

# **AVALIAÇÃO DO PÓS-OPERATÓRIO DE PACIENTES COM MIASTENIA GRAVIS SUBMETIDOS À TIMECTOMIA**

## **Postoperative evaluation of patients undergoing with Myasthenia gravis to thymectomy**

Rebecca Souza Mubarac\*, Ingrid Loureiro de Queiroz Lima,\* Luiz Carlos de Lima\*\*,  
Fernando Luiz Westphal\*\*\*, José Correa Neto\*\*\*

Correspondência: Luiz Carlos de Lima. Endereço: Rua Paraíba, n 1501, apto 902. Bairro Adrianópolis. CEP: 69057-021. E-mail: lclima@vivax.com.br

Órgão Financiador: Fapeam - Fundação de Amparo à Pesquisa do Amazonas  
Não há conflitos de interesses.

### **RESUMO**

**Introdução:** A miastenia gravis (MG) é uma doença autoimune decorrente de alterações da junção neuromuscular, ocorrendo produção de autoanticorpos contra os receptores nicotínicos de acetilcolina presentes nos músculos voluntários. A terapêutica clínica é baseada no uso de drogas anticolinesterásicas, cujo mecanismo de ação é pelo bloqueio da colinesterase e no uso de imunossuppressores. Adota-se também a timectomia como terapêutica. **Métodos:** O estudo não controlado avaliou a resposta à timectomia em vinte e três (23) pacientes com miastenia gravis, atendidos no Ambulatório de Neurologia e encaminhados para a cirurgia torácica no período de janeiro de 1991 a junho de 2006 no Hospital Sociedade Portuguesa Beneficente e Hospital Universitário Getúlio Vargas, localizados na cidade de Manaus-AM, Brasil. **Resultados:** A melhora clínica dos pacientes ocorreu no pós-operatório independente de sua classificação de Osserman, ou seja, pacientes com muitas manifestações clínicas tiveram boa resposta à cirurgia assim como aqueles com pouca manifestação. **Conclusão:** A timectomia proporcionou redução da medicação e melhora clínica mesmo em pacientes com grau avançado de doença.

**Palavras-chave:** Miastenia gravis, timectomia, pós-operatório.

### **ABSTRACT**

**Introduction:** Myasthenia gravis (MG) is an autoimmune disease resulting from changes in the neuromuscular junction, affecting production of autoantibodies against nicotinic acetylcholine receptors present on voluntary muscles. The therapy is based on the clinical use of anticholinesterase drugs whose action mechanism is through the blocking cholinesterase. Thymectomy is also adopted as therapeutics. **Methods:** This uncontrolled study evaluated the response to thymectomy in twenty-three (23) patients with myasthenia gravis, received at a neurology outpatient clinic and referred for thoracic surgery in the period from January 1991 to June 2006 at the Sociedade Portuguesa Beneficente Hospital and Getúlio Vargas University Hospital, located in the city of Manaus-AM, Brazil. **Results:** Clinical improvement in patients occurred postoperatively, regardless of their classification of Osserman, ie, with many patients there was good clinical response to surgery as well as in those with little manifestation.

\*Residente de Clínica Médica do Hospital Universitário Getúlio Vargas

\*\*Doutor em Medicina pela UNIFESP e chefe do Serviço de Cirurgia Torácica do Hospital Universitário Getúlio Vargas

\*\*\*Cirurgião do Serviço de Cirurgia Torácica do Hospital Universitário Getúlio Vargas

da neurocirurgia oncológica.<sup>12</sup> Além disso, o Hospital Conclusion: Thymectomy provided a reduction of medication and clinical improvement, even in patients in advanced stages of the disease.

