

ROSANA CARANDINA-MAFFEIS

***MIASTENIA GRAVE AUTOIMUNE DO ADULTO.
EXPERIÊNCIA DE 20 ANOS DO HC – FCM – UNICAMP.***

CAMPINAS

2003

ROSANA CARANDINA-MAFFEIS

***MIASTENIA GRAVE AUTOIMUNE DO ADULTO.
EXPERIÊNCIA DE 20 ANOS DO HC – FCM – UNICAMP.***

*Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação da
Faculdade de Ciências Médicas, da Universidade Estadual
de Campinas, para obtenção do título de Mestre em Ciências
Médicas, área de Neurologia.*

ORIENTADOR: Profa. Dra. ANAMARLI NUCCI

CAMPINAS

2003

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

C176m Carandina-Maffeis, Rosana
 Miastenia grave autoimune do adulto. Experiência de 20 anos do
 HC - FCM - Unicamp. / Rosana Carandina-Maffeis. Campinas, SP
 : [s.n.], 2003.

 Orientadores : Anamarli Nucci
 Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas.
 Faculdade de Ciências Médicas.

 1. Junção mioneural. I. Anamarli Nucci. II. Universidade
 Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Banca examinadora da Dissertação de Mestrado

Orientador(a): Prof(a). Dr(a).

Membros:

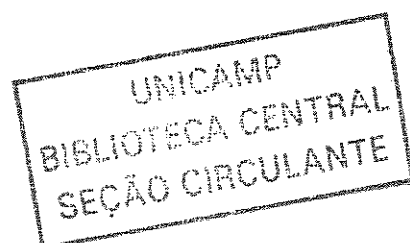
1.

2.

3.

Curso de pós-graduação em Ciências Médicas, da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data:



DEDICATÓRIA

*Ao meu esposo Guilherme e meus filhos Victor e Tiago
por todo o apoio e compreensão.*

*Aos meus pais, Ariovaldo e Sirley, e meu irmão Rogério
que completam a minha família.*

	<i>PÁG.</i>
RESUMO.....	<i>x</i>
ABSTRACT.....	<i>xii</i>
1- INTRODUÇÃO.....	15
1.1- Revisão Histórica.....	16
1.2- Miastenia Grave.....	18
1.2.1- Conceito.....	18
1.2.2- Epidemiologia.....	18
1.2.3- Apresentação Clínica.....	18
1.2.4- Classificação.....	19
1.2.5- Associações.....	20
1.2.6- Exames Complementares.....	20
1.2.7- Terapêutica.....	21
1.2.8- Evolução.....	22
1.2.9- Timoma.....	23
2- OBJETIVOS.....	25
3- CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	27
4- RESULTADOS.....	33
5- DISCUSSÃO.....	72
6- CONCLUSÕES.....	80
7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	82
8- ANEXO.....	88

LISTA DE ABREVIATURAS

AcARACo	anticorpos anti receptor de acetilcolina
Alt	alterada
AR	artrite reumatóide
RC	remissão completa
DM	diabete melito
EM	esclerose múltipla
FR	febre reumática
HC - FCM – UNICAMP	Hospital de Clínicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas
IgIV	imunoglobulina humana endovenosa
LES	lúpus eritematoso sistêmico
MG	miastenia grave
MGAA	miastenia grave autoimune do adulto
MGAE	miastenia grave autoimune experimental
MGFA	<i>Myasthenia Gravis Foundation of America</i>
MM	manifestações mínimas
NI	normal
NR	não realizada
O e G	OSSERMAN e GENKINS
RF	remissão farmacológica
RM	ressonância magnética
TC	tomografia computadorizada
TER	teste de estimulação nervosa repetitiva
TP	teste de prostigmina

LISTA DE TABELAS

	<i>PÁG.</i>
TABELA 1- Características temporais do acompanhamento na UNICAMP.....	35
TABELA 2- Idade de início da doença.....	36
TABELA 3- Década de início da doença.....	36
TABELA 4- Resultado da dosagem de AcARACo e anticorpos anti-músculo estriado.....	42
TABELA 5- Tempo pré-timectomia.....	49
TABELA 6- Correlação entre timectomia e década de início da MGAA.....	52
TABELA 7- Correlação entre tempo de doença e evolução.....	67

LISTA DE GRÁFICOS

	<i>PÁG.</i>
GRÁFICO 1- Aderência ao Ambulatório de Doenças Neuromusculares HC - FCM-UNICAMP.....	34
GRÁFICO 2- Distribuição da casuística em relação ao gênero.....	35
GRÁFICO 3- Distribuição da casuística correlacionando década de início da doença e sexo.....	37
GRÁFICO 4- Casos de MGAA associados com outras doenças autoimunes.....	37
GRÁFICO 5- Neoplasias associadas a MGAA.....	38
GRÁFICO 6- Classificação de Osserman e Genkins.....	39
GRÁFICO 7- Classificação da MGFA.....	39
GRÁFICO 8 Resultado do primeiro TER.....	40
GRÁFICO 9- Correlação entre classificação de O e G com o primeiro TER.....	41
GRÁFICO10- Resultado da TC de mediastino.....	43
GRÁFICO 11- Correlação entre TC de mediastino e anátomo patológico do timo...	44
GRÁFICO 12- Resultado do anátomo patológico do timo.....	45
GRÁFICO 13- Correlação entre sexo e anátomo patológico do timo.....	46
GRÁFICO 14- Correlação entre década de início da MGAA e anátomo patológico do timo.....	47
GRÁFICO 15- Correlação entre classificação e O e G e anátomo-patológico do timo.....	48
GRÁFICO 16- Casuística de timectomia.....	48
GRÁFICO 17- Tempo de sintomas pré-timectomia.....	50

GRÁFICO 18-	Tempo de sintomas pré-timectomia indicadas pelo Ambulatório de Doenças Neuromusculares UNICAMP.....	51
GRÁFICO 19-	Tempo de acompanhamento na UNICAMP pré-timectomia.....	51
GRÁFICO 20-	Correlação entre timectomia e década de início da MGAA.....	53
GRÁFICO 21-	Correlação entre timectomia e classificação de O e G.....	54
GRÁFICO 22-	Tratamento medicamentoso.....	55
GRÁFICO 23-	Correlação entre uso de anti -colinesterásico e classificação de O e G.....	56
GRÁFICO 24-	Correlação entre uso de prednisona e classificação de O e G.....	57
GRÁFICO 25-	Correlação entre uso de outro imunossupressor e classificação de O e G.....	58
GRÁFICO 26-	Correlação entre plasmaférese aguda e classificação de O e G.....	58
GRÁFICO 27-	Correlação entre IgIV aguda e classificação de O e G.....	59
GRÁFICO 28-	Estado terapêutico atual.....	60
GRÁFICO 29-	Evolução dos casos de MGAA.....	60
GRÁFICO 30-	Correlação entre sexo e evolução.....	61
GRÁFICO 31	Correlação entre década de início da MGAA e evolução.....	63
GRÁFICO 32-	Correlação entre presença de doença autoimune e evolução.....	64
GRÁFICO 33-	Correlação entre classificação de O e G e evolução.....	65
GRÁFICO 34-	Correlação entre timectomia e evolução.....	69
GRÁFICO 35-	Correlação entre anátomo patológico do timo e evolução.....	70

RESUMO

A miastenia grave (MG) é a doença autoimune melhor compreendida. Assume grande importância por suas manifestações clínicas de morbi-mortalidade, as quais declinaram com o maior conhecimento fisiopatológico da doença nas últimas décadas .

Analizou-se retrospectivamente os prontuários dos pacientes adultos com MG autoimune do Hospital de Clínicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (HC - FCM - UNICAMP), acompanhados no período de 1982 a 2001. Enfocou-se dados de apresentação clínica, exames complementares, tratamento e evolução. Medidas de significância estatística foram realizadas por teste do Qui-Quadrado ou teste exato de Fisher quando indicado, com significância quando $p \leq 0,05$; e por análise de regressão logística multivariada para resposta dicotômica.

Foram estudados 127 casos, 71% mulheres e 29% homens, com média de idade de início da MG de 36,95 e mediana de 32 anos. Doenças autoimunes associadas estavam presentes em 19,68%. Na classificação de Osserman e Genkins (O e G) 17,3% foram grau I, 42,5% IIa, 29,9% IIb, 7,1% III e 3,1% IV .

Um primeiro teste de estimulação nervosa repetitiva (TER) evidenciou decremento $> 10\%$ em 69,57%, e em 25% dos casos grau I. Anticorpos anti receptor de acetilcolina (AcARACo), fração ligador, foram positivos em 67,24% dos casos submetidos ao exame. A tomografia computadorizada (TC) de mediastino mostrou uma sensibilidade de no máximo 75% para detecção de timoma e especificidade de 67,92%. O exame anátomo patológico evidenciou 16% de timoma.

A timentomia como parte da terapêutica foi realizada em 59% dos casos. Anti-colinesterásico foi utilizado em 96,9%, prednisona em 86%, outros imunossupressores em 35%, plasmáfereze aguda em 20% e a imunoglobulina (IgIV) aguda em 3,93%.

Na evolução 29,13% apresentaram remissão completa, 7,09% remissão farmacológica, 53,54% melhora, 4,72% ficaram inalterados, 0,79% (um caso) piora, 2,36% exacerbação e 2,36% óbito relacionado a MG. Entre os fatores associados com remissão completa mostrou-se significativa a realização de timentomia ($p=0,0002$) e com evolução não favorável o sexo masculino ($p=0,0469$). Óbitos pela MG foram associados a uma pior classificação de O e G (graus III e IV).

ABSTRACT

Introduction: Myasthenia gravis (MG) is the best known autoimmune disease. There is very importance due to its morbidity and mortality, with improvement in the treatment in the last years.

Objectives: to analyze retrospectively the experience of UNICAMP University Hospital about MGAA.

Casuistics and Methods: to review retrospectively the charts of adults myasthenic patients attended in Unicamp University Hospital and that were followed in a regular bases during the period 1982-2001. It was analysed the clinical classification, laboratory examinations (repetitive nerve stimulation; acetylcholine receptor antibodies; CT or MRI images of mediastinum and histopathological exams of surgical removed material), treatment and outcome. Variables were analyzed by Chi – square or Fisher’s exact test (probability – $p \leq 0,05$ was considered significant), and by multivariate regression analysis.

Results: 127 patients fulfilled criteria for MGAA , 71% were females and 29% males; 87,4% white and 11,81% black. The mean age at the beginning of MG was 36,95 years, median 32 years, extremes 19 and 71 years. Another autoimmune disease was present in 19,68%. Osserman-Genkins scale classified 17,3% as grade I, 42,5% as IIa, 29,9% as IIb, 7,1% as III and 3,1% as grade IV. Repetitive nerve stimulation was positive in 69,57%, and only in 25% grade I. Acetylcholine receptor antibodies was positive in 67,24% from the cases that performed the exam. CT images of mediastinum showed 75% sensibility for diagnosis of thymoma and 67,92% specificity. Thymic histopathology revealed thymoma in 16%.

Seventy five patients (59%) were submitted to thymectomy. The treatment with anticholinesterasic agents was prescribed for 96,9%, prednisone for 86%, and another immunosuppressor for 35%. Plasmapheresis was indicated in 20% and intravenous immunoglobulin in 3,93%.

Evolution: 29,13% was in complete remission, 7,09% in pharmacologic remission, 53,54% were considered improved, 4,72% had unchanged status, 0,79% (one case) worse, 2,36% exacerbation and 2,36% died of MG. Thymectomy associated to complete remission was considered significant ($p=0,0002$), and males were associated to unfavorable evolution

($p=0,0469$). Death of MG was associated to a worse clinical classification on Osserman-Genkins scale.

Conclusions: One hundred and Twenty seven patients with MGAA were followed; and clinical presentation range from ocular MG to severe MG, but mild generalized MG predominated. The treatment considered drugs and thymectomy. A favorable evolution was observed in 90% of cases.

1- INTRODUÇÃO

1.1-REVISÃO HISTÓRICA

A MG é doença autoimune comprometendo a função sináptica entre os neurônios motores e o músculo esquelético. Apresenta incidência anual de 2 a 10 casos por milhão de habitantes, sendo a mais prevalente das doenças que afetam a transmissão sináptica e também a mais estudada .

Conforme exposto por YONGER et al. (1997) a primeira descrição de caso de possível MG foi de Thomas Willis em 1685. A síndrome clínica foi identificada por Wilks em 1877, Erb em 1879, e Goldflam em 1893. Em 1895 Jolly nomeou a doença de miastenia grave, a qual ele adicionou o termo pseudo paralítica para indicar a falta de alteração estrutural na autopsia. Campbell e Bramwell, 1900, reportaram 60 casos. Após a síndrome clínica ter sido identificada, notou-se a relação entre MG e presença de tumor no timo. Os primeiros a notarem tal relação foram Laquer e Weigert em 1901, e em 1949 Castleman e Noris descreveram em detalhes outras alterações patológicas no timo. Em 1934 a eficácia terapêutica da fisostigmina foi demonstrada por Walker. Entre 1941 e 1960 McGhee Harvey e colaboradores descreveram com detalhes a base fisiológica do distúrbio . Alfred Blalock na década de 1940 relatou que os sintomas dos pacientes miastênicos melhoravam com a remoção do timo. Em 1960, John Simpson e independentemente Nastuk e colaboradores teorizaram um mecanismo autoimune para a MG.

A caracterização do receptor nicotínico contribuiu nas definições conceituais atuais. A natureza contribuiu com o isolamento de toxina do veneno de cobra : a alfa-bungarotoxina, e com o órgão elétrico do peixe elétrico como um rico reservatório de receptor de acetilcolina.

Finalmente a partir de 1973 a natureza autoimune da MG foi estabelecida através de uma série de investigações. PATRICK e LINDSTROM (1973) reportaram o desenvolvimento em coelhos de quadro de fraqueza reversível com anti-colinesterásicos, após imunização repetida com receptor de acetilcolina purificado do peixe elétrico. LENNON et al. (1975) demonstraram um modelo de MG autoimune experimental (MGAE) em ratos e porcos guinea. FRAMBROUGH et al. (1973) evidenciaram uma diminuição nos receptores de acetilcolina juncional de pacientes miastênicos. LINDSTROM et al. (1976) mostraram que a MGAE pode ser passivamente transferida entre ratos recebendo diretamente anticorpos contra o receptor de acetilcolina . Em estudo de ENGEL et al.

(1976) foi demonstrado claramente que a ultra estrutura da junção neuromuscular é afetada na MGAE.

A partir de então os pesquisadores puderam identificar os anticorpos contra os receptores de acetilcolina (AcARAc) no soro de pacientes miastênicos. LINDSTROM et al. (1976) obtiveram resultados evidenciando a presença de AcARAc (ligador) no plasma da maioria dos pacientes miastênicos estudados. De acordo com LENNON (1997) três testes são disponíveis para avaliação sorológica incluindo anticorpo ligador, bloqueador e modulador do receptor de acetilcolina.

Trabalhos estudaram a participação de células -T do timo e de células - B da medula óssea na patogênese da MG, embora o que inicia a produção de anticorpos continua não compreendido. RICHMAN et al. (1976) encontraram uma associação entre a atividade da MG e o nível de imunidade celular ao receptor. Trabalho de LENNON et al. (1976) sugeriu que tanto a resposta celular quanto a humoral ao receptor de acetilcolina contribuem na patogênese da MGAE. STORB (1993) resumiu os conhecimentos sobre a formação de autoanticorpos, relacionando o seu desenvolvimento às células B e T. THEOFILOPOULOS et al. (1993) reavaliaram a participação das células T no desenvolvimento das doenças autoimunes e relação com complexo maior de histocompatibilidade classe II. De acordo com SPRENT (1993) a perda da tolerância do *self* (relacionada com doenças autoimunes) não é completamente entendida, porém a reatividade de células T com antígenos de tecidos específicos contribui para tal.

Apesar de evidências da participação de AcARAc na MG , os mesmos não são encontrados em todos os pacientes miastênicos. DRACHMAN et al. (1987) relataram entre as explicações possíveis baixos títulos de anticorpos e baixa afinidade ou excessiva variabilidade na reatividade do anticorpo para epítopes do antígeno testado. Recentemente novos anticorpos tem sido descobertos em pacientes com MG soro negativos; auto anticorpos séricos contra o receptor de tirosina-quinase específico muscular; possivelmente definindo uma forma imunológica distinta da doença (HOCH et al., 2001; PALACE et al., 2001; CIAFALONI e SANDERS, 2002).

1.2-MIASTENIA GRAVE

1.2.1-Conceito

A MG, conforme os dados de conhecimento atual , não é uma só doença , mas sim a expressão de diferentes entidades clínicas. LISAK (1997) descreveu que uma possível classificação dos distúrbios da transmissão neuromuscular seria em pré sinápticos, sinápticos e pós sinápticos. Nos três tipos encontrar-se-iam as formas adquiridas e congênitas ou genéticas. Entre as adquiridas existem as autoimunes e as induzidas por toxinas ou drogas, sendo um distúrbio da transmissão pós sináptica a forma de MG autoimune adquirida mais frequente e estudada . Como distúrbio pré sináptico autoimune adquirido tem-se a síndrome miastênica de Lambert-Eaton.

Muitos autores preferem restringir o termo MG para o distúrbio pós sináptico, adquirido e mediado imunologicamente, seja o mesmo generalizado ou ocular; adulto, juvenil ou neonatal (transitório), e utilizar o termo síndrome miastênica para as outras formas de distúrbio da junção neuromuscular.

1.2.2-Epidemiologia

A MG autoimune apresenta incidência anual de 2 a 10 casos por milhão de habitantes, sendo a mais prevalente das doenças que afetam a transmissão sináptica. OOSTERHUIS e KUKS (1992) relataram incidência anual de 4,4 por milhão de habitantes nos Países Baixos; PHILLIPS et al. (1992) de 9,1 por milhão de habitantes na Virgínia e STORM-MATHISEN (1984) de 4 por milhão de habitantes na Noruega.

1.2.3-Apresentação Clínica

Clinicamente a MG apresenta fraqueza flutuante de certos músculos voluntários, particularmente daqueles inervados por núcleos motores do tronco encefálico, i. e., ocular, mastigatório, facial, da deglutição e lingual. A fraqueza piora com atividade contínua e melhora com o repouso. A progressão da doença é extremamente variável. Rápida progressão de um músculo para outro pode ocorrer em alguns pacientes, mas em outros a doença mantêm-se estável por meses. Remissão espontânea pode ocorrer, sendo mais provável nos primeiros anos da doença.

1.2.4-Classificação

Para facilitar o estadiamento clínico, a seguinte classificação foi introduzida por OSSERMAN e GENKINS (1971):

Grau I- Ocular Pura;

Grau IIa- Generalizada leve com lenta progressão, sem crises, responsiva à drogas;

Grau IIb- Generalizada moderada, envolvimento esquelético e bulbar mas sem crises, com resposta limitada às drogas;

Grau III- Aguda fulminante com rápida progressão para insuficiência respiratória;

Grau IV- Tardia Grave a qual progride como a grau 3, porém fica mais de dois anos como grau 1 ou 2.

Recentemente outra classificação clínica foi proposta pela *Myasthenia Gravis Foundation of America - MGFA* (JARETZKI III et al., 2000):

Classe I- Fraqueza ocular, sem comprometimento de outros músculos.

Classe II- Fraqueza leve afetando além da musculatura ocular.

IIa- Afetando predominantemente membros, musculatura axial ou ambos. Pode ter menor envolvimento de musculatura orofaríngea .

IIb- Afetando predominantemente orofaringe, musculatura respiratória ou ambos. Pode ter menor ou igual envolvimento de membros, musculatura axial ou ambos.

Classe III- Fraqueza moderada afetando além da musculatura ocular.

IIIa- Afetando predominantemente membros, musculatura axial ou ambos. Pode ter menor envolvimento de musculatura orofaríngea .

IIIb- Afetando predominantemente orofaringe, musculatura respiratória ou ambos. Pode ter menor ou igual envolvimento de membros, musculatura axial ou ambos.

Classe IV- Fraqueza grave afetando além da musculatura ocular.

IVa- Afetando predominantemente membros, musculatura axial ou ambos. Pode ter menor envolvimento de musculatura orofaríngea .

IVb- Afetando predominantemente orofaringe, musculatura respiratória ou ambos. Pode ter menor ou igual envolvimento de membros, musculatura axial ou ambos.

Classe V- Definida por intubação, com ou sem ventilação mecânica, exceto quando utilizada de rotina no pós operatório. O uso de catéter de oxigênio sem intubação classifica o paciente como IVb.

1.2.5-Associações

Os pacientes com MG autoimune podem apresentar-se associados com diferentes padrões de alterações tímica. LOVELACE e YOUNGER relataram que a frequência de timoma em MG varia de 15% a 30%, sendo mais comum com o aumento da faixa etária (frequência de 3% abaixo de 20 anos , 12% de 21 a 45 anos e 35% acima de 46 anos).

CHRISTENSEN et al. (1995) encontraram uma maior associação com outras doenças autoimunes como distúrbios da tireóide, artrite reumatóide (AR), lúpus eritematoso sistêmico (LES), polimiosite, anemia aplásica entre outras .

1.2.6-Exames Complementares

Realizada a hipótese diagnóstica de MG estabelece-se o diagnóstico definitivo através de exames complementares.

Testes farmacológicos são realizados com inibidores da acetilcolinesterase como edrofônio ou metilsulfato de neostigmina (prostigmina ®) ,não excluindo completamente o diagnóstico quando negativo.

