



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

**MIASTENIA GRAVIS NO CEARÁ, BRASIL  
ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS**

ALINE DE ALMEIDA XAVIER AGUIAR

FORTALEZA

2010



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

**MIASTENIA GRAVIS NO CEARÁ, BRASIL  
ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS**

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre. Curso de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Ceará.  
Orientador: André Ferrer Carvalho  
Autor: Aline de Almeida Xavier Aguiar

FORTALEZA

2010

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

**MIASTENIA GRAVIS NO CEARÁ, BRASIL  
ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS**

**ALINE DE ALMEIDA XAVIER AGUIAR**

Dissertação apresentada como requisito à obtenção do grau de Mestre. Curso de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Ceará.

DATA DA DEFESA: 06 DE AGOSTO DE 2010

BANCA EXAMINADORA:

---

André Ferrer Carvalho, MD, PhD (Orientador)

---

Carlos Henrique Nery Costa, MD, PhD

---

Francisco Marcos Bezerra da Cunha, MD, PhD

---

Geanne Matos de Andrade, PhD

## **DEDICATÓRIA**

Dedico este trabalho a Deus por ter me dado esta oportunidade,  
à minha família pela força e paciência  
e aos meus professores pela disposição de ensinar

## AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus orientadores, Dr André Ferrer Carvalho e Dr Francisco Marcos Bezerra da Cunha, pelo ensino, orientação, incentivo e paciência constantes.

Ao Dr Carlos Henrique Nery Costa pela prontidão em ajudar.

Aos meus colaboradores neste trabalho, Dr José Artur Costa D'Almeida, Luis Edmundo Teixeira de Arruda Furtado e José Marcelino Aragão Fernandes.

Aos funcionários do Hospital Universitário Walter Cantídio e Hospital Geral de Fortaleza que me ajudaram na pesquisa dos prontuários.

À Associação Cearense de Miastênicos na pessoa da D. Maria Eridalba Gondim

Agradecimento especial aos professores Dr Otoni Cardoso do Vale, Carlos Augusto Ciarlini Teixeira, Carlos Maurício de Castro Costa que em vários momentos me ajudaram na realização deste trabalho.

## RESUMO

Foram analisados, retrospectivamente, os prontuários de pacientes com diagnóstico de miastenia grave (MG), diagnosticados e seguidos no Hospital Universitário Walter Cantídio, Hospital Geral de Fortaleza e por neurologistas que tratavam doenças neuromusculares, no período de outubro de 1981 a junho de 2009 no Estado do Ceará, Brasil. Foram coletados dados clínicos e epidemiológicos. Foram estudados 122 pacientes, sendo 85 (69.7%) do sexo feminino e 37 (30.3%) do sexo masculino. O tempo de duração da doença variou de cinco meses a 50 anos ( $8.9 \pm 8.1$  anos). A idade de início da doença variou de zero a 74 anos ( $31.9 \pm 14.4$  anos). Na amostra estudada, os primeiros sintomas foram principalmente ptose palpebral superior, diplopia e fraqueza dos membros. A maioria dos pacientes apresentou a forma generalizada, enquanto 5.1% (n= 6) persistiram com miastenia ocular. Timectomia foi realizada em 42.6% (n=52) dos pacientes. A presença de timoma foi demonstrada em 10 pacientes. Anticorpos anti-receptor de acetilcolina estavam presentes em 80% (n=20) das amostras testadas.

## ABSTRACT

A retrospective chart review of patients diagnosed as having myasthenia gravis, followed in Hospital Universitário Walter Cantídio, Hospital Geral de Fortaleza and by neurologists in Ceará, Brazil, from October 1981 to June 2009 was performed. Clinical and epidemiologic aspects were evaluated. In this work, 122 patients were studied, of whom 85 (69.7%) were females and 37 (30.3%) were males. The disease duration ranged from five months to 50 years ( $8.9 \pm 8.1$  years). Age at the first symptoms varied from 0 to 74 years ( $31.9 \pm 14.4$  years). The main first symptoms and signs were ptosis, diplopia and member weakness. Generalized myasthenia was the most common clinical presentation, but 5.1% (n=6) persisted as ocular myasthenia. Thymectomy was performed in 42.6% (n=52) of myasthenic patients. A thymoma was present in 10 patients. Serum acetylcholine receptor (AChR) antibodies were present in 80% (n=20) of specimens tested.

## ÍNDICE

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	10
<b>1.1</b>	<b>CONCEITO</b> .....	11
<b>1.2</b>	<b>HISTÓRICO</b> .....	12
<b>1.3</b>	<b>EPIDEMIOLOGIA</b> .....	18
<b>1.4</b>	<b>IMUNOPATOLOGIA</b> .....	23
<b>1.5</b>	<b>DIAGNÓSTICO</b> .....	26
1.5.1	Manifestações Clínicas.....	26
1.5.2	Testes Clínicos.....	30
1.5.3	Testes Farmacológicos.....	32
1.5.4	Testes Eletrofisiológicos.....	33
1.5.5	Dosagem do Anticorpo Anti-Receptor de Acetilcolina (anti-AChR).....	36
1.5.6	Dosagem do Anticorpo Anti-Quinase Especifica do Músculo (anti-MuSK).....	38
1.5.7	Anticorpos Contra o Músculo Estriado (ACAME).....	38
1.5.8	Outros Procedimentos.....	39
<b>1.6</b>	<b>PROGNÓSTICO</b> .....	40
<b>1.7</b>	<b>PERGUNTA DE PARTIDA</b> .....	42
<b>1.8</b>	<b>HIPÓTESES</b> .....	43
<b>1.9</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	44
<b>2</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	45
<b>2.1</b>	<b>CASUÍSTICA</b> .....	46
<b>2.2</b>	<b>DADOS EPIDEMIOLÓGICOS</b> .....	50
<b>2.3</b>	<b>DADOS CLÍNICOS</b> .....	51
<b>2.4</b>	<b>INVESTIGAÇÃO COMPLEMENTAR</b> .....	54
2.4.1	Testes Farmacológicos.....	54
2.4.2	Testes de Estimulação Repetitiva.....	55
2.4.3	Radiografia (RX) Simples, Tomografia Computadorizada (TC) e Ressonância Magnética (RM) deTórax.....	55
2.4.4	Rotina Laboratorial.....	55
<b>2.5</b>	<b>EVOLUÇÃO DO PACIENTE</b> .....	57
<b>2.6</b>	<b>PROCEDIMENTOS TERAPÊUTICOS</b> .....	58
<b>2.7</b>	<b>COMORBIDADES</b> .....	59
<b>2.8</b>	<b>ANÁLISE ESTATÍSTICA</b> .....	60
<b>3</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	61
<b>3.1</b>	<b>ASPECTOS GERAIS SÓCIO-DEMOGRÁFICOS</b> .....	62
<b>3.2</b>	<b>ACHADOS CLÍNICOS</b> .....	64
<b>3.3</b>	<b>PROCEDIMENTOS TERAPÊUTICOS</b> .....	72
<b>4</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	74
<b>5</b>	<b>CONCLUSÕES</b> .....	88
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	90

## LISTA DE TABELAS

1.	Sinais e Sintomas Iniciais.....	65
2.	Sinais e Sintomas na Evolução.....	66
3.	Exame Neurológico na Consulta Inicial.....	67
4.	Principais Testes Realizados.....	68
5.	Teste de Estimulação Repetitiva.....	69
6.	Características da Amostra de Acordo com a Idade de Início da Doença.....	70
7.	Comparação das Características Clínicas e Epidemiológicas dos Pacientes Miastênicos com Timoma e sem Timoma.....	71
8.	Procedimentos Terapêuticos.....	72

## LISTA DE ABREVIATURAS E/OU SÍMBOLOS

Ach	Acetilcolina
AChR	Receptor de acetilcolina
AACHR	Anticorpo anti-receptor de acetilcolina
AChR	Receptor de acetilcolina
ENMG	Eletroneuromiografia
FAN	Fator antinuclear
FR	Fator reumatóide
HGF	Hospital Geral de Fortaleza
HLA	Antígeno leucocitário humano
HUWC	Hospital Universitário Walter Cantídio
IgG	Imunoglobulina G
MG	Miastenia grave
MGAE	Miastenia grave auto-imune experimental
mmHg	Milímetro de mercúrio
MMII	Membros inferiores
MMSS	Membros superiores
MuSK	Proteína quinase específica do músculo
PAMC	Potencial de ação muscular composto
RM	Ressonância Magnética
RNA	Ácido ribonucléico
RX	Radiografia
SUS	Sistema Único de Saúde
T4	Tetraiodotironina
TC	Tomografia computadorizada
TER	Teste de estimulação repetitiva
TSH	Hormônio estimulante da tireóide
UFC	Universidade Federal do Ceará

# INTRODUÇÃO

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1. CONCEITO

A Miastenia Gravis (MG) é desordem da junção neuromuscular, potencialmente grave, porém tratável, cuja característica principal é fraqueza flutuante dos músculos voluntários, particularmente daqueles inervados pelos núcleos motores do tronco cerebral, ou associada com outros músculos de forma generalizada. (DRACHMAN, 1998; ROPPER; BROWN, 2005; SINGHAL *et al.*, 2008; TZARTOS *et al.*, 1998). Piora durante atividade continuada, melhora com repouso e após administração de drogas anticolinesterásicas. (CUNHA; SCOLA; WERNECK, 1999a; DRACHMAN, 1994; ROPPER; BROWN, 2005; SANCHEZ *et al.*, 2002).

Apresenta-se sob as formas auto-imune adquirida, neonatal e síndromes miastênicas congênitas, familiar ou esporádica. A forma auto-imune adquirida é causada por auto-anticorpos contra os receptores nicotínicos da acetilcolina na membrana pós-sináptica da junção neuromuscular. (DRACHMAN, 1994, 1998; EVOLI *et al.*, 1998; TZARTOS *et al.*, 1998). A forma neonatal acomete até 20% dos filhos de mães miastênicas, iniciando os sintomas nas primeiras 72 h de vida e duração média de duas a cinco semanas, com recuperação espontânea completa em dois meses e boa resposta aos anticolinesterásicos e plasmaférese (ROPPER; BROWN, 2005); as síndromes miastênicas congênitas formam um grupo heterogêneo de doenças genéticas caracterizado por disfunção da transmissão neuromuscular, apresentando defeitos herdados nos componentes pré-sinápticos, sinápticos ou pós-sinápticos (EVOLI, *et al.*, 1998; HANTAI, *et al.*, 2004; ROPPER; BROWN, 2005). É definida com os sinais e sintomas aparecendo até os dois anos de idade em crianças nascidas de mães não-miastênicas, podendo ser esporádica ou familiar (ROPPER; BROWN, 2005). É soronegativa, sendo que algumas síndromes podem responder ao uso de anticolinesterásicos, e, em outras, o uso destas medicações pode levar a crises; além disso, não respondem ao uso de corticoesteróides, plasmaférese ou timectomia. (ENGEL, 1994a; PARR; JAYAWANT, 2007; ROPPER; BROWN, 2005).

## 1.2. HISTÓRICO

As palavras “Myasthenia gravis” têm origem grega e latina, onde “mys” significa músculo e “astenia” fraqueza e “gravis” severo (KESSEY, 2002; SAVOY, 1945; VIETS, 1953). Durante a história da miastenia gravis, várias foram as denominações na literatura médica para esta patologia a partir de 1887. Destaca-se (CUNHA, 2007):

- a) Paralisia bulbar sem achado anatômico (Oppenheim);
- b) Paralisia bulbar astênica (Strümpell);
- c) Síndrome paralítico bulbo-espinhal possivelmente curável (Goldflam);
- d) Paralisia bulbar subaguda descendente (Marinesco);
- e) Síndrome de Erb-Goldflam (Simpson);
- f) Síndrome de Erb (Roques e Ballet);
- g) Miastenia bulbar espinhal (Raymond);
- h) Poliomesencefalomielite (Kalischer);
- i) Neuromiastenia grave (Tilney e Smith);
- j) Hipocinesia de Erb (Finizio);
- k) Myasthenia gravis (autores ingleses).

Vários estudiosos da história da medicina afirmam que Thomas Willis, um clínico inglês de Oxford, em 1672, descreveu uma doença com características que só poderiam ser compatíveis com a Miastenia Gravis (PASCUZZI, 1994; ROPPER; BROWN, 2005). Descrevia como uma fraqueza muscular flutuante chamada por ele “paralysis spuria non habitualis” que piorava no decorrer do dia, e fraqueza da língua causada por “discurso longo, rápido ou laborioso”. Esses relatos foram escritos por ele num livro em latim: “De anima broturum”, traduzido para o inglês em 1683 por Samuel Pordage. Tal referência é feita num artigo de Guthrie, escrito em 1903 (ASSIS, 1990a; OOSTERHUIS, 1984; PASCUZZI, 1994; VIETS, 1953).

Outros dão crédito a Wilks (1877), por descrever um paciente com fraqueza muscular bulbar e generalizada dos membros, que faleceu por insuficiência respiratória e, principalmente, por ter descoberto em necropsia que o bulbo estava livre da doença em distinção a outros tipos de paralisia bulbar. (ROPPER; BROWN, 2005, THANVI; LO, 2004).

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

O marco inicial da história da miastenia deu-se em 1878, com um trabalho de Wilhelm Heinrich Erb, apresentado num Congresso em Wiesbaden, na Alemanha, e publicado em 1879. Erb descreveu o quadro clínico e a evolução de três pacientes observados durante quatro anos, que apresentavam ptose palpebral bilateral, disfagia, paresia da musculatura cervical, além de discreta ou severa fraqueza muscular generalizada, com flutuação da sintomatologia. Dois pacientes melhoraram com eletroterapia por seis meses, tendo um, remissão da doença. Outro paciente morreu durante o sono após 18 meses do início dos sintomas, numa ocasião em que se encontrava assintomático. A autópsia não mostrou anormalidades. (ASSIS, 1990a; OOSTERHUIS, 1984; VIETS, 1953).

Em 1887, Oppenheim descreveu uma mulher de vinte e nove anos de idade com fraqueza muscular flutuante comprometendo as extremidades e a musculatura bulbar, que morreu subitamente por insuficiência respiratória após um ano de acompanhamento. Apesar de estudo microscópico cuidadoso, não foi encontrada nenhuma alteração do sistema nervoso central o que o levou a caracterizar a doença como uma patologia de curso crônico progressivo e letal, à semelhança da paralisia lábio-glosso-laríngea, sem atrofia muscular (OOSTERHUIS, 1984; PASCUZZI, 1994; VIETS, 1953).

Eisenlohr, em 1886 relatou o caso de uma moça de dezoito anos com oftalmoparesia flutuante e morte por insuficiência respiratória. Nessa mesma época, o neurologista inglês Shaw descreveu um caso de “paralisia bulbar sem alterações estruturais na medula”. Este caso mereceu destaque por ser o primeiro relato de miastenia grave no qual se usou respiração artificial (PASCUZZI, 1994).

Samuel Goldflam apresentou três pacientes cuja doença iniciou subitamente com fraqueza ocular e bulbar, seguindo-se generalização. Ressaltou que a principal característica da doença era a flutuação dos sintomas e a exaustão muscular após esforço físico e que em uma paciente do sexo feminino os sintomas desapareciam durante as gestações. Alertou, também, que o diagnóstico pode ser confundido com histeria ou a melhora ser interpretada devido à terapia específica, quando o repouso físico e psíquico era o melhor tratamento. Não foram encontradas quaisquer lesões do sistema nervoso central nestes pacientes. Para esse neurologista, a doença era causada por uma substância tóxica que agia no sistema nervoso central. Os trabalhos de Goldflam, assim como os de Erb foram relevantes e estimularam Simpson a propor o epônimo de “síndrome de Erb-Goldflam” (ASSIS, 1990a; PASCUZZI, 1994; KEYNES, 1961).

Em 1895, Jolly apresentou num encontro em Berlim, dois pacientes cuja doença iniciou com ptose, disfagia e fraqueza generalizada com caráter flutuante. Um deles tinha disfagia severa e morreu subitamente durante uma refeição. O outro, ao fazer exercício voluntário num grupo muscular, desenvolvia exaustão; em outros não exercitados aumentava a fraqueza. Isto sugeriu para Jolly a presença de algum fator circulante relacionado com origem no músculo exercitado; ele a descreveu como “miastenia gravis pseudoparalítica” (CUNHA; SCOLA; WERNECK 1999b). Outra observação de Jolly foi que ao fazer estimulação repetitiva com corrente farádica ocorria diminuição da contração tetânica, que melhorava com repouso. Jolly chamou esse fenômeno de resposta decremental da região miastênica. Tais estudos de estimulação elétrica foram a base para a técnica atual do teste de estimulação repetitiva conhecido como “teste de Jolly” (CUNHA; SCOLA; WERNECK 1999b; OOSTERHUIS, 1984; PASCUZZI, 1994; THANVI; LO, 2004; VIETS, 1953).

No período de 1935 a 1944, Lindsley e Brazier introduziram o estudo neurofisiológico na miastenia grave. (ASSIS, 1990a; OOSTERHUIS, 1984; PASCUZZI, 1994). Também, Harvey e Masland mostraram que a estimulação repetitiva dos nervos produzia resposta decremental característica no potencial de ação muscular, estabelecendo um

teste neurofisiológico confiável para validar o diagnóstico da doença (ASSIS, 1990a; PASCUZZI, 1994).

Viets (1953) fez uma síntese dos casos conhecidos entre 1672 e 1900. A partir daí, a miastenia grave foi reconhecida como entidade clínica bem definida (VIETS, 1953).

Herman Hoppe enfatizou o diagnóstico diferencial entre miastenia grave e doença do neurônio motor bulbar (KEYNES, 1961) e discutiu a patogênese da MG sugerindo a possibilidade de a doença estar relacionada a uma toxina específica produzida nos centros motores (OOSTERHUIS, 1984; PASCUZZI, 1994; KEYNES, 1961). Tal observação foi ratificada por Campbell e Bramwell que sugeriram, como causa da doença, “uma toxina circulante no sangue, provavelmente de origem microbiana, que agredia seletivamente o neurônio motor inferior, alterando suas atividades funcionais”. Portanto, na etiopatogênese da doença estaria envolvida uma “toxina miastênica”. (PASCUZZI, 1994; VIETS, 1953; THANVI; LO, 2004).

Simpson, em 1960, propôs nova teoria em que a miastenia seria uma desordem auto-imune com agressão na placa motora terminal, baseada na sua associação com outras desordens auto-ímmunes, anormalidades tímicas e curso flutuante da doença (SIMPSON, 1960). Tal hipótese foi fortalecida por Nastuk, Plescia e Osserman (1960) e Strauss *et al.* (1960), em estudos com dados laboratoriais. Estes pesquisaram soros de miastênicos e demonstraram a presença de anticorpos contra músculo esquelético, que estavam presentes nos pacientes com timoma (NASTUK; PLESCIA; OSSERMAN, 1960; SIMPSON, 1960; STRAUSS *et al.*, 1960).

A demonstração por Dale e Feldberg (1934) da acetilcolina como um neurotransmissor na placa motora e a limitação de sua ação pela acetilcolinesterase foi base para o desenvolvimento futuro da patogênese, diagnóstico e tratamento da miastenia gravis (DALE; FELDBERG, 1934). Estes autores concluíram que a fraqueza miastênica era decorrente de disfunção na placa motora terminal (PASCUZZI, 1994).

Leopold Laquer e Carl Weigert em 1901, verificaram, durante autópsia de um homem de 30 anos que morrera um ano após o início da doença, a presença de timoma do tipo linfoepitelióide e pneumonia de aspiração o que os fez levantar a hipótese, pela primeira vez, de que o timoma poderia estar relacionado com a miastenia grave. Posteriormente, em 1912,

Starr encontrou 250 casos de miastenia grave na literatura, dos quais 28% tinham aumento do timo. Bell revisou a literatura até 1917 e observou que metade dos pacientes com miastenia grave tinha tumor ou hiperplasia do timo (ASSIS, 1990a; OOSTERHUIS, 1984; PASCUZZI, 1994; KEYNES, 1961).

Ferdinand Sauerbruch em 1911, em Zurich, fez a primeira timectomia. A paciente era do sexo feminino, de vinte e um anos, com hipertireoidismo e miastenia grave. A intervenção cirúrgica visava à tireóide, mas o timo foi encontrado hiperplásico e retirado, com boa resposta clínica pós-operatória dos sintomas da tireóide e da miastenia. Em 1939, Blalock e colaboradores operaram um timoma numa jovem de vinte anos acometida de miastenia grave generalizada desde os dezesseis anos com períodos de exacerbação e melhora. Foi removido timoma necrótico e cístico sem tecido tímico residual, e a paciente evoluiu sem complicações, com remissão completa da doença após três anos (PASCUZZI, 1994). Com esse resultado, Blalock foi motivado a realizar outras timectomias nos pacientes miastênicos, mesmo naqueles sem tumores demonstrados.

Keynes apresentou uma série com 281 timectomias realizadas entre 1942 a 1956. Os resultados foram melhores nos pacientes com menos de trinta anos sem timoma, dos quais um terço apresentou remissão e outro terço melhora considerável. Nos doentes com timoma, os resultados foram duvidosos (BLALOCK, 1944; KEYNES, 1949). Rowland, em 1980, declarou que a timectomia era terapia padrão para miastenia grave em todo o mundo, sem contestações, no entanto, até hoje, não há estudos prospectivos e randomizados concluídos que assegurem a técnica correta e a efetividade da timectomia em pacientes sem timoma. (CUNHA; SCOLA; WERNECK, 1999b; ROWLAND, 1980).

Coube a Mary Walker, uma residente no *St. Alfege's Hospital*, em Londres, a introdução da fisostigmina na terapêutica da miastenia grave. Ela foi convencida de que os sintomas miastênicos eram semelhantes à intoxicação pelo curare, e, desta forma, o uso da fisostigmina, um antídoto desta substância, poderia melhorar os sintomas da doença. Com a injeção da droga, a melhora foi notável numa paciente miastênica de cinquenta e cinco anos (WALKER, 1935; CUNHA; SCOLA; WERNECK, 1999b; CONTI-FINE; MILANI; KAMINSKI, 2006). A seguir, a própria Mary Walker utilizou a prostigmina oral com bons resultados e menos efeitos colaterais (PRITCHARD, 1935; WALKER, 1935).

Osserman e Kaplan sugeriram, em 1952, o uso do edrofônio como teste diagnóstico para miastenia grave. Esta droga já tinha sido descrita antes como terapêutica por Macfarlane, em 1950, e Westerberg, em 1951. Eles ressaltaram ainda o seu uso no diagnóstico diferencial entre crises colinérgicas e miastênicas, e o valor dos anticolinesterásicos orais no tratamento da doença (OSSERMAN; GENKINS, 1966; WESTERBERG, 1953).

A piridostigmina passou a ser a droga de escolha no tratamento da miastenia grave a partir de 1954. Subsequentemente, corticoesteróides (MERRIT, 1952), e outros imunossupressores (MERTENS; BALZEREIT; LEIPERT, 1969) foram vistos serem úteis no tratamento da miastenia gravis (BLALOCK, 1944). Drogas citotóxicas, entre elas a azatioprina, passaram a ter seu lugar de destaque a partir dos trabalhos de Delwaide e Mertens. (ASSIS, 1990a, 1994; A RANDOMIZED..., 1993; NIAKAN; HARATI, ROLAK, 1986; PASCUZZI, 1994; ROWLAND, 1980).

A plasmaférese introduzida por Pinching, em 1973, teve base nas evidências de fatores circulantes auto-ímmunes na miastenia grave. (LEHMANN *et al*, 2006). Em 1973, Patrick e Lindstrom demonstraram que coelhos imunizados com anticorpos anti-receptor de acetilcolina (anti-AChR) desenvolviam sintomas miastênicos (PATRICK; LINDSTROM, 1973). Lindstorm *et al*. (1976) demonstraram em pesquisa laboratorial, anticorpos contra a proteína do receptor de acetilcolina em até 87% dos casos de miastenia (LINDSTORM *et al*, 1976).

Recentemente, anticorpos que se ligam ao MuSK, uma proteína quinase específica do músculo, tem sido descritos em um subgrupo de pacientes com miastenia gravis que não tem anticorpos contra receptor de acetilcolina (HOCH *et al*, 2001) e a pesquisa do perfil HLA (antígeno leucocitário humano) destes pacientes está avançando rapidamente.