**Key words:** Myasthenia gravis, thymectomy, postoperative.

## INTRODUÇÃO

A miastenia gravis (MG) é uma doença autoimune decorrente de alterações da junção neuromuscular a partir da produção de autoanticorpos contra os receptores nicotínicos de acetilcolina presentes nos músculos voluntários. Tais anticorpos competem com o neurotransmissor determinando uma ampla gama de acometimento muscular da doença.<sup>1,2</sup>

É caracterizada por distúrbios da transmissão neuromuscular ao nível de placa motora, os quais resultam em fraqueza e fadiga da musculatura voluntária em intensidade flutuante, ou crescente, no transcorrer do dia e após exercícios físicos. A terapêutica clínica é baseada no uso de drogas anticolinesterase (piridostigmina e neostigmina), cujo mecanismo de ação é o bloqueio da colinesterase, enzima responsável pela degradação da acetilcolina liberada na placa motora.<sup>3,4</sup> Imunossupressores são também eficazes na indução da remissão da doença; a plasmaférese e as imunoglobulinas podem ser indicadas na crise miastênica.<sup>5</sup>

O primeiro caso de uma paciente com miastênia grave foi descrito em 1939, ela era portadora de timoma e foi após a realização da timectomia.<sup>6</sup> Em 1941, o mesmo autor relatou a eficácia da timectomia também em pacientes não portadores de neoplasias do timo, mas com sintomas miastênicos.<sup>6</sup>

O objetivo do trabalho é avaliar retrospectivamente a resposta à timectomia de portadores de MG tratados no período de janeiro de 1991 a junho de 2006 no Hospital Sociedade Portuguesa Beneficente e Hospital Universitário Getúlio Vargas, em Manaus-AM, Brasil, pela equipe de cirurgia torácica do

Hospital Universitário Getúlio Vargas.

## CASUÍSTICA E MÉTODOS

O estudo é do tipo ensaio não controlado que avalia a resposta à timectomia em vinte e três (23) pacientes com miastenia gravis, atendidos no Ambulatório de Neurologia e encaminhados à cirurgia torácica no período de janeiro de 1991 a junho de 2006 no Hospital Sociedade Portuguesa Beneficente e Hospital Universitário Getúlio Vargas, localizados na cidade de Manaus-AM, Brasil. Foram incluídos no trabalho todos os pacientes com miastenia gravis, submetidos à timectomia no período de janeiro de 1991 a junho de 2006 e acompanhados no Ambulatório de Neurologia das instituições citadas.

Os pacientes foram divididos quanto ao tempo de evolução da doença e classificados de acordo com Osserman<sup>7</sup> em cinco grupos (Quadro 1).

QUADRO 1  
Classificação de Osserman

Classe	Sintomas
I	somente envolvimento ocular
IIa	envolvimento muscular generalizado sem repercussão respiratória
IIb	manifestações bulbares
III	rápida progressão da doença bulbar, generalizada com fraqueza da musculatura respiratória
IV	sintomas progressivos em dois anos em pacientes que foram grupo I ou II

A partir de então, analisou-se o pós-operatório dos pacientes classificados de acordo com a melhora clínica, segundo a classificação de Keynes<sup>7</sup> (Quadro 2).

**QUADRO 2**  
**Classificação de Keynes**

Grau de Resposta	Definição
A	remissão completa por + de 90 dias
B	ausência de sintomas com diminuição da dose de medicação
C	melhora clínica sem troca de medicação
D	sem melhora clínica com a mesma dose de medicação
E	piora clínica

Após análise descritiva dos dados, os resultados são apresentados em tabelas de Distribuição de Frequências e Gráficos.

## RESULTADOS

Foram estudados um total de 26 pacientes submetidos à timectomia no período de janeiro de

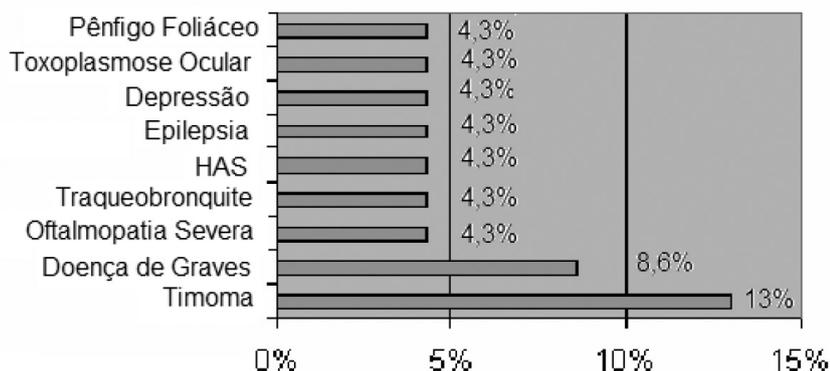
1991 a junho de 2006, três pacientes (11,5%) foram excluídos, por conta de informações incompletas nos prontuários. O total da amostra foi de 23 pacientes, sendo 18 mulheres (78,2%) e cinco homens (21,8%). A idade média dos pacientes foi de 26,5 anos, sendo os pacientes entre 16 e 29 anos os mais acometidos, correspondente a 56,5% da amostra. O tempo médio entre o diagnóstico de miastenia gravis e a cirurgia de timectomia foi de 19 meses (1-84 meses) (Tabela 1).

