

Mestrado Profissional associado à residência médica

MEPAREM



A timéctomia está indicada na miastenia gravis não timomatososa?

Mestre Tarcísio A. Reis

Mestranda Ivana T. Aguiar

Prof. Titular Antonio Jose Maria Cataneo

Profa. Associada Daniele Cristina Cataneo



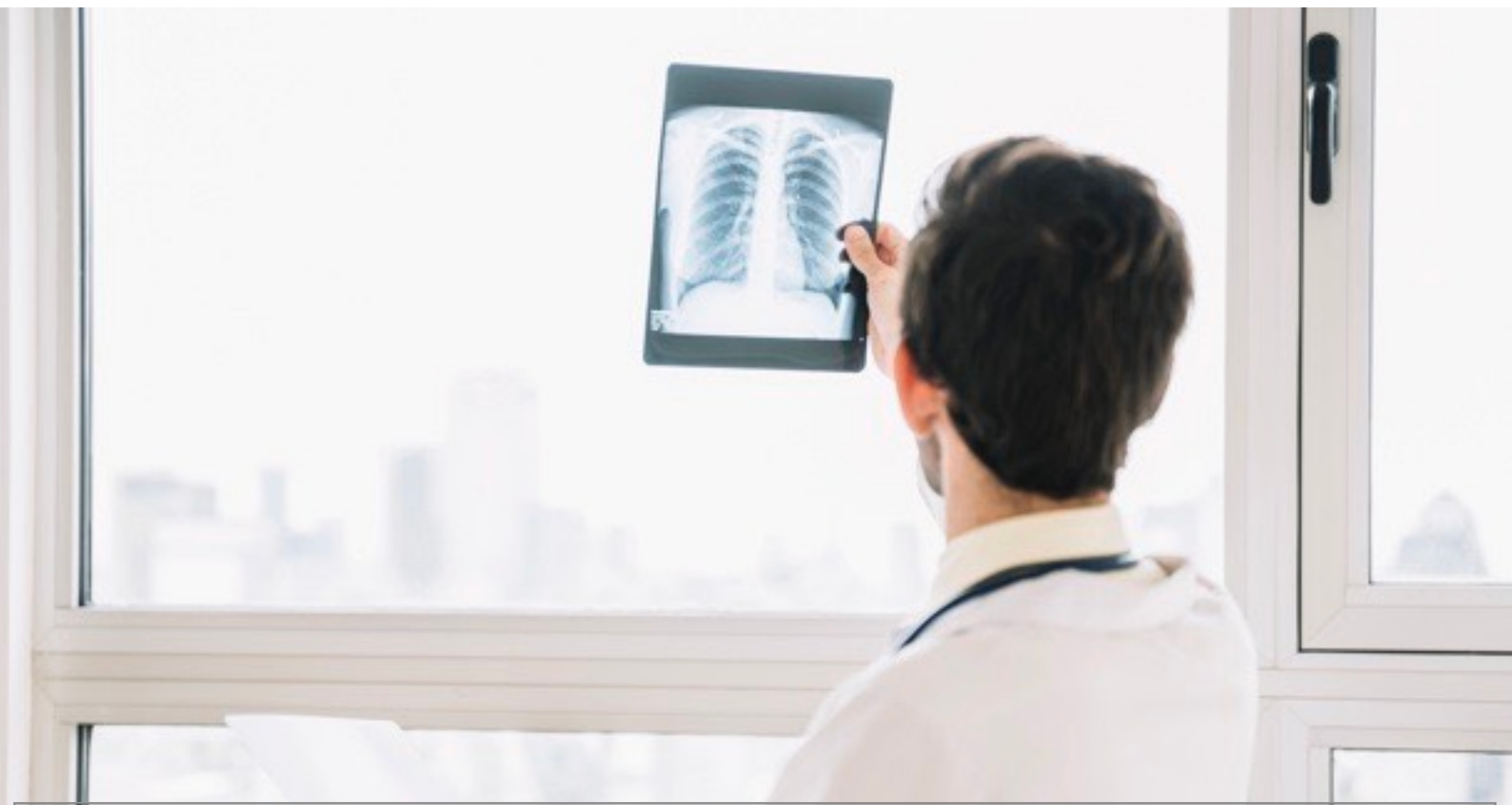
Programa de Pós-Graduação em Medicina

Mestrado Profissional Associado à Residência Médica

FMB - UNESP

Mestrado Profissional associado à residência médica

MEPAREM



A timéctomia está indicada na miastenia gravis não timomatososa?

