1984; ENGEL, 1994a; LISAK, 1983; MARCHIORI, 1985; SEYBOLD & LINDSTROM, 1981; SIMPSON, 1982]. Por sua vez, a neonatal e a congênita apresentam etiopatogênese diferente. A miastenia grave neonatal acomete filhos de mães miastênicas, iniciando os sintomas nas primeiras 72 horas de vida com duração de até três semanas, melhorando com anticolinesterásicos e remissão espontânea. A miastenia grave congênita é arbitrariamente definida com os sinais e sintomas aparecendo até os dois anos de idade em crianças nascidas de mães não miastênicas, podendo ser esporádicas ou familiar. Nessa condição ainda não foi estabelecida a forma de transmissão genética. Essa forma é soro negativo para anti-AChR, não respondendo a corticoesteróides, plasmáfereze ou timectomia [BARLOW, 1981; ENGEL, 1994b; ENGEL, 1994c; KAMINSKI & RUFF, 1992; LESNHEER, 1993; NAMBA et al., 1971; OOSTERHUIS, 1984; SEYBOLD & LINDSTROM, 1981]

1.2 HISTÓRICO

As palavras "Myasthenia gravis" têm origem grega e latina, onde "mys" = músculo, "astenia" = fraqueza e "gravis" = pesado, severo. Osserman lembrava que a fraqueza muscular (Myasthenia) não tinha que ser grave (gravis) para ser miastenia [ASSIS, 1990a]. Na literatura médica foram muitas as denominações a partir de 1887 para esta patologia [SAVOY, 1945; VIETS, 1953], destacando-se:

- a] Oppenheim: paralisia bulbar sem achado anatômico;
- b] Strümpell: paralisia bulbar astênica;
- c] Goldflam: síndrome paralítico bulbo-espinhal possivelmente curável;
- d] Marinesco: paralisia bulbar subaguda descendente;
- e] Simpson: síndrome de Erb Goldflam;
- f] Roques e Ballet: síndrome de Erb;
- g] Raymond: miastenia bulbar espinhal;
- h] Kalischer: poliomesencefalomielite;
- i] Tilney e Smith: neuromiastenia grave;
- j] Finizio: hipocinesia de Erb;
- k] Autores ingleses: myasthenia gravis.

Atualmente, não há razões para se usar outras denominações que não a já consagrada miastenia grave [ASSIS, 1990a; OOSTERHUIS, 1984; SAVOY, 1945; VIETS, 1953]

Thomas Willis, um clínico inglês de Oxford, fez as primeiras descrições da doença em 1672 e observou em seus pacientes uma curiosa fraqueza muscular flutuante chamada por ele "paralysis spuria non habitualis". Esses relatos estão escritos por ele num livro em latim: "De anima brotutum", traduzido para o inglês em 1683 por S. Pordage. Tal referência é feita num artigo de Guthrie, escrito em 1903 [ASSIS, 1990a; OOSTERHUIS, 1984; PASCUZZI, 1994; ROWLAND, 1977; SAVOY, 1945; VIETS, 1953]. Não há dúvidas da descrição de pacientes com fraqueza muscular flutuante atribuída a Willis. Todavia, é estranho que a extrema fraqueza mantivesse o paciente no leito por

um longo tempo, mas conseguindo conversar normalmente. Isto é pouco usual na miastenia grave. Desse modo, parece que atribuir a primeira descrição da doença a Willis é mais uma homenagem para esse grande clínico do que uma descrição clínica convincente [OOSTERHUIS, 1984].

O primeiro relato evidente de miastenia grave foi provavelmente em 1868 por Hèrard, um clínico francês que trabalhava no Hospital Lariboisière em Paris, sob o título "De la paralysie glosso-labio-laryngée". Tratava-se de uma mulher de 30 anos com início insidioso de uma doença caracterizada por fadiga após leitura em voz alta acompanhada de sensação de aperto na garganta. O quadro progrediu para fraqueza muscular generalizada, ptose palpebral, alterações da voz e deglutição, dificuldades respiratórias e óbito dois anos após o início dos sintomas, ocasião em que apresentara um resfriado aparentemente sem gravidade. Este caso foi relatado também por Charcot e colaboradores em 1890 como uma oftalmoplegia externa [OOSTERHUIS, 1984].

Foi com um trabalho de Wilhelm Heinrich Erb, apresentado em 1878 num Congresso em Wiesbaden e publicado em 1879, que a verdadeira história da miastenia grave teve seu marco inicial. Erb era professor de neurologia na "Friedreich's Clinic" em Heidelberg e descreveu detalhadamente o quadro clínico e a evolução de três pacientes observados durante quatro anos. Eram dois homens, com 55 e 47 anos, e uma mulher com 30 anos. Eles apresentavam ptose palpebral bilateral, disfagia, paresia da musculatura cervical, além de discreta ou severa fraqueza muscular generalizada com flutuação da sintomatologia. Os dois homens melhoraram com eletroterapia, por seis meses, sendo o de 55 anos considerado o primeiro caso conhecido com remissão. A mulher morreu durante o sono após 18 meses do início dos sintomas, numa ocasião em que se encontrava assintomática. A autópsia não encontrou nenhuma anormalidade. Apesar de discreta atrofia e fraqueza

tivesse comprometimento do tronco-encefálico [ASSIS, 1990a; MORITA, 1993; OOSTERHUIS, 1984; PASCUZZI, 1994; SAVOY, 1945]. Em 1887, Oppenheim, trabalhando na "Westphal's Clinic" de Berlim, descreveu uma mulher de 29 anos de idade com fraqueza muscular flutuante comprometendo as extremidades e a musculatura bulbar. Após acompanhamento do caso durante um ano, a paciente morreu subitamente por insuficiência respiratória. Apesar de um estudo microscópico cuidadoso, o neurologista berlinense não encontrou nenhuma alteração do sistema nervoso central. Isso o levou a caracterizar a doença como uma patologia de curso crônico, progressivo e letal, à semelhança da paralisia lábio-glosso-laríngea sem atrofia muscular [OOSTERHUIS, 1984; PASCUZZI, 1994; SAVOY, 1945; VIETS, 1953].

Eisenlohr, aluno de Oppenheim, em 1886 relatou uma moça de 18 anos com oftalmoparesia flutuante durante o dia, tendo morrido de insuficiência respiratória. Nessa época, o neurologista inglês Shaw descreveu um caso de "paralisia bulbar sem alterações estruturais na medula". Ele observou que os sintomas eram progressivos com o passar do dia. O mérito desse trabalho, embora o paciente tenha morrido de insuficiência respiratória, consistiu no primeiro relato de miastenia grave no qual se usou respiração artificial [PASCUZZI, 1994]. Herman Hoppe, um americano discípulo de Oppenheim, observou um paciente de 40 anos com fraqueza generalizada, além dos aspectos descritos anteriormente por neurologistas, tendo enfatizado o diagnóstico diferencial entre miastenia grave e doença do neurônio motor bulbar [KEYNES, 1961]. Ele considerou a ausência de atrofia muscular, envolvimento da musculatura ocular e facial, comprometimento do hipoglosso; flutuação da sintomatologia durante o dia e autópsia do cérebro normal.

Hoppe discutiu a patogênese da miastenia grave e sugeriu a possibilidade de a doença estar relacionada a uma toxina específica produzida nos centros motores [KEYNES, 1961; OOSTERHUIS, 1984; PASCUZZI, 1994].

Samuel Goldflam apresentou três pacientes, dois homens e uma mulher. A doença deles começou subitamente com fraqueza ocular e bulbar, seguindo-se

generalização. Uma notada exaustão seguia-se ao exercício muscular, tendo uma resposta normal à estimulação farádica, não apresentando atrofia. Ele revisou a literatura e salientou que o aspecto marcante da doença não era a paralisia, mas sim a flutuação dos sintomas e a exaustão muscular após esforço físico. Posteriormente, Goldflam enfatizou que a melhora ou remissão poderia ser espontânea, além da doença ter um curso benigno. Em relação à mulher, ele fez uma observação interessante. Os sintomas desapareciam durante as gestações. Alertou, também, que o diagnóstico pode ser confundido com histeria ou a melhora ser interpretada devido à terapia específica, tais como estimulação elétrica, hidroterapia, massagens e ginásticas, quando o repouso físico e psíquico era o melhor para o tratamento. Esses pacientes foram estudados do ponto de vista clínico e anátomo-patológico, não sendo encontradas quaisquer lesões do sistema nervoso central. Para esse neurologista de Varsóvia, a doença era causada por uma substância tóxica que agia no sistema nervoso central. Os trabalhos de Goldflam, assim como os de Erb, foram tão importantes que estimularam Simpson propor o epônimo de "Síndrome de Erb-Goldflam" [ASSIS, 1990a; KEYNES, 1961; PASCUZZI, 1994; SIMPSON, 1981]

Em 1895, o Dr. Friedrich Jolly, apresentou, num encontro em Berlim, a doença em dois adolescentes com 15 e 14 anos manifestando ptose, disfagia e fraqueza generalizada com caráter flutuante. Um deles tinha disfagia severa e morreu subitamente durante uma refeição. O outro, ao fazer exercício voluntário num grupo muscular, desenvolvia exaustão ou aumentava a fraqueza em outros não exercitados. Isto sugeriu para Jolly a presença de algum fator circulante relacionado com origem no músculo exercitado. Tal observação seria feita por Mary Walker, 40 anos após, sendo chamado fenômeno de Mary Walker, e, no futuro atribuído à produção de ácido láctico pelo músculo em contração [PATTEN, 1975; WALKER, 1938]. Essa condição foi chamada por ele de "pseudo-paralisia miastênica", sendo nominada em artigo publicado a seguir de "miastenia grave pseudo-paralítica". Tal termo foi aceito no encontro de Berlim em 1899. Outra grande contribuição de Joly foi verificar que ao

fazer estimulação repetitiva com corrente farádica ocorria uma diminuição da contração tetânica, melhorando com repouso. Joly chamou esse fenômeno de resposta decremental da região miastênica. Tais estudos de estimulação elétrica foram a base para a técnica atual do teste de estimulação repetitiva conhecido como "Teste de Joly" [LISAK & BARCHI, 1982; OOSTERHUIS, 1984; PASCUZZI, 1994; ROWLAND, 1977; SIMPSON, 1981; VIETS, 1953]

Num dos seus trabalhos, Joly sugeriu que a fisiostigmina poderia ser utilizada no tratamento da miastenia grave, embora não se tenha certeza de que ele tenha utilizado tal droga [KEYNES, 1961; PASCUZZI, 1994].

Uma síntese dos casos conhecidos entre 1672 e 1900 foi feita por Viets. A partir daí, a miastenia grave entrou para os livros de Medicina Geral como entidade clínica bem definida. No "Osler's textbook of general medicine" era considerada como causa da doença, por idéia de Campbell e Bramwell, "uma toxina circulante no sangue, provavelmente de origem microbiana, que agredia seletivamente o neurônio motor inferior, alterando suas atividades funcionais". Portanto, na etiopatogênese da doença estava envolvida uma "toxina miastênica" [PASCUZZI, 1994; VIETS, 1953]

Leopold Laquer e Carl Weigert em 1901 estudaram do ponto de vista clínico-patológico um homem de 30 anos que morrera um ano após o início da doença. A autópsia do sistema nervoso central estava normal, mas foi encontrada uma pneumonia de aspiração e um timoma do tipo linfoepitelióide aderido ao pericárdio e pleura com células linfocíticas na musculatura torácica e do coração por provável metástase. Eles levantaram a possibilidade de que o timoma poderia estar relacionado com a miastenia grave. Não obstante, tenha sido essa a primeira vez que tal relação foi estabelecida, outros autores também a descreveram. Entre eles tivemos Oppenheim em 1899, que relatou um paciente que tinha miastenia grave e um linfossarcoma do mediastino como achado de autópsia. Goldflam apresentou, no seu primeiro caso em 1902, um linfossarcoma no pulmão direito com infiltrado em vários músculos. Hoppe em 1892 encontrou um tumor próximo à árvore brônquica de

um paciente com miastenia grave. Em 1904, Link encontrou infiltrado de células arredondadas em musculatura ocular, outros músculos e órgãos em paciente miastênico com timo normal, mas foi Buzzard, em 1905, que cunhou o termo "linforragias", pelo fato de essas células se assemelharem a um "vazamento" dos vasos sanguíneos. Esse achado esclarecia o que outros autores consideravam metástases. Este autor descreveu que havia uma tendência de os timos examinados serem hiperplásicos mesmo sem outras alterações. Posteriormente, em 1912, Starr encontrou 250 casos na literatura, dos quais 28% tinham aumento do timo. Entretanto, Bell revisou a literatura até 1917 e observou que metade dos pacientes com miastenia grave tinha tumor ou hiperplasia do timo [ASSIS, 1990a; KEYNES, 1961; LISAK & BARCHI, 1982; OOSTERHUIS, 1984; PASCUZZI, 1994; ROWLAND, 1977; SIMPSON, 1981; WERNECK, 1990].

Ainda nos idos de 1905, Hammar, patologista sueco, fez ligação muito precoce entre o timo e musculatura esquelética. Ele observou que o timo tinha vários tipos de células na região central medular, tendo cabeça arredondada, ponta fusiforme e estrias semelhantes àquelas vistas no músculo esquelético. Suas observações de "células mióides" adquiriram grande significado em 1960 com a detecção de anticorpos no soro de miastênicos ligados ao músculo esquelético e células mióides do timo [PASCUZZI, 1994].

Ferdinand Sauerbruch em 1911, trabalhando em Zurich, fez a primeira timectomia. Era uma mulher de 21 anos com hipertireoidismo e miastenia grave. A intervenção cirúrgica visava à tireóide, mas o timo foi encontrado hiperplásico e retirado. Seguindo-se a cirurgia, os sintomas da tireóide e miastênicos desapareceram. Nessa época, outras cirurgias fizeram timectomias, sempre intercorrentes com doenças da tireóide. Alguns melhoravam, outros morriam por complicações cirúrgicas [OOSTERHUIS, 1984; PASCUZZI, 1994].

Em 1939, Blalock e cols. operaram um timoma numa jovem de 20 anos, acometida de miastenia grave generalizada desde os 16 anos com períodos de

exacerbação e melhora, num dos quais foi salva pela prostigmina e respiração artificial. Recebera duas sessões de radioterapia antes da cirurgia, feita com narcose intratraqueal. Foi removido um timoma necrótico e cístico sem tecido tímico residual. Ela evoluiu sem complicações, tendo melhorado em poucos meses e remissão completa após três anos. Com esse resultado, Blalock foi motivado a realizar outras timectomias nos pacientes miastênicos, mesmo naqueles sem tumores demonstrados. Após quatro anos, Blalock tinha operado 20 pacientes dos quais dois tinham timoma, três apresentaram remissão completa, cinco com melhora significativa, cinco com melhora moderada, três sem nenhuma melhora e quatro morreram (três no pós-operatório e um após oito meses). Essa posição teve respaldo nos achados de Sloan que encontrou anormalidades histológicas em sete de dez timos operados. A seguir, um trabalho de Keynes apresentou uma série com 281 timectomias realizadas entre 1942 a 1956. Os resultados foram melhores nos pacientes com menos de 30 anos sem timoma dos quais 1/3 apresentou remissão e 1/3 melhora considerável. Nos doentes com timoma, os resultados foram duvidosos [BLALOCK et al., 1939; BLALOCK 1944; ENGEL, 1994a; KEYNES, 1949; ROWLAND, 1977; SLOAN, 1943].

Os resultados de Keynes não foram confirmados por outros autores, mas a divisão dos pacientes em timomatosos e não timomatosos resultaram nas mesmas conclusões. Uma avaliação criteriosa dos resultados tem sido difícil por questões metodológicas, bem como pela ausência de estudos prospectivos controlados. Uma teoria sobre os mecanismos da timectomia ficou faltando nesses estudos, mas com os resultados de muitos outros autores a timectomia passou a ser feita largamente a partir de 1960, embora não universalmente indicado como tratamento [ASSIS, et al, 1992; ASSIS, et al, 1992; BUCKINGHAM et al., 1976; DRACHMAN, 1994; EATON & CLAGETT, 1950; EATON & CLAGETT, 1955; GROB et al., 1981; HANKINS et al., 1985; LANSKA, 1990; McQUILLEN & LEONE, 1977; MULDER et al, 1974; OOSTERHUIS, 1984; PAPATESTAS et al, 1987; PERLO et al., 1966; PERLO, 1975; REY et al, 1990; SANDERS & SCOPPETA, 1994; SCADDING et al., 1985; WERNECK & MOREIRA, 1991]

ASSIS, et al, 1992; BUCKINGHAM et al., 1976; DRACHMAN, 1994; EATON & CLAGETT, 1950; EATON & CLAGETT, 1955; GROB et al., 1981; HANKINS et al., 1985; LANSKA, 1990; McQUILLEN & LEONE, 1977; MULDER et al, 1974; OOSTERHUIS, 1984; PAPATESTAS et al, 1987; PERLO et al., 1966; PERLO, 1975; REY et al, 1990; SANDERS & SCOPPETA, 1994; SCADDING et al., 1985; WERNECK & MOREIRA, 1991]

Um aspecto curioso da história da miastenia grave é a transmissão neuromuscular. Ainda em 1904, Elliot sugeriu que os nervos motores terminais poderiam mediar contrações de fibras musculares [PASCUZZI, 1994]. Após 30 anos, Lœwi demonstrou a relação da acetilcolina com a contratilidade do músculo cardíaco [PASCUZZI, 1994]. Nessa mesma época, Dale e Feldeberg, em Londres, apresentaram trabalhos demonstrando a liberação da acetilcolina nos nervos motores terminais e sua ação limitada pela acetilcolinesterase. Eles observaram que a colinesterase inibia a fisiostigmina melhorando a miastenia grave. Concluíram que a fraqueza miastênica era decorrente de uma disfunção na placa motora terminal [PASCUZZI, 1994]. No período de 1935 a 1944, Lindsley e Brazier introduziram o estudo neurofisiológico na miastenia grave. Demonstraram uma variação anormal na amplitude dos potenciais da unidade motora voluntária. Tais achados, levaram Lindsley a deduzir que a doença era conseqüente a uma redução por anormalidade ou bloqueio da transmissão neuromuscular na placa motora terminal [ASSIS, 1990a; OOSTERHUIS, 1984; PASCUZZI, 1994]. Também, Harvey e Masland do "Johns Hopkins Hospital" mostraram que a estimulação repetitiva dos nervos produzia uma resposta decremental característica no potencial de ação muscular, estabelecendo um teste neurofisiológico confiável para validar o diagnóstico da miastenia grave [ASSIS, 1990a; PASCUZZI, 1994; STÄLBERG, 1980].

Enfim, cabe a Mary Walker, uma jovem residente no "St. Alfege's Hospital", em Londres, o mérito de introduzir a fisiostigmina na terapêutica da miastenia grave. Após uma conversa com o Dr. Denny-Brown, ela foi convencida de que os sintomas miastênicos eram semelhantes à intoxicação pelo curare. Desse modo, caso essa hipótese fosse verdadeira, o uso da fisiostigmina, um antídoto do curare, poderia

melhorar os sintomas da doença. Com a injeção da droga, a melhora foi notável numa paciente miastênica de 55 anos. Suas experiências foram relatadas e a descoberta de Mary Walker sobre o valor terapêutico da neostigmina ficou conhecida como o "The Miracle at St. Alfege's". A seguir, a própria Mary Walker utilizou a prostigmina oral com bons resultados e menos efeitos colaterais. Nesse tempo, foi levantada a suposição de que as alterações que causavam os sintomas se localizavam na transmissão neuromuscular [VIETS, 1965; WALKER, 1934; WALKER, 1935].

Osserman e Kaplan sugeriram, em 1952, o uso do edrofônio como teste diagnóstico para miastenia grave. A droga fora descrita em trabalhos anteriores dois anos antes, como terapêutica, por Macfarlane, em 1950, e Westerberg, em 1951. Eles também descreveram o seu uso no diagnóstico diferencial entre crises colinérgicas e miastênicas, e o valor dos anticolinesterásicos orais no tratamento da doença. Finalmente, após 14 anos é relatada uma experiência baseada em mais de 25 mil testes, com o edrofônio [OSSERMAN & GERKINS, 1966; OSSERMAN & KAPLAN, 1952; WESTERBERG et al., 1953].

Outra droga utilizada já em 1947 foi a piridostigmina, tendo resultados desanimadores, possivelmente por ter sido usada em dose semelhante à neostigmina. Em doses maiores essa droga foi estudada em quatro centros diferentes, Indiana [PASCUZZI, 1994], Michigan [WESTERBERG & MAGEE, 1953], Massachusetts [SCHWAB & TIMBERLAKE, 1954] e Nova York [OSSERMAN et al., 1954]. Todos foram unânimes em enfatizar os excelentes resultados relacionados com a ação mais duradoura e menos efeitos muscarínicos que a neostigmina. A piridostigmina passou a ser a droga de escolha no tratamento da miastenia grave a partir de 1954. A seguir, foi introduzido o ambenônio, que mais tarde foi abandonado, ao lado de outros inibidores da colinesterase pelos seus efeitos colaterais [SCHWAB, 1955].

A idéia da miastenia grave como doença auto-imune e com agressão na placa motora terminal surgiu no início da década de 60 com um trabalho de Simpson. Um estudo clínico, baseado em algumas evidências, como: a associação da doença com

outras condições auto-imunes, anomalias tímicas, evolução crônica com remissão, melhora ou exacerbação e o caráter transitório da miastenia neonatal. Tal hipótese foi fortalecida por Nastuk e seus colaboradores e Strauss, em estudos com dados laboratoriais. Estes pesquisaram soros de miastênicos e demonstraram a presença de anticorpos que reagem com as estrias transversais dos músculos esqueléticos (anticorpo contra músculo esquelético) presentes nos pacientes com timoma [NASTUK et al., 1960; SIMPSON, 1960; STRAUSS et al., 1960].

Tais fatos foram a base da terapêutica imunossupressora iniciada cientificamente em 1960, mas de modo empírico em 1935 por Simon e na década de 50 por outros autores. Nessas ocasiões, as experiências foram abandonadas porque ocorreram agravamento da sintomatologia e mortes. Nos anos 60 e 70, os corticoesteróides assumiram um papel de elite no tratamento da doença, tanto de modo intermitente como em dias alternados. Drogas citotóxicas, entre elas a azatioprina, passaram a ter seu lugar de destaque a partir dos trabalhos de Delwaide e Mertens. [ASSIS, 1994; ASSIS, 1990a; COSI et al 1991; DRACHMAN, 1994; ENGEL, 1994a;; MYASTHENIA GRAVIS CLINICAL STUDY GROUP, 1993; MILIKAN & EATON, 1951; NIAKAN et al., 1986; PASCUZZI, 1994; ROWLAND, 1980; SANDERS & SCOPPETTA, 1994; SCHLEZINGER, 1952; SIMON, 1935; TORDA & WOLF, 1951; WARMOLTS & ENGEL, 1972].