Neurofisiologicamente a redução na amplitude do potencial de ação muscular composto é evocada pelo teste de estimulação nervosa repetitiva (TER), sendo um decremento em músculo distal maior do que 10% indicativo de MG (LANGE,1997). A

eletroneuromiografia de fibra única aumenta a sensibilidade diagnóstica em até 99% (SANDERS, 1987).

Testes imunológicos para demonstrar a presença de AcARAco são positivos em cerca de 85 a 90% dos pacientes com MG generalizada, diminuindo nas formas localizadas. Elevados títulos de anticorpos anti-músculo estriado são encontrados em 80% dos pacientes miastênicos com timoma, em aproximadamente 24% dos pacientes com timoma sem MG e em cerca de 30% dos pacientes com MG sem timoma. Um aumento progressivo nos títulos de anticorpos anti-músculo estriado após timentomia pode indicar recidiva. (LENNON, 1997). De acordo com KEESEY (1998), embora a ausência de elevados títulos de anticorpos anti-músculo estriado argumente contra a presença de timoma, na prática a imagem de mediastino é sempre requisitada.

Exames de imagem são realizados para avaliação do timo, entre os quais raio x, tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM). A sensibilidade da TC e da RM é aproximadamente igual, embora a TC providencie uma melhor definição tímica em menor tempo, ao passo que a RM pode ser melhor para inferir possível invasão de estruturas vasculares. A Radiografia de tórax deixa de diagnosticar muitos timomas, podendo ser utilizada como *screening*. A TC apresenta 85% de sensibilidade e 98,7% de especificidade (LOVELACE e YOUNGER, 1997).

1.2.7-Terapêutica

As bases terapêuticas envolvem drogas anti-colinesterásicas, drogas imunossupressoras (corticosteróides, azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida e outras), plasmaférese, imunoglobulina humana (IgIV) e timentomia.

Entre os anti-colinesterásicos utilizados encontra-se o metilsulfato de neostigmina (prostigmina®) de uso parenteral, utilizado como teste farmacológico ou em casos de crise miastênica e de comprometimento orofaríngeo severo. O brometo de piridostigmina (mestinon®) disponível em comprimidos de 60 mg é usado em doses de 30 a 60 mg, em intervalos de 4 a 6 horas, com aumento da dose de acordo com a necessidade;

para resposta sintomática. Cloreto de ambemônio (mytelase®) em comprimidos de 10 e 25 mg, reservado aos casos de baixa tolerância a piridostigmina.

Entre os imunossuppressores os corticosteróides foram os primeiros utilizados na MG e, entre eles a prednisona em maior frequência (MASSEY, 1997). Entre os esquemas de tratamento propostos preconiza-se aumentos graduais e lentos da dose até 1 a 2 mg/kg/dia; ou doses iniciais plenas em casos hospitalizados.

A azatioprina geralmente é utilizada em pacientes com intolerância aos corticosteróides. Dose usual de 2 a 3 mg/Kg/dia, demorando de 3 a 12 meses para resposta clínica. A ciclosporina tem sua indicação principalmente em casos não responsivo a corticosteróide e azatioprina, em dose de aproximadamente 5 mg/Kg/dia, com início de efeito em 1 a 3 meses (DRACHMAN, 1994).

A plasmaférese é indicada principalmente em crises miastênicas e no pré operatório de timectomia, apresentando efeito rápido e de curta duração (entre 4 dias e 12 semanas).

A IgIV apresenta indicações semelhantes à plasmaférese, com ação freqüentemente dentro de primeira semana e com curta duração (semanas a poucos meses). Dose de 2 g/kg dividida em 2 a 5 dias.

De acordo com ENGEL (1984) a presença de timoma é uma indicação absoluta para timectomia, entretanto, não há outro critério universalmente aceito quanto ao tempo, sequência, ou combinação de timectomia, corticoterapia e outros imunossuppressores no tratamento da MG generalizada. A arte de providenciar o melhor tratamento reside em decidir quando e como tratar e quando não tratar agressivamente.

KEESEY (1998) propôs que o tratamento da MG em adultos deva ser focado conforme a gravidade da doença.

1.2.8-Evolução

A evolução a longo prazo da doença e os fatores prognósticos são avaliados por diversos autores, apresentando resultados conflitantes. Entre os fatores correlacionados com evolução encontram-se a idade no início da doença, a gravidade dos sintomas, o menor tempo de doença pré-timectomia, a presença ou não de timoma entre outros, principalmente a realização ou não de timectomia (GRONSETH e BAROHN, 2000).

1.2.9-Timoma

Quanto aos fatores prognósticos de timoma colocam-se em avaliação o estágio e o tipo histológico do mesmo.

Os estágios de timoma de acordo com MASAOKA et al. (1981) são: I macroscopicamente completamente encapsulado e microscopicamente sem invasão capsular; II (1) invasão macroscópica no tecido gorduroso ao redor ou pleura mediastinal ou (2) invasão microscópica da cápsula; III invasão macroscópica em órgão vizinho (pericardio, pulmão, grandes vasos); IVa disseminação pleural ou pericárdica e IVb metástase linfática ou hematogênica.

Histologicamente o timoma pode ser classificado em : medular, cortical, predominantemente cortical, misto e dois subgrupos de carcinomas tímicos: carcinoma tímico bem diferenciado e carcinoma alto grau (LOVELACE e YOUNGER,1997).

VENUTA et al. (1997) discutiram um protocolo de tratamento para timoma, considerando que o grau de agressividade pode ser previsto pelo estágio anatômico e clínico e pela classificação histológica (medular, cortical e misto). Relataram existir consenso quanto a necessidade de tratamento cirúrgico para timoma, entretanto para tumores invasivos (estágio III e IV) pode ser necessário quimioterapia e radioterapia. Consideraram como timoma benigno os medulares estágio I e II e o misto estágio I; como timoma invasivo os corticais estágio I e II e misto estágio II e como timoma maligno os corticais estágio III e IV e misto estágio III. O tratamento ótimo para timoma benigno é a cirurgia (radical) sem necessidade de outros tratamentos. Os tumores invasivos podem recorrer merecendo tratamento coadjuvante a cirurgia. Os tumores malignos além da cirurgia radical também necessitam de tratamento coadjuvante e seguimento quanto a recidiva e metástase. Quanto ao prognóstico, os benignos e os invasivos, com terapia adequada, apresentam sobrevida a longo tempo de aproximadamente 100% , sendo que os malignos entre 43 a 76%.

GRIPP et al. (1998) relataram como fatores preditivos para timoma o tipo histológico e o estágio. Utilizaram, entretanto, a classificação histológica baseada no tipo celular: linfócitos, células epiteliais e células em fuso. As células em fuso são associadas a melhor prognóstico e as epiteliais a pior prognóstico com sobrevida em cinco anos de 30%.

Os linfócitos e linfoepitelial apresentam prognóstico intermediário com sobrevida em cinco anos de 80%.

MASAOKA et al. (1996) relacionaram que timoma associado com MG tem algumas características especiais. Primeiro, o tipo histológico quase sempre é limitado a células do tipo policlonal. Segundo, a maioria dos estágios de timoma é precoce quando comparado com os pacientes sem MG, sugerindo este dado detecção mais precoce do timoma devido aos sintomas de MG.

2- OBJETIVOS

2.1-GERAL

Conhecer a experiência do HC - FCM - UNICAMP sobre a MG autoimune do adulto (MGAA), através da análise da casuística entre 1982 e 2001, em relação a aspectos quantitativos e qualitativos de variáveis propostas no estudo e comparação dos resultados aos da literatura.

2.2-ESPECÍFICOS

- 2.2.1-** Procurar no Serviço de Arquivo Médico os prontuários dos pacientes com MGAA matriculados no Ambulatório de Doenças Neuromusculares do HC-FCM-UNICAMP entre 1982-2001.
- 2.2.2-** Obter informações, através dos prontuários, sobre a apresentação clínica da MGAA, resultados de exames complementares, tratamentos realizados e evolução da doença.
- 2.2.3-** Descrever estatisticamente essa população em relação a variáveis definidas.
- 2.2.4-** Analisar os resultados comparativamente à literatura.
- 2.2.5-** Propor um protocolo de pesquisa para uso prospectivo no Serviço, incluindo e divulgando classificações de consenso internacional.

3- CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1-SELEÇÃO DA CASUÍSTICA

Foram incluídos no estudo os pacientes matriculados e acompanhados através do Ambulatório de Doenças Neuromusculares do HC-FCM-UNICAMP, com o diagnóstico de MGAA e com idade de início da doença a partir dos 18 anos, no período de 1982 a dezembro de 2001.

3.2-CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Pacientes com distúrbios da transmissão neuromuscular compatíveis com doenças adquiridas pelo uso de toxinas ou drogas, síndromes miastênicas congênitas e síndrome de Lambert-Eaton.

Pacientes com MGAA seguidos sob a orientação de outros setores do HC-UNICAMP sem a participação direta e regular da Neuromuscular.

3.3-DESENHO DO ESTUDO

Este trabalho utilizou o modelo de estudo retrospectivo seccional.

3.4-ELABORAÇÃO DE PROTOCOLO

Elaborado protocolo para estudo dos casos de MGAA, com proposta de uso prospectivo pelo Ambulatório de Doenças Neuromusculares UNICAMP (Anexo).

3.5-VARIÁVEIS

- Sexo
- Cor (Branco / Negróide / Amarelo)
- Data de nascimento
- Data de início do acompanhamento na UNICAMP
- Data de término do acompanhamento na UNICAMP

- Data de início de sintomas miastênicos
- Idade de início dos sintomas (Data de início de sintomas menos a data de nascimento)
- Década de início dos sintomas
- Tempo de sintomas antes de começar o acompanhamento na UNICAMP (data de início do acompanhamento na UNICAMP menos a data de início de sintomas)
- Tempo de acompanhamento na UNICAMP (data de término do acompanhamento na UNICAMP menos a data de início do acompanhamento na UNICAMP)
- Tempo de doença (data de término do acompanhamento na UNICAMP menos a data de início de sintomas)
- Antecedentes pessoais (outras doenças autoimunes / neoplasias)
- Antecedente de MG na família
- Classificação de Osserman e Genkins (I / IIa / IIb / III / IV)
- Classificação proposta pela MGFA (I / IIa / IIb / IIIa / IIIb / IVa / IVb / V)
- Exames complementares:
- Teste de prostigmina (TP): administração de prostigmina® 1,5 mg, via intramuscular e 0,5 a 1,25 mg de atropina, em outro músculo. Observação de resposta por uma hora a intervalos de cada 15 minutos. Padrões de resposta : negativo (ausência de melhora clínica); positivo (melhora significativa); duvidoso (resposta subjetiva ou inconclusiva pelo médico assistente) ou não realizado.
- TER : positivo para disfunção da junção mioneural (expressa através de diminuição da amplitude do potencial de ação muscular composto igual ou maior que 10%); negativo (não decremento ou decremento inferior a 10%) ou não realizado.

- Dosagem de AcARACo - frações ligador/ modulador/ bloqueador : Resultados: positivo (alterado / aumento acima dos valores de referência); negativo ou não realizado.
- Dosagem de anticorpos anti-músculo estriado : positivo (alterado / aumento acima dos valores de referência); negativo ou não realizado.
- Exames radiológicos: TC de mediastino/ RM de mediastino: alterado; não alterado (normal) ou não realizado.
- Tratamento : anti-colinesterásico; prednisona; outros imunossupressores; plasmaférese aguda; plasmaférese crônica; IgIV aguda; IgIV crônica; outras terapias (radioterapia; quimioterapia).
- Tímectomia
- Data da tímectomia
- Tempo de sintomas pré-tímectomia (data da tímectomia menos a data de início de sintomas)
- Tempo de acompanhamento na UNICAMP pré-tímectomia (data da tímectomia menos a data de início do acompanhamento na UNICAMP)
- Anátomo-patológico do timo: Resultados: Timoma / Hiperplasia tímica / Normal ou involuído / sem resultado. Os laudos foram emitidos pelo Departamento de Anatomia Patológica da FCM-UNICAMP.
- Estado terapêutico atual (Sem terapia / Anti-colinesterásicos / Prednisona / Outros imunossupressores / Plasmaférese aguda / Plasmaférese crônica / IgIV aguda / IgIV crônica / Associações de tratamentos - Considerado na última consulta anotada no prontuário)
- Evolução no período de acompanhamento: Remissão completa; Remissão farmacológica; Melhora; Inalterado; Piora; Exacerbação; Óbito pela MG. Esta classificação foi adaptada do Estado após intervenção proposto pela MGFA, em decorrência da não sistematização de anotações sobre a fraqueza muscular; portanto, diante da impossibilidade de preencher o protocolo original, no que

dizia respeito às classes de manifestações mínimas. Assim, essas classes foram agrupadas sob o rótulo de melhora. As definições do “Estado após intervenção da MGFA” original encontram -se abaixo:

1-Remissão Completa (RC): O paciente não tem sinais ou sintomas de MG por pelo menos um ano, sem receber terapia para MG. Fraqueza isolada de fechamento ocular é aceitável.

2-Remissão Farmacológica (RF): Mesmo critério que RC, exceto que o paciente usa alguma forma de terapia. O uso de anti-colinesterásicos exclui desta categoria, pois seu uso sugere presença de fraqueza.

Manifestações Mínimas (MM): O paciente não tem sintomas de limitação funcional pela MG, mas tem alguma fraqueza no exame de alguns músculos:

3-MM-0: Sem tratamento para MG por pelo menos um ano.

4-MM-1: Algum imunossupressor, mas sem anti-colinesterásico.

5-MM-2: Baixa dose anti-colinesterásico por pelo menos um ano(<120mg).

6-MM-3: Anti-colinesterásico e alguma forma de imunossupressão durante o ano passado.

7-Melhora: Substancial diminuição das manifestações clínicas pré tratamento ou redução substancial das medicações.

8-Inalterado: Sem substancial mudança nas manifestações clínicas pré tratamento ou redução substancial nas medicações.

9-Piora: Substancial aumento das manifestações clínicas pré tratamento ou aumento das medicações.

10-Exacerbação: Paciente que preenche completamente os critérios p/ RC, RF ou MM, mas subsequente desenvolve achados clínicos maiores que os permitidos por seus critérios.

11-Morte pela MG: Paciente que morre por MG, de complicações da terapia, ou com 30 dias após timectomia.

3.6-ANÁLISE DE DADOS

Utilizou-se tabela de frequência e porcentagem para as variáveis qualitativas.

Calculou-se média, mediana, desvio padrão, valores máximo e mínimo para as variáveis numéricas.

Medidas de significância estatística foram realizadas por teste do Qui-Quadrado, quando os valores esperados foram menores que 5 utilizou-se o teste exato de Fisher, com significância quando $p \leq 0,05$. Para verificar as variáveis que influenciaram na evolução tipo remissão completa e na evolução favorável/ não favorável, foi utilizada a análise de regressão logística multivariada para resposta dicotômica – modelo logito.

4- RESULTADOS

No período de 1982 até dezembro de 2001 foram localizados 127 casos de MGAA acompanhados no Ambulatório de Doenças Neuromusculares HC-FCM-UNICAMP. Mantêm acompanhamento regular 99 casos (78 %) e 28 casos (22 %) perderam o seguimento (Gráfico 1). Esses dados são indicativos da aderência dos pacientes ao Serviço.

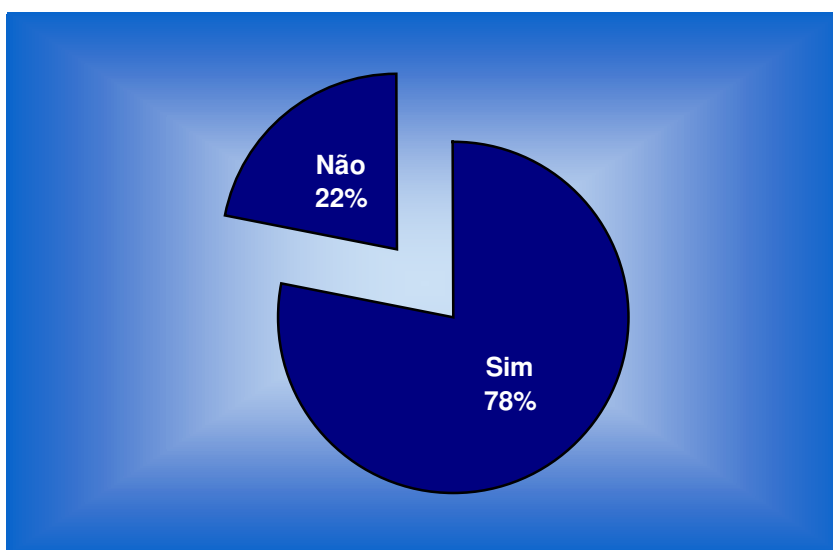


Gráfico 1-Aderência ao Ambulatório de Doenças Neuromusculares HC-FCM-UNICAMP.

A maioria (76,37%) iniciou o acompanhamento precocemente na UNICAMP, com até três anos de início da doença. O tempo mínimo de sintomas antes de iniciar o acompanhamento foi de um mês e o máximo de 240 meses (20 anos).

O tempo de acompanhamento compreendeu desde um mês de seguimento (um caso que consultou em novembro de 2001, praticamente no final do prazo de inclusão no estudo) até 230 meses (19 anos e 2 meses), com média de 61,66 meses e mediana de 47 meses.

O tempo de doença, considerando desde que iniciaram os sintomas de MGAA até o final do acompanhamento na UNICAMP, variou de dois meses até 322 meses (26 anos e 10 meses), com média de 95,03 meses e mediana 81 meses (Tabela 1).

Tabela 1-Características temporais do acompanhamento na UNICAMP.

Tempo	Tempo de sintomas pré UNICAMP:	Acompanhamento na UNICAMP:	Tempo de doença:
Tempo Mínimo	1 mês	1 mês	2 meses
1º quartil	6 meses	23 meses	46,5 meses
Média	34,15 meses	61,66 meses	95,03 meses
Mediana	12 meses	47 meses	81 meses
3º quartil	36 meses	86 meses	122,5 meses
Tempo Máximo	240 meses	230 meses	322 meses
Desvio Padrão	48 meses	50,98 meses	66,83 meses

A distribuição da casuística em relação ao gênero foi de 90 casos (71%) femininos e 37 casos (29%) masculinos (Gráfico 2).

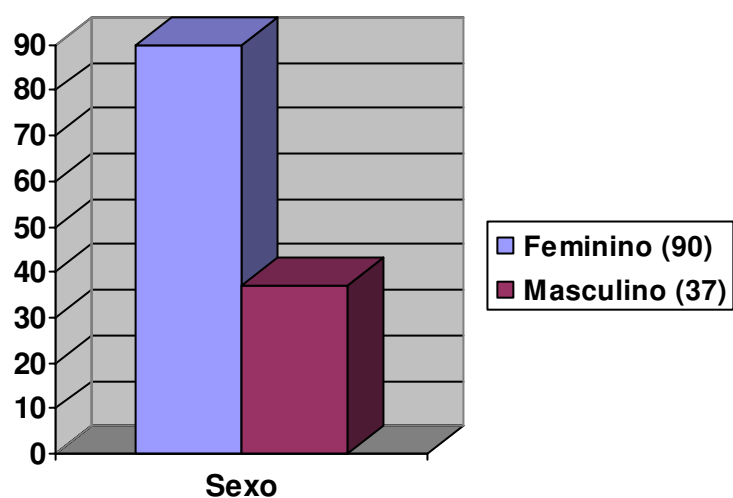


Gráfico 2-Distribuição da casuística em relação ao gênero.

Entre os 127 casos encontrou-se 111 brancos (87,4%), 15 negróides (11,81%) e um caso da raça amarela (0,79 %).

A idade de início da MGAA variou de 19 a 71 anos, com média de 36,95 anos e mediana de 32 anos (Tabela 2).

Tabela 2-Idade de início da doença.

	Total	Feminino	Masculino
Idade Mínima	19 anos	19 anos	20 anos
1º quartil	26 anos	24,25 anos	30 anos
Média	36,95 anos	33,57 anos	45,16 anos
Mediana	32 anos	30,5 anos	46 anos
3º quartil	46 anos	38 anos	61 anos
Idade máxima	71 anos	67 anos	71 anos
Desvio Padrão	14,26 anos	11,77 anos	16,49 anos

O início da doença foi mais freqüente nas 3ª e 4ª décadas, com predominância evidente do sexo feminino. A MGAA com início nas 7ª e 8ª décadas apresentou predomínio masculino (Tabela 3 / Gráfico 3).

Tabela 3-Década de início da doença.

Década	Total de casos 100 %	Feminino (71 %)	Masculino (29 %)
2ª década	6 (4,72%)	4 (3,15%)	2 (1,57%)
3ª década	49 (38,58%)	41 (32,28%)	8 (6,3%)
4ª década	29 (22,83%)	24 (18,9%)	5 (3,94%)
5ª década	17 (13,39%)	10 (7,87%)	7 (5,51%)
6ª década	12 (9,45%)	8 (6,3%)	4 (3,15%)
7ª década	13 (10,24%)	3 (2,36%)	10 (7,87%)
8ª década	1 (0,79%)	0 (0%)	1 (0,79%)

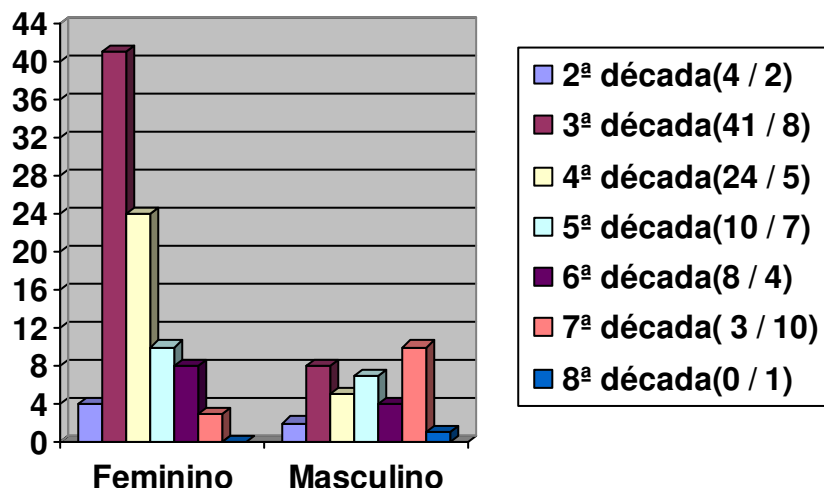


Gráfico 3-Distribuição da casuística correlacionando década de início da doença e sexo.