Mestre Tarcísio A. Reis

Mestranda Ivana T. Aguiar

Prof. Titular Antonio Jose Maria Cataneo

Profa. Associada Daniele Cristina Cataneo

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Medicina de Botucatu
Programa de Pós-Graduação em Medicina
Mestrado Profissional associado à Residência Médica-MEPAREM

Título:

A timéctomia está indicada na miastenia gravis não timomatososa?

Autores:

Mestre Tarcísio A. Reis

Mestranda Ivana T. Aguiar

Prof. Titular Antonio Jose Maria Cataneo

Profa. Associada Daniele Cristina Cataneo

Editoração e Diagramação:

Ana Silvia S B S Ferreira -Coordenadora do NEAD.TIS - FMB - UNESP

Coordenação do MEPAREM:

Coordenadora: Profa. Adjunta Daniele Cristina Cataneo

Vice-Coordenadora: Profa. Dra. Silméia Garcia Zanati Bazan

Apoio:

NEAD.TIS - Núcleo de Educação a Distância e Tecnologias da Informação em Saúde

Chegando ao problema

O timo

O timo é um órgão linfoide cuja principal função é a maturação de linfócitos. Os linfócitos são produzidos na medula óssea e migram para o timo onde ocorre a maturação para linfócito T. Estes entram na corrente sanguínea chegando aos tecidos linfoides. O timo faz uma seleção dos linfócitos a serem liberados, não permitindo a liberação daqueles que possam reagir com antígenos do próprio organismo. Anormalidades tímicas e defeitos na regulação imunológica podem prejudicar essa seleção permitindo que o timo libere linfócitos que possam produzir auto anticorpos.

Miastenia Gravis

A Miastenia Gravis (MG) é causada por uma disfunção autoimune que afeta a junção neuromuscular, com consequente fraqueza flutuante da musculatura esquelética e fadiga muscular, que aumenta com o uso da musculatura e tende a diminuir com o repouso. A etiologia ainda não está totalmente esclarecida, mas sabe-se que ela é multifatorial e que alterações tímicas e na regulação do sistema imunológico desempenham papéis importantes. Como se acredita que o timo é um dos principais órgãos linfoides responsáveis pela produção destes auto anticorpos, a timectomia é uma das opções de tratamentos dessa moléstia desde 1941.

Tratamento cirúrgico

O Ministério da Saúde aprovou em 2015 um protocolo de diretrizes terapêuticas da MG, onde o papel da timectomia em pacientes com MG sem a presença de

timoma é considerado incerto. Este conceito foi baseado em uma revisão publicada no ano de 2000 com 21 estudos retrospectivos publicados de 1953 a 1998. Em 2016, a Academia Americana de Neurologia publicou o “International consensus guidance for management of myasthenia gravis” onde é referido: “Em MG não-timomatosa, a timectomia é realizada como uma opção para potencialmente evitar ou minimizar a dose ou a duração da imunoterapia ou se os pacientes não responderem a um tratamento inicial de imunoterapia ou tiverem efeitos colaterais intoleráveis dessa terapia”. Isso mostra que, até recentemente, a timectomia em MG não-timomatosa era incerta ou opcional. Em 2016, um ensaio clínico randomizado (ECR) mostrou que a timectomia melhorou os resultados clínicos ao longo de um período de três anos em pacientes com MG não-timomatosa.

Em nossos Serviços de Neurologia e Cirurgia Torácica, a timectomia é opção de primeira escolha no tratamento da MG, e indicamos timectomia em praticamente todos os pacientes; com algumas exceções como, por exemplo, forma ocular pura (Osserman I); crianças muito jovens, nas quais o timo ainda não adquiriu a plenitude de sua maturação; idosos com tempo longo de doença, principalmente do sexo masculino, ou em pacientes que não querem o procedimento. Não existe evidência de qual é a melhor abordagem cirúrgica para a timectomia no paciente miastênico, se é a via transcervical, esternotomia mediana parcial ou completa, ou por videotoracoscopia, e nem tampouco evidência de que a ressecção mais ampliada como a timectomia máxima ou a timectomia estendida seja melhor que a timectomia simples, o que está demonstrado é somente a existência de timo ectópico na gordura mediastinal e do pescoço, como pode existir também em outros locais do organismo. Nosso serviço prefere realizar a timectomia estendida ou ampliada por via transesternal mediana completa. A abordagem do timo é feita através de esternotomia mediana completa, com abertura de ambas as pleuras mediastínicas para a retirada das mesmas, juntamente com a gordura mediastínica, até um cm dos nervos frênicos. A figura 1 mostra o mediastino desnudo e as figuras 2 e 3 mostram respectivamente o que foi extraído de um miastênico sem timoma e com timoma.