### 1.3. EPIDEMIOLOGIA

A miastenia grave é considerada uma doença rara, porém, das doenças que afetam a junção neuromuscular, é a mais comum (THANVI; LO, 2004; VICENT; PALACE; HILTON-JONES, 2001).

Acredita-se ser doença não herdada e não familiar, mas há dados que chamam a atenção para ocorrência familiar ocasional. Christian Herrmann, em 1966, descreveu um par de adultos, um par de crianças e um pai e filho com a doença, além de outros três casos com familiares distantes acometidos (HERRMANN, 1966) e, posteriormente, vários autores descreveram casos de gêmeos monozigóticos acometidos pela doença (ALTER; TALBERT, 1960; DIAS-TOSTA *et al.*, 1989; ALLEN *et al.*, 1984).

Sua incidência varia de acordo com a idade, gênero e etnia e tem se mostrado constante, enquanto a prevalência se mostra cada vez maior, talvez devido à maior sobrevivência destes pacientes conseqüente à melhoria dos meios diagnósticos e terapêuticos (JUEL; MASSEY, 2007). Uma implicação deste achado é que pacientes com miastenia envelhecerão e estarão sujeitos a doenças adicionais próprias do processo de envelhecimento e, conseqüentemente, o cuidado destes doentes tornar-se-á mais complexo em um futuro próximo. Além disso, é provável que mais pacientes idosos desenvolvam a doença. (PHILLIPS; TORNER, 1996).

A doença pode estar presente em qualquer idade, mas parece ser mais comum em mulheres jovens e homens idosos (ALSHEKHLIEE *et al.*, 2009; ARAGONES *et al.*, 2003; CUNHA; SCOLA; WERNECK, 1999a; JUEL; MASSEY, 2007) apresentando dois picos - um na segunda e terceira décadas de vida (afetando predominantemente as mulheres) e outro na sexta e sétima décadas (predominando em homens) (DRACHMAN, 1998; HETHERINGTON; LOSEK, 2005; JUEL; MASSEY, 2007; SANCHEZ *et al.*, 2002; THANVI; LO, 2004; VINCENT; PALACE; HILTON-JONES, 2001). Na quinta década, os novos casos estão igualmente distribuídos entre homens e mulheres. (JUEL; MASSEY, 2007).

Há grande variação na incidência anual da doença podendo variar de um a 15 por milhão, sendo as mulheres mais acometidas numa razão de 2:1. (PHILLIPS; TORNER, 1996; JACOBSON *et al.*, 1997; POULAS *et al.*, 2000). A prevalência em várias séries tem variado

entre três e 175 por milhão de habitantes, e tem aumentado desde 1950 (PHILLIPS; TORNER, 1996; POULAS *et al.*, 2001; SANCHEZ *et al.*, 2002; VICENT; PALACE; HILTON-JONES, 2001). Em estudo realizado por MacDonald no ano de 2000 já havia prevalência de 400 por milhão (MACDONALD *et al.*, 2000); devido à melhoria na sobrevivência destes pacientes, e o aumento da longevidade da população, este valor pode chegar a mais de 500 por milhão nos próximos anos (MACDONALD *et al.*, 2000; VICENT; PALACE; HILTON-JONES, 2001).

A doença é rara em crianças e adolescentes, compreendendo 10 a 20% de todos os pacientes miastênicos. (JUEL; MASSEY, 2007; MORITA *et al.*, 2001; SNEAD *et al.*, 1980; SZORBOR; MATTYUS; MOLNAR, 1988-1989). Garotas são mais afetadas que garotos numa proporção de 1.3:1 nas idades pré-púberes e 1.8:1 em idade peripuberal (ANDREWS; MASSEY; SANDERS, 1993; EVOLI *et al.*, 1998; MORITA *et al.*, 2001). Doentes com início pré-púbere da doença parecem mostrar características distintas dos demais, com frequência igual entre os sexos, alta incidência de soronegatividade e falta de associação com timoma. Evoli *et al.*, (1998) demonstraram que esses pacientes tem mais comumente a forma ocular, apesar de muitas crianças apresentarem doença severa. (EVOLI *et al.*, 1998)

A prevalência das síndromes miastênicas congênicas é estimada em 1 para 500 mil na Europa, o que demonstra que esta forma da doença é muito menos comum que a autoimune (MILLICHAP; DODGE, 1960). No que diz respeito à miastenia neonatal, aproximadamente 15% das crianças nascidas de mães miastênicas desenvolvem esta forma da doença, com sintomas leves ou moderados, incluindo dificuldade na sucção e hipotonia generalizada (HOFF; DALTVEIT; GILHUS, 2003; PAPAIZIAN, 1992).

A prevalência estimada da miastenia gravis na Antioquia, assim como em outras áreas tropicais, é mais baixa que a relatada nos Estados Unidos e em outras regiões temperadas, onde varia entre 60 e 150 casos por milhão, sendo na Antioquia de apenas 27,7 casos por milhão (SANCHEZ *et al.*, 2002).

Tem sido sugerido que a incidência da doença cai depois dos 70 anos (ARAGONES *et al.*, 2003). No entanto, em um estudo populacional no Reino Unido usando anticorpo anti-receptor de acetilcolina (AChR) como arma diagnóstica, foi demonstrado que a miastenia é subdiagnosticada após os 75 anos de idade (VINCENT *et al.*, 2003). Aragonès *et al.*, em 2003 fizeram estudo prospectivo de 10 anos em Barcelona, Espanha, em que obtiveram

incidência de 21,27 por milhão, e destes, 46.2% dos pacientes eram pacientes com mais de 70 anos. (ARAGONES *et al*, 2003). Classicamente, os estudos consideram que menos de 20% dos pacientes tiveram seus primeiros sintomas após os 60 anos e foi considerado excepcional após os 70 anos, no entanto este estudo demonstrou não apenas que a incidência da doença tem aumentado, mas também a importância dos idosos neste aumento (KURTZKE, 1978; STORM-MATHISEN, 1984).

No Brasil, em 1999, foi relatado o primeiro caso de uma índia amazonense com miastenia gravis. (DIAS-TOSTA; KUCKELHAUS; AMARAL, 1999). Desde então não há relato na literatura da doença entre índios brasileiros.

Kurtzke (1978) estimava a mortalidade por Miastenia Gravis em todos os EUA em 1.4 por milhão (KURTZKE, 1978). Há 50 anos, a taxa de mortalidade era estimada em 50 a 80%, no entanto, após melhora no tratamento e medicina intensiva, a taxa de mortalidade vem caindo substancialmente. Sabe-se que sem tratamento, 20 a 30% dos pacientes morrem dentro de 10 anos (OOSTERHUIS, 1989; GROB, 1991) e que a taxa de hospitalização pode acompanhar padrões similares às taxas de incidência (ALSHEKHLEE *et al.*, 2009). A crise miastênica é o fenótipo mais severo, caracterizado por falência respiratória requerendo ventilação mecânica invasiva ou não invasiva, (BEDLACK; SANDERS, 2002; BERSHAD; FEEN; SUAREZ, 2008; FILHO; SUAREZ, 2003; KEESEY, 2002; KEESEY, 2004; SENEVIRATNE *et al.*, 2008), sendo que aproximadamente 15 a 25% dos pacientes apresentam crises na sua vida, tipicamente nos dois primeiros anos de diagnóstico (BEDLACK; SANDERS, 2002).

A miastenia é uma doença heterogênea sendo que em até 90% dos pacientes nenhum agente específico pode ser identificado. Porém, há evidência forte de que o banco genético é um fator predisponente importante para o desenvolvimento da doença, que pode ser precipitada por vários e desconhecidos fatores ambientais (VINCENT; PALACE; HILTON-JONES, 2001).

A evidência mais forte da predisposição imunogenética para o desenvolvimento de miastenia idiopática é que pacientes com doença precoce e tardia têm diferentes associações com HLA (GROB, 1991; OOSTERHUIS, 1989). Em mulheres jovens, há predominância de subtipos específicos de HLA (HLA-B8, DRw3) (PALACE; VINCENT; BEESON, 2001; SOMNIER, 2005). Outros fatos importantes são:

- a) aqueles pacientes com início precoce da doença, tem um aumento na frequência de outras doenças imunológicas;
- b) gêmeos monozigóticos tem risco aumentado de concordância;
- c) há relatos de familiares acometidos;
- d) há associação conhecida da MG com doença desmielinizante do sistema nervoso central (GOTKINE; FELLING; ABRAMSKY, 2006; GROB, 1991; OOSTERHUIS, 1989; PALACE; VINCENT; BEESON, 2001; SOMNIER, 2005).

Embora não haja diferenças relatadas na frequência geral em todo o mundo, a expressão clínica e a associação com HLA pode variar em populações, o que sugere que os fatores predisponentes também variem (VICENT; PALACE; HILTON-JONES, 2001). Em chineses e japoneses, até 30% dos pacientes apresentam os primeiros sintomas na infância, muitos dos quais a forma pura ocular (COMPSTON *et al.*, 1980; GARLEPP; DAWKINS; CHRISTIANSEN, 1983). A miastenia ocular em chineses, é associada com o HLA-BW46 (UONO, 1980) sugerindo que um fator ambiental particular deva ser importante (VINCENT; PALACE; HILTON-JONES, 2001).

Os anticorpos anti-receptor de acetilcolina são encontrados em 80 a 90 % dos pacientes miastênicos. (POULAS *et al.*, 2000; SANDERS *et al.*, 1978). Uma parte dos indivíduos com resultado negativo vão se soroconverter em alguns meses (VINCENT; NEWSOM-DAVIS, 1985), porém uma grande proporção dos pacientes com sintomas puramente oculares, permanecerá soronegativa (VINCENT *et al.*, 2004).

O timo está envolvido no processo da doença desde a hiperplasia tímica, ocorrendo em 60% dos casos de miastenia, ao timoma, em 15% dos casos (GROB, 1991; OOSTERHUIS, 1989; PALACE; VINCENT; BEESON, 2001; SOMNIER, 2005; VINCENT, 2006), podendo haver maior ou menor incidência destes a depender do gênero. Um estudo indiano demonstrou maior prevalência dos timomas em homens e hiperplasia em mulheres. (SINGHAL *et al.*, 2008). Trinta a sessenta por cento dos timomas são associados a miastenia gravis (CHIU *et al.*, 1987). No entanto, na miastenia de início tardio, o timo geralmente é normal, e há pouca associação HLA (AARLI, 2003; COMPSTON, 1980).

Em relação aos fatores desencadeantes, estes podem ser os mais diversos como gravidez, puerpério, infecção, anestesia geral, ou uso de outras drogas, como penicilamina, antimaláricos, beta-bloqueadores, verapamil ou aminoglicosídeos.

## 1.4. IMUNOPATOLOGIA

Entre os anos de 1935 a 1944, Lindsley e Brazier demonstraram uma variação anormal na amplitude dos potenciais da unidade motora voluntária em pacientes com miastenia grave. Tais achados levaram à dedução de que a doença era consequente a uma redução, por anormalidade ou bloqueio, da transmissão neuromuscular na placa motora terminal (ASSIS, 1990a; OOSTERHUIS, 1984; PASCUZZI, 1994).

Nastuck, Strauss e Ossermand (1959) e Simpson (1960) propuseram, independentemente, que a miastenia grave tinha etiologia auto-imune (NASTUCK; STRAUSS; OSSERMAN, 1959; SIMPSON, 1960), baseados em várias observações:

a) o soro de pacientes miastênicos comprometia a contração muscular em preparações neuromusculares;

b) o nível sérico de complemento se correlacionava inversamente com a severidade dos sintomas miastênicos;

c) crianças com mães miastênicas por vezes apresentavam sintomas transitórios de miastenia (MG neonatal);

d) infiltrados inflamatórios ocorriam em músculos de pacientes miastênicos, e alterações patológicas eram comumente encontradas em seu timo;

e) a miastenia poderia estar associada a outras doenças auto-ímmunes.

Tal hipótese foi fortalecida por Nastuk, Plescia e Osserman (1960) e Strauss *et al* (1960), em estudos laboratoriais. Eles pesquisaram soros de miastênicos e demonstraram a presença de anticorpos que reagiam com as estrias transversais dos músculos esqueléticos (anticorpo anti-músculo esquelético) em pacientes com timoma (NASTUK; PLESCIA; OSSERMAN, 1960; SIMPSON, 1960; STRAUSS *et al*, 1960).

Patrick e Lindstrom (1973) demonstraram que coelhos imunizados com anti - AChR purificados, desenvolveram sintomas semelhantes aos da miastenia. Este primeiro experimento foi denominado como miastenia grave auto-imune experimental (MGAE).

(DRACHMAN, 1978; ENGEL, 1994a; PATRICK; LINDSTROM, 1973). Depois desta descoberta, vários estudos demonstraram uma resposta auto-imune anti-AChR muscular em pacientes miastênicos e o papel do anticorpo anti-AChR nos danos estruturais e funcionais da junção neuromuscular.

Os anticorpos anti-AChR afetam a transmissão neuromuscular por pelo menos três mecanismos:

a) ligação e ativação do complemento na junção neuromuscular;

b) degradação acelerada das moléculas do AChR ligadas pelo anticorpo (processo conhecido como modulação antigênica)

c) bloqueio funcional do AChR (CONTI-FINE; MILANI; KAMINSKI, 2006).

Várias alterações imunológicas foram evidenciadas em pacientes com miastenia gravis auto-imune: células T CD4+ específicas ao receptor de acetilcolina no sangue e no timo (HOHLFELD *et al*, 1984); células T *helpers* 1 séricas contra o receptor de acetilcolina que reconhecem vários epítomos do AChR (JUEL; MASSEY, 2007; MOIOLA *et al*, 1994) e induzem a síntese de anticorpos anti-AChR; além do papel das células *natural killers* e da interleucina 18 na MGAE e MG. (IM *et al*, 2001; SHI *et al*, 2000). No entanto, o fator que inicia a resposta auto-imune na miastenia grave não é o mesmo na MGAE, pois, na primeira, são encontradas anormalidades tímicas, presença de outros anticorpos e associação com outras doenças auto-imunes. (ENGEL, 1994a e 1994b; LISAK; BARCHI, 1982).

Na maioria dos casos, os anticorpos se ligam à principal região imunogênica da subunidade alfa do receptor nicotínico da acetilcolina. No entanto, pacientes miastênicos, com anticorpos Anti-MuSK, exibem fraqueza clínica e achados eletrofisiológicos similares aos pacientes miastênicos com anticorpos anti- AChR. (JUEL; MASSEY, 2007).

A importância do timo na origem da miastenia grave tem sido estudada extensivamente nos últimos 50 anos, principalmente após os trabalhos de Blalock que demonstravam a melhora dos sintomas da doença após exérese cirúrgica de tumores tímicos. (BLALOCK, 1944). Além disso, a tolerância dos linfócitos T a auto-antígenos é estabelecida pelo timo (JUEL; MASSEY, 2007) e aproximadamente 75% dos pacientes tem anormalidades

tímicas (CASTLEMAN, 1966). Tanto as células T quanto as células B do timo de pacientes com miastenia, tem mais afinidade com o receptor de acetilcolina do que as células T e B séricas (SOMMER *et al*, 1990). Ademais, além de linfócitos, o timo de pacientes normais e miastênicos, contém células mióides. (KAO; DRACHMAN, 1977; WEKERLE, 1975). Estas células mióides são, provavelmente, a fonte do receptor de acetilcolina e RNA mensageiro para a subunidade alfa dos receptores que foram encontrados em extratos tímicos (WHEATLEY *et al*, 1992). Devido à localização no timo, estas células estão particularmente vulneráveis a ataques imunes. Alguma alteração nestas células mióides ou nos linfócitos pode interferir com a tolerância e levar a resposta imune. Assim, do ponto de vista imunológico, a associação da miastenia grave com alterações tímicas é um dos aspectos mais desafiadores na patogênese da doença (CUNHA, 1997).

Fatores genéticos também podem estar implicados na patogênese da doença. Há moderada associação da miastenia com HLA B8 e DRw3; no entanto, forte associação com HLA-DQw2 ainda é controversa (CARLSSON *et al*, 1990; STEINMAN, 1990).

## 1.5. DIAGNÓSTICO

### 1.5.1. Manifestações Clínicas

Os principais sinais e sintomas da miastenia grave são fraqueza e fadigabilidade de alguns ou todos os músculos esqueléticos, que tendem a aumentar com atividade continuada e melhorar com o repouso (DRACHMAN, 1994). Os sintomas de comprometimento muscular podem variar a cada dia ou cada hora, mas, geralmente, são piores no final do dia (JUEL; MASSEY, 2007, ROPPER; BROWN, 2005). A fraqueza ocorre espontaneamente por períodos variáveis sem causa aparente, exacerbando com o aumento da temperatura corporal (ASSIS, 1990b, DRACHMAN, 1994; JUEL; MASSEY, 2007; LISAK; BARCHI, 1982; OOSTERHUIS, 1984; OSSERMAN; GERKINS, 1971; ROPPER; BROWN, 2005). Fraqueza da musculatura ocular, com ptose assimétrica e diplopia binocular é a apresentação inicial mais comum, enquanto fraqueza orofaríngea precoce ou isolada, além de fraqueza em membros, é menos comum (JUEL; MASSEY, 2007).

A doença pode se apresentar sob as seguintes formas:

- a) Miastenia gravis auto-imune adquirida: tendo início em qualquer idade após o nascimento, é o tipo mais comum;
- b) Miastenia gravis neonatal: ocorre numa frequência de 10 a 15% nos filhos de mães miastênicas;
- c) Síndromes miastênicas congênicas, familiar ou esporádica: presente no nascimento, podendo se desenvolver até os dois anos.

A forma auto-imune adquirida é causada por auto-anticorpos anti - receptores nicotínicos da acetilcolina na membrana pós-sináptica da junção neuromuscular (anti-AChR). (DRACHMAN, 1994, 1998; EVOLI *et al.*, 1998; TZARTOS *et al.*, 1998).

Os pacientes com a miastenia gravis neonatal tem o início dos sintomas nas primeiras 72 h de vida e duração média de duas a cinco semanas, com recuperação espontânea completa em dois meses e boa resposta aos anticolinesterásicos e plasmaférese (ROPPER; BROWN, 2005).

As síndromes congênitas miastênicas formam um grupo heterogêneo de doenças genéticas caracterizadas por disfunção da transmissão neuromuscular, apresentando defeitos herdados nos componentes pré-sinápticos, sinápticos ou pós-sinápticos (EVOLI *et al*, 1998, HANTAI *et al*, 2004; ROPPER; BROWN, 2005) É definida com os sinais e sintomas aparecendo até os dois anos de idade em crianças nascidas de mães não-miastênicas, podendo ser esporádica ou familiar (ROPPER; BROWN, 2005).

O envolvimento da musculatura ocular é comum na miastenia grave. A fraqueza pode permanecer localizada na musculatura extra-ocular e de pálpebras em aproximadamente 15 % dos pacientes (KURTZKE; KURLAND, 1992), sendo que é encontrada no exame clínico inicial entre 40 e 50% e atinge até 95% dos doentes na evolução da doença. A fraqueza ocular se apresenta como uma ptose flutuante, fatigável e algumas vezes alternante e diplopia binocular que se resolve ao fechar ou cobrir um olho. Muitos pacientes relatam dificuldade em dirigir, ler ou assistir televisão. Luzes brilhantes podem incomodar e, retrospectivamente, vários pacientes podem recordar momentos de visão borrada, intermitente, antes de conseguirem discernir duas imagens visuais (ASSIS, 1990b; DRACHMAN, 1994; JUEL; MASSEY, 2007; LISAK; BARCHI, 1982; OOSTERHUIS, 1984; ROPPER; BROWN, 2005).

O comprometimento dos músculos bulbares, ou seja, aqueles inervados pelos neurônios motores com origem na ponte e no bulbo, leva a fraqueza dos músculos na face, podendo apresentar queixas leves de alterações sensitivas nos dentes e parestesias em face. Alguns pacientes podem se queixar de dificuldades para assobiar ou beijar, espirrar, comer sopa com uma colher, e pronunciar certas palavras bilabiais e linguodentais. São freqüentes queixas auditivas, como hipoacusia (fraqueza do tensor do tímpano e paresia faríngea com disfunção da trompa de Eustáquio) e hiperacusia (fraqueza do músculo estapédio) (ASSIS, 1990b; DRACHMAN, 1994; LISAK; BARCHI, 1982; OOSTERHUIS, 1984).

O exame físico pode demonstrar fraqueza assimétrica de múltiplos músculos extra-oculares que não pode ser associada a neuropatia cranial única, sendo a função pupilar normal (JUEL; MASSEY, 2007). A ptose pode ser induzida ou aumentada com olhar sustentado e pode ser associada à contração frontal ipsilateral para ajudar a compensar a fraqueza do levantador da pálpebra. Batimentos palpebrais rápidos e a refixação com a mirada

para baixo podem agravar a ptose, achado este chamado de Sinal de Cogan. (JUEL; MASSEY, 2007; GAY; SALMON; WINDSON, 1967; OOSTERHUIS, 1984).

Quando a musculatura facial e bulbar são afetadas, pode ocorrer um sorriso característico, ou discurso nasal, além de dificuldade para mastigar e deglutir (DRACHMAN, 1994). O fechamento da mandíbula é frequentemente afetado na miastenia grave, porém, a força geralmente é preservada nos músculos que abrem a mandíbula. Os pacientes podem reclamar de dificuldade em mastigar doces ou carnes duras, e alguns modificam sua dieta para compensar estas dificuldades por vezes ocasionando perda ponderal. Alguns doentes assumem uma posição de descanso colocando o polegar sob o queixo para ajudar no fechamento da mandíbula. Estes músculos podem ser avaliados ao fazer pressão sustentada tentando abrir a boca dos pacientes, enquanto o mesmo tenta manter a mandíbula fechada. (JUEL; MASSEY, 2007).

Vários miastênicos exibem uma aparência facial deprimida ou sem expressão e fraqueza generalizada se desenvolve em aproximadamente 85% dos pacientes (GROB *et al*, 1987). A perda de força muscular pode afetar os membros, mais frequentemente acometendo musculatura proximal, assim como o diafragma e extensores da nuca. A fraqueza da musculatura cervical pode dificultar a sustentação da cabeça e realização dos movimentos de flexão, extensão e lateralização. Se a fraqueza da respiração se torna severa suficientemente para requerer ventilação mecânica, o paciente é tido como em crise miastênica (DRACHMANN, 1994).

Astenia pode ser um sintoma presente na maioria dos miastênicos, sem que seja devidamente valorizada. Os doentes podem se queixar de sensação de esgotamento físico ou perda de energia, sendo pior ao final do dia, após as atividades normais dos doentes. (ASSIS, 1990b; OOSTERHUIS, 1984).

No exame físico os achados se limitam ao sistema motor, sem evidência de arreflexia ou alteração da sensibilidade ou coordenação.

Vários pacientes demonstram fraqueza no fechar dos olhos, que podem ser facialmente abertos pelo examinador. O fenômeno de Bell, quando é observada rotação superior e lateral dos olhos ao se tentar fechá-los, pode ser evidenciado em pacientes com

fraqueza do orbicular dos olhos. Em fraqueza severa, os lábios não podem, voluntariamente, ser fechados (JUEL; MASSEY, 2007; ROPPER; BROWN, 2005).

Sintomas de fraqueza da musculatura orofaríngea são principalmente disartria e disfagia. Com a fraqueza dos músculos palatais, discurso nasal se desenvolve assim que o ar escapa pelas narinas, o que pode ser mais evidente em discursos longos e regurgitação nasal pode ocorrer ao tentar deglutir líquidos. A fraqueza laríngea é associada com voz sussurrada e aspiração pode ocorrer por fechamento incompleto da glote. Ao exame físico pode ocorrer redução ou ausência da elevação do palato (JUEL; MASSEY, 2007; ROPPER; BROWN, 2005).

A fraqueza da língua pode ser demonstrada quando o paciente tenta “empurrar” cada bochecha com a língua contra a resistência do dedo do examinador. Quando esta fraqueza é marcada e severa, o paciente pode ter dificuldade inclusive de protundir a língua além dos lábios. Atrofia lingual e língua trissulcada podem se desenvolver cronicamente (JUEL; MASSEY, 2007; ROPPER; BROWN, 2005).