Outras doenças autoimunes foram documentadas em 25 casos (19,68%), como hipertireoidismo presente em sete casos (5,5%), hipotireoidismo em 15 (11,81%), febre reumática (FR) em um (0,79%), esclerose múltipla (EM) um caso (0,79%), poliangeíte um caso (0,79%), AR em três casos (2,36%), retocolite em dois (1,57%), LES em um (0,79%), polimiosite em um (0,79%) e vitiligo em um caso (0,79%). Como exposto, alguns casos apresentaram associação de doenças autoimunes, estando estas associações descritas no Gráfico 4.

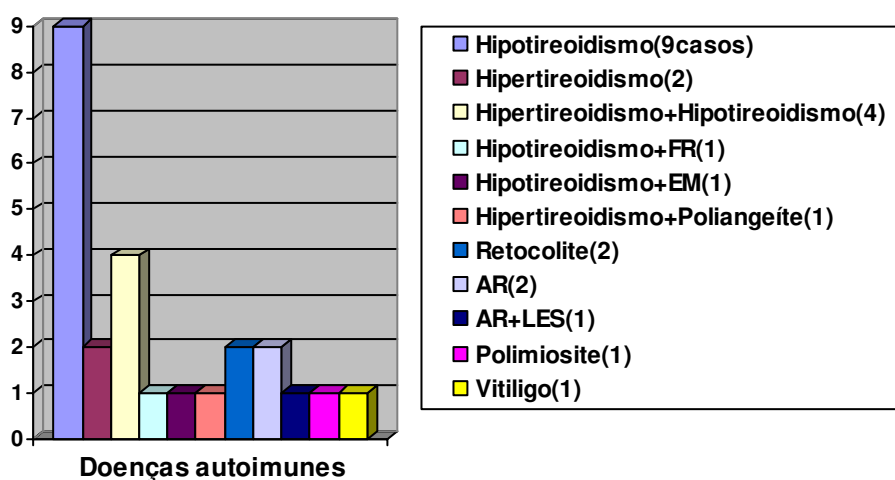


Gráfico 4-Casos de MGAA associados com outras doenças autoimunes.

Encontrado seis casos de neoplasias (4,7%) sendo um caso de carcinoma de cólon, dois casos de neoplasia de tireóide, um melanoma, um carcinoma epidermóide nasal e um caso de neoplasia de mama (Gráfico 5.

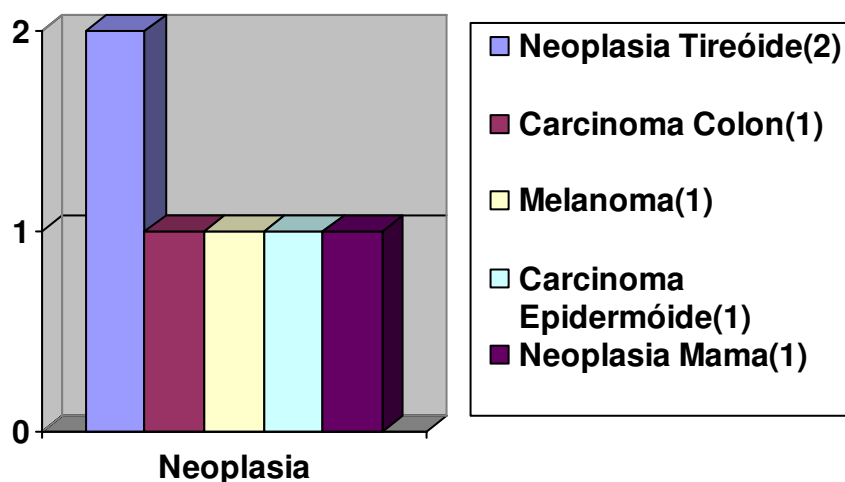


Gráfico 5-Neoplasias associadas a MGAA.

Em nove casos (7,1%) a MGAA foi concomitante a outras doenças neurológicas: dois com polineuropatia associada à diabetes melito (DM); um com polineuropatia associada à DM e acidente vascular cerebral isquêmico; um com polineuropatia no contexto de poliangeíte; um com polineuropatia associado à AR, LES e miopatia pelo uso de corticóide; um caso de MGAA e miopatia; um caso associado com EM e dois com epilepsia.

A investigação da recorrência familiar na MGAA mostrou apenas um caso (0,79%) de MG familiar, com parentesco sobrinha e tia.

Quanto a classificação da MG segundo Escala de O e G 22 casos (17,3%) foram grau I, 54 (42,5%) IIa, 38 (29,9%) IIb, nove (7,1%) III e quatro (3,1%) IV (Gráfico 6).

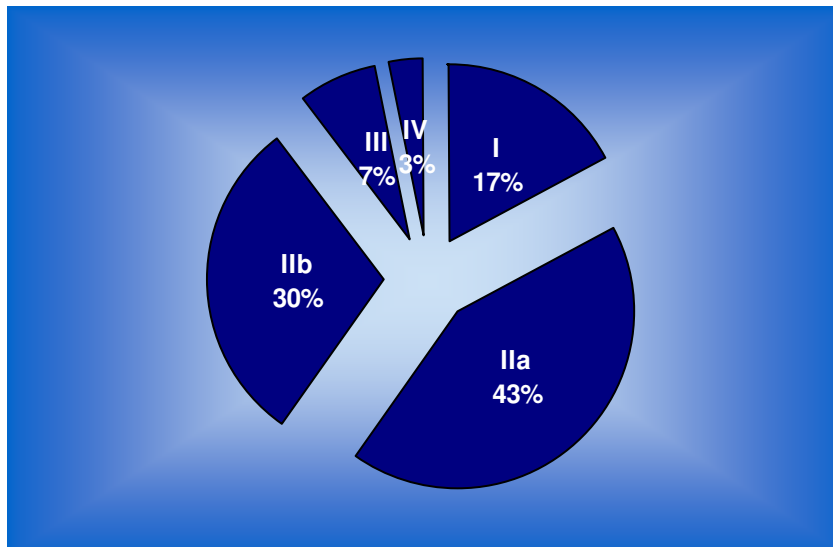


Gráfico 6-Classificação de Osseman e Genkins.

O emprego da Escala MGFA para classificação da MGAA evidenciou 22 casos (17,32%) I, 43 (33,86%) IIa, 11 (8,66%) IIb, 11 (8,66%) IIIa, 27 (21,26%) IIIb, nenhum caso IVa, um caso (0,79%) IVb e 12 (9,45%) V (Gráfico 7).

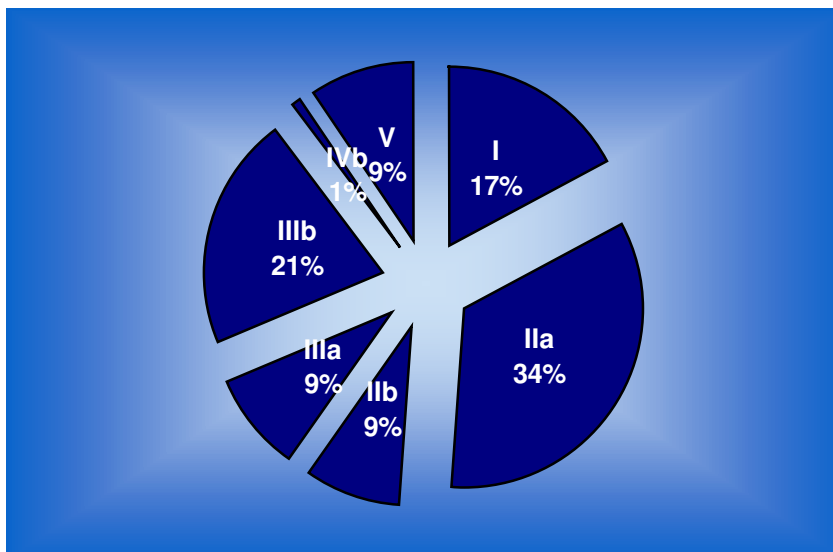


Gráfico 7-Classificação da MGFA.

Em relação aos exames complementares o TP resultou positivo para disfunção na junção mioneural em 38 casos (29,92%), negativo em um (0,79%), duvidoso em três (2,36%), e não realizado em 85 casos (66,93%).

O TER em um primeiro exame foi positivo em 64 casos (50% do total da casuística/ 69,57% dos casos submetidos ao exame), expresso através de decremento da amplitude do potencial de ação muscular composto maior que 10%. Não houve decremento significativo, ao primeiro TER, em 28 casos (22% do total da casuística/ 30,43% dos casos submetidos ao exame) e 35 pacientes (28 %) não foram submetidos ao exame (Gráfico 8).

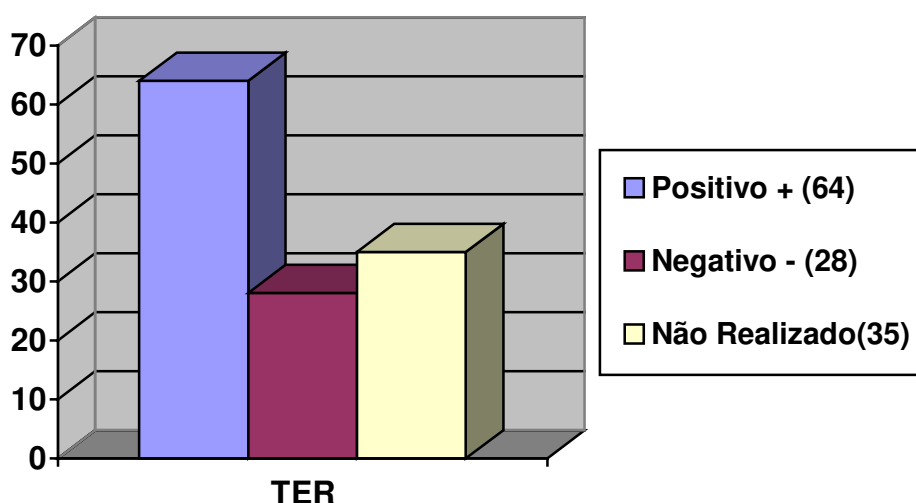


Gráfico 8-Resultado do primeiro TER.

A associação do resultado do primeiro TER com a classificação de O e G evidenciou nos casos grau I quatro TER positivo (18,18% dos casos grau I / 25% dos casos grau I submetidos ao exame), 12 TER negativo (54,55% dos grau I / 75% dos grau I submetidos ao exame) e não realizado em seis pacientes (27,27% dos casos grau I). A relação TER positivo: negativo no grupo MG ocular foi 1: 3.

Dentre os casos grau IIa, 24 apresentaram TER positivo (44,44% dos casos grau IIa), 10 TER negativo (18,52% dos grau IIa), e não realizado em 20 (37,04% dos grau IIa). Nos casos classificados como grau IIb 29 apresentaram TER positivo (76,32% dos casos grau IIb), cinco TER negativo (13,26% dos grau IIb), e não realizado em quatro (10,53% dos grau IIb). Nos casos grau III observado quatro TER positivo (44,44% dos

casos grau III), um TER negativo (11,11% dos grau III), e não realizado em quatro (44,44% dos grau III). Dentre os quatro casos classificados como grau IV três apresentaram TER positivo (75% dos casos grau IV) e em um o teste não foi realizado (25% dos grau IV), não apresentando nenhum TER negativo. Nas formas generalizadas, portanto, somou-se um total de 60 casos (78,95%) com TER positivo versus 16 casos (21,05%) negativos, sendo a relação TER positivo: negativo 3,75 : 1 (Gráfico 9).

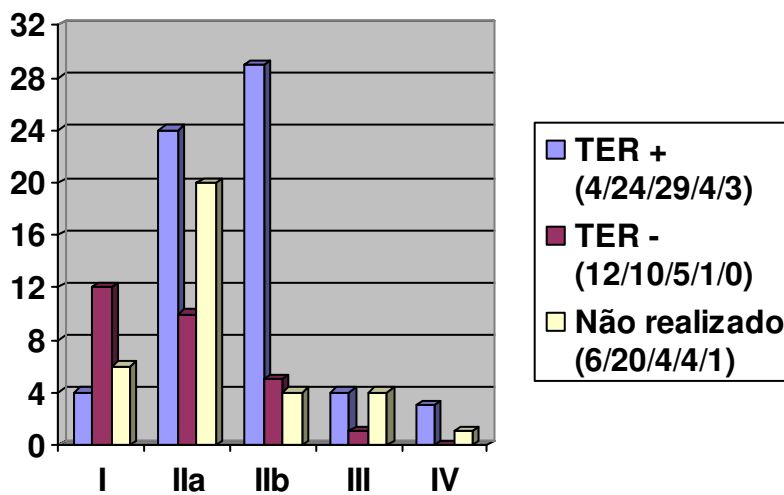


Gráfico 9-Correlação entre classificação de O e G com o primeiro TER.

Considerando os 28 casos sem decremento significativo ao primeiro TER, 14 repetiram o exame, sendo que oito mantiveram decremento não significativo e seis mostraram decremento > 10%, resultando no total de 70 casos com TER positivo para disfunção da junção mioneural. Dos 14 casos com TER negativo e que repetiram um segundo exame seis eram grau I e destes em apenas um a repetição do TER foi positiva, e em cinco o TER manteve-se negativo. Três casos grau IIa repetiram o exame sendo positivo em um e mantendo-se negativo em dois. Dos casos grau IIb que repetiram o TER, três apresentaram o segundo exame positivo e um manteve resposta negativa. Um caso grau III que repetiu o exame apresentou TER positivo.

A dosagem de AcARACo fração ligador mostrou-se positiva em 39 casos (67,24% dos casos que realizaram o exame), negativa em 19 casos (32,76% dos casos que realizaram o exame) e não realizada em outros 69. AcARACo fração modulador resultou

em 13 casos com perda de receptor aumentada, oito casos não alterado e em 106 casos não realizada. A fração bloqueador resultou em quatro casos com bloqueio > 25%, nove sem bloqueio significativo e a dosagem não foi realizada em 114 casos .

A dosagem de anticorpos anti-músculo estriado foi reagente em 11 casos, não reagente em 19 e não realizada em 97 casos (Tabela 4).

Tabela 4-Resultado da dosagem de AcARACo e anticorpos anti-músculo estriado.

Resultado	Ligador	Modulador	Bloqueador	Anti-Músculo Estriado
Positivo / alterado	39 (30,7%)	13 (10,2%)	4 (3,1%)	11 (8,6%)
Negativo / Não alterado	19 (15%)	8 (6,3%)	9 (7,1%)	19 (15%)
Não realizado	69 (54,3%)	106 (83,5%)	114 (89,8%)	97 (76,4%)

Entre os 11 casos com dosagem de anticorpos anti-músculo estriado reagente o anátomo patológico do timo evidenciou dois timomas (18,18% dos casos reagentes), uma hiperplasia tímica (9,09% dos reagentes), um anátomo patológico do timo normal (9,09% dos reagentes) e sete casos não foram submetidos a timectomia (63,64% dos reagentes).

Nos 19 casos de anti-músculo estriado não reagente dois apresentaram timoma (10,53% dos casos não reagentes), quatro hiperplasia tímica (21,05% dos não reagentes), três anátomo patológico normal (15,79% dos não reagentes) e não foram submetidos a timectomia 10 casos (52,63% dos não reagentes).

A correlação entre a dosagem de anticorpo anti-músculo estriado com o anátomo patológico do timo evidenciou dois timomas reagentes em um total de quatro timomas diagnosticados por anátomo patológico (sensibilidade de 50%). Entre os nove casos com hiperplasia tímica ou anátomo patológico normal a dosagem de anticorpo anti-músculo estriado não foi reagente em sete casos, sendo reagente em dois (especificidade de 77,78%); no entanto, não se considerou os casos não submetidos a timectomia.

Exames de imagem para avaliação do mediastino incluíram RM em apenas um caso, com resultado normal. A TC de mediastino foi alterada em 28 casos (22%), normal em 88 casos (69,3%) e não realizada em 11 casos (8,7%). Entre os casos que não realizaram TC de mediastino, sete eram casos mais antigos, período em que não havia TC

de rotina no serviço, sendo que alguns realizaram flebografia de mediastino; os outros quatro casos estão relacionados com prontuários incompletos (Gráfico 10).

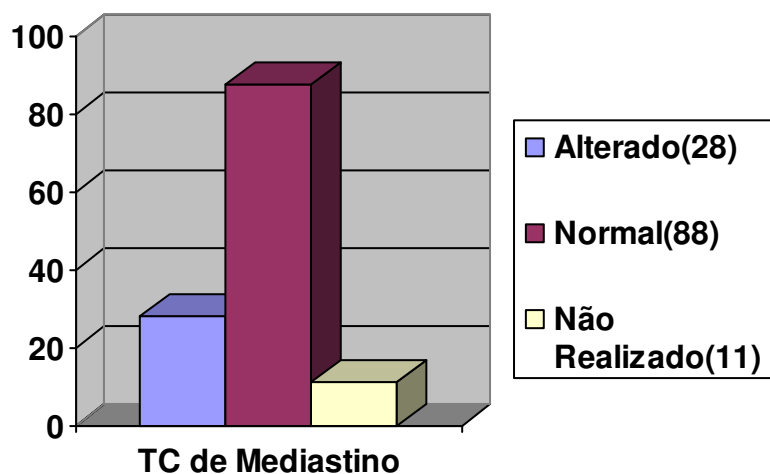


Gráfico 10-Resultado da TC de mediastino.

Dos 28 casos com TC de mediastino alterada 25 (89,3% dos casos com TC alterada) foram submetidos a timectomia; sendo que os outros três casos (10,7% dos casos com TC alterada) apresentavam programação para intervenção cirúrgica. Dos 88 casos com TC de mediastino normal 42 foram para timectomia e 46 não. Quanto aos 11 casos que não realizaram TC de mediastino 8 foram timectomizados e três não.

Correlacionando a TC de mediastino com o anátomo patológico do timo evidenciou-se que entre os 28 casos com alteração na TC sete apresentaram timomas (25% das TC alteradas / 58,33% dos timomas), dez hiperplasias tímicas (35,71% das TC alteradas / 31,25% das hiperplasias tímicas), sete timos normais (25% das TC alteradas / 26,92 % dos anátomos patológicos normais), um com anátomo patológico do timo sem resultado (3,57% das TC alteradas) e três (10,71% das TC alteradas) apresentavam programação para intervenção cirúrgica.

Dos 88 casos com TC de mediastino normal três apresentaram timomas (3,41% das TC normais / 25% dos timomas), 19 hiperplasias tímicas (21,59% das TC normais / 59,38% das hiperplasias tímicas), 17 timos normais (19,32% das TC normais / 65,38 %

dos anátomos patológicos normais), três com anátomo patológico do timo sem resultado (3,41% das TC normais) e 46 não foram timectomizados (52,37% das TC normais).

Dos 11 casos que não realizaram TC de mediastino em dois o anátomo patológico evidenciou timomas (8,18% dos casos sem TC / 16,67% dos timomas), em três hiperplasias tímicas (27,27% dos casos sem TC / 9,38 % das hiperplasias tímicas), em dois timos normais (18,18% dos casos sem TC/ 7,69 % dos anátomos patológicos normais), um com anátomo patológico do timo sem resultado (9,09% dos casos sem TC) e três não foram timectomizados (27,27% dos casos sem TC).

Extrapolando, se os dois casos de timomas (16,67% dos timomas) que não realizaram TC de mediastino apresentassem TC alterada, mais os sete casos de timomas (58,33% dos timomas com TC alterada ter-se-ia uma sensibilidade de no máximo 75% para detecção de timoma pela TC, sendo que 25% dos exames de TC em casos de timomas foram normais.

Entre os 53 casos de hiperplasia tímica ou timo normal confirmados por anátomo patológico e que realizaram TC de mediastino, 17 (32,08%) apresentavam TC alterada e 36 não (67,92%), conferindo a TC uma especificidade de 67,92%, no entanto, não foram considerados os casos não submetidos a timectomia (Gráfico 11).

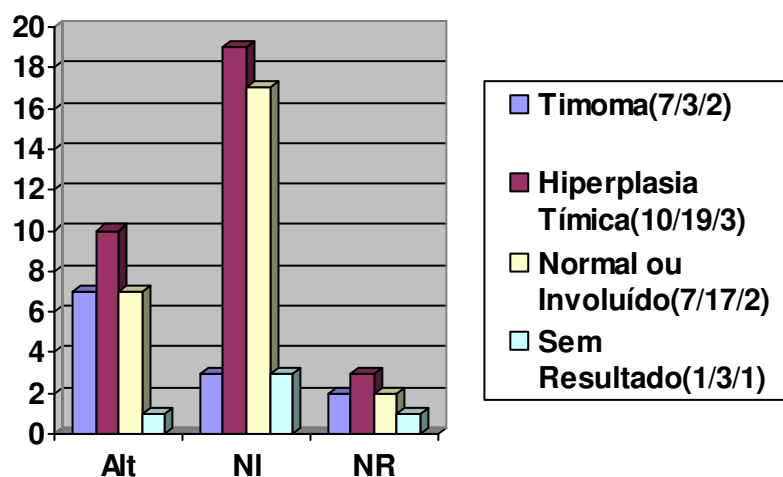


Gráfico 11-Correlação entre TC de mediastino (Alt = alterada; NI = normal; NR = não realizada) e anátomo patológico do timo.