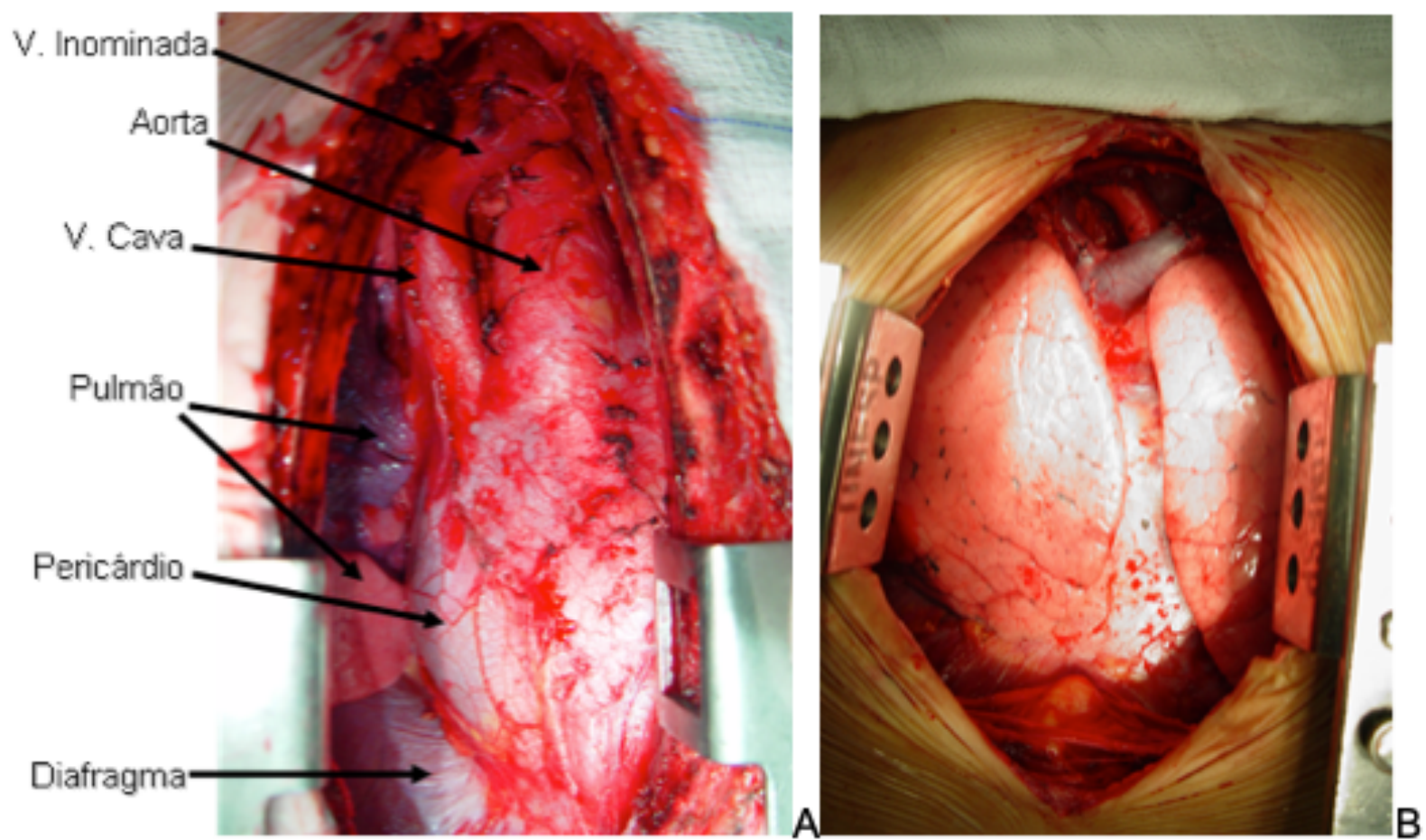


Figura 1: Mediastino desnudo antes (A) e após hiperinsuflação pulmonar (B).

