

## Qual o papel da cirurgia no tratamento da miastenia grave?

### **Alessandro Wasum Mariani**

*Médico Assistente da Disciplina de Cirurgia Torácica da FMUSP*

*Doutor em Ciências pela FMUSP*

### **José Eustácio de Aquino Morais Filho**

*Médico Residente da Disciplina de Cirurgia Torácica da FMUSP*

### **Paulo Manuel Pego Fernandes**

*Professor Titular da Disciplina de Cirurgia Torácica da FMUSP*

*Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.*

**Introdução:** A Miastenia Gravis é uma doença crônica autoimune ocasionada pela produção de anticorpos contra os receptores nicotínicos pós-sinápticos presentes na junção neuromuscular. Isto resulta na redução do número desses receptores, o que explica a ocorrência do quadro clínico: fraqueza progressiva da musculatura voluntária que se acentua com o exercício e melhora após período de repouso. Outras características marcantes são a ausência de distúrbios sensitivos, de reflexo e de coordenação, além da piora dos sintomas ao final do dia.

O tratamento da Miastenia Gravis atualmente consiste no uso variável de quatro modalidades disponíveis: agentes anticolinesterásicos (também conhecido como tratamento sintomático); imunomodulação crônica (por meio de corticoides, azatioprina, entre outros); imunomodulação de efeito rápido (plasmaférese e imunoglobulinas intravenosas); e o tratamento cirúrgico pela timectomia.

**Objetivo:** Revisar e discutir a indicação, as vias de acesso e os resultados da cirurgia para o tratamento da Miastenia Gravis segundo a literatura atual.

**A Timectomia para Miastenia Gravis:** O benefício da cirurgia para o tratamento da Miastenia Gravis foi primeiramente demonstrado por Sauerbruch em 1912 e por Blalock em 1939. O racional para o emprego da timectomia como forma de tratamento baseia-se nas seguintes observações: o Timo tem importante participação na patogênese da doença; muitos dos pacientes possuem anormalidades no Timo, (60 a 70% dos pacientes apresentam hiperplasia tímica e 10 a 15% tem associação com Timoma).

Historicamente a cirurgia já ocupou posição de maior destaque, todavia, os anticolinérgicos ganharam o papel de pedra angular no tratamento, uma vez que, com a sua evolução, eles obtiveram boa ação terapêutica. Para alguns pacientes os anticolinesterásicos são a única forma de tratamento necessário para o controle total dos sintomas. Entretanto, para uma grande parcela de pacientes os anticolinesterásicos não são suficientes, sendo necessário alguma forma complementar de imunomodulação. Atualmente estes pacientes que não

obtem adequado controle com anticolinesterásicos são os considerados para a indicação cirúrgica.

A maioria dos grupos que estudam esse tema tem como consenso que os melhores candidatos para a Timectomia são pacientes com menos de 60 anos e início recente dos sintomas, exclui-se pacientes que possuam pesquisa positiva de anticorpos contra MuSK, pacientes portadores de sintomas exclusivamente oculares e pacientes que estejam em crise miastênica. Apesar de não existir um existe um certo consenso de que quanto menor o tempo de aparecimento dos sintomas e a realização da cirurgia, maior é o benefício pós-operatório. Obviamente o tratamento cirúrgico é consenso para todos os casos em que a miastenia está associado a presença do Timoma.

**Revisão da literatura:** Até o presente momento não existem resultados de estudos prospectivos randomizados que quantifiquem o benefício da timectomia em comparação com tratamento clínico exclusivo. Todavia, as evidências disponíveis demonstram que a timectomia associa-se à melhora, e em alguns casos a remissão dos sintomas miastênicos.

Um dos trabalhos mais relevantes sobre o tema, apesar de não ser recente, é uma revisão realizada sobre a orientação da American Academy of Neurology<sup>1</sup> que incluiu 28 estudos observacionais, demonstrando que:

- 1) A associação de timectomia e benefício clínico estudado atingiu significância estatística em 7 de 15 estudos que avaliaram remissão livre de medicamento; em 8 de 12 estudos que avaliaram a remissão de sintomas com ou sem medicação; em 8 de 13 estudos que avaliaram a melhora dos sintomas; e em 4 de 13 estudos que avaliaram sobrevivência.
- 2) Não foi encontrado nenhum estudo com associação negativa significativa.
- 3) Baseado na média relativa dos resultados destes estudos observacionais calcula-se que os pacientes submetidos a timectomia têm 2 vezes mais chance de obterem remissão livre de medicação, 1,6 vezes de se tornarem assintomáticos e 1,7 vezes de obter melhora dos sintomas em relação aos pacientes que não foram submetidos a timectomia.

Uma revisão sistemática recente demonstrou resultados semelhantes ao estudar 16 de 137 trabalhos sobre a timectomia como tratamento para a miastenia gravis não associada ao Timoma 2. Os autores analisaram a remissão completa estável (sem medicação), a remissão farmacológica, além de morbidade e mortalidade, a taxa geral de remissão foi de 38 a 72% em 10 anos de seguimento. A melhora com uso de medicação foi demonstrada entre 6 a 42% dos pacientes tratados cirurgicamente. Todavia, a certeza dessas conclusões esbarra na presença de inúmeros fatores de confusão encontrados nesses trabalhos estudados e na ausência de estudos prospectivos controlados que aumentem o nível de evidencia da literatura sobre o assunto 2.