Dos casos submetidos a timectomia 12 tiveram timoma (16% dos timectomizados), 32 hiperplasia tímica , 26 apresentaram timo com características normais ou involuído e em cinco não foi possível localizar o resultado do anátomo patológico (Gráfico 12).

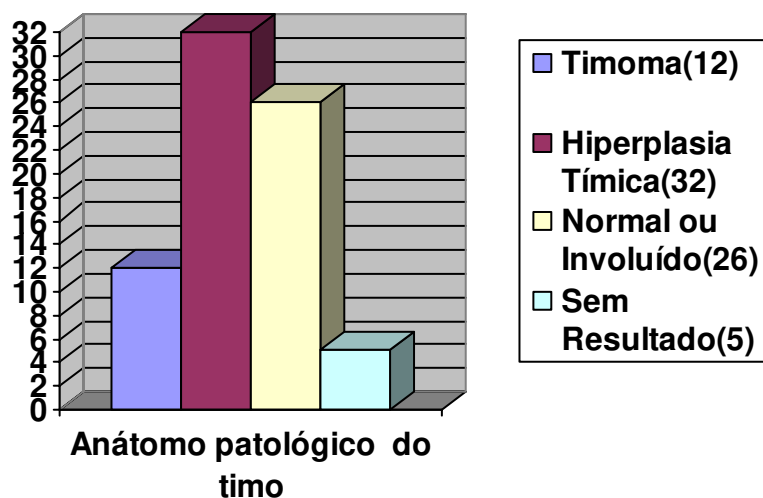


Gráfico 12-Resultado do anátomo patológico do timo.

Correlacionando o anátomo patológico do timo com a variável sexo obteve-se que dos 12 casos de timoma sete eram mulheres (7,78% das mulheres / 58,33% dos timomas) e cinco homens (13,51% dos homens / 41,67% dos timomas).

Dentre os casos de hiperplasia tímica 25 eram mulheres (27,78% das mulheres / 78,12% das hiperplasias tímicas) e sete homens (18,92% dos homens / 21,88% das hiperplasias tímicas).

O anátomo patológico do timo normal - involuído foi evidenciado em 21 mulheres (23,33% das mulheres / 80,77% dos anátomos patológicos normais) e cinco homens (13,51% dos homens / 19,23% dos anátomos patológicos normais).

Ausência de resultado do anátomo patológico do timo ocorreu em quatro mulheres (4,44% das mulheres / 80% dos anátomos patológicos sem resultado) e um homem (2,70% dos homens / 20% dos anátomo patológico sem resultado) (Gráfico 13).

Das mulheres 33 não foram para timectomia (36,67% do total de mulheres). Dos homens 19 não foram para timectomia (51,35% dos homens).

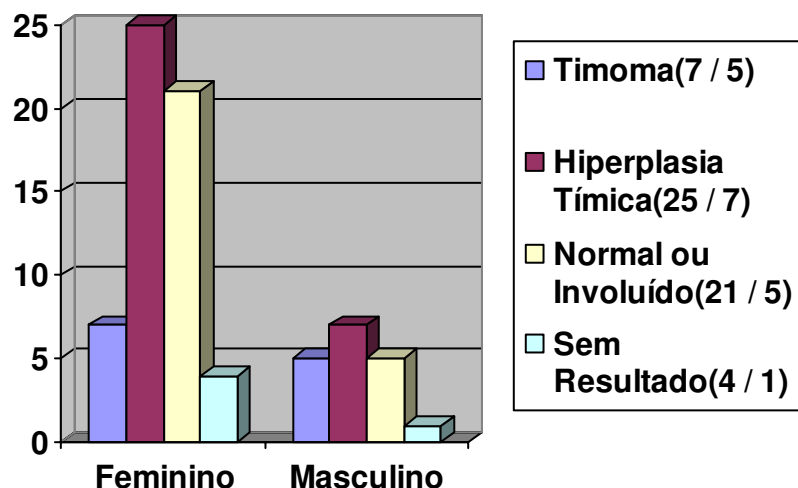


Gráfico 13-Correlação entre sexo e anátomo patológico do timo.

Associando o anátomo patológico do timo com a década de início da MGAA nos casos de timomas dois apresentaram início da MGAA na 3ª década (16,67% dos casos de timoma), quatro na 4ª década (33,33% dos casos de timoma), cinco na 5ª década (41,67% dos casos de timoma) e um na 6ª década (8,33% dos casos de timoma).

Dentre os casos de hiperplasia tímica apresentaram início da MGAA na 2ª década dois casos (6,25% dos casos de hiperplasia tímica), na 3ª década 20 (62,50% dos casos de hiperplasia tímica), na 4ª década oito (25% dos casos de hiperplasia tímica), um caso na 5ª década (3,12% dos casos de hiperplasia tímica) e um na 6ª década (3,12% dos casos de hiperplasia tímica).

Os casos com anátomo patológico do timo normal apresentaram início da MG na 2ª década em dois casos (7,69% dos anátomos patológicos normais), 10 na 3ª década (38,46% dos anátomos patológicos normais), sete na 4ª década (26,92% dos anátomos patológicos normais), quatro na 5ª década (15,38% dos anátomos patológicos normais), um na 6ª década (3,85% dos anátomos patológicos normais) e dois na 7ª década (7,69% dos anátomos patológicos normais).

Dos casos cujos resultados não são conhecidos quatro apresentaram início da MG na 3ª década (80% dos casos sem resultado) e um na 5ª década (20% dos casos sem resultado) (Gráfico 14).

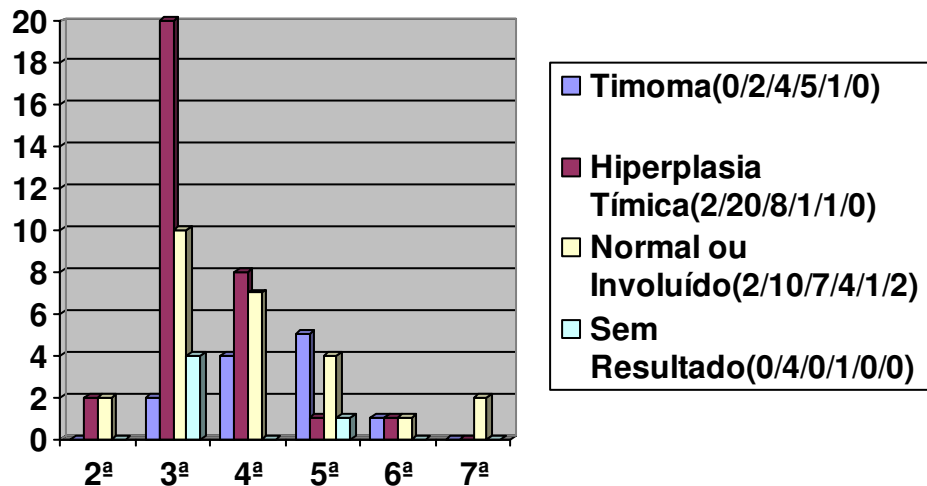


Gráfico 14-Correlação entre década de início da MGAA e anátomo patológico do timo.

Correlacionando o anátomo patológico do timo com a classificação de O e G observou-se que os casos de timoma apresentaram grau IIa em seis casos (50% dos casos de timoma), IIb em quatro (33,33% dos casos de timoma) e III em dois (16,67% dos casos de timoma).

Os casos de hiperplasia tímica apresentaram grau I em quatro casos (12,5% das hiperplasias tímicas), IIa em 13 (40,62% das hiperplasias tímicas), IIb em 12 (37,5% das hiperplasias tímicas), III em dois (6,25% das hiperplasias tímicas) e IV em um (3,12% das hiperplasias tímicas).

Os casos com anátomo patológico do timo normal apresentaram grau I em quatro casos (15,38 % dos anátomos patológicos normais), IIa em 12 (46,15 % dos anátomos patológicos normais), IIb em seis (23,08 % dos anátomos patológicos normais), III em dois (7,69 % dos anátomos patológicos normais) e IV em dois (7,69 % dos anátomos patológicos normais).

Os casos sem resultado foram classificados como grau IIa em dois casos (40% dos casos sem resultado), IIb em dois (40% dos casos sem resultado) e III em um (20% dos casos sem resultado) (Gráfico 15).

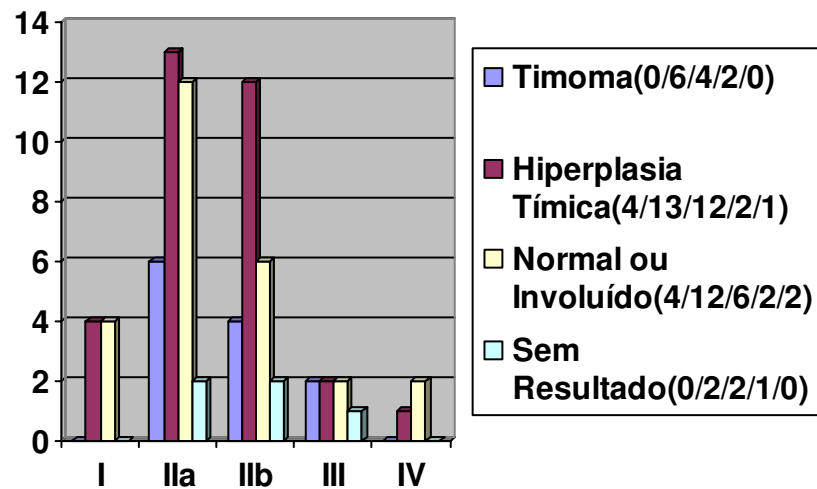


Gráfico 15-Correlação entre classificação de O e G e anátomo patológico do timo.

Foram submetidos à timectomia 75 pacientes (59%) do total de 127 (Gráfico 16).

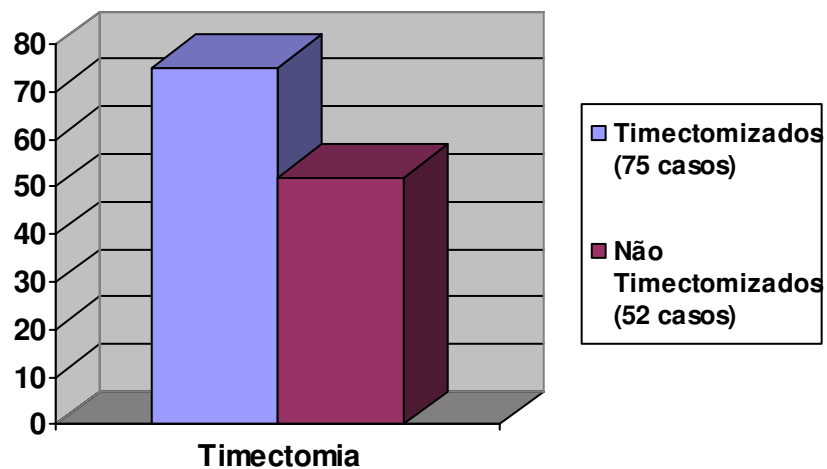


Gráfico 16-Casuística de timectomia.

Do total de timectomias, 65 foram indicadas pelo Ambulatório de Doenças Neuromusculares UNICAMP e realizadas no Serviço de Cirurgia Torácica da UNICAMP. Em todos os casos realizados no serviço a timectomia foi trans - esternal.

Houve um caso no qual foi realizada timectomia pela Cirurgia Torácica- UNICAMP previamente ao início do acompanhamento na Neuromuscular.

A timectomia foi realizada fora do HC - UNICAMP em nove casos, sendo que oito foram antes de qualquer atendimento no Serviço e um caso já estava em acompanhamento quando submeteu-se ao procedimento fora do Serviço .

O tempo de sintomas antes da timectomia variou de quatro até 168 meses (14 anos), incluindo os casos realizados fora e dentro da UNICAMP. Considerando apenas os 65 casos de timectomia indicadas no Serviço de Neuromuscular o tempo de sintomas antes da timectomia variou de quatro até 146 meses (12 anos e 2 meses). O tempo de acompanhamento na UNICAMP antes da timectomia foi de um mês até 39 meses (3 anos e 3 meses) sendo considerados apenas os 65 casos nos quais o procedimento foi indicado pelo Ambulatório de Doenças Neuromusculares - UNICAMP (Tabela 5).

Tabela 5-Tempo pré-timectomia.

Tempo	Tempo de sintomas pré-timectomia	Tempo sintomas pré-timectomia (indicadas no Serviço)	Tempo de acompanhamento na UNICAMP pré-timectomia
Tempo Mínimo	4 meses	4 meses	1 mês
1º quartil	17,50 meses	18 meses	6 meses
Média	37,57 meses	38,27 meses	13,03 meses
Mediana	28 meses	30 meses	11 meses
3º quartil	46,50 meses	48 meses	19 meses
Tempo Máximo	168 meses	146 meses	39 meses
Desvio Padrão	32.54 meses	29,87 meses	9,51 meses
Nº de Casos	75 casos	65 casos	65 casos

Considerando o tempo de sintomas pré-timectomia os casos foram agrupados em períodos de 12 meses, sendo que dez casos (13,3%) submeteram-se ao procedimento entre um e 12 meses de sintomas, 21 (28%) entre 13 e 24 meses, 16 (21,3%) entre 25 e 36 meses, 12 (16%) entre 37 e 48 meses, sete (9,3%) entre 49 e 60 meses, um (1,3%) entre 61

e 72 meses, três (4%) entre 73 e 84 meses, um (1,3%) entre 109 e 120 meses, um (1,3%) entre 121 e 132 meses, dois (2,7%) entre 145 e 156 meses e um caso (1,3%) entre 157 e 168 meses (Gráfico 17).

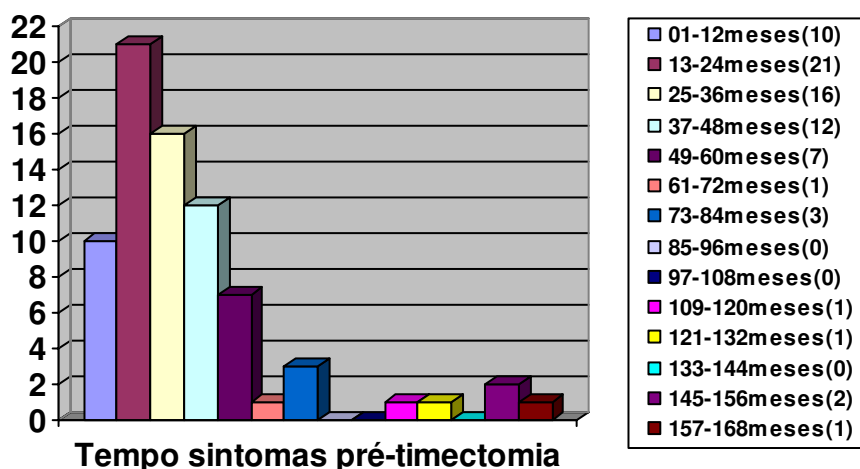


Gráfico 17-Tempo de sintomas pré-timectomia.

Ao considerar o tempo de sintomas pré-timectomia apenas dos casos indicados pelo Ambulatório de Doenças Neuromusculares e o agrupamento em períodos de 12 meses evidenciou-se que seis casos (9,2%) submeteram-se ao procedimento entre um e 12 meses de sintomas, 19 (29,2%) entre 13 e 24 meses, 13 (20%) entre 25 e 36 meses, 12 (18,5%) entre 37 e 48 meses, sete (10,8%) entre 49 e 60 meses, um (1,5%) entre 61 e 72 meses, três (4,6%) entre 73 e 84 meses, um (1,5%) entre 109 e 120 meses, um (1,5%) entre 121 e 132 meses e dois (3,1%) entre 145 e 156 meses.

Nos casos em que a timectomia foi indicada pelo Serviço nos primeiros 12 meses de sintomas um foi por alteração na TC, porém dois apresentavam TC normal e três TC sem resultado.

Nos casos indicados a partir de 61 meses de sintomas quatro apresentavam TC alterado e quatro normal. Dentre os casos com TC normal um era grau IIb pela classificação de O e G, dois IIa e um IV (Gráfico 18).

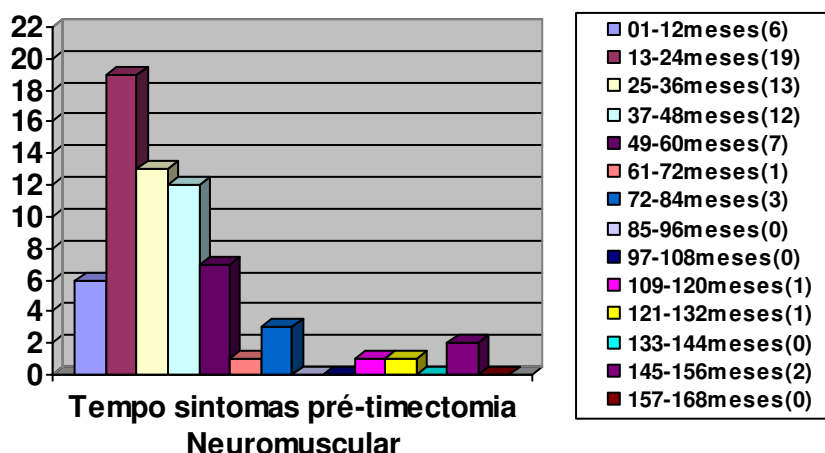


Gráfico 18-Tempo de sintomas pré-timetomia indicadas pelo Ambulatório de Doenças Neuromusculares UNICAMP

Agrupou-se os 65 casos nos quais a timectomia foi indicada pelo Ambulatório Doenças Neuromusculares - UNICAMP de acordo com o tempo de acompanhamento, sendo que 34 casos (52,3%) foram submetidos ao procedimento entre um e 12 meses de acompanhamento, 24 (36,9%) entre 13 e 24 meses, seis (9,2%) entre 25 e 36 meses e um caso (1,5%) entre 36 e 48 meses (exatamente com 39 meses) (Gráfico19).

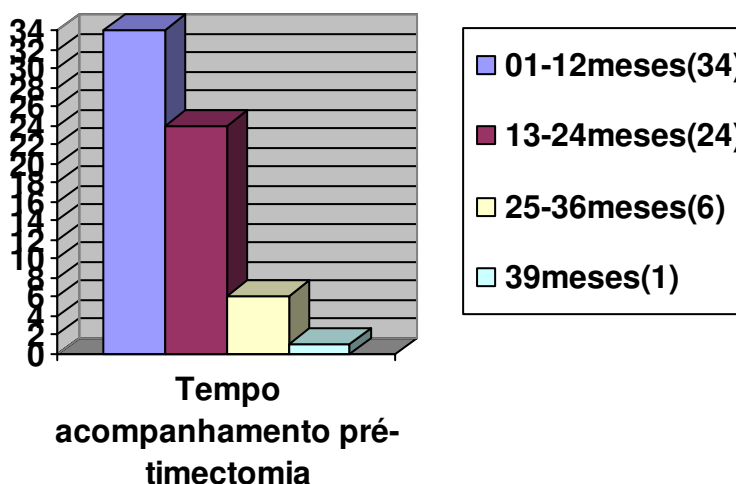


Gráfico 19-Tempo de acompanhamento na UNICAMP pré Timectomia.

A timentomia foi realizada em 57 pacientes do sexo feminino (63% do total de mulheres / 76% do total de timentomias / 45% do total de 127 casos) e em 18 do sexo masculino (49% do total de homens / 24% do total de timentomias / 14% do total). No grupo das mulheres não foi realizado timentomia em 33 casos (37% do total de mulheres / 63% do total de casos não submetidos a timentomia / 26% do total). No grupo masculino 19 casos não foram submetidos a timentomia (51% do total de homens / 37% do total de casos não submetidos a timentomia / 15% do total).

A distribuição dos 75 casos de timentomia em relação a década de início da doença evidenciou entre a segunda e a quinta década 70 casos de timentomia (93,33% do total de timentomias), na sexta década o procedimento foi indicado em três casos (4% do total de timentomias) e na sétima década tiveram apenas duas timentomias (2,67% do total de timentomias). Na tabela 6 encontra-se demonstrado a realização ou não de timentomia em relação à década de início da doença, ficando evidente que nos casos de início mais jovem o procedimento foi mais indicado do que não indicado, o contrário do que se observa a partir da sexta década. Os dois casos mais idosos apresentavam idade de início da doença com 61 anos (7ª década) (Gráfico 20).

Tabela 6-Correlação entre timentomia e década de início da MGAA.