Fonte: Acervo do autor

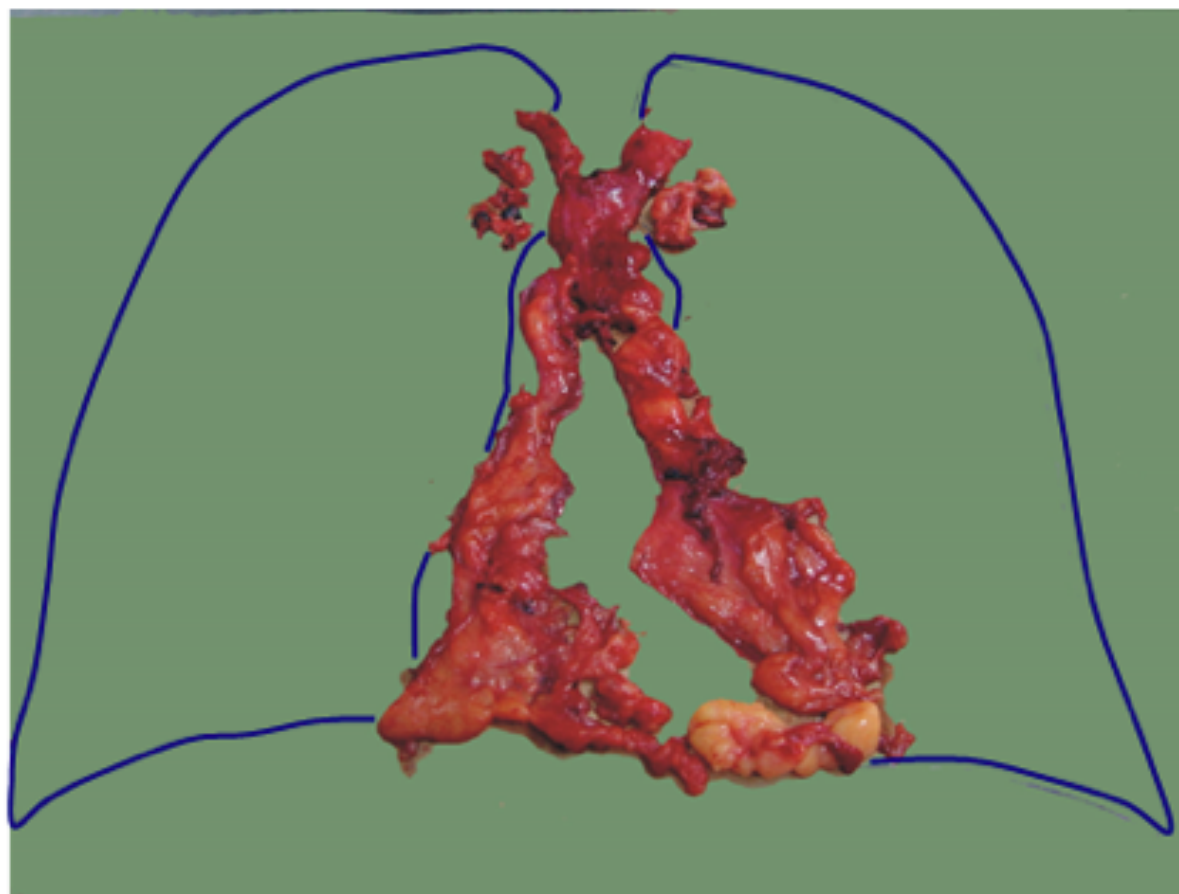


Figura 2: Gordura mediastínica e timo extraídos de um miastênico sem timoma

Fonte: Acervo do autor

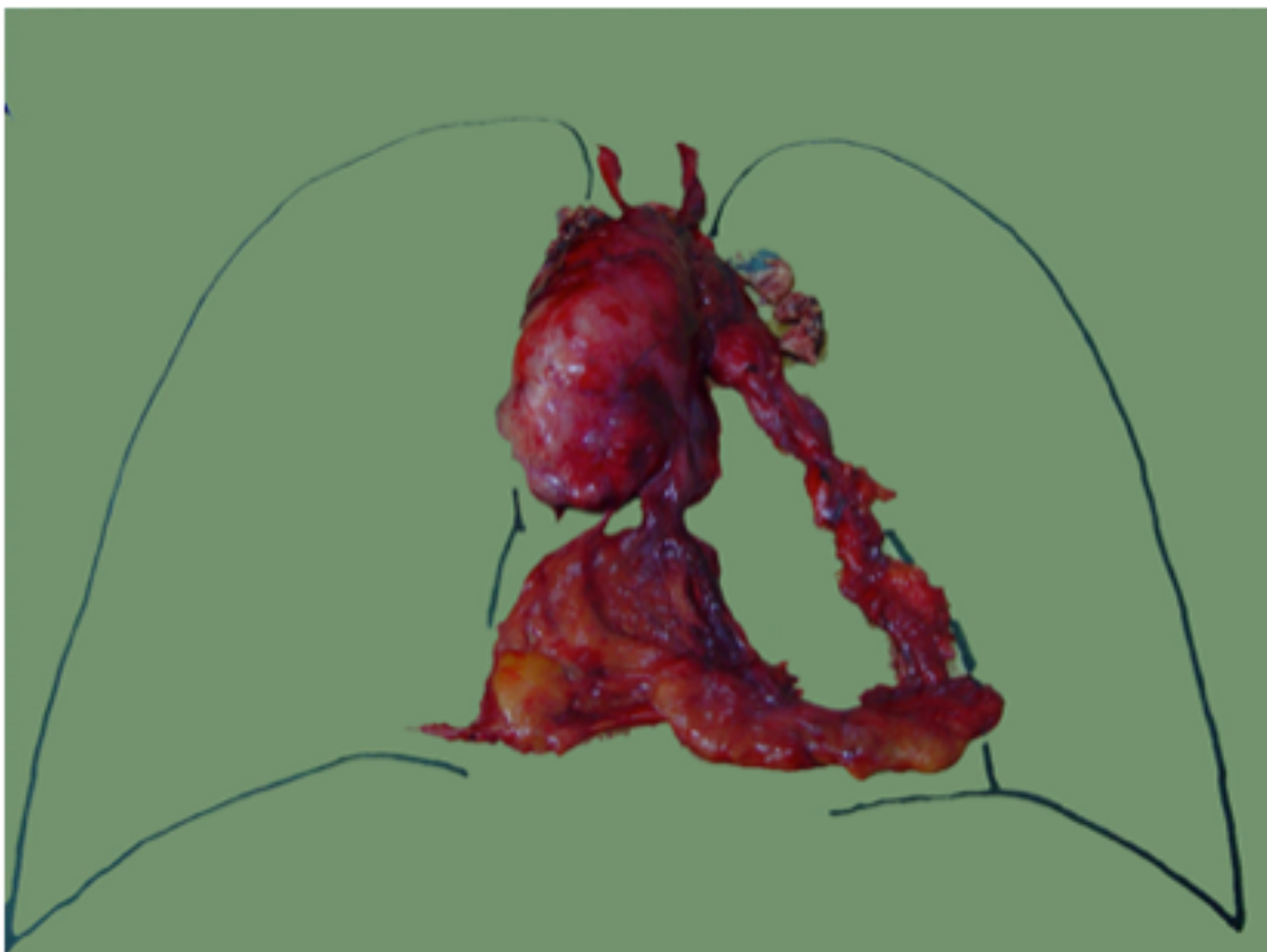


Figura 3: Gordura mediastínica e timo com um timoma no lobo direito extraído de um miastênico.

Fonte: Acervo do autor

Tratamento clínico:

A piridostigmina é a droga mais utilizada no tratamento clínico da MG. Ela age inibindo a acetilcolinesterase, o que eleva a quantidade de acetilcolina endógena, favorecendo a ligação da acetilcolina em seu receptor na placa motora, o que permite uma melhora da fraqueza muscular. Entretanto, a piridostigmina não altera a evolução da doença e seus usuários tem o risco de intoxicação, que leva a crise colinérgica. Além do inibidor de anticolinesterase, há outras drogas no rol de tratamentos da MG. Os imunossupressores apresentam resultados satisfatórios, com tempo de ação bastante variável. Pode-se destacar: Anticorpos monoclonais (Rituximab), inibidor do fator de ativação de células B (Belimumab) e bloqueadores de complemento (Eculizumab).

O PROBLEMA

O tratamento cirúrgico é mais efetivo quando comparado ao tratamento clínico na Miastenia Gravis não timomatososa?