A plasmaferese introduzida por Pinching, precedida pela drenagem linfática ductal torácica de Bergstrom em 1973, teve base nas evidências de fatores circulantes auto-imunes na miastenia grave. Portanto, com os avanços da imunologia experimental e o isolamento de neurotoxinas de veneno de cobra, tal como a alfa-bungarotoxina, com ação de bloqueio neuromuscular, pode-se separar e purificar os receptores de acetilcolina (AChR). Desse modo foi possível a produção de um modelo de miastenia grave auto-imune experimental (MGAE) em animais após imunização com esses AChRs, que foram purificados do Torpedo californica em coelhos, a partir da segunda ou terceira injeção subcutânea da emulsão 20 a 30 dias após a primeira injeção e morte dos animais. Seguiram-se estudos que fizeram a

detecção e a quantificação dos anti-receptores de acetilcolina (AChR) no soro de miastênicos, a redução da quantidade dos AChR na junção neuromuscular e a transferência passiva da doença com a criação do modelo experimental já citado [ALMON & APPEL, 1976; BURGESS et al., 1994; CHANG & LEE, 1963; DRACHMAN, 1978a; FAMBROUGH et al., 1973; KAMINSKI et al., 1993; KENNEL et al., 1993; LINDSTROM et al., 1976; , LINDSTROM et al, 1988; LOPATE & PESTRONK, 1992; MARCHIORI, 1987; KAMINSKI et al., 1993; MARTIN, 1992; MASELLI et al., 1991; MEINL et al., 1991; MOZES et al., 1989; NEWSON-DAVIS et al., 1993; PATRICK & LINDSTROM, 1973; PINCHING et al., 1976; SCCADDING & HAVARD, 1991; TINDALL, 1981; TUMA, 1990].

Finalmente, serão apresentados alguns relatos como curiosidade histórica e cultural.

Um chefe indígena de nome Opechankanough, que viveu na Virgínia entre 1550 e 1664, pode ter sido o primeiro caso de miastenia grave conhecido. Marsteller, um neurologista da Universidade de Virgínia, defende essa possibilidade. Sua doença começou após os 70 anos de idade com ptose palpebral e fraqueza muscular progressivas, chegando a ser carregado e suas pálpebras elevadas por seus assistentes para poder enxergar, sendo descrita flutuação dos sintomas e melhora com repouso [MASTELLER, 1988].

O primeiro caso de miastenia grave na Espanha foi descrito por Benito Perez Galdos, num personagem do livro *Tristana* em 1892 [MORALES et al., 1991].

O poeta sueco Hjalmar Gulberg sofria de miastenia grave severa, bem como Aristóteles Onassis e Wilma Mankiller, a chefe da nação Cherokee [PASCUZZI, 1994].

Entre nós, o primeiro doente miastênico está numa comunicação feita à Sociedade de Medicina e Cirurgia de São Paulo pelo Dr. Enjolras Vampré, em 1915 [ASSIS et al, 1986; ASSIS, 1990a; ASSIS, 1994].

Em 1952 foi criada a The Myasthenia Gravis Foundation por Jane Dewey Ellsworth, mãe de uma garota de dez anos com miastenia grave. O Conselho Médico Consultivo foi formado por médicos famosos e experientes: Drs. Henry Viets, Davi Grob, George Garmmon, Kermit Osserman, entre outros, que ajudaram a instalar, nos

Estados Unidos várias clínicas especializadas em miastenia grave. Todavia, o primeiro grande centro de referência da doença foi o Hospital Geral de Massachusetts, fundado em 1935 pelo Dr. Henry Viets [OOSTERHUIS, 1984; PASCUZZI, 1994].

Desde 1954, a cada cinco anos, acontece um Simpósio Internacional sobre miastenia grave com grande número de participantes e apresentação de trabalhos importantes de várias partes do mundo [OOSTERHUIS, 1984].

1.3 EPIDEMIOLOGIA

Miastenia grave é uma doença pouco comum, embora não seja rara, devendo ser mais frequente do que mostram as diferentes taxas de prevalência de 0,5 a 14,2:100.000 e incidência de 2 a 10,4:1.000.000 habitantes [CHRISTENSEN et al. 1993; D'ALESSANDRO et al., 1991; D'ALESSANDRO et al., 1991 ENGEL, 1994a; GIAGHEDDU et al., 1989; PHILLIPS II et al., 1992; PHILLIPS II, 1994; SOMNIER et al., 1991]. Alguns autores afirmam que existem dois pacientes para um com diagnóstico confirmado [LISAK & BARCHI, 1982]. Mesmo assim, para que se tenha uma idéia do que representa a relação médica com a miastenia grave, toma-se como exemplo os Estados Unidos. Em 1980 havia 3938 neurologistas, ou seja, 1:58.400 habitantes. Com isso, tinha-se uma taxa de incidência anual de 4:1.000.000 e prevalência 4:100.000. Portanto, a expectativa de um neurologista seria diagnosticar um doente e acompanhar três outros a cada 4,3 anos [PHILLIPS II, 1994]. Nenhum estudo sugere diferença de prevalência ou incidência quanto aos aspectos epidemiológicos, tais como geográfico, socio-econômico e ocupacional [LISAK & BARCHI, 1982; OSSERMAN & GENKINS, 1971]. Do ponto de vista étnico, um trabalho realizado pela Universidade de Virgínia [PHILLIPS II, 1994] contrapõe-se ao descrito nos relatos anteriores. Nesse estudo, as taxas de prevalência e incidência são mais elevadas entre pacientes da raça negra. Nos aspectos gerais há coincidências com outras doenças neurológicas.

A miastenia grave pode ocorrer em qualquer faixa de idade, do nascimento à oitava década. A idade média de início da doença gira em torno dos 20 anos, sem distinção de sexo, mas considerando as curvas de distribuição de idade média, as mulheres são atingidas aos 26 e os homens aos 31 anos, quando não apresentam timoma. Nos vários estudos, as mulheres são mais comprometidas do que os homens até a quarta década, variando de 2 a 4:1, ocorrendo uma tendência à igualdade após essa faixa etária. Isto também é visto em outras doenças autoimunes como lúpus eritematoso sistêmico, cirrose biliar primária, artrite reumatóide e esclerose múltipla [ANDREWS-et al., 1994; LINTON & PHILCOX, 1990; LISAK & BARCHI, 1982; OSSERMAN & GENKINS, 1971; SIMPSON, 1981; SIMPSON, 1982].

1.4 IMUNOPATOLOGIA

No fim do século passado, os sintomas da miastenia grave foram atribuídos à transmissão neuromuscular anormal [PASCUZZI, 1994; VIETS, 1953]. Logo após esse período, achados anátomo-patológicos de hiperplasia tímica foram encontrados em 70% de pacientes miastênicos, levantando-se a suspeita que esse órgão do sistema imune estava envolvido [HOHLFELD & WEKERLE, 1994; RICHMAN & AGIUS, 1994].

Em 1960, Simpson, com bases clínicas, apresentou uma teoria auto-imune e de agressão da placa motora para a miastenia grave [SIMPSON, 1960]. Essa hipótese foi fortalecida por estudos laboratoriais que identificaram os anticorpos contra músculo estriado [NASTUK et al., 1960; STRAUSS et al., 1960]. Tais anticorpos assumiram importante papel no diagnóstico de timomas, considerando sua alta prevalência nesses casos [MARCHIORI, 1987; MASELLI, 1994].

A partir daí, iniciou-se a tentativa para identificar um possível antígeno para a doença ou produzir um modelo experimental em cobaias. Em 1973, com a tentativa de purificar o AChR ocorreu a identificação de um antígeno, assim como a

idealização de um modelo experimental [DRACHMAN, 1978b; ENGEL, 1994a; NEWSON-DAVIS et al., 1993]

Essa pesquisa usou órgãos elétricos de peixes, uma rica fonte de AChR e neurotoxinas derivadas de serpentes venenosas, tais como a naja toxina e a alfa-bungarotoxina com alta afinidade para se ligar aos AChRs, podendo identificar e purificar o antígeno. Tal fato ocorre pela marcação das subunidades alfa do AChR pela alfa bungarotoxina [PATRICK & LINDSTROM, 1973]. A injeção da toxina provoca uma completa paralisia, resultando na ligação da toxina com alta afinidade pelos AChRs da junção neuromuscular, desse modo evitando que a acetilcolina (ACh) se ligue. As toxinas quando marcadas podem identificar e quantificar o AChR em miligramas. A partir do estudo do AChR purificado tenta-se identificar os anticorpos anti-AChR (AAChR) pela imunização de ratos com o material. Eles desenvolvem uma fraqueza do tipo miastênica. Este modelo de miastenia grave que pode ser reproduzido em diferentes animais por imunização com AChR é conhecido por miastenia grave auto-imune experimental (MGAE). Tal experimento deixa claro que a resposta auto-imune para o AChR do peixe na MGAE e que alguns dos anticorpos podem fazer reação cruzada com auto-AChR, induzindo ao processo auto-imune. Isto leva a crer que uma resposta auto-imune semelhante, eventualmente confirmada pela identificação de anticorpos anti-AChR ocorre na miastenia grave [ALMON & APPEL, 1976; BURGESS et al., 1994; HAVARD, 1981; KENNEL et al., 1993; LOPATE & PESTRONK, 1992; RICHMAN & AGIUS, 1994; SCADDING & MARTIN, 1992; SOMNIER, 1993; TUMA, 1990].

A miastenia grave e o seu correspondente de modelo experimental (MGAE) têm respostas auto-ímmunes muito parecidas. Nas duas condições, o anticorpo anti-AChR é direcionado contra a subunidade alfa do AChR. A resposta auto-imune ocorre às custas dos linfócitos T, primariamente feita pelo CD4, apesar de que nenhum linfócito T tenha sido identificado na junção neuromuscular. As biópsias musculares revelam alterações na junção neuromuscular em nível ultra-estrutural, como achatamento da membrana da placa terminal, alargamento do espaço sináptico e

redução da quantidade de AChR; anticorpos e componentes de complementos ativados são identificados nas proximidades da placa terminal e fragmentos da fenda sináptica [KAMINSKI et al., 1993; MEINL et al., 1991; RICHMAN & AGIUS, 1994; TUMA, 1990].

A miastenia grave experimental é diferente da forma adquirida humana por apresentar uma fase aguda não observada no homem e uma fase crônica autolimitada nos animais, mas persistente e mantida nos humanos [TUMA, 1990]. Recentemente foi demonstrada a presença de processo inflamatório nas placas terminais variando de 6% a 33%, algumas vezes encontrado na MGAE aguda [MASELLI et al., 1991].

As observações histopatológicas e imunológicas referidas sugerem quatro mecanismos patogênicos comuns à MGAE e à miastenia grave: modulação antigênica, fixação do complemento, infiltrado inflamatório e bloqueio funcional das AChR [LEFVERT et al., 1978; RICHMAN & AGIUS, 1994].

A etiologia da MGAE e da miastenia grave é diferente. Naquela têm-se a imunização com grande quantidade de antígenos produzindo uma resposta imune com linfócitos T e anticorpos contra um auto-antígeno. Esta é a hipótese da auto-tolerância ao AChR que num determinado momento é rompida. Na miastenia experimental e humana a resposta auto anti-AChR é geneticamente determinada pelas moléculas do complexo de histocompatibilidade maior (MHC) do hospedeiro [DRACHMAN, 1994; LINDSTROM et al., 1988; MEINL et al., 1991; TUMA, 1990].

O "gatilho" que dispara a resposta auto-imune na miastenia grave não é o mesmo na MGAE, pois são encontradas anormalidades tímicas, presença de outros anticorpos, a associação com outras doenças auto-imunes, que sugerem um maior envolvimento de anormalidades na regulação imunológica, ainda desconhecidos, apesar de muitas pesquisas realizadas [ENGEL et al., 1994a; ENGEL, 1994b; LISAK, 1990; LISAK & BARCHI, 1982;]. A importância do timo na origem da miastenia grave tem sido estudada extensivamente nos últimos 50 anos, principalmente após os trabalhos de Blalock relatando melhora dramática da doença com exérese cirúrgica de tumores tímicos.

Sabe-se que o timo é o principal órgão imunológico onde ocorre a diferenciação, a maturação funcional e a especificidade antigênica de múltiplos linfócitos T. Também no timo ocorre o controle da autotolerância com a purificação da auto-reação e dos clones do linfócitos T potencialmente auto-agressivos. Assim, do ponto de vista imunológico, a associação de miastenia grave com alterações tímicas é um dos aspectos mais desafiadores na patogênese da doença. A hipótese de que no timo ocorre a fase inicial e essencial da doença parece consistente. A maioria dos timos nos pacientes miastênicos apresentam linfócitos B e T capazes de produzir anticorpos anti-receptores de acetilcolina (AChR), principalmente nos timomas que se apresentam como fonte de auto-antígenos miastenogênicos [BLALOCK, 1944; DRACHMAN, 1978a; DRACHMAN, 1994; ENGEL, 1994a; ENGEL, 1994b; HOHLFELD & WEKERLE, 1994; KAMINSKI et al, 1993; LOPATE & PESTRONK, 1992; MEINL et al., 1991; OOSTERHUIS, 1984; ZAMBON, 1991].

1.5 DIAGNÓSTICO

1.5.1 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A sintomatologia da miastenia grave resulta de uma fraqueza e fadigabilidade de alguns ou de todos os músculos voluntários, com caráter flutuante. O grau de comprometimento muscular está relacionado à intensidade do exercício, porém a fraqueza ocorre espontaneamente por períodos variáveis sem causa aparente, melhorando com repouso e frio, exacerbando com o calor. Além de atrofia muscular leve a moderada, poucas alterações neurológicas são encontradas [ASSIS, 1990b; DRACHMAN, 1978b; DRACHMAN, 1994; LINTON & PHILCOX, 1990; LISAK & BARCHI, 1982; LISAK, 1990; OOSTERHUIS, 1984; OSSERMAN & GENKINS, 1971; SEYBOLD, 1983; SIMPSON, 1981; SIMPSON, 1982].

Deve-se distinguir os seguintes tipos de miastenia grave:

- a) miastenia grave adquirida: tem início em qualquer idade após o nascimento, sendo o tipo mais comum;
- b) miastenia grave neonatal: ocorre numa frequência de 10 a 15% nos filhos de mães miastênicas;
- c) miastenia grave congênita: presente no nascimento, podendo se desenvolver até os dois anos, mas acredita-se nas primeiras manifestações ainda intra-útero.

Esses três tipos representam condições com fisiopatogênese próprias. Sob esse aspecto não há nenhuma razão para subdividir a miastenia adquirida juvenil e do adulto como propõe Osseman. Casos familiares são descritos nos tipos adquiridos e congênitos, nestes com maior frequência, em torno de 3% [ASSIS, 1990b; BLALOW, 1981; ENGEL, 1994a; ENGEL, 1994b; HERMANN Jr, 1966; KAMINSKI & RUFF, 1992; LISAK & BARCHI, 1982; NAMBA et al., 1971; OOSTERHUIS, 1984; ROWLAND, 1977; SEYBOLD & LINDSTROM, 1981; SIMPSON, 1981].

O envolvimento da musculatura ocular é comum na miastenia grave, sendo encontrado no exame clínico inicial entre 40 a 50% e atingindo 90 a 95% na evolução da doença. Os autores não concordam sobre quem aparece primeiro e qual o músculo comprometido. Ao procurar médico, o paciente tem queixas de visão dupla, mas não percebe sua ptose. Esta pode ser uni ou bilateral, o mesmo ocorrendo com a musculatura ocular, sendo mais freqüente bilateral e assimétrica. A ptose pode ser agravada pela luz solar direta, e quando uma pálpebra ptótica é elevada manualmente, ptose contralateral pode aparecer. Uma contração palpebral contralateral à ptose pode ser aliviada com qualquer manobra que relaxe o músculo frontal, como segurando a pálpebra caída e pedindo para o paciente relaxar, impedindo que a pálpebra caia [ASSIS, 1990b; DRACHMAN, 1978a; DRACHMAN, 1994; HOPKINS, 1994; KAMINSKY et al., 1990; LISAK & BARCHI, 1982; OOSTERHUIS, 1984; SIMPSON et al., 1966; SIMPSON, 1981; SIMPSON, 1982; WERNECK & TEIVE, 1987].

Essas duas manobras decorrem da inervação bilateral do músculo frontal que se contrai como uma unidade (Lei de Hering). Batimentos palpebrais rápidos e a refixação com a mirada para baixo podem agravar a ptose (Sinal de Cogan). Também a ptose pode melhorar com esfriamento da pálpebra [GAY et al., 1967; OOSTERHUIS, 1984].

O comprometimento dos músculos bulbares, ou seja, aqueles inervados pelos neurônios motores que se originam na ponte e bulbo - V, VII, IX, X, e XII nervos cranianos, leva à fraqueza dos músculos da face, tendo queixas de alterações sensitivas nos dentes, algumas parestesias na face, todavia nunca significativo. A boca fica-entreaberta devido à paresia do orbicular dos lábios, com eversão do lábio inferior ou mesmo queda da mandíbula, quando é necessário o paciente sustentá-la com os dedos pela fraqueza dos músculos pterigóideos. Dificuldades para assobiar ou beijar, espirrar, comer sopa com uma colher, pronunciar certas letras bilabiais e língüodentais. Alguns pacientes se queixam que sua "língua está pesada" não podendo colocá-la entre os lábios; o tempo de refeição aumenta, não podendo conversar enquanto comem. A paresia dos orbiculares das pálpebras dificulta a manutenção das pálpebras fechadas, enquanto lava os cabelos ou de fechá-las completamente durante o sono. São freqüentes queixas auditivas, como hipoacusia (fraqueza do tensor do tímpano e paresia faríngea com disfunção da trompa de Eustáquio) e hiperacusia (fraqueza do músculo estapédio) [ASSIS, 1990b; DRACHMAN, 1978b; DRACHMAN, 1994; ENGEL, 1994a; HOPKINS, 1994; LINTON & PHILCOX 1990; LISAK & BARCHI, 1982; OOSTERHUIS, 1984; ROWLAND, 1977; SIMPSON, 1966; SIMPSON, 1981].

Disartria ou disfonia com anasalamento da voz podem ser acompanhadas de disfagia e dificuldades para mastigar, que aparecem muitas vezes como sintomas iniciais isolados, mas considerando a flutuação não é levado a sério. Na disfonia decorrente da fraqueza laringeal, ocorre regurgitação de líquidos pelo nariz, disfonia e sufocação ou "engasgamento" com alimentos ou secreção. A dificuldade para mastigar é mais freqüente no final da refeição e com alimentos mais duros. Um

sintoma importante bem correlacionado com a disfagia é o emagrecimento, atingindo 5 a 10 kg num período de três a seis semanas que precede o diagnóstico.

A fraqueza da musculatura cervical pode dificultar a sustentação da cabeça e realização dos movimentos de flexão, extensão e lateralização.

A fraqueza dos músculos respiratórios resulta em dispnéia ao repouso e aos esforços leve a moderado. A ortopnéia dos miastênicos, semelhante àquela com outras causas, é agravada pelo peso do abdômen obeso e pode levar à insuficiência respiratória franca quando o paciente é colocado em decúbito dorsal, seja numa ambulância, enquanto é levado para o hospital, seja em outros procedimentos que exijam essa posição. Em tal situação, uma respiração taquipnéica e ansiedade podem estar presentes pela inabilidade de respirar normalmente. De início tem-se um quadro de hiperventilação, inclusive com pCO₂ reduzido, e O₂ normal, até que a musculatura descompense e ocorra retenção de CO₂, sendo necessária entubação endotraqueal [ASSIS, 1990b; DRACHMAN, 1978a, DRACHMAN, 1994; ENGEL, 1994a; ENGEL, 1994b; LINTON & PHILCOX, 1990; OOSTERHUIS, 1984; ROWLAND, 1977; SIMPSON, 1982].

Astenia pode ser um sintoma presente na maioria dos miastênicos, sem que seja valorizado suficientemente. Trata-se de uma sensação subjetiva de esgotamento ou perda de energia. É importante diferenciar astenia miastênica da astenia depressiva. Nesta última, a astenia é máxima nas primeiras horas da manhã e melhora à medida que o paciente varia suas atividades, ao contrário da miastenia. Entretanto, não esquecer que na miastenia o uso do corticóide pode deprimir o paciente [ASSIS, 1990b; LINTON & PHILCOX, 1990; OOSTERHUIS, 1984].

Atrofia muscular do masseter, temporal ou facial, e, menos frequentemente, de outros músculos ocorre em torno de 14% dos pacientes, inclusive com atrofia da língua, que toma o aspecto trissulcado, com uma frequência variada nas diversas casuísticas [ASSIS, 1990b; GROB et al., 1981; OOSTERHUIS, 1984].

Os reflexos profundos podem ser normais ou hiperativos, podendo estar hipoativos quando obtidos repetidamente ou após esforço dos músculos envolvidos no reflexo [ASSIS, 1994b; OOSTERHUIS, 1984].

Nos pacientes com a doença progressiva, os primeiros músculos envolvidos são os oculares, seguindo-se do facial e bulbares inferiores, tronco e extremidades. Essa seqüência pode variar e diferentes músculos podem ser comprometidos ao mesmo tempo ou em sucessão, sendo a musculatura proximal das extremidades mais comprometida que a distal [ENGEL, 1994a; ENGEL, 1994b; OOSTERHUIS, 1984; ROWLAND, 1977; SIMPSON, 1981].

Em suma, diagnosticar a miastenia grave pelo quadro clínico não é difícil para um neurologista experiente nos casos típicos. Tal hipótese deve ser suspeitada sempre que forem encontrados os sinais e sintomas seguintes [ASSIS, 1990b; DRACHMAN, 1978a; DRACHMAN, 1994; HOPKINS, 1994; KAMINSKI et al., 1990; LINTON & PHILCOX, 1990; LISAK & BARCHI, 1982; OOSTERHUIS, 1984; OSSERMAN & GENKINS, 1971]:

- a) oftalmoparesia externa com ou sem diplopia;
- b) ptose palpebral uni ou bilateral;
- c) disartria ou disfonia com voz anasalada;
- d) dificuldades para mastigar;
- e) fraqueza facial, sensação de enrijecimento da boca, com incapacidade para assobiar e fechar os olhos;
- f) emagrecimento sem causa aparente;
- g) enfraquecimento muscular após esforço físico;
- h) quedas súbitas;
- i) apnéia prolongada após narcose com relaxantes musculares;
- j) astenia intensa, principalmente se melhorada após repouso;
- l) dificuldades respiratórias durante infecções, principalmente em crianças.

1.5.2 TESTES CLÍNICOS

A história e a observação do quadro clínico parecem ser mais importantes para o diagnóstico da miastenia grave do que para a maioria das doenças neurológicas.

A fraqueza flutuante pode ser demonstrada pela avaliação de rotina da força segmentar quando grupos musculares são examinados em repouso e após esforço. Esses testes devem ser sistematizados de maneira simples, podendo ser feitos no consultório médico e adaptados à idade e às condições do paciente. Cada especialista pode desenvolver seu protocolo, mas vejamos algumas sugestões [ASSIS, 1990b; ENGEL, 1994a; HOPKINS, 1994; LINTON & PHILCOX, 1990; LISAK & BARCHI, 1982; LISAK, 1990; OOSTERHUIS, 1984]:

- a) o olhar fixo para uma luz brilhante provoca ptose;
- b) o olhar lateralizado durante 30 segundos provoca ptose, principalmente do olho abductor;
- c) o olhar vertical ou horizontalizado durante 30 segundos provoca paresia da musculatura ocular ou diplopia;
- d) batimentos palpebrais repetidos provocam ptose palpebral;
- e) a leitura em voz alta provoca uma fala ininteligível e anasalada, e, até disártrica dentro de 5 minutos;
- f) a mastigação de um "chiclete" ou morder uma maçã pode revelar fraqueza dos músculos mastigatórios;
- g) beber água de um copo não é possível sem provocar tosse ou regurgitação pelo nariz;
- h) a cabeça não pode permanecer elevada por um minuto com o paciente em decúbito;
- i) os membros superiores não se mantêm estendidos por mais de 3 minutos sem que os braços sacudam ou tremam e um ou mais dedos caiam;
- j) os membros inferiores não se mantêm elevados a 45°, quando flexionados [manobra de Mingazzini-Barré], por mais de 1 minuto;

- l) não é possível levantar e sentar repetidamente numa cadeira não é possível 20 vezes sem o apoio das mãos para um paciente miastênico;
- m) o esforço de grupos musculares simultaneamente provoca ptose palpebral (Manobra de Mary Walker) [ENGEL, 1994a; PATTEN, 1975; WALKER, 1935] na capacidade vital respiratória ou "peak-flow" diminui após repetidos testes [ASSIS, 1990b; SARAIVA, et al., 1996];
- o) teste de esforço com esfigmomanômetro: manguito insuflado a 30 mmHg, paciente fazendo compressões na razão de uma por segundo, até haver decremento ou cair 30% após 40 contrações: o resultado é considerado normal se não existir decremento e positivo se a queda for de 30% ou mais [WERNECK & TEIVE, 1987].