Década	Timentomizado (% em relação a respectiva década)	Não timentomizado
2ª década	4 (66,67%)	2 (33,33%)
3ª década	36 (73,47%)	13 (26,53%)
4ª década	19 (65,52%)	10 (34,48%)
5ª década	11 (64,71%)	6 (35,29%)
6ª década	3 (25%)	9 (75%)
7ª década	2 (15,38%)	11 (84,62%)
8ª década	0 (0%)	1 (100%)

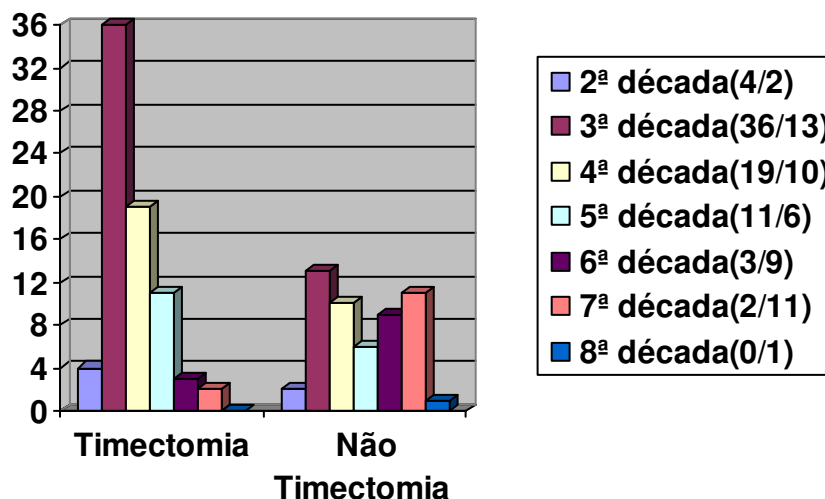


Gráfico 20-Correlação entre timectomia e década de início da MGAA.

Considerando-se a realização de timectomia em relação à classificação de O e G, o procedimento foi realizado em oito casos grau I (6,3% do total de casos), 33 casos IIa (25,98%), 24 casos IIb (18,9%), sete casos III (5,51%) e três casos IV (2,36%). Não foi realizada timectomia em 14 casos grau I (11,02), 21 casos IIa (16,54%), 14 casos IIb (11,02%), dois casos grau III (1,57%) e um caso IV (0,79%) (Gráfico 21).

Entre os 105 casos de MG generalizada a timectomia foi realizada em 67 (63,81%) e entre os 22 casos de MG ocular pura foi realizada em oito (36,36%).

Entre os casos grau I que foram submetidos a timectomia dois apresentavam TC alterado, cinco TC normal e um TC sem resultado.

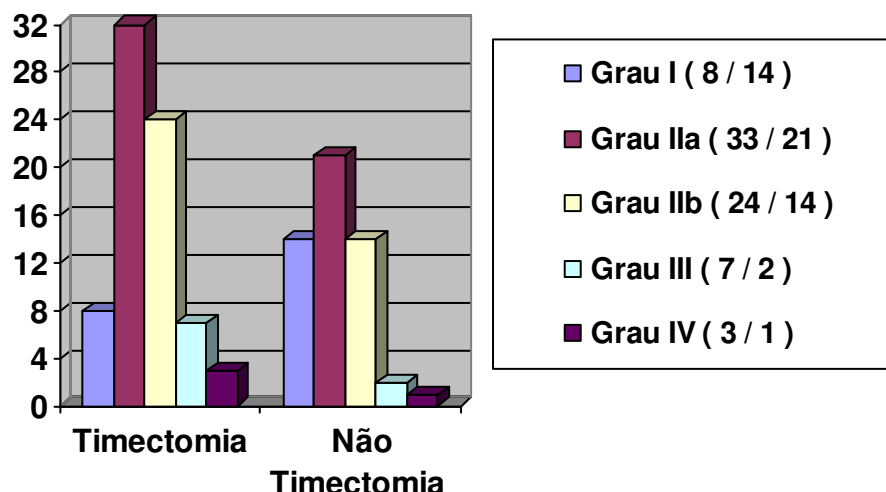


Gráfico 21-Correlação entre timentomia e classificação de O e G.

O tratamento medicamentoso englobou o uso de anti-colinesterásico em 123 casos (96,9%), não sendo utilizado em apenas quatro casos (3,1%). Entre os casos que não utilizaram anti-colinesterásico dois utilizaram prednisona isoladamente (grau I e IIa pela classificação de O e G), um utilizou prednisona e imunossupressor (grau I) e o outro utilizou imunossupressor isoladamente (grau IIa). O anti-colinesterásico foi utilizado como terapia medicamentosa única, sem a associação de prednisona ou outro imunossupressor, em 13 casos.

A prednisona foi utilizada em 109 casos (86%), não sendo utilizada em 18 (14%). A associação prednisona mais anti-colinesterásico foi utilizada em 68 casos e a associação prednisona, anti-colinesterásico e outro imunossupressor em 38 casos. Dois casos usaram prednisona isoladamente e um caso utilizou prednisona com outro imunossupressor.

Outros imunossupressores foram utilizados em 44 casos (35%) e não em 83 (65%). A associação imunossupressor mais anti-colinesterásico (sem prednisona) foi utilizada em quatro casos e a associação prednisona , anti-colinesterásico e outro imunossupressor em 38 casos. Um caso utilizou outro imunossupressor isoladamente e um caso utilizou prednisona com outro imunossupressor (Gráfico 22).

Entre os outros imunossupressores 35 casos utilizaram azatioprina, três ciclofosfamida, três azatioprina e posteriormente ciclofosfamida, dois azatioprina e posteriormente ciclosporina e um caso utilizou metotrexate porém para AR associada.

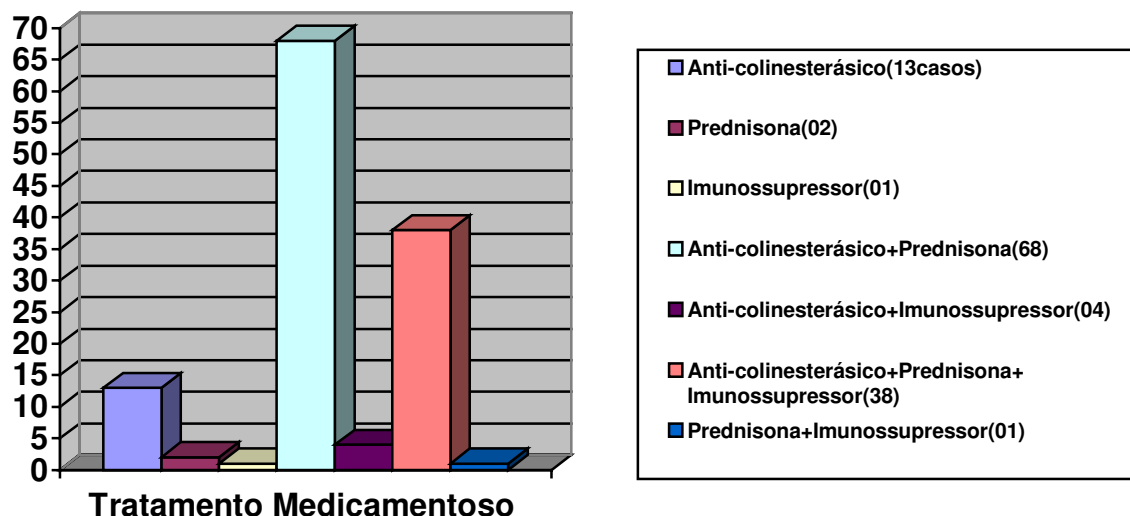


Gráfico 22-Tratamento medicamentoso.

A plasmaférese aguda foi realizada em 26 casos (20%), sendo duas fora da UNICAMP. Não realizada em 101 casos (80%). Entre as indicações de plasmaférese aguda oito casos foram por crise miastênica (seis casos grau III e dois IV pela classificação de O e G), três casos pré operatório (um caso grau IIb e dois casos IIa – fora do Serviço), e 15 casos por disfunções graves as quais em alguns casos foi agravada pela introdução ou retirada de corticoterapia.

A plasmaférese crônica foi realizada em apenas um caso (0,79%) grau IIb, indicada pois outras terapias foram insuficientes para manter adequada performance motora diária. Não realizada em 126 casos (99,21%).

IgIV aguda foi aplicada em cinco casos (3,9%), três por crise miastênica (grau III) e dois por disfunções graves (IIb). Não realizada em 122 (96,1%). Não foi realizado tratamento com IgIV cronicamente.

Em relação a outras terapias, de um total de 12 casos de timomas, cinco foram submetidos à radioterapia e um à quimioterapia.

Na correlação de tratamento com classificação de O e G, os anti-colinesterásicos foram utilizados em 20 casos grau I (90,9% dos casos grau I) e dois não (9,1% dos grau I), em 52 casos de grau IIa (96,3% dos grau IIa) e dois não (3,7% dos grau IIa), em 38 casos de grau IIb (100%), em nove de grau III (100%) e em quatro grau IV (100%) (Gráfico 23).

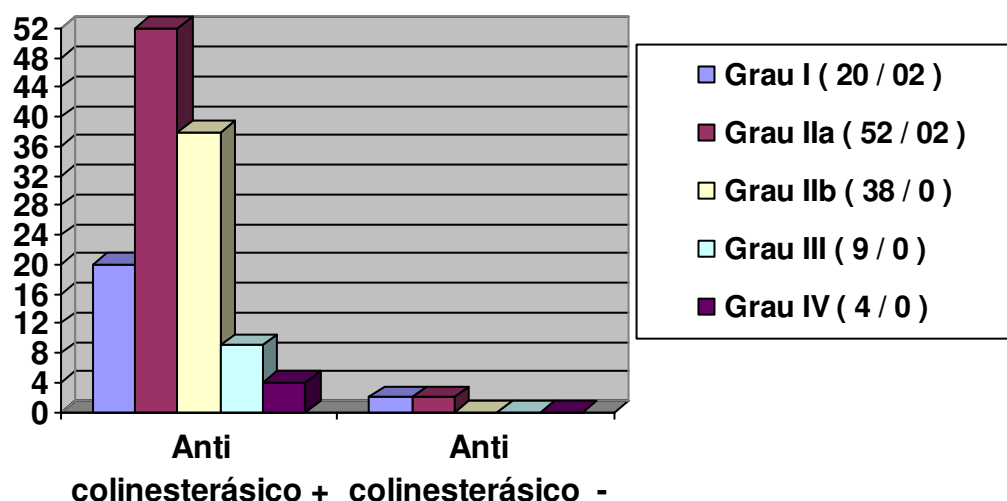


Gráfico 23-Correlação entre uso de anti-colinesterásico e classificação de O e G.

A prednisona foi utilizada em 13 casos grau I da classificação de O e G (59,09% dos casos grau I) e não utilizada em nove casos grau I (40,91% dos grau I), em 48 casos grau IIa (88,89% dos IIa) e em seis não (11,11% dos IIa), em 36 casos grau IIb (94,74% dos IIb) e dois não (5,26% dos IIb), em oito casos grau III (88,89% dos grau III) e um caso não (11,11% dos III) e nos quatro casos grau IV(100% dos grau IV) (Gráfico 24).

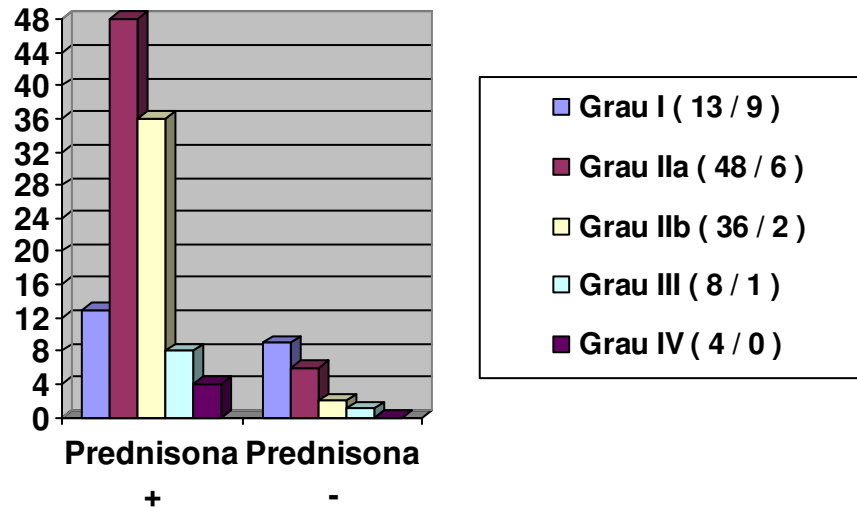


Gráfico 24-Correlação entre uso de prednisona e classificação de O e G.

Dos seis casos classificados por O e G como grau IIa que não utilizaram prednisona um foi por pouco tempo de seguimento, um foi por miopia, um por obesidade, um por hipertensão arterial sistêmica, um por DM e um outro caso sem causa justificada no prontuário. Um dos casos grau IIb que não utilizou prednisona foi por DM e o outro sem causa justificada no prontuário. O caso grau III que não utilizou prednisona apresentava DM e neoplasia de colon.

Outro imunossupressor foi utilizado em dois casos classificados como O e G grau I (9,1% dos casos grau I) e não utilizado em 20 (90,9% dos grau I), utilizado em 16 casos grau IIa (29,6% dos IIa) e em 38 não (70,4% dos IIa), em 19 casos grau IIb (50% dos IIb) e em 19 não (50% dos IIb), em cinco casos grau III (55,6% dos casos grau III) e em quatro casos não (44,4% dos grau III), em dois casos grau IV(50% dos grau IV) e em dois casos não (50% dos grau IV) (Gráfico 25).

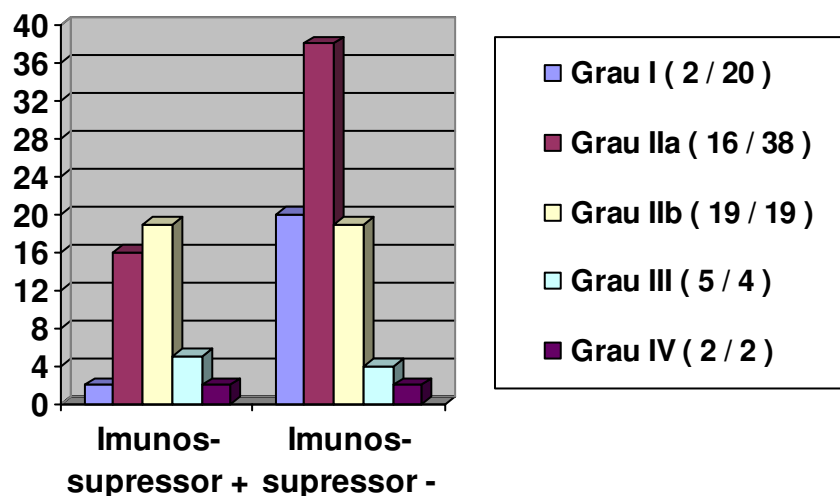


Gráfico 25-Correlação entre uso de outro imunossupressor e classificação de O e G.

A plasmáfereze aguda foi realizada em dois casos O e G grau IIa (fora do Serviço da Neuromuscular Unicamp), em 16 casos grau IIb, seis casos grau III e dois casos grau IV (Gráfico 26).

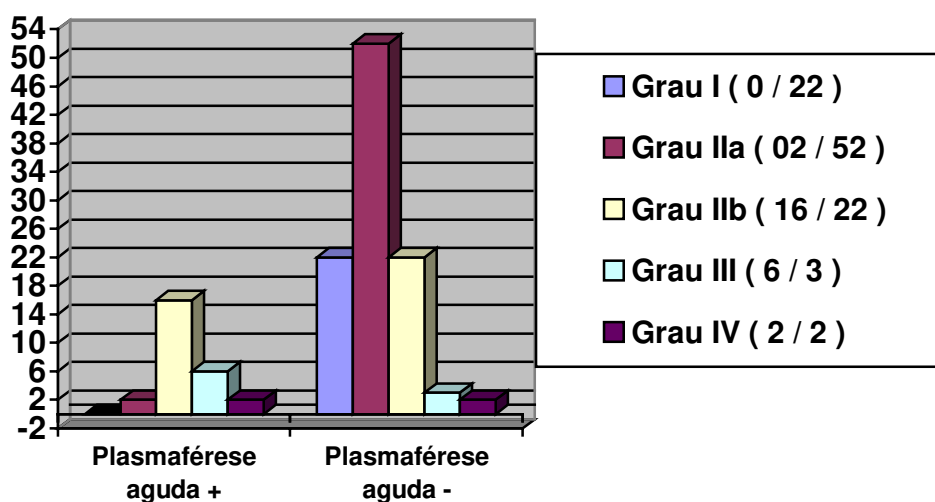


Gráfico 26-Correlação entre plasmáfereze aguda e classificação de O e G.

A plasmaférese crônica foi realizada em apenas um caso grau IIb pela classificação de O e G.

Nenhum caso grau I, IIa e IV pela escala de O e G foi submetido a IgIV aguda. Dois casos grau IIb utilizaram IgIV aguda (5,3% dos casos grau IIb) e 36 não (94,7% dos casos classe IIb). Dos casos grau III três utilizaram IgIV aguda (33,3% dos casos grau III) e seis não (66,7%) (Gráfico 27).

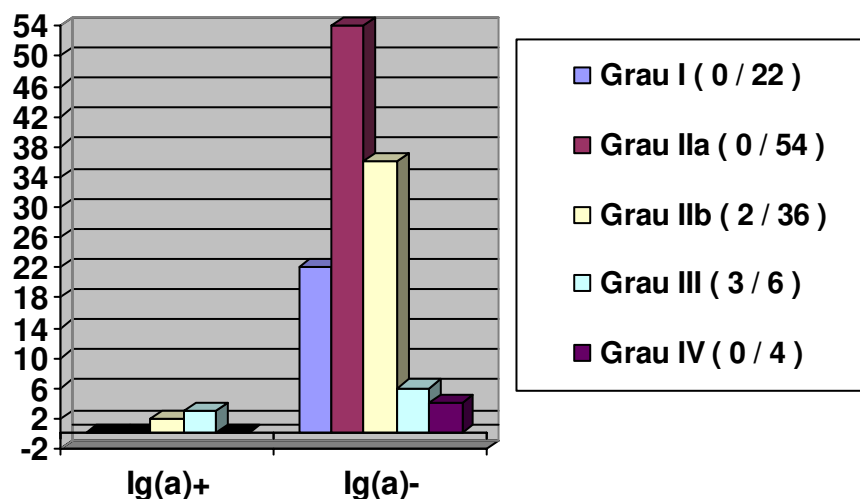


Gráfico 27-Correlação entre IgIV aguda e classificação de O e G.

Determinando o estado terapêutico atual pela última avaliação documentada nos prontuários obteve-se que 44 casos (34,65%) encontravam-se sem utilizar qualquer medicação há pelo menos um ano. Destes 37 (84,09%) encontravam-se em remissão completa, cinco (11,36%) em melhora e dois casos (4,55%) inalterados.

Utilizavam alguma forma de tratamento 83 casos (65,35%). Entre os vários esquemas terapêuticos 32 (25,2%) mantinham apenas o uso de anti-colinesterásico, 15 (11,81%) apenas o uso prednisona, dez (7,87%) apenas outro imunossupressor, 11 casos (8,66%) anti-colinesterásico mais prednisona, seis (4,72%) anti-colinesterásico mais outro imunossupressor, quatro (3,15%) prednisona com outro imunossupressor, quatro (3,15%) anti-colinesterásico, mais prednisona e outro imunossupressor e um caso (0,79%) estava em uso de anti-colinesterásico e plasmaférese aguda (Gráfico 28).

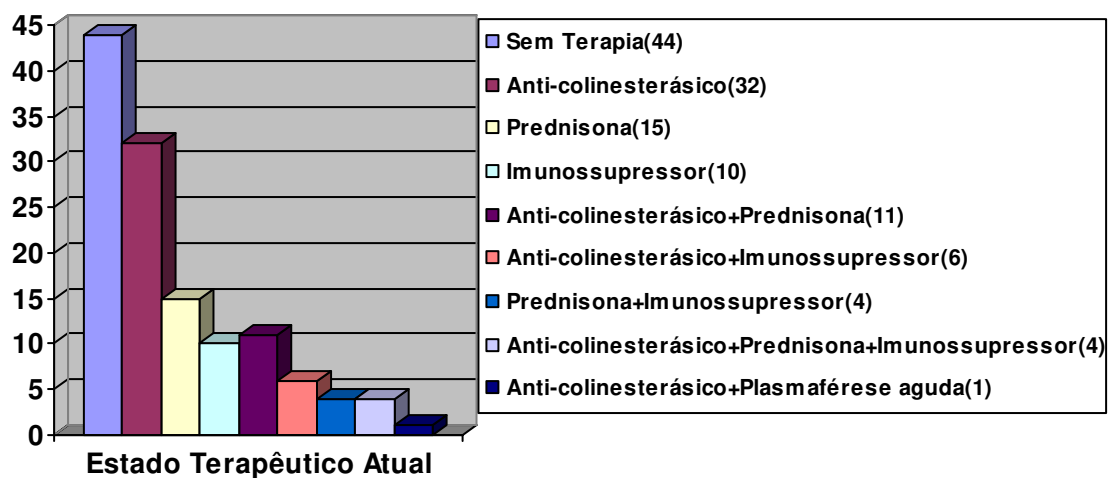


Gráfico 28-Estado terapêutico atual.

Na evolução 37 casos (29,13%) apresentaram remissão completa, nove (7,09%) remissão farmacológica, 68 (53,54%) melhora, seis (4,72%) inalterados, um caso (0,79%) piora, três (2,36%) exacerbação e três (2,36%) óbito relacionado a MG. (Gráfico 29).