Os músculos flexores e extensores do pescoço geralmente estão afetados neste pacientes, podendo levar a uma “síndrome da cabeça caída” que ocorre devido a fraqueza da musculatura extensora. Embora fraqueza indolor seja a regra na miastenia gravis, os pacientes com fraqueza dos extensores cervicais podem se queixar de mialgia cervical posterior (JUEL; MASSEY, 2007; ROPPER; BROWN, 2005).

A fraqueza dos membros é associada a dificuldades de fazer atividades com os braços como pentear cabelos e escovar dentes, e pode haver dificuldade em subir escadas devido a fraqueza dos membros inferiores. O exame físico demonstra fraqueza assimétrica envolvendo qualquer grupo muscular nos membros, apesar do deltóide, tríceps braquial e extensores dos dedos, além de dorsiflexores dos pés estarem frequentemente envolvidos (JUEL; MASSEY, 2007; ROPPER; BROWN, 2005).

Em resumo, a hipótese de miastenia gravis deve ser suspeitada na vigência dos seguintes sinais e sintomas: (ASSIS, 1990b; DRACHMAN, 1994; JUEL; MASSEY, 2007; LISAK; BARCHI, 1982, OOSTERHUIS, 1984; OSSERMAN; GENKINS, 1971; ROPPER; BROWN, 2005)

- a) ptose uni ou bilateral;
- b) paresia ou paralisia da musculatura ocular externa;
- c) diplopia;
- d) disartria ou disfonia;
- e) dificuldades para mastigar, em especial doces;
- f) fraqueza facial, com dificuldade de sorrir, assobiar e fechar os olhos;
- g) astenia;
- h) fraqueza muscular após esforço físico;
- i) quedas súbitas sem causa aparente;
- j) apnéia prolongada após uso de relaxantes musculares;
- k) dificuldades respiratórias após infecções.

### **1.5.2. Testes Clínicos**

A avaliação clínica, que inclui a história clínica e observação do quadro clínico além de exame físico se mostra ser mais importante para o diagnóstico de miastenia grave do que para a maioria das doenças neurológicas.

A fraqueza muscular flutuante pode ser evidenciada em avaliação de rotina da força dos membros antes e após exercício físico. Os testes clínicos devem ser sistematizados de maneira simples, de forma a poderem ser feitos no consultório médico ou a beira do leito do paciente. Exemplos (ASSIS, 1990a; CUNHA, 1997; OOSTERHUIS, 1984):

- a) olhar fixo para uma luz brilhante provoca ptose;

- b) olhar lateralizado durante trinta segundos provoca ptose preferencialmente do olho abductor;
- c) o olhar vertical ou horizontalizado durante trinta segundos provoca paresia da musculatura ocular ou diplopia;
- d) batimentos palpebrais repetidos provocam ptose palpebral;
- e) a leitura em voz alta provoca fala ininteligível e anasalada, podendo levar a disartria dentro de cinco minutos;
- f) a mastigação de chiclete ou morder uma maçã ou pêra pode revelar fraqueza dos músculos mastigatórios;
- g) se houver fraqueza bulbar, beber água de um copo não é possível sem provocar tosse ou regurgitação pelo nariz;
- h) fraqueza cervical pode ser demonstrada pela incapacidade de manter a cabeça elevada por um minuto com o paciente em decúbito;
- i) à manobra dos braços estendidos os membros superiores não se mantem nesta posição por mais de três minutos sem que sacudam ou tremam e um ou mais dedos caiam;
- j) não é possível manter os membros inferiores elevados a 45° quando flexionados (manobra de Mingazzini- Barré) por mais de um minuto;
- k) ao tentar sentar-se e levantar-se repetidamente, um paciente miastênico não consegue repetir este movimento por vinte vezes sem o apoio das mãos;
- l) o esforço de vários grupos musculares simultaneamente pode levar a ptose palpebral (Manobra de Mary Walker) [WALKER, 1935];
- m) a capacidade vital respiratória ou *peak-flow* durante exames de avaliação da função respiratória diminui após repetidos testes. (ASSIS, 1990b);
- n) a fraqueza muscular também pode ser avaliada através do teste do esfigmomanômetro. Este teste consiste em manter o manguito insuflado a 30

mmHg e solicitar ao paciente que faça compressões na razão de uma por segundo até haver decremento ou cair 30% após quarenta contrações. O resultado é considerado normal se não existir decremento e positivo se a queda for de 30% ou mais. (WERNECK; TEIVE, 1987);

- o) a ptose também pode melhorar com esfriamento da pálpebra. Este teste é realizado através da aplicação de um pouco de gelo no olho sintomático do paciente por três a cinco minutos. A resposta é positiva quando há melhora da diplopia ou ptose (aumento de pelo menos 2 mm da fissura palpebral entre o início e o final do teste. Trata-se de procedimento simples, seguro e barato, pode ser realizado pelo médico na cabeceira do leito e não requer medicações ou equipamentos caros, além de não ter efeitos colaterais (ALMEIDA; RADAELI; MELO JR, 2008; GAY; SALMON; WINDSON, 1967; LERTCHAVANAKUL; GAMNERISIRI; HIRUNWIWATKUL, 2001; LARNER, 2004; OOSTERHUIS, 1984).

### **1.5.3. Testes Farmacológicos**

Drogas que inibem a ação da enzima acetilcolinesterase permitem que a acetilcolina liberada na junção neuromuscular possa interagir repetidamente com o limitado número de receptores de acetilcolina juncionais, resultando em aumento da força muscular. O edrofônio (Tensilon) é comumente utilizado para testes farmacológicos com anticolinesterásicos devido a seu rápido início de ação (30 segundos) e curta duração (aproximadamente cinco minutos) de seu efeito. Se houver inequívoca melhora na fraqueza muscular objetiva, o teste é considerado positivo (DAROFF, 1986; JUEL; MASSEY, 2007).

Durante o teste, uma dose inicial de 2mg e até três doses subseqüentes de 2, 3 e 3mg são administrados se necessário, podendo chegar até 10mg de cloridato de edrofônio. Devido aos potenciais efeitos colaterais muscarínicos, incluindo broncoespasmo e bradicardia, atropina deve estar disponível. Se a força muscular melhora claramente após um minuto da administração da medicação, o teste é considerado positivo e o procedimento concluído (JUEL; MASSEY, 2007).

O desenvolvimento de piora da fraqueza muscular também pode sugerir transmissão neuromuscular anormal. Porém, a primeira limitação deste teste se relaciona à seleção de um parâmetro objetivo de força muscular para comparação posterior. Portanto, o teste é mais útil naqueles pacientes com significativa ptose ou movimentos extra-oculares restringidos, que podem ser graduados objetivamente. A sensibilidade do teste do edrofônio tem sido estimada em aproximadamente 86% para miastenia ocular e 95% para miastenia generalizada (PHILLIPS; MELNICK, 1990). Resultado falso-positivo pode ocorrer em outras condições neurológicas, inclusive doença do neurônio motor inferior e tumores do tronco cerebral (DIRR *et al*, 1989; MOORTHY *et al*, 1989; MULDER; LAMBERT; EATON, 1959; RAGGE; HOYT, 1992).

O teste pode ser valorizado com uma injeção de solução salina como placebo antes do edrofônio e caso seja necessário, não deve haver hesitação para repetir o teste após esforço muscular e, preferencialmente, no final do dia.

O edrofônio pode ser utilizado ainda para diferenciar crise miastênica e colinérgica. Neste estado da doença, um mililitro da droga piora a fraqueza e pode desencadear fasciculações, rubor, lacrimejamento, cólicas abdominais, náuseas, vômitos, e diarreia (ASSIS, 1990b; OOSTERHUIS, 1984, OSSERMAN; KAPLAN, 1952).

Alternativamente, pode ser usado outro anticolinesterásico como a neostigmina (prostigmine). Esta droga pode ser administrada por via subcutânea, intramuscular ou endovenosa. Por via subcutânea é administrada 0,5 a 1 mg, cujo efeito se inicia 10 a 30 minutos após a injeção e tem duração de até 120 minutos. Oosterhuis, na Holanda, propôs o teste atropina-neostigmina que é realizado com a administração de 0,5 mg de atropina, podendo inclusive ser avaliado como droga placebo, e, após 5 minutos, administra-se 1,5 a 2,0 mg de neostigmina intramuscular. Esta medicação tem efeito mais prolongado, o que facilita a avaliação mais padronizada dos sinais e tem menor efeito colinérgico. Simultaneamente, pode-se fazer teste de estimulação repetitiva e avaliação da resposta decremental do músculo às drogas (OOSTERHUIS, 1984).

#### **1.5.4. Testes Eletrofisiológicos**

Hoje em dia há várias técnicas eletrofisiológicas que avaliam a função da junção neuromuscular e podem determinar suas anormalidades e a natureza desta alteração.

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

Na eletromiografia de agulha ocorre uma flutuação na amplitude e duração dos potenciais de ação durante a contração muscular voluntária. Normalmente, esses potenciais têm suas amplitudes e durações reduzidas na musculatura proximal, não sendo encontradas alterações nos distais e durante o traçado de repouso há silêncio elétrico. As anormalidades evidenciadas nos pacientes com miastenia gravis são decorrentes de potenciais de placa motora terminal subliminares e da disfunção da junção neuromuscular por falta de condução dos estímulos. Nestes casos, o exame é descrito como “pseudomiopático” e pode ser interpretado de forma errônea como evidência de envolvimento muscular primário. (DRACHMAN, 1994; HOWARD; SANDERS; MASSEY, 1994; ROWLAND, 1977; STALBERG, 1979).

A eletromiografia convencional é geralmente normal nos pacientes com forma moderada e ocular pura de miastenia gravis. Porém, potenciais de unidade motora e morfologia de ondas variáveis são encontradas quando há bloqueio neuromuscular grave. Nesses casos os potenciais de ação podem ter padrão miopático, além de serem encontradas fibrilações e ondas positivas, especialmente na musculatura paravertebral (CUNHA, 1997).

O teste de estimulação repetitiva tem sido muito útil no diagnóstico das doenças da junção neuromuscular. É usado pelo menos há 50 anos e é baseado nas observações de Jolly em 1885, que demonstraram diminuição progressiva nas amplitudes dos potenciais de ação muscular após série de estímulos elétricos. Neste teste, choques elétricos são deferidos em um nervo na frequência de três por segundo, e os potenciais de ação são captados por eletrodos de superfície sobre o músculo. Uma rápida redução na amplitude dos potenciais musculares evocados (resposta decremental de 15%) é considerada positiva (KEESEY, 2002). A margem de positividade é aumentada quando músculos fracos ou vários músculos proximais são testados. (DRACHMAN, 1994).

A *American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine*, em 1992, desenvolveu um guia para testes eletrodiagnósticos durante avaliação da MG

(GUIDELINES..., 1992). Com baixas taxas de estimulação do nervo motor (2 a 5Hz), o teste de estimulação repetitiva depleta a reserva imediata de acetilcolina na junção neuromuscular. Isto reduz o fator de segurança e a probabilidade de transmissão neuromuscular satisfatória. Nas desordens da junção neuromuscular, este fator de segurança está reduzido e redução adicional pela estimulação repetitiva faz com que alguns potenciais de placa final falhem em alcançar limiar de despolarização. Isto resulta em falência para iniciar potenciais de ação da fibra muscular. Com reduzido número de potenciais de ação individuais de fibra muscular, o potencial de ação muscular composto (PAMC) se torna reduzido tanto em amplitude quanto em área, com resposta decremental como resultado. Na miastenia grave, o teste de estimulação repetitiva é anormal quando a amplitude do quarto PAMC tem redução maior que 10% do seu valor de base. Isto pode não ser evidenciado em testes realizados após repouso, mas apenas naqueles após exercício, como consequência de exaustão pós-ativação (JUEL; MASSEY, 2007).

Alguns cuidados devem ser tomados em relação ao exame:

- a) deve haver imobilização adequada dos eletrodos de estimulação e captação;
- b) deve ser aplicado estímulo supra-máximo;
- c) manter aquecimento do músculo a 35°;
- d) os inibidores da acetilcolinesterase devem ser retirados pelo menos doze horas antes do teste.

Em geral, os músculos proximais, incluindo faciais, trapézio, deltóide e bíceps braquial são mais propensos a exibir achados anormais. Os estudos com o teste de estimulação repetitiva (TER) são relativamente mais sensíveis em MG generalizada e menos em miastenia do tipo ocular (HOWARD; SANDERS; MASSEY, 1994).

A eletromiografia de fibra única avalia seletivamente o potencial de ação de pequeno número (geralmente 2 ou 3) de fibras musculares inervadas por uma única unidade motora (CONTI-FINE; MILANI; KAMINSKI, 2006; JUEL; MASSEY, 2007; STALBERG; TRONTELJ, 1979). Este exame é, por vezes, útil em situações de dificuldade diagnóstica. A especificidade dessa técnica resulta da possibilidade de se registrar uma pequena área (25 µm de diâmetro) que fica exposta a saída lateral do eletrodo, a 3mm da ponta. Está positiva em 88

a 92% dos pacientes, mas sua especificidade é limitada, com positividade em outras desordens dos nervos, músculos ou junção neuromuscular. (KATIRJI; KAMINSKI, 2002; OH *et al*, 1992; SANDERS; HOWARD, 1991; STALBERG; TRONTELJ, 1979).

Ao comparar as três técnicas descritas, o teste de estimulação repetitiva é a mais comumente usado, provavelmente pela sua sensibilidade, especificidade e relativa simplicidade. Vários músculos podem ser avaliados, inclusive musculatura da mão. A eletromiografia de fibra única é um teste demorado e que requer profissional experiente e equipamento que não é encontrado em todos os centros, além de muita cooperação do doente. Entretanto, sua importância reside no diagnóstico das formas moderadas de miastenia grave ou na forma ocular pura. A eletromiografia convencional e neurocondução são usadas para excluir doenças musculares e neuropáticas no diagnóstico diferencial da miastenia grave (HOWARD; SANDERS; MASSEY, 1994; JUEL; MASSEY, 2007; OH *et al*, 1992 ).

#### **1.5.5. Dosagem do Anticorpo Anti-receptor de Acetilcolina (AChR)**

Anticorpos anti-receptor de acetilcolina estão presentes em aproximadamente 80% dos pacientes com miastenia generalizada, mas em apenas 55% dos pacientes com miastenia ocular (LINDSTROM, 1977; VINCENT; NEWSOM-DAVIS, 1985) e aproximadamente metade das crianças pré-puberis com miastenia gravis são soronegativas (ANDREWS; MASSEY; SANDERS, 1993).

Raramente, resultados falso-positivos podem ser observados em pacientes com outras doenças auto-imunes, tais como, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatóide e neuropatia inflamatória. Resultados falso-positivos também foram reportados em doença do neurônio motor, pacientes com timoma sem miastenia gravis e parentes de pacientes miastênicos (LENNON, 1994). Alguns doentes inicialmente soronegativos podem soroconverter nos primeiros meses de doença, o que pode ser identificado ao repetir a dosagem deste anticorpo depois de seis meses de sintomas (SANDERS *et al*, 1997).

A concentração sérica dos anticorpos anti-AChR em diferentes pacientes não se correlacionou com severidade clínica da miastenia grave (LINDSTROM *et al*, 1976; DRACHMAN *et al*, 1982). Porém a atividade destes anticorpos em acelerarem a degradação ou bloquearem os receptores de acetilcolina corresponderá com a severidade da fraqueza

miastênica (DRACHMAN *et al*, 1982). Este achado sugere que os anticorpos podem variar na capacidade de produzir fraqueza miastênica e que a habilidade do anticorpo em se ligar ao complemento, contribui para sua patogenicidade (DRACHMAN, 1994). O grande tamanho e a estrutura complexa da molécula do AChR sugere que os auto-anticorpos podem se ligar a vários epítomos diferentes apesar de ser conhecido que a maioria dos anticorpos se ligam à subunidade alfa (LINDSTROM; SHELTON; FUJII, 1988). Há evidência de que pacientes com miastenia gravis têm populações heterogêneas de anticorpos anti-receptor de acetilcolina e que há apenas limitado compartilhamento de especificidades entre os pacientes (DRACHMAN, 1987a; VINCENT *et al*, 1987).

Paradoxicalmente, aproximadamente dez a vinte por cento dos pacientes com miastenia adquirida não terão anti AChR detectáveis por radioimunoensaio (BARTOCCIONI *et al*, 2006; LINDSTROM *et al*, 1976; HOWARD *et al*, 1987; VINCENT; NEWSOM-DAVIS, 1985). Neste grupo geralmente estão pacientes com doença localizada leve, no entanto, há também um subgrupo de pacientes com doença generalizada que são soronegativos. (DRACHMAN, 1987a; MOSSMAN; VINCENT; NEWSOM-DAVIS, 1986; SOLIVEN *et al*, 1988; BROOKS *et al*, 1990; YAMAMOTO *et al*, 1991). Na verdade, esses pacientes podem ter anticorpos contra o receptor de acetilcolina que não tenham sido detectados pelo método utilizado.

Um teste positivo para anticorpo anti-receptor de acetilcolina é específico para miastenia gravis, porém, estes são detectados em aproximadamente 85% de todos os pacientes, e até mesmo em menor proporção (aproximadamente 50%) naqueles pacientes com fraqueza exclusiva da musculatura ocular. (LINDSTROM, 1977; DRACHMAN, 1987b; DRACHMAN, 1994; VINCENT; NEWSOM-DAVIS, 1985; JUEL; MASSEY, 2007). Outros testes para anticorpos, que mensuram a degradação ou bloqueio dos receptores de acetilcolina, são, por vezes, úteis em miastenia soronegativa (HOWARD *et al*, 1987; BROOKS *et al*, 1990, DRACHMAN, 1994).

O teste mais comumente utilizado para dosagem de anti-AChR mede o nível sérico de um auto-anticorpo que precipita sobre o receptor de acetilcolina muscular extraído de células humanas preparadas ou tecido amputado. Ainda, outro teste sorológico mede a habilidade da IgG do paciente de induzir modulação antigênica do AChR em cultura celular (KEESEY, 2004).

### **1.5.6. Dosagem do Anticorpo Anti-quinase Específica do Músculo (Anti-MuSK)**

Até 20% dos pacientes miastênicos não apresentam anti-receptor de acetilcolina e são conhecidos como soronegativos (VINCENT *et al*, 2004). Vários destes pacientes (31 a 41% na maioria dos estudos) desenvolvem anticorpos contra uma quinase específica do músculo (anti-MuSK) (VINCENT; LEITE, 2005; JUEL; MASSEY, 2007; HOCH *et al*, 2001). Uma pequena proporção de pacientes com anti-MuSK positivo pode ocorrer em grupos étnicos particulares ou localidades geográficas específicas (e.g.: chineses e noruegueses), podendo isso refletir fatores de suscetibilidade genéticos ou de meio ambiente. (VINCENT; LEITE, 2005; YEH *et al*, 2004). Os pacientes miastênicos com anti-MuSK nunca apresentam anti-AChR, com exceção notável de um grupo de japoneses investigados em um estudo particular. (VINCENT; LEITE, 2005; OHTA *et al*, 2004).

Pacientes com anti-MuSK positivo são predominantemente do sexo feminino e podem exibir proeminente fraqueza bulbar, cervical, de cintura escapular e respiratória (EVOLI *et al*, 2003; HOCH *et al*, 2001; SANDERS *et al*, 2003). A tirosina quinase específica do músculo parece facilitar o agrupamento do receptor de acetilcolina na região da placa motora terminal durante o desenvolvimento da junção neuromuscular, embora o papel do anti-MuSK em produzir doença na junção neuromuscular madura ainda não esteja bem definido (JUEL; MASSEY, 2007).

Aproximadamente 5% dos pacientes miastênicos não tem nem anti-AChR nem anti-MuSK (CONTI-FINE, 2006). Estes podem também sintetizar anticorpos contra proteínas não músculo específicas, tais como proteínas miofibrilares (ROMI, 2005a). Alguns destes anticorpos, especialmente anti-miosina e anti-troponina rápida, pode ter reação cruzada com AChR (MOHAN *et al*, 1994).

### **1.5.7. Anticorpos Contra o Músculo Estriado (ACAME)**

Estes anticorpos reagem com elementos contráteis dos músculos esqueléticos. São encontrados em 30% dos pacientes com miastenia de início no adulto, e parecem ser mais comuns em pacientes com doença tardia (CIKES, 1988). Podem ser úteis como marcadores

sorológicos de timoma em pacientes jovens já que anticorpos anti-músculo estriado foram demonstrados em 80% dos pacientes com timoma na ausência de MG. Após timentomia, um aumento no nível desse anticorpo pode sugerir tumor recorrente (CIKES *et al*, 1988). Em algumas séries, os timomas são demonstrados em 60% dos pacientes com anticorpos anti-músculo estriado e miastenia grave com início antes dos 50 anos, e em menos de 2% dos pacientes sem estes anticorpos (SANDERS; MASSEY, 2002).

### **1.5.8. Outros Procedimentos**

Tomografia computadorizada (TC) de tórax deve ser realizada em pacientes com miastenia grave para excluir a presença de timoma. A tomografia é mais sensível que radiografia (RX) simples de tórax para delinear massas de mediastino anterior, e a ressonância magnética (RM) de tórax não aumenta a sensibilidade. Contrastes iodados raramente precipitam piora significativa da fraqueza miastênica, no entanto, embora este seja um achado incomum, estes contrastes não são rotineiramente utilizados para pesquisa de timoma em tomografias de tórax. (CHAGNAC; HADANIN; GOLDHAMMER, 1985; CANAL; FRANCESCHI, 1983; FRANK *et al*, 1987).

Levando em consideração que a miastenia grave coexiste com outras desordens auto-ímmunes, particularmente doença tireoidiana auto-ímmune, os pacientes devem ser submetidos a teste de função tireoidiana assim como testes para outras doenças auto-ímmunes, como lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatóide quando clinicamente apropriado (JUEL; MASSEY, 2007).

Acrescenta-se ainda a investigação de complicações do tratamento imunoterápico, em especial o uso de corticoesteróides na miastenia gravis. Devem ser investigados diabetes mellitus e osteoporose, principalmente em pacientes em uso crônico de corticoesteróides e anemia além de outras alterações hematológicas em usuários de azatioprina.

## 1.6. PROGNÓSTICO

Os elevados índices de morbidade e mortalidade da miastenia gravis vem diminuindo gradativamente nos últimos 50 anos. Era conhecida como uma doença incapacitante e geralmente fatal, no entanto, no período de 1900 a 1959, as taxas de morbidade e mortalidade estimadas entre 30 e 70% caíram para 15% na década de 60 e 5% nos dez anos seguintes e vem diminuindo gradativamente (OOSTERHUIS, 1984). Vários fatores influenciaram para essa melhor sobrevida:

- 1) maior conhecimento sobre a miastenia gravis nos últimos 50 anos e identificação precoce da doença evitando assim intercorrências fatais (PHILLIPS; TORNER, 1996; GROB; BRUNNER; NAMBA, 1981).
- 2) avanços nos métodos diagnósticos e o tratamento (DRACHMAN, 1987c)
- 3) o uso de anticolinesterásicos como teste diagnóstico e terapêutico (WALKER, 1934 e 1935);
- 4) a introdução da timectomia em 1940, especialmente naqueles pacientes com timoma (BLALOCK; et al., 1939; BLALOCK, 1944);
- 5) e o uso de glicocorticóides a partir da década de 60.

A imunoterapia moderna tem melhorado dramaticamente o prognóstico e praticamente todos os pacientes são capazes de ter vida produtiva (PHILLIPS; TORNER, 1996). Cinquenta anos atrás, a mortalidade estimada durante uma crise miastênica era de 50 a 80%, (ROWLAND *et al*, 1958; MURTHY *et al*, 2005; TETHER, 1955; THOMAS *et al*, 1997), porém, desde o advento das intervenções imunológicas como plasmaférese e imunoglobulina endovenosa, e o desenvolvimento dos mecanismos de ventilação mecânica nas unidades de terapia intensiva, a taxa de mortalidade tanto da miastenia grave quanto das crises diminuiu substancialmente (CHRISTENSEN *et al*, 1998; COHEN; YOUNGER, 1981; FERGUSON; MURPHY; LASCELLES, 1982; FINK, 1993; GROB *et al*, 1987).

As formas congênitas da miastenia gravis têm, na maioria dos casos, curso benigno e bom prognóstico. Na miastenia transitória neonatal o prognóstico é bom e há resolução espontânea dos sintomas em poucas semanas (PARR; JAYAWANT, 2007),

podendo ser necessário uso de anticolinesterásicos no início da doença. (BARLOW, 1981; ENGEL, 1994b).

Pacientes com timoma e miastenia gravis têm prognóstico pior após timectomia que aqueles sem sintomas miastênicos (KESLER, 2004). Por outro lado, a presença de timoma está associada a pior remissão da miastenia após timectomia (BUDDE *et al*, 2001; MAGGI *et al*, 1989). Uso agressivo de plasmáférese pré-operatória e imunoglobulina pode minimizar fraqueza peri-operatória mesmo em casos severos de miastenia (KESLER, 2004).

Em 1996, Phillips II e Torner realizaram extensa revisão de trabalhos epidemiológicos sobre miastenia gravis entre os anos de 1950 e 1990 e evidenciaram um aumento na prevalência de pacientes com miastenia gravis ao longo dos anos. Eles concluíram que este aumento se devia em parte à melhoria dos meios diagnósticos mas também ao aumento da sobrevida com a doença (PHILLIPS; TORNER, 1996)

## **1.7. PERGUNTA DE PARTIDA**

As características clínicas e epidemiológicas dos pacientes com miastenia gravis residentes no estado do Ceará são equivalentes aos descritos na literatura mundial?

## **1.8. HIPÓTESES**

1.8.1 As características clínicas dos pacientes miastênicos residentes no estado do Ceará são semelhantes aos já descritos anteriormente;

1.8.2 Os aspectos epidemiológicos desta subpopulação tem diferenças próprias da amostra de estudos realizados em diferentes populações.

## 1.9. OBJETIVOS

- a) Avaliar aspectos epidemiológicos (sexo, idade, naturalidade, procedência, escolaridade e renda familiar) dos pacientes miastênicos em tratamento no estado do Ceará;
- b) Estudar sinais e sintomas clínicos dos pacientes miastênicos em tratamento no estado do Ceará;
- c) Verificar os métodos complementares utilizados para o diagnóstico de Miastenia gravis nos pacientes tratados no estado do Ceará;
- d) Correlacionar os aspectos epidemiológicos, sinais e sintomas e métodos complementares para diagnóstico de Miastenia Gravis em pacientes tratados e residentes no estado do Ceará.

# **MATERIAIS E MÉTODOS**

## 2. MATERIAIS E MÉTODOS

### 2.1. CASUÍSTICA

Foram analisados retrospectivamente os prontuários de doentes miastênicos diagnosticados do ponto de vista clínico, farmacológico e eletrofisiológico no Estado do Ceará.

Os dados destes pacientes foram coletados do banco de dados do Serviço de Neurologia do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará, do Serviço de Neurologia do Hospital Geral de Fortaleza, além de prontuários médicos particulares de neurologistas que atendiam pacientes com distúrbios neuromusculares em Fortaleza, Ceará, no período de outubro de 1981 a junho de 2009.

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética dos hospitais e a pesquisa foi iniciada após aprovação dos mesmos (Código CEP- 028.04.09).

Inicialmente, foram analisadas listas de pacientes com diagnóstico provável de miastenia gravis no Hospital Universitário Walter Cantídio e Hospital Geral de Fortaleza, além de relação dos pacientes participantes da “Associação Cearense de Miastênicos (ACEMI)”. Os médicos neurologistas de Fortaleza, Ceará, que atendiam pacientes com distúrbios neuromusculares foram convidados a colaborar com a pesquisa através do fornecimento dos dados de prontuário referentes aos pacientes de seus consultórios.

Foram obtidos 157 prontuários de pacientes que tiveram diagnóstico desta doença. Durante a pesquisa inicial destes prontuários, do total de cento e cinquenta e sete, doze não foram encontrados e sete eram de pacientes com outros diagnósticos, em especial, distrofias musculares e doença do neurônio motor superior ou inferior e, portanto, foram descartados ainda nesta fase da pesquisa.

Foram analisados, então, cento e trinta e oito prontuários, sendo que, destes, três pacientes eram acompanhados simultaneamente em dois locais diferentes, nove não tinham diagnóstico definitivo e quatro tinham domicílio fora do estado do Ceará. Assim um total de 122 prontuários de pacientes foram estudados nesta pesquisa.

O diagnóstico definitivo de miastenia gravis foi feito baseado na presença de três ou mais dos seguintes sinais e sintomas:

- 1) história típica, ou seja, fraqueza muscular flutuante dos músculos inervados pelos núcleos motores do tronco cerebral, ou fraqueza muscular generalizada. Pode ser descrita como ptose uni ou bilateral flutuante, “queda do olho” no decorrer do dia, diplopia, “visão borrada”, dificuldade de subir escadas e pentear cabelos, com piora ao final do dia;
- 2) evidência clínica de fatigabilidade com melhora após repouso durante avaliação clínica feita por profissional médico;
- 3) resposta clínica à administração de anticolinesterásicos, incluindo aqui os testes farmacológicos;
- 4) detecção sérica de anticorpos anti-receptor de acetilcolina; anti-MuSK ou anti-músculo estriado;
- 5) decremento na atividade elétrica em eletroneuromiografia após estimulação repetitiva com estímulos supra-máximos (3 a 5 Hz) feitos em pelo menos um grupo muscular distal e um proximal;
- 6) e exclusão de diagnósticos alternativos relevantes (ROBERTSON; DEANS; COMPSTON, 1998).

Os dados coletados dos prontuários foram anotados numa ficha individual, por pesquisador único, e depois transferidos para banco de dados no computador.

As variáveis adquiridas e avaliadas foram as seguintes:

- a) sexo;
- b) idade do paciente no início da doença;
- c) idade do paciente por ocasião do diagnóstico;

- d) tempo de doença;
- e) tempo de seguimento;
- f) naturalidade;
- g) procedência;
- h) renda familiar;
- i) escolaridade;
- j) principais achados na primeira avaliação neurológica;
- k) principais exames complementares realizados;
- l) procedimentos terapêuticos necessários (anticolinesterásicos, corticoesteróides, imunossuppressores, timentomia, plasmáfereze e imunoglobulina).
- m) avaliação clínica seguindo escala de Osserman-Gerkins modificada na primeira e última consultas;
- n) data da timentomia (se realizada);
- o) histopatológico da timentomia;
- p) principais comorbidades.

Para estudar os aspectos epidemiológicos, clínicos, iniciais e evolutivos, classificação, investigação diagnóstica e procedimentos terapêuticos, os pacientes foram divididos inicialmente em três grupos com base na idade no início dos sintomas:

- a) aqueles com idade inferior a 12 anos;

b) aqueles com idade entre 12 e 50 anos ;

c) aqueles com idade superior a 50 anos.

Esta divisão, apesar de não incluir boa proporção de doentes em cada grupo já que o grupo de pacientes entre 12 e 50 anos, se mostrou ser maior que os demais, foi escolhida baseada na diferença entre as características clínicas e epidemiológicas já descritas na literatura, entre esses grupos.

A miastenia com início pré-puberal mostra características distintas da doença iniciada em outros grupos como média igual entre os sexos, alta frequência de seronegatividade, falta de associação com timoma e a forma ocular como a mais comum de acometimento apesar de muitas crianças apresentarem doença generalizada e severa durante sua evolução. (EVOLI *et al*, 1998).

Os pacientes com idade superior a cinquenta anos no início da doença geralmente tem uma evolução com caráter mais severo. Eles não apresentam diferença significativa na manifestação dos sintomas, porém, nestes doentes, é demonstrada menor responsividade aos esquemas terapêuticos usuais utilizados nos mais jovens, mais complicações clínicas, e, raramente, remissão (DONALDSON, 1990).

Com fim de comparação entre os pacientes com ou sem timoma submetidos a timectomia, estes foram divididos ainda entre as formas clínicas ocular e generalizada. Ressaltando o fato que aqueles pacientes que não tinham registrado no seu prontuário o resultado do histopatológico, não foram incluídos nesta análise.

Foram excluídos também os pacientes que não residiam no estado do Ceará no momento da última avaliação; aqueles que apesar de terem diagnóstico clínico sugestivo ainda estavam em investigação diagnóstica e não tinham pelo menos três dos critérios anteriormente já descritos para diagnóstico definitivo; e ainda aqueles pacientes que não preencheram os critérios diagnósticos para miastenia grave. Portanto, foram mantidos todos os pacientes com diagnóstico definitivo e comprovado de miastenia gravis e que residiam no Ceará na última avaliação realizada.

## 2.2. DADOS EPIDEMIOLÓGICOS

Os dados referentes a sexo, idade, naturalidade, procedência, renda familiar e escolaridade foram coletados de ficha padronizada dos hospitais e dos consultórios particulares, preenchida na primeira consulta do paciente.

Naqueles prontuários em que esta avaliação inicial não tinha sido feita, e o doente tinha sido submetido a internações hospitalares, os dados foram coletados de análises feitas pelo departamento de enfermagem ou assistência social segundo padronização dos hospitais consultados.

A idade, para fins de análise, foi considerada como a vigente no período dos primeiros sintomas da doença, no entanto foi registrada também a idade na primeira avaliação neurológica.

A renda familiar, conforme padronização dos hospitais, foi quantificada através do número de salários mínimos por domicílio, não havendo avaliação posterior de renda per capita.

Para avaliação do nível de escolaridade desta subpopulação, a mesma foi dividida em grupos de acordo com anos de estudo:

- a) não alfabetizados ou menos de um ano de estudo;
- b) entre um e oito anos;
- c) entre oito e onze anos;
- d) mais de onze anos de estudo.

Apesar de pesquisas recentes demonstrarem que há diferença na incidência e na evolução clínica dos pacientes dependente da raça, decidiu-se não incluir esta variável na pesquisa já que no Brasil há grande miscigenação racial, o que poderia ocorrer em viés durante análise dos dados.

### 2.3. DADOS CLÍNICOS

Os sinais e os sintomas foram considerados iniciais quando sua apresentação ocorreu em até seis meses após o início da doença. Foram considerados evolutivos os sinais e sintomas que tiveram manifestação inicial num tempo superior a esse. Foram eles:

- a) ptose palpebral, uni ou bilateral;
- b) diplopia;
- c) disfagia, caracterizada como sensação de “sufocação, afogamento, engasgo ou regurgitação” na deglutição de alimentos, sólidos ou líquidos;
- d) disfonia, compreendida como anasalamento da voz;
- e) dificuldades na mastigação, relatada por fadiga fácil da função mastigatória principalmente durante a ingestão de alimentos duros e doces;
- f) dispnéia, algumas vezes anotada como “fôlego curto e difícil”;
- g) astenia, definida como sensação de “fadiga ou cansaço inexplicável” ou “esgotamento físico” que melhorava após repouso;
- h) paresia cervical, descrita como impossibilidade de manter a cabeça na sua posição habitual, e até mesmo ter que sustentá-la para não cair, associada ou não a dor cervical descrita como sensação de peso ou ardor;
- i) redução da força muscular proximal ou distal das extremidades, expressa por queixas de déficit motor, como dificuldade de levantar os braços ou pernas, dificuldade para escovar os dentes, pentear os cabelos, levantar-se ou sentar-se numa cadeira, subir escadas, estender roupas e quedas súbitas inexplicáveis.

Os dados sobre exame físico e neurológico foram anotados a partir das descrições formais nos prontuários, apesar das variações esperadas, considerando o longo período estudado e modificações que sofre este tipo de protocolo em hospitais universitários.

Foram selecionados os sinais evidenciados durante o exame neurológico inicial mais pertinentes com a miastenia gravis:

- a) ptose palpebral, uni ou bilateral;
- b) diplopia;
- c) paralisia ou paresia de um ou mais músculos oculares;
- d) mastigação difícil;
- e) paresia facial, uni ou bilateral;
- f) fácies miastênica caracterizada como um conjunto de alterações na musculatura ocular extrínseca, facial, em especial o orbicular das pálpebras, os mastigadores e músculos da deglutição e fonação, conferindo à fisionomia do doente um aspecto bastante característico.
- g) paresia bulbar, descrita como disfonia ou relato de disfagia para líquidos ou sólidos;
- h) paresia cervical
- i) avaliação da função e da força muscular nos segmentos proximais e distais dos membros inferiores e superiores, sendo utilizada, a escala do *Medical Research Council* que avalia cada músculo isoladamente.
- j) trefismo dos diversos músculos, inclusive da língua;
- k) reflexos musculares;
- l) presença ou não de fasciculações, não relacionados à doença primariamente, mas ao uso de drogas com ação colinérgica;

- m) dispnéia;
- n) crise miastênica;
- o) crise colinérgica.

A partir destas informações coletadas, os pacientes foram classificados clinicamente pela Escala de Osserman-Genkins modificada (OSSERMAN; GENKINS, 1971) na primeira e na última avaliação neurológica em um dos seguintes grupos:

- a) grupo 0: sem sintomas;
- b) grupo I: miastenia ocular: a doença é localizada e limitada à musculatura ocular, sendo caracterizada por ptose palpebral e diplopia;
- c) grupo IIA: miastenia generalizada leve: caracteriza-se por início insidioso comprometendo músculos oculares e, gradualmente, musculatura bulbar, tronco e extremidades, sem envolver músculos da função respiratória;
- d) grupo IIB: miastenia generalizada moderadamente severa: de início gradual e envolvimento ocular freqüente, mas generalização progressiva com limitação funcional severa dos músculos bulbares, tronco e extremidades, porém poupando a musculatura respiratória. Disartria, disfagia e mastigação prejudicadas são mais evidentes do que no grupo IIA;
- e) grupo III: miastenia grave fulminante: de início abrupto, com fraqueza severa dos músculos bulbares, tronco e extremidades, envolvendo a musculatura da função respiratória, sendo comum a progressão da doença num período de seis meses;
- f) grupo IV: miastenia grave generalizada severa tardia: neste grupo a doença se agrava até a sua forma mais severa num período de dois anos ou mais, após os primeiros sintomas dos Grupos I e II, seguindo-se evolução com piora gradual ou súbita.

## 2.4. INVESTIGAÇÃO COMPLEMENTAR

As informações sobre exames complementares foram coletadas também retrospectivamente, através da análise dos prontuários.

### 2.4.1. Testes Farmacológicos

Nesta casuística os testes farmacológicos foram realizados com duas drogas: o cloreto de edrofônio e o metil-sulfato de neostigmina (teste do Tensilon e teste da prostigmine).

Devido aos possíveis efeitos adversos durante estes testes, há a recomendação que os mesmos sejam realizados em ambiente hospitalar, portanto, todos os pacientes avaliados através dos testes farmacológicos tiveram seus resultados registrados nos prontuários.

A realização do teste do Tensilon e da prostigmine foi padronizada e os mesmos foram realizados de forma semelhante tanto no Hospital Universitário Walter Cantídio quanto no Hospital Geral de Fortaleza.

O teste do Tensilon foi realizado através da injeção endovenosa de 0,1 a 0,2 mL (1 a 2 mg) de solução durante 15 segundos e aguardando-se trinta segundos para observar eventuais reações de hipersensibilidade. Na presença de quaisquer reações, o teste era suspenso e aplicado 0,5 mg de sulfato de atropina endovenoso. Caso contrário, dava-se seguimento ao teste com a injeção do restante da droga em 0,8 a 0,9mL.

A avaliação era considerada positiva se na descrição houvesse claramente o resultado como positivo ou descrevesse melhora dos sinais e sintomas da doença como grau de ptose, medida da abertura da fenda palpebral, avaliação do ângulo de abduções e aduções oculares, força muscular dos membros superiores, na posição supina, antes e após a administração da droga.

O teste da prostigmina foi utilizado nos pacientes acompanhados mais recentemente nestes hospitais devido à maior disponibilidade desta droga e também naqueles casos que necessitavam de avaliação após efeitos mais duradouros da medicação,

considerando que os resultados eram avaliados após 10 a 30 minutos, até duas horas. Os parâmetros clínicos avaliados eram semelhantes aos já descritos anteriormente para o teste do edrofônio.

#### **2.4.2. Testes de Estimulação Repetitiva**

A eletroneuromiografia com teste de estimulação repetitiva foi utilizada para complementação diagnóstica em grande parte dos pacientes. Este exame teve como critério a avaliação da musculatura distal e proximal do membro superior. A estimulação repetitiva dos nervos foi feita com estímulos supra-máximos, variando numa frequência de 1.3 a 5 Hz. A amplitude da resposta inicial era comparada ao quarto ou quinto potenciais, calculando-se o percentual do decremento entre os dois.

Na descrição do resultado nos prontuários foi considerado padrão normal, decremental ou incremental se avaliado apenas a descrição médica durante avaliação clínica. A interpretação do teste positivo, quando disponível no prontuário, como tendo bloqueio neuromuscular do tipo miastênico, considerou toda prova com decremento igual ou acima de 10 %.

#### **2.4.3. Radiografia Simples (RX), Tomografia Computadorizada (TC) e Ressonância Magnética (RM) de Tórax**

Os exames para avaliação do mediastino anterior (radiografia simples, tomografia computadorizada e ressonância magnética do tórax) tinham como objetivo avaliar o tamanho e as anormalidades tímicas. Foram considerados como anormais quando demonstraram alterações tímicas.

#### **2.4.4. Rotina Laboratorial**

O doente foi considerado como submetido à rotina laboratorial se tivesse realizado os exames de investigação para as principais doenças que mimetizam ou têm grande associação com a miastenia gravis, como hemograma, glicemia, hormônio estimulante da

tireóide (TSH), triiodotironina (T3), tetraiodotironina (T4), fator antinuclear (FAN) e fator reumatóide (FR).

## **2.5. EVOLUÇÃO DO PACIENTE**

O controle evolutivo destes pacientes foi feito através da Classificação de Osserman-Genkins modificada (OSSERMAN; GENKINS, 1971) na primeira e última consultas, considerando todos os grupos etários já descritos e a presença ou não de timoma no resultado do histopatológico.

## 2.6. PROCEDIMENTOS TERAPÊUTICOS

Os procedimentos terapêuticos utilizados pelos doentes analisados foram:

- a) corticoesteróides;
- b) anticolinesterásicos (piridostigmina);
- c) imunossuppressores, em especial a azatioprina;
- d) plasmaférese;
- e) imunoglobulina;
- f) timectomia.

Durante a avaliação clínica daqueles pacientes submetidos à timectomia, foram anotados a data do procedimento cirúrgico, resultado do histopatológico naqueles prontuários em que este dado estava disponível, avaliação clínica inicial e final através da Escala de Osserman-Genkins (OSSERMAN; GENKINS, 1971).

## 2.7. COMORBIDADES

Devido à grande incidência de comorbidades entre os pacientes com miastenia gravis, foram avaliadas as frequências de cinco doenças nos doentes avaliados:

- a) Hipertensão arterial sistêmica: considerada aqui como o relato, registrado no prontuário, do paciente definindo-se como hipertenso durante a consulta neurológica; a anotação de uso de drogas hipotensoras ou a evidência de acompanhamento em outro serviço no hospital devido a hipertensão arterial;
- b) Diabetes mellitus: o diabetes teve como critério diagnóstico nesta avaliação, o acompanhamento do paciente em serviço de endocrinologia ou clínica médica devido a esta doença, uso de drogas hipoglicemiantes ou o relato escrito do paciente confirmando tal doença;
- c) Artrite reumatóide e lúpus eritematoso sistêmico são doenças reumatológicas que necessitam de critérios diagnósticos, portanto teria que haver no prontuário exames clínicos e laboratoriais que comprovassem estas enfermidades ou acompanhamento em serviço de reumatologia do hospital devido a estas enfermidades.
- d) Osteoporose: foi analisada através de resultado de exames registrados no prontuário (em especial a densitometria óssea) ou a presença de complicações da doença como fraturas espontâneas.

Através da análise dos prontuários, só foi possível fazer associação entre comorbidade e idade do paciente e comorbidade e tratamento da miastenia, com osteoporose, sendo que com as demais comorbidades, esta associação não foi possível por deficiência nos dados descritos.

## 2.8. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todos os dados coletados foram armazenados no programa Epi-Info (versão 3.5.1 Windows). Os dados foram analisados com o programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*, versão 14.0 para o Windows). Dados paramétricos foram apresentados como médias e desvio padrão. As frequências foram apresentadas como percentagens. Análises bivariadas foram realizadas com os testes *t-student* e Fisher. Análises de  $\chi^2$  foram feitas para dados não-paramétricos. Resultados com  $p \leq 0.05$  foram considerados significativos.

# RESULTADOS

### 3. RESULTADOS

#### 3.1. ASPECTOS GERAIS SÓCIO-DEMOGRÁFICOS:

Na casuística estudada foram avaliados cento e vinte e dois pacientes, sendo oitenta e cinco (69,7%) do sexo feminino e trinta e sete (30,3%) do sexo masculino, numa proporção de 2,3:1 ( $\chi^2$ ;  $p < 0,001$ ).

O tempo decorrido entre os primeiros sintomas da doença e a última consulta variou de cinco meses a cinquenta anos, com média de  $8,9 \pm 8,1$  anos. O tempo de seguimento médico esteve entre um dia a vinte e sete anos, com média de  $5,8 \pm 5,9$  anos. A idade, por ocasião dos primeiros sintomas, variou do nascimento a setenta e quatro anos com média de  $31,9 \pm 14,4$  anos; em mulheres, variou do nascimento a sessenta e quatro anos e em homens, de 15 a 74 anos. A idade na apresentação da doença também foi maior em homens (masculino  $40,3 \pm 9,45$ , feminino  $28,1 \pm 7,45$ ; teste t de *student*;  $p < 0,001$ ). O pico de incidência da doença variou com o gênero, sendo mais precoce no sexo feminino, dezesseis anos e quarenta e um anos no sexo masculino.

Foram observados cinco pacientes com início dos sintomas até os doze anos de idade, sendo todas do sexo feminino, e duas eram irmãs. Entre doze e cinquenta anos, o número de pacientes foi maior, totalizando cento e seis doentes, sendo setenta e cinco (70,8%) do sexo feminino e trinta e um (29,2%) do sexo masculino. No grupo de pacientes com idade superior a cinquenta anos no início da doença, encontraram-se onze doentes: cinco (45,4%) do sexo feminino e seis (54,6%) do sexo masculino. Após os sessenta anos, a doença teve nítido predomínio entre os homens com razão de 1,5:1.

Foram encontrados dez (8,2%) doentes submetidos a timectomia com timoma como resultado do histopatológico, sendo cinco mulheres e cinco homens. Estes pacientes tinham idade maior por ocasião dos primeiros sintomas quando comparados àqueles pacientes sem esta neoplasia ( $37,0 \pm 10,9$  anos para os pacientes com timoma e  $27,0 \pm 13,1$  para os pacientes sem timoma; teste t de *student*;  $p = 0,04$ ). Apenas um paciente tinha mais de cinquenta anos, todos os outros estavam entre a terceira e quarta décadas de vida.

No momento da revisão dos prontuários, desesseis pacientes estavam sem seguimento há mais de dois anos, sendo que oito não eram avaliados há mais de cinco anos. Durante o período de tempo avaliado não houve registro de óbito em decorrência da doença.

Ao avaliar os dados sociais, observou-se que dos cento e vinte e dois pacientes avaliados, sessenta (49,2%) possuíam renda familiar mensal inferior a três salários mínimos, sete (5,73%), entre três e cinco salários mínimos e sete (5,73%) tinham renda superior a cinco salários mínimos por mês. Quarenta e oito doentes (39,4%) não tinham esta informação registrada no prontuário hospitalar.

Apenas dezoito doentes (14,8%) estavam empregados, sendo que cinquenta (41%) estavam aposentados ou sem ocupação. O emprego informal teve grande incidência, trinta e um doentes (25,4%) trabalhavam por conta própria.

A escolaridade pode ser avaliada em noventa e quatro (77%) doentes, e destes, cinquenta e um (41,8%) tinham menos de oito anos de estudo e quinze (12,3%) não eram alfabetizados ou tinham menos de um ano de estudo. Vinte e dois (18%) doentes tinham concluído nível superior ou estavam cursando nível superior.

### **3.2. ACHADOS CLÍNICOS:**

Em relação aos sintomas iniciais, na amostra estudada, os sintomas oculares (ptose e diplopia), constituíram-se nas manifestações clínicas mais freqüentes em todas as faixas etárias. O comprometimento generalizado da musculatura das extremidades foi expressivo tanto para os membros superiores quanto inferiores, proximal e distal, sendo igualmente atingidos em todos os grupos etários. Porém, nos pacientes entre doze e cinquenta anos de idade, sintomas bulbares (disfagia e disfonia) tiveram freqüência elevada. Naqueles pacientes com mais de cinquenta anos, a disfonia teve freqüência tão elevada quanto a diplopia. Nos pacientes com timoma, o sintoma inicial mais importante foi fraqueza muscular dos membros inferiores e superiores (Tabela 1).

**Tabela 1 – Sinais e Sintomas Iniciais**

<b>Sinais e Sintomas</b>	<b>Presença</b>	<b>&lt; 12 anos</b>	<b>12 a 50 anos</b>	<b>&gt; 50 anos</b>
Ptose	56	4	43	9
Diplopia	38	2	31	5
Paresia facial	5	0	4	1
Disfagia	21	1	17	3
Disfonia	28	1	22	5
Dificuldade na mastigação	10	1	8	1
Fadiga	18	2	15	1
Paresia cervical	7	1	4	2
Paresia proximal de MMSS	38	3	33	2
Paresia distal de MMSS	35	3	31	1
Paresia proximal de MMII	41	3	35	3
Paresia distal de MMII	38	3	33	2
Mialgia	0	0	0	0
Dor retroesternal	2	0	2	0
<b>Total de Casos</b>	<b>122</b>	<b>5</b>	<b>106</b>	<b>11</b>

Seis (4,9%) pacientes apresentaram miastenia grave predominantemente ocular não apresentando queixas de envolvimento generalizado. Já a grande maioria, cento e dezesseis (95,1%) desenvolveram fraqueza muscular disseminada durante a evolução da doença.

Na evolução da doença, os sinais e sintomas iniciais já descritos tornaram-se mais evidentes, com destaque para o fato de o déficit motor nas extremidades e sintomas óculo-bulbares como ptose, diplopia, disfagia e disfonia, ocorrerem predominantemente em todas as faixas etárias. Chama a atenção a percentagem de pacientes menores de doze anos com ptose (100%) e diplopia (80%) e, em maiores de cinquenta anos, com ptose e disfonia (81,8%). Paresia facial, paresia cervical, mialgia e dor retroesternal não tiveram freqüência expressiva como sinais e sintomas iniciais ou evolutivos (tabela 2).

**Tabela 2 – Sinais e Sintomas na Evolução**

<b>Sinais e Sintomas</b>	<b>Presença</b>	<b>&lt; 12 anos</b>	<b>12 a 50 anos</b>	<b>&gt; 50 anos</b>
Ptose	89	5	75	9
Diplopia	70	4	59	7
Paresia facial	11	1	9	1
Disfagia	75	3	65	7
Disfonia	75	3	63	9
Dificuldade na mastigação	48	2	42	4
Fadiga	59	3	54	2
Paresia cervical	25	3	18	4
Paresia proximal de MMSS	84	3	77	4
Paresia distal de MMSS	77	3	71	3
Paresia proximal de MMII	84	3	77	4
Paresia distal de MMII	79	3	73	3
Mialgia	5	1	4	0
Dor retroesternal	4	0	4	0
<b>Total de Casos</b>	<b>122</b>	<b>5</b>	<b>106</b>	<b>11</b>

Entre os achados do exame neurológico destes pacientes na primeira consulta, destaca-se a avaliação dos músculos oculares, faciais, bulbares e de extremidades. Durante esta avaliação clínica, as alterações encontradas foram limitadas ao sistema motor, com menor acometimento dos reflexos, trofismo e tônus.

Tiveram frequências altas ptose palpebral e paresia proximal dos membros superiores e inferiores. Diplopia e comprometimentos da musculatura extrínseca ocular, facial, bulbar e distal dos membros superiores e inferiores estão presentes em altos índices também. Atrofia muscular, reflexos diminuídos ou ausentes, língua trissulcada e fasciculações foram vistos em percentuais insignificantes. A forma ocular não apresentou sinais e sintomas decorrentes do envolvimento muscular generalizado. As crises miastênica e colinérgica não foram achados frequentes durante a primeira consulta neurológica, sendo que a crise miastênica teve frequência equivalente à dispnéia (tabela 3).

**Tabela 3 – Exame Neurológico na Consulta Inicial**

<b>Sinais e Sintomas</b>	<b>Presença</b>	<b>&lt; 12 anos</b>	<b>12 a 50 anos</b>	<b>&gt; 50 anos</b>
Ptose	66	0	64	2
Diplopia	47	2	40	5
Paresia da musculatura ocular	42	1	36	5
Dificuldade na mastigação	31	0	28	3
Paresia facial	46	0	42	4
Fácies miastênica	51	3	42	6
Disfagia	54	0	49	5
Disfonia	46	1	40	5
Paresia bulbar	57	0	51	6
Paresia cervical	27	1	23	3
Paresia proximal de MMSS	72	2	65	5
Paresia distal de MMSS	58	1	53	4
Paresia proximal de MMII	74	4	65	5
Paresia distal de MMII	57	2	51	4
Língua trissulcada	2	1	1	0
Atrofia muscular	4	1	2	1
Hiporreflexia	9	1	7	1
Arreflexia	1	1	0	0
Fasciculações	1	1	0	0
Dispneia	14	1	12	1
Crise miastênica	13	1	12	0
Crise colinérgica	2	1	1	0
<b>Total de Casos</b>	<b>122</b>	<b>5</b>	<b>106</b>	<b>11</b>

Para investigação diagnóstica destes pacientes vários testes foram realizados, dentre os quais, os testes farmacológicos. O teste do Tensilon® foi realizado em quatorze doentes e foi positivo em doze deles, apresentando uma positividade em 85,7% dos casos. Maior número de doentes (20) foi submetido ao teste da Prostigmine, sendo positivo em 90% dos pacientes testados e sem diferença significativa entre as diferentes faixas etárias (Tabela 4).

**Tabela 4 – Principais Testes Realizados**

<b>Testes</b>	<b>Presença</b>	<b>&lt; 12 anos</b>	<b>12 a 50 anos</b>	<b>&gt; 50 anos</b>
<b>Tensilon</b>				
Realizados / Positivos	14 / 12	1 / 1	12 / 10	1 / 1
<b>Prostigmine</b>				
Realizados / Positivos	20 / 18	0 / 0	19 / 17	1 / 1
<b>RX de Tórax</b>				
Realizados / Anormais	85 / 5	3 / 0	75 / 4	7 / 1
<b>TC de Tórax</b>				
Realizados / Anormais	84 / 30	3 / 2	74 / 26	7 / 2
<b>RM de tórax</b>				
Realizados / Anormais	4 / 1	0 / 0	3 / 1	1 / 0
<b>Anticorpo Anti-AChR</b>				
Realizados / Anormais	25 / 20	2 / 1	19 / 15	4 / 4
<b>TER</b>				
Realizados / Anormais	81 / 65	3 / 1	71 / 59	7 / 5
<b>Total de Casos</b>	<b>122</b>	<b>5</b>	<b>106</b>	<b>11</b>

Para avaliação do mediastino anterior os três exames radiológicos mais comuns foram realizados, a radiografia simples, tomografia computadorizada e ressonância magnética de tórax. A radiografia simples do tórax foi realizada em oitenta e cinco doentes revelando alargamento dessa área em cinco casos (5.9%). Para melhor avaliação dos doentes, a tomografia computadorizada de tórax foi feita em oitenta e quatro doentes e demonstrou anormalidades do timo em trinta destes (35.7%). Dentre os pacientes com anormalidades na tomografia de tórax, vinte e um foram submetidos à timectomia, e, destes, nove tiveram timoma como resultado do histopatológico; seis tinham hiperplasia tímica; três apresentaram apenas timo residual; e em três doentes o resultado histopatológico não estava disponível. Um paciente com timoma não tinha registrado no seu prontuário a realização ou não da tomografia de tórax e nove pacientes permaneceram em acompanhamento clínico sem nenhum procedimento cirúrgico.

A investigação teve que ser complementada por ressonância magnética do tórax em quatro doentes e foi positiva em apenas um. Dos cento e vinte e dois pacientes da amostra, vinte e dois não foram submetidos a qualquer investigação do mediastino anterior.

O teste de positividade para anticorpo anti-receptor de acetilcolina foi realizado, principalmente em pacientes com diagnóstico mais recente, em especial naqueles com avaliação na década atual. Apesar de ter sido realizado em apenas vinte e cinco pacientes (20.5%), teve alta positividade (80%), chegando a 100% nos pacientes com idade superior a cinquenta anos.

Oitenta e um (61%) pacientes foram submetidos à eletroneuromiografia com teste de estimulação repetitiva. Destes, sessenta e um (80.2%) tinham resultado anormal compatível com o diagnóstico de miastenia gravis. Não houve diferença significativa do resultado entre os grupos etários.

Ao dividir os pacientes com miastenia grave entre aqueles com a forma clínica ocular e os doentes com a forma generalizada da doença, demonstrou-se uma expressiva positividade do teste de estimulação repetitiva entre os pacientes com a forma generalizada da doença, o que não foi evidenciado entre os pacientes com a forma ocular. (tabela 5)

**Tabela 5 – Teste de Estimulação Repetitiva**

<b>Forma Clínica / Resultado</b>	<b>Realizado</b>		<b>Anormal</b>		<b>Total</b>
	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>
Ocular	5	83,3	1	20	6
Generalizada	76	68,5	64	84,2	111

Exames laboratoriais de rotina foram realizados em cento e dez pacientes. Os principais exames foram: glicemia, hormônios tireoidianos (TSH, T4 e T3), fator reumatóide (FR), e fator antinuclear (FAN).

Dezoito doentes (16,4%) tiveram diagnóstico de diabetes mellitus em algum momento da doença. Vinte e três pacientes (21%) eram hipertensos e faziam medicação anti-hipertensiva e seis (5,5%) apresentavam distúrbios da tireóide. Sete doentes miastênicos desenvolveram osteoporose durante a evolução da doença, sendo todos do sexo feminino, e quatro apresentaram manifestações clínicas ou laboratoriais da doença antes dos quarenta anos de idade. Três pacientes apresentaram outras doenças auto-imunes concomitantes com a miastenia gravis e faziam tratamento paralelo com imunossupressores, duas apresentaram artrite reumatóide e uma esclerodermia, sendo todas do sexo feminino.

Os cento e vinte e dois pacientes foram classificados segundo a escala de Osserman-Genkins modificada na primeira e na última avaliação clínica (OSSERMAN; GENKINS, 1971) e ficaram distribuídos, nas diversas formas clínicas (I, IIA, IIB, III e IV) na avaliação inicial, com a maioria no grupo IIA. Os pacientes com idade menor que doze anos e maior que cinquenta anos no início da doença ficaram distribuídos apenas entre as formas IIA (generalizado leve) e IIB (generalizado moderado), sendo que os pacientes entre doze e

cinquenta anos ficaram distribuídos em todas as formas clínicas, desde 0 (assintomático) a IV (doença severa tardia) (Tabela 6).

**Tabela 6** – Características da Amostra de Acordo com a Idade de Início da Doença

Variáveis / Idade de Início	Total de Pacientes		< 12 anos		12 a 50 anos		> 50 anos		Sem Dados	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	
<b>Gênero</b>										
Masculino	37	31,6	-	-	31	30,7	6	54,5		
Feminino	80	68,4	5	100	70	69,3	5	45,5	5	
<b>Forma Clínica</b>										
Ocular	6	5,1	-	-	5	4,9	1	9,1		
Generalizada	111	94,9	5	100	96	95,1	10	90,9	5	
<b>Escala de Osserman na Primeira Consulta</b>										
Grupo 0	7	6	-	-	7	7	-	-		
Grupo I	13	11,2	3	60	9	9	1	9,1		
Grupo IIa	47	40,6	1	20	39	39	7	63,6		
Grupo IIb	39	33,6	1	20	35	35	3	27,3		
Grupo III	7	6	-	-	7	7	-	-		
Grupo IV	3	2,6	-	-	3	3	-	-		6
<b>Escala de Osserman na Última Consulta</b>										
Grupo 0	74	63,3	-	-	68	67,3	6	54,5		
Grupo I	13	11,1	2	40	8	7,9	3	27,3		
Grupo IIa	22	18,8	3	60	18	17,9	1	9,1		
Grupo IIb	8	6,8	-	-	7	6,9	1	9,1		
Grupo III	-	-	-	-	-	-	-	-		
Grupo IV	-	-	-	-	-	-	-	-		5
<b>Anticorpo Anti-AChR</b>										
Positivo	20	80	1	50	15	79	4	100		
Negativo	5	20	1	50	4	21	-	-		93

Por ocasião da última avaliação, a grande maioria dos doentes (63.3%) estava assintomática, e nenhum deles foi classificado nos grupos III ou IV. Porém, todos os pacientes com idade inferior a doze anos estavam sintomáticos, distribuídos entre os grupos I e II.

Ao comparar a evolução clínica dos pacientes miastênicos submetidos a timectomia com timoma no histopatológico e aqueles sem timoma, observou-se que apesar da avaliação inicial ter sido diferente, com a maioria dos pacientes timomatosos classificados no grupo IIB de Osserman, os dois grupos de doentes evoluíram favoravelmente (Tabela 7).

Tabela 7 – Comparação das Características Clínicas e Epidemiológicas dos Pacientes Miastênicos com Timoma e sem Timoma

Variáveis	Com Timoma		Sem Timoma		Teste Estatístico
	N	%	N	%	Valor de p
<b>Gênero</b>					
Feminino	5	50	15	68,2	
Masculino	5	50	7	31,8	*
<b>Forma Clínica</b>					
Ocular	-	-	-	-	
Generalizada	10	100	22	100	*
<b>Primeiros Sintomas</b>					
Ocular	1	10	11	50	
Óculo-bulbar	-	-	2	9,1	
Bulbar	2	20	3	13,6	
Fraqueza dos membros	3	30	4	18,2	
Generalizada	4	40	2	9,1	*
<b>Sintomas Evolutivos</b>					
Ocular	-	-	-	-	
Óculo-bulbar	1	10	5	22,7	
Bulbar	-	-	-	-	
Fraqueza dos membros	-	-	-	-	
Generalizada	9	90	17	77,3	*
<b>Escala de Osseman da Primeira Avaliação</b>					
Grupo 0	-	-	2	9,1	
Grupo I	-	-	2	9,1	
Grupo IIa	3	30	8	36,4	
Grupo IIb	4	40	7	31,9	
Grupo III	2	20	2	9,1	
Grupo IV	-	-	1	4,4	
Sem Dados	1	10	-	-	*
<b>Escala de Osseman na Última Avaliação</b>					
Grupo 0	5	50	11	50	
Grupo I	-	-	3	13,6	
Grupo IIa	4	40	6	27,3	
Grupo IIb	1	10	2	9,1	
Grupo III	-	-	-	-	
Grupo IV	-	-	-	-	*

\*Teste não foi realizado devido ao poder inadequado para detectar diferenças

### 3.3 PROCEDIMENTOS TERAPÊUTICOS:

Para tratamento da doença foram utilizados nesta casuística, anticolinesterásicos, corticoesteróides, imunossupressores orais (em especial a azatioprina), timentomia, plasmaférese e imunoglobulina (tabela 8).

Tabela 8 – Procedimentos Terapêuticos

Procedimentos Terapêuticos	Casos		< 12 anos		12 a 50 anos		> 50 anos	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Anticolinesterásicos	122	100	5	100	106	100	11	100
Corticoesteróides	109	89,3	2	40	97	91,5	10	91
Plasmaférese	40	32,8	1	20	38	35,8	1	9,1
Timentomia	52	42,6	1	20	48	45,3	3	27,3
Azatioprina	40	32,8	1	20	36	34	3	27,3
Imunoglobulina	9	7,4	1	20	5	4,7	3	27,3
Outro imunossupressor	2	1,6	0	0	2	1,9	0	0
<b>Total de Casos</b>	<b>122</b>	<b>100</b>	<b>5</b>	<b>100</b>	<b>106</b>	<b>100</b>	<b>11</b>	<b>100</b>

Os anticolinesterásicos e corticoesteróides foram os mais utilizados em todas as faixas etárias, sendo que todos os pacientes faziam uso de anticolinesterásicos (piridostigmina).

A azatioprina foi necessária para melhor controle da doença em quarenta (32.8%) dos doentes, sempre associada ao uso de corticoesteróides. Dois pacientes com idade entre doze e cinquenta anos no início dos sintomas fizeram uso de outros imunossupressores (metotrexate e ciclosporina) para tratamento de duas doenças auto-imunes (artrite reumatóide e esclerodermia respectivamente).

Quarenta (32,8%) doentes tiveram que ser submetidos a plasmaférese. A frequência foi dividida em todos os grupos etários. Foi utilizada em exacerbações da doença e pré-timentomia. O uso da imunoglobulina não foi frequente.

Cinquenta e dois (42.6%) pacientes foram submetidos à timentomia, sendo que este procedimento foi realizado nos três grupos de faixas etárias. Destes doentes, alguns tiveram indicação precoce, porém, a maioria teve como indicação a não resposta ao tratamento clínico, crises miastênica ou colinérgica, ou alteração nos exames de avaliação do mediastino anterior. A maioria (25; 48%) dos pacientes foi submetida ao procedimento entre

os anos de 2000 e 2009; um (1.9%) na década de sessenta, dez (19%) na década de 80 e dezesseis (30.8%) nos anos noventa.

Dentre os pacientes submetidos à timectomia, os achados histopatológicos estavam disponíveis em trinta e dois. O resultado mais comum foi de hiperplasia tímica: dezesseis (50%), cinco dos quais eram do sexo masculino e onze, do sexo feminino. Timoma foi o segundo achado mais comum, totalizando dez doentes (31,2%), cinco do sexo masculino e cinco do sexo feminino. Apenas uma paciente, do sexo feminino, estava no grupo de pacientes com idade de início da doença maior que cinquenta anos, todos os outros estavam entre a terceira e quarta décadas de vida. Seis doentes (18,8%) demonstraram apenas timo atrófico. Destes, dois pacientes eram do sexo masculino, sendo um na sétima década de vida e outro na quinta e quatro do sexo feminino, sendo uma na segunda década, duas na quarta e uma paciente na quinta década de vida.

# DISCUSSÃO

## 4. DISCUSSÃO

A miastenia gravis, hoje, é uma condição muito difundida, apesar de ser considerada uma doença rara. No entanto, ainda é uma enfermidade pouco diagnosticada e vários aspectos de sua etiopatogenia ainda não são bem conhecidos, o que leva à falta de consenso entre os especialistas em relação aos diversos procedimentos terapêuticos (CUNHA, 1997).

Considerando a importância de estudos clínico-epidemiológicos no reconhecimento de uma doença e sua etiologia, assim como da comparação entre os diversos tratamentos e evolução dos doentes, os dados encontrados nesta amostra serão discutidos à luz dos conhecimentos da literatura.

O estado do Ceará tem uma população estimada no ano de 2009 de 8.547.809 habitantes, distribuída em 184 municípios (IBGE, Programa Nacional de Pesquisa em Domicílio, 2008). Aproximadamente um quarto destes, 2.505.552 habitantes, vivem na capital do Estado, Fortaleza e os demais no interior do estado.

Ainda segundo o IBGE, o analfabetismo em pessoas maiores de 15 anos, no estado do Ceará, no ano de 2008, chegava a 19,1%, sendo que o analfabetismo funcional em maiores de 15 anos, considerado como a capacidade de utilizar a leitura e escrita para fins pragmáticos, chegava ao alarmante índice de 30,5% da população do estado (IBGE, Programa Nacional de Pesquisa em Domicílio, 2008). Nesta casuística, cinquenta e um pacientes (41,8%) tinham escolaridade abaixo de oito anos de estudo, número considerado alto em relação à população geral.

Apesar da renda familiar média não ser uma variável comumente estudada e analisada nos trabalhos sobre miastenia, vislumbrou-se a importância deste dado durante esta pesquisa ao levar em consideração que a doença pode ter um curso grave se não tratada, chegando a uma taxa de mortalidade de 20 a 30% em 10 anos (THANVI; LO, 2004). A grande maioria destes pacientes é totalmente dependente de medicação contínua para controle dos sintomas da doença, o que leva a custos mensais consideráveis para indivíduos de baixa renda, já que se trata de medicação que não é regularmente dispensada pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Dos cento e vinte e dois pacientes avaliados, sessenta (49,2%) possuíam renda inferior a três salários mínimos e apenas dezoito doentes (14,8%) estavam empregados, sendo

que cinquenta e dois (41%) estavam aposentados ou sem ocupação o que demonstra que pelo menos nesta população do nordeste brasileiro, estas são variáveis importantes para o tratamento e, conseqüentemente, evolução e prognóstico da doença.

Na casuística atual foram avaliados cento e vinte e dois pacientes, sendo oitenta e cinco (69,7%) do sexo feminino e trinta e sete (30,3%) do sexo masculino, numa proporção de 2.3:1. A média de idade foi 30,3 anos, sendo que os pacientes do sexo masculino tiveram uma média de idade maior (38,9 anos) que as mulheres (26,6 anos). A idade na apresentação da doença era maior em homens e o pico de incidência variou com o gênero, ocorrendo aos 16 anos (segunda década) para sexo feminino e 41 anos (quinta década) para o sexo masculino.

A maioria dos autores relata que a doença pode estar presente em qualquer idade, (ALSHEKHLE, 2009; ARAGONES *et al*, 2003; CUNHA; SCOLA; WERNECK, 1999a ; JUEL; MASSEY, 2007) e, em geral, apresenta dois picos de incidência - um na segunda e terceira décadas de vida (afetando predominantemente as mulheres) e outro na sexta e sétima décadas (predominando nos homens), dado este coincidente com a casuística atual. (DRACHMAN, 1998; JUEL; MASSEY, 2007; SANCHEZ *et al.*, 2002; SINGHAL *et al.*, 2008; THANVI; LO, 2004; VINCENT; PALACE; HILTON-JONES, 2001).

Osserman e Genkins (1971) confirmam este dado relatando em seu trabalho um pico de ocorrência da doença na terceira década em mulheres e nos homens na sexta ou sétima décadas de vida. (OSSERMAN; GENKINS, 1971). Assis (1990b), ao estudar os dados de 372 doentes encontrou maior incidência da doença aos vinte e três anos em pacientes do sexo feminino e trinta anos naqueles pacientes do sexo masculino (ASSIS, 1990b). Cunha, Scola e Werneck (1999a), em Curitiba, Paraná, Brasil, relataram média de idade no início dos sintomas de 29,5 anos, sendo o pico de incidência para o sexo masculino entre os 20 e 35 anos (44,8%) e para o sexo feminino entre os 15 e 30 anos (45,2 %) (CUNHA; SCOLA; WERNECK, 1999a). Christensen *et al* (1998) encontraram incidência maior em homens depois dos 40 anos e um padrão bimodal em mulheres, com um pico no período fértil e o segundo em mulheres idosas, observando uma média de idade geral de 54 anos (CHRISTENSEN *et al.*, 1998). Estudo recente realizado na Índia, em 2008, com 836 pacientes, demonstrou média de idade no início dos sintomas de 48 anos e pico de incidência único em homens na sexta e sétima décadas, além de maior prevalência em homens, numa proporção de 2,7:1 (SINGHAL *et al.*, 2008).

Observa-se que os dados do estudo atual coincidem com o trabalho de Cunha (1999a) e Osserman e Genkins, (1971) em relação à média geral de idade e média de idade entre os doentes do sexo masculino e feminino, porém diferem de trabalhos realizados por outros autores. Acredita-se que esses fatos sejam decorrentes de diferenças sócio-culturais ou características próprias dessas amostras.

Tem sido sugerido que a incidência da miastenia gravis cai depois dos 70 anos (ARAGONES *et al.*, 2003) dado coincidente com esta casuística, que apresentou apenas um paciente com início da doença após os setenta anos, sendo do sexo masculino. No entanto, em estudo populacional no Reino Unido usando anticorpo anti-receptor de acetilcolina como arma diagnóstica, foi demonstrado que a miastenia é subdiagnosticada após os 75 anos de idade (VINCENT *et al.*, 2003). Aragonès *et al.*, (2003) fizeram estudo prospectivo de 10 anos em Barcelona, Espanha em que obtiveram incidência de 21.27 por milhão, e destes, 46,2% dos pacientes eram pacientes com mais de 70 anos (ARAGONES *et al.*, 2003). Classicamente, os estudos consideram que menos de 20% dos pacientes tiveram seus primeiros sintomas após 60 anos e foi considerado excepcional após 70 anos (KURTZKE, 1978; STORM-MATHISEN, 1984). No entanto, Aragonès demonstrou não apenas que a incidência geral da miastenia gravis tem aumentado, mas também a importância dos idosos neste aumento.

A doença é ainda mais rara em crianças e adolescentes, compreendendo 10 a 20% de todos os pacientes miastênicos (JUEL; MASSEY, 2007; MORITA *et al.*, 2001; SZORBOR; MATTYUS; MOLNAR, 1988-1989; SNEAD *et al.*, 1980). Alguns autores consideram que garotas são mais afetadas que garotos numa proporção de 1.3:1 nas idades pré-púberes e de 1.8:1 em período peripuberal (ANDREWS; MASSEY; SANDERS, 1993; MORITA *et al.*, 2001). Contrariando este dado, Evoli *et al.*, (1998), em estudo realizado com pacientes miastênicos que tiveram início da doença em idade pré-pubere demonstraram média igual entre os sexos (EVOLI *et al.*, 1998). Na amostra atual, as crianças compreenderam 4,1% (n=5) dos pacientes miastênicos, sendo todas do sexo feminino. A baixa incidência nesta casuística pode ser explicada devido ao fato dos hospitais onde foi realizada a pesquisa serem hospitais de referência de pacientes adultos, o que pode não representar a realidade do Estado do Ceará.

Em relação ao caráter genético e familiar da doença, apenas duas pacientes nesta casuística tinham parentesco (eram irmãs), o que corresponde a 1,63% dos casos estudados.

Por outro lado, Phillips e colaboradores (1992), no estado da Virgínia - EUA, relataram que 5% dos pacientes estudados pertenciam a quatro famílias que tinham história clara de parentes de um ou dois graus com miastenia gravis, o que demonstra que a doença tem caráter familiar evidente apesar da pesquisa atual não confirmar este dado da literatura (PHILLIPS *et al*, 1992).

A raça demonstrou ser importante em alguns trabalhos que enfatizaram este aspecto epidemiológico. Phillips *et al*, (1992) demonstraram que a incidência e a prevalência em negros de ambos os sexos foram consistentemente mais altas que nos brancos (PHILLIPS; *et al*, 1992). Heckmann, Owen e Little (2007) em trabalho realizado na África do Sul observaram que pacientes negros eram mais propensos a desenvolver oftalmoplegia completa e ptose resistentes ao tratamento do que os brancos, demonstrando diferente evolução da doença dependente da raça (HECKMANN; OWEN; LITTLE, 2007). Ao se levar em consideração a grande miscigenação racial no Brasil, decidiu-se não incluir a raça na análise clínico-epidemiológica.

O aspecto característico da miastenia grave é a variabilidade no déficit motor em um ou mais músculos, mais do que uma paresia universal e simétrica. Tal fato tem mudanças a cada dia, melhorando com o repouso e com o uso de drogas anticolinesterásicas e piorando com o esforço e altas temperaturas, além de flutuação no curso diário, piorando no final do dia (JUEL; MASSEY, 2007).

Na casuística atual, o principal sintoma inicial foi ptose e diplopia, acompanhadas de paresia da musculatura proximal e distal em membros inferiores e superiores sendo igualmente atingidos em todos os grupos de idade. Este achado é compatível com o descrito na maioria dos trabalhos sobre a doença. É conhecido que fraqueza da musculatura extrínseca ocular, ptose assimétrica e diplopia binocular são a apresentação inicial mais comum da miastenia, enquanto que fraqueza orofacial isolada ou de membros é menos comum (JUEL; MASSEY, 2007).

A musculatura ocular externa está afetada inicialmente em aproximadamente 50% e eventualmente em 90% dos casos de miastenia gravis e a fraqueza pode ficar confinada nesta musculatura em até 10% dos pacientes (miastenia ocular) (CONTI-FINE; MILANI; KAMINSKI, 2006; THANVI; LO, 2004). A monografia clássica de Osserman (1966) estudou 325 pacientes e mostrou que os achados iniciais mais importantes eram paresia da

musculatura ocular, bulbar e de extremidades, apresentando percentuais um pouco acima ou abaixo de 50% (OSSERMAN, 1966) dado este coincidente com a casuística atual. Robertson, Deans e Compston (1998) em análise de 100 pacientes na Inglaterra demonstraram que na apresentação, 52% dos pacientes tinham doença ocular e que os sinais e sintomas mais comuns eram ptose e diplopia (ROBERTSON; DEANS; COMPSTON, 1998).

Nos pacientes com idade de início da doença entre doze e cinquenta anos de idade, disfagia e disfonia foram freqüentes e naqueles pacientes com mais de cinquenta anos, a disfonia foi tão freqüente quanto diplopia, o que a torna um sintoma relevante. Atrofia muscular, alteração de reflexos, principalmente hiporreflexia, hipotonia e dor retroesternal ocorreram em número insignificante dos pacientes.

Cunha, Scola e Werneck (1999a), em análise retrospectiva de 153 pacientes em Curitiba, Paraná, Brasil, confirmam a maior freqüência de ptose, diplopia, comprometimento da musculatura bulbar e das extremidades como sintomas iniciais, e menor frequência de atrofia muscular, alterações de reflexos, principalmente hiporreflexia, e hipotonia, que ocorreram em menos de 20% dos pacientes (CUNHA; SCOLA; WERNECK, 1999a). A língua trissulcada citada por Engel (1994b) que significa atrofia deste músculo tem baixos índices (ENGEL, 1994b). Destes dados, depreende-se que a amostra atual apenas ratifica conhecimento amplamente difundido na literatura mundial ao longo da história da miastenia gravis.

Durante análise dos sinais e sintomas evolutivos da doença, ou seja, aqueles que se desenvolveram entre os primeiros sintomas e a primeira avaliação médica, os achados iniciais mantiveram a mesma proporção, tornando-se apenas mais freqüentes na população estudada.

Cunha, Scola e Werneck (1999a), ainda chamam atenção para a astenia como sintoma predominante entre os pacientes miastênicos, numa freqüência que a coloca ao lado de ptose e diplopia. Contrariamente, Juel e Massey (2007) afirmaram que a miastenia se apresenta mais como fraqueza flutuante do que como fadiga generalizada e dor, o que coincide com a casuística atual, em que apesar da astenia apresentar maior incidência durante a evolução da doença, a sua freqüência não é comparável ao comprometimento da musculatura ocular extrínseca (CUNHA; SCOLA; WERNECK, 1999a; JUEL; MASSEY, 2007).

De acordo com a classificação da miastenia em doença localizada (ocular) ou generalizada, 4.9% dos pacientes aqui analisados persistiram como miastenia ocular, proporção bem menor que a série de Sigbal *et al.*, realizada em 2008, em que 26,31% persistiram com esta classificação (SINGHAL *et al.*, 2008). Considerou-se que esta diferença seria secundária a diferente metodologia de cada estudo.

A etnia se mostra importante também na evolução da doença: entre os africanos, os pacientes com ancestrais índios tem maior proporção de oftalmoplegia completa e ptose; em contraste, os brancos são mais propensos a desenvolver miastenia generalizada severa que é pouco responsiva a tratamento e crises repetidas (HECKMANN; OWEN; LITTLE, 2007).

Na primeira consulta, o exame físico neurológico apenas confirma as frequências observadas nos sintomas evolutivos, somando-se apenas maior proporção de pacientes com paresia facial, dado coincidente com o encontrado por Cunha, Scola e Werneck (1999a).

Na série de Christensen (1998), em que estudou duzentos e noventa pacientes com miastenia gravis, a maioria ficou classificada no Grupo IIA da Classificação de Osserman-Genkins, (CHRISTENSEN, 1998; OSSERMAN; GENKINS, 1971), dado coincidente com esta série, em que 40,2% dos pacientes tiveram esta classificação. Ao avaliar separadamente os pacientes com timoma, estes tiveram classificação inicial mais frequente no Grupo IIB. Cunha, (1999a), teve seus pacientes classificados na primeira avaliação principalmente nos grupos IIA e IIB. Robertson, Deans e Compston (1998), ao avaliarem a evolução da doença em um grupo de 100 pacientes, demonstraram maior incidência dos doentes classificados em IIB (30%) na primeira consulta sendo que na última avaliação, 45% dos pacientes estavam assintomáticos. Na pesquisa realizada por Werneck e Teive (1987) tem-se apenas uma pequena parte dos casos no Grupo III ou IV, dado ratificado pelo trabalho atual: os pacientes deste trabalho ficaram distribuídos em todos os graus de classificação na primeira avaliação, sendo que na última consulta, 63,8% dos pacientes estavam assintomáticos, e nenhum no Grupo III ou IV. Isso demonstra boa evolução da doença, já que nenhum se encontrava no estágio mais grave da enfermidade na última avaliação clínica realizada (WERNECK; TEIVE, 1987).

Ao se considerar a evolução da doença em relação à idade, Hetherington e Losek, (2005), e Phillips *et al.*, (1992) afirmam que os pacientes com início da doença após os

cinquenta anos de idade têm incidência e prevalência maiores, são mais propensos a progredir de forma mais severa e a ter mais complicações do tratamento (HETHERINGTON; LOSEK, 2005; PHILLIPS *et al.*, 1992). Nessa amostra, os pacientes com idade maior que cinquenta anos tiveram evolução semelhante àqueles com idade entre doze e cinquenta anos, o que demonstra as características próprias desta amostra.

O diagnóstico da miastenia gravis nem sempre é fácil, podendo haver variação no quadro clínico inicial dos pacientes, o que leva, algumas vezes, a diagnóstico tardio da doença. Tal diagnóstico é feito com a associação de história compatível de fraqueza muscular flutuante na musculatura esquelética, que melhora com repouso e piora com esforço; testes neurofisiológicos, em especial o teste de estimulação repetitiva e testes imunológicos, em especial para anticorpo anti-receptor de acetilcolina. (CONTI-FINE; MILANI; KAMINSKI, 2006; THANVI; LO, 2004). No entanto, não se devem esquecer os testes farmacológicos que ainda mantêm importância nas ocasiões em que o diagnóstico é urgente.

A positividade do anticorpo anti-receptor de acetilcolina na presente série foi de 80% nos pacientes que foram submetidos a esta avaliação, dado este, compatível com série indiana, em que aproximadamente 84% dos pacientes em que este teste foi realizado tiveram resultados positivos, e com a literatura mundial que relata positividade em 80 a 90% dos pacientes miastênicos. A presença deste anticorpo é dependente da forma clínica da doença, sendo positivo em 80 a 85% dos pacientes com miastenia generalizada e em 50 a 60% dos pacientes com miastenia ocular. Este teste é altamente específico para miastenia gravis, tornando-se cada vez mais uma ferramenta importante para o diagnóstico desta enfermidade. (KENSEY, 2004; POULAS *et al.*, 2000; SINGHAL *et al.*, 2008; THANVI; LO, 2004). Os outros anticorpos que também podem estar presentes na miastenia gravis como anticorpo contra tirosina específica do músculo e anticorpo contra músculo estriado não foram dosados nestes doentes.

Dos testes neurofisiológicos o mais utilizado e amplamente disponível para avaliar a função da junção neuromuscular é o teste de estimulação repetitiva. Este teste procura detectar decremento na voltagem da resposta a repetidos estímulos, correspondendo, na maioria das vezes, a uma fraqueza muscular do ponto de vista clínico. O teste de estimulação repetitiva foi utilizado como critério diagnóstico em oitenta e um (66.4%) dos pacientes deste estudo, sendo que, destes, a grande maioria (80%) mostrou resultado compatível com miastenia gravis. Singhal *et al.* (2008) obtiveram resultado positivo em

76,52% de seus pacientes com este teste. Esta avaliação é virtualmente sempre positiva na miastenia generalizada, porém, pode ser negativa em até 50% dos casos de miastenia ocular, a sensibilidade geral podendo atingir de 60 a 75%. (JUEL; MASSEY, 2007; OH *et al.*, 1992). Esses valores tendem a aumentar à medida que mais músculos são avaliados e acredita-se que as diferenças de positividade dependam da forma como o teste é realizado, imobilização do músculo estudado, efeitos da temperatura e uso de testes provocativos.

Os testes farmacológicos com edrofônio e prostigmine foram significativamente positivos nos doentes avaliados por Osserman e Kaplan (1952). Eles pesquisaram quinze pacientes com miastenia grave e dois grupos controle divididos em quinze indivíduos normais e vinte pacientes considerados psiconeuróticos, respectivamente. Destes, os quinze pacientes com diagnóstico clínico de miastenia gravis tiveram exame considerado positivo e em todos os outros o teste foi normal (OSSERMAN; KAPLAN, 1952). A sensibilidade geral do teste do edrofônio é estimada em 86% para a forma ocular e 95% para forma generalizada (PHILLIPS; MELNICK, 1990), sendo realizado nesta amostra em quatorze (11,5%) pacientes, com resultado compatível com miastenia gravis em doze (85,7%) deles. Robertson, Deans e Compston (1998) durante a avaliação de seus doentes, realizaram teste do edrofônio em oitenta e dois pacientes no início do quadro, e destes, 93% foram positivos, o que ratifica os dados deste estudo. Cunha (1997) obteve positividade de 88,6% no teste do edrofônio e 64,5% no teste da prostigmine. Na casuística atual, o teste da prostigmine demonstrou positividade em 90%, sem diferença entre as idades, percentagem esta bem superior ao encontrado por Cunha em 1997, em Curitiba, Paraná, Brasil. Esses resultados podem ter sido influenciados pela gravidade ou duração da doença, além da seletividade dos doentes e subjetividade na avaliação. A sensibilidade e a especificidade do teste são decorrentes de critérios subjetivos de avaliação, sendo considerado fidedigno pela maioria dos autores.

A tomografia de tórax é usada como rastreamento para tumores tímicos associados à miastenia gravis, principalmente em maiores de quarenta anos de idade já que o timo pode ser visto normalmente até os trinta anos, e após a quinta década de vida, um timo visualizado deve levantar suspeita de timoma (THANVI; LO, 2004).

A tomografia computadorizada de tórax é mais sensível que a radiografia simples para delinear massas de mediastino anterior, e a ressonância magnética de tórax não aumenta a sua sensibilidade (JUEL; MASSEY, 2007), sendo que, quase a totalidade dos pacientes com

timoma apresentarão alteração na tomografia computadorizada de tórax (BATRA; HERRMANN; MULDER, 1987; HALE *et al.*, 1990).

Na série atual, em relação à investigação diagnóstica, chama a atenção a proporção de pacientes que não foram submetidos a qualquer investigação do mediastino anterior, vinte e dois (20%) pacientes em que este dado estava disponível. A razão atribuída ao grande número de pacientes sem avaliação do mediastino anterior foi a dificuldade de acesso a exames de alta complexidade dos pacientes acompanhados em serviço público no nordeste brasileiro.

Dos pacientes submetidos à tomografia de tórax, trinta (35%) apresentaram sinais de alteração tímica e, destes, vinte e um foram submetidos a procedimento cirúrgico (timectomia). Timoma estava presente em nove pacientes, hiperplasia tímica em seis e timo normal em três doentes, o que demonstra sensibilidade para alteração tímica de 88.9%.

A radiografia simples de tórax foi realizado em 85 pacientes e demonstrou sinais de anormalidades tímicas em cinco deles. Cunha (1997) relata que a maioria de seus pacientes foi submetida a esses exames como rotina e encontrou hiperplasia tímica em 16,1% deles, dos quais um quarto foi diagnosticado como timoma na tomografia de tórax e, na metade desses também na radiografia convencional (CUNHA, 1997).

A ressonância magnética foi necessária para complementação diagnóstica em quatro pacientes, porém apenas um apresentou exame positivo, o que ratifica a conclusão de que a ressonância magnética não aumenta a sensibilidade da tomografia computadorizada.

Desordens tireoidianas são vistas em até 13% dos pacientes miastênicos (OSSERMAN; GENKINS, 1971). Neste estudo, seis (5,45%) pacientes apresentavam tireoidopatia, número equivalente ao de Assis (1990b), que demonstrou incidência de 4% e pouco menor que o relatado por Osserman e Genkins (1971) e Cunha (1997), que em sua dissertação encontrou 10% de pacientes com tireoidopatia. (ASSIS, 1990b; CUNHA, 1997; OSSERMAN; GENKINS, 1971). Esta diferença foi considerada como característica própria das amostras.

A associação de miastenia gravis com hipertireoidismo está descrita em diversos estudos atingindo até 20%, número superior ao hipotireoidismo que é de 3 a 5%. Ocorre

coincidência das duas doenças em frequência maior que a esperada para a população em geral, porém, a causa não está devidamente esclarecida. Acredita-se que os mesmos fatores causais como genéticos, auto-ímmunes, dentre outros, estejam envolvidos (DRACHMAN, 1994; LISAK, 1997; ROWLAND, 1977).

Outras doenças auto-ímmunes que podem estar associadas com a miastenia gravis incluem artrite reumatóide, anemia perniciosa, lúpus eritematoso sistêmico, sarcoidose, doença de Sjögren, polimiosite, colite ulcerativa e pênfigo (THANVI; LO, 2004).

As principais comorbidades neste estudo foram hipertensão arterial, com 18,8% e diabetes mellitus com 14,7%, no entanto, por falta de informações fidedignas nos prontuários destes pacientes, não se pode afirmar que esta maior incidência seria devido ao envelhecimento normal da população ou secundária ao tratamento com corticoesteróides.

Porém, sete (5.73%) pacientes apresentaram osteoporose, sendo todas do sexo feminino, e quatro delas apresentaram a doença antes dos 40 anos de idade o que leva à conclusão desta ser uma complicação do tratamento medicamentoso. Robertson, Deans e Compston (1998), na Inglaterra, obtiveram 4% de pacientes com osteoporose, incidência coincidente com a atual e 27% tinham história adicional de doenças auto-ímmunes (ROBERTSON; DEANS; COMPSTON, 1998). Nesta pesquisa duas pacientes estavam em investigação para lúpus eritematoso sistêmico, duas faziam tratamento para artrite reumatóide e uma paciente apresentava esclerodermia, ou seja, 4% dos pacientes tinham indícios de outras doenças auto-ímmunes, incidência bem menor que a de Robertson, Deans e Compston, provavelmente pela diferença da incidência de doenças ímmunes entre os dois países.

Atualmente há várias formas de tratamento para a miastenia gravis: anticolinesterásicos, corticoesteróides, imunossupressores, plasmaférese, imunoglobulina e timectomia.

Todos os pacientes desta amostra estavam em uso de anticolinesterásicos, inclusive os que estavam assintomáticos na última consulta. Geralmente os anticolinesterásicos são utilizados primeiramente no tratamento da doença, como sintomáticos, ou seja, não modificam o curso da mesma. Este grupo de medicações teve seu uso inicial em 1934 e representa a primeira terapia derivada do entendimento da patogênese da doença (WALKER, 1934). A melhora dos sintomas após uso dos anticolinesterásicos, em especial a piridostigmina, resulta do aumento da concentração da acetilcolina (causada pelo

bloqueio da acetilcolinesterase) o que induz os receptores remanescentes a estarem maximamente ativados (RICHMAN; AGIUS, 2003). Apesar de não haver muitos relatos na literatura mundial em relação ao uso destas medicações, trata-se de procedimento terapêutico padrão e indiscutível (ENGEL *et al.*, 1973; MASSEY, 1997; ROWLAND, 1980).

Se não há melhora dos sintomas miastênicos com o tratamento com a piridostigmina, tratamento imunossupressor com corticoesteróide é iniciado, podendo-se avaliar a necessidade de imunossupressores de efeito prolongado para a retirada do corticóide. A corticoterapia exerce seu efeito imunossupressivo em diferentes níveis do sistema imunológico (DRACHMAN, 1994; HOHLFELD; WEKERLE, 1994; NEWSON-DAVIS *et al.*, 1993) e melhora os sintomas da doença na grande maioria dos pacientes. A resposta geralmente inicia em duas a quatro semanas, com máximo benefício após seis a doze meses ou mais. No entanto, devido aos sérios efeitos colaterais associados ao tratamento crônico com corticoesteróides, o uso de drogas imunossupressoras, tais como azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, metotrexate e micofenolato mofetil tem sido estudado exaustivamente, no entanto, nenhuma, até hoje, demonstrou menores efeitos indesejáveis no tratamento crônico (MERIGGIOLI, 2007; THANVI; LO, 2004). Por vezes, porém, não há resposta satisfatória aos corticoesteróides e o uso destas drogas é mandatório. Na amostra atual, grande parte dos pacientes fez uso de corticoesteróides e 32,8% deles fizeram uso de azatioprina para melhor controle clínico, mas, em nenhum deles o corticoesteróide foi retirado. Uma paciente estava em uso de ciclofosfamida e outra de metotrexate para tratamento de doenças coincidentes e não para controle da miastenia gravis.

A imunoglobulina é preferida em pré-operatórios e exacerbações da doença, (THANVI; LO, 2004; SAPERSTEIN; BAROHN, 2004), assim como a plasmaférese. No entanto, tal como em vários procedimentos terapêuticos para miastenia gravis, a evidência da eficácia da imunoglobulina endovenosa para tratamento da doença ainda não é totalmente definitiva (MERIGGIOLI, 2007) e dois trabalhos controlados e randomizados não mostraram diferença na resposta em relação à plasmaférese (GAJDOS *et al.*, 1997; RONAGER *et al.*, 2001). Zinman, Ng e Bril (2007), realizaram pesquisa randomizada, controlada por placebo cuja conclusão foi que o trabalho em questão produziu evidência tipo um para a efetividade da imunoglobulina endovenosa em período de exacerbação dos sintomas da miastenia gravis mas não para tratamento padrão da doença. (ZINMAN; NG; BRIL, 2007).

Tratamento com plasmaférese foi necessário em 32,8% dos pacientes e a imunoglobulina foi utilizada em 7,4% das pacientes em períodos de exacerbação da doença e pré-operatório. O motivo para a maior frequência do uso de plasmaférese reside no fato de ser um tratamento facilmente disponível no estado do Ceará e à dificuldade na obtenção da imunoglobulina.

Neste estudo, cinquenta e dois (42,6%) pacientes foram submetidos à timectomia e destes, o histopatológico estava disponível em 32 (61,5%). A timectomia foi introduzida por Blalock e colaboradores mostrando resultados satisfatórios no manejo de pacientes com miastenia gravis e, após seu relato, este procedimento foi considerado como tratamento rotineiro para miastenia gravis (BLALOCK *et al.*, 1939, 1944).

Rowland (1980) tinha a timectomia como terapia padrão inicial para miastenia em todo o mundo, sem contestações (ROWLAND, 1980). No entanto, não há estudo prospectivo e randomizado completo para afirmar a técnica ou efetividade da timectomia em pacientes sem timoma. (JUEL; MASSEY, 2007) Embora os pacientes que se submetem a timectomia, sem timoma, tenham maior probabilidade de ficar livre da medicação, se tornar assintomático, ou exibir melhora clínica, a associação entre timectomia e a melhora pode ser associada tanto a este procedimento cirúrgico quanto a diferença na população estudada. (JUEL; MASSEY, 2007). Vários trabalhos publicados comparam o tratamento conservador com timectomia, mas a maioria deles não são estudos randomizados, prospectivos ou controlados (ASSIS *et al.*, 1987; FRASER; SIMPSON; CRAWFORD, 1978; GENKINS *et al.*, 1975; HANKINS *et al.*, 1985; MANN; JOHNS; CAMPA, 1976; OLANOW; WECHSLER; ROSES, 1982; SCCADING *et al.*, 1985; TOSTA; FERNANDES, 1989; WERNECK; MOREIRA, 1991). Com o intuito de avaliar a resposta à timectomia, Werneck, Cunha e Scola (2000), analisaram 153 pacientes miastênicos e procederam ao pareamento de vinte e oito pacientes submetidos a tratamento conservador e vinte e oito submetidos a timectomia e concluiu que não há diferença estatística entre tratamento conservador e timectomia em relação a remissão ou piora (WERNECK; CUNHA; SCOLA, 2000).

Apesar da timectomia ainda não ser consenso no tratamento da miastenia não-timomatosa, sabe-se que o timo está envolvido no processo da doença. Trinta a 65% dos timomas estão associados à miastenia gravis (CHIU *et al.*, 1987; MORGENTHALER *et al.*, 1993), aproximadamente 10 a 15% das pessoas com miastenia têm timoma (GROB, 1991; OOSTERHUIS, 1989) e 60% tem hiperplasia tímica (ROMI, 2005b; VINCENT, 2006). Na

miastenia de início tardio, o timo geralmente é normal (AARLI *et al.*, 2003; COMPSTON *et al.*, 1980). Nesta casuística, entre os pacientes em que este dado estava disponível, a maioria, dezesseis (50%), apresentou hiperplasia no histopatológico, sendo que seis (18,8%) pacientes apresentaram timo normal e dez (31,2%), timoma, dado compatível com a literatura geral, em que a hiperplasia tímica é mais comum entre os pacientes com miastenia gravis, mas diferente daquele encontrado por vários autores indianos que têm mostrado o timoma como achado histopatológico mais comum. (PANDIT; RAO, 1995; ROY *et al.*, 2000; SINGHAL *et al.*, 2008; VAIDEESWAR *et al.*, 2004). Esta diferença em relação aos estudos indianos está ligada a um desvio de seleção já que naqueles, os pacientes submetidos à timectomia apresentavam timo alargado nos exames de imagem ou tinham doença mais severa. Nesta casuística, vários dos pacientes submetidos a este procedimento cirúrgico, tiveram indicação como tratamento padrão para miastenia gravis e, apenas os doentes diagnosticados mais recentemente tiveram tratamento conservador e indicação da timectomia apenas em não-resposta ao tratamento clínico convencional em miastênicos não timomatosos ou alteração tímica nos exames de avaliação do mediastino anterior.

A história natural da miastenia gravis continua incerta e vários tratamentos continuam sem consenso na literatura apesar de exaustivas pesquisas estarem sendo realizadas. Porém, a queda da mortalidade, melhor qualidade de vida e o aumento da prevalência da doença, o que, indiretamente, demonstra melhora da sobrevida, demonstram que os procedimentos diagnósticos e terapêuticos têm obtido êxito no controle da doença.

# CONCLUSÕES

## 5. CONCLUSÕES

Na amostra atual, a ocorrência de miastenia grave teve predomínio do sexo feminino com idade menor que no sexo masculino, sendo a forma generalizada a mais freqüente, com o comprometimento da musculatura das extremidades presente na primeira consulta, porém, o envolvimento da musculatura ocular com ptose e diplopia foram os sinais e os sintomas mais freqüentes.

Os testes farmacológicos foram úteis no diagnóstico da doença nas formas generalizadas, sendo que o teste de estimulação repetitiva confirmou o diagnóstico na maioria dos casos e os demais testes somente auxiliaram no diagnóstico diferencial.

O uso da piridostigmina, prednisona, outros imunossuppressores, plasmaférese e imunoglobulina tiveram eficácia clínica já que os pacientes com e sem timoma evoluíram satisfatoriamente.

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

# **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

A **RANDOMIZED** clinical trial comparing prednisone and azathioprine in myasthenia gravis: results of the second interim analysis. **Myasthenia Gravis Clinical Study Group. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, v. 56, n. 11, p. 1157-1163, Nov. 1993.

AARLI, J. A.; ROMI, F.; SKEIE, G. O. GILHUS, N. E. Myasthenia gravis in individuals over 40. **Ann N Y Acad Sci**, v. 998, p. 424-431, Sep. 2003.

ALLEN, N.; KISSEL, P.; PIETRASIUK, D.; PERLOW, M. J. Myasthenia gravis in monozygotic twins. Clinical follow-up nine years after thymectomy. **Arch Neurol**, v. 41, n. 9, p. 994-996, Sep. 1984.

ALMEIDA, D. F.; RADAELI, R. F.; MELO JR, A. C. M. N. C. Ice pack test in the diagnosis of myasthenia gravis. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 66, n. 1, p. 96-98, Mar. 2008.

ALSHEKHLER, A.; MILES, J. D.; KATIRJI, B.; PRESTON, D. C.; KAMINSKI, H. J. Incidence and mortality rates of myasthenia gravis and myasthenic crisis in US hospitals. **Neurology**, v. 72, n. 18, p. 1548-1554, May 2009.

ALTER, M.; TALBERT, O. R. Myasthenia gravis in one monozygotic twin. **Neurology**, v. 10, p. 793-798, Aug. 1960.

ANDREWS, P. I.; MASSEY, J. M.; SANDERS, D. B. Acetylcholine receptor antibodies in juvenile myasthenia gravis. **Neurology**, v. 43, p. 977-982, May 1993.

ARAGONES, J. M.; BOLIVAR, I.; BONFILL, X.; BUFILL, E.; MUMMANY, A.; ALONSO, F.; ILLA, I. Myasthenia gravis: a higher than expected incidence in the elderly. **Neurology**, v. 60, n. 6p. 1024-1026, Mar. 2003.

ASSIS, J. L. História da miastenia grave. In: ASSIS, J. L. editor. Miastenia grave. 1a. ed. São Paulo: Sarvier, p. 3-5, 1990a.

ASSIS, J. L. Aspectos Clínicos. In: ASSIS, J. L., editor. Miastenia grave. 1a. ed. São Paulo: Sarvier, p. 7-36, 1990b.

ASSIS, J. L. História do estudo da miastenia grave na Clínica Neurológica do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 52, n. 3, p. 376-385, Sep 1994.

ASSIS, J. L.; MARCHIORI, P. E.; ZAMBON, A. A.; SCAFF, M. Tratamento conservador e timectomia na miastenia grave: resultados observados em dois grupos de pacientes acompanhados a longo prazo. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 45, n. 2 p. 119-130, Jun. 1987.

BARLOW, C. F. Neonatal myasthenia gravis. **Ann J Dis Child**, v. 135, n. 3, p. 209, Mar. 1981.

BARTOCCIONI, E.; SCUDERI, F.; MINICUCI, G. M.; MARINO M.; CIARAFFA, F.; EVOLI, A. Anti-MuSK antibodies: correlation with myasthenia gravis severity. **Neurology**, v. 67, n. 3, p. 505-507, Aug. 2006.

BATRA, P.; HERRMANN JR, C.; MULDER, D. Mediastinal imaging in myasthenia gravis: correlation of chest radiography, CT, MR, and surgical findings. **Am J Roentgenol**, v. 148, n. 3, p. 515-519, Mar 1987.

BEDLACK, R. S.; SANDERS, D. B. On the concept of myasthenic crisis. **J Clin Neuromuscul Dis**, v. 4, n. 1, p. 40-42, Sep. 2002.

BERSHAD, E. M.; FEEN, E. S.; SUAREZ, J. I. Myasthenia gravis crisis. **South Med J**, v. 101, n. 1, p. 63-69, Jan. 2008.

BLALOCK, A. Thymectomy in the treatment of myasthenia gravis: report of 20 cases. **J Thorac Cardiovasc Surg**, v. 13, p. 316-339, 1944.

BLALOCK, A.; MASSON, M. F.; MORGAN, H. J.; RIVEN, S. S. Myasthenia gravis and tumors of the thymic region: report of a case in which the tumor was removed. **Ann Surg**, v. 110, n. 4, p. 554-561, Oct. 1939.

BROOKS, E. B.; PACHNER, A. R.; DRACHMAN, D. B.; KANTOR, F. S. A sensitive rosetting assay for detection of acetylcholine receptor antibodies using BC3H-1 cells: positive results in 'antibody negative' myasthenia gravis. **J Neuroimmunol**, v. 28, n. 1, p. 83-93, Jun. 1990.

BUDDE, J. M.; MORRIS, C. D.; GAL, A. A.; MANSOUR, K. A.; MILLER, J. I. Jr. Predictors of outcome in thymectomy for myasthenia gravis. **Ann Thorac Surg**, v. 72, p. 197-202, Jul. 2001.

CANAL, N.; FRANCESCHI, M. Myasthenic crisis precipitated by iohalamic acid. **Lancet**, v. 1, n. 8336, p. 1288, Jun. 1983.

CARLSSON, B.; WALLIN, J.; PIRSKANEN, R.; MATELL, G.; SMITH, C. I. E. Different HLA DR-DQ associations in subgroups of idiopathic myasthenia gravis. **Immunogenetics**, v. 31, n. 5-6, p. 285-290, 1990.

CASTLEMAN, B. The pathology of the thymus gland in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci*, v. 135, n. 1, p. 496-505, Jan. 1966.

CHAGNAC, Y.; HADANIN, M.; GOLDHAMMER, Y. Myasthenic crisis after intravenous administration of iodinated contrast agent. **Neurology**, v. 35, n. 8, p. 1219-1220, Aug. 1985.

CHIU, H-C; VINCENT, A.; NEWSOM-DAVIS, J.; HSIEH, K-H, HUNG, T-P. Myasthenia gravis: population differences in disease expression and acetylcholine receptor antibody titers between Chinese and Caucasians. **Neurology**, v. 37, n. 12, p. 1854-1857, Dec. 1987.

CHRISTENSEN, P. B.; JENSEN, T. S.; TSIROPOULOS, I.; SØRENSEN, T.; KJAER, M.; HØJER-PEDERSEN, E.; RASMUSSEN, M. J.; LEHFELDT E. Mortality and survival in myasthenia gravis: a Danish population based study. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 64, n. 1, p. 78-83, Jan. 1998.

CIKES, N.; MOMOI, M. Y.; WILLIAMS, C. L.; HOWARD, F. M. JR.; HOAGLAND, H. C.; WHITTINGHAM, S.; LENNON, V. A. Striational autoantibodies: Quantitative detection by enzyme immunoassay in myasthenia gravis, thymoma, and recipients of D-penicillamine or allogeneic bone marrow. **Mayo Clin Proc**, v. 63, n. 5, p. 474-481, May, 1988.

COHEN, M. S.; YOUNGER, D. Aspects of the natural history of myasthenia gravis: crisis and death. **Ann NY Acad Sci**, v. 377, p. 670-677, 1981.

COMPSTON, D. A.; VINCENT, A.; NEWSOM-DAVIS, J.; BATCHELOR, J. R. Clinical, pathological, HLA antigen and immunological evidence for disease heterogeneity in myasthenia gravis. **Brain**, v. 103, n. 3, p. 579- 601, Sep. 1980.

CONTI-FINE, B. M.; MILANI, M.; KAMINSKI, H. J. Myasthenia gravis: past, present, and future. **J Clin Invest**, v. 116, n. 11, p. 2843-2854, Nov. 2006.

CUNHA, F. M. B. Miastenia Grave: Estudo de 153 casos (dissertação), **Universidade Federal do Paraná**, 2007.

CUNHA, F. M.; SCOLA R. H.; WERNECK, L. C. Myasthenia gravis: Clinical evaluation of 153 patients. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 57, n. 2-B, p. 457-464, Jun. 1999a.

CUNHA, F. M.; SCOLA, R. H.; WERNECK, L. C. Myasthenia gravis. Historical aspects. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v. 57, n. 2-B, p. 531-536, Jun. 1999b.

DALE, H. H.; FELDBERG, W. Chemical transmission of motor nerve endings in voluntary muscles? **J Physiol**, v. 81, p. 39-40, 1934.

DAROFF, R. B. The office Tensilon test for ocular myasthenia gravis. **Arch Neurol**, v. 43, n. 8, p. 843-844, Aug. 1986.

DIAS-TOSTA, E.; AGUIAR, M. F.; BARBOSA, H.; VIELA, S. S. Familial myasthenia gravis: a case report in identical twins. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 47, n. 2, p. 248-253, Jun. 1989.

DIAS-TOSTA, E.; KUCKELHAUS, C. S.; AMARAL, K. Myasthenia gravis and peripheral neuropathy in an Amazon indigenous female. **Neuromuscul Disord**, v. 9, n. 4, p. 262-263, Jun. 1999.

DIRR, L. Y.; DONOFRIO, P. D.; PATTON, J. F.; TROOST, B. T. A false-positive edrophonium test in a patient with a brainstem glioma. **Neurology**, v. 39, n. 6, p. 865-867, Jun. 1989.

DONALDSON, D. H.; ANSHER, M.; HORAN, S.; RUTHERFOR, R. B.; RINGEL, S. P. The relationship of age to outcome in myasthenia gravis. **Neurology**, 40, p. 786-790, 1990.

DRACHMAN, D. B. Myasthenia gravis. **N Engl J Med**, v. 330, n. 35, p. 1797-1810, Jun. 1994.

DRACHMAN, D. B.; DE SILVA, S.; RAMSAY, D.; PESTRONK, A. "Sero-negative" myasthenia gravis: a humorally mediated variant of myasthenia. **Neurology**, v. 37, Suppl 1, p. 214-214, 1987a.

DRACHMAN, D. B.; DE SILVA, S.; RAMSAY, D.; PESTRONK, A. Humoral pathogenesis of myasthenia gravis. **Ann N Y Acad Sci**, v. 505, p. 90-105, 1987b.

DRACHMAN, D. B. Present and future treatment of myasthenia gravis. **N Engl J Med**, v. 316, n. 12, p. 743-774, 1987c.

DRACHMAN, D. B.; Myasthenia gravis (second of two parts). **N Engl J Med**, v. 298, n. 4, p. 186-193, Jan. 1978.

DRACHMAN, D. Myasthenia gravis. In: ROSE, N; MACKAY, I; eds. **The autoimmune diseases**. 3rd Ed. San Diego: Academic Press, p. 637-662, 1998.

DRACHMAND, D. B.; ADAMS, R. N.; JOSIFEK, L. F.; SELF, S. G. Functional activities of autoantibodies to acetylcholine receptors and the clinical severity of myasthenia gravis. **N Engl J Med**, v. 307, n. 13, 769-775, Sep. 1982.

ENGEL, A. G. Acquired autoimmune myasthenia gravis. In: ENGEL, A. G.; FRANZINI-ARMSTRONG, C. editors. *Myology: Basic and clinical*. 2<sup>nd</sup>. ed. New York: McGraw Hill Inc, p. 1769-1797, 1994b.

ENGEL, A. G. Congenital Myasthenic Syndrome. **Neurol Clin**, v. 12, n. 2, p. 401-437, May 1994a.

ENGEL, A. G.; LAMBERT, E. H.; SANTA, T. Study of long term anticholinesterase therapy. **Neurology**, v. 23, p. 1273-1281, Dec. 1973.

EVOLI, A.; BATOCCHI, A. P.; BARTOCCIONI, E.; LINO, M. M.; MINISCI, C.; TONALI, P. Juvenile myasthenia gravis with prepubertal onset. **Neuromuscul Disord**, v. 8, p. 561-567, Dec. 1998

EVOLI, A.; TONALI, P. A.; PADUA, L.; MONACO, M. L.; SCUDERI, F.; BATOCCHI, A. P.; MARINO, M.; BARTOCCIONI, E. Clinical correlates with anti-MuSK antibodies in generalized seronegative myasthenia gravis. **Brain**, v. 126, p. 2304-2311, Oct. 2003.

FERGUSON, I. T.; MURPHY, R. P.; LASCELLES, R. G. Ventilatory failure in myasthenia gravis. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 45, n. 3, p. 217-222, Mar. 1982.

FILHO J.; SUAREZ, J. Neurocritical care of myasthenia gravis crisis. In: KAMINSKI, H. ed. **Myasthenia Gravis and Related Disorders**. Totowa, NJ: Humana Press, p. 223-234, 2003.

FINK, M. E. Treatment of the critically ill patient with myasthenia gravis. In: ROPPER, A.H. ed. **Neurological and Neurosurgical Intensive Care**. 3rd ed. New York: Raven Press; p. 351-362, 1993.

FRANK, J. H.; COOPER, G. W.; BLACK, W. C.; PHILLIPS, L.H. Iodinated contrast agents in myasthenia gravis. **Neurology**, v. 37, n. 8, p. 1400-1402, Aug. 1987.

FRASER, K. M.; SIMPSON, J. A.; CRAWFORD, J. The place of surgery in the treatment of myasthenia gravis. **Br J Surg**, v. 65, n. 5, p. 301-304, May 1978.

GAJDOS, P.; CHEVRET, S.; CLAIR, B.; TRANCHANT, C.; CHASTANG, C. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. Myasthenia gravis clinical study group. **Ann Neurol**, v. 41, n. 6, 789-796, Jun. 1997.

GARLEPP, M. J.; DAWKINS, R. L.; CHRISTIANSEN, F. T. HLA antigens and acetylcholine receptor antibodies in penicillamine induced myasthenia gravis. **BMJ**, v. 286, p. 338-340, Jan. 1983.

GAY, A. J.; SALMON, M. L.; WINDSON, C. E. Hering's low, the levators and their relationship in disease states. **Arch Ophthalmol**, v. 77, n. 2, p. 157-160, Feb. 1967.

GENKINS, G.; PAPATESTAS, A. E.; HOROWITZ, S.H.; KORNFELD, P. Studies in myasthenia gravis: early thymectomy. **Am J Med**, v. 58, n. 4, p. 517-524, Apr. 1975.

GOTKINE, M.; FELLING, Y.; ABRAMSKY, O. Occurrence of CNS demyelinating disease in patients with myasthenia gravis. **Neurology**, v. 67, n. 5, p. 881-883, Sep. 2006.

GROB, D. Natural history of myasthenia gravis. In: ENGEL, A.G., ed. **Myasthenia gravis and myasthenic disorders**. Oxford: Oxford University Press. Contemporary Neurology Series, p. 131-45, 1991.

GROB, D.; ARSURA, E. L.; BRUNNER, N. G.; NAMBA, T. The course of myasthenia gravis and therapies affecting outcome. **Ann N Y Acad Sci**, v. 505, p. 472-499, 1987.

GROB, D.; BRUNNER, N. G.; NAMBA, T. The natural course of myasthenia gravis and effect of therapeutic measures. **Ann N Y Acad Sci**, v. 377, p. 652-669, 1981.

GUIDELINES in electrodiagnostic medicine. American Association of Electrodiagnostic Medicine. **Muscle Nerve**, v. 15, n. 2, p. 229-253, Feb. 1992.

HALE, D. A.; COHEN, A. J.; SCHAEFER, P.; JORDAN, D.; THOMPSON, L. D.; BELLAMY, R. F.; EDWARDS, F. H.; BARRY, M. J. Computerized tomography in the evaluation of myasthenia gravis. **South Med J**, v. 83, n. 4, p. 414-416, Apr. 1990.

HANKINS, J. R.; MAYER, R. F.; SATTERFIELD, J. R.; TURNEY, S. Z.; ATTAR, S.; HANKINS, J. R.; MAYER, R. F.; SATTERFIELD, J. R.; TURNEY, S. Z.; ATTAR, S.; SEQUEIRA, A. J.; THOMPSON, B. W.; McLAUGHLIN, J. S. Thymectomy for myasthenia gravis: 14-year experience. **Ann Surg**, v. 201, n. 5, p. 618-625, May. 1985.

HANTAI, D.; RICHARD, P.; KOENING, J.; EYMARD, B. Congenital myasthenic syndromes. **Curr Opin Neurol**, n. 5, v. 17, p. 539-551, Oct. 2004.

HECKMANN, J. M.; OWEN, E. P.; LITTLE, F. Myasthenia gravis in South Africans: racial differences in clinical manifestations. **Neuromuscul Disord**, v. 17, n. 11-12, p. 929-934, Dec. 2007.

HERRMANN JR, C. Myasthenia gravis occurring in families. **Neurology**, v. 16, n. 1, p. 75-85, Jan. 1966

HETHERINGTON, K. A.; LOSEK, J. D. Myasthenia Gravis: miasthenia vs. cholinergic crisis. **Pediatr Emerg Care**, v. 21, n. 8, p. 546-548, Aug. 2005.

HOCH, W.; MCCONVILLER, J.; HELMS, S.; NEWSON-DAVIS, J.; MELMS, A.; VINCENT, A. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. **Nat Med**, v. 7, n. 3, p. 365-368, Mar. 2001.

HOFF, J. M.; DALTVEIT, A. M.; GILHUS, N. E. Myasthenia gravis: consequences for pregnancy, delivery, and the newborn. **Neurology**, v. 61, n. 10, p. 1362-1366, Nov. 2003.

HOHFELD, R.; TOYKA, K. V.; HEININGER, K.; GROSSE-WILDE, H.; KALIES, I. Autoimmune human T lymphocytes specific for acetylcholine receptor. **Nature**, v. 310, n. 5974, p. 244-246, Jul. 1984.

HOHFELD, R.; WEKERLE, H. The thymus in myasthenia gravis. **Neurol Clin**, v. 12, p. 331-342, May. 1994.

HOWARD, F. M. JR.; LENNON, V. A.; FINLEY, J.; MATSUMOTO, J.; ELVEBACK, L. R. Clinical correlations of antibodies that bind, block, or modulate human acetylcholine receptors in myasthenia gravis. **Ann N Y Acad Sci**, v. 505, p. 526-538, 1987

HOWARD, J. F.; SANDERS, D. B.; MASSEY, J. M. The electrodiagnosis of myasthenia gravis and the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. **Neurol Clin**, v. 12, n. 2, p. 305-330, May. 1994.

IM, S. H.; BARCHAN, D.; MAITI, P. K.; RAVEH, L.; SOUROUJON, M. C.; FUCHS, S. Suppression of experimental myasthenia gravis, a B cell-mediated autoimmune disease, by blockade of IL-18. **FASEB J**, v. 15, n. 12, p. 2140-2148, Oct. 2001.

JACOBSON, D. L.; GANGE, S. J.; ROSE, N. R.; GRAHAM, N. M. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. **Clin Immunol Immunopathol**, v. 84, n. 3, p. 223-243, Sep. 1997.

JUEL, V. C.; MASSEY, J. M. Myasthenia gravis. **Orphanet J Rare Dis**, v. 2, n. 44, Nov. 2007. Disponível em: <[www.OJRD.com/content/2/1/44](http://www.OJRD.com/content/2/1/44)>. Acesso em: 10 out. , 2009.

KAO, I.; DRACHMAN, D. B. Thymic muscle cells bear acetylcholine receptors: possible relation to myasthenia gravis. **Science**, v. 195, n. 4273, p. 74-75, Jan. 1977.

KATIRJI, B.; KAMINSKI, H. J. Electrodiagnostic approach to the patient with suspected neuromuscular junction disorder. **Neurol Clin**, n. 2, v. 20, p. 557-586, May. 2002.

KEESEY, J. C. Clinical evaluation and management of myasthenia gravis. **Muscle Nerve**, v. 29, n. 4, p. 484-505, Apr. 2004.

KEESEY, J. C. Electrodiagnostic approach to defects of neuromuscular transmission. **Muscle Nerve**, v. 12, n. 8, p. 613-626, 1989.

KEESEY, J.C. "Crisis" in myasthenia gravis: an historical perspective. **Muscle Nerve**, v. 26, n. 1, p. 1-3, Jul. 2002.

KEESEY, J.C. 2004. Clinical evaluation and management of myasthenia gravis. **Muscle Nerve**, v. 29, n. 4, p. 484-505, Apr. 2004.

KESLER, K. A.; WEIGHT, C. D.; LOEHRER, P. J. Thymoma: Current Medical and Surgical Management. **Semin Neurol**, v. 24, p. 63-73, 2004.

KEYNES, G. The history of myasthenia gravis. **Med Hist**, v. 5, n. 6, p. 313-325, Oct. 1961.

KEYNES, G. The results of thymectomy in myasthenia gravis. **BMJ**, v. 2, n. 4628, p. 611-616, Sep. 1949.

KURTZKE, J. F. Epidemiology of myasthenia gravis. In: SCHOENBERG, B. S. ed. **Advances in Neurology**. New York: Raven Press, v. 19, p. 545-566, 1978.

KURTZKE, J. F.; KURLAND, L. T. Chapter 66: the epidemiology of neurologic disease. In: JOYNT, R. J. , ed. **Clinical Neurology**. Philadelphia: J.B. Lippincott, v. 4, p. 80-88, 1992.

LARNER, A. J. The place of the ice pack test in the diagnosis of myasthenia gravis. **Int J Clin Pract**, v. 58, n. 9, p. 887-888, Sep. 2004.

LEHMANN, H. C.; HARTUNG, H. P.; HETZEL, G. R., STUVE, O.; KIESEIER, B. C. Plasma exchange in neuroimmunological disorders: part 2. Treatment of neuromuscular disorders. **Arch Neurol**, v. 63, n. 8, p. 1066-1071, Aug. 2006.

LENNON, V. A. Serological diagnosis of myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. In: LISAK, R. P. **Handbook of Myasthenia Gravis and Myasthenic Syndromes**. New York: Marcel-Dekker; p. 149-164, 1994.

LERTCHAVANAKUL, A.; GAMNERISIRI, P.; HIRUNWIWATKUL, P. Ice test for ocular myasthenia gravis. **J Med Assoc Thai**, v. 84, Suppl 1, p. S131-S136, Jun. 2001.

LINDSTROM, J. An assay for antibodies to human acetylcholine receptor in serum from patients with myasthenia gravis. **Clin Immunol Immunopathol**, v. 7, p. 36-43, Jan. 1977.

LINDSTROM, J. M.; SEYBOLD, M. E.; LENNON, V. A.; WHITTINGHAM, S. DUANE, D. D. Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis: prevalence, clinical correlates, and diagnostic value. **Neurology**, v. 26, n. 11, p. 1054-1059, Nov. 1976.

LINDSTROM, J.; SHELTON, D.; FUJII, Y. Myasthenia gravis. **Adv Immunol**, v. 42, p. 233-284, 1988.

LISAK, R. P. The clinical limits of myasthenia gravis and differential diagnosis. **Neurology**, v. 48, Suppl 5, p. S36-S39, 1997.

LISAK, R. P.; BARCHI, R. L. **Myasthenia Gravis**. 1<sup>st</sup> . ed. Philadelphia: Saunders, 1982.

MACDONALD, B. K.; COCKERELL, O. C.; SANDER, J. W.; SHORVON, S. D. The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK. **Brain**, v. 123, p. 665-676, Apr. 2000.

MAGGI, G.; CASADIO, C.; CAVALLO, A.; CIANCI, R.; MOLINATTI, M.; RUFFINI, E. Thymectomy in myasthenia gravis: results of 662 cases operated upon in 15 years. **Eur J Cardiothorac Surg**, v. 3, n. 6, p. 504-511, 1989.

MANN, J. D.; JOHNS, T. R.; CAMPA, J. F. Long-term administration of corticosteroids in myasthenia gravis. **Neurology**, v. 26, n. 8, p. 729-740, Aug. 1976.

MASSEY, J. M. Treatment of acquired myasthenia gravis. **Neurology**, v. 48, Suppl 5, p. S46-S51, 1997.

MERIGGIOLI, M. N. IVIG in myasthenia gravis: Getting enough “bang for the buck”. **Neurology**, v. 68, n. 11, p. 803-804, Mar. 2007.

MERRIT, H. H. Corticotropin and cortisone in diseases of nervous system. **Yale J Biol Med**, v. 24, n. 6, p. 466-473, Jun. 1952.

MERTENS, H. G.; BALZEREIT, F.; LEIPERT, M. The treatment of severe myasthenia gravis with immunosuppressive agents. **Eur Neurol**, v. 2, n. 6, p. 321-339, 1969.

MILLICHAP, J. G.; DODGE, P. R. Diagnosis and treatment of myasthenia gravis in infancy, childhood, and adolescence. **Neurology**, v. 10, p. 1007-1014, Nov. 1960.

MOHAN, S.; BAROHN, R. J.; JACKSON, C. E.; KROLICK, K. A. Evaluation of myosin-reactive antibodies from a panel of myasthenia gravis patients. **Clin Immunol Immunopathol**, v. 70, n. 3, p. 266-273, Mar. 1994.

MOIOLA, L.; KARACHUNSKI, P.; PROTTI, M. P.; HOWARD, J. F.; JR.; CONTI-TRONCONI, B. M. Epitopes on the  $\beta$  subunit of human muscle acetylcholine receptor recognized by CD4+ cells of myasthenia gravis patients and healthy subjects. **J Clin Invest**, v. 93, n. 3, p. 1020-1028, Mar. 1994.

MOORTHY, G.; BEHRENS, M. M.; DRACHMAN, D. B.; KIRKHAM, T. H.; KNOX, D. L.; MILLER, N. R.; SLAMOVITZ, T. L.; ZINREICH, S. J. Ocular pseudomyasthenia or ocular myasthenia "plus": A warning to clinicians. **Neurology**, v. 39, p. 1150-1154, Sep. 1989.

MORGENTHALER, T. I.; BROWN, L. R.; COLBY, T. V.; HARPER JR, C. M.; COLES, D. T. Thymoma. **Mayo Clin Proc**, v. 68, n. 11, p. 1110-1123, Nov. 1993.

MORITA, M. P. A.; GABBAI, A. A.; OLIVEIRA, A. S. B.; PENN, A. S. Myasthenia gravis in childrens - Analysis of 18 patients. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 59, n. 3-B, p. 681-685, Sep. 2001.

MOSSMAN, S.; VINCENT, A.; NEWSOM-DAVIS, J. Myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibody: a distinct disease entity. **Lancet**, n. 8473, v. 1, p. 116-119, Jan. 1986.

MULDER, D. W.; LAMBERT, E. H.; EATON, L. M. Myasthenic syndrome in patients with ALS. **Neurology**, v. 9, p. 627-631, Oct. 1959.

MURTHY, J. M. K.; MEENA, A. K.; CHOWDARY, G. V. S.; NARYANAN, J. T. Myasthenic crisis: clinical features, complications and mortality. **Neurol India**, v. 53, n. 1, p. 37-40, Mar. 2005.

NASTUK, N. L.; PLESCIA, O.; OSSERMAN, K. E. Changes in serum complement activity in patients with myasthenia gravis. **Proc Soc Exp Biol Med**, v. 105, p. 177-184, Oct. 1960.

NASTUK, W. L.; STRAUSS, A. J.; OSSERMAN, K. E. Search for a neuromuscular blocking agent in the blood of patients with myasthenia gravis. **Am J Med**, v. 26, n. 3, p. 394-409, Mar. 1959.

NEWSON-DAVIS, J.; VINCENT, A. C.; WILCOX, H. N. A. Autoimmune disorders of the neuromuscular junction. In: LACHMANN, P. J.; PETERS, K.; ROSEN, F. S.; WALPORT, M. J, editors. **Clinical Aspects of Immunology**, 1<sup>st</sup>. ed. Boston: Blackwell Scientific Publications, p. 2091-2111, 1993.

NIAKAN, E.; HARATI, Y.; ROLAK, L. A. Immunosuppressive drug therapy in myasthenia gravis. **Arch Neurol**, v. 43, n. 2, p. 155-156, Feb. 1986.

OH, S. J.; KIM, D. E.; KURUOGLU, R.; BRADLEY, R. J.; DWYER, D. Diagnostic sensitivity of the laboratory tests in myasthenia gravis. **Muscle Nerve**, v. 15, n.6, p. 720-724, Jun. 1992.

OHTA, K.; SHIGEMOTO, K.; KUBO, S.; MARUYAMA, N.; ABE, Y.; UEDA, N.; OHTA, M. MuSK antibodies in AChR Ab-seropositive MG vs AChR Ab-seronegative MG. **Neurology**, v. 62, n. 11, p. 2132-2133, Jun. 2004.

OLANOW, C. W.; WECHSLER, A. S.; ROSES, A. D. A prospective study of thymectomy and serum acetylcholine receptor antibodies in myasthenia gravis. **Ann Surg**, v. 196, n. 2, p. 113-121, Aug. 1982.

OOSTERHUIS, H. J G. V. **Myasthenia Gravis**. 1<sup>st</sup>. ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, p. 9-20, 1984.

OOSTERHUIS, H. J. The natural course of myasthenia gravis: a long term follow up study. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, n. 10, v. 52, p. 1121-1127, Oct. 1989.

OSSERMAN, K. E.; GENKINS, G. Critical reappraisal of the use of edrophonium chloride tests in myasthenia gravis and significance of clinical classification. **Ann N Y Acad Sci**, v. 135, n. 1, p. 312-334, Jan. 1966.

OSSERMAN, K. E.; GENKINS, G. Studies in myasthenia gravis: review of a twenty-year experience in over 1200 patients. **Mt Sinai J Med**, v. 38, p. 497-537, Nov-Dec. 1971.

OSSERMAN, K. E.; KAPLAN, L.I. Rapid diagnostic test for myasthenia: increased muscle strength without fasciculation, after intravenous administration of edrofonium chrolide. **JAMA**, v. 150, n. 4, p. 265-268, Sep. 1952.

PALACE, J.; VINCENT, A.; BEESON, D. Myasthenia gravis: diagnostic and management dilemmas. **Curr Opin Neurol**, v. 14, n. 5, p. 583-589, Oct. 2001.

PANDIT, L.; RAO, S. N. Thymomatous myasthenia gravis. **J Assoc Physicians India**, v. 43, n. 8, p. 543-545, Aug. 1995.

PAPAZIAN O. Transient neonatal myasthenia gravis. **J Child Neurol**, v. 7, n. 2, p. 135-141, Apr. 1992.

PARR, J. R.; JAYAWANT, S. Childhood myasthenia: clinical subtypes and practical management. **Dev Med Child Neurol**, v. 49, n. 8, p. 629-635, Aug. 2007.

PASCUZZI, R.M. The history of myasthenia gravis. **Neurol Clin**, v. 12, n. 2, p. 231-242, May, 1994.

PATRICK, J.; LINDSTROM, J. Autoimmune response to acetylcholine receptor. **Science**, v. 180, n. 88, p. 871-872, May. 1973.

PHILLIPS, L. H. 2nd; TORNER, J. C.; ANDERSON, M. S.; COX, G. M. The epidemiology of myasthenia gravis in central and western Virginia. **Neurology**, v. 42, n. 10, p. 1888-1893, Oct, 1992.

PHILLIPS, L. H. 2nd; MELNICK, P. A. Diagnosis of myasthenia gravis in the 1990s. **Semin Neurol**, v. 10, n. 1, p. 62-69, Mar. 1990.

PHILLIPS, L. H.; TORNER, J. C. Epidemiologic evidence for a changing natural history of myasthenia gravis. **Neurology**, v. 47, n. 5, p. 1233-1238, Nov. 1996.

POULAS, K.; TSIBRI, E.; KOKLA, A.; PAPANASTASIOU, D.; TSOULOUFIS, T.; MARINO, M.; TSANTILI, P; PAPAPETROPOULOS, T.; TZARTOS, S. J. Epidemiology of seropositive myasthenia gravis in Greece. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 71, n. 3, p. 352-356, Sep. 2001.

POULAS, K.; TSIBRI, E.; PAPANASTASIOU, D.; TSOULOUFIS, T.; MARINOU, M.; TSANTILI, P.; PAPAPETROPOULOS, T.; TZARTOS, S. J. Equal male and female incidence of myasthenia gravis. **Neurology**, v. 54, n. 5, p. 1202-1203, Mar. 2000.

PRITCHARD, E. A. B. The use of "Prostigmin" in the treatment of myasthenia gravis. **Lancet**, v. 1, p. 432-434, 1935.

RAGGE, N. K.; HOYT, W. F. Midbrain myasthenia: fatigable ptosis, lid twitch sign, and ophthalmoparesis from a dorsal midbrain glioma. **Neurology**, v. 42, n. 4, p. 917-919, Apr. 1992.

RICHMAN, D. P.; AGIUS, M. A. Treatment of autoimmune myasthenia gravis. **Neurology**, v. 61, n. 12, p. 1652-1661, Dec. 2003.

ROBERTSON, N. P.; DEANS, J.; COMPSTON, D. A. Myasthenia gravis: a population based epidemiological study in Cambridgeshire, England. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 65, n. 4, p. 492-496, Oct. 1998.

ROMI, F.; SKEIE, G. O.; GILHUS, N. E.; AARLI, J. A. Striational antibodies in myasthenia gravis: reactivity and possible clinical significance. **Arch Neurol**, n. 3, v. 62, p. 442-446, Mar. 2005a.

ROMI, F.; GILHUS, N. E.; AARLI, J. A. Myasthenia gravis: clinical, immunological and therapeutic advances. **Acta Neurol Scand**, v. 111, n. 2 p. 134-141, Feb. 2005b.

RONAGER, J.; RAVNBORG, M.; HERMANSEN, I.; VORSTRUP, S. Immunoglobulin treatment versus plasma exchange in patients with chronic moderate to severe myasthenia gravis. **Artif Organs**, v. 25, n. 12, p. 967-973, Dec. 2001.

ROPPER, A. H.; BROWN, R, H. Myasthenia Gravis and related disorders of the neuromuscular junction. In: \_\_\_\_\_. **Adams and Victor's Principles of Neurology**. 8th ed. New York: McGraw-Hill Companies, ch. 53, p. 1536-1552, 2005.

ROWLAND, L. P. Controversies about the treatment of myasthenia gravis. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 43, n. 7, p. 644-659, Jul. 1980.

ROWLAND, L. P. Myasthenia gravis. In: GOLDENSOHN, E. S.; APPEL, S. H, editors. **Scientific Approaches to Clinical Neurology**. 1<sup>st</sup>. ed. Philadelphia: Lea & Febiger, p. 1518-1554, 1977.

ROWLAND, L. P.; HOEFER, P. F.; ARANOW, H.; MERRIT, H. H. Fatalities in myasthenia gravis: a review of 39 cases with 26 autopsies. **Neurology**, v. 6, n.5, p. 310-326, May. 1958.

ROY, A.; KALITA, J.; MISRA, U. K.; KAR, D.; AGARWAL, A.; MISRA, S. K. A study of myasthenia gravis in patients with and without thymoma. **Neurol India**, v. 48, n.4, p. 343-346, Dec. 2000.

SANCHEZ, J. L.; URIBE, C. S.; FRANCO, A. F.; JIMENEZ, M. E.; ARCOS-BURGOS, O. M.; PALACIO, L. G. Prevalence of myasthenia gravis in Antioquia, Colombia. **Rev Neurol**, v. 34, n. 11, p. 1010-1012, Jun. 2002.

SANDERS, D. B.; ANDREWS, I.; HOWARD, J. F.; MASSEY, J. M. Seronegative myasthenia gravis. **Neurology**, v. 28, p. 266-272, 1978.

SANDERS, D. B.; ANDREWS, I.; HOWARD, J. F.; MASSEY, J. M. Seronegative myasthenia gravis. **Neurology**, v. 48, Suppl 5, p. S40-S45, 1997.

SANDERS, D. B.; EL-SALEM, K.; MASSEY, J. M.; MCCONVILLE, J.; VINCENT, A. Clinical aspects of MuSK antibody positive seronegative myasthenia gravis (SNMG). **Neurology**, v. 60, n. 12, p. 1978-1980, Jun. 2003.

SANDERS, D. B.; HOWARD, J. F. Disorders of neuromuscular transmission. In: BRADLEY, W. G.; DAROFF, R. B.; FENICHEL, G. M.; MARSDEN, C. D. **Neurology in Clinical Practice**, 1<sup>st</sup> ed. Boston: Butterworth-Heinemann, p. 1819-1842, 1991.

SANDERS, D. B.; MASSEY, J. M. The diagnostic utility of anti-striational antibodies in myasthenia gravis. **Neurology**, v. 58, p. A229, 2002.

SAPERSTEIN, D. S.; BAROHN, R. J. Management of myasthenia gravis. **Semin Neurol**, v. 24, p. 41-48, 2004.

SAVOY, CV. **Miastenia Grave** (Tese). São Paulo: Faculdade de Medicina - Universidade de São Paulo, 1945.

SCCADING, G. K.; HAVARD, C. W. H.; LANGE, M. H.; DOMB, I. The long term experience of thymectomy for myasthenia gravis. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 48, n. 5, p. 401-406, May. 1985.

SENEVIRATNE, J.; MANDREKAR, J.; WIJICKS, E. F.; RABINSTEIN, A. A. Noninvasive ventilation in myasthenic crisis. **Arch Neurol**, v. 65, n. 1, p. 54-58, Jan. 2008.

SHI, F. D.; WANG, H. B.; LI, H.; HONG, S.; TANIGUCHI, M.; LINK, H.; VAN KAER, L.; LJUNGGREN, H. G. Natural killer cells determine the outcome of B cell-mediated autoimmunity. **Nat Immunol**, v. 1, n. 3, p. 245-251, Sep. 2000.

SIMPSON, J. A. Myasthenia gravis: a new hypothesis. **Scott med J**, v. 5, p. 419-436, 1960.

SINGHAL, B.S.; BHATIA, N. S.; UMESH, T.; MENON, S. Myasthenia gravis: a study from India. **Neurol India**, v. 56, n. 3, p. 352-355, Jul-Sep. 2008.

SNEAD, O. C. 3rd; BENTON, J. W.; DWYER, D.; MORLEY, B. J.; KEMP, G. E.; BRADLEY, R. J.; OH, S. J. Juvenile myasthenia gravis. **Neurology**, v. 30, p. 732-739, Jul. 1980.

SOLIVEN, B. C.; LANGE, D. J.; PENN, A. S.; YOUNGER, D.; JARETZKI, A. 3rd; LOVELACE, R. E.; ROWLAND, L. P. Seronegative myasthenia gravis. **Neurology**, v. 38, n. 4, p. 514-517, Apr. 1988.

SOMMER, N.; WILLCOX, N.; HARCOURT, G. C.; NEWSOM-DAVIS, J. Myasthenic thymus and thymoma are selectively enriched in acetylcholine receptor-reactive T cells. **Ann Neurol**, v. 28, n.3, p. 312-319, Sep. 1990.

SOMNIER, F. E. Increasing incidence of late-onset anti-AChR antibody-seropositive myasthenia gravis. **Neurology**, v. 65, p. 928-930, 2005.

STALBERG E.; TRONTELJ, J. **Single Fibre Electromyography**. Old Woking, England: Mirvalle Press, 1979.

STEINMAN, L. Immunogenetic mechanisms in myasthenia gravis. In: AQUILONIUS, S. M., GILLBERG, P. .G, eds. **Cholinergic neurotransmission: functional and clinical aspects**. v. 84 of Progress in brain research. Amsterdam: Elsevier, p. 117-124, v. 84, p. 117-124. 1990.

STORM-MATHISEN, A. Epidemiology of myasthenia gravis in Norway. **Act Neurol Scand**, v. 70, n. 4, p. 274-284, Oct. 1984.

STRAUSS, A. J. L.; SEEGAL, B. C.; HSU, K. C.; BURKHOLDER, P. M.; NASTYK, W. C.; OSSERMAN, K. E. Immunofluorescence demonstration of a muscle binding complement serum globulin fraction in myasthenia gravis. **Proc Soc Exp Biol Med**, v. 105, p. 184-191, 1960.

SZORBOR, A.; MATTYUS, A.; MOLNAR, J. Myasthenia gravis in childhood and adolescence: a report on 209 patients and review of literature. **Acta Paediatric Hung**, v. 29, p. 299-312, 1988-1989.

TETHER, J. E. Management of myasthenic and cholinergic crises. **Am J Med**, v. 19, p. 740-742, Nov. 1955.

THANVI, B. R.; LO, T. C. Update on myasthenia gravis. **Postgrad Med J**, v. 80, n. 950, p. 690-700, Dec. 2004.

THOMAS, C. E.; MAYER, S. A.; GUNGOR, Y.; SWARUP, R.; WEBSTER, E. A.; CHANG, I.; BRANNAGAN, T. H.; FINK, M. E.; ROWLAND, L. P. Myasthenic crisis: clinical features, mortality, complications, and risk factors for prolonged intubation. **Neurology**, v. 48, n. 5, p. 1253-1260, May. 1997.

TOSTA, E. D.; FERNANDES, R. N. M. Miastenia grave: tratamento com timectomia, corticóide e plasmaférese. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 47, p. 30-50, 1989.

TZARTOS, S. J.; BARKAS, T.; CUNG, M. T.; MAMALAKI, A.; MARRAUD, M.; ORLEWSKI, P.; PAPANASTASIOU, D.; SAKARELLOS, C.; SAKARELLOS-DAITSIOTIS, M.; TSANTILI, P.; TSIKARIS, V. Anatomy of the antigenic structure of a large membrane autoantigen, the muscle-type nicotinic acetylcholine receptor. **Immunol Rev**, v. 163, p. 89-120, Jun. 1998.

UONO, M. Clinical statistics of myasthenia gravis in Japan. **Int J Neurol**, v. 14, n.1, p. 87-99, 1980.

VAIDEESWAR, P.; PADMANABHAN, A.; DESHPANDE, J. R.; PANDIT, S. P. Thymoma: A pathological study of 50 cases. **J Postgrad Med**, v. 50, n. 2, p. 94-97, Apr-Jun. 2004.

VIETS, H. R. A historical review of myasthenia gravis from 1672 to 1900. **J Am Med Assoc**, v. 153, n. 14, p. 1273-1280, Dec. 1953.

VINCENT, A.; PALACE, J.; HILTON-JONES, D. Myasthenia Gravis. **Lancet**, v. 357, n. 9274, p. 2122-2128, Jun. 2001.

VINCENT, A. Immunology of disorders of neuromuscular transmission. **Acta Neurol Scand**, v. 113, p. 1-7, 2006.

VINCENT, A.; CLOVER, L.; BUCKLEY, C.; GRIMLEY EVANS, J.; ROTHWELL, P. M.; UK MYASTHENIA GRAVIS SURVEY. Evidence of underdiagnosis of myasthenia gravis in older people. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 74, n.8, p. 1105-1108, Aug. 2003.

VINCENT, A.; LEITE, M. I. 2005. Neuromuscular junction autoimmune disease: muscle specific kinase antibodies and treatments for myasthenia gravis. **Curr Opin Neurol**, v. 18, n. 5, p. 519-525, Oct. 2005.

VINCENT, A.; MCCONVILLE, J.; FARRUGIA, M. E.; NEWSOM-DAVIS, J. Seronegative Myasthenia Gravis. **Semin Neurol**, v. 24, n. 1, p. 125-133, Mar. 2004.

VINCENT, A.; WHITING, P. J.; SCHLUEP, M.; HEIDENREICH, F.; LANG, B.; ROBERTS, A.; WILLCOX, N.; NEWSOM-DAVIS, J. Antibody heterogeneity and specificity in myasthenia gravis. **Ann N Y Acad Sci**, v. 505, p. 106-120, 1987.

VINCENT, A.; NEWSOM-DAVIS, J. Acetylcholine receptor antibody as a diagnostic test for myasthenia gravis: results in 153 validated cases and 2967 diagnostic assays. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 48, n. 12, p. 1246-1252, Dec. 1985.

WALKER, M. B. Case showing the effect of prostigmin on myasthenia gravis. **Proc R Soc Med**, v. 28, n. 6, p. 759-761, Apr. 1935.

WALKER, M. B. Treatment of myasthenia gravis with physostigmine. **Lancet**, v. 1, p. 1200-1201, 1934.

WEKERLE, H.; PATERSON, B.; KETELSON, U-P.; FELDMAN, M. Striated muscle fibres differentiate in monolayer cultures of adult thymus reticulum. **Nature**, v. 256, n. 5517, p. 493-494, Aug. 1975.

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

WERNECK, L. C.; MOREIRA, P.M. Miastenia grave: tratamento clínico x cirúrgico. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 49, n. 4, p. 409-417, Dec.1991.

WERNECK, L. C.; TEIVE, H. A. G. Miastenia grave: avaliação clínica e terapêutica de 55 casos. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 45, n. 4, p. 379-390, Dec. 1987.

WESTERBERG, M. R.; MAGEE, K. R.; SHIDEMAN, F. E. Effect of tensilon in myasthenia gravis. **Neurology**, v. 3, n. 4, p. 302-305, Apr. 1953.

WHEATLEY, L. M.; URSO, D.; TUMAS, K.; MALTZMAN, J.; LOH, E.; LEVINSON, A. I. Molecular evidence for the expression of nicotinic acetylcholine receptor  $\alpha$ -chain in mouse thymus. **J Immunol**, v. 148, n. 10, p. 3105-3109, May 1992.

YAMAMOTO, T.; VINCENT, A.; CIULLA, T. A.; LANG, B.; JOHNSTON, I.; NEWSOM-DAVIS, J. Seronegative myasthenia gravis: a plasma factor inhibiting agonist-induced acetylcholine receptor function copurifies with IgM. **Ann Neurol**, v. 30, n. 4, p. 550-557, Oct. 1991.

YEH, J. H.; CHEN, W. H.; CHIU, H. C.; VINCENT, A. Low frequency of MuSK antibody in generalized seronegative myasthenia gravis among Chinese. **Neurology**, n. 62, n. 11, p. 2131-2132, Jun. 2004.

ZINMAN, L.; NG, E.; BRIL, V. IV immunoglobulin in patients with myastheniagravis: A randomized controlled trial. **Neurology**, n. 68, p. 837-841, Mar. 2007.