1.5.3 TESTES FARMACOLÓGICOS

A injeção intravenosa do edrofônio, um inibidor da anticolinesterase, tem-se constituído num excelente teste diagnóstico para a miastenia grave. Seu efeito antimiaistênico surge em poucos segundos e sua ação dura poucos minutos. Entre nós a droga é apresentada em ampola de 1 ml com 10 mg. Para o teste, injeta-se 0,1 a 0,2 ml (1 a 2 mg) da solução durante 15 segundos aguardando-se o resultado em 30 segundos. Caso não se tenha reação colinérgica de hipersensibilidade (bradicardia, broncoespasmo, hipersecreção brônquica e lacrimal, náuseas), injeta-se o restante de 0,8 a 0,9 ml. Caso contrário, suspende-se o teste e aplica-se 0,5 mg de atropina intravenosa. Alguns pacientes podem apresentar além dos efeitos relacionados sudorese, salivação, cólicas intestinais, diarreia e fasciculações. [COLL & DEMER, 1992; DAROFF, 1986; ENGEL, 1994a; LISAK & BARCHI, 1982; OH & CHO, 1990; OH et al, 1992; OOSTERHUIS, 1984; OSSERMAN & GENKINS, 1966; OSSERMAN & GENKINS, 1971; OSSERMAN & KAPLAN, 1952].

- a] A avaliação da resposta exige uma caracterização objetiva das alterações de um ou mais sinais clínicos, entre eles grau de ptose palpebral, número de abduções, aduções oculares, força de preensão. Deve-se compreender que o estudo é dos sinais e não dos sintomas, desconsiderando relato subjetivo de melhora por parte do paciente;
- b] o teste pode ser valorizado com uma injeção de solução salina como placebo antes do edrofônio;
- c] caso seja necessário não deve haver hesitação para repetir o teste após esforço muscular e, preferencialmente, no final do dia.

O edrofônio pode ser usado também para diferenciar crise miastênica e colinérgica. Nessas, 1,0 ml da droga piora a fraqueza, pode desencadear fasciculações, rubor, lacrimejamento, cólicas abdominais, náuseas, vômitos e diarreia [ASSIS, 1990b; OOSTERHUIS, 1984; OSSERMAN & KAPLAN, 1952].

Outras drogas anticolinesterásicas podem ser usadas como alternativa. Por exemplo, neostigmina 0,5 a 1,0 mg subcutânea, cujo efeito inicia 10-30 minutos e duração de até 120 minutos. OOSTERHUIS, na Holanda, propõe, de preferência, o teste atropina-neostigmina, considerando a facilidade de avaliação mais padronizada dos sinais, pelo efeito mais duradouro da droga, e pelo menor efeito colinérgico. Injeta-se 0,5 mg de atropina, podendo ser avaliado como droga placebo, e, após 5 minutos, administra-se 1,5 a 2,0 mg de neostigmina intramuscular. Simultaneamente, pode-se fazer teste de estimulação repetitiva e avaliação da resposta decremental do músculo às drogas [OOSTERHUIS, 1984].

Testes falso-negativos podem ocorrer nas fases iniciais da doença, em períodos de melhora da sintomatologia ou nas formas mais severas, naqueles pacientes crônicos sem diagnóstico e atrofia acentuada, ou mesmo atrofia da musculatura ocular. Em contrapartida, testes falso-positivos podem ocorrer em alguns pacientes com a síndrome de Lambert-Eaton, nos raros pacientes com a síndrome de superposição (Lambert-Eaton e miastenia grave), síndromes miastênicas congênitas,

esclerose lateral amiotrófica, poliomielites e neuropatias periféricas [ASSIS, 1990b; HOPKINS, 1994; OOSTERHUIS, 1984].

1.5.4 TESTES ELETROFISIOLÓGICOS

A função da junção neuromuscular pode ser avaliada por várias técnicas eletrofisiológicas que podem determinar suas anormalidades e natureza.

A quantidade de acetilcolina armazenada em vesículas (quanta) na placa motora terminal é regulada pelo número e frequência de estímulos. Normalmente, a diminuição nos quanta de acetilcolina não é suficiente para produzir potenciais de placa terminais (PPT) subliminares para desencadear despolarização na fibra muscular com conseqüente contração. Na miastenia grave, esses potenciais são reduzidos pela deficiência de receptores de acetilcolina e pela diminuição de um quanta deprimido de potenciais de placa terminal abaixo do nível requerido para ativar o potencial de ação da fibra muscular [DAUBE, 1991; HOWARD Jr. et al., 1994; RIVNER & SWIFT, 1993; ROWLAND, 1977; STÅLBERG, 1980].

Os métodos mais comuns para o diagnóstico da disfunção da junção neuromuscular são eletromiografia de agulha, teste de estimulação repetitiva, eletromiografia de fibra única.

Na eletromiografia de agulha geralmente ocorre uma flutuação na amplitude e duração dos potenciais de ação durante a contração voluntária. Em regra, esses potenciais têm suas amplitudes e durações reduzidas na musculatura proximal, não sendo encontradas alterações nos distais. Durante o traçado de repouso tem-se um silêncio elétrico. As anormalidades vistas são decorrentes dos potenciais de placa terminais subliminares e da disfunção da junção neuromuscular por falta de condução dos estímulos. Nessas condições, o exame é definido como "pseudomiopático", podendo ser interpretado erroneamente como envolvimento muscular primário [DAUBE,

1991; DRACHMAN, 1994a; HOWARD et al., 1994; KIMURA, 1992; ROWLAND, 1977; SIMPSON, 1981; STÄLBERG, 1980].

O teste de estimulação repetitiva tem sido largamente utilizado nos últimos 40 anos como diagnóstico das doenças da junção neuromuscular. Ele é baseado nas observações de Jolly de 1855, que demonstraram uma diminuição progressiva nas amplitudes dos potenciais de ação muscular, após uma série de estímulos elétricos. Qualquer músculo pode ser estudado, porém nos proximais são encontradas mais anormalidades. Na estimulação com baixas frequências ocorre transitoriamente uma inibição pré-sináptica sobre a facilitação e o quanta diminui com os primeiros 5 a 10 estímulos. Quando um estímulo supramáximo é aplicado no nervo motor, um potencial de ação muscular é registrado na superfície do músculo estimulado. Ocorre a redução desigual dos quanta em todas as placas terminais, de modo que ele começa a aumentar subliminarmente o número de placas terminais envolvidas e a amplitude dos potenciais de ação se reduz. Após 15 a 30 segundos de contração muscular máxima, ou um período menor de estimulação tetânica dos músculos, a facilitação predomina sobre a inibição, e o limiar da transmissão é aumentado e a resposta decremental diminui. Em seguida, uma inibição pós-tetânica predomina e a resposta decremental aumenta. Não há dúvidas de que a utilidade da prova sensibilizada pela facilitação e pela inibição na prática clínica é limitado porque a duração desses fenômenos varia em cada indivíduo [GILCHRIST et al., 1994; KIMURA, 1992; LUSVARGH & BROTTTO, 1990; RIVNER & SWIFT, 1993; SCHWARTZ & STÄLBERG, 1975; SETHI & THOMPSON, 1989; STÄLBERG, 1980].

A eletromiografia convencional é geralmente normal nos pacientes com forma moderada e ocular pura de miastenia grave. Potenciais de unidade motora e morfologia de ondas variáveis são encontradas quando há bloqueio neuromuscular grave. Nesses casos os potenciais de ação podem ter padrão miopático, além de serem encontradas fibrilações e ondas positivas, especialmente na musculatura paraespinal.

O teste de estimulação repetitiva é mais sensível e confiável à estimulação de 2 a 3 ciclos/segundo. Nesta frequência, o decremento máximo ocorre no 5º potencial evocado. Após isto, a sua amplitude atinge um platô ou aumenta. Nos indivíduos normais, a resposta evocada do 5º potencial pode diminuir até 7%. A positividade do teste pode variar de 75% a 95% em pelo menos um músculo, quando são examinados dois músculos distais e dois proximais, mas pode cair para 50% quando apenas um músculo é avaliado [HOWARD et al., 1994; KIMURA, 1992; LUSVARGH & BROTTTO, 1990; ÖZDEMIR & YOUNG, 1971; RIVNER & SWIFT, 1993].

A eletromiografia de fibra única é uma técnica de registro na qual se utiliza um eletrodo de agulha concêntrica para identificar e registrar potenciais de ação de fibras isoladas. A especificidade dessa técnica resulta da possibilidade de se registrar uma pequena área (25 microns de diâmetro) que fica exposta a saída lateral do eletrodo, a 3 mm da ponta. A amplitude dos sinais registrados é diretamente proporcional à distância entre o eletrodo e a fonte do sinal. Desse modo, os potenciais de ação das fibras musculares distantes são menores do que aqueles próximos às fibras. Os sinais são obtidos utilizando-se filtros de alta frequência numa faixa de 10 KHz ou mais e baixa frequência entre 500 Hz a 3 KHz. [BROWN & BOLTON, 1993; DUMITRU, 1995; GILCHRIST et al., 1994; KIMURA, 1992; SCHWARTZ & STÄLBERG, 1975; STÄLBERG, 1980].

O potencial da fibra caracteriza-se por ser uma onda bifásica com uma deflexão positiva inicial, tendo duração de 1 microssegundo, uma variação de amplitude de 1 a 7 milivolts e com frequência de descargas constantes. Estes são os critérios para se definir o potencial de ação como sendo de fibra única [STÄLBERG, 1980].

Quando a agulha da eletromiografia de fibra única é posicionada para registrar duas ou mais fibras musculares numa unidade motora ativada voluntariamente, os intervalos de variação de tempo entre dois potenciais de ação de cada uma das fibras podem ser vistos. Esta variação é o "jitter neuromuscular", a maioria dos quais é produzido pela flutuação no tempo produzido pelos potenciais de placa terminal da junção neuromuscular necessário para que o limiar do potencial de ação seja

produzido. Este duplo "jitter" apresenta os "jitter" combinados em duas placas terminais. O "jitter" pode também ser medido durante uma neuro-estimulação, podendo ser calculado como a variação dos intervalos entre o estímulo e os potenciais de ação de uma única fibra muscular. Os valores encontrados no "jitter" pelas duas técnicas serão diferentes e os valores normais têm sido apresentados para cada técnica [EKSTÉDT et al., 1974; GILCHRIST et al., 1994; RIVNER & SWIFT, 1993].

Por essa técnica uma resposta decremental pode ocorrer em até 85% dos pacientes com miastenia grave forma generalizada e 10% daqueles com forma ocular pura. Todavia, complementando-se com o "jitter" neuromuscular ocorre um aumento do "jitter" no oponente do polegar em 86% dos pacientes, incluindo 63% daqueles com a forma ocular pura. A pesquisa do "jitter" aumentará para 99% se um segundo músculo testado for selecionado com base clínica na fraqueza muscular, sempre que o primeiro músculo for normal [EKSTÉDT et al. 1974; GILCHRIST et al., 1994; HOWARD et al., 1994; KIMURA, 1992; LUSVARGH & BROTTTO, 1990; RIVNER & SWIFT, 1993; SCHWARTZ & STÅLBERG, 1975; SETHI & THOMPSON, 1989].

Comparando as técnicas apresentadas, o teste de estimulação repetitiva é o mais comumente usado, considerando sua relativa simplicidade. Vários músculos podem ser testados, inclusive estudos na mão são bem tolerados e apresentam poucos problemas técnicos. A eletromiografia de fibra única exige equipamento especial, experiência técnica e muita cooperação do paciente. Entretanto, essa técnica tem-se mostrado muito útil no diagnóstico das formas moderadas de miastenia grave ou ocular pura. A eletromiografia convencional e a neurocondução são usadas para excluir doenças musculares e neuropáticas no diagnóstico diferencial da miastenia grave [GILCHRIST et al., 1994; HOWARD et al., 1994; KELLY et al., 1982; OH et al. 1992].

1.5.5 DOSAGENS ANTICORPO ANTI-RECEPTOR DE ACETILCOLINA [AACHr]

A pesquisa do anticorpo anti-receptor de acetilcolina (AChR) tem-se mostrado eficaz no diagnóstico da miastenia grave.

Usando-se antígeno humano, 67 a 93% dos pacientes com miastenia generalizada têm anticorpos no soro [ALMON & APPEL, 1976; DRACHMAN, 1994; ENGEL, 1994a; LEFVERT et al., 1978; LIMBURG et al., 1983; MARCHIORI, 1985; MITTAG et al., 1981; NEWSON-DAVIS, 1993; PESTRONK et al., 1985; VINCENT & NEWSON-DAVIS, 1985]. A proporção dos pacientes com miastenia grave soro-positivos depende da sensibilidade do ensaio e da cinética do anticorpo. Os miastênicos soro-negativos dependem também da forma clínica apresentada. Nos casos generalizados atingem 10 a 15% e nos localizados, ou seja, miastenia grave ocular, 30 a 50% [EVOLI et al., 1989; SOLIVEN et al., 1988]. Os primeiros estudos sobre soro-negatividade apresentavam uma técnica com baixa sensibilidade, mas os trabalhos de Lindstrom e colaboradores, em 1977, melhoraram o método e atingem até 95% em grupos selecionados de pacientes com miastenia generalizada [OGER et al., 1987]. No Brasil, numa amostra de 183 casos os AChR foram detectados em 90,4% dos pacientes com miastenia grave adquirida, enquanto naqueles com miastenia grave congênita eles estiveram ausentes. Os AChR não foram confirmados em aproximadamente 10,0% das formas auto-imunes e, em maior frequência, no grupo de doentes com menor gravidade [MARCHIORI, 1985]. Numa outra série, também representativa, os testes foram positivos na forma ocular em 50%; na generalizada moderada 80%; na severa moderada ou severa aguda 100% e severa crônica 89% [TINDALL, 1981]. Na maioria dos estudos, os níveis de AChR na miastenia ocular são baixos, na generalizada são altos, na presença de timoma, intermediário ou baixos e ausentes quando a doença tem início antes ou após os 40 anos [LIMBURG et al., 1983; VERMA & OGER, 1992].

Os níveis séricos dos anticorpos podem cair em aproximadamente 50% no período de um ano quando o paciente apresenta melhora progressiva do quadro clínico [LIMBURG et al., 1983; SEYBOLD & LINDSTROM, 1981]. O mesmo ocorre com o uso da prednisona, azatioprina e timectomia, mas não com anticolinesterásicos ou piora

intercorrente durante infecções ou stress emocional [KUKS, 1991; OOSTERHUIS et al., 1983; VINCENT et al. 1982]. Na plasmaférese ocorre uma redução transitória coincidente com a melhora [TINDALL, 1981].

Em suma, a dosagem dos AChR representa um teste imunológico eficiente, sensível e específico para o diagnóstico da miastenia grave [ASSIS, 1990b; KELLY et al., 1982; NICHOLSON et al., 1983; PESTRONK et al., 1985; SOMNIER, 1993; VINCENT & NEWSON-DAVIS, 1985]. Num estudo controle com doadores de sangue e pacientes com doenças imunológicas, lupus eritematoso sistêmico, dermatomiosite, outras doenças neuromusculares, além de doenças de causa endócrina e bacteriana de AChR, foram titulados abaixo de 0,6 nm/l por Marchiori [ASSIS, 1990b].

1.5.6 BIÓPSIA MUSCULAR

A importância do estudo histopatológico do músculo para a miastenia grave é discutível. Isto porque durante muito tempo a alteração conhecida do ponto de vista anátomo-patológico era representada pela linforragia nunca correlacionada com a patogenia da doença [FENICHEL, 1966; WERNECK, 1982, WERNECK, 1985, WERNECK, 1990].

Werneck estudou 22 pacientes e sugeriu, com base em alterações histológicas específicas um diagnóstico anátomo-patológico que pudesse orientar sobre a patogenia da miastenia grave. Ele encontrou desnervação em 15 casos; atrofia de fibras tipo II em sete; infiltrado linfocitário (linforragia) em seis; necrose de fibra com fagocitose em dois e nenhuma anormalidade em três casos. O autor considerou ainda a possibilidade de as alterações de infiltrado linfocitário e necrose abrangerem uma só categoria, e, também, os casos normais, se examinados mais músculos, teriam anormalidades histológicas [WERNECK, 1990; WERNECK, 1991].

Apesar de demonstrar sinais inflamatórios e desinervação numa decorrência de fatores tóxicos presentes na musculatura miastênica e fazer o diagnóstico diferencial

entre miastenia grave e outras miopatias, a biópsia muscular não faz parte da investigação de rotina.

1.5.7 OUTROS PROCEDIMENTOS

1.5.7.1 Anticorpos contra músculo estriado [ACAME]

Os anticorpos contra músculo estriado foram detectados na miastenia grave muito antes da descoberta dos AChR. Tal descoberta foi feita por Strauss no início dos anos 60 [ENGEL, 1994a; STRAUS et al., 1960].

Esses anticorpos chegam a ser positivos em 20% dos doentes com miastenia grave adquirida [GELD et al., 1963; OOSTERHUIS, 1983]. Apesar disso, sua função na miastenia grave parece desconhecida, mas a associação com timomas é significativa [CIKES et al., 1988; EVOLI et al., 1989; LANSKA, 1991; LIMBURG et al., 1983; MARCHIORI, 1987; PENN et al., 1986]. Por exemplo, na amostra de Limburg com 250 pacientes, publicada em 1983, os ACAME foram positivos em 84% dos pacientes com timoma e miastenia grave; naqueles apenas com miastenia grave os níveis atingiram 5% nos pacientes com menos de 40 anos e 47% após 40 anos. Por sua vez, Marchiori, em 1987, otimizou os métodos de hemaglutinação com antígeno muscular heterólogo de coelho (EMA-Hemag) e do homem (AEMA-Hemag) pelo ELISA em 163 pacientes com miastenia grave e um sem a doença, porém com síndrome carcinóide por tumor tímico. O referido trabalho possibilitou a conclusão de que o AEMA-ELISA oferece

possibilidades de se pesquisar timomas, principalmente não detectáveis pela tomografia computadorizada axial, considerando sua alta sensibilidade e especificidade com positividade de 89,4%. Nesses casos, os títulos baixos ou negativos ocorrem em baixos percentuais.

1.5.7.2 Estudos imuno-histoquímicos

Esses estudos apoiam-se na avaliação imunohistoquímica da junção neuromuscular demonstrando IgG, C3 e C9 presentes na membrana pós-sináptica modificada. Tais depósitos não têm sido encontrados na junção neuromuscular de outras doenças como a miastenia congênita ou síndrome de Lambert-Eaton [ASSIS, 1990b; ENGEL, 1984; ENGEL, 1994a; ENGEL 1994b].

1.6 PROGNÓSTICO

No nosso século, os elevados índices de morbidade e mortalidade da miastenia grave vêm diminuindo gradativamente. No período de 1900 a 1959, as taxas estimadas entre 30 e 70% caíram para 15% na década de 60 para 5% nos dez anos seguintes [OOSTERHUIS, 1984]. Para tal, vários fatores influenciaram:

1] maiores conhecimentos e identificação precoce da doença, evitando intercorrências fatais [GROB et al., 1981];

2] uso de anticolinesterásicos, a partir dos anos 30, como teste diagnóstico e tratamento [WALKER, 1934, 1935];

3] introdução da timectomia, principalmente nos pacientes com timoma em 1940 [BLALOCK et al., 1939; BLALOCK, 1944];

4] utilização dos glicocorticóides na década de 50 foi combatido no início, mas plenamente aceito nos anos 60 como procedimento ao lado da timectomia [ASSIS, 1990; TORDA & WOLF, 1951];

5] manejo adequado das crises miastênicas ou colinérgicas com a criação das unidades de cuidados intensivos, inclusive com a ventilação mecânica entre 60 e 70, seguindo-se a introdução de mais imunossupressores e plasmaférese [LINDSTROM et al., 1988; OOSTERHUIS, 1984; PASCUZZI, 1994; PINCHING et al., 1976].

As formas de miastenia grave congênitas têm curso benigno e com bom prognóstico na maioria dos casos. Embora, tenha-se registrado casos com severa evolução e óbito. A neonatal muitas vezes apresenta severo comprometimento da musculatura bulbar e respiratória na fase inicial. Regrida espontaneamente nas primeiras semanas após responder bem aos anticolinesterásicos [BARLOW, 1981; ENGEL, 1994b]. As formas predominantemente oculares podem evoluir para generalização a curto ou longo prazo com envolvimento muscular moderado a severo. Em geral têm evolução benigna com remissão espontânea [BEVER et al., 1983; OOSTERHUIS et al, 1989; OSSERMAN & GENKINS, 1971].

Os pacientes com timoma evoluem com um prognóstico reservado, considerando a alta taxa de mortalidade e crises miastênicas, mesmo com a remoção da neoplasia [ENGEL, 1994a; MULDER et al., 1974, MULDER, et al, 1983]. A forma auto-imune adquirida generalizada tem um caráter flutuante, evoluindo do envolvimento leve a severo da musculatura, além de uma grande frequência de crises. Esses casos necessitam de maiores cuidados na prevenção de intercorrências, como infecções, estresses físicos e psicológicos, bem como maior repouso [HERRMANN Jr. et al., 1985; RICHMAN & AGIUS, 1994]. Nesse grupo tem sido relatado características peculiares nos doentes com idade acima de 50 anos. Não são referidas diferenças quanto aos sinais e sintomas, porém um curso mais severo da doença. São muitas as complicações e menor a resposta referente aos procedimentos terapêuticos utilizados, além de maior ocorrência de timomas [DONALDSON et al., 1990].

Nos últimos anos, um trabalho de Phillips II e Torner fez uma meta-análise de 39 estudos realizados entre 1950 e 1991, considerando se que o aumento de prevalência na miastenia grave devia-se a questões operacionais no diagnóstico da

doença ou a uma mudança na sua história natural. Eles estudaram as taxas de prevalência, incidência e mortalidade em relatos epidemiológicos. A taxa de prevalência na década de 50 foi elevada de 21,1:1.000.000 para 55,6 em 1980, com um intervalo de confiança de 95%. Em contrapartida, as taxas de incidência e mortalidade não alteraram de maneira significativa. Conclui-se, assim, que o aumento da prevalência na miastenia grave nos últimos 40 anos reflete maior expectativa de vida com a doença, uma vez que as taxas de incidência e mortalidade são relativamente constantes ou diminuíram [PHILLIPS II & TORNER, 1993].

OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

- a) Avaliar aspectos clínicos, gerais e específicos da doença.
- b) verificar os melhores métodos de investigação complementar utilizados.
- c) comparar os diversos procedimentos terapêuticos, conservador e cirúrgico, diante da evolução dos doentes.

MATERIAL E MÉTODOS

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 CASUÍSTICA

Foram analisados retrospectivamente os prontuários de doentes miastênicos diagnosticados do ponto de vista clínico, farmacológico e eletrofisiológico, e seguidos pelo Serviço de Doenças Neuromusculares da Disciplina de Neurologia da Universidade Federal do Paraná no período de fevereiro de 1973 a março de 1995, num total de 153 pacientes, dos quais 98 matriculados no Hospital de clínicas e 55 em clínica privada do Prof. Dr. Lineu César Werneck.

Os dados coletados dos prontuários foram anotados numa ficha individual havendo tentativa de confirmar e atualizar todas as informações. Isto foi obtido em 96 pacientes (62,7%). Todos os casos tiveram novo registro na casuística, sendo mantido para eventuais revisões o número de registro hospitalar.