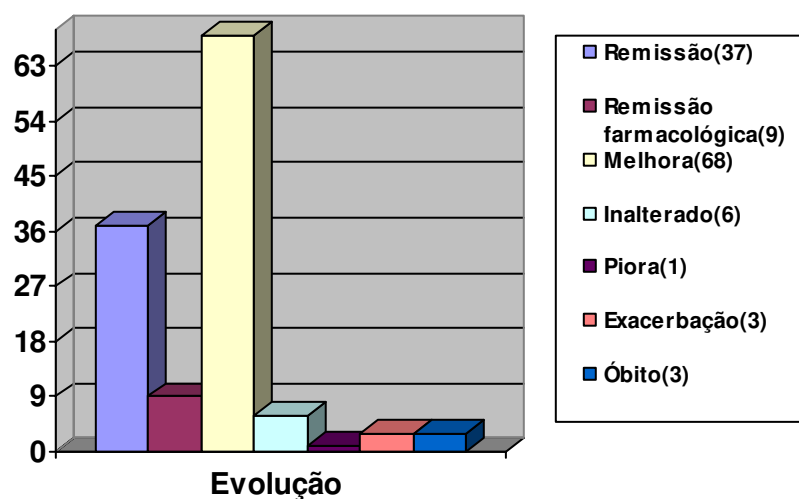


Gráfico 29-Evolução dos casos de MGAA.

Considerando remissão completa, remissão farmacológica e melhora em um mesmo grupo ter-se-ia 114 casos (90%) como evolução favorável e 13 casos (10%) como evolução não favorável (grupo incluindo inalterado, piora, exacerbação e óbito pela MG).

Extrapolando para a classificação de evolução proposta pela MGFA, os 68 casos (53,54%) classificados como melhora foram divididos em MM-0: cinco casos (3,94%), MM-1: nove (7,09%), MM-2: 26 (20,47%), MM-3: seis (4,72%) e Melhora: 22 (17,32%).

Correlacionando evolução com sexo evidenciou-se remissão completa em 27 mulheres (30 % das mulheres) e dez homens (27,03% dos homens), remissão farmacológica em cinco mulheres (5,56 das mulheres) e quatro homens (10,81% dos homens), melhora em 52 mulheres (57,78% das mulheres) e 16 homens (43,24% dos homens), estado inalterado em três mulheres (3,33% das mulheres) e três homens (8,11% dos homens), piora em um homem (2,7% dos homens), exacerbação em uma mulher (1,11% das mulheres) e dois homens (5,41 % dos homens) e óbito pela MG em duas mulheres (2,22% das mulheres) e um homem (2,7% dos homens) (Gráfico 30).

Entre as mulheres 84 (93,33% das mulheres / 73,68% das evoluções favoráveis) apresentaram evolução favorável e seis (6,67% das mulheres/ 46,15% das evoluções não favoráveis) evolução não favorável. Entre os homens 30 (81,08% dos homens/ 26,32% das evoluções favoráveis) apresentaram evolução favorável e sete (18,92% dos homens / 53,85% das evoluções não favoráveis) evolução não favorável.

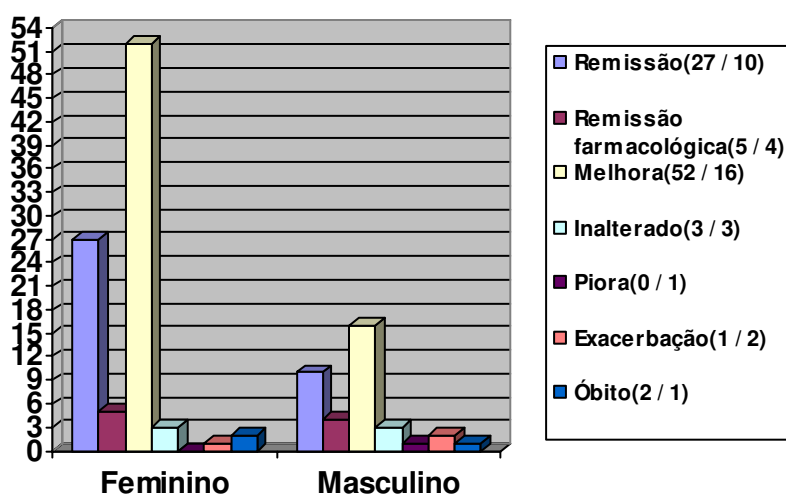


Gráfico 30-Correlação entre sexo e evolução.

A análise estatística univariada não evidenciou diferenças significativas de remissão completa em relação ao sexo ($p = 0,7376$), porém evolução não favorável foi predominante no grupo masculino ($p = 0,0532$).

Remissão completa e sexo $Qui^2 = 0,1122$ ($p=0,7376$).

Evolução favorável/ não favorável e sexo $Qui^2 = 4,2838$ ($p=0,0385$) //

Teste exato de Fisher $p = 0,0532$.

Dividindo a evolução por década de início da doença entre os casos em remissão completa três iniciaram a MG na 2ª década (50% dos casos com início na 2ª década), 19 na 3ª década (38,78% dos casos com início na 3ª década), oito na 4ª década (27,59% dos casos com início na 4ª década), três na 5ª década (17,65% dos casos com início na 5ª década), dois na 6ª década (16,67% dos casos com início na 6ª década) e dois na 7ª década (15,38% dos casos com início na 7ª década). Em remissão farmacológica iniciou a MG na 2ª década apenas um caso (16,67% dos casos com início na 2ª década), cinco na 3ª década (10,2% dos com início na 3ª década), dois na 4ª década (6,90% dos com início na 4ª década) e um na 7ª década (7,69% dos com início na 7ª década). Dos casos de melhora iniciaram a doença na 2ª década dois casos (33,33 % dos casos com início na 2ª década), 22 casos na 3ª década (44,9% dos com início na 3ª década), 16 na 4ª década (55,17% dos com início na 4ª década), dez na 5ª década (58,82% dos com início na 5ª década), nove na 6ª década (75% dos com início na 6ª década), oito na 7ª década (61,54% dos com início na 7ª década), e um na 8ª década (100% dos casos com início na 8ª década). Entre os inalterados um caso iniciou na 3ª década (2,04% dos casos com início na 3ª década), três casos na 4ª década (10,34% dos casos com início na 4ª década), um caso na 5ª década (5,88% dos casos com início na 5ª década) e um na 7ª década (7,69% dos casos com início na 7ª década). O caso de piora iniciou a MG na 5ª década (5,88% dos casos com início na 5ª década). Os casos de exacerbação iniciaram um na 3ª década (2,04% dos casos com início na 3ª década) e dois na 5ª década (11,76% dos casos com início na 5ª década). Os óbitos pela MG tiveram início da MG um na 3ª década (2,04% dos casos com início na 3ª década), um na 6ª década (8,33% dos casos com início na 5ª década) e um na 7ª década (7,69% dos casos com início na 7ª década) (Gráfico 31).

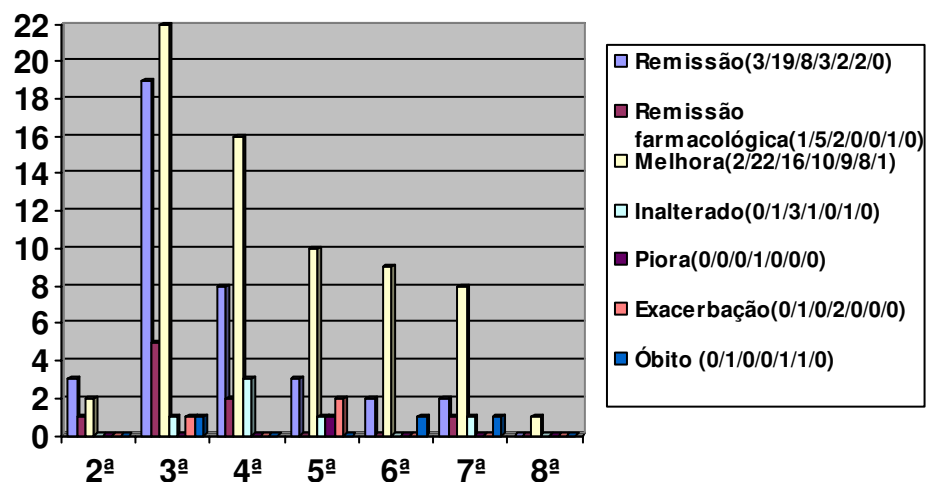


Gráfico 31-Correlação entre década de início da MGAA e evolução.

A análise estatística univariada não evidenciou diferenças significativas de evolução em relação a década (idade) de início da MG.

Remissão completa e década $Qui^2 = 7,0965(p=0,3120)$ // *Teste exato de Fisher* $p = 0,3332$.

Evolução favorável/ não favorável e década $Qui^2 = 5,3928 (p=0,4945)$ // *Teste exato de Fisher* $p = 0,4539$.

Correlacionando evolução com a presença de doença autoimune observou-se que nos casos com remissão completa sete apresentavam doença autoimune (28% dos casos com doença autoimune) e 30 não apresentavam doença autoimune associada (29,41% dos casos sem doença autoimune associada). Em remissão farmacológica um apresentava doença autoimune (4% dos casos com doença autoimune) e oito não apresentavam doença autoimune associada (7,84% dos casos sem doença autoimune associada). Em melhora 16 apresentavam doença autoimune (64% dos casos com doença autoimune) e 52 não apresentavam doença autoimune associada (50,98% dos casos sem doença autoimune associada). Dos casos inalterados um apresentava doença autoimune (4% dos casos com doença autoimune) e cinco não apresentavam doença autoimune associada (4,90% dos casos sem doença autoimune associada). O caso que evoluiu com piora não apresentava doença autoimune (0,98% dos casos sem doença autoimune associada). Os três casos com

exacerbação não apresentavam doença autoimune associada (2,94% dos casos sem doença autoimune associada), assim como os três casos que evoluíram para óbito (2,94% dos casos sem doença autoimune associada) (Gráfico 32).

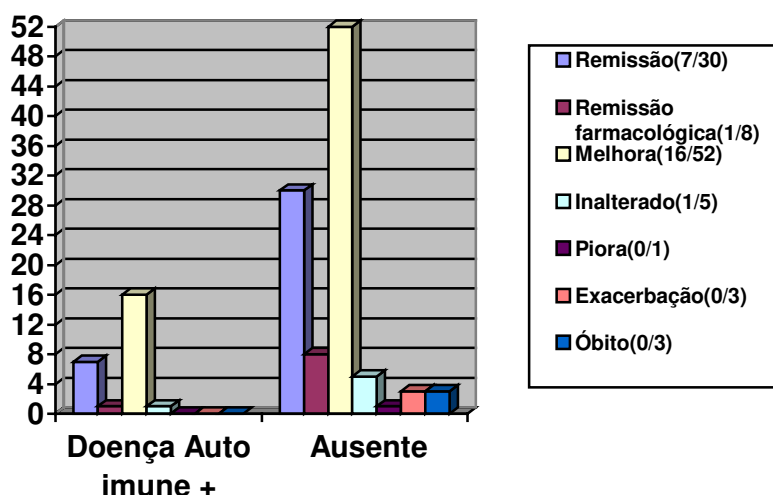


Gráfico 32-Correlação entre presença de doença autoimune e evolução.

A análise estatística univariada não evidenciou diferenças significativas de evolução em relação a presença ou não de doença autoimune.

Remissão completa e doença autoimune $Qui^2 = 0,0194$ ($p=0,8893$).

Evolução favorável/não favorável e doença autoimune $Qui^2 = 1,3175$ ($p=0,2510$) // *Teste exato de Fisher* $p = 0,4614$.

Em relação a classificação de O e G dos casos que evoluíram com remissão completa seis eram grau I (27,27% dos casos grau I / 16,22% dos casos de remissão), 20 grau IIa (37,04% dos grau IIa / 54,05% das remissões), nove IIb (23,68% dos grau IIb / 24,32% das remissões) e dois grau III (22,22% dos grau III / 5,41% das remissões). Evoluíram com remissão farmacológica dois casos de grau I (9,09% dos grau I / 22,22% dos casos de remissão farmacológica), três IIa (5,56% dos grau IIa / 33,33% das remissões farmacológicas), três IIb (7,89% dos grau IIb/ 33,33% das remissões farmacológicas) e um III (11,11% dos grau III/ 11,11% das remissões farmacológicas). Apresentaram melhora 12 casos de grau I (54,55% dos grau I / 17,65% dos casos de melhora), 26 casos IIa

(48,15% dos grau Iia / 38,24% dos casos de melhora), 23 Iib (60,53% dos grau Iib / 33,82% dos casos de melhora), cinco III (55,56% dos grau III / 7,35% dos casos de melhora) e dois IV (50% dos grau IV / 2,94% dos casos de melhora). Dos casos inalterados dois eram grau I (9,09% dos grau I / 33,33% dos inalterados), dois Iia (3,70% dos grau Iia / 33,33% dos inalterados) e dois Iib (5,26% dos grau Iib / 33,33% dos inalterados). O caso que evoluiu com piora era grau Iib (2,63% dos casos de grau Iib/ 100% dos casos de piora). Os três casos de exacerbação eram grau Iia (5,56% dos casos de grau Iia / 100% dos casos de exacerbação). Os casos de óbito pela MG um era grau III (11,11% dos grau III / 33,33% dos óbitos pela MG) e dois IV(50% dos casos de grau IV/ 66,67% dos óbitos pela MG) (Gráfico 33).

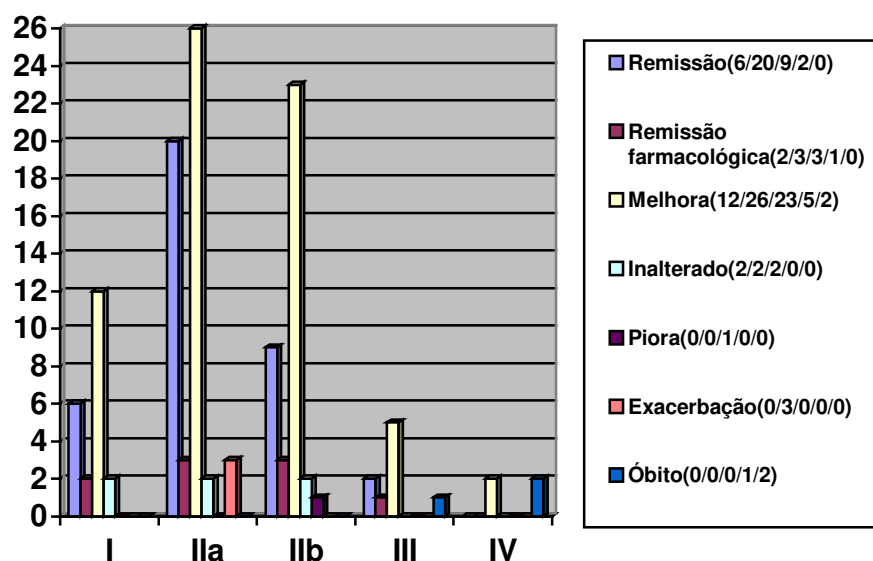


Gráfico 33-Correlação entre classificação de O e G e evolução.

A análise estatística univariada não evidenciou diferenças significativas de evolução em relação à classificação de O e G ao ser analisado remissão completa e evolução favorável. Ao analisar isoladamente os casos que evoluíram para óbito observou-se que os mesmos ocorreram em casos com pior classificação de O e G (graus III e IV).

Remissão completa e grau pela classificação de O e G $\chi^2 = 4,0699$ ($p=0,3966$) // *Teste exato de Fisher* $p = 0,492$.

Evolução favorável/ não favorável e grau pela classificação de O e G $\chi^2 = 7,2050$ ($p=0,1254$) // *Teste exato de Fisher* $p = 0,2007$.

Detalhando os casos classificados como grau I por O e G, evidenciou-se que entre os seis casos de remissão completa dois foram submetidos a timectomia e quatro não. Os dois casos em remissão farmacológica não foram para timectomia, assim como os dois casos inalterados. Entre os casos de melhora seis foram submetidos a timectomia e seis não sofreram esta intervenção cirúrgica.

Considerando a evolução conforme o tempo de doença, através do exposto na tabela, observou-se que tanto nos casos de MG recentes como nos casos mais antigos existiam casos de remissão completa, remissão farmacológica e melhora (observação: esta evolução é a apresentada há pelo menos um ano, porém não está sendo considerado o tempo total desta evolução). Apresentou-se como inalterado um caso com quatro anos de MG, um com cinco anos, dois com seis anos, um com sete anos e outro com 12 anos da doença. O único caso de piora apresentava MG há três anos (observação: este caso evoluiu para óbito fora do Serviço, e poderia ser óbito pela MG, porém como a causa da morte não estava adequadamente documentada, o caso foi classificado de acordo com sua última evolução no prontuário). Os três casos com exacerbação encontravam-se com seis, dez e 12 anos de MG. Os óbitos ocorreram em casos com MG há dois, cinco e oito anos (Tabela 7).

Tabela 7-Correlação entre tempo de doença e evolução .

Meses	Remissão	Remissão farmacológica	Melhora	Inalterado	Piora	Exacerbação	Óbito
0-12	1(0,79%)	1(0,79%)	5(3,94%)	0	0	0	0
13-24	2(1,57%)	0	7(5,51%)	0	0	0	1
25-36	0	1(0,79%)	4(3,15%)	0	1	0	0
37-48	6(4,72%)	1(0,79%)	4(3,15%)	1(0,79%)	0	0	0
49-60	2(1,57%)	2(1,57%)	4(3,15%)	1(0,79%)	0	0	1
61-72	2(1,57%)	0	6(4,72%)	2(1,57%)	0	1(0,79%)	0
73-84	4(3,15%)	0	6(4,72%)	1(0,79%)	0	0	0
85-96	4(3,15%)	0	1(0,79%)	0	0	0	1
97-108	4(3,15%)	2(1,57%)	4(3,15%)	0	0	0	0
109-120	3(2,36%)	1(0,79%)	7(5,51%)	0	0	1(0,79%)	0
121-132	2(1,57%)	0	0	0	0	0	0
133-144	1(0,79%)	0	1(0,79%)	1(0,79%)	0	1(0,79%)	0
145-156	1(0,79%)	0	6(4,72%)	0	0	0	0
157-168	0	0	3(2,36%)	0	0	0	0
169-180	0	0	1(0,79%)	0	0	0	0
181-192	0	0	1(0,79%)	0	0	0	0
193-204	0	0	2(1,57%)	0	0	0	0
205-216	0	0	2(1,57%)	0	0	0	0
217-228	0	1(0,79%)	0	0	0	0	0
229-240	2(1,57%)	0	2(1,57%)	0	0	0	0
241-252	1(0,79%)	0	1(0,79%)	0	0	0	0
253-264	1(0,79%)	0	0	0	0	0	0
265-276	0	0	0	0	0	0	0
277-288	1(0,79%)	0	0	0	0	0	0
289-300	0	0	0	0	0	0	0
301-312	0	0	0	0	0	0	0
313-324	0	0	1(0,79%)	0	0	0	0

A análise estatística univariada não evidenciou diferenças significativas de evolução em relação ao tempo de doença.

Remissão completa e tempo de doença $Qui^2 = 28,5335$ ($p=0,1963$).

Evolução favorável/não favorável e tempo de doença $Qui^2 = 17,1779$ ($p=0,8004$.)

Correlacionando evolução com estado pós timentomia evidenciou-se que dos 37 casos em remissão, 32 foram submetidos a timentomia (42,67% do total de timentomia encontrava-se em remissão / 86,49% dos casos de remissão foram submetidos a timentomia) e cinco não (9,62% do total de casos não timentomizados encontrava-se em remissão / 13,51% dos casos de remissão não foram submetidos a timentomia). Em remissão farmacológica quatro foram submetidos a timentomia (5,33% do total de timentomia encontrava-se em remissão farmacológica / 44,44% dos casos de remissão farmacológica foram submetidos a timentomia) e cinco não foram submetidos a timentomia (9,62% do total de casos não timentomizados encontrava-se em remissão farmacológica / 55,56% dos casos de remissão farmacológica não foram submetidos a timentomia). Em melhora 32 casos foram submetidos a timentomia (42,67% do total de timentomia encontrava-se em melhora / 47,06% dos casos de melhora foram submetidos a timentomia) e 36 não (69,23% do total de casos não timentomizados encontrava-se em melhora / 52,94% dos casos de melhora não foram submetidos a timentomia). Dos casos inalterados, um foi submetido a timentomia (1,33% do total de timentomia encontrava-se inalterado / 16,67% dos casos inalterados foram submetidos a timentomia) e cinco não (9,62% do total de casos não timentomizados encontrava-se inalterado / 83,33% dos casos inalterados não foram submetidos a timentomia). Em piora foi encontrado um caso o qual foi submetido a timentomia (1,33% do total de timentomia encontrava-se em piora / 100% dos casos de piora foram submetidos a timentomia). Em exacerbação foram evidenciados três casos submetidos a timentomia (4% do total de timentomia encontrava-se em exacerbação / 100% dos casos de exacerbação foram submetidos a timentomia). Óbito pela MG ocorreu em dois casos submetidos a timentomia (2,67% do total de timentomia evoluiu para óbito pela MG/ 66,67% dos casos de óbitos pela MG foram submetidos a timentomia) e em um caso não submetido a timentomia (0,92 % do total de casos não timentomizados evoluiu

para óbito pela MG/ 33,33% dos casos de óbito pela MG não foram submetidos a timectomia) (Gráfico 34).