RESPOSTA

Objetivando responder a essa questão foi realizada uma revisão sistemática com metanálise, na qual foram avaliados dezenove estudos, sendo dois deles ensaios clínicos randomizados. Foram um total de 5841 pacientes, com 2911 pertencentes ao grupo cirúrgico e 2930 ao grupo não cirúrgico.

Foi analisada a remissão da doença em 17 estudos. A metanálise mostrou que a chance de remissão no grupo de pacientes submetidas ao tratamento cirúrgico (timectomia) é 2,34 vezes maior do que no grupo submetido a tratamento clínico (OR 2,34, 95% CI 1,79 a 3,05; I² = 56%, Fig. 4)

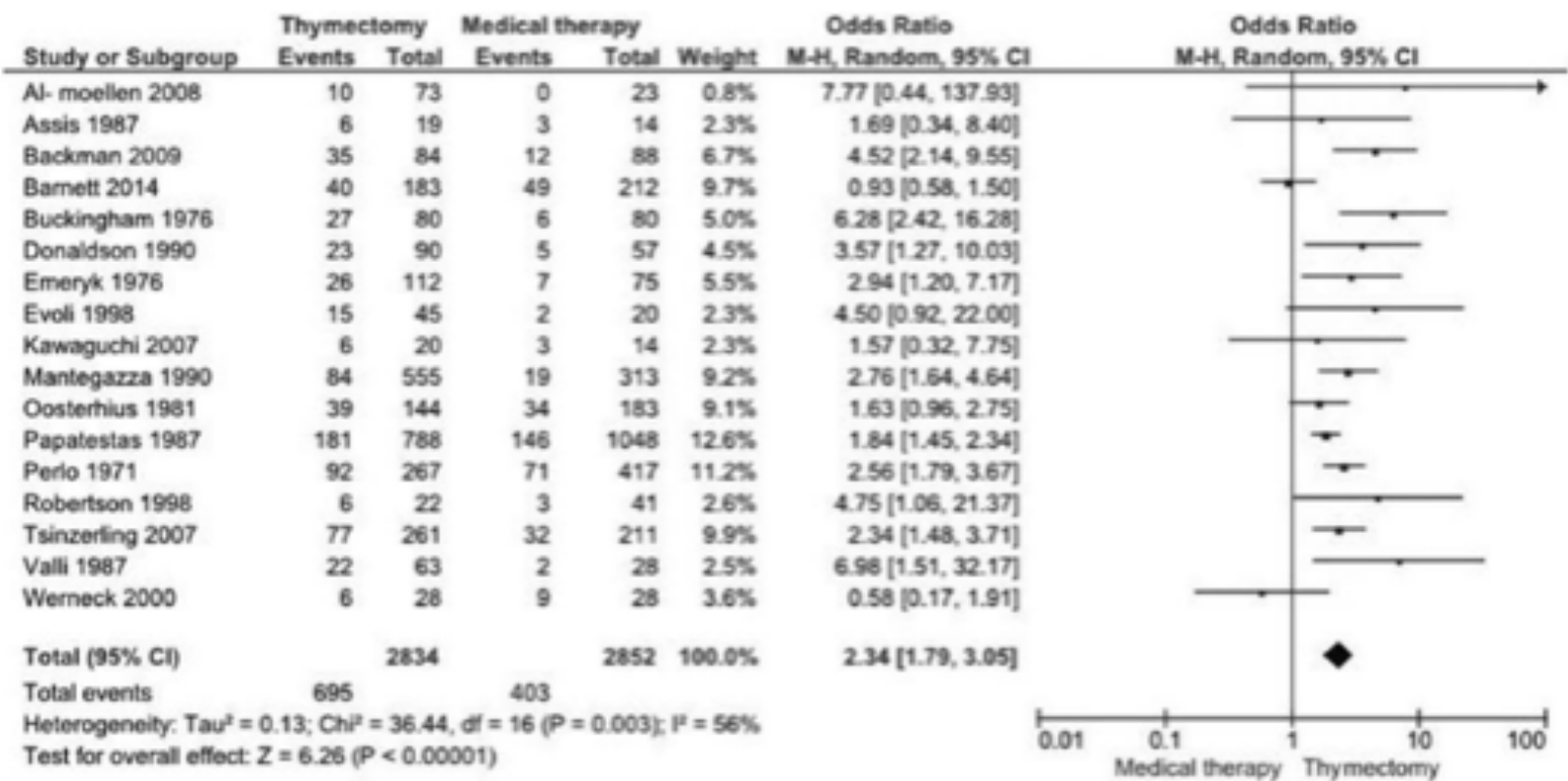


Figura 4. Gráfico de floresta da razão de chances para remissão em 17 estudos (OR 2,34, IC 95% 1,79 a 3,05; I² = 56%). A chance de remissão no grupo timectomia é 2,34 vezes maior do que no grupo de tratamento clínico.