Do ponto de vista clínico foram anotados:

- a idade do paciente no início da doença e na consulta inicial;

- o tempo de doença e seguimento;

-a adesão ao seguimento e tratamento, considerando três situações: **satisfatória** (quando o paciente foi acompanhado pelo menos durante seis meses ininterruptos, sendo visto no mínimo três vezes nesse período, ou mais de seis meses, com uma ou mais avaliações por semestre); **não satisfatória** (quando não preenchia as exigências citadas); e **sem informações** (na impossibilidade de coletar esses dados). A adesão ao tratamento foi compreendida como a não refratariedade às orientações dadas por ocasião das consultas. Houve um controle sistemático do mês e ano da primeira e última consulta.

Os sinais e os sintomas foram considerados iniciais com uma apresentação de até seis meses de início da doença e evolutivos num tempo superior a esse. Foram eles ptose palpebral, uni ou bilateral; diplopia; disfagia, caracterizada por nós como

sensação de "sufocação, afogamento, engasgo ou regurgitação" pelas narinas na deglutição de alimentos, mais comumente líquidos; disфонia ou disartria compreendida como anasalamento da voz ou dificuldades para articular as palavras; dificuldades na mastigação relatada por fadiga fácil da função mastigatória; dispnéia, algumas vezes anotada como "fôlego curto e difícil"; astenia sempre definida como sensação de "fadiga ou cansaço generalizado e inexplicável", mas melhorando após repouso; redução da força muscular do pescoço informada como impossibilidade de manter a cabeça na sua posição habitual, e até mesmo ter que sustentá-la para não cair; redução da força muscular proximal ou distal das extremidades, expressa por queixas de déficit, como dificuldades para elevar ombros, membros superiores acima da linha de cintura escapular, segurar objetos, abotoar roupas, limitação para levantar ou sentar numa cadeira, subir escadas, quedas súbitas.

Os dados sobre exames físico e neurológico foram anotados a partir das descrições formais, apesar das variações, considerando o longo período e modificações que comumente sofre esse tipo de protocolo nos hospitais universitários. Seleccionamos aqueles mais pertinentes com a miastenia grave, como: ptose palpebral, paralisia ou paresia de um ou mais músculos oculares e da orofaringe, avaliação da função e da força muscular nos segmentos proximais e distais, sendo utilizada, na maioria das vezes, a escala do Medical Research Council que avalia cada músculo isoladamente [MEDICAL RESEARCH COUNCIL, 1976] trofismo dos diversos músculos, inclusive língua; tônus e reflexos musculares; presença ou não de fasciculações, não relacionados à doença primariamente, mas ao uso de drogas com ação colinérgica; fácies miastênica caracterizada como um conjunto de alterações na musculatura ocular extrínseca, facial, em particular o orbicular das pálpebras, os mastigadores e músculos da deglutição e fonação, conferindo à fisionomia do doente um aspecto bastante característico.

A partir dessas informações, os pacientes foram classificados clinicamente pela Escala de Osserman e Genkins modificada nos seguintes grupos [OSSERMAN & GENKINS, 1971]:

Grupo 0 - **Normal**.

Grupo I - **Miastenia ocular**: a doença é localizada e limitada à musculatura ocular, sendo caracterizada por ptose palpebral e diplopia.

Grupo IIA - **Miastenia generalizada leve**: caracteriza-se por início insidioso comprometendo músculos oculares e, gradualmente, musculatura bulbar, tronco e extremidades, sem envolver músculos da função respiratória.

Grupo IIB - **Miastenia generalizada moderadamente severa**: de início gradual e envolvimento ocular freqüente, mas generalização progressiva com limitação funcional severa dos músculos bulbares, tronco e extremidades, porém poupando musculatura respiratória. Disartria, disfagia e mastigação prejudicada são mais evidentes do que no Grupo IIA.

Grupo III - **Miastenia grave aguda fulminante**: de início abrupto, com fraqueza severa dos músculos bulbares, tronco e extremidades, envolvendo a musculatura da função respiratória. É comum a progressão da doença num período de seis meses.

Grupo IV - **Miastenia grave generalizada severa tardia**: neste grupo a doença se agrava até a sua forma mais severa num período de dois anos ou mais, após os primeiros sintomas dos Grupos I e II, seguindo-se evolução com piora gradual ou súbita.

3.2 INVESTIGAÇÃO COMPLEMENTAR

3.2.1 TESTE CLÍNICO DO ESFIGMOMANÔMETRO

Na verdade, esse teste é uma prova de esforço na qual com um manguito na mão em preensão e insuflado a 30 mmHg o paciente realiza flexões palmares na

razão de 1 a 2 por segundo. O teste é considerado normal se após 40 flexões não existir decréscimo superior a 30% [WERNECK & TEIVE, 1987].

3.2.2 TESTES FARMACOLÓGICOS

Foram utilizadas duas drogas: o cloreto de edrofônio e o metil-sulfato de neostigmina.

O cloreto de edrofônio (Tensilon®) em ampolas de 1 ml com 10 mg foi feito em injeção endovenosa, aplicando-se 0,1 a 0,2 ml (1 a 2 mg) de solução durante 15 segundos e aguardando-se 30 segundos para observar eventuais reações de hipersensibilidade. Na presença de quaisquer reações, o teste era suspenso e aplicado 0,5 mg de sulfato de atropina intravenoso. Caso contrário, dava-se seguimento ao teste com a injeção do restante da droga em 0,8 a 0,9 ml. Em crianças pesando até 34 kg, a dose foi reduzida à metade nas duas fases do teste. Na avaliação do resultado foram consideradas modificações objetivas e nítidas de um ou mais sinais clínicos, como grau de ptose, com medida da abertura da fenda palpebral; avaliação do ângulo de abduções e aduções oculares; membros superiores, na posição supina, antes e depois da injeção da droga. Algumas vezes, uma solução salina foi injetada como teste placebo antes do teste com edrofônio, e, também, repetição quando necessário.

O sulfato de neostigmina (Prostigmina®) intramuscular 1,5 a 2,0 mg foi utilizado nos casos de uma avaliação necessitando efeitos mais duradouros da droga, considerando que os resultados eram avaliados após 10 a 30 minutos, até 2 horas após. Precedendo, pelo menos 5 minutos à neostigmina, injetava-se 0,5 mg de sulfato de atropina. Em crianças usou-se a neostigmina intramuscular na dose de 0,04 mg/kg.

3.2.3 ELETRONEUROMIOGRAFIA CONVENCIONAL

O objetivo do exame foi afastar outras possibilidades diagnósticas de doenças com envolvimento muscular ou neuropático. Os resultados finais das eletromiografias foram registrados conforme o diagnóstico eletromiográfico, após análise de vários músculos. A extensão do exame sempre ficou na dependência da suspeita clínica, mas, em regra, foram estudados quatro músculos, um proximal e distal, dos segmentos superior e inferior de um dimídio, ocasionalmente quatro membros. As técnicas eletroneuromiográficas utilizadas foram as já descritas na literatura e de uso corrente na prática clínica [AMERICAN ASSOCIATION OF ELECTRODIAGNOSTIC MEDICINE, 1992; DAUBE, 1991; KIMURA, 1992; NOMENCLATURE COMMITTEE AMERICAN ASSOCIATION OF ELECTROMYOGRAPHY AND ELECTRODIAGNOSIS, 1987; RIVNER & SWIFT 1993; WERNECK, 1985].

3.2.4 TESTES DE ESTIMULAÇÃO REPETITIVA

Os exames tiveram como critério a avaliação da musculatura distal do membro superior: oponente do polegar ou abdutor do 5º dígito. Em caso de resultado negativo era investigado um músculo proximal: bíceps braquial ou outros. A colocação dos eletrodos de superfície (G1 e G2) obedecia à técnica padrão na qual G1 era colocado no ponto motor e G2 no tendão do músculo examinado, sendo o membro do músculo estudado fixado para evitar movimentos indesejáveis e artefatos. A estimulação repetitiva dos nervos foi feita com estímulos supra-máximos, variando numa frequência de 1, 3 e 5 Hz. A amplitude da resposta inicial era comparada ao 4º ou 5º potenciais, calculando-se o percentual do decremento entre os dois. Os eletrodos estimuladores eram colocados no punho sobre o mediano ou ulnar. Para o nervo musculocutâneo, os eletrodos foram colocados sobre o músculo bíceps braquial e o estímulo aplicado na região axilar ou supraclavicular no ponto de Erb, este usado também para estimulação do nervo axilar e captação no deltóide. O nervo facial

quando investigado, o estímulo era aplicado na região retroauricular, no ângulo mandibular, e captação do estímulo no músculo orbicular dos olhos. Os testes compreenderam três etapas:

- a) repouso;
- b) facilitação: com exercício de contração muscular máxima durante 30 segundos;
- c) exaustão pós-esforço: com exercício de contração muscular máxima durante 90 a 120 segundos.

A interpretação do teste positivo como tendo bloqueio neuromuscular do tipo miastênico considerou toda prova com decremento igual ou acima de 10%. Nos casos com resposta decremental inferior a 7%, normal e entre 7 e 10% suspeitos [DUMITRU, 1995; GILCHIST et al, 1994; KIMURA, 1992; LUSVARGH & BROTTTO, 1990; OLIVEIRA, 1996; PINTO, 1996; RIVNER & SWIFT, 1993; SCOLA, 1996; SCHWARATZ & STÄLBERG, 1975; SETHI & THOMPSON, 1989; STÄLBERG, 1980].

3.2.5 RADIOGRAFIA SIMPLES E TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DO TÓRAX

Esse exames tinham o objetivo de avaliar o tamanho e as anormalidades do timo.

3.2.6 ENZIMAS MUSCULARES

Foram anotados resultados dos valores plasmáticos da creatinaquinase (CK), desidrogenase láctica (DHL), aldolase (ALD), aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT). Os parâmetros da normalidade dessas enzimas variaram conforme a época de investigação, dependendo do método, temperatura de leitura e sexo do paciente.

3.2.7 FUNÇÃO TIREOIDIANA

Dosagens da triiodotironina (T3), tetraiodotironina (T4) e hormônio estimulante da tireóide (TSH), na sua maioria por radioimunoensaio, eram realizadas na tentativa de diagnosticar tireoidopatias associadas com miastenia grave.

3.2.8 BIÓPSIA MUSCULAR

Realizada, principalmente na forma juvenil e adulto, quando o diagnóstico de miastenia grave se tornava discutível, sendo necessário diferenciar essa doença de outras miopatias.

3.2.9 EXAMES GERAIS

Uma avaliação laboratorial geral foi realizada como rotina em todos os pacientes, e constava de hemograma, VHS, uréia, creatinina, eletrólitos, glicemia de jejum, parcial de urina e parasitológico de fezes.

3.3 ESTADIAMENTO

Considerando o aspecto não dinâmico da Escala de Osseman e Genkins modificada, de 1971, adotou-se a Escala Funcional de Niakan modificada [NIAKAN et al, 1986; WERNECK & MOREIRA, 1991]. Nela os pacientes são colocados nas seguintes condições:

- **Remissão:** assintomáticos, sem medicação.
- **Controlado:** assintomáticos, com medicação.
- **Compensado:** sintomas leves, sem medicação.

- **Controle parcial:** melhora objetiva, com sintomas menores, leve fraqueza ao exame, sem limitação funcional.

- **Controle precário:** melhora objetiva, fraqueza muscular com limitação funcional.

- **Sem resposta:** ausência de resposta objetiva.

- **Óbito:** considerado apenas como uma consequência direta da doença.

O seguimento clínico dos pacientes foi baseado nessa escala com anotações na data da avaliação, nos dois primeiros meses, após três, seis, nove, e, a partir daí, anualmente e acima dos quinze anos.

Adotou-se, também, a classificação com base etiopatogênica utilizada pela Disciplina de Neurologia do Hospital de Clínicas da Universidade de São Paulo [ASSIS, 1990b] e modificada por nós. São considerados dois grupos clínicos: Miastenia grave não timomatososa e timomatososa. Na primeira situação há quatro tipos clínicos: neonatal, congênita, adquirida e nos pacientes com idade acima de 50 anos. A miastenia grave neonatal é transitória e aparece em recém-nascidos de mães miastênicas. A miastenia grave congênita tem suas manifestações clínicas logo após o nascimento, tem progressão permanente, os pais não apresentam a doença, podendo ser esporádicas ou familiar; nesse caso, mais de um membro da família é acometido, na maioria das vezes, dois irmãos. A miastenia grave adquirida acomete qualquer idade, podendo comprometer, exclusivamente, os músculos oculares (forma ocular) ou afetar, além desses, outros grupos musculares (forma generalizada). A miastenia grave nos pacientes com idade acima de 50 anos foi considerada pelo fato de a doença nessa situação ter uma evolução com caráter mais severo, apesar de não haver diferença significativa na apresentação dos sintomas, porém menor responsividade e mais complicações aos esquemas terapêuticos usuais utilizados nos mais jovens, e, raramente, remissão [DONALDSON et al., 1990].

Para estudar o seguimento clínico foram excluídos os pacientes de formas neonatal, pela sua transitoriedade, curso autolimitado e benigno; congênitas

considerando a pouca resposta aos anticolinesterásicos, nenhuma resposta aos corticoesteróides, timectomia, imunossupressão, plasmaférese, curso progressivo, mas relativamente benigno, além das dificuldades para estabelecer diagnóstico do ponto de vista de biologia molecular; ocular predominantemente pela evolução satisfatória, pelo elevado percentual de remissão nos primeiros anos; e com timoma pelo caráter maligno dessa condição com óbito freqüente. Também foram excluídos todos os pacientes que fizeram apenas a primeira consulta, tiveram um tempo de seguimento inferior a 12 meses ou seguimento não satisfatório. Portanto, foram mantidos na amostra os casos de formas auto-imune adquirida juvenil/adulto e idade acima de 50 anos com tempo de seguimento superior a um ano.

Na tentativa de analisar a resposta aos tratamentos foram pareados pacientes com características semelhantes. Foram usados como critérios: sexo, idade, início, duração e tempo de seguimento da doença, avaliação na primeira consulta pela Escala de Niakan modificada e tratamentos adicionais. O pareamento foi feito por randomização com auxílio de computador visando, principalmente aos casos que foram submetidos à timectomia e os casos com tratamento conservador

Por fim, foram randomizados os pacientes timectomizados no primeiro ano de doença com um mínimo de seguimento por nove meses, objetivando da mesma maneira a avaliação da timectomia, considerando a questão do tempo na realização desse procedimento. Os pacientes selecionados foram pareados com outros de tratamento conservador.

3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados coletados foram armazenados em variáveis de um banco de dados com auxílio de um computador, e, a seguir, analisados com o programa de estatística. Com esse programa foram feitos cálculos de freqüência, distribuição, estatística descritiva, teste "t" de Student e análise estatística utilizando os testes (qui-quadrado)

e teste exato de Fisher na verificação de eventuais relações entre variáveis como sinais e sintomas, distribuição dos casos, resultados de investigação e tratamento.

RESULTADOS

4 RESULTADOS

Na casuística estudada foram avaliados 153 pacientes, sendo 104 (68,0%) do sexo feminino e 49 (32,0%) masculino, numa proporção de 2,2:1.

O tempo de doença desses pacientes variou de sete dias a 27 anos, com média de 6,26 anos ($\pm 5,44$). O tempo de seguimento esteve entre um mês a 22 anos, com média de 4,13 anos ($\pm 4,59$), sendo que 15 doentes (9,8%) fizeram apenas a consulta inicial. A idade na primeira consulta variou do nascimento a 80 anos; estando a idade, por ocasião dos primeiros sintomas, entre 24 horas a 80 anos com média de 32,13 anos ($\pm 19,48$). Até os 15 anos foram observados 30 pacientes, seis (3,9%) masculinos e 24 (15,6%) femininos. Entre 15 e 50 anos, 91 doentes, sendo 28 (18,3%) masculinos e 63 (41,1%) femininos. Com idade acima de 50 anos, 32 doentes: 15 (9,8%) masculino e 17 (11,1%) feminino. Após os 60 anos, a doença tem nítido predomínio entre os homens (1,5 : 1). Com timoma, quadro pacientes (2,6%) dois homens e duas mulheres.

De acordo com a classificação utilizada neste trabalho, os pacientes foram distribuídos, na sua maioria, no grupo juvenil e adulto, seguindo-se acima dos 50 anos, ocular, congênita, com timoma e neonatal. Englobando os doentes em apenas três grupos básicos têm-se as formas: neonatal 0,7%; congênita 5,2% e adquirida 94,1% (Tabela 1).

TABELA 1 - CLASSIFICAÇÃO POR FORMAS CLÍNICAS.

| FORMA | CASOS | % |
|----------------|--------------|------------|
| Neonatal | 01 | 0.7 |
| Congênita | | |
| Familiar | 03 | 2.0 |
| Esporádica | 05 | 3.3 |
| Ocular | 19 | 12.4 |
| Juvenil/Adulto | 98 | 64.1 |
| > 50 anos | 23 | 15.0 |
| Com timoma | 04 | 2.6 |
| TOTAL | 153 | 100 |

Na amostra estudada, a ptose e a diplopia, constituíram-se nas manifestações clínicas iniciais mais freqüentes. O comprometimento generalizado da musculatura das extremidades foi expressivo para os membros superiores e inferiores proximal e distal, sendo igualmente atingidos. A presença de fraqueza em músculos bulbares, com disfagia, disfonia e dificuldades na mastigação, foram queixas iniciais expressivas. A paresia dos músculos cervicais e a dispnéia não puderam ser desprezados. Todavia, chama a atenção na série estudada a freqüência de um sintoma subjetivo, a astenia, numa freqüência que o coloca ao lado da ptose e diplopia.

Os casos de miastenia grave predominantemente ocular não apresentaram queixas de envolvimento generalizado. Também, os doentes com timoma não registraram queixas de déficit motor na musculatura cervical e extremidades distais. (Tabela 2).

TABELA 2 - SINAIS E SINTOMAS INICIAIS.

| SINAIS E SINTOMAS | Presença | Neonatal | Congênita | | Ocular | Juvenil/Adulto | > 50 anos | Timoma |
|------------------------|------------|----------|-----------|------------|-----------|----------------|-----------|----------|
| | | | Familiar | Esporádica | | | | |
| PTOSE | 103 | 1 | 2 | 5 | 15 | 61 | 16 | 3 |
| DIPLOPIA | 87 | - | 1 | 1 | 14 | 59 | 10 | 2 |
| DISFAGIA | 56 | 1 | 1 | 2 | - | 41 | 10 | 1 |
| DISFONIA | 65 | 1 | - | 3 | - | 47 | 12 | 2 |
| ASTENIA | 97 | - | 1 | 4 | - | 69 | 19 | 2 |
| PAREZIA MUSC CERVICAIS | 39 | - | - | 2 | - | 31 | 6 | - |
| PAREZIA MSS PROXIMAL | 77 | 1 | 1 | 4 | - | 57 | 13 | - |
| PAREZIA MMSS DISTAL | 76 | 1 | 1 | 4 | - | 58 | 12 | - |
| PAREZIA MMII PROXIMAL | 77 | 1 | 1 | 4 | - | 58 | 13 | - |
| PAREZIA MMII DISTAL | 74 | 1 | 1 | 4 | - | 56 | 12 | - |
| DIFICUL. MASTIGACAO | 52 | - | - | 2 | - | 42 | 6 | 2 |
| DISPNEIA | 16 | 1 | 1 | 1 | | 11 | 1 | 1 |
| MIALGIA | 24 | - | 1 | - | - | 20 | 3 | - |
| NÚMERO DE CASOS | 153 | 1 | 3 | 5 | 19 | 98 | 23 | 4 |

No decorrer da doença, os sinais e os sintomas tornaram-se mais evidentes, com destaque para o fato de o déficit motor nas extremidades e musculatura mastigatória ser mais comprometido nas mulheres, com valores estatísticos significativos, assim como a dispnéia. Quando distribuídos por forma clínica atingiram maiores percentuais em musculatura ocular e de extremidades nas formas neonatal, congênita esporádica, pacientes com timoma, idade acima de 50 anos, juvenil/adulto e congênita familiar, em ordem decrescente (Tabela 3).

TABELA 3 - SINAIS E SINTOMAS NA EVOLUÇÃO.

| SINAIS E SINTOMAS | Presença | Neonatal | Congênita | | Ocular | Juvenil/Adulto | > 50 anos | Timoma |
|----------------------------|------------|----------|-----------|------------|-----------|----------------|-----------|----------|
| | | | Familiar | Esporádica | | | | |
| PTOSE | 126 | 1 | 2 | 5 | 15 | 79 | 21 | 3 |
| DIPLOPIA | 113 | - | 3 | 3 | 14 | 75 | 15 | 3 |
| DISFAGIA | 92 | 1 | 1 | 2 | - | 68 | 17 | 3 |
| DISFONIA | 94 | 1 | 1 | 3 | - | 68 | 17 | 3 |
| ASTENIA | 127 | - | 3 | 5 | - | 93 | 22 | 2 |
| PAREZIA MÚSCULOS CERVICAIS | 77 | - | 1 | 1 | - | 61 | 13 | 1 |
| PAREZIA MMSS PROXIMAL | 120 | 1 | 3 | 5 | - | 90 | 18 | 3 |
| PAREZIA MMSS DISTAL | 113 | 1 | 3 | 5 | - | 85 | 16 | 3 |
| PAREZIA MMII PROXIMAL | 121 | 1 | 2 | 5 | - | 91 | 16 | 3 |
| PAREZIA MMII DISTAL | 116 | 1 | 2 | 5 | - | 87 | 18 | 3 |
| DIFICULDADES MASTIGACAO | 80 | - | 1 | 3 | - | 61 | 12 | 2 |
| DISPNEIA | 61 | 1 | - | 3 | - | 45 | 9 | 3 |
| NÚMERO DE CASOS | 153 | 1 | 3 | 5 | 19 | 98 | 23 | 4 |

Os achados do exame neurológico dos pacientes com miastenia grave na primeira consulta destacam a avaliação dos músculos oculares, faciais, bulbares e extremidades. As alterações encontradas são limitadas ao sistema motor, com menor comprometimento dos reflexos, trofismo e tônus.

Têm freqüências altas ptose palpebral, paresia da musculatura ocular e fácies miastênica. Os músculos dos membros superiores e inferiores proximal e distal têm déficit importante, mas sem diferenças entre si. A musculatura cervical e a bulbar, inclusive facial, expressas em diparesia facial, estão comprometidas com índices elevados. Atrofia muscular, hipotonia, reflexos diminuídos ou ausentes foram

encontrados em pelo menos 1/5 dos pacientes. A língua trissulcada foi vista em pequenos percentuais.

Os dados relacionam maior envolvimento na musculatura da faringe e cervical nas mulheres além dos músculos das extremidades.

A forma ocular não apresentou sinais e sintomas decorrentes do envolvimento muscular generalizado.

Fasciculações foram encontradas em pacientes de formas juvenil/adulto e com idade acima de 50 anos.

A distribuição dos achados do exame neurológico na consulta inicial por formas clínicas não traz outras informações, além do encontrado nos sinais e sintomas evolutivos (Tabela 4).

TABELA 4 - EXAME NEUROLÓGICO NA CONSULTA INICIAL.

| SINAIS E SINTOMAS | PRESEÇA | NEONATAL | CONGÊNITA | | OCULAR | JUVENIL/ADULTO | > 50 ANOS | TIMOMA |
|----------------------------|---------|----------|-----------|------------|--------|----------------|-----------|--------|
| | | | FAMILIAL | ESPORADICA | | | | |
| PTOSE | 125 | 1 | 3 | 4 | 15 | 78 | 21 | 3 |
| PAREZIA MUSCULATURA OCULAR | 101 | - | 3 | 3 | 15 | 66 | 12 | 2 |
| PAREZIA MUSCULOS BULBARES | 38 | - | - | - | - | 32 | 4 | 2 |
| PAREZIA MUSCULOS CERVICAIS | 66 | - | 1 | 1 | - | 52 | 11 | 1 |
| PAREZIA MMSS PROXIMAL | 106 | 1 | 3 | 5 | - | 78 | 17 | 2 |
| PAREZIA MMSS DISTAL | 95 | 1 | 3 | 5 | - | 68 | 16 | 2 |
| PAREZIA MMII PROXIMAL | 101 | 1 | 2 | 5 | - | 73 | 18 | 2 |
| PAREZIA MMII DISTAL | 89 | 1 | 2 | 5 | - | 64 | 15 | 2 |
| ATROFIA MUSCULAR | 23 | - | 3 | 2 | - | 14 | 4 | - |
| FASCICULACOES | 3 | - | - | - | - | 1 | 2 | - |
| ARREFLEXIA | 6 | - | 1 | 1 | - | 3 | 1 | - |
| HIPORREFLEXIA | 22 | 1 | - | 1 | - | 15 | 5 | - |
| LINGUA TRISSULCADA | 5 | - | - | - | - | 5 | - | - |
| HIPOTONIA | 33 | 1 | 2 | 3 | - | 23 | 4 | - |
| FACIES MIASTENICA | 93 | - | 3 | 4 | 7 | 64 | 12 | 3 |
| DIPAREZIA FACIAL | 18 | - | - | - | - | 12 | 6 | - |
| NÚMERO DE CASOS | 153 | 1 | 3 | 5 | 19 | 98 | 23 | 4 |

Nos principais testes realizados, a prova do esfigmomanômetro apresentou maior valor de positividade nos pacientes juvenil/adulto 62,5% e 80,0% nos casos acima de 50 anos (Tabela 5).

O teste do Tensilon® foi positivo em 88,6% do total de casos. A forma congênita esporádica não apresentou os mesmos percentuais, apenas 40,0%. O uso da prostigmine como teste terapêutico não atingiu os mesmos valores, mesmo quando utilizados em um mesmo paciente (64.5%) (Tabela 5).

A avaliação do mediastino anterior feita pela radiografia simples do tórax revelou alargamento dessa área em dez casos, inclusive três casos com calcificações múltiplas ou isoladas. A tomografia axial computadorizada apresentou hiperplasia tímica sem evidência de neoplasia em dez casos; nódulos isolados ou múltiplos, três; timoma em quatro casos; e alterações inespecíficas em dois casos. Este método detectou quatro casos com timoma e a radiografia simples do tórax, três casos (Tabela 5).

A tomografia axial computadorizada e a radiografia simples foram úteis na avaliação do mediastino anterior, sendo aquela mais sensível na demonstração de alterações tímicas, inclusive timomas.

As biópsias musculares foram realizadas em 34 pacientes, dos quais três repetiram o procedimento, sendo 29 anormais, sete normais e um inconclusiva. As alterações puderam ser agrupadas em atrofia de fibras tipo II, 18 casos (62,0%); desinervação, 17 (58,6%); infiltrado linfocitário, sete casos (24,1%) e necrose de fibras com fagocitose, quatro casos (13,7%). Os doentes submetidos a biópsia estavam classificados nas formas congênita familiar, um; congênita esporádica, um; ocular, dois; adulto/juvenil, 29 e acima de 50 anos, um caso (Tabela 5).

TABELA 5 - PRINCIPAIS TESTES REALIZADOS

| TESTES REALIZADOS | PRESEÇA | NENONATAL | CONGÊNITA | | OCULAR | ADULTO - JUVENIL | 50 ANOS | TIMOMA |
|------------------------|---------|-----------|-----------|------------|--------|------------------|---------|--------|
| | | | FAMILIAL | ESPORÁDICA | | | | |
| ESFIGMOMANOMETRO | | | | | | | | |
| Realizados/Anormal | 43/26 | - | - | - | 06/02 | 32/20 | 05/04 | - |
| TENSILON | | | | | | | | |
| Realizados/Positivos | 44/39 | - | - | 04/02 | 03/03 | 30/28 | 06/05 | 01/01 |
| PROSTIGMINE | | | | | | | | |
| Realizados/Positivos | 31/20 | 01/01 | - | 01/0 | 02/01 | 19/13 | 06/04 | 02/01 |
| RAIO X TORAX | | | | | | | | |
| Realizados/Anormal | 132/10 | - | 01/0 | 03/0 | 17/0 | 87/6 | 19/2 | 3/2 |
| TAC TORAX | | | | | | | | |
| Realizados/Anormal | 114/19 | - | 01/0 | 01/0 | 14/0 | 78/14 | 17/02 | 03/03 |
| BIOPSIA MUSCULAR | | | | | | | | |
| Realizados/Anormal | 37/30 | - | 01/01 | 01/01 | 02/02 | 32/25 | 01/01 | - |
| NÚMERO DE CASOS | 153 | 1 | 3 | 5 | 19 | 98 | 23 | 4 |

Os hormônios da tireóide foram dosados em 99 doentes (64,7%), tendo níveis acima da normalidade T3 em sete casos (forma juvenil/adulto, seis casos e acima de 50 anos, um); abaixo da normalidade T3 e T4 em três casos (forma juvenil/adulto, dois e acima de 50 anos, um); o TSH esteve elevado em três doentes com forma juvenil/adulto.

A eritrossedimentação foi pesquisada em 81 pacientes e mostrou-se elevada em 13 (16,0%), sendo sete forma adulto/juvenil, dois com idade acima de 50 anos e quatro com timoma. As enzimas musculares dosadas em 81 doentes foi encontrada elevada em 13 pacientes (16,0%) pesquisados: CK, cinco casos; aldolase, três casos

e LDH, cinco casos. Os valores de AST e ALT apresentaram valores dentro dos limites de normalidade.

O eletrocardiograma realizado em 62 casos (40,5%) mostrou anormalidade em seis: alteração de repolarização, três; bloqueio de ramo direito, dois; e síndrome de hiperexcitabilidade cardíaca em um.

Os pacientes, em número de 27, também foram submetidos a laringoscopias, com apenas 14,8% apresentando paralisia ou paresia de cordas vocais, todos em fase pré-diagnóstico de miastenia grave.

Os testes de estimulação repetitiva foram realizados em 118 pacientes, num total de 198 exames. Mostraram maior positividade nas formas congênita familiar, com timoma, juvenil/adulto e nos pacientes com idade superior a 50 anos, em seqüência decrescente. A forma predominantemente ocular teve resultados positivos em mais da metade dos doentes. No grupo juvenil/adulto, a positividade foi maior no segmento proximal do membro superior. Os percentuais de positividade atingiram índices maiores quando mais de uma investigação foi feita num mesmo paciente. Desse modo, a sensibilidade do teste aumenta quando é considerado pelo menos um teste anormal, seja em nervo distal ou proximal. Dos 118 pacientes investigados com 198 exames, 122 (79,7%) contribuíram para o diagnóstico da doença, assim distribuídos: forma congênita familiar, três (100,0%); predominantemente ocular, cinco (26,3%); juvenil/adulto, 86 (87,7%); acima de 50 anos, 22 (95,6%); e com timoma, quatro (100%) (Tabela 6.)

TABELA 6 - TESTE DE ESTIMULAÇÃO REPETITIVA.

| NERVOS TESTADOS | TOTAL CASOS | NEONATAL | CONGÊNITA | | OCULAR | JUVENIL/ADULTO | > 50 ANOS | TIMOMA |
|------------------------|-------------|----------|-----------|------------|--------|----------------|-----------|--------|
| | | | FAMILIAL | ESPORÁDICA | | | | |
| MEDIANO | | | | | | | | |
| Realizados/Anormal | 118/80 | - | 2/2 | 2/0 | 14/2 | 77/59 | 20/14 | 3/3 |
| MUSCULOCUTANEO | | | | | | | | |
| Realizados/Anormal | 59/32 | - | - | - | 10/1 | 39/25 | 8/5 | 2/1 |
| ULNAR | | | | | | | | |
| Realizados | 11/4 | - | - | - | 2/0 | 6/2 | 3/2 | - |
| FACIAL | | | | | | | | |
| Realizados/Anormal | 9/5 | - | 1/1 | - | 3/2 | 4/1 | 1/1 | - |
| FIBULAR | | | | | | | | |
| Realizados/Anormal | 1/1 | - | - | - | - | 1/1 | - | - |
| TOTAL | | | | | | | | |
| Realizados/Anormal | 198/122 | 0/0- | 3/3 | 2/0 | 29/5 | 127/86 | 32/22 | 5/4 |
| NÚMERO DE CASOS | 153 | 1 | 3 | 5 | 19 | 98 | 23 | 4 |

Os 153 pacientes de miastenia grave ficaram distribuídos, segundo a Escala de Osserman modificada [OSSERMAN & GENKINS, 1971] nas formas clínicas com grau menos severo, na avaliação da primeira consulta (generalizado leve e moderado), variando entre 100,0% na neonatal e congênita a 82,7% na juvenil/adulto. Nas formas com timoma generalizado moderado a agudo fulminante, com 100,0%. Por ocasião da última avaliação o grupo progrediu para a normalidade, sintomas oculares apenas ou generalizado leve, em 92,8%, sendo 41,8% normais; 13,1 sinais e sintomas oculares e generalizado (37,9%) Nos pacientes com idade acima de 50 anos houve 86,7%

nas condições citadas anteriormente com 52,1% assintomáticos, sendo generalizado 26,0%. Apenas 12,9% evoluíram para formas agudas fulminantes e severa tardia. Os miastênicos portadores de timoma evoluíram 33,3% com comprometimento final ocular e 33,3% para tardia severa. Os pacientes de formas congênicas apresentaram grau generalizado leve a moderado (100,0%) na primeira avaliação e 100% com sintomas apenas oculares e generalizados leve, no caso do subgrupo familiar, e 80,0% esporádico. Nestes, 20,0% estavam sem sintomas (Tabela 7).

TABELA 7 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES SEGUNDO A ESCALA DE OSSERMAN.

| GRAU | | CASOS | NEONATAL | CONGÊNITA | | OCULAR | JUVENIL | <50 ANOS | TIMOMA |
|--------------|-----|-------|----------|-----------|------------|--------|---------|----------|--------|
| | | | | FAMILIAR | ESPORÁDICA | | | | |
| O | A/F | 5/64 | 0/1 | - | 0/1 | 2/132 | 3/37 | 0/12 | - |
| I | A/F | 25/20 | - | 0/2- | - | 17/6 | 7/9 | 1/2 | 0/1 |
| IIA | A/F | 62/58 | - | 2/1 | 3/4 | - | 45/47 | 12/6 | - |
| IIB | A/F | 52/5 | 10/0 | 1/0 | 2/0 | - | 37/5 | 9/0 | 2/0 |
| III | A/F | 6/2 | - | - | - | - | 5/0 | 0/1- | 1/1 |
| IV | A/F | 3/4 | - | - | - | - | 2/2 | 1/2 | 0/1- |
| TOTAL | | 153 | 1 | 3 | 5 | 19 | 98 | 23 | 4 |

A= PRIMEIRA AVALIAÇÃO F = AVALIAÇÃO FINAL

Quando avaliado pela Escala de Niakan modificada [WERNECK & MOREIRA, 1991], o grupo total na observação da primeira consulta pode ser classificado como controlado, compensados e controle parcial na sua maior parte (90,8%), variando de 86,7% na forma juvenil/adulto 100,0% nas formas neonatal e congênicas. Um doente

de forma ocular quando examinado já se encontrava em remissão. Os mais comprometidos foram aqueles com timoma em controle parcial e precário (100,0%). Na avaliação final apresentaram remissão, controlado e compensado 50,3% dos atingidos: doentes com formas ocular 78,9%; juvenil/adulto 42,4%; idade acima de 50 anos 60,8% e timoma 33,3%. Quando somados àqueles com controle parcial ocorreram na forma ocular 100,0% dos doentes, juvenil/adulto 98,9%, acima de 50 anos, 82,6% e somente 33,3% no grupo com timoma. Doentes em controle precário e óbitos atingiram 17,3% para aqueles com mais de 50 anos e 66,6% com timoma. A miastenia grave congênita familiar e esporádica tiveram uma avaliação inicial de 100,0% compensado ou controle parcial. Na avaliação final foram observados 100,0% compensado e controle parcial para os casos familiar e 60,0% para os esporádicos, com um doente assintomático, sem medicação, e um óbito (Tabela 8).

TABELA 8 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES SEGUNDO A ESCALA DE NIAKAN MODIFICADA.

| CLASSIFICACAO | | TOTAL | NEONATAL | CONGÊNITA | | OCULAR | JUVENIL/ADULTO | > 50 ANOS | TIMOMA |
|-------------------|-----|-------|----------|-----------|------------|--------|----------------|-----------|--------|
| | | | | FAMILIAL | ESPORÁDICA | | | | |
| REMISSAO | A/F | 01/39 | 0/1 | - | 0/1 | 1/11 | 0/20 | 0/6 | - |
| CONTROLADO | A/F | 12/33 | - | 0/1 | - | 4/4 | 7/20 | 1/7 | 0/1 |
| COMPENSADO | A/F | 46/05 | - | 1/0 | 3/2 | 9/0 | 26/2 | 6/1 | 1/0 |
| CONTROLE PARCIAL | A/F | 81/68 | 1/0 | 2/2 | 2/1 | 5/4 | 53/55 | 16/5 | 2/0 |
| CONTROLE PRECÁRIO | A/F | 13/2 | - | - | - | - | 12/0 | 0/1 | 1/1 |
| ÓBITO | | 6 | - | - | 1 | - | 1 | 3 | 1 |
| CASOS | | 153 | 1 | 3 | 5 | 19 | 98 | 23 | 4 |

A=PRIMEIRA AVALIAÇÃO

F = AVALIAÇÃO FINAL

Entre os procedimentos terapêuticos, os anticolinesterásicos e corticoesteróides foram os mais utilizados em todas as formas clínicas, salvaguardando as congênicas com um único doente utilizando corticoesteróide porque na ocasião tinha-se dúvidas sobre possibilidades de forma juvenil/adulto. A timectomia não teve indicação universal, ficando restrita às formas juvenil e adulto, com idade superior a 50 anos e na presença de timomas. A timectomia não era indicação rotineira nos casos novos avaliados. Sua indicação ficava restrita aos pacientes que não respondiam ao tratamento ou fizesse crise miastênica ou colinérgica. Alguns doentes avaliados em outros serviços fizeram a timectomia precocemente, bem como aqueles pacientes que optaram por este tipo de tratamento. Por outro lado, alguns casos tinham indicação e se recusaram. O uso de outros imunossupressores e plasmaferese foi utilizado nas formas juvenil/adulto, e apenas um doente com timoma. A plasmaferese foi feita em um doente com idade acima de 50 anos e em um com timoma. O uso da imunoglobulina foi excepcional (Tabela 9).

TABELA 9 - PROCEDIMENTOS TERAPÊUTICOS.

| TIPO | CASOS | | NEONATAL | CONGÊNITA | | OCULAR | JUVENIL/ADULTO | > 50 ANOS | TIMOMA |
|----------------------|-------|------|----------|-----------|------------|--------|----------------|-----------|--------|
| | Nº | % | | FAMILIAL | ESPORÁDICA | | | | |
| ANTICOLINESTERÁDICOS | 145 | 94,8 | 1 | 3 | 3 | 16 | 97 | 22 | 3 |
| CORTICOESTERÓIDES | 91 | 59,5 | - | - | 1 | 8 | 67 | 13 | 2 |
| TIMECTOMIA | 36 | 23,5 | - | - | - | - | 32 | 2 | 2 |
| IMUNOSSUPRESSIVOS | 16 | 10,4 | - | - | - | - | 16 | - | 1 |
| PLASMAFERESE | 14 | 9,2 | - | - | - | - | 12 | 1 | 1 |
| IMUNOGLOBULINAS | 2 | 1,3 | - | - | - | - | 2 | - | - |
| TOTAL | 153 | 100 | 1 | 3 | 5 | 19 | 98 | 23 | 4 |

O seguimento dos pacientes e sua adesão ao tratamento foi satisfatória na maior parte dos doentes em todas as formas clínicas (Tabela 10).

TABELA 10 - SEGUIMENTO E ADESÃO AO TRATAMENTO.

| CONDIÇÃO | CASOS | | NEONATAL | CONGÊNITA | | OCULAR | JUVENIL/ADULTO | > 50 ANOS | TIMOMA |
|-----------------------|-------|------|----------|-----------|------------|--------|----------------|-----------|--------|
| | Nº | % | | FAMILIAL | ESPORÁDICA | | | | |
| SEGUIMENTO: | | | | | | | | | |
| SATISFATÓRIO | 124 | 81,0 | 1 | 3 | 3 | 15 | 80 | 20 | 2 |
| INSATISFATÓRIO | 28 | 18,3 | - | - | 2 | 4 | 18 | 3 | 1 |
| ADESÃO AO TRATAMENTO: | | | | | | | | | |
| SATISFATÓRIO | 125 | 81,7 | 1 | 3 | 3 | 15 | 81 | 20 | 2 |
| INSATISFATÓRIO | 28 | 18,3 | - | - | 2 | 4 | 18 | 3 | 01 |
| TOTAL | 153 | 100 | 1 | 3 | 5 | 19 | 98 | 23 | 4 |

Na última consulta, 69,2% dos pacientes estavam em acompanhamento ou alta médica, sendo que as transferências e abandono totalizaram 25,5%; óbito, 5,2%. O maior percentual de alta está na forma ocular (42,1%), excluindo o único caso neonatal da amostra. Não houve nenhum caso de óbito neonatal, congênita familiar e ocular, tendo maior ocorrência nos doentes com timoma. Os pacientes que mais abandonaram o tratamento foram da forma juvenil/adulto, entretanto com maior índice de acompanhamento (Tabela 11)

TABELA 11 - SITUAÇÃO DOS PACIENTES NA ÚLTIMA CONSULTA.

| SITUAÇÃO | CASOS | | NEONATAL | CONGÊNITA | | OCULAR | JUVENIL/ADULTO | > 50 ANOS | TIMOMA |
|----------------|------------|------------|----------|-----------|------------|-----------|----------------|-----------|----------|
| | Nº | % | | FAMILIAL | ESPORÁDICA | | | | |
| ACOMPANHAMENTO | 86 | 56,2 | - | 2 | - | 8 | 62 | 13 | 1 |
| ALTA MÉDICA | 20 | 13,0 | 1 | - | 1 | 8 | 7 | 3 | - |
| TRANSFERÊNCIA | 29 | 19,0 | - | 1 | 3 | 2 | 20 | 3 | - |
| ABANDONO | 10 | 6,5 | - | - | 1 | - | 9 | - | - |
| ÓBITO | 8 | 5,2 | - | - | 1 | - | 1 | 4 | 2 |
| CASOS | 153 | 100 | 1 | 3 | 5 | 19 | 98 | 23 | 4 |

A partir da primeira randomização, a amostra ficou reduzida a 100 casos: 80, juvenil/adulto e 20 com idade superior a 50 anos.

Os doentes foram avaliados clinicamente pela Escala de Niakan modificada [WERNECK & MOREIRA, 1991] de acordo com a resposta apresentada por procedimentos terapêuticos.

Os pacientes de forma juvenil/adulto na primeira consulta 70,2% ficaram classificados em controle parcial e precário. Após a aplicação dos diversos procedimentos terapêuticos, 23,6% dos miastênicos tiveram remissão ou estavam compensados, atingindo 49,1% com os controlados e 98,7% somando-se aqueles em controle parcial. Nesse grupo, apenas 1,3% foi a óbito. Quando os diversos tratamentos, como uso de corticoesteróides, outros imunossuppressores, plasmaferese e timectomia, são comparados, não há diferença estatisticamente significativa nos resultados obtidos (Tabela 12).

TABELA 12 - DISTRIBUIÇÃO DE 80 PACIENTES COM FORMA JUVENIL/ADULTO SEGUNDO A ESCALA DE NIAKAN MODIFICADA E PROCEDIMENTOS TERAPÊUTICOS.

| CASOS | Nº | Anticolines- terásicos | Corticoes- teróides | Timectomia | Imunossu- pressores | Plasmafé- rese |
|--------------------------|-------|---------------------------|------------------------|------------|------------------------|-------------------|
| TOTAL | 80 | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim |
| REMISSÃO | | | | | | |
| A/F | 0/20 | 0/19 | 0/1 | 0/14 | - | - |
| CONTROLADO | | | | | | |
| A/F | 4/18 | 4/18 | 4/17 | 3/9 | 2/5 | 1/2 |
| COMPENSADO | | | | | | |
| A/F | 20/1 | 18/1 | 13/0 | 5/0 | 2/0 | 1/0 |
| CONTROLE PARCIAL | | | | | | |
| A/F | 44/40 | 44/40 | 34/30 | 14/14 | 7/10 | 7/6 |
| CONTROLE PRECÁRIO | | | | | | |
| A/F | 12/01 | 12/0 | 11/0 | 8/0 | 5/0 | 2/0 |
| ÓBITO | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |

A = PRIMEIRA AVALIAÇÃO

F = AVALIAÇÃO FINAL

Nos casos com idade acima de 50 anos, a avaliação na primeira consulta classificou os doentes em 75,0% no grupo de controle parcial e após os tratamentos, 30,0% em remissão e 25,0%, controlados e 85,0% quando incluídos os de controle parcial. Nesses casos houve um doente que evoluiu com controle precário e dois óbitos (Tabela 13).

TABELA 13 - DISTRIBUIÇÃO DE 20 PACIENTES COM FORMA ACIMA DE 50 ANOS SEGUNDO A ESCALA DE NIAKAN MODIFICADA E PROCEDIMENTOS TERAPÊUTICOS

| CASOS | Nº | Anticolines- terásicos | Corticoes- teróides | Timectomia | Imunossu- pressores | Plasmafé -rese |
|--------------------------|------|---------------------------|------------------------|------------|------------------------|-------------------|
| TOTAL | 20 | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim |
| REMISSÃO | | | | | | |
| A/F | 0/6 | 0/6 | 0/4 | - | - | - |
| CONTROLADO | | | | | | |
| A/F | 0/6 | 0/6 | 0/3 | 0/1 | - | - |
| COMPENSADO | | | | | | |
| A/F | 5/0 | 5/0 | 3/0 | - | - | - |
| CONTROLE PARCIAL | | | | | | |
| A/F | 15/5 | 15/5 | 3/0 | 0/1 | - | - |
| CONTROLE PRECÁRIO | | | | | | |
| A/F | 0/1 | 0/1 | 0/1 | - | - | - |
| ÓBITO | 2 | 2 | 2 | - | - | - |

A = PRIMEIRA AVALIAÇÃO

F = AVALIAÇÃO FINAL

Quando comparados os 100 casos de miastenia grave adquirida juvenil/adulto e idade acima de 50 anos, com tempo de doença superior a um ano e seguimento superior a seis meses, observou-se melhora (remissão, controlados e compensados) em 37% para o tratamento conservador e 17% para timectomia. O grupo como um todo totalizou 54% dos casos com remissão ou melhora. Os casos com controle precário ou sem nenhuma resposta (inalterado) foram 30% no tratamento conservador e 14% para timectomia. Houve 3% de óbitos no grupo timectomizado.

Verificou-se que nesse grupo não houve diferença estatística entre tratamento conservador e timentomia considerando a remissão e outros tipos de respostas(Tabela 14).

TABELA 14 - RESULTADOS DOS PROCEDIMENTOS TERAPÊUTICOS

| TIPOS DE TRATAMENTO | TIMECTOMIA | CONSERVADOR |
|----------------------------|-------------------|--------------------|
| NÚMERO DE CASOS | 32 | 68 |
| Remissão/Contralado | 16 | 37 |
| Inalterado/piora/Óbito | 16 | 31 |

Qui-quadrado 0,390 p=0,8434

Desde que as respostas obtidas na amostra não estão de acordo com a literatura adotou-se a realizar uma comparação usando casos com características clínicas e terapêuticas semelhantes no o começo da doença, diferindo apenas pela presença de timentomia.

Nesta segunda randomização com auxílio do computador, mantidos os critérios propostos foram selecionados 56 casos, dos quais 28 tinham sido submetidos a timentomia e 28 a tratamento conservador. Não houve nenhuma diferença estatística relacionada ao sexo; idade; início, duração e tempo de seguimento da doença; avaliação pela Escala de Niakan modificada na primeira consulta; e os tratamentos adicionais (Tabela15).

TABELA 15 - CARACTERÍSTICA DO PAREAMENTO DE 28 CASOS COM TRATAMENTO CONSERVADOR OU TIMECTOMIA

| Tipo de Tratamento | Timectomia | Conservador | p* |
|---------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|----|
| SEXO | | | |
| Masculino | 8 | 8 | NS |
| Feminino | 20 | 20 | NS |
| IDADE INICIAL (anos) | 26.75- ±10.99 (10.00- 51.00) | 28.78 ±9.56 (13.00- 52.00) | NS |
| IDADE PRIMEIROS SINTOMAS (anos) | 22.92 ±9.30 (6.00- 46.00)- | 25.25 ±7.38 (12.00- 41.00) | NS |
| TEMPO DE DOENÇA (anos) | 9.90 ±6.62 (1.88- 25.00)- | 9.13 ±6.341 (1.24 27.00) | NS |
| TEMPO DE SEGUIMENTO (anos) | 7.49 ±6.13 (1.16- 22.00) | 5.263 ±5.35 (0.16- 19.00) | NS |

*Teste "t" Student

Na avaliação inicial pela Escala funcional de Niakan modificada, a maioria dos casos estava em controle parcial e não houve nenhuma diferença estatística entre os grupos em relação aos tipos de tratamento (Tabela 16).

TABELA 16 - AVALIAÇÃO INICIAL DOS 28 CASOS PELA ESCALA FUNCIONAL DE NIAKAN MODIFICADA

| | TIMECTOMIA | CONSERVADOR |
|----------------------|------------|-------------|
| NÚMERO PACIENTES | 28 | 28 |
| Controlado | 3 | 3 |
| Compensado | 4 | 6 |
| Controle parcial | 14 | 17 |
| Controle precário | 7 | 2 |
| Qui-quadrado 3,46810 | p= 0,3249 | |

Os dois grupos de pacientes receberam outros tipos de tratamento, sendo observado que o grupo timentomizado usou mais freqüentemente prednisona, outros imunossupressivos e plasmaférese (Tabela 17)

TABELA 17 - TRATAMENTOS ADICIONAIS

| | TIMECTOMIA | CONSERVADOR | p* |
|----------------------|-------------------|--------------------|-----------|
| Número pacientes | 28 | 28 | |
| Anticolinesterásicos | 28 | 27 | NS |
| Prednisona | 28 | 18 | ** |
| Imunossupressivos | 12 | 1 | ** |
| Plasmaférese | 8 | 3 | NS |

Teste qui-quadrado

Na avaliação final pela Escala funcional de Niakan modificada foram observados 10 pacientes no grupo com tratamento conservador e 14 no grupo timentomizado sem nenhuma sintomatologia (remissão, controlados e compensados). Do total de 15 casos em remissão, nove fizeram tratamento conservador. Entretanto, o grupo de timentomizado teve um maior número de casos controlados e compensados(Tabela 18).

TABELA 18 - AVALIAÇÃO FINAL DOS 28 CASOS PELA ESCALA DE NIAKAN MODIFICADA

| | TIMECTOMIA | CONSERVADOR |
|----------------------|------------|-------------|
| Número pacientes | 28 | 28 |
| Remissão | 6 | 9 |
| Controle eCompensado | 8 | 1 |
| Controle parcial | 14 | 18 |

Qui-quadrado 6.5444 p = 0.00379

O tempo de remissão da doença foi variável e o número de casos nessa situação aumentou com o passar dos anos nos dois grupos de pacientes. A média de tempo para os casos em tratamento conservador foi de 6.61 ± 4.27 anos, variando de 0.5 a 13 anos. Para os casos timectomizados, a remissão média foi de $13,00 \pm 7.15$ anos, também variando de um a 23 anos (Figura 1).

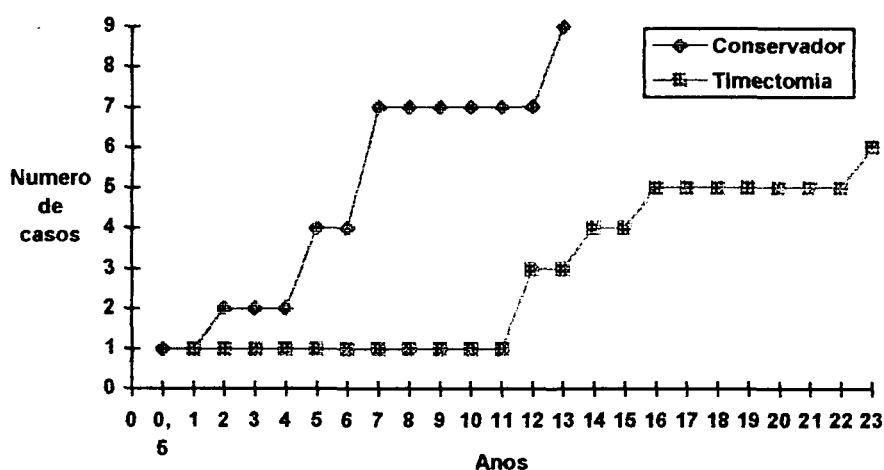


FIGURA 1- Tempo de remissão (cumulativo)

O número de casos que obteve controle com o tratamento conservador foi menor em relação ao grupo timentomizado, porém mais precoce. A média de tempo necessário para controle foi de 5.87 ± 4.15 anos nos pacientes timentomizados, variando de 2.0 a 15 anos, e no tratamento conservador foi de 10 anos em apenas um caso (Figura 2).

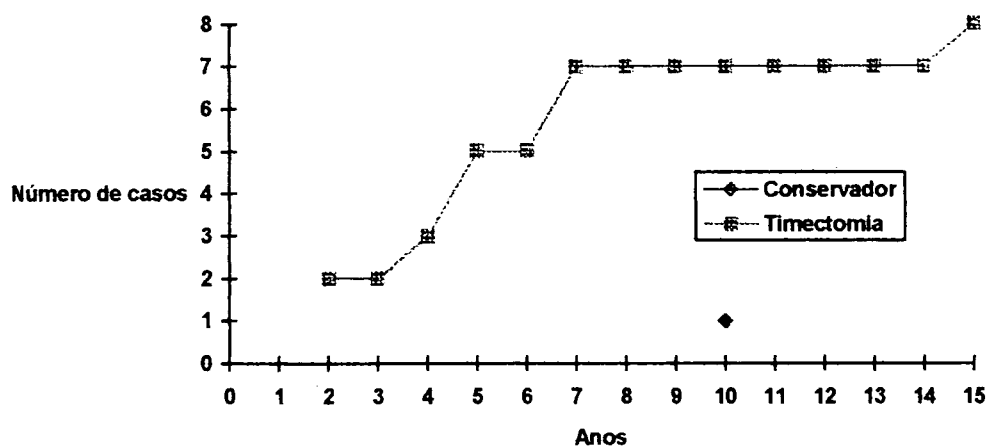


FIGURA 2 - Tempo para controle (cumulativo)

A análise estatística dos resultados não apresentou diferença estatística significativa quanto aos resultados nos dois grupos, exceto para os pacientes controlados no teste do qui-quadrado (Tabela 19).

TABELA 19 - RESULTADO DO TRATAMENTO NA ÚLTIMA CONSULTA.

| | TIMECTOMIA | CONSERVADOR | p = |
|------------------|------------|-------------|--------|
| Número pacientes | 28 | 28 | |
| Remissão | 6 | 9 | 0.5462 |
| Controlado | 8 | 1 | 0.0290 |
| Inalterado | 12 | 13 | 1.0000 |
| Piora | 2 | 5 | 0.4190 |

A análise conjunta dos casos em remissão e controlados mostrou que o índice acumulado praticamente seguiu a mesma curva, tendo uma média de tempo de 6.75 ± 4.05 anos para os grupo de tratamento conservador e de 9.07 ± 6.43 anos para os casos do grupo timectomizado, não se encontrando diferença estatística entre os dois (Teste "t" Student) (Figura 3).

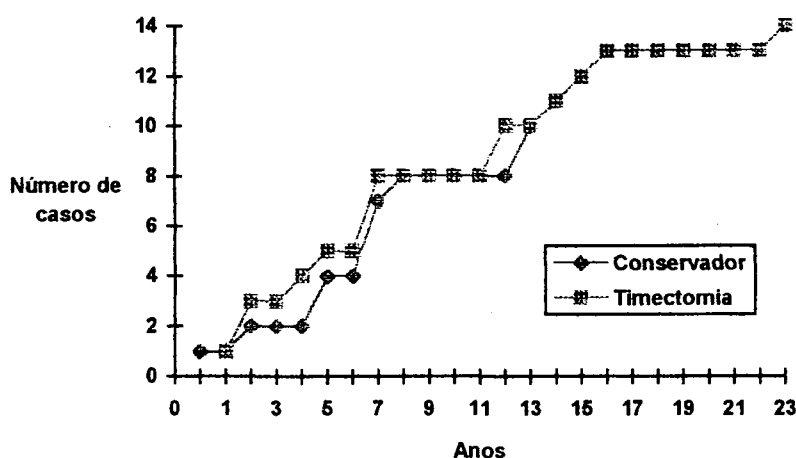


FIGURA 3 - Tempo para remissão e controle (cumulativo)

Agrupando e comparando os casos com remissão e controlados dos outros tipos de evolução, foram verificados números semelhantes para o grupos timectomizado e tratamento conservador, não havendo nenhuma diferença estatística usando o qui-quadrado (Tabela 20).

TABELA 20 - RESULTADOS DO TRATAMENTO NA ÚLTIMA CONSULTA.

| | TIMECTOMIA | CONSERVADOR |
|-----------------------|-------------------|--------------------|
| Número pacientes | 28 | 28 |
| Remissão e Controlado | 14 | 10 |
| Outras condições | 14 | 18 |
| Qui-quadrado 0.65625 | p = 0.4179 | |

Os resultados encontrados até agora levantam uma dúvida quanto à eficácia da timentomia na amostra. Contudo, o tempo de doença no qual foram realizados esse procedimento poderia ser um aspecto sujeito a críticas, sendo considerado demasiadamente tarde em alguns pacientes. Para verificar se esse aspecto é verdadeiro, fez-se uma terceira randomização, com auxílio do computador, para pacientes que foram timentomizados no primeiro ano da doença, tendo um seguimento clínico mínimo de nove meses.

Nessa nova randomização computadorizada foram selecionados 14 casos que tinham realizados timentomia, sendo pareados com 14 casos submetidos a tratamento conservador. Mais uma vez não foi encontrada nenhuma diferença estatística entre sexo, idade de início, duração e seguimento da doença nos dois grupos (Tabela 21)

TABELA 21 - TIMECTOMIA NO PRIMEIRO ANO DE DOENÇA E SEGUIMENTO CLÍNICO SUPERIOR A NOVE MESES.

| | TIMECTOMIA | CONSERVADOR | p = |
|--------------------------|------------|-------------|-----|
| SEXO | | | |
| Masculino | 6 | 6 | NS |
| Feminino | 8 | 8 | NS |
| IDADE INICIAL | 29.71 | 29.71 | NS |
| (anos) | | | |
| IDADE PRIMEIROS SINTOMAS | 25.64 | 25.50 | NS |
| (anos) | | | |
| TEMPO DE DOENÇA | 9.93 | 9.25 | NS |
| (anos) | | | |
| TEMPO DE SEGUIMENTO | 7.91 | 5.78 | NS |
| (anos) | | | |
| Teste "t" Student | | | |

Na Escala funcional de Niakan modificada não foi encontrada nenhuma diferença estatística entre os dois grupos, embora um maior número de casos com controle parcial no grupo de tratamento conservador e controle precário no grupo timentomizado (Tabela 22).

TABELA 22 - AVALIAÇÃO INICIAL PELA ESCALA FUNCIONAL DE NIAKAN MODIFICADA DE TIMECTOMIZADOS NO PRIMEIRO ANO DE DOENÇA E SEGUIMENTO CLÍNICO SUPERIOR A NOVE MESES

| | TIMECTOMIA | CONSERVADOR |
|-------------------|------------|-------------|
| Número pacientes | 14 | 14 |
| Controlado | 1 | - |
| Compensados | 3 | 4 |
| Controle parcial | 4 | 8 |
| Controle precário | 6 | 2 |

Qui-quadrado 4.4761 p = 0.2144

O número de remissões foi maior no grupo tratado de modo conservador, sendo também maior o número de pacientes controlados no grupo timentomizado. Não houve diferença estatística entre os dois grupos (Tabela 23).

TABELA 23 - RESULTADO DO TRATAMENTO - TIMECTOMIZADO NO PRIMEIRO ANO E SEGUIMENTO CLÍNICO POR MAIS DE NOVE MESES.

| | TIMECTOMIA | CONSERVADOR | p = |
|------------------|------------|-------------|----------------|
| Número pacientes | 14 | 14 | (Qui-quadrado) |
| Remissão | 5 | 7 | 0.7025 |
| Controlado | 6 | 1 | 0.0809 |
| Inalterado | 3 | 6 | 0.4183 |

Quando foram agrupados os casos de remissão e controle no período de tempo que eles ocorreram, verificou-se curva semelhante para os dois procedimentos com um tempo médio para remissão 5.46 ± 4.28 anos, variando de nove meses a 13 anos, com uma mediana de sete anos no grupo de tratamento conservador e uma média de 7.45 ± 6.00 , anos variando de um a 16 anos, com uma mediana de seis anos para o grupo timectomizado (Figura 4).

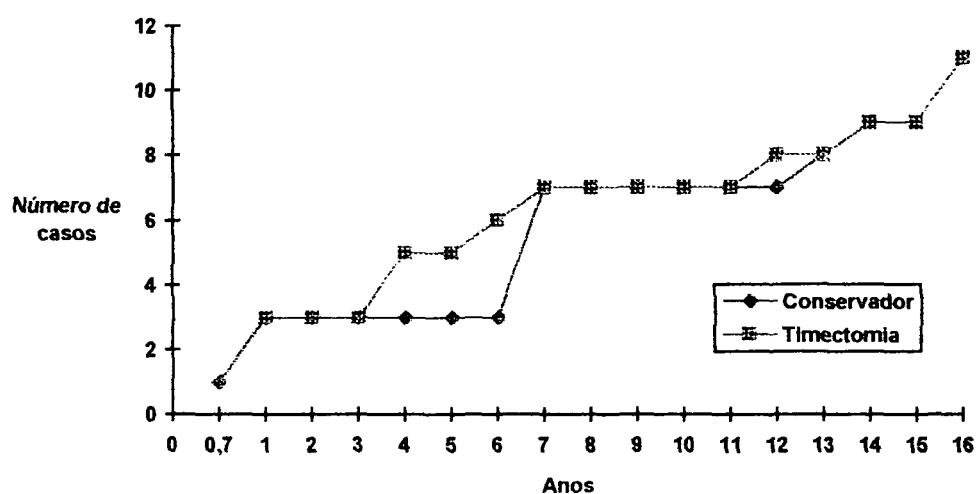


FIGURA 4 - Tempo de remissão e controle (cumulativo)

Timectomia feita no primeiro ano de doença

Comparando a remissão e o controle para outros tipos de evolução nos grupos de tratamento conservador e timectomia não encontrou-se nenhuma diferença estatística (Tabela 24).

TABELA 24 - RESULTADO DO TRATAMENTO TIMECTOMIA NO PRIMEIRO ANO DE DOENÇA E SEGUIMENTO SUPERIOR A NOVE MESES.

| | TIMECTOMIA | CONSERVADOR |
|-----------------------|------------|-------------|
| Número pacientes | 14 | 14 |
| Remissão e Controlado | 11 | 8 |
| Outras condições | 3 | 6 |
| Qui-quadrado 0.6549 | p = 0.4183 | |

COMENTÁRIOS

5 COMENTÁRIOS

Há pouco mais de um século foi feita a primeira descrição convincente de um paciente com miastenia grave, apesar de a doença já ter sido relatada 200 anos antes (OOSTERHUIS, 1984). Hoje é uma condição muito difundida, mas pouco diagnosticada, com conhecimentos sobre a etiopatogenia não esclarecidos de modo suficiente, e, em decorrência disso, os diversos procedimentos terapêuticos não têm consenso entre os especialistas.

Considerando a importância de um estudo sobre aspectos gerais da doença, assim como a comparação entre os diversos tratamentos e a evolução dos doentes serão comentados e discutidos à luz dos conhecimentos da literatura os dados encontrados na amostra.

Na nossa série estudada, a idade dos primeiros sintomas variou da primeira à oitava década, com uma média de 29,5 anos, sendo o pico de ocorrência para o sexo masculino entre os 20 e 35 anos (44,8%) e feminino entre os 15 e 30 anos (45,2%). No total, as mulheres foram mais comprometidas do que os homens numa proporção de 2,1:1. A maioria dos autores relatam que a doença pode ter início em qualquer idade, desde recém-nascidos até indivíduos com mais de 70 anos. Assis estudou 372 pacientes de 23 anos do sexo feminino e 30 do sexo masculino. Para Osserman e Genkins, as mulheres têm um pico de ocorrência na 3ª década e os homens na 6ª ou 7ª década de vida. Grob e seus colaboradores encontraram uma média de idade com início da doença aos 28 anos para o sexo feminino, predominando na infância e adultos jovens, e para o sexo masculino aos 42 anos, com predomínio de idade acima de 50 anos. No trabalho de Simpson, a média de idade de início foi de aos 26 anos para as mulheres e 31 para os homens [ASSIS, 1990; DONALDSON et al, 1990; DRACHMANN, 1994; ENGEL, 1984; ENGEL, 1994a; ENGEL 1994b; GROB et al, 1994; OOSTERHUIS, 1984; OSSERMAN & GERKINS, 1971; PHILIPS II, 1994; WERNECK & TEIVE, 1987].

Observa-se que os dados deste estudo coincidem com os dos autores apresentados com relação à média geral de idade, o que não ocorre com a média de idade entre os homens, havendo nítido predomínio a partir da 4a. e 5a. década. Acredita-se que esses fatos sejam características próprias dessas amostras.

O aspecto característico da miastenia grave é a variabilidade no déficit motor em um ou mais músculos, mais do que uma paresia universal e simétrica. Tal fato tem mudanças a cada dia e flutuação no curso diário, melhorando com repouso e drogas anticolinesterásicas. Na amostra, os principais sinais e sintomas foram ptose palpebral, diplopia, comprometimento da musculatura bulbar, paresia dos músculos cervicais e extremidades. O comprometimento dos músculos mastigatórios também foi expressivo. Uma queixa subjetiva importante foi a astenia, definida como uma sensação de fadiga ou cansaço generalizado e inexplicável. Os percentuais de pacientes comprometidos estão ao lado do déficit da musculatura ocular e acima daqueles do déficit de força objetivo. Atrofia muscular, alterações de reflexos, principalmente hiporreflexia, hipotonia e paralisia de cordas vocais ocorreram em menos de 20%. O facies miastênico encontrado na maioria dos doentes é causado pela fraqueza dos músculos faciais. A língua trissulcada descrita por Wilson (1955), citado por Engel (1994), tem baixos índices. A monografia clássica de Osseman (1955) estudou 325 pacientes mostrando como achados iniciais paresia da musculatura ocular (com diplopia e ptose), bulbar e de extremidades, apresentando percentuais um pouco acima ou abaixo de 50%. Em Osseman e Genkins (1971), diplopia e ptose uni ou bilateral destacaram-se como queixas inicial e evolutiva mais freqüentes. Os músculos bulbares, mastigatórios, musculatura cervical, extremidades e astenia tiveram uma freqüência menor. Lisak (1982) mostrou que o envolvimento da musculatura extra-ocular é mais freqüente, podendo ser observado na metade dos casos durante a apresentação e em sua maior parte na evolução da doença. Tal envolvimento compreende diplopia e/ou ptose. Assis (1990) estudou 372 pacientes, sendo a diplopia isolada, acompanhada ou seguida de ptose unilateral, a

manifestação clínica inicial mais freqüente, vindo após ptose uni ou bilateral. Quando somado a outros músculos têm-se 86,8% de comprometimento. A musculatura ocular isolada representou um percentual pequeno nesse grupo. Werneck e Teive (1987) encontraram na sua casuística valores que variaram no início na evolução e no exame neurológico. Ptose palpebral, diplopia, disfagia, paresia nos membros superiores e inferiores e astenia generalizada estavam presentes em acima de 60% dos pacientes. Comprometimento da musculatura mastigatória, bulbar e cervical, língua trissulcada e fasciculações foram encontradas numa frequência menor.

Os sinais e os sintomas iniciais, evolutivos e de exame neurológico encontrados neste estudo são aproximados aos relatados na literatura pesquisada, com exceção ao trabalho de Osserman (1958) que mostrou valores muito baixos quando considerou a musculatura extra-ocular. Esse autor não esclareceu sobre o tempo de duração da doença quando seus doentes foram examinados. Em relação à queixa subjetiva de astenia ou fadiga concorda-se com Lisak (1982), quando afirma-se tratar de uma queixa raramente isolada ou como sintoma maior. A presença de fasciculações em alguns miastênicos foi interpretada como decorrente do uso de anticolinesterásicos. O emagrecimento, como conseqüência da disfagia e fraqueza dos músculos mastigatórios, apesar de observado nos pacientes, não foi uma informação encontrada nos prontuários, mas todos os pacientes quando reavaliados confirmaram essa queixa.

No diagnóstico da miastenia grave foram utilizados anamnese, exame físico e neurológico já comentados, além dos testes farmacológicos, eletrofisiológicos e laboratoriais como rotina, a biópsia muscular foi realizada excepcionalmente.

O teste do esfigmomanômetro apresentou positividade de 82,9% no trabalho de Werneck e Teive (1987). Em nossos pacientes foram encontrados 62,5% nas formas juvenil/adulto e 80,0% acima de 50 anos. A dependência da vontade do paciente e o período da evolução da doença talvez não motivem um maior número de relatos na literatura ou mesmo inclusão nos protocolos dos diversos serviços.

Os testes com edrofônio e prostigmine foram significativamente positivos nos doentes de Osserman e Kaplan (1952) quando eles pesquisaram 15 pacientes com miastenia grave, dois grupos controle de 15 indivíduos normais e 20 psiconeuróticos. O diagnóstico de miastenia grave foi consistente nos 15 doentes e nenhuma anormalidade nos grupos controle. Posteriormente, Osserman e Genkins (1966) fizeram uma revisão crítica e 1,5% dos pacientes apresentaram hipersensibilidade à droga e 5 a 10%, resposta negativa ou duvidosa. Na amostra, o teste do edrofônio foi positivo na maioria dos casos, tendo maior frequência na forma juvenil. Com a prostigmine, os resultados foram menores, inclusive na forma juvenil/adulto. Esses achados são próximos aos obtidos pelos diversos autores. Acredita-se que não foram influenciados pela gravidade ou duração da doença, mas pela seletividade dos doentes e subjetividade na avaliação. A sensibilidade e a especificidade do teste são decorrentes dos critérios subjetivos de avaliação, sendo considerado fidedigno pela maioria dos autores [ASSIS, 1990; COLL & DEMER, 1992; DAROFF, 1986; ENGEL, 1996; HOPKINS, 1994; LISAK, 1997; OSSERMAN & GENKINS, 1966, OSSERMAN & GENKINS, 1971; OOSTEHUIS, 1984; OSSERMAN & KAPLAN, 1952; WERNECK & TEIVE, 1987].

Para Strump (1990), a detecção do timo na tomografia computadorizada tem uma variação de acordo com a idade. Tem-se o timo visualizado em 100% dos indivíduos com menos de 30 anos, em 72% dos adultos entre 30 e 50 anos e em 17% acima de 50 anos. A radiografia simples do tórax não permite a visualização do timo mesmo hipertrofiado. Nos casos de timoma, esse diagnóstico apenas perfaz 60% [ASSIS, 1990b; JANSEN, 1983] e na quase totalidade dos casos com a tomografia computadorizada [HALE et al, 1990; BATRA et al, 1987]. Foram submetidos a esses exames como rotina a maioria dos pacientes, sendo encontrada hiperplasia tímica em 16,1%, dos quais um quarto foi diagnosticado como timoma na tomografia computadorizada e, na metade desses também na radiografia convencional. Nossos dados não se distinguem das observações feitas por diferentes autores.

A avaliação radiológica do mediastino em miastênicos tem por finalidade detectar patologias do timo, principalmente timomas. Os doentes são submetidos à radiografia simples e tomografia axial computadorizada do tórax. O pequeno tamanho e a localização do timo no mediastino anterior fazem da tomografia computadorizada o exame de eleição para essa investigação [STRUMP, 1990; LINTON & PHILCOX, 1990].

As dosagens da tri-iodotironina (T3) e da tiroxina plasmática (T4) foram feitas de rotina, sendo encontrado valores elevados que justificaram o diagnóstico de hipertireoidismo mais do que hipotireoidismo.

A associação de miastenia grave com hipertireoidismo está descrita em diversos estudos atingindo até 20% e o hipotireoidismo 3-5%. A coincidência das duas doenças parece maior do que a esperada, mas a causa não está devidamente esclarecida. É possível que os mesmos fatores causais estejam envolvidos, como genéticos, auto-ímmunes, entre outros [ROWLAND, 1977; DRACHMAN, 1994; LISAK, 1997]. Na casuística de Assis (1990) foi constatada tireoideopatia em 4% dos pacientes, sendo a incidência de hipertireoidismo (0,2%). Werneck e Teive (1987) encontraram T4 diminuído em 3,1% e aumentado em 12,1%. A incidência foi apresentada por autores como Osserman e Genkins (1966) com percentuais de 5,2%; Oosterhuis (1984), 10,3% e Simpson (1981), 17,1%.

Os pacientes com tireoideopatia totalizaram 10%, em consonância com a média da maioria dos autores.

Exames gerais de rotina como hemograma, eritrossedimentação, glicemia de jejum, eletrólitos, uréia, creatinina e parcial de urina não revelaram alterações, mas poderiam ter contribuído para o diagnóstico de condições intercorrentes ou associadas. A elevação de enzimas musculares tem sido relatada por autores como consequência da degeneração muscular nas formas mais severas [OOSTERHUIS, 1984; ENGEL, 1994a; DRACHMAN, 1994; WERNECK, 1994].

Biópsias musculares foram realizadas em 34 casos para diagnóstico diferencial, não havendo achados específicos para caracterizar miastenia grave do

ponto de vista histopatológico. As alterações mais freqüentes foram atrofia de fibras tipo II em 62,0% e desinervação em 58,6%. Para os diversos autores não há anormalidades histopatológicas específicas que possam caracterizar miastenia grave [WERNECK, 1982; WERNECK, 1985; WERNECK, 1990; WERNECK, 1996; FENICHEL, 1966].

O teste de estimulação repetitiva é o teste neurofisiológico mais usado para avaliar a junção neuromuscular. Procura detectar decremento da voltagem na resposta de repetidos estímulos correspondendo quase sempre a uma fraqueza muscular do ponto de vista clínico.

Os pacientes tiveram positividade em quase dois terços no oponente do polegar isoladamente. Essa positividade cresceu quando a pesquisa foi associada a um músculo proximal.

Na literatura, a positividade para esse teste neurofisiológico varia de 43,0% a 95,0%, dependendo se a investigação é feita em um ou mais músculo. [HERMANN, 1985; WERNECK E TEIVE, 1987; STÄLBERG, 1980; OZDEMIR, 1971; DRACHMAN, 1994; RIVNER, 1993; KIMURA, 1992; PINTO, 1996; DAUBE JR, 1991; OLIVEIRA, 1996].

Os percentuais da amostra estão na faixa apresentada pelos diversos autores. Acredita-se que a tão larga variação se deve às dificuldades na realização do exame, tais como imobilização do músculo estudado, efeitos da temperatura, uso de testes provocativos ou ainda diferenças entre os vários músculos pesquisados.

A etiopatogenia não definida da miastenia grave, mas com nítido envolvimento multifatorial e o caráter flutuante da sintomatologia dificultam a classificação da doença fora do ponto de vista didático.

Na classificação proposta por Osserman (1958) e modificada por Osserman e Genkins (1971), os nossos pacientes foram situados na sua maior parte nos Grupos IIA e IIB, ou seja, leve e moderadamente severo. O Grupo I, miastenia ocular, compreendeu menos de 20%. Nos Grupos III e IV, aguda fulminante e generalizada severa tardia encontrou-se a menor parte dos doentes. Por fim, no Grupo 0, ou seja,

assintomáticos, os pacientes apresentavam as queixas sugestivas da doença, mas na avaliação apresentavam-se sem sintomas

O estudo de Osserman e Genkins, 1971, uma extensa revisão de 20 anos, compreendendo 1.230 pacientes, apresentou nos Grupos I, IIA e IIB dois terços dos pacientes e o restante nos grupos III e IV e juvenil. Nessa época, esses autores consideravam as crianças e os adolescentes num grupo à parte.

No estudo de Assis, 1990, foram estudados 374 casos, sendo a metade nos grupos I, IA e IIB. Destacou-se um percentual muito pequeno no Grupo I.

Em Werneck e Teive, 1987 têm-se apenas uma pequena parte de casos nos grupos III e IV.

Este estudo, quando comparado com o dos autores citados, apresenta diferenças nos percentuais, mas não na seqüência de comprometimento. Em relação aos grupos I e IIA houve coincidência com Assis, 1990, mas diferiu nos grupos I, III e IV, nos quais os percentuais da forma ocular predominantemente são menores e das formas mais severas aguda e crônica mais elevados. Acredita-se que essas diferenças se devam ao tempo no qual os pacientes foram avaliados, bem como critérios mais rígidos para classificar a forma ocular.

A quase totalidade dos pacientes fizeram o uso de anticolinesterásicos como terapia inicial e mantiveram essas drogas durante todo o tempo de tratamento, mesmo nas situações assintomáticas. Em nenhum caso foi feito o uso intermitente da medicação.

Na literatura é dispensada pouca atenção à terapia anticolinesterásica. É possível que isto seja decorrente do benefício restrito à reversão dos sintomas, não alterando o curso da doença nitidamente relacionada com mecanismos auto-imunes como acontece com as imunoterapias. Contudo, o uso dos anticolinesterásicos é o procedimento terapêutico indiscutível e padrão na miastenia grave. Na verdade essas drogas são feitas com o tratamento complementar e raramente isoladas. [ROWLAND, 1980; MASSEY, 1997; ENGEL et al, 1973; ASSIS,1986; ASSIS,1987; ASSIS, 1993].

Os corticoesteróides exercem efeitos imunossupressivos em diferentes níveis do sistema imunológico (DRACHMAN, 1994; HOHLFELD & WEKERLE, 1994; NEWSON-DAVIS et al, 1993; PATRICK & LINDSTROM, 1973). Na miastenia grave, o tratamento com corticoesteróides pode reduzir os níveis de anticorpos anti-receptor de acetilcolina e a agressividade dos linfócitos T, principalmente CD4 [KAMINSKI et al, 1993; RICHMAN & AGIUS, 1994; TINDAL, 1981]. Experimentalmente, os corticoesteróides diminuem a síntese dos receptores de acetilcolina em cultura de células musculares, podendo melhorar a transmissão neuromuscular, mas do ponto de vista clínico isto não tem sido bem estabelecido (DRACHMAN, 1994; MASSEL, et al, 1991; SANDERS & SCOPETTA, 1994).

Os relatos de remissão com corticoesteróides variam de 27,6% a 69,0%; melhora entre 52,6% e 92,0% e com maus resultados em 19,9% [PASCUZZI et al, 1984; SANDERS & SCOPETTA, 1994; WERNECK & MOREIRA, 1991; PERLO et al, 1975)]. Numa série de casos, com seguimento médio de quatro anos após timentomia, foi verificado que a metade dos timentomizados e dos tratados conservadoramente ainda necessitavam de corticoesteróides [DONALDSON, 1990].

Este estudo não encontrou relação estatística de melhora com a utilização dos corticoesteróides a longo prazo, mas pensa-se como a maioria dos autores que afirma ser essa medida terapêutica responsável por uma maior sobrevida dos pacientes.

Desde a introdução da timentomia por Blalock e colaboradores mostrando resultados satisfatórios no manejo de pacientes com miastenia grave, esse procedimento foi incorporado na literatura médica como rotina [BLALOCK, 1939; BLALOCK, 1944]. Vários trabalhos foram publicados confirmando esses dados e atualmente é usado rotineiramente na forma auto-imune adquirida [EATON & CLAGETT, 1955; BUCKINGHAM et al, 1976].

Muitos trabalhos publicados comparam o tratamento conservador com timentomia, mas a maioria deles não são estudos randomizados, prospectivos ou controlados [GENKINS et al, 1975; HANKINS et al, 1985; SCCADING et al, 1985; MANN et al, 1976; FRASER et al, 1978; OLANOR et al, 1982; ASSIS et al, 1987; TOSTA & FERNANDES, 1989; WERNECK & MOREIRA, 1991].

As referências feitas na literatura são favoráveis à timectomia quando afirmam que os doentes melhoram entre 62,0% a 86,0% [BUCKINGHAM, 1976; DONALDSON, 1990; MULDER, 1974; PAPATESTAS, 1987; ROWLAND, 1980; ZAMBOM, 1991; BLOSSOM et al, 1993] contra 16,6% a 49,0% dos casos tratados conservadoramente [BUCKINGHAM, 1976; DONALDSON, 1990; PERLO, et al 1966]. O estudo de Buckingham e colaboradores, 1976, apresenta um pareamento quanto à idade, sexo, gravidade e duração da doença, sendo apresentada melhora significativa no grupo tratado cirurgicamente. Alguns autores questionaram esses resultados criticando os diferentes métodos usados para justificar os resultados em seus aspectos de variações e subjetividade [SIMPSON, 1958]. MacQuilen e Leone, 1977, fizeram um estudo de grandes amostras durante a era pré-corticóides, antes de 1965. Nele são comparados os resultados da timectomia com o tratamento conservador e não foram encontradas diferenças significativas entre os dois grupos. Grob et al., 1981, referem que o efeito benéfico da timectomia nas últimas três décadas se deve, na verdade, ao advento dos corticoesteróides e às medidas adequadas de suporte respiratório [BUCKINGHAM et al, 1976; MacQUILEN & LEONE, 1977; GROB et al, 1981; ASSIS et al, 1990; ASSIS 1990c] .

Buckingham e colaboradores, 1976, publicaram uma amostra pareada considerando idade, sexo, gravidade e duração da doença na qual relata percentuais de remissão e melhora significativamente maiores no grupo tratado cirurgicamente (BUCKINGHAM et al, 1976). Alguns autores levantaram dúvidas sobre os seus resultados e métodos [McQUILLEN & LEONE, 1977; ROWLAND, 1980], assim como Werneck & Moreira, 1991, com estudo também pareado não encontraram diferenças entre os resultados dos pacientes timectomizados e tratados clinicamente [WERMNECK & MOREIRA, 1991).

Nos dias atuais raramente encontramos casos de miastenia grave que não foram timectomizados. Devido a peculiaridades do Serviço de Doenças Musculares do Hospital de Clínicas da UFPr há poucos anos alguns pacientes recusaram se submeter a timectomia, todavia eles tiveram uma evolução não muito diferente daqueles que aceitaram esse procedimento. Considerando isso, passou-se a adotar uma conduta mais conservadora e no presente temos os resultados dos nossos casos

Na amostra a timectomia, foi indicada, na maioria das vezes, nos doentes miastênicos que não respondiam ao tratamento conservador após o primeiro ano ou nos casos sem resposta às medidas terapêuticas farmacológicas já no início do tratamento. Desse modo, a resposta dos casos estudados aos tratamentos conservador e a timectomia não foi de acordo com a literatura atual. Essa compreensão fez com que se realizasse uma comparação usando casos com características semelhantes clínicas e terapêuticas desde o início da doença.

Nos últimos anos, nossos conhecimentos sobre o manejo de pacientes críticos têm melhorado consideravelmente, bem como os conhecimentos sobre miastenia grave e os vários tipos de tratamento. Com isso, dúvidas têm sido levantadas na interpretação dos resultados da timectomia como responsável pela melhora dos pacientes, uma vez que também foram tratados com corticoesteróides, outras drogas imunossupressivas e plasmaférese após a cirurgia. Contudo, pôde-se observar que no grupo de pacientes timectomizados houve um maior número controlados e compensados. É possível que isto seja decorrente da necessidade de um maior tempo para que esses doentes possam ter uma evolução melhor sem necessitar timectomia. Em contrapartida, não se pode negar a possibilidade deste estudo ter estabelecido um bias na medida que se sentiu dificuldades para determinar questões relacionadas com uma doença envolvendo múltiplos fatores, sintomatologia flutuante e sensível a aspectos específicos da autoimunidade de cada indivíduo.

Para nós, a história natural da miastenia grave continua incerta. Caso os diversos procedimentos isolados ou associados não sejam capazes de interferir na remissão da doença pelo menos acredita-se que eles melhorem a qualidade de vida dos doentes. Sem dúvidas, estudos randomizados, controlados e prospectivos serão necessários para responder a questões fundamentais. Apesar de tudo, concorda-se com Rowland: "O prognóstico da miastenia grave tem melhorado muito, isso indica que nós fizemos algumas coisas certas."

CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

1) Na amostra, a ocorrência de miastenia grave teve predomínio do sexo feminino (68,0%) com idade média de 29,5 anos, sendo a forma auto-imune adquirida a mais freqüente, com o comprometimento muscular generalizado presente na primeira consulta, porém, o envolvimento da musculatura ocular com ptose e diplopia foram os sinais e os sintomas mais freqüentes.

2) O teste clínico do esfigmomanômetro e os testes farmacológicos foram úteis no diagnóstico da doença nas formas generalizadas, sendo que o teste de estimulação repetitiva fez diagnóstico na maioria dos casos e os demais testes somente auxiliaram no diagnóstico diferencial.

3) O uso da piridostigmina, prednisona, outros imunossupressores e plasmaférese tiveram eficácia clínica, principalmente nos casos com idade abaixo de 50 anos.

4) Não houve diferença estatística entre os pacientes submetidos a tratamentos cirúrgico e conservador, quanto à remissão e melhora. No grupo timectomizado houve uma maior frequência nos tipos controle compensados, sugerindo maior estabilidade da doença.

5) Os dados deste estudo sugeram que os diversos procedimentos terapêuticos na miastenia grave influenciam favoravelmente a evolução clínica da doença que segue seu curso auto-limitado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALMON RR & APPEL SH. Serum acetylcholine-receptor antibodies in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1976; 274:235-43.
- AMERICAN ASSOCIATION OF ELECTRODIAGNOSTIC MEDICINE. Guidelines in Electrodiagnostic medicine. *Muscle Nerve* 1992; 15: 229-53.
- ANDREWS PI, MASSEY JM, HOWARD JR. JF, SANDERS DB. Race, sex, and puberty influence onset, severity, and outcome in juvenile myasthenia gravis. *Neurology* 1994; 44:1208-14.
- ASSIS JL. História do estudo da miastenia grave na Clínica Neurológica do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. *Arq Neuropsiquiatr* 1994; 52:376-85.
- ASSIS JL, MARCHIORI PE, ZAMBON AA, SCAFF M. Thymectomy for myasthenia gravis: evaluation of results in 282 patients. *Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo* 1992, 47:117-20.
- ASSIS JL, MARCHIORI PE, ZAMBON, AA, SCAFF M. Tratamento conservador e timectomia na miastenia grave: resultados observados em dois grupos de pacientes acompanhados a longo prazo. *Arq Neuropsiquiatr* 1987; 45:119-30.
- ASSIS JL. História da miastenia grave. In : ASSIS JL., editor. *Miastenia grave*. 1ª ed. São Paulo: Sarvier; 1990a. p.3-5.
- ASSIS JL. Aspectos clínicos. In: ASSIS JL, editor. *Miastenia grave*. 1ª ed. São Paulo: Sarvier; 1990b, p.7-36.
- ASSIS JL. Miastenia grave: evolução das pesquisas na Clínica Neurológica do Hospital de Clínicas da Universidade de Medicina da USP. *Arq Neuropsiquiatr* 1986; 44:406-14.
- ASSIS JL. Miastenia grave: avaliação crítica dos tratamentos. *Arq. Neuropsiquiatr* 1990c; 48:55-70.
- BARLOW CF. Neonatal myasthenia gravis. *Am J Dis Child* 1981; 135:209.
- BATRA P, HERRMANN JR. C, MULDER D. Mediastinal imaging in myasthenia gravis: correlation of chest radiography, CT, MR, and surgical findings. *Am J Roentgenol* 1987; 148:515-19;

- BEVER CT, AQUINO AV, PENN AS, LOVELACE RE, ROWLAND LP. Prognosis of ocular myasthenia. *Ann Neurol* 1983; 14:516-19.
- BLALOCK A, MASSON MF, MORGAN HJ, RIVEN SS. Myasthenia gravis and tumors of the thymic region: report of a case in which the tumor was removed. *Ann Surg* 1939; 110:554-61.
- BLALOCK A. Thymectomy in the treatment of myasthenia gravis: report of 20 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1944; 13:316-39.
- BLOSSOM GB, ERNSTOFF RM, HOWELL GA, BENDICK PJ, GLOVER JL. Thymectomy for myasthenia gravis. *Arch Surg* 1993; 128:855-62.
- BROWN, WF, BOLTON, CF. *Clinical Electromyography 2^a* Boston: Butterworth-Heinemann; 1993.
- BUCKINGHAM JM, HOWARD JR. FM, BERNATZ PE, PAYNE WP, HARRISON JR. EG, O'BRIEN PC et al. The value of thymectomy in myasthenia gravis: a computer-assisted matched study. *Ann Surg* 1976; 184:453-8.
- BURGES J, VINCENT A, MOLENAAR PC, NEWSON-DAVIS J, PEERS C, WRAY D. Passive transfer of seronegative myasthenia gravis to mice. *Muscle Nerve* 1994; 17:1393-400.
- CHANG CC, LEE CV. Isolation of neurotoxins from the venom of *Bungarus multicinctus* and their modes of neuromuscular blocking action. *Arch Int Pharmacodyn* 1963; 144:241-57.
- CIKES N, MOMI MY, WILLIAMS CL, HOWARD JR. FM, HOAGLAND HC, WHITTINGHAM S et al. Striational autoantibodies: quantitative detection by enzyme immunoassay in myasthenia gravis, thymoma, and recipients of d-pencillamine or allogeneic bone marrow. *Mayo Clin Proc* 1988; 63:474-81.
- COLL EG, DEMER JL. The edrophium-hess screen test in the diagnosis of ocular myasthenia gravis. *Am J Ophthalmol* 1992; 114:489-93.
- COSI V, CITTERIO A, LOMBARDI M., PICCOLO G, ROMANI A, ERBETTA A. Effectiveness of steroid treatment in myasthenia gravis: a retrospective study. *Acta Neurol Scand* 1991; 84:33-9.
- COSI V, LOMBARDI M, PICCOLO G, ERBETTA A. Treatment of myasthenia gravis with dose intravenous immunoglobulin. *Acta Neurol Scand* 1991; 84:81-4.
- CHRISTENSEN JL, JENSEN TS, TSIROPOULOS I, SORENSEN T, KJAER M, HOJER-PEDERSEN E et al. Incidence and prevalence of myasthenia gravis in Western Denmark: 1975 to 1989. *Neurology* 1993; 43:1779-83.

- D'ALESSANDRO R, GRANIERI E, BENASSI G, TOLA MR, CASMIRO M, MAZZANTI B, et al. Comparative study on the prevalence of myasthenia gravis in the provinces of Bologna and Ferrara, Italy. *Acta Neurol Scan* 1991; 83:83-8.
- DAROFF RB. The office tensilon test for ocular myasthenia gravis. *Arch Neurol* 1986; 43:843-44.
- DAUBE JR. Needle examination in clinical electromyography. *Muscle Nerve* 1991; 14:685-700.
- DONALDSON DH, ASHER M., HORAN S, RUTHERFORD RB, RINGEL SP. The relationship of age to outcome in myasthenia gravis. *Neurology* 1990; 40:786-90.
- DRACHMAN DB. Myasthenia gravis (first of two parts). *N Engl J Med* 1978a; 298:136-42..
- DRACHMAN DB. Myasthenia gravis (second of two parts). *N Engl J Med* 1978b; 298:186-93.
- DRACHMAN DB. Myasthenia gravis. *N Eng J Med* 1994; 330:1797-810.
- DUMITRU, D. *Electrodiagnostic Medicine*. 1^a ed. Philadelphia: Hanley & Belfus; 1995
- EATON LM, CLAGETT OT. Thymectomy in the treatment of myasthenia gravis: results in seventy-two cases compared with one hundred and forty-two control cases. *JAMA* 1950; 142:963-7.
- EATON LM, CLAGETT OT. Present status of thymectomy in the treatment of myasthenia gravis. *Am J Med* 1955; 19:703-15.
- EKSTEDT J, NILSON G, STÄLBERG E. Calculation of electromyographic jitter. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1974; 37:526-39.
- ENGEL AG. Myasthenia Gravis and Myasthenic Syndromes. *Ann Neurol* 1984; 16: 519-34.
- ENGEL AG. Acquired autoimmune myasthenia gravis. In: ENGEL AG, FRANZINI-ARMSTRONG C, editors. *Myology: Basic and clinical*. 2^a ed. New York: McGraw Hill Inc; 1994a. p.1769-97.
- ENGEL AG. Congenital Myasthenic Syndrome. *Neurol Clin* 1994c; 12:401-37.
- ENGEL AG, LAMBERT EH, SANTA T. Study of long term anticholinesterase therapy. *Neurology* 1973; 23: 1273-81.
- EVOLI A, BARTOCCIONI E, BATOCCHI AP, SCUDERI F, TONALI P. Anti-AChR-negative miasthenia gravis : clinical and immunological features. *Clin Invest Med* 1989; 12:104-9.

- FAMBROUGH DM, DRACHMAN DB, SATYAMURTI S. Neuromuscular junction in myasthenia gravis: decreased acetylcholine receptors. *Science* 1973; 182:293-5.
- FENICHEL GM. Muscle lesions in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1966; 135:60-78
- FRASER KM, SIMPSON JA, CRAWFORD J. The place of surgery in the treatment of myasthenia gravis, *Br J Surg*; 1978; 65:301-4.
- GAY A J, SALMON ML, WINDSON CE. Hering's low, the levators and their relationship in disease states. *Arch Ophthalmol* 1967; 77:157-60.
- GELD HVD, FELTKAMP TEW, LOGHEM JJV, OOSRTERHNS HJGH, BIEMOND A. Multiple antibody production in myasthenia gravis. *Lancet* 1963; 2:373-5
- GENKINS G, PAPATESTAS AE, HOROWITZ SH, KORNFELD P. Studies in myasthenia gravis: early thymectomy. *Am J Med* 1975; 58:517-24.
- GIAGHEDDU M, PUGGIONI G, SANNA G, TAMBURINI G, MARROSU F, RACHELE ME, et al. Epidemiological study of myasthenia gravis in Sardinia, Italy [1958-1986]. *Acta Neurol Scand* 1989; 79:326-33.
- GILCHRIST JM, MASSEY JM, SANDERS DB. Single fiber EMG and repetitive stimulation of the same muscle in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 1994; 17:171-5.
- GROB D, BRUNNER NG, NAMBA T. The natural course of myasthenia gravis and effect of therapeutic measures. *An N Y Acad Sci* 1981; 377:652-69.
- HALE DA, COHEN AJ, SCHAEFER P, JORDAN D, THOMPSON LD, BELLAMY RF, EDWARDS FH, BARRY MJ. Computerized tomography in the evaluation of myasthenia gravis. *South Med J* 1990; 83:414-416.
- HANKINS JR, MAYER RF, SATTERFIELD JR, TURNEY SZ, ATTAR S, SEQUEIRA AJ et al. Thymectomy for myasthenia gravis: 14-year experience. *Ann Surg* 1985; 201:618-25.
- HERRMANN Jr C. Myasthenia gravis occurring in families. *Neurology* 1966; 16:750-85.
- HERRMANN Jr C, LINDSTROM JM, KEESEY JC, MULDER DG. Myasthenia gravis: current concepts. *West J Med* 1985; 142: 797-809.
- HOHLFELD R, WEKERLE H. The thymus in miasthenia gravis. *Neurol Clin* 1994, 12:331-42.
- HOPKINS LC. Clinical features of myasthenia gravis. *Neurol Clin* 1994; 12:243-61.

- HOWARD Jr. JF, SANDERS DB, MASSEY JM. The electrodiagnosis of myasthenia gravis and the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurol Clin* 1994; 12:305-30.
- JANSEN R S, KAYE A D, LISAK R P, SCHATZ N J, ARGER P A, SAVINO P J. Radiologic evaluation of the mediastinum in myasthenia gravis. *Neurology* 1983; 33:354-9.
- KAMINSKI HJ, FENSTERMAKER RA, ABDUL-KARIM FW, CLAYMAN J, RUFF RL. Acetylcholine receptor subunit gene expression in thymic tissue. *Muscle Nerve* 1993; 16:1332-7.
- KAMINSKI HJ & RUFF RL. Congenital disorders of neuromuscular transmission. *Hosp Pract* 1992; 9:73-85.
- KAMINSKI HJ, MAA E, SPIEGEL P, RUFF RL. Why are eye muscles frequently involved in myasthenia gravis? *Neurology* 1990;40:1663-9.
- KELLY JR. JJ, DAUBE JR, LENNON VA, HOWARD JR. FM, YOUNGE BR. The laboratory diagnosis of mild myasthenia gravis. *Ann Neurol* 1982; 12:238-42.
- KENNEL PF, POINDRON P, WARTER JM, FORTENEAU P. α -aBungarotoxin sensitization in experimental autoimmune myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 1993;16:461-5.
- KEYNES G. The history of myasthenia gravis. *Med Hist* 1961; 5:313-25.
- KEYNES G. The results of thymectomy in myasthenia gravis. *B M J* 1949; 2:611-6.
- KIMURA J. *Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle: principles and practice*. 1^a ed. Philadelphia : F. A. Davis Company, 1992.
- KUKS JBM. Anti-acetylcholine receptor antibodies decrease after thymectomy in patients with myasthenia gravis: clinical correlations. *J Autoimmun* 1991; 4:107.
- LANSKA DJ. Indications for thymectomy in myasthenia gravis. *Neurology* 1990; 40: 1828-9.
- LANSKA DJ. Diagnosis of thymoma in myasthenics using anti-striated muscle antibodies: predictive value and gain in diagnostic certainty. *Neurology* 1991; 41:520-4.
- LEFVERT AK, BERGSTRÖM K, MATELL G, OSTERMAN PO, PIRSKANEN R. Determination of acetylcholine receptor antibody in myasthenia gravis: clinical usefulness and pathogenetic implications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1978; 41:394-403.

- LIMBURG PC, THE TH, HUMMEL-TAPPEL E, OOSTERHUIS HJGH. Anti-acetylcholine receptor antibodies in myasthenia gravis. Parte I. Relation to clinical parameters in 250 patients. *J Neurol Sci* 1983; 58:357-70.
- LINDSTROM JM, SEYBOLD ME, LENNON VA, WHITTIGHAM S, DUANE DD. Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis. *Neurology* 1976; 26:793-853.
- LINDSTROM J, SHELTON D, FUJII I. Myasthenia gravis. *Adv Immunol* 1988; 42:233-84.
- LINTON DM & PHILCOX D. Myasthenia gravis. *Dis Mon* 1990; 11:597-637.
- LISAK RP. The clinical limits of myasthenia gravis and differential diagnosis. *Neurology* 1997; 48 Suppl 5: S36-S39
- LISAK RP, BARCHI RL Myasthenia gravis. 1ª ed. Philadelphia: Saunders, 1982.
- LISAK RP. Myasthenia gravis: mechanisms and management. *Hosp Pract* 1983; 3:101-9.
- LOPATE G, PESTRONK A. Autoimmune myasthenia gravis. *Hosp Pract* 1992; 15:109-31.
- LUSVARGHI E, BROTTTO M. Testes eletrofisiológicos. Eletromiografia no diagnóstico da miastenia grave. In : ASSIS JL. Miastenia grave. São Paulo : Sarvier, 1990; p 53-67.
- MANN JD, JOHNS TR, CAMPA JF. Long-term administration of corticosteroids in myasthenia gravis. *Neurology* 1976; 26:729-40.
- McQUILLEN MP, LEONE MG. A treatment carol: Thymectomy revisited. *Neurology* 1977; 27:1103-6.
- MARCHIORI PE, OLIVEIRA RM, VIANA VT, SCAFF M, COSSERMELLI W, ASSIS JL. Circulating immune complexes in myasthenia gravis. *Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo* 1985; 40:13-4.
- MARCHIORI PE. Anticorpo anti-receptor de acetilcolina em miastenia grave. [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina-Universidade de São Paulo; 1985.
- MARCHIORI PE. Identificação e significado de elementos imunológicos e morfológicos na miastenia grave. Valor diagnóstico para o timoma. [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina-Universidade de São Paulo; 1987.

- MARCHIORI, PE, ASSIS, JL. Miastenia grave. In: Curso de Diagnóstico e tratamento das doenças neuromusculares-Academia Bras de Neurologia Curitiba 1996; p. 1-19.
- MARTIN AR. Principles of neuromuscular transmission. Hosp Pract 1992; 8:147-158.
- MASELLI RA, RICHMAN DP, WOLLMANN RL. Inflammation at the neuromuscular junction in myasthenia gravis. Neurology 1991; 41:1497-504.
- MASELLI RA. Pathophysiology of Myasthenia gravis and Lambert-Eaton Syndrome. Neur Clin 1994; 12:285-303.
- MASSEY JM. Treatment of acquired myasthenia gravis. Neurology 1997; 48 Suppl 5: S46-S51
- MASTELLER HB. The first american case of myasthenia gravis. Arch Neurol 1988; 45:185-7.
- MEINL E, KLINKERT WEF, WEKERLE H. The thymus in myasthenia gravis. Changes typical for the human disease are absent in experimental autoimmune myasthenia gravis of the Lewis Rat. Am J Pathol 1991; 139:995-1008.
- MILLIKAN CH, EATON LM. Clinical evaluation of ACTH in myasthenia gravis. Neurology 1951; 1:145-52
- MITTAG TW, MASSA T, KORNFELD P, PAPATESTAS A, BENDER A, GENKINS G. Multiple forms of anti-acetylcholine receptor antibody in myasthenia gravis. Muscle Nerve 1981; 4:16-25.
- MORALES B, MAESTRE JF, RUIZ PJG. First description of myasthenia gravis in Spain. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1991; 54:846.
- MORITA MPA. Miastenia grave na infância: estudo de quatorze pacientes.[Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina-Escola Paulista de Medicina;1993.
- MOSMAN S, VINCENT A, NEWSON-DAVIS J. Myasthenia gravis without acetylcholine-receptor antibody: a distinct disease entity. Lancet 1986; 18:116-118.
- MOZES E, BROCKE S, FRICKE H, DAYAN M, SHOENFELD Y, MENDLOVIC S. New experimental autoimmune models. Ir J Med Sci 1989; 25:692-5.
- MULDER DG, HERRMANN Jr C, KEESEY J, EDWARDS H. Thymectomy for myasthenia gravis. Am J Surg 1983; 146:61-6.
- MULDER DG, HERRMANN C, BUCKBERG GD. Effect of thymectomy in patients with myasthenia gravis. A sixteen year experience. Am Surg 1974; 128:202-6.

- MYASTHENIA GRAVIS CLINICAL STUDY GROUP. A randomised clinical trial comparing prednisone and azathioprine in myasthenia gravis: results of the second interim analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56:1157-63.
- NAMBA T, BRUNNER NG, BROWN SB, MUGURUMA M, GROB D. Familial myasthenia gravis: report of 27 patients in 12 families and review of 164 patients in 73 families. *Arch Neurol* 1971; 25:49-60
- NASTUK NL, PLESCIA O, OSSEMAN KE. Changes in serum complement activity in patients with myasthenia gravis. *Proc Soc Exp Biol Med* 1960; 105:177-84.
- NEWSON-DAVIS J, VINCENT AC, WILCOX HNA. Autoimmune disorders of the myeromuscular junction. In: LACHMANN PJ, PETERS K, ROSEN FS, WALPORT MJ, editors. *Clinical Aspects of Immunology*. 1^a ed. Boston: Blackwell Scientific Publications, 1993. p.2091-111.
- NIAKAN E, HARATI Y, ROLAK LA. Immunosuppressive drug therapy in myasthenia gravis. *Arch Neurol* 1986; 43:155-6.
- NICHOLSON GA, McLEOD JG, GRIFFITHS LR. Acetylcholine receptor antibody in the diagnosis of myasthenia gravis. *Med J Aust* 1983; 2:334-7.
- NOMENCLATURE COMMITTEE AMERICAN ASSOCIATION OF ELECTROMYOGRAPHY AND ELECTRODIAGNOSIS. AAEE Glossary of terms in clinical electromyography. *Muscle Nerve* 1987; 10 Suppl: G3-G60.
- OGER J, KAUFMAN R, BARRY K. Acetylcholine receptor antibodies in myasthenia gravis: use of a quantitative assay for diagnostic purposes. *Can J Neurol Sci* 1987; 14:297-302.
- OH SJ, CHO HK. Edrophonium responsiveness not necessarily diagnostic of myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 1990; 13:187-91.
- OH SH, KIM DE, KURUOGLU, BRADLEY RJ, DWYER D. Diagnostic sensitivity of the laboratory tests in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 1992; 15:720-4.
- OLANOV CW, WECHSLER AS, ROSES AD. A prospective study of thymectomy and serum acetylcholine receptor antibodies in myasthenia gravis. *Ann Surg* 1982; 196:113-21.
- OLIVEIRA, AD. Testes de Estimulação Repetitiva In: Curso de Eletroneuromiografia- Academia Bras de Neurologia. Curitiba 1996; p.41-6.
- OLIVEIRA JT, CAMPOS GB, CARDOSO FEC. Miastenia gravis. Resultado de timectomia em 52 pacientes. *Arq Neuropsiquiatr* 1995; 53:198-202.
- OOSTERHUIS HJGH. The natural history of myasthenia gravis: a long term follow up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52:1121-27.

- OOSTERHUIS HJGV. Myasthenia gravis. 1^a ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1984.
- OOSTERHUIS HJGH, LIMBURG PC, TAPPEL EH, THE TH. Anti-acetylcholine receptor antibodies in myasthenia gravis: clinical and serological follow-up of individual patients. *J Neurol Sci* 1983; 58:371-9
- OSSERMAN KE, GENKINS G. Critical reappraisal of the use of edrophonium ([tensilon) chloride tests in myasthenia gravis and significance of clinical classification. *Ann N Y Acad Sci* 1966; 135:312-36.
- OSSERMAN KE, KAPLAN LI. Rapid diagnostic test for myasthenia: increased muscle strength without fasciculation, after intravenous administration of edrophonium (Tensilon®) chloride. *JAMA* 1952, 150:265-8.
- OSSERMAN KE, TENG P, KAPLAN LI. Studies in myasthenia gravis: preliminary report on therapy with mestinon bromide. *JAMA* 1954; 155:961-5.
- OSSERMAN KR, GENKINS G. Studies in myasthenia gravis: review of a twenty-year experience in over 1200 patients. *Mt Sinai J Med* 1971; 38:497-537.
- ÖZDEMİR C, YOUNG RR. Electrical testing in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1971; 183:287-302.
- PAPATESTAS AE, GENKINS G, KORNFELD P, EISENKRAFT JB, FAGERSTROM RP, POZNER J, et al. Effects of thymectomy in myasthenia gravis. *Ann Surg* 1987; 206:79-88.
- PASCUZZI RM, COSLETT HB, JOHNS TR. Long term corticosteroid treatment of myasthenia gravis: report of 116 patients. *Ann Neurol* 1984; 15:291-8.
- PASCUZZI RM. The history of myasthenia gravis. *Neurol Clin* 1994; 12: 231-42.
- PATRICK J, LINDSTROM JM. Autoimmune response to acetylcholine receptor. *Science* 1973; 180:871-2.
- PATTEN BM. A hypothesis to account for the Mary Walker phenomenon. *Ann Intern Med* 1975;82:411-5.
- PENN AS, SCHOTLAND DL, LAMME S. Antimuclic and antiacetylcholine receptor antibodies in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 1986; 9:407-15.
- PERLO VP, ARNASON B, CASTLEMAN B. The thymus gland in elderly patients with myasthenia gravis. *Neurology* 1975; 25:294-5.
- PERLO VP, SCHWAB RS, OSSERMAN KE. Myasthenia gravis: evaluation of treatment in 1335 patients. *Neurology* 1966; 16:431-9.

- PESTRONK A, DRACHMAN DB, SELF SG. Measurement of junctional acetylcholine receptors in miasthenia gravis: clinical correlates. *Muscle Nerve* 1985; 8:245-51.
- PHILLIPS II LH, TORNER JC, ANDERSON MS, COX GM et al. The epidemiology of myasthenia gravis in central and western Virginia. *Neurology* 1992; 42:1888-93.
- PHILLIPS II LH, TORNER JC. Has the natural history of myasthenia gravis changed over the part 40 years? A meta-analysis of the epidemiological literatura. *Neurology* 1993; 43:A386-885P.
- PHILLIPS II LH. The epidemiology of myasthenia gravis. *Neurol Clin* 1994; 12:263-71.
- PINCHING AJ, PETERS DK, NEWSON-DAVIS J. Remission of myasthenia gravis following plasma exchange. *Lancet* 1976; 2:1373-6.
- PINTO, LC. *Eletroneuromiografia Clínica*. 1ª ed. São Paulo: Atheneu; 1996.
- REY RD, SANZ OP, FERNANDEZ JM, REY RC, PANIZZA, M, LUCILLI N, et al. Diagnóstico y tratamiento de la myasthenia gravis. Estudio de una poblacion hospitalaria. *Arq Neuropsiquiatry* 1990; 48:270-8.
- RICHMAN DP, AGIUS MA. Acquired myasthenia gravis: Immunopathology. *Neurol Clin* 1994; 12:273-84.
- RIVNER MH, SWIFT TR. Electrical testing in disorders of neuromuscular transmission. In : BROWN WF, BOLTON CF, editors. *Clinical electromyography*. 1ª ed. Boston: Butterworth-Heinemann; 1993. p.625-51.
- ROWLAND LP. Myasthenia gravis. In: GOLDENSOHN ES, APPEL SH, editors. *Scientific Approaches to Clinical Neurology*. 1ª ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1977. p.1518-54.
- ROWLAND LP. Controversies about the treatment of myasthenia gravis. *J Neurol, Neurosurg Psychiatry* 1980; 43:644-59.
- SANDERS DB & SCOPPETTA C. The treatment of patients with myasthenia gravis. *Neurol Clin* 1994; 12:343-68.
- SARAIVA PAP, ASSIS JL, MARCHIORI PE. Evaluation of the Respiratory function in Myasthenia gravis. *Arq Neuropsiaquiatr* 1996; 54:601-7
- ESAVOY CV. *Miastenia grave*. [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina- Universidade de São Paulo; 1945.
- SCADDING GK, HAVARD CWH, LANGE MH, DOMB I. The long term experience of thymectomy for myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 48:401-6.

- SCADDING GK, HAVARD CWH. Pathogenesis and treatment of myasthenia gravis. *B M J* 1981; 283:1008-12.
- SCHLEZINGER NS. Present status of therapy in myasthenia gravis. *JAMA* 1952; 148:508-13.
- SCHWAB RS, TIMBERLAKE WH. Pyridostigmine [mestinon] in the treatment of myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1954; 251:271-2.
- SCHWAB RS. Win 8077 in the treatment of sixty myasthenia gravis patients. *Am J Med* 1955; 19:734-6.
- SCHWARTZ MS, STÄLBERG E. Single fiber electromyographic studies in myasthenia gravis with repetitive nerve stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1975;38:678-82.
- SCOLA, RH. Eletroneuromiografia: como indicar e como interpretar. In: *Curso de Eletroneuromiografia-Academia Bras de Neurologia*. Curitiba 1996; p.8-25.
- SETHI RK, THOMPSON LL. *The electromyographer's handbook*. 1^a ed. Boston: Little Brown, 1989.
- SEYBOLD ME, LINDSTROM JM. Patterns of acetylcholine receptor antibody fluctuation in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1981; 377:92.
- SEYBOLD ME, LINDSTROM JM. Myasthenia gravis in infancia. *Neurology* 1981; 31:476-80.
- SEYBOLD ME. Myasthenia gravis. A clinical and basic science review. *JAMA* 1983; 50:2516-21.
- SIMON HE. Myasthenia gravis: effect of treatment with anterior pituitary extract. *JAMA* 1935; 104:2065-6.
- SIMPSON JA. Myasthenia gravis: a new hypothesis. *Scott Med J* 1960; 5:419-36.
- SIMPSON JA. Myasthenia gravis and myasthenic syndromes. In : WALTON J. Editor. *Disorders of voluntary muscle*. 1^a ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1981. p.585-624.
- SIMPSON JA. Myasthenia gravis. *Practitioner* 1982; 226:1045-50.
- SIMPSON JA, WESTEMBERG MR, MAGEE HR. Myasthenia gravis: an analysis of 295 cases. *Acta Neurol Scand Suppl* 1966; 42:7-27.

- SLATER G, PAPATESTAS AE, GENKINS G, KORNFELD P, HOROWITZ SH. Thymectomy in patients more than forty years of age with myasthenia gravis. *Surg Gynecol Obstet* 1978; 146:54-6.
- SLOAN HE. The thymus in myuasthenia gravis. *Surgery* 1943; 13:154-74.
- SOLIVEN BC, LANGE DJ, PENN AS, YOUNGER D, JARETZKI III A, LONELACE RE, et al. Seronegative miastenia gravis. *Neurology* 1988; 38:514-7.
- SOMNIER FE. Clinical implementation of anti-acetylcholine receptor antibodies. *Journal Neurol Neurosurgery and Psychiatry* 1993; 56:496-504.
- SOMNIER FE, KEIDING N, PAULSON OB. Epidemiology of myasthenia gravis in Denmark. A longitudinal and comprehensive population survey. *Arch Neurol* 1991; 48:733-9.
- STALBERG E. Clinical electrophysiology in miasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psichiatri* 1980; 43:622-33.
- STRAUSS AJL, SEEGAL BC, HSU KC, BURKHOL-DER PM, NASTYK, WC, OSSERMAN KE. Immunofluorescence demonstration of a muscle binding complement serum globulin fraction in myasthenia gravis. *Proc Soc Exp Biol Med* 1960; 105:184-91.
- TINDALL RSA. Humoral immunity in myasthenia gravis: biochemical characterization of acquired antireceptor antibodies and clinical correlations. *Ann Neurol* 1981;10:437-47.
- TORDA C, WOLF FHG. Effect of administration of the adrenocorticotrophic hormone (ACTH) on patinets with myasthenia gravis. *Arch Neurol* 1951; 66:163-70.
- TOSTA ED, FERNANDES RNM. Miastenia grave: tratamento com timestomia, corticoide e plasmaférese. *Arq Neuropsiaquiatr* 1989; 47:30-50.
- TUMA MFF. Miastenia grave induzida em animais por gamaglobulina de pacientes miastênicos: estudo clínico e eletrofisiologia em preparação neuromuscular. [Tese] São Paulo: Faculdade de Medicina-Universidade de São Paulo; 1990.
- VERMA PK & OGER JJ-F. Seronegative generalized myasthenia gravis: low frequency of thymic pathology. *Neurology* 1992; 42:586-9.
- VIETS HR. A historical review of myasthenia gravis from 1672 to 1900. *JAMA* 1953; 153:1273-80.
- VIETS HR. The Miracle at St. Alfege`s. *Med Hist* 1965; 9:184-5.

- VINCENT A, NEWSON-DAVIS J, NEWTON P, BECK N. Acetylcholine receptor antibody and clinical to thymectomy in myasthenia gravis. *Neurology* 1982; 33:1276-82.
- VINCENT A, NEWSON-DAVIS J. Acetylcholine receptor antibody as a diagnostic test for myasthenia gravis: results in 153 validated cases and 2967 diagnostic assays. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 48:1246-52.
- WALKER MB. Case showing the effect of prostigmine on myasthenia gravis. *Proc R Soc Med* 1935; 28:759-61.
- WALKER MB. Treatment of myasthenia gravis with physostigmine. *Lancet* 1934; 1:1200-1201.
- WALKER MB. Myasthenia gravis: A case in which fatigue of the forearm muscles could induce paralysis of the extraocular muscles. *Proc R Soc Med* 1938; 31:722.
- WARMOLTS JR, ENGEL WK. Benefit from alterante-day prednisone in myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1972; 286:17-20.
- WERNECK LC. Patologia do músculo. In: ASSIS JL., editor. *Miastenia grave*. 1ª ed. São Paulo: Sarvier; 1990. p.79-86.
- WERNECK LC. Estudo comparativo entre biópsias musculares e eletromiografias [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina-Escola Paulista de Medicina. 1985
- WERNECK LC. A lesão muscular na miastenia grave. Estudo de 17 casos com histoquímica muscular. *Arq Neuropsiquiatr* 1982; 40:67-76.
- WERNECK LC. Estudo da biópsia muscular e sua relação com enzimas séricas eletromiografias nas doenças neuromusculares.[Tese] Curitiba: Universidade Federal do Paraná; 1991.
- WERNECK LC, MOREIRA PM. Miastenia grave: tratamento clínico x cirúrgico. *Arq Neuropsiquiatr* 1991; 49:409-17.
- WERNECK LC, TEIVE HAG. Miastenia grave: avaliação clínica e terapêutica de 55 casos. *Arq Neuropsiquiatr* 1987; 45:379-90.
- WESTERBERG MR, MAGEE KR, SHIDEMAN FE. Effect of tensilon in myasthenia gravis. *Neurology* 1953; 3:302-5.
- WESTERBERG MR, MAGEE KR. Mestinon in the treatment of myasthenia gravis. *Neurology* 1953; 3:303-5.
- ZAMBON AA. Timectomia na miastenia grave: avaliação de 150 pacientes em estudo histopatológico do timo. [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina-Universidade de São Paulo;. 1991.