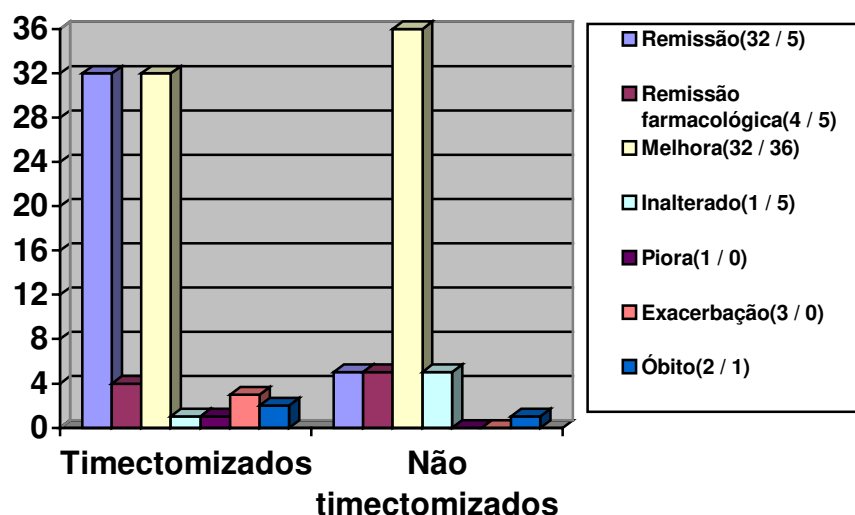


Gráfico 34-Correlação entre timectomia e evolução.

A análise estatística univariada evidenciou diferenças significativas de remissão completa nos casos timectomizados versus os não timectomizados ($p=0,0001$). Em relação a evolução favorável ou desfavorável não foi evidenciado diferenças significativas .

Remissão completa e timectomia $Qui^2= 16,2480$ ($p=0,0001$).

Evolução favorável/não favorável e timectomia $Qui^2= 0,1625$ ($p=0,6868$).

Correlacionando anátomo patológico do timo e evolução dos casos em remissão completa, dois apresentaram timoma (16,67% dos casos de timoma), 15 hiperplasia tímica (46,88% das hiperplasias tímicas), 12 timos normais (46,15% dos anátomos patológicos normais) e três sem resultado conhecido (60% dos casos sem resultado). Com remissão farmacológica, dois casos apresentaram timoma (16,67% dos casos de timoma), um hiperplasia tímica (3,12% dos casos de hiperplasia tímica) e um timo normal (3,85% dos anátomos patológicos normais). Em melhora, cinco casos apresentaram timoma (41,67% dos casos de timoma), 14 hiperplasia tímica (43,75% das hiperplasias tímicas), 11 timos normais (42,31% dos anátomos patológicos normais) e dois sem resultado (40% dos casos sem resultado conhecido). Dos casos inalterados um foi para timectomia sendo o anátomo patológico de hiperplasia tímica (3,12% dos casos de

hiperplasia tímica). O único caso que evoluiu com piora apresentava timoma (8,33% dos casos de timoma). Nos casos de exacerbação dois eram de timomas (16,67% dos casos de timoma) e um de hiperplasia tímica (3,12% dos casos de hiperplasia tímica). Dos casos que evoluíram para óbito, dois apresentaram timos normais (7,69% dos anátomos patológicos normais) e um não realizou timectomia (Gráfico 35).

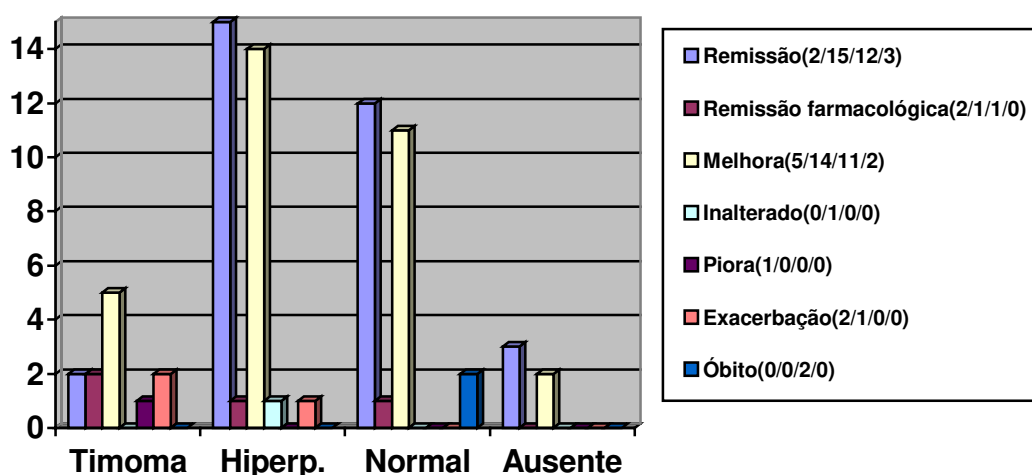


Gráfico 35-Correlação entre anátomo patológico do timo e evolução.

A análise estatística univariada não evidenciou diferenças significativas de evolução em relação ao anátomo patológico do timo. A evolução favorável foi predominante em todos os grupos.

Remissão completa e anátomo patológico do timo $\chi^2 = 4,2911$ ($p = 0,2317$)

// *Teste exato de Fisher* $p = 0,2224$.

Evolução favorável/ não favorável e anátomo patológico do timo $\chi^2 = 4,4375$

($p = 0,2179$) // *Teste exato de Fisher* $p = 0,2851$.

A análise estatística univariada não evidenciou diferenças significativas de evolução em relação à década (idade) de início da MGAA, à presença ou não de doença autoimune, à classificação de O e G, ao tempo de doença e ao anátomo patológico do timo.

A análise estatística univariada evidenciou diferenças significativas para remissão completa nos casos timentomizados versus os não timentomizados ($p = 0,0001$) e uma tendência para evolução não favorável no grupo masculino ($p = 0,0532$).

Óbitos foram evidenciados nos casos com pior classificação de O e G (graus III e IV).

Na análise de regressão logística multivariada com procedimento de seleção das variáveis (Stepwise) para selecionar as variáveis que melhor explicavam a resposta remissão completa foi obtido como variável mais importante a realização de timentomia. ($p=0,0002$ / Odds=6,995 / Intervalo de confiança= 2,499 – 19,580). Na análise de regressão logística para selecionar as variáveis que melhor explicavam a resposta favorável ou não favorável foi obtido que a variável sexo é a mais importante. ($p=0,0469$ / Odds=3,267 / intervalo de confiança =1,017 – 10,498), sendo que o sexo masculino tem maior chance para evolução não favorável.

5- DISCUSSÃO

Entre 1982 e dezembro de 2001(20 anos) evidenciou-se uma prevalência de 127 casos de MGAA acompanhados no Ambulatório de Neuromuscular UNICAMP. A incidência anual descrita na literatura abrange de 2 a 10 casos por milhão de habitantes (OOSTERHUIS e KUKS, 1992; PHILLIPS et al., 1992; STORM-MATHIESEN,1984).

A relação mulheres : homens (2,43: 1) foi semelhante a descrita na literatura (2 : 1) (ROBERTSON et al., 1998; CUNHA et al., 1999).

A idade média de início da MG foi de 36,95 anos; mulheres 33,57 e homens 45,16 anos. Autores relataram idade média mais alta, com os homens apresentando pico da doença acima dos 60 anos e as mulheres pico bimodal entre 20 e 29 anos e acima dos 60 anos. PHILLIPS et al. (1992) reportaram idade média para mulheres de 41,7 e para homens de 60,3 anos. A idade média relatada por ROBERTSON et al. (1998) foi de 39,4 para mulheres e 59 anos para homens. Não se observou na casuística pico de início da doença no sexo feminino a partir dos 60 anos, mas sim idade de início da MG com maior frequência nas 3ª e 4ª décadas (61,41% dos casos), com predominância evidente do sexo feminino. Nas 7ª e 8ª décadas o sexo masculino foi predominante. BEGHI et al. (1991) referiram pico de início da MG entre 20 e 39 anos em mulheres e entre 20 e 59 anos em homens, sendo que a incidência em mulheres era menor com o avançar da idade.

PHILLIPS et al. (1992) relataram incidência de MG em negros de 10,3 por milhão e em brancos de 8,9 por milhão na Virginia. Observou-se na casuística um maior número de brancos (87,4%), 11,81% de negróides e um caso da raça amarela (0,79 %).

Distúrbios autoimunes estavam presentes em 19,68% da casuística, com maior frequência de doenças tireoideanas, e em segundo lugar artrite reumatóide. CHRISTENSEN et al. (1995) em estudo populacional na Dinamarca encontraram outras doenças autoimunes em 9% dos casos incidentes e 14% dos casos prevalentes. Entre as doenças autoimunes associadas a MG os distúrbios tireoideanos ocupam o primeiro lugar seguido por artrite reumatóide (CHRISTENSEN et al., 1995; ROBERTSON et al., 1998).

Na Escala de O e G 17,3% foram grau I, 42,5% IIa, 29,9% IIb, 7,1% III e 3,1% IV .Em estudo epidemiológico de ROBERTSON et al. (1998) a classificação de O e G mostrou 26% grau I, 17% IIa, 30% IIb, 11% III e 16% IV. CHRISTENSEN et al,

(1998) em estudo com 212 casos incidentes relataram 11% classificados como grau I, 43% IIa, 21% IIb, 14% III, 3% IV e 8% não foi classificado.

Entre os casos que realizaram o TER 69,57% apresentaram decremento > 10% em um primeiro exame e 30,43% não apresentaram alteração. Nos casos O e G grau I foi observado TER positivo para disfunção da junção mioneural em 25% e negativo em 75% enquanto que nas formas generalizadas o exame foi positivo em 78,95% e negativo em 21,05%. SANDERS (1987) relatou presença de decremento anormal em 85% dos pacientes com MG, e em apenas 10% dos com a forma ocular pura.

A dosagem de AcARAcO não foi realizada em suas três frações na maioria dos casos. Quanto a fração ligador, não considerando se forma ocular pura ou generalizada, evidenciou-se positividade em 67,24% e anticorpos negativos em 32,76%. LENNON (1997) descreveu AcARAcO positivo em cerca de 85 a 90% das formas de MG generalizada.

A dosagem de anticorpos anti-músculo estriado foi realizada em 23,62% (30 casos). A correlação entre a dosagem de anticorpo anti-músculo estriado com o anátomo patológico do timo evidenciou na casuística sensibilidade do exame de 50% para timoma e especificidade de 77,78%. LENNON (1997) relatou elevados títulos de anticorpos anti-músculo estriado em 80% dos pacientes miastênicos com timoma e em cerca de 30% dos pacientes com MG sem timoma. Na casuística, a sensibilidade da dosagem de anticorpos anti-músculo estriado para detecção de timoma mostrou-se abaixo da esperada. Uma possível explicação seria a amostragem pequena e a não realização de timectomia em 63,6% dos casos com anticorpos anti-músculo estriado reagentes, impedindo a correlação com a histopatologia do timo.

A TC da casuística mostrou uma sensibilidade de no máximo 75% para detecção de timoma e especificidade de 67,92%. LOVELACE e YOUNGER (1997) relataram sensibilidade de 85% e especificidade de 98,7% da TC na avaliação de timoma.

O anátomo patológico evidenciou 16% de timoma, estando dentro da faixa esperada de 15% a 30% , sendo que nas 2ª, 3ª e 4ª décadas seis casos foram de timomas (10,91%) e 49 casos de hiperplasia tímica ou timo com características normais / involuído (89,09%). A partir da 5ª década houve seis casos de timomas (40%) e nove MG não timomatosa (60%). LOVELACE e YOUNGER (1997) relataram incidência de timoma de 12% entre 21 e 45 anos e 35% acima de 46 anos, compatível com os dados na casuística. Não foi observado, no entanto, a partir da 5ª década um aumento progressivo de timomas. A grande concentração de timomas ficou na 5ª década, sem nenhum caso acima de 55 anos. Na casuística de ASSIS e CURI (1978) foi referido 12% (nove casos) de timomas em um total de 73 timentomias.

A timentomia foi realizada em 59% dos casos, sendo que o tempo de sintomas antes do procedimento apresentou média de 37,57 meses e mediana de 28 meses, ou seja a maioria dos casos sofreu intervenção cirúrgica até três anos da doença, o que é o mais indicado pela literatura (MONDEN et al.,1984; PAPATESTAS et al., 1987 BEGHI et al., 1991; MASAOKA et al., 1996).

A maioria dos timentomizados (93,33%) teve início da doença entre a segunda e a quinta décadas, sendo que 6,67% realizou timentomia quando a doença começou após a sexta década. Os algoritmos de tratamento para MG concordam quanto a menor indicação do procedimento em pacientes acima de 60 anos (CORNELIO et al.,1993; MASSEY, 1997; SLESAK et al., 1998).

A realização de timentomia foi predominante nos casos de MG generalizada (67 casos timentomizados entre 105 casos de MG generalizada = 63,81%) e houve menor indicação nos casos de MG ocular pura (oito casos em 22 = 36,36%). CORNELIO et al. (1993) e MASSEY (1997) referiram menor intervenção nos casos oculares, embora exista discussão se a MG ocular é uma doença distinta ou parte do espectro da MG generalizada. Considerando a última interpretação, a timentomia deveria ser abordada como uma forma de tratamento segura e eficaz para MG ocular (ROBERTS et al., 2001; LUCCHI et al., 2003).

O tratamento medicamentoso englobou o uso de anti-colinesterásico em 96,9%, prednisona em 86% e outros imunossupressores em 35%. Os anti-colinesterásicos em todos protocolos tem sua utilização amplamente difundida como sintomático. Nos casos O e G grau I 59,09% utilizaram prednisona, porém na casuística não está documentado uma sequência de TP e resposta positiva ou não ao anti-colinesterásico previamente a introdução de corticosteróide. Outros imunossupressores foram utilizados principalmente nos casos O e G graus IIb, III e IV; relacionando sua indicação principalmente a uma resposta insuficiente ao tratamento com corticoterapia. O imunossupressor de 2ª escolha foi a azatioprina conforme sequência proposta em literatura (MASSEY, 1997 ; KEESEY, 1998).

A plasmaférese aguda foi realizada em 20% da casuística e a IgIV aguda em 3,9%, sendo suas principais indicações, a crise miastênica e as disfunções graves, condutas suportadas pela literatura (GAJDOS et al.,1998).

Quanto a evolução 29,13% dos pacientes apresentaram remissão completa, 7,09% remissão farmacológica, 53,54% melhora, 4,72% ficaram inalterados, 0,79% (um caso) apresentou piora, 2,36% exacerbação e 2,36% óbito relacionado a MG.

Comparando a casuística com a evolução de outros autores, OLIVEIRA et al. (1995) referiram em 52 pacientes com MG sem timoma e timectomizados uma taxa de remissão de 48%.

PAPATESTA et al (1971) em 111 pacientes com MG e timectomizados, sem timomas, relataram remissão ou melhora em 90% dos casos, em seguimento com cinco anos de pós operatório, mostrando aumento gradual de remissão em intervalos anuais. Em 74 pacientes com MG e timoma, os autores relataram que nos casos com longo tempo de sobrevida, houve remissão de 33% em homens e 13% em mulheres. Este grupo apresentou óbito relacionado ao tumor.

A evolução apresentada por BEGHI et al. (1991) em 844 pacientes seguidos em três centros italianos, foi de remissão completa cumulativa de 1% em um ano, 8% em três anos, 13% em cinco anos e 21% em 10 anos. Remissão farmacológica ocorreu em 5% em um ano, 24% em três anos, 33% em cinco anos e 41% em dez anos.

MASAOKA et al. (1996) em 375 miastênicos (286 sem timoma e 89 com timoma) observaram no grupo sem timoma remissão de 22,4% em um ano, 36,9% em três anos, 55,7% em dez anos. No grupo com timoma houve remissão de 27,5% em um ano, 32,4% em três anos e 30% em dez anos.

A análise estatística da casuística não evidenciou diferenças significativas de evolução segundo a década de início da MG, presença ou não de doenças autoimunes associadas, tempo de doença ou tipo de anátomo patológico do timo. Diferenças significativas foram observadas em relação a remissão completa dos casos timectomizados *versus* os não timectomizados ($p=0,0002$) e em relação a evolução não favorável no grupo masculino ($p = 0,0469$). Óbitos pela MG foram associados com pior classificação de O e G (graus III e IV).

Evolução a longo prazo da MG e os fatores prognósticos são avaliados por diversos autores. OOSTERHUIS (1981) analisou 432 pacientes com MG, reportando remissão espontânea em 28% dos casos de MG forma ocular. Referiu que a MG generalizada tende a ser mais grave nos primeiros cinco anos da doença, com tendência a remissão espontânea em cerca de 19% após 20 anos de doença. Relatou maior remissão e melhora em pacientes timectomizados. E maior gravidade da MG e pior prognóstico em pacientes com timoma.

MONDEN et al. (1984) avaliaram 80 pacientes com MG classe II e sem timoma, submetidos a timectomia, observando uma frequência de remissão maior nos pacientes com até três anos de início da doença pré operatório.

PAPATESTAS et al. (1987) estudaram 2062 miastênicos e encontraram como fatores contribuintes para remissão: menor gravidade da doença, timectomia, menor tempo de doença pré operatório e ausência de timoma.

BEGHI et al. (1991) analisaram 844 casos de MG, encontrando como variáveis correlacionadas positivamente com remissão: idade mais jovem no início da doença, menor gravidade dos sintomas no início da doença, e menor duração da doença no

diagnóstico, assim como timectomia e cirurgia precoce. A presença de timoma não influenciou significativamente o prognóstico da MG para estes autores.

Estudo de MASAOKA et al. (1996), com 375 pacientes com MG, todos submetidos a timectomia, considerou como fatores influenciando positivamente o prognóstico : ausência de timoma, idade jovem e curta duração da doença pré tratamento. Também relatou ausência de correlação entre a classificação de Osseman e o estágio do timoma. Não observado melhora de evolução com esteróide pré operatório.

EVOLI et al. (2002) avaliaram especificamente as características de timomas associados a MG, incluindo 207 pacientes miastênicos operados com timoma, sendo que o tipo predominante foi B (epitelial) e invasivo na maioria dos casos, sendo um tumor potencialmente maligno e que requer acompanhamento prolongado, podendo afetar a sobrevida direta e indiretamente. A presença de MG nos casos de timoma favorece um diagnóstico mais precoce do tumor e as terapêuticas disponíveis no manejo da MG auxiliam a tal associação não ser um agravante no tratamento do timoma. No entanto, para o prognóstico da MG a presença do tumor pode ser um fator mais relacionado com mortalidade. ASSIS et al. (1999) em 35 casos de MG timomatosa submetidos a timectomia referiram predominância de timoma benigno, com maior prevalência em homens e acima de 40 anos. BRIL et al.(1998) reportaram 47,6% de timoma maligno e 52,4% de timoma benigno em casuística de pacientes com MG.

Contrariamente a alguns dados apresentados nos trabalhos acima BUSH et al. (1996) em 86 casos de MG submetidos a timectomia não encontraram correlação entre prognóstico e patologia do timo, idade do paciente ou duração da doença . BRIL et al. (1998) compararam 42 pacientes miastênicos com timoma *versus* 42 pacientes miastênicos sem timoma, todos submetidos a timectomia e também não consideraram a presença de timoma como fator de pior prognóstico. PERROT et al. (2002) em estudo de 122 pacientes miastênicos submetidos a timectomia, sendo 37 timomas, encontraram índice de remissão completa semelhante nos dois grupos, não considerando a presença de timoma como um fator prognóstico negativo, embora o grupo com timoma apresentasse idade mais acentuada e maior proporção de homens.

WERNECK et al. (1991, 1996, 2000) não reportaram associação positiva entre timectomia e evolução. WERNECK et al. (2002) não observaram influência da timectomia na evolução de casos que apresentaram crise miastênica.

CHRISTENSEN et al (1998) especificamente em relação a óbito relacionado a MG relataram maior mortalidade relacionada com pior grau da classificação de O e G.

GRONSETH e BAROHN (2000) em artigo de revisão encontraram associação positiva na maioria dos estudos entre timectomia e remissão ou melhora da MG, no entanto, questionaram a influência de múltiplas variáveis entre o grupo cirúrgico e o não cirúrgico. Estudos prospectivos controlados foram recomendados para avaliação da real influência de timectomia sobre evolução da MG.

6- CONCLUSÕES

Cento e vinte e sete casos de MGAA foram analisados, evidenciando-se a relação feminino: masculino de 2,43: 1. O início da doença ocorreu em média aos 36,95 anos (mediana de 32 anos; extremos de 19 e 71 anos), sendo que 61,41% nas 3ª e 4ª décadas de vida, com predomínio do sexo feminino. Nas 7ª e 8ª décadas a doença predominou em homens. Outra doença autoimune ocorreu em 19,68%, com maior frequência os distúrbios tireoideanos.

A escala de O e G classificou 17,3% dos casos como grau I, 42,5% IIa, 29,9% IIb, 7,1% III e 3,1% grau IV .

O TER foi positivo em 69,57 % num primeiro exame. A relação do TER positivo: negativo no grupo MG ocular foi 1 : 3, e nas formas generalizadas 3,75 : 1. Houve positividade de 67,24% dos exames de AcARAc fração ligador. A TC de mediastino mostrou sensibilidade de 75% e especificidade de 67,92% para timomas. O anátomo patológico evidenciou 16% de timoma, 42,66% de hiperplasia tímica e 34,66% de timo com características normais ou involuído.

A timectomia como terapêutica foi realizada em 59% dos casos, com tempo médio de sintomas pré procedimento de 37,57 meses.

Quanto ao tratamento medicamentoso 96,9% usou anti colinesterásico e 86% prednisona. Outros imunossupressores foram prescritos em 35%, principalmente nos casos classificados como graus IIb, III e IV pela escala de O e G.

A plasmaférese aguda foi realizada em 20% e a IgIV em 3,9% dos casos.

Considerando o estado terapêutico na última avaliação, 34,65% encontrava-se sem qualquer medicação há pelo menos um ano e 65,35% utilizava algum tipo de terapêutica, sendo os anti-colinesterásicos isoladamente o mais frequente.

A análise da evolução mostrou 29,13% de remissão completa, 7,09% remissão farmacológica, 53,54% melhora, 4,72% inalterado, um caso de piora, 2,36% exacerbação e 2,36% óbito relacionado à MG. Evolução favorável ocorreu em 90% da casuística.

Diferenças significativas foram observadas para remissão completa dos casos timectomizados *versus* os não timectomizados ($p=0,0002$); e para evolução não favorável no grupo masculino ($p = 0,0469$). Óbitos associados à MG foram relacionados com pior classificação de O e G.

7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ASSIS, J. L.; CURI, N. Thymectomy in myasthenia gravis. Evaluation of the results in 73 patients. **Arq Neuropsiquiatr**, 36 (1): 16-26, 1978.
- ASSIS, J.L.; ZAMBON, A.A.; SOUZA, P.S. et al. Myasthenia gravis and thymoma. Evaluation of 41 patients. **Arq Neuropsiquiatr**, 57 (1): 6-13, 1999.
- BEGHI, E.; ANTOZZI, C.; BATOCCHI, A.P. et al. Prognosis of myasthenia gravis : a multicenter follow-up study of 844 patients. **J Neurol Sci**, 106: 213-220, 1991.
- BRIL, V.; KOJIC, J.; DHANANI, A. The long-term clinical outcome of myasthenia gravis in patients with thymoma. **Neurology**, 51: 1198-1200, 1998.
- BUSH, C.; MACHENS, A.; PICHLMEIER, U. et al. Long term outcome and quality of life after thymectomy for myasthenia gravis. **Ann Surg**, 224: 225-232, 1996.
- CHRISTENSEN, P.B.; JENSEN, T.S.; TSIROPOULOS I. et al. Associated autoimmune diseases in myasthenia gravis. **Acta Neurol Scand**, 91: 192-195, 1995.
- CHRISTENSEN, P.B.; JENSEN, T.S.; TSIROPOULOS, I. et al. Mortality and survival in myasthenia gravis: a Danish population based study. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, 64: 78-83, 1998.
- CIAFALONI, E.; SANDERS, D.B. Advances in myasthenia gravis. **Curr Neurol Neurosci Rep**, 2 (1): 89- 95, 2002.
- CORNELIO, F.; ANTOZZI, C.; MANTEGAZZA R. et al. Imunosuppressive treatments. **Ann NY Acad Sci**, 681: 595-602, 1993.
- CUNHA, F.M.F.; SCOLA, R.H.; WERNECK, L.C. Myasthenia gravis: clinical evolution of 153 patients. **Arq Neuropsiquiatr**, 57 (2-B): 457-464, 1999.
- DRACHMAN, D.B.; DE SILVA, S.; RAMSAY, D. et al. Humoral pathogenesis of myasthenia gravis. **Ann NY Acad Sci**, 505: 90-105, 1987.
- DRACHMAN, D.B. Myasthenia gravis. **N Engl J Med**, 330: 1797-1807, 1994.
- ENGEL, A.G.; TSUJIHATA, M.; LINDSTROM, J.M. et al. The motor endplate in myasthenia gravis and in experimental autoimmune myasthenia gravis : a quantitative ultrastructural study. **Ann NY Acad Sci**, 274: 60-79, 1976.

- ENGEL, A.G. Myasthenia gravis and myasthenic syndromes. **Ann Neurol** , 16: 519-534, 1984.
- EVOLI, A.; MINISCI, C.; DI SCHINO, C. et al. Thymoma in patients with MG : Characteristics and long-term outcome. **Neurology**, 59: 1844-1850, 2002.
- FAMBROUGH, D.M.; DRACHMAN, D.B.; SATYAMURTI, S. Neuromuscular junction in myasthenia gravis: decreased acetylcholine receptors . **Science**, 182: 293-295, 1973.
- GADJOS, P.; CHEVRET, S.; CLAIR, B. et al . Plasma exchange and intravenous immunoglobulin in autoimmune myasthenia gravis. **Ann NY Acad Sci** , 841: 720-726, 1988.
- GRIPP, S.; HILGERS, K.; WURM R. et al. Thymoma : Prognostic factors and treatment outcome . **Cancer**, 83: 1495-1503, 1998.
- GRONSETH, G.S.; BAROHN, R.J. Practice parameter : Thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence-based review). **Neurology**, 55: 7- 15, 2000.
- HOCH, W.; MCCONVILLE, J.; HELMS S. et al. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. **Nat Med**, 7 (3): 365-368, 2001.
- JARETZKI III, A.; BAROHN, R.J.; ERNSTOFF, R.M. et al. Myasthenia gravis recommendations for clinical research standards. **Neurology**, 55: 16-23, 2000.
- KESSEY, J. A treatment algorithm for autoimmune myasthenia in adults. **Ann NY Acad Sci**, 841: 753-768, 1998.
- LANGE, D.J. Electrophysiologic testing of neuromuscular transmission. **Neurology**, 48(5): S18-S22, 1997.
- LENNON, V.A.; LINDSTROM, J.M.; SEYBOLD, M.E. Experimental autoimmune myasthenia: a model of myasthenia gravis in rats and guinea pigs. **J Exp Med**, 141: 1365-1375, 1975.
- LENNON, V.A.; LINDSTROM, J.M. Experimental autoimmune myasthenia gravis; cellular and humoral immune responses. **Ann NY Acad Sci**, 274: 283-299, 1976.

- LENNON, V.A. Serologic profile of myasthenia gravis and distinction from the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. **Neurology**, 48 (5): S23-S27, 1997.
- LINDSTROM, J.M.; ENGEL, A.G.; SEYBOLD M.E. et al. Pathological mechanisms in experimental autoimmune myasthenia gravis. II. Passive transfer of experimental myasthenia gravis in rats with anti-acetylcholine receptor antibodies. **J Exp Med**, 144:739-753, 1976.
- LINDSTROM, J.M.; SEYBOLD, M.E.; LENNON, V.A. et al. Antibodies to acetylcholine receptor in myasthenia gravis. **Neurology**, 26:1054-1059, 1976.
- LISAK, R.P. The clinical limits of myasthenia gravis and differential diagnosis. **Neurology**, 48(5): S36-S39, 1997.
- LOVELACE, R.E.; YOUNGER, D.S. Myasthenia gravis with thymoma. **Neurology**, 48 (5): S76-S81, 1997.
- LUCCHI, M.; MUSSI, A.; RICCIARDI, R. et al – Thymectomy in the treatment of ocular myasthenia gravis. **J Thorac Cardiovasc Surg**, 125(3):740-1, 2003.
- MASAOKA, A.; MONDEN, Y.; NAKAHARA, K. et al. Follow up study of thymomas with special reference to their clinical stages. **Cancer**, 48: 2485-2492, 1981.
- MASAOKA, A.; YAMAKAWA, Y.; NIWA H. et al. Extended thymectomy for myasthenia gravis patients: a 20 years review. **Ann Thorac Surg**, 62: 853-859, 1996.
- MASSEY, J.M. Treatment of acquired myasthenia gravis. **Neurology**, 48 (5): 46-51, 1997.
- MONDEN, Y.; NAKAHARA, K.; KATOGANI, K. et al. Effects of preoperative duration of symptoms on patients with myasthenia gravis. **Ann Thorac Surg**, 38: 287-291, 1984.
- OLIVEIRA, J.T.; CAMPOS, G.B.; CARDOSO, F.E. Myasthenia Gravis: results of thymectomy in 52 patients. **Arq Neuropsiquiatr**, 53(2):198-202, 1995.
- OOSTERHUIS, H.J. Observations of the natural history of myasthenia gravis and the effect of thymectomy. **Ann NY Acad Sci**, 377: 678-690, 1981.
- OOSTERHUIS, H.J.G.H.; KUKS, J.B. Myasthenia gravis and myasthenic syndromes. **Curr Opin Neurol Neurosurg**, 5: 638-644, 1992.

- OSSERMAN, K.E.; GENKINS, G. Studies in myasthenia gravis :review of a twenty-year experience in over 1200 patients. **Mt Sinai J Med**, 38:497-537, 1971.
- PALACE, J.; VINCENT, A.; BEESON, D. Myasthenia gravis: diagnostic and management dilemmas. **Curr Opin Neurol**, 14(5):583-589, 2001.
- PAPATESTAS, A.E.; ALPERT, L.I.; OSSERMAN, K.E. et al. Studies in myasthenia gravis : Effects of thymectomy. **The American Journal of Medicine**, 50: 465-474, 1971.
- PAPATESTAS, A.E.; GENKINS, G.; KORNFELD P. et al. Effects of thymectomy in myasthenia gravis. **Ann Surg**, 206: 79-89, 1987.
- PATRICK, J.; LINDSTROM, J. Autoimmune response to acetylcholine receptor. **Science**, 180: 871-872, 1973.
- PERROT, M.; LIU, J.; BRIL, V. et al . Prognostic significance of thymomas in patients with myasthenia gravis. **Ann Thorac Surg**, 74: 1658-1662, 2002.
- PHILLIPS II, L.H.; TORNER, J.C.; ANDERSON, M.S. et al. The epidemiology of myasthenia gravis in Central and Western Virginia. **Neurology**, 42: 1888-1893, 1992.
- RICHMAN, D.P.; PATRICK, J.; ARNASON, B.G.W. Celular immunity in myasthenia gravis . **N Engl J Med**, 294: 694-698, 1976.
- ROBERTS, P. F.; VENUTA, F.; RENDINA E. et al – Thymectomy in the treatment of ocular myasthenia gravis. **J Thorac Cardiovasc Surg**, 122(3): 562-8, 2001.
- ROBERTSON, N.P.; DEANS, J.; COMPSTON, D.A.S. Myasthenia gravis: a population based epidemiological study in Cambridgeshire, England. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, 65: 492-496, 1998.
- SANDERS, D.B. The electrodiagnosis of myasthenia gravis. **Ann NY Acad Sci**, 505: 539-555, 1987.
- SLESAK, G.; MELMS, A.; GERNETH, F. et al . Late – onset myasthenia gravis . **Ann NY Acad Sci**, 841: 777-780, 1998.
- SPRENT, J. The thymus and T - cell tolerance. **Ann NY Acad Sci**, 681: 5-15, 1993.
- STORB, U. Steps in the generation of antibodies. **Ann NY Acad Sci**, 681: 9-32, 1993.

STORM-MATHISEN, A. – Epidemiology of myasthenia gravis in Norway – **Acta Neurol Scand**, 70: 274-284, 1984.

THEOFILOPOULOS, A.N.; BALDERAS, R.S.; BACCALA, R. et al. T-cell receptor genes in autoimmunity. **Ann NY Acad Sci**, 681: 33-46, 1993.

VENUTA, F.; RENDINA, E.A.; PESCARMONA, E.O. et al. Multimodality treatment of thymoma : a prospective study. **Ann Thorac Surg**, 64: 1585-1592, 1997.

WERNECK, L.C.; MOREIRA, P.R. Myasthenia gravis : clinical and surgical treatment. **Arq Neuropsiquiatr**, 49 (4): 409-417, 1991.

WERNECK, L.C.; CUNHA, F.M.F.; SCOLA, R.H. Myasthenia gravis – a study comparing thymectomy and conservative treatment **Neurology**, 46: A 334 (Abstract) 1996.

WERNECK, L.C.; CUNHA, F.M.F.; SCOLA, R.H. Myasthenia gravis: a retrospective study comparing thymectomy to conservative treatment. **Acta Neurol Scand**, 101: 41-46, 2000.

WERNECK, L.C.; SCOLA, R.H.; GERMINIANI, F.M.B. et al. Myasthenic crisis : report of 24 cases. **Arq Neuropsiquiatr**, 60 (3-A): 519-524, 2002.

YONGER, D.S.; WORRALL, B.B.; PENN, A.S. Myasthenia gravis : historical perspective and overview. **Neurology**, 48(5): S1-S7, 1997.

8- ANEXO

PROTOCOLO PARA AVALIAÇÃO DE MG AUTOIMUNE DO ADULTO

Nome: _____

HC: _____

DN: ____/____/____

Sexo: 1 - F () 2 - M ()

Cor: 1 - B () 2 - Negróide () 3- Amarela ()

Endereço: _____ no. _____

Bairro _____ idade _____ Est. _____

Fone: (____) _____

Data 1ª consulta na Neurologia: ____/____/____

Data última consulta na Neurologia: ____/____/____

Início dos sintomas: ____/____/____ Idade de início dos sintomas: _____

Queixa principal: _____

História doença atual: _____

QUESTIONÁRIO ESPECÍFICO (Responder : 1 = Sim 2 = Não)

Sintomas oculares:	1 = Sim	2 = Não
Diplopia :		
Paresia MOE :		
Ptose palpebral :		

Facial:	1 = Sim	2 = Não
Lagofthalmo :		
Paresia orbicular dos olhos:		
Paresia orbicular dos lábios:		
Sorriso vertical :		
Sint. orofaríngeos:	1 = Sim	2 = Não
Disfagia :		
Dificuldade mastigação :		

Disfonia / Disartria :		
Voz anasalada :		

Sint. respiratórios:	1 = Sim	2 = Não
Dispneia :		
Insuficiência respirat. aguda:		
Respirador : DATA: tratamento associado:		

Fraqueza:	1 = Sim	2 = Não
Cintura escapular / mmss:		
Cintura pélvica / mmii :		
Cervical :		
Face :		

Flutuação :	1 = Sim	2 = Não
HORÁRIO DE PIORA :		

ANTECEDENTES PESSOAIS / PATOLÓGICOS

	1 = Sim	2 = Não	OBS:
HAS :			
DM :			
HIPERTIREOIDISMO :			
HIPOTIREOIDISMO :			
Outra Doença autoimune :			
NEOPLASIA :			
Doença neurológica:			
OUTROS :			

ANTECEDENTES FAMILIARES

	1 = Sim	2 = Não	OBS:
Consanguinidade:			
Doença autoimune :			

EXAME NEUROLÓGICO :

	1 = alterado	2 = Não alterado	OBS:
Exame neurológico geral. Sem considerar força e pares cranianos avaliados no exame específico			

SCORE QUANTITATIVO PARA SEVERIDADE DA DOENÇA (exame específico)

item do teste	nenhum	leve	moderado	severo	score
grau	0	1	2	3	
visão dupla (olhar lat.)	61seg.	11-60	1-10	espontân.	
ptose (olhar p/ cima)	61seg.	11-60	1-10	espontân.	
músculos faciais	fecha// ocular nl	completo, fraco, c.r.	compl. s. resistência	incomple- to	
deglutir água (1/2 copo)	nl	tosse mínima	tosse se- vera /reg.	ñ deglute	
fala após contar de 1-50	ausente até 50	disartria de 30 a 49	disartria de 10 a 29	disartria até 9	
braço direito estendido	240seg.	90-239	10-89	0-9	
braço esquerd.estendido	240seg.	90-239	10-89	0-9	
capacidade vital	≥ 80%	65-79	50-64	<50	
aperto de mão dir. H	≥ 45	15-44	5-14	0-4	
M	≥ 30	10-29	5-9	0-4	
aperto de mão esq. H	≥ 45	15-44	5-14	0-4	
M	≥ 30	10-29	5-9	0-4	
cabeça levantada(45°)	120seg.	30-119	1-29	0	
perna direita estendida	100seg.	31-99	1-30	0	
perna esquerd estendida	100seg.	31-99	1-30	0	
Total :					

EVOLUÇÃO DO SCORE QUANTITATIVO

INICIAL (____/____/____ no início do
companhamento)_____

EVOLUÇÃO (____/____/____) _____

FINAL (____/____/____ no final do acompanhamento)_____

CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA DE OSSERMAN & GENKINS

Classe_____

CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA DA MGFA (MG FOUNDATION OF AMERICA)

Classe_____

EXAMES COMPLEMENTARES

	1 = alterado	2 = Não alterado/ nl	3 = Não realizado
glicemia			
hemograma			
TSH-US			
T4 -L			
ACM			
ACTG			
AADNA			
FAN			
LE			
FR			
EFPSE			
CK			
VHS			
OUTROS			

Anticorpo anti receptor de acetilcolina (DATA)	1 = alterado	2 = Não alterado/ nl	3 = Não realizado
Ligador			
Modulador			
Bloqueador			

Anticorpo anti músculo estriado(DATA)	1 = alterado	2 = Não alterado/ nl	3 = Não realizado

Teste com prostigmine (____ / ____ / ____)	1 = positivo	2 = negativo	3= ã realizado	4=duvidoso

RX de Tórax(DATA)	1 = alterado	2 = Não alterado/ nl	3 = Não realizado

CT Mediastino(DATA)	1 = alterado	2 = Não alterado/ nl	3 = Não realizado

RNM Mediastino	1 = alterado	2 = Não alterado/ nl	3 = Não realizado

Medicina Nuclear	1 = alterado	2 = Não alterado/ nl	3 = Não realizado

Eletromiografia:	1 = alterado	2 = Não alterado/ nl	3 = Não realizado
(____/____/____)			

Estimulação repetitiva:	1 = Decremento >10%	2 = Decremento AUSENTE	3 = Não realizado
(____/____/____)			

Eletromiografia:	1 = alterado	2 = Não alterado/ nl	3 = Não realizado
(____/____/____)			

Estimulação repetitiva:	1 = Decremento >10%	2 = Decremento AUSENTE	3 = Não realizado
(____/____/____)			

Biópsia muscular	1 = alterado	2 = Não alterado/nl	3 = Não realizado
(____/____/____)			

Anatomo pato- lógico timo	1=Timoma	2=Hiperplasia Tímica	3=Atrofia Tímica/ Normal	4=Não timec- tomizado	5=Sem resultado	re-

TRATAMENTO / ESTADO TERAPEÚTICO MGFA:

	1 = SIM	2 = NÃO	ATUAL (S/ N)
1- NT - sem terapia (DATA)			
2- SPT - estado após Timectomia (registrar o tipo de ressecção) (DATA)			
3- CH - anti-colinesterásicos (DATA)			
4- PR - prednisona (DATA) Dosagem máxima : Efeitos colaterais : S () N() _____ _____			
5- IM - terapia imunossupressora outra que prednisona(defina) (DATA) Nome: _____ Nome: _____ Nome: _____			
6- PE (a) - plasmaférese - aguda (p/ exacerbação ou pré operatório) (DATA) Porque? _____ _____			
7- PE (c) - plasmaférese-crônica (uso com base regular) (DATA)			
8- IG (a) - IV-Ig - aguda (p/ exacerbação ou pré operatório) (DATA)			
9- IG (c) - IV-Ig - crônica (uso com base regular) (DATA)			
10- OT - outras formas de terapia (defina) (DATA)			

ESTADO TERAPEUTICO ATUAL (DATA)	
--------------------------------------	--

EVOLUÇÃO/ ESTADO APÓS INTERVENÇÃO MGFA

1-REMISSÃO COMPLETA(RC)	O paciente não tem sinais ou sintomas de MG por pelo menos 01 ano , sem receber terapia para MG. Isolada fraqueza de fechamento ocular é aceitável.
2- REMISSÃO FARMACOLÓGICA (RF)	Mesmo critério que CRS, exceto que o paciente usa alguma forma de terapia. O uso de anticolinesterásicos exclui desta categoria, pois seu uso sugere presença de fraqueza.
MANIFESTAÇÕES MÍNIMAS(MM)	O paciente não tem sintomas de limitação funcional pela MG, mas tem alguma fraqueza no exame de alguns músculos.
3- MM-0	Sem tratamento para MG por pelo menos 01 ano.
4- MM-1	Algum imunossupressor, mas sem anticolinesterásico.
5- MM-2	Baixa dose anticolinesterásico por pelo menos 01 ano(<120mg).
6- MM-3	Anticolinesterásico e alguma forma de imunossupressão durante o ano passado.
7- MELHORA	Substancial diminuição das manifestações clínicas pré tratamento ou redução substancial das medicações.
8- INALTERADO	Sem substancial mudança nas manifestações clínicas pré tratamento ou redução substancial nas medicações.
9- PIORA	Substancial aumento das manifestações clínicas pré tratamento ou aumento das medicações.
10- EXACERBAÇÃO	Paciente que preenche completamente os critérios p/ CRS, PR ou MM, mas subsequente desenvolve achados clínicos maiores que os permitidos por seus critérios.
11- MORTE PELA MG	Paciente que morre por MG, de complicações da terapia, ou com 30 dias após timectomia. Listar a causa (veja tabela de morbi/mortalidade).

ESTADO APÓS INTER- VENÇÃO (NA ÚLTIMA AVALIAÇÃO DO PACIENTE) / (DATA)	
---	--

PACIENTE ACOMPANHAMENTO ATUAL	EM	1 = SIM	2 = NÃO
ÚLTIMA DATA ACOMPANHAMENTO	DE		

MORBIDADE E MORTALIDADE MGFA

HOSPITALIZAÇÕES
n° por ano
dias por ano
CUIDADOS INTENSIVOS
n° por ano
dias por ano
SUPORTE VENTILATÓRIO
pré tratamento ou durante
duração em dias
TRAQUEOSTOMIA
pré tratamento ou durante
duração em dias
INFECÇÕES
pulmonar
outras
COMPLICAÇÕES TERAPIA(nome da droga e complicação)
MORTE (listar causa/ relação com terapia)
OPERATÓRIO/PÓS OPERATÓRIO
extensão da cirurgia(horas)
complicações intraoperatórias
estada em hospital(dias)
uti (dias)
suporte ventilatório
infecção(local, tipo severidade)
transfusão(n°)
lesão de nervo(frênico, recorrente, intercostal)
dor persistente(severidade, duração e terapia)
quilotórax(severidade e duração)
morte(ocorrendo em 30 dias da cirurgia)