Para avaliação da remissão combinada ao desfecho de melhora, foi realizada a metanálise em quatro estudos, com um total de 379 pacientes. Nessa avaliação, a timectomia teve uma chance quatro vezes maior do que o tratamento clínico de remissão ou melhora na MG (Fig 5).

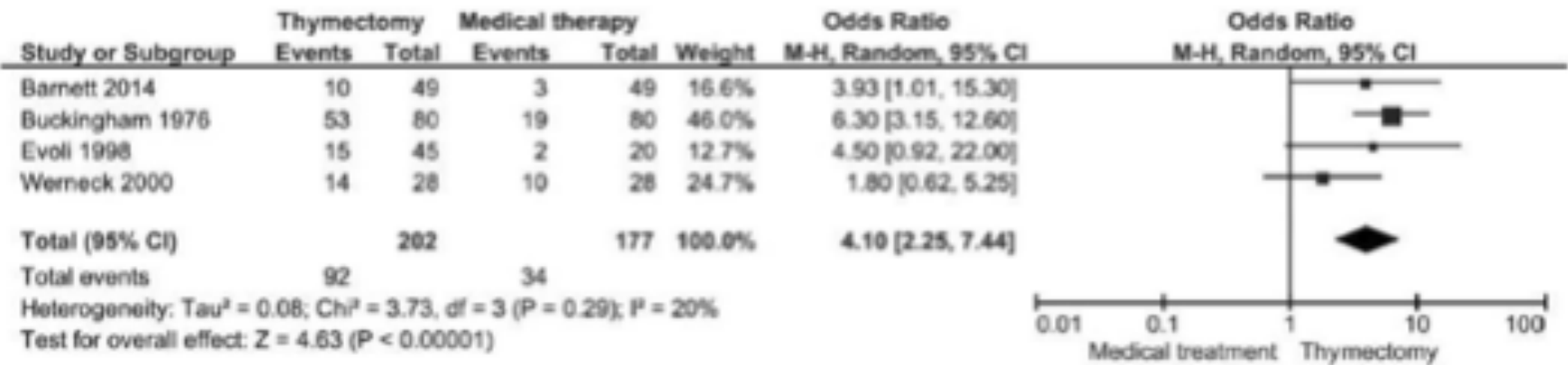


Figura 5. Gráfico de floresta da razão de chances para remissão ou melhora em quatro estudos (OR 4,10, IC 95% 2,25 a 7,44; I2 = 20%). A chance de remissão ou melhora no grupo timectomia é quatro vezes maior do que no grupo de tratamento clínico.

CONCLUSÃO

A timectomia é eficaz no tratamento de MG não timomatosa com maiores taxas de remissão quando comparada ao tratamento clínico.

IMPLICAÇÕES PARA A PRÁTICA

Pacientes diagnosticados com Miastenia Gravis não timomatosa devem ser avaliados quanto à possibilidade e condições para realização de tratamento cirúrgico (timectomia), pois as evidências mostram maiores taxas de remissão.

REFERÊNCIAS:

- Cataneo AJM, Felisberto Jr G, Cataneo DC. Thymectomy in nonthymomatous myasthenia gravis - systematic review and meta-analysis. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2018 DOI : 10.1186/s13023-018-0837-z
- PORTARIA N° 1.169, DE 19 DE NOVEMBRO DE 2015. Ministério da Saúde-Secretaria de atenção à saúde Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Miastenia Gravis <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2015/novembro/26/PT-SAS-N-%2D1-169-Miastenia-Gravis-ATUALIZADO-19-11-015.pdf>. Accessed July 2017.
- Cataneo, DC, Cataneo, AJM . Cirurgia do timo. In: Pneumologia - Atualização e Reciclagem. 8ed. Elsevier, 2009, p. 523-540.
- Blalock A. Thymectomy in the treatment of myasthenia gravis. J Thorac Surg 1944; 13: 316-39.
- Cataneo AJM, Rezende LAL. Diagnóstico e tratamento da miastenia gravis. Boletim da Pneumologia Paulista 2005; 27: 5-8.
- Sieb JP. Myasthenia gravis: an update for the clinician. Clin Exp Immunol. 2014;175:408–18.
- Cea G, Benatar M, Verdugo RJ, Salinas RA. Thymectomy for nonthymomatous myasthenia gravis. Cochrane Database Syst Rev. 2013;10: CD008111.
- Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. Neurology. 2016;87(4):419–25.
- Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, Minisman G, Kuo HC, Marx A, et al. Randomized trial of thymectomy in myasthenia gravis. N Engl J Med. 2016; 375(6):511–22.
- Barnett C, Katzberg HD, Keshavjee S, Bril V. Thymectomy for nonthymomatous myasthenia gravis: a propensity score matched study. Orphanet J Rare Dis. 2014;9(214):1–8.