Esses autores concluem a revisão com a informação de que, pelos trabalhos analisados, os pacientes submetidos a timectomia em comparação com os não operados tem maiores chances de remissão livre de medicamento, tornarem-se assintomáticos ou pelo menos apresentar melhora clínica ( $p < 0,01$ ) o que se torna mais evidente em pacientes com maior gravidade de sintomas ( $p = 0,007$ ) 2.

Outro estudo interessante sobre o tema foi publicado em 2014, onde os autores realizaram uma revisão sistemática sobre o efeito da reoperação (re-timectomia) para pacientes que mantiveram sintomas após o primeiro procedimento<sup>3</sup>. Através de avaliação de sete trabalhos encontrados na literatura, eles concluíram que a re-timectomia é segura, principalmente se a primeira operação tiver sido transeccional e que apesar da taxa de remissão completa ser baixa, houve melhora dos sintomas em 60-70% dos pacientes que foram reoperados.

Atualmente está em andamento um trabalho prospectivo randomizado comparando a realização ou não da Timectomia em pacientes miastênicos utilizando corticoides.

**Vias de acesso:** O conceito de que a remoção de todo o tecido tímico é fundamental para aumentar o grau de benefício da cirurgia é praticamente unânime entre os grupos, todavia, a melhor via de acesso ainda é controversa.

As vias de acesso mais relevantes descritas na literatura são: transcervical; transeccional (por esternotomia parcial 4 ou total), a chamada “Timectomia máxima” (combinação da transeccional com a transcervical) e a minimamente invasiva (videotoracoscópica).

Atualmente a Timectomia transcervical tem caído em desuso devido a maior dificuldade em garantir a total remoção do tecido tímico. Por motivo oposto a Timectomia máxima não é realizada pela maioria dos grupos, isto porque apesar de permitir a total retirada do tecido tímico, esta é considerada por esses como muito invasiva.

Sendo assim as vias mais utilizadas na atualidade são a transeccional e a videotoracoscópica. Trabalho publicado em 2010 comparou estas duas vias. Seus resultados demonstram que a técnica minimamente invasiva se relaciona com menor tempo de internação (5,6 dias contra 8,1,  $p=0,008$ ). Nenhuma outra diferença estatística foi encontrada entre as técnicas no que tange a: remissão dos sintomas, tempo de internação em UTI, tempo cirúrgico, complicações ou mortalidade. Os autores concluem que a via videotoracoscópica apresenta resultados semelhantes a transeccional, com menor tempo de internação e um subjetivo melhor resultado estético em um seguimento médio de 44 meses, 5.

Por muitos considerada uma evolução da técnica minimamente invasiva a Timectomia Robótica tem ganhado destaque devido ao grande apelo tecnológico. Atualmente os estudos tem em sua maioria a comparado com a técnica videotoracoscópica, sendo que os resultados são semelhantes no que tange a eficácia e segurança 6. A técnica robótica tem sido inclusive indicada para casos de Timoma com ou sem Miastenia Gravis. Todavia, novos estudos são necessários para conclusões definitivas.

**Conclusão:** Potencial de benefício para pacientes cuidadosamente selecionados (idade menor que 60 anos, forma generalizada, início recente de sintomas, que não sejam MuSK positivos, que não sejam portadores da forma ocular e que não estejam em crise miastênica). Dentre as vias de acesso a minimamente invasiva tem ganhado a preferência de muitos cirurgiões por combinar bons resultados com menor trauma e melhor resultado estético. Resultados de estudos controlados e aleatorizados são aguardados, tanto para melhor entendimento da

indicação e resultados da timectomia, quanto para determinar a melhor forma de realização do procedimento.

**Referências:**

- 1) Gronseth GS, Barohn RJ. Practice parameter: thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2000 Jul 12;55(1):7-15.
- 2) Diaz A, Black E, Dunning J. Is thymectomy in non-thymomatous myasthenia gravis of any benefit? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014 Mar; 18 (3):381-9.
- 3) Ng JK, Ng CS, Underwood MJ, Lau KK. Does repeat thymectomy improve symptoms in patients with refractory myasthenia gravis? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014 Mar; 18(3):376-80.
- 4) Pêgo-Fernandes PM, de Campos JR, Jatene FB, Marchiori P, Suso FV, de Oliveira SA. Thymectomy by partial sternotomy for the treatment of myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg*. 2002 Jul;74(1):204-8.
- 5) Lin MW, Chang YL, Huang PM, Lee YC. Thymectomy for non-thymomatous myasthenia gravis: a comparison of surgical methods and analysis of prognostic factors. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010 Jan;37(1):7-12.
- 6) Ismail M, Swierzy M, Rückert JC. State of the art of robotic thymectomy. *World J Surg*. 2013 Dec;37(12):2740-6.