TABELA 1

Dados demográficos, Tempo de doença, Classificação de Osseman

Paciente (n)	23
Sexo	
Feminino	18
Masculino	5
Idade (Média em anos)	26,5

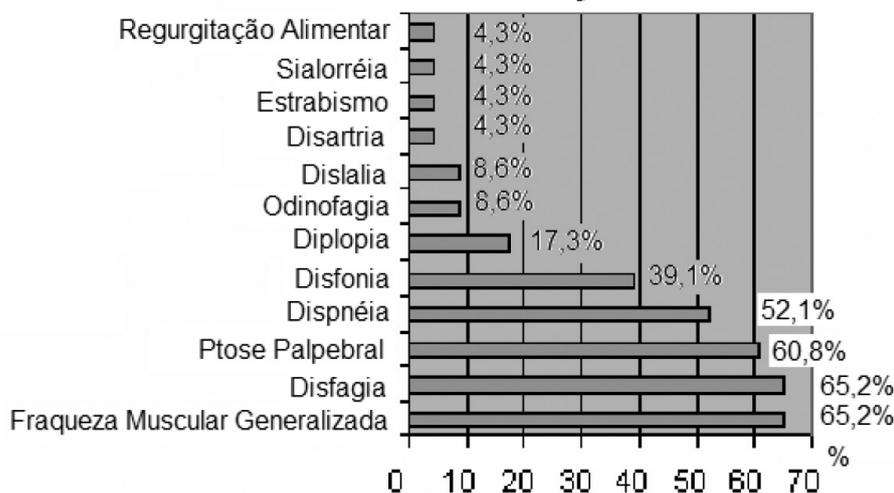
**Gráfico 1: Comorbidades**



A distribuição das comorbidades dos pacientes estão no Gráfico 1:

As manifestações clínicas apresentadas no pré-operatório estão distribuídas no Gráfico 2:

**Gráfico 2: Manifestações Clínicas**



Os medicamentos usados no pré-operatório foram piridostigmina com doses variadas entre 180mg e 720mg (dose média de 318,2mg) e prednisona com doses entre 10mg e 70mg (dose média de 25mg). No pós-operatório, esses mesmos medicamentos tiveram doses variadas entre 60mg e 720mg de piridostigmina (média de 237,4mg) e entre 5mg e 40mg de prednisona (média de 9,8mg). Houve redução da média de piridostigmina de 25,4% e de prednisona de 60,9% em relação ao pré-operatório. Duas pacientes do estudo estão sem medicações após cinco anos de cirurgia. Em apenas uma paciente (4,3%) foi realizada plasmaférese e dois pacientes (8,7%) fizeram tratamento com imunoglobulina no pré-operatório.

As incisões utilizadas no ato cirúrgico foram: incisão mediana (91,3%) e videotoracoscopia (8,7%). Não houve complicações pós-operatórias em 78,2% dos pacientes, porém um paciente evoluiu com insuficiência respiratória (incisão mediana), um paciente com pneumonia (videotoracoscopia), um paciente com infecção da ferida operatória (incisão mediana), um paciente com necrose da pele no local do dreno (videotoracoscopia) e um paciente foi a óbito (incisão mediana).

Em relação à classificação de Keynes adotada para avaliação de melhora clínica no pós-operatório

foram encontrados 8,7% na classe A (melhora clínica sem uso de medicamentos), 57,0% na classe B (melhora clínica com diminuição da dose do medicamento), 26,0% na classe C (melhora clínica com a mesma dose do medicamento), 4,3% na classe D (melhora clínica com aumento da dose do medicamento, nenhum na classe E (sem melhora clínica) e um óbito (4,3%).

## DISCUSSÃO

O estudo mostra maior prevalência de miastenia gravis em mulheres numa relação de 3,6:1. A presença maior dessa doença em mulheres também pode ser vista conforme o estudo de Park e colaboradores, no qual foram estudados 147 pacientes dos quais 141 (72,1%) eram mulheres.<sup>8</sup> A duração média entre o diagnóstico de miastenia gravis e a timectomia é de 21,31 meses; 9 nosso trabalho foi de 19 meses.

Timoma pode estar presente em 10 a 15% dos pacientes com miastenia gravis em cerca de 10% dos pacientes está associada à outra doença autoimune.<sup>10</sup> Em nosso estudo, o aparecimento de timoma corresponde a 13% dos pacientes, enquanto que as doenças autoimunes correspondem a aproximadamente 13%: doença de Graves - 8,7% e

e Pênfigo - 4,34%. A prevalência de doenças autoimunes foi de 21%, dentre estas as principais causas foram os distúrbios da tireoide e doenças reumáticas,<sup>9</sup> assim como no nosso estudo a principal causa de doença autoimune associada à miastenia gravis foi a doença de Graves, porém sem casos de doença reumática.

A classificação de Osserman no pré-operatório não está diretamente relacionada à melhora clínica no pós-operatório, uma vez que 91,3% dos pacientes apresentaram melhora do quadro clínico quando comparados ao momento anterior à cirurgia, independente de sua classificação. Apenas dois pacientes não obtiveram melhora clínica após a timectomia, porém não podemos atribuir tal fato à classificação ou ao tempo de doença antes da cirurgia, pois ambos foram classificados como estágio III e com tempos de doença diferentes entre si (três e 48 meses). A classificação de Osserman pode não ser capaz de prever o prognóstico do paciente, pois a utilização de esteroides no pré-operatório poderia mudar o estágio do paciente, tornando-o um estágio mais baixo durante o tratamento clínico,<sup>8</sup> nossos pacientes fizeram uso de esteroides no pré-operatório e talvez essa seja a causa da melhora em quase o total da amostra.

As complicações no pós-operatório não foram atribuídas somente às cirurgias com esternotomia, pois os dois pacientes submetidos à videotoracoscopia apresentaram intercorrências no pós-operatório, um com pneumonia e o outro com necrose de pele no local do dreno de tórax. Uma importante complicação foi um óbito após a cirurgia com esternotomia, porém a paciente apresentava grande acometimento da musculatura generalizada no pré-operatório, internada em várias ocasiões por conta de insuficiência respiratória por paralisia da musculatura da caixa torácica e a cirurgia não trouxe melhora significativa ao quadro clínico anterior. Um estudo com 19 pacientes comparou a cirurgia com esternotomia (n=10) com três complicações e duas reoperações e a cirurgia por robôs e minimamente invasiva (n=9) com uma complicação e nenhuma reoperação, porém os autores asseguram que, apesar da cirurgia por vídeo trazer os mesmos benefícios que a esternotomia, como diminuição dos sintomas e sinais neuromusculares, redução das

doses das drogas e diminuição das complicações, a esternotomia continua sendo o padrão-ouro para a timectomia na miastenia gravis, principalmente quando o paciente for portador de timoma.<sup>11,12,13</sup>

O uso de piridostigmina no pós-operatório pode reduzir em até 80% em seis meses e o corticoide (prednisona) não dados.<sup>11</sup> No nosso estudo, no pós-operatório imediato houve redução de 20,7% de piridostigmina e 33,6% de prednisona. Após um ano de cirurgia, a redução alcança 25,4% de piridostigmina e 60,9% de prednisona; além disso, duas pacientes estão atualmente sem o uso de medicamentos (cinco anos após o procedimento cirúrgico).

De acordo com a classificação de Keynes, classificação adotada no pós-operatório, houve melhora dos pacientes em relação ao pré-operatório, ou seja, 21 dos 23 pacientes estudados (91,3%) apresentaram melhora clínica. A melhor resposta à cirurgia foi de duas pacientes (8,7%), classificadas no pré-operatório em Osserman IIa e III, respectivamente, e evolução para remissão da doença.

Neste trabalho, os pacientes com diferentes classes, de acordo com a classificação de Osserman e o tempo de doença, não foram fatores definitivos em relação ao prognóstico dos pacientes, pois diferentes classificações e tempos de doença diferentes apresentaram resultados semelhantes. Apesar da pequena amostra de pacientes, podemos concluir que a timectomia tenha contribuído para a redução do uso de medicamentos em pacientes com manifestações clínicas mais graves, independente da incisão cirúrgica empregada.

## REFERÊNCIAS

- 1 - Saito EH, Higa C, Nunes RA, Magalhães GC, Vaz CA, Cervante VF. Timectomia estendida por cirurgia torácica videoassistida e cervicotomia no tratamento da miastenia. *J. Pneumologia*. 2003; 29(5) 273-279.
- 2 - Michaud M, Delrieu J, Astudillo L. Canalopathies auto-immunes. *La Revue de médecine interne*. 2011; 32: 742-750.

- 3 - Almeida FHS, Osano N, Vargas EC, Ferreira-Santos R, Sato T, Barreira AAB. Miastenia gravis: análise de 90 casos tratados com timectomia. *Acta Cir. Bras.* 2000; 15(2): 53-56.
- 4 - Gilhus NE, Owe JF, Hoff JM, Romi F, Skeie GO, Aarli JA. Myasthenia Gravis: A Review of Available Treatment Approaches. *Autoimmune Diseases Volume 2011*, Article ID 847393, 6 pages doi: 10.4061/2011/847393.
- 5 - Kim JY, Park KD, Richman DP. Treatment of Myasthenia Gravis Based on Its Immunopathogenesis. *J Clin Neurol.* 2011; 7: 173-183.
- 6 - Blalock A, Mason MF, Morgan HJ, Raven SS. Myasthenia Gravis and Tumors of the Tymic Region. *Ann Surg.* 1939; 110(4): 544-561.
- 7 - Ruiz Jr RL, Reibschied SM, Cataneo AJM, Rezende LAL. Resultado da timectomia ampliada no tratamento de pacientes com Miastenia gravis. *J. Bras. Pneumol.* 2004; 30(2): 115-120.
- 8 - Park IK, Choi SS, Lee JG, Kim DJ, Chung KY. Complete stable remission after extended transsternal thymectomy in myasthenia gravis. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* 2006; 30(3): 525-528.
- 9 - Téllez-Zenteno JF, Cardenas G, Estanol B, Garcia-Ramos G, Weder-Cisneros N. Associated conditions in myasthenia gravis: response to thymectomy. *European Journal of Neurology.* 2004; 11(11): 767-773.
- 10 - Romi F. Thymoma in Myasthenia Gravis: From Diagnosis to Treatment. *Autoimmune Diseases Volume 2011*, Article ID 474512, 5 pages doi: 10.4061/2011/474512.
- 11 - Cakar F, Webber P, Augustin F, Schmid T, Wolf-Magele A, Sieb M, Bodner J. A comparison of outcomes after robotic open extended thymectomy for myasthenia gravis. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* 2007; 31(3): 501-505.
- 12 - Meyer DM, Herbert MA, Sobhani NC, Tavakolian P, Duncan A, Bruns M, Komgut K, Williams J, Prince SL, Huber L, Wolfe GI, Mack MJ. Comparative Clinical Outcomes of Thymectomy for Myasthenia Gravis Performed by Extended Transsternal and Minimally Invasive Approaches. *Ann Thorac Surg.* 2009; 87: 385-91.
- 13 - Zahida I, Sharifa S, Routledge T, Scarci M. Video-assisted thoracoscopic surgery or transsternal thymectomy in the treatment of myasthenia gravis? *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery.* 2011; 12: 40-46.