- Bachmann K, Burkhardt D, Schreiter I, Kaifi J, Schurr P, Busch C, et al. Thymectomy is more effective than conservative treatment for myasthenia gravis regarding outcome and clinical improvement. *Surgery*. 2009;145:392–8.
- Al-Moallem MA, Alkali NH, Hakami MA, Zaidan RM. Myasthenia gravis: presentation and outcome in 104 patients managed in a single institution. *Ann Saudi Med*. 2008;28:341–5.
- Tsinzerling N, Lefvert AK, Matell G, Pirskanen-Matell R. Myasthenia gravis: a long term follow-up study of Swedish patients with specific reference to thymic histology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78:1109–12.
- Kawaguchi N, Kuwabara S, Nemoto Y, Fukutake T, Arimura K, Osame M, et al. Effects of thymectomy on late-onset myasthenia gravis without thymoma. *Clin Neurol Neurosurg*. 2007;109:858–61.
- Werneck LC, Cunha FMB, Scola RH. Myasthenia gravis: a retrospective study comparing thymectomy to conservative treatment. *Acta Neurol Scand*. 2000;101:41–6.
- Lorenzana P, Casallas A, Vega D, Aguirre C, Hedmont D, Posso H, et al. Miastenia gravis Ila. Timectomia vs tratamiento medico. *Act Med Colomb*. 1999;24:151–8.
- Robertson NP, Deans J, Compston DAS. Myasthenia gravis: a population based epidemiological study in Cambridgeshire, England. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;65:492–6.
- Evoli A, Batocchi AP, Lino M, Tonali P. Thymectomy for early-onset myasthenia gravis: a case-control study. *Neuromuscul Disord*. 1998;8:270.
- Mantegazza R, Behi E, Pareyson D, Antozzi C, Peluchetti D, Sghirlanzoni A, et al. A multicentre follow-up study of 1152 patients with myasthenia gravis in Italy. *J Neurol*. 1990;237:339–44.
- Donaldson DH, Ansher M, Horan S, Rutherford RB, Ringel SP. The relationship of age to outcome in myasthenia gravis. *Neurology*. 1990;40:786–90.

- Valli G, Jann S, Premoselli S, Scarlato G. Myasthenia gravis treatment: twelve years experience on 110 patients. *Ital J Neurol Sci.* 1987;8:593–601.
- Papatestas AE, Jenkins G, Kornfeld P, Eisenkraft JB. Effects of thymectomy in myasthenia gravis. *Ann Surg.* 1987;206:79–88.
- Assis JL, Marchiori PE, Zambon AA. Tratamento conservador e timectomia na mistatenia gravis. Resultados avaliados a curto e longo prazos. *Arq Neuropsiquiatr.* 1987;45:119–30.
- Oosterhuis HJ. Observations of the natural history of myasthenia gravis and the effect of thymectomy. *Ann N Y Acad Sci.* 1981;377:678–90.
- Emeryk B, Strugalska MH. Evaluation of results of thymectomy in myasthenia gravis. *J Neurol.* 1976;211:155–68.
- Buckingham JM, Howard FM, Bernats PE, Payne WS, Harrison EG, O'Brien PC, et al. The value of Thymectomy in myasthenia gravis: a computer-assisted matched study. *Ann Surg.* 1976;184:453–8.
- Perlo VP, Arnason B, Poskanzer D, Castleman B, Schwab RS, Osserman KE, et al. The role of thymectomy in the treatment of myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci.* 1971;183:308–15



Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior