

## Miastenia Gravis: Implicações Anestésicas\*

Edmundo Pereira de Souza Neto<sup>1</sup>; Norma Sueli Pinheiro Módolo, TSA<sup>2</sup>

Souza Neto EP, Módolo NSP - Myasthenia Gravis: Anesthetic Implications

Key Words: COMPLICATIONS: cholinergic crisis, myasthenia gravis;  
NEUROMUSCULAR BLOCKADE: atracurium, vecuronium, succinylcholine  
SURGERY, Endocrine: thymectomy

**A** miastenia gravis é uma doença auto-imune que envolve a junção neuromuscular (JNM) e caracteriza-se por fraqueza e fadiga da musculatura esquelética, após seu uso repetitivo, seguida de recuperação parcial com o repouso. Isto é decorrente da diminuição na disponibilidade dos receptores pós-sinápticos à acetilcolina, através de sua inativação ou destruição por anticorpos circulantes. A anestesia dos pacientes portadores desta doença apresenta particularidades, principalmente no que concerne os bloqueadores neuromusculares. Por isso, pareceu-nos oportuno descrever algumas medicações e cuidados que devem ser tomados nestes pacientes.

### Fisiopatologia

A Miastenia gravis é uma doença auto-imune que leva à produção de auto-anticorpos que lesam os receptores da acetilcolina existentes na membrana muscular pós-sináptica. A in-

cidência da Miastenia gravis é de aproximadamente de 1 em cada 20.000 indivíduos e caracteriza-se por grau variável de fraqueza muscular que piora ao final do dia, e cansaço rápido quando em movimentos repetidos<sup>1-4</sup>. Este distúrbio pode ser acompanhado de outras alterações auto-imunes, como lupus eritematoso sistêmico, hipertireoidismo, e artrite reumatóide<sup>5</sup>. Não se sabe a causa definitiva dessa produção de auto-anticorpos. Acredita-se que possa ser um defeito de imunorregulação<sup>6</sup> ou predisposição genética<sup>7</sup>. Em geral, a Miastenia gravis se associa à anormalidades no timo, sendo que 20 a 50% dos pacientes miastênicos apresentam timoma, cuja incidência é maior nos pacientes acima de 30 anos, que apresentam melhora da sintomatologia após a timectomia. A hiperplasia do timo é mais freqüente nos pacientes mais jovens<sup>8-10</sup>.

Os receptores da acetilcolina (RAC) podem ser divididos em dois tipos, de acordo com sua meia-vida<sup>11,12</sup>. A maioria dos receptores colinérgicos (80%) é estável, e possui meia-vida de aproximadamente 12 dias. Os restantes possuem uma "recaptação" rápida, tendo uma meia-vida de aproximadamente 1 dia<sup>13-15</sup>. Acredita-se que estes sejam os precursores dos receptores estáveis, e sofrem ação dos anticorpos anti-receptores da acetilcolina (anti-RAC), causando diminuição do número de receptores com meia-vida maior<sup>8</sup>.

Na Miastenia gravis ocorre diminuição dos receptores para acetilcolina, causado principalmente por:

\* Trabalho realizado no Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu - Universidade Estadual Paulista - UNESP  
1 Residente do 2º ano do CET do Depto de Anestesiologia  
2 Prof Assistente do Depto de Anestesiologia

Correspondência para Edmundo Pereira de Souza Neto  
Universidade Estadual Paulista - UNESP  
Faculdade de Medicina - Hospital das Clínicas Departamento de Anestesiologia  
18618-000 - Rubião Júnior - Botucatu - SP

Apresentado em 26 de outubro de 1993  
Aceito para publicação em 13 de dezembro de 1993

1993, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

1. lise mediada por complemento.
2. bloqueio funcional por aumento da degradação.
3. redução do número de receptores ativos<sup>2,9,16</sup>.

Há estudos que tentam demonstrar que a causa principal não é uma diminuição dos receptores de acetilcolina na membrana pós-sináptica, mas uma disfunção em receptores pré-sinápticos<sup>17,18</sup>. No entanto foi constatado que os estoques pré-sinápticos de acetilcolina e sua liberação sofrem um aumento de até três vezes em relação ao paciente normal<sup>19,20</sup>.

### Clínica

A Miastenia gravis caracteriza-se principalmente por fraqueza e fadiga. A primeira geralmente nos músculos extra-oculares, com ptose e diplopia, chegando a acometer inicialmente 40% dos pacientes<sup>21</sup>. A sintomatologia pode limitar-se aos músculos oculares ou apresentar um quadro generalizado de caráter leve ou grave, com exacerbação no final do dia, após atividades extenuantes, ou com o uso contínuo da musculatura extra-ocular. Outros músculos bulbares podem ser afetados, causando disartria, disfagia, regurgitação nasal e comprometimento dos nervos cranianos, o que leva a uma limitação dos movimentos faciais. Esta sintomatologia torna-se mais evidente após atividade contínua dos músculos afetados ou quando o paciente está cansado<sup>22,23</sup>. A fraqueza respiratória isolada ou combinada com a paralisia da deglutição é a complicação mais temida, sendo comum na crise miastênica<sup>21</sup>. Além da fadiga, a presença de infecção, principalmente respiratória, pode levar à insuficiência grave, mesmo nos pacientes sem queixa anterior<sup>22</sup>.

Os pacientes miastênicos podem ser grupados de acordo com a classificação de Osserman<sup>21-25</sup> em: Grupo I: Que apresentam somente miastenia ocular (aproximadamente 20% dos pacientes) Grupo IIA: Miastenia gener-

alizada leve com evolução lenta; ausência de crise respiratória; com resposta ao tratamento farmacológico (30% dos pacientes). Grupo IIB: Miastenia generalizada moderada, com envolvimento esquelético e bulbar intenso, sem crises respiratórias; a resposta à terapia farmacológica é menos satisfatória (20% dos pacientes). Grupo III: Miastenia fulminante, de evolução rápida, com crise respiratória e má resposta à terapia farmacológica. Há incidência elevada de timoma com alta mortalidade (11% dos pacientes miastênicos). Grupo IV: Miastenia grave tardia é um quadro idêntico ao grupo III, com crise respiratória e alta mortalidade, resultado da progressão dos tipos I e II (9% dos pacientes). Geralmente a distribuição e a gravidade da doença são determinadas entre o primeiro e terceiro ano após o início da sintomatologia, com influência dos seguintes fatores<sup>26</sup>:

1. a margem de segurança da transmissão neuromuscular;
2. a rápida síntese de receptores para acetilcolina na tentativa de compensar o déficit destes;
3. diferença da molécula dos receptores colinérgicos nos músculos e entre as pessoas.

Como a miastenia pode acometer qualquer faixa etária podemos dividir a apresentação da doença em cada idade<sup>27,28</sup>:

1. Miastenia transitória (neonatal) - Geralmente ocorre em 20 a 50% dos neonatos de mães portadoras de miastenia. Dificuldade para sucção, alterações respiratórias, ptose palpebral e alterações na musculatura facial são os sintomas que poderão aparecer imediatamente ao nascimento ou entre 12 a 48 horas após. Geralmente necessitará de tratamento durante 2 meses, sendo que nos casos graves usa-se neostigmina oral de 1 a 5 mg<sup>29,30</sup>.
2. Miastenia infantil ou congênita - Alteração genética que causa deficiência nos receptores de acetilcolina na membrana pós-sináptica<sup>25</sup>. A sintomatologia geralmente manifesta-se até os dois anos

sendo mais comum em homens. Este tipo de miastenia é rara quando a mãe não é miastênica e evolui com baixa mortalidade.

3. Miastenia no jovem - 4% dos casos de miastenia ocorrem antes dos 10 anos e 24% depois dos 20 anos. É determinada por uma desordem auto-imune diferente da forma infantil que apresenta um componente genético. Há predomínio de mulheres em relação aos homens (4:1) e o timo geralmente apresenta-se com hiperplasia. A doença tem um curso lento com tendência à remissão.
4. Miastenia no adulto. Incide aproximadamente em 1 a cada 20.000 adultos<sup>30</sup>. Em adultos com menos de 50 anos há um predomínio de mulheres (2:1), ocorrendo uma equivalência após esta idade. A hiperplasia do timo aparece em 70% dos indivíduos e 10% a 15% apresentam timomas (de caráter benigno ou com invasão local) sendo mais comum nos pacientes mais idosos. Os homens tendem a apresentar uma doença de caráter mais agressivo, com alta mortalidade e baixa remissão. Em 3/4 dos pacientes que apresentam como sintoma inicial ptose ou diplopia, a doença pode generalizar-se com fraqueza da musculatura do faringe e laringe resultando em disfagia, disartria e dificuldade para eliminar as secreções orais. Se o paciente sobrevive à crise, ela continua com a forma crônica, apresentando períodos de exacerbação.

### Tratamento Clínico

O tratamento da Miastenia gravis consiste em: 1. Melhorar a transmissão neuromuscular com o uso de anticolinesterásicos; 2. Supressão do sistema imunológico com o uso de corticóides e ciclosporina<sup>31</sup>; 3. Diminuição do

nível de antígenos circulantes por plasmaferese<sup>31</sup>.

1. Anticolinesterásicos<sup>32</sup>: neostigmina, piridostigmina e ambenônio são as drogas padrões usadas no tratamento sintomático da miastenia. Eles agem preservando a acetilcolina da degradação pela colinesterase, conseguindo atingir uma concentração eficaz para a estimulação da membrana pós-sináptica. A dose ótima é determinada de forma empírica, através de aumentos graduais até remissão da sintomatologia.

Estudos em animais mostraram que o uso crônico de inibidores da colinesterase leva a alterações na configuração dos receptores colinérgicos, similar às observadas no paciente com miastenia<sup>32,33</sup>.

A dose oral varia de 7,5 a 15 mg para a neostigmina, 30 a 60 mg para a piridostigmina e 2,5 a 5 mg para o ambenônio. O resultado da dose ótima pode ser confirmado pelo teste do edrofônio. Se for adequado, aumentando-se a dose não ocorrerá alteração ou haverá redução da força muscular. Caso não esteja em quantidade adequada, ocorrerá melhora da força muscular. O intervalo entre as doses é de 2 a 4 horas para a neostigmina, e de 3 a 6 horas para a piridostigmina e ambenônio. Geralmente há preferência, por parte dos pacientes, pela piridostigmina, por sua maior duração de ação e menor incidência de efeitos colaterais<sup>21</sup>.

Uma dose excessiva de droga anticolinesterásica pode provocar crise colinérgica, devido a despolarização exagerada da placa motora, e estimulação acentuada dos receptores muscarínicos. A sintomatologia confunde-se com a Miastenia gravis podendo ser diferenciada usando-se novamente o teste do edrofônio (1 mg até no máximo 10 mg para um paciente de 70 kg) Se após o uso

do edrofônio ocorrer diminuição maior da força muscular, teremos uma crise colinérgica. Se ocorrer melhora, significa fraqueza miastênica. O sulfato de atropina pode ser usado se a reação muscarínica for grave<sup>34</sup>.

2. Corticosteróide: geralmente levam a uma melhora ou remissão em aproximadamente 80% dos casos (entre 12 horas a 30 dias do início do tratamento), sendo a prednisolona o corticosteróide de escolha. Devido as complicações com o uso prolongado deve-se tentar diminuir a dosagem ou descontinuar a terapia após a remissão<sup>35-37</sup>.

2.1. Drogas Imunossupressoras: as drogas mais usadas são a azatioprina e a ciclosporina A. Esta é mais seletiva e requer um tempo de ação menor que a azatioprina, mas como produz reações adversas, principalmente disfunção hepática e nefrotoxicidade, é usada somente em pacientes com miastenia grave. Quando usamos drogas imunossupressoras ocorre uma menor necessidade do uso de corticosteróide e plasmaferese<sup>38-41</sup>.

3. Plasmaferese: o tratamento induz di-

minuição na concentração de anticorpos-IgG, contra receptores da acetilcolina<sup>42-46</sup>. Ocorre uma melhora e/ou remissão em 45% dos casos<sup>47-49</sup>. Seu uso pode ser concomitante ou após o uso de corticóides e imunossupressores<sup>50</sup>. É relatada uma eliminação de fatores não específicos (mediadores da inflamação etc) que contribuem para melhorar a sintomatologia<sup>51</sup>.

Podemos citar outras medidas terapêuticas que estão em estudo: inibição da endocitose dos receptores colinérgicos, células supressoras para os receptores da acetilcolina, indução de tolerância e irradiação de tecido linfóide<sup>52-58</sup>.

Tratamento Cirúrgico (Tímectomia<sup>10,59,60</sup>)

Geralmente é indicado quando ocorre fraqueza generalizada, em pacientes com menos de 55 anos, embora pacientes mais velhos possam se beneficiar com a cirurgia<sup>61</sup>. A via trans-esternal é a melhor forma de acesso para retirada da maior quantidade de tecido, pois uma pequena quantidade remanescente pode ser adversa<sup>60</sup>. A plasmaferese pode ser usada isoladamente no preparo dos pacientes antes

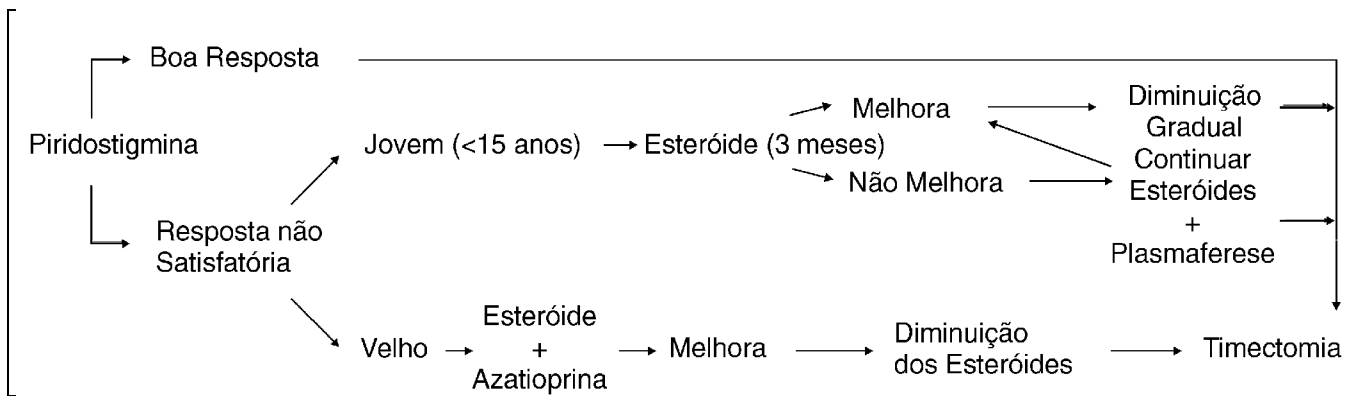


Fig 1 - Preparo pré-operatório do paciente miastênico para tímectomia.

**Tabela I - Bloqueio Neuromuscular Induzido por Medicamentos**

	Antibióticos	Medicamentos Cardiovasculares	Anti-Reumáticos	Psicotrópicos	Anti-Convulsivantes	Agentes Hormonais	Outros
Depressão respiratória no pós-operatório	Canamicina Clindamicina Colestina Estreptomina	Lidocaína Quinidina Trimetagemo	Cloroquina	Fenelzina Lítio Promazina			Aprotimina Ocitocina Inibidores da colinesterase
Agravamento ou desmascaramento da miastenia grave	Canamicina Colicina Estreptomina Tetraciclina	Procainamida Propranolol Quinidina	Cloroquina	Clorpromazina Lítio	Fenitoína	ACTH Corticoesteróides  Hormônios tireoideanos	Metoxiglutano Inibidores da acetilcolinesterase
Síndrome Miastênica Medicamentosa	Canamicina Colestina Estreptomina Gentamicina Neomicina Polimicina B	Oxiprenolol	D-Penicilamina		Fenitoína Trimetadiona	Anticoncepcionais orais	Anatoxina tetânica

de se submeterem à cirurgia<sup>62,63</sup>. Na figura 1 é mostrado o preparo pré-operatório de pacientes miastênicos para timectomia<sup>36</sup>.

### Procedimentos Anestésicos

1. Avaliação pré-operatória: quando se optar por anestesia local ou regional, a dose total do anestésico deve ser diminuída, devido a sua ação na transmissão neuromuscular. O uso de anestésicos derivados do grupo éster (procaína, tetracaína, cocaína, cloroprocaína) deve ser bastante cuidadoso com pacientes em uso de terapia anticolinesterásica, por dependerem das colinesterases plasmáticas para sua degradação. A monitorização adequada da transmissão neuromuscular, bem como uma avaliação cuidadosa do paciente, garantirá um procedimento seguro. Além da avaliação do paciente na visita pré-anestésica, deve ser estabelecido um bom relacionamento entre o paciente e o médico. Idade, sexo, presença de timomas, duração da doença, grau de comprometimento bulbar ou de musculatura respiratória devem ser avaliados. O uso de medicamentos deve ser estabelecido de forma criteriosa, pois podem ocorrer bloqueio muscular induzido por

eles mesmos<sup>64</sup> (tabela I).

A avaliação clínica e o exame físico devem ser complementados por exames laboratoriais, teste de função pulmonar e cardiocirculatória<sup>65,66</sup>. Doença respiratória crônica e/ou capacidade vital pré-operatória menor do que 2,9 L são dois indicativos de apoio ventilatório demorado no pós-operatório<sup>30</sup>.

Existe controvérsia sobre a manutenção ou suspensão dos anticolinesterásicos nos pacientes que serão submetidos à cirurgia<sup>67-69</sup>. Por causarem alguns efeitos colaterais (sialorréia e bradicardia), além de prolongarem o efeito da succinilcolina e antagonizarem o efeito dos bloqueadores adespolarizantes, devem ser suspensos na noite anterior, se isto não for acarretar problemas (os miastênicos são psicologicamente dependentes)<sup>70</sup>. Caso contrário, é indicado o uso de pequenas doses de bloqueadores para intubação e manutenção do relaxamento, acompanhando o grau de bloqueio com um estimulador de nervo periférico. Após a cirurgia o anticolinesterásico é re-iniciado.

2. Medicação Pré-Anestésica: pacientes com reserva respiratória pequena ou sintomatologia bulbar não devem receber medicação pré-anestésica. O uso de atropina

- 0,6 mg IM mais diazepam 5 mg VO é preconizado por alguns autores, em pacientes estáveis<sup>37</sup>. Outros autores contra-indicam os benzodiazepínicos de meia-vida longa por sua ação miorelaxante e depressora respiratória de duração prolongada<sup>71</sup>.
3. Indução: o uso de barbitúricos, por sua depressão das sinapses periféricas e da junção neuromuscular, diminuindo a liberação dos mediadores pela terminação pré-sináptica, é contra-indicado por alguns autores<sup>72-74</sup>. Não foram encontrados na literatura estudos sobre o uso do etomidato em pacientes miastênicos. O midazolam, por ter meia-vida curta, tem sido usado em doses reduzidas, com bons resultados<sup>30</sup>. Duas formas de anestesia geral vêm sendo relatadas em pacientes miastênicos: 1) Uso exclusivo de anestesia inalatória para intubação e manutenção do plano anestésico<sup>75,76</sup>. 2) Uso de anestesia balanceada, evitando o uso de altas concentrações de inalatórios e seus efeitos sobre os sistemas cardiovascular e respiratório<sup>77</sup>.
  4. Bloqueadores Neuromusculares: a monitorização do bloqueio neuromuscular deverá ser realizada com estimuladores de nervos periféricos, durante todo o procedimento cirúrgico e no pós-operatório. A avaliação do bloqueio neuromuscular poderá ser feita através de: 1 - Estimulo isolado; 2 - Seqüência de 4 estímulos; 3 - Estímulo em dupla salva<sup>78</sup>. Como o paciente miastênico tem número de receptores colinérgicos diminuídos apresenta resposta anormal para os bloqueadores neuromusculares<sup>79</sup>. Essa alteração na membrana pós-sináptica torna os pacientes resistentes aos bloqueadores neuromusculares despolarizantes (decametônio e succinilcolina) e sensíveis aos bloqueadores adespolarizantes<sup>80-83</sup>. Essa resposta alterada se mantém mesmo em pacientes com sinto-

matologia localizada ou em remissão<sup>84,85</sup>.

Na intubação dos pacientes miastênicos, se houver opção pelo uso de bloqueadores despolarizantes, a dose deve ser bem maior do que no indivíduo normal (2 a 2,6 vezes aproximadamente)<sup>86</sup>. Pode ocorrer, pelo uso de anticolinesterásicos, bloqueio de fase II (pela redução da atividade da colinesterase plasmática)<sup>81,87</sup>.

O uso de bloqueadores adespolarizantes de ação intermediária, como o dibesilato de atracúrio e brometo de vecurônio, são indicados, apesar do atracúrio ser 1,7 a 1,9 vezes mais potente no miastênico que no indivíduo normal<sup>88,89</sup>. O vecurônio torna-se aproximadamente 4 vezes mais potente no miastênico<sup>91</sup>. O brometo de pancurônio, em doses de 0,005 mg/kg, consegue diminuir a resposta muscular em aproximadamente 90%<sup>80</sup>.

A dose de atracúrio utilizada pode variar de 0,05 a 0,33 mg/kg<sup>88,91</sup>. A dosagem de 0,14 mg/kg é suficiente para manutenção do bloqueio, o que corresponde a 20% do utilizado no paciente normal<sup>92</sup>. Esses valores foram obtidos através de estudos, devendo ser observadas as variações individuais.

5. Cuidados Pós-Operatórios: a monitorização da função respiratória é vital porque muitas vezes a resposta ao estímulo de nervo periférico pode estar normal, mas o paciente está incapaz de respirar<sup>93</sup>. Alguns parâmetros podem ser utilizados na avaliação destes pacientes: 1) História de doença respiratória crônica, sem relação com a provocada pela miastenia; 2) Capacidade vital menor do que 2,9 L, antes da cirurgia; 3) Paciente em uso de 750 mg/dia ou mais de piridostigmina, antes da cirurgia; 4) Duração da doença maior que seis anos.

Se o paciente está acordado, conseguindo sustentar a cabeça por mais de 20 segundos, com uma força inspiratória de -25 cm de água, geralmente apresenta adequada remissão do bloqueio neuromuscular, podendo ser extubado.

Acreditamos que a escolha de agentes anestésicos de curta duração e sem metabólitos ativos e um bloqueador neuromuscular de duração intermediária, cujas doses sejam administradas de acordo com a avaliação do bloqueio da junção neuromuscular pelo estímulo de nervo periférico, favorecerá uma recuperação e extubação precoce destes pacientes, que deverão ser mantidos em vigilância contínua nos primeiros dias do pós-operatório.

Souza Neto EP, Módolo NSP - Miastenia Gravis: Implicações Anestésicas

Unitermos: CIRURGIA, Endócrina: tireotomia; COMPLICAÇÕES: Crise Colinérgica, Miastenia Gravis; RELAXANTES NEUROMUSCULARES: atracúrio, vecurônio, succinilcolina

## REFERÊNCIAS

01. Drachman DB - Myasthenia gravis. *N Engl J Med*, 1978; 298: 136-42.
02. Drachman DB, De Silva S, Ramsay D, Pestronk A - Humoral pathogenesis of myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci*, 1987; 505: 90-105.
03. Patrick JL and Lindstrom J - Autoimmune response to acetylcholine receptor. *Science*, 1973; 180: 871-872.
04. Drachman DB, Adams RN, Josifek LF and Self SG - Functional activities of autoantibodies to acetylcholine receptors and the clinical severity of myasthenia gravis. *N Engl J Med*, 1982; 307: 769-775.
05. Lindstrom JM, Seybold ME, Lenon VA et al - Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis. Prevalence, clinical correlates and diagnostic value. *Neurology*, 1976; 26: 1054-9.
06. Shinomiya N, Segawa M, Yata I - In vitro study of T-cells regulating anti-acetylcholine receptor antibody formation in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci*, 1981; 377: 882-3.
07. Behan PO, Shields J - Genetics. In: Lisak R, Barchi R (Eds). *Myasthenia Gravis*. WB Saunders, Philadelphia, 1982; 37-50.
08. Müller, Hermclink HK, Kirchner T et al - Thymic myoid cells-stimulants and/or Targets of autoimmune myasthenia gravis. In: De Baets MH, Dosterhuys HJGH, Toyka KV, *Monographs in Allergy, Myasthenia Gravis*, Krager, New York, 1988; 25: 68-74.
09. Berrih-Aknin S, Morel E, Raimond F et al - The role of the thymus in myasthenia gravis: immunohistological and immunological studies in 115 cases. *Ann N Y Acad Sci*, 1987; 505: 50-70.
10. Mulder DG, Herrmann C Jr, Keesey J et al - Thymectomy for myasthenia gravis. *Am J Surg*, 1983; 146: 61.
11. Stanley EF, Drachman DB - Stabilization of acetylcholine receptors at neuromuscular junctions: analysis by specific antibodies. *Ann. N Y Acad Sci*, 1987; 505: 121-32.
12. Fambrough DM, Drachman DM - Neuromuscular function in myasthenia gravis decreased acetylcholine receptors. *Science*, 1973; 182: 293-95.
13. Ito YR, Vicent A, Davis NJ - Acetylcholine receptors and endplate electrophysiology in myasthenia gravis. *Brain*, 1978; 101: 345-68.
14. Engel AG, Lindstrom JM, Lambert EH et al - Ultrastructural localization of the acetylcholine receptor in myasthenia gravis and in its experimental autoimmune model. *Neurology*, 1977; 27: 307-315.
15. Changeux JP, Denvillers A, Chemouhm - Acetylcholine receptors: An allosteric protein. *Science*, 1984; 225: 1335-45.
16. Engel AG, Santa T - Histometric analysis of the ultrastructure of the neuromuscular junction in myasthenia gravis and in the myasthenic syndrome. *Ann N Y Acad Sci*, 1971; 183: 46-63.
17. Wessler I - Control of transmitter release from the motor nerve by presynaptic nicotinic and muscarinic autoreceptors. *Trends in Pharmacol Sci (Tips)*, 1989; 10: 110-4.
18. Bowman WC - Prejunctional and postjunctional cholinergic receptors at the neuromuscular junction. *Anesth. Analg.*, 1980; 59: 935-43.
19. El mgvist D, Hofmann W, Kugelberg J et al - An electrophysiological investigation of neuromuscular transmission in myasthenia gravis. *J Physiol*, 1964; 174: 417-34.
20. Sanders DB - The electrodiagnosis of myasthenia

- gravis. *Ann N Y Acad Sci*, 1987; 505: 539-55.
21. Miller J D, Leec - Muscle Diseases. In *Anesthesia and uncommon diseases* (Eds J Katz, J Benuhoff). Ed Philadelphia, 1990; 615-22.
  22. Andreoli T E, Carpenter C, Plum F - Distúrbios sensitivos-motores. *Cecil - Med Interna Básica*. Ed Guanabara, 1988; 579-580.
  23. Takamori M, Okumura S, Yasuda A - Pre-synaptic modification of neuromuscular transmission by antiacetylcholine receptor antibody: Myasthenic serum and monoclonal antibody produced by transformed lymphocytes. *Neurology*, 1986; 36: 942-47.
  24. Engel AG - Myasthenia gravis. In *Vinken P. J. Bruyn G. W. eds. Handbook of clinical neurology*. Vol (41). New York. Elsevier Science Publishing (North Holland), 1979, 95-145.
  25. Osserman KE, Genkins G -Studies on myasthenia gravis. Review of a twenty-year experience in over 1200 patients. *M. Sinai. J. M.*, 1971; 38: 497-537.
  26. Grob D, Arsura EL, Brunner NG - The course of myasthenia gravis and therapies affecting outcome. *Ann N Y Acad Sci*, 1987; 505: 472-99.
  27. Dubowitz V - Myasthenia gravis. In: *Dubowitz V. (ed) Muscle disorders in childhood*. WB Saunders Company Ltd, Philadelphia, 1978; 191-201.
  28. Davies DW, Steward DJ - Myasthenia gravis in children and anesthetic management for thymectomy. *Can Anaesth Soc J*, 1973; 20: 253.
  29. Usta N, Baraka A - Undiagnosed myasthenia gravis in a parturient undergoing cesarean section - maternal and neonatal complications. *Middle East Journal of Anesthesiology*, 1984; 7: 277-81.
  30. Baraka A - Anaesthesia and myasthenia gravis. *Can J Anaesth*, 1992; 39: 476-486.
  31. Tindal RSA, Rollins JA, Phillips JT et al -Preliminary results of a double blind randomized placebo controlled trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *New Engl J Med*, 1987; 316: 719.
  32. Taylor P - Anticholinesterase agents. In *Goodman L. S., Gilman A. The Pharmacological basis of therapeutics*. 8 ed, New York, Pergamon Press, 1990: 145-147.
  33. Engel AG, Lambert EH, Santa T - Study of long term anticholinesterase therapy. Effects on neuromuscular transmission and on motor endplate line structure. *Neurology*, 1973; 23: 1273-81.
  34. Osserman KE, Genkins G - Critical reappraisal of the use of edrophonium chloride test in myasthenic gravis and significance of clinical classification. *Ann N Y Acad Sci*, 1966; 135: 312-326.
  35. John TR - Long-term corticosteroid treatment of myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci*, 1987; 505: 568-83.
  36. Evoli A, Tonalli P, Scoppetta C et al - Myasthenia gravis in the elderly: report of 37 cases. *J Am Geriatr Soc*, 1983; 31: 352.
  37. Castromovo S, Krohel GB, Kristan RW - Blepharoptosis in myasthenia gravis. *Ann Ophthalmol*, 1983; 15: 751.
  38. Nocite JR - Miastenia Gravis e anestesia. *Rev Bras Anesthesiol*, 1990; 40: 443-44.
  39. Toyka KV - Myasthenia gravis. In *Richard T. Johnson (ed). Current therapy in neurologic disease*. Philadelphia. BC Decker Inc, 1990; 385-91.
  40. Matell G - Immunosuppressive drugs: Azathioprine in the treatment of myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci*, 1987; 505: 588-94.
  41. Drachman DB, Adams RN, Pestronk A et al - Treatment of experimental myasthenia gravis with cyclosporin-A. *Clin Immunol Immunopathol*, 1985; 34: 174-188.
  42. Thorlacius S, Aarli JA, Jacobsen H et al - Plasma exchange in myasthenia gravis - clinical effects. *Acta Neurol Scand*, 1985; 72: 464-468.
  43. Sanders DB, Howard J, Johns TR - Plasma exchange in the treatment of myasthenia gravis. In *Schotland (ed). Disorders of the motor unit*. New York: Wiley, 1982: 299-304.
  44. Kornfeld P, Ambinder BP, Mittag T et al - Plasmapheresis in refractory generalized myasthenia gravis. *Arch Neurol*, 1981; 38: 478-481.
  45. Dan P - Plasmapheresis therapeutics or experimental procedure? *Arch Neurol*, 1984; 41: 647-653.
  46. Reimann PM, Marron PD - Plasmapheresis: Technique and complications. *Intensive Care Med*, 1990; 16: 3-10.
  47. Seybold ME - Plasmapheresis in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci*, 1987; 505: 584-7.
  48. Trorlacius S, Lefvent AK, Aarli JA et al - Plasma exchange in myasthenia gravis: effects on anti-AChR antibodies and other autoantibodies. *Acta Neurol Scand*, 1986; 74: 486-490.
  49. Oosterhuis HJ, Limburg PC, Hummel TE - The T-H Antiacetylcholine receptor antibodies in myasthenia gravis part 2, clinical and serological follow-up of individual patients. *J Neuro Sci*, 1983; 58: 371-385.
  50. Olanow CW, Wechiler AS, Sirotkin M et al - Thymectomy as primary therapy in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci*, 1987; 505: 595-606.
  51. Consensus Conference. The utility of the rapentics



- plasmapheresis for neurological disorders. *JAMA*, 1986; 256: 1333-1337.
52. Lindstrom JS, Tzarios W, Hochschwender L et al - Use of Monoclonal antibodies to study acetylcholine receptors from electric organs, muscle, and brain, and the autoimmune response to receptor in myasthenia gravis. *Cold Spring Harbor Symposium on Quant Biol*, 1983; 48: 89-99.
  53. Schenbeck S, Dwyer DS - Regulation of the immune response to acetylcholine-receptor after injection of anti-idiotypic antibodies. *Immunobiology*, 1984; 168: 184.
  54. Agius M, Richman DP - Suppression of development of experimental autoimmune myasthenia gravis with isogenic monoclonal anti-idiotypic antibody. *J Immunol*, 1986; 137: 2195-2198.
  55. De Silva SJ, Brum KR, Order S et al - Treatment of experimental myasthenic gravis with total lymphoid irradiation. *Clin Immunol Immunopathol*. In press.
  56. De Silva SJ, Brum J, Order S et al - Total lymphoid irradiation and antigen-specific tolerance. *Neurology*, 1988; 38: 376.
  57. McIntosh KR, Drachman DB - Induction of suppressor cells specific for acetylcholine receptor in experimental autoimmune myasthenia gravis. *Science*, 1986; 232: 401-403.
  58. Souroufon MC, Fuchs - Anti-idiotypic antibodies in the regulation of experimental autoimmune myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci*, 1987; 505: 256-270.
  59. Taha AM, Haddad R, Allam C et al - The thymus and myasthenia gravis. *Middle East Journal of Anesthesiology*, 1981; 6: 99-112.
  60. Younger DS, Jaretzki JJ, Penn AS et al - Maximum thymectomy for myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci*, 1987; 505: 832-5.
  61. Olanow CW, Lane RJ, Roses AD - Thymectomy in late-onset myasthenia gravis. *Arch Neurol*, 1982; 39: 82-83.
  62. Spence PA, Morin JE, Katz M - Role of plasmapheresis in preparing myasthenic patients for thymectomy. Initial results. *Can J Surg*, 1984; 27: 303.
  63. Younger DS, Braun NM, Jaretzki A III et al - Myasthenia gravis: determinants for independent ventilation after transternal thymectomy. *Neurology*, 1984; 34: 336.
  64. Argov Z, Mastaglia FL - Medical Intelligence - Drug therapy. *N Engl J Med*, 1979; 301: 8.
  65. Ringavist L, Ringavist T - Respiratory mechanics in untreated myasthenia gravis with special reference to the respiratory forces. *Acta Med Scand*, 1971; 190: 499-508.
  66. Foldes F, McNail PC - Myasthenia gravis: a guide for anesthesiologists. *Anesthesiology*, 1962; 23: 837-871.
  67. Dalad FY, Bennett EJ, Gegg WS - Congenital Myasthenia gravis and minor surgical procedures. *Anaesthesia*, 1972; 27: 61.
  68. Loach AB, Young AC, Spalding JM et al - Postoperative management after thymectomy. *Br Med J*, 1975; 1: 309.
  69. Gracey DR, Divertie MB, Howard FM et al - Post operative respiratory care after transternal thymectomy in myasthenia gravis A 3-year experience in 53 patients *Chest*, 1984; 86: 67.
  70. Girnar DS, Weinreich AL - Anesthesia for transcervical thymectomy in myasthenia gravis. *Anesth Analg*, 1976; 55: 13-17.
  71. Saraiva PA - Repouso da função neuromuscular no tratamento de crises miastênicas e colinérgicas. *Arq Neur Psiq, São Paulo*, 1968; 26: 93-104.
  72. Corbett CE, Cremonesi E, Leitão FB et al - Anestesia geral. In: Corbett C E *Farmacodinâmica*. 6ed, Guanabara Koogan, 1982; 8: 356-402.
  73. Wylie WD, Churchill-Davidson HC - *Anestesiologia*. Guanabara Koogan, 1974; 606-625.
  74. Braz JRC - Anestesia intravenosa in: Braz JCR, Castiglia YMM - *Temas de Anestesiologia*. Ed Unesp, 1992; 4: 45-59.
  75. Churchill-Davidson HC - Myasthenia gravis in: *A Practice of Anaesthesia*. 5ed. London, 1984; 739-40.
  76. Nilsson E, Palohermo M, Muller K et al - Halothane-induced variability in the neuromuscular transmission of patients with myasthenia gravis. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1989; 33: 395-401.
  77. Wald BE - Decrease in dose requirement of d-tubocurarine by volatile anesthetics. *Anaesthesiology*, 1979; 51: 298-302.
  78. Baraka A, Tabboush Z - Neuromuscular response to succinylcholine-vecuronium sequence in three myasthenic patients undergoing thymectomy. *Anesth Analg*, 1991; 72: 827-30.
  79. Churchill-Davidson HC, Richardson AT - Neuromuscular transmission in myasthenia gravis. *J Physiol*, 1953; 122: 252-63.
  80. Meyers EF - Partial recovery from pancuronium neuromuscular blockade following hydrocortisone administration. *Anesthesiology*, 1977; 46: 148-150.
  81. Baraka A - Suxamethonium block in the myasthenic patient-correlation with plasma choli-

- nesterase. *Anaesthesia*, 1992; 47.
82. Lake CL - Curare sensitivity in steroid-treated myasthenia gravis. A case report. *Anesth Analg*, 1978; 53: 132-134.
83. Wand BE, Wand DR - The relation between tetanic fade and receptor occlusion in the presence of competitive neuromuscular block. *Anesthesiology*, 1971; 35: 456-64.
84. Baraka A, Afifi A, Muallem M - Neuromuscular effects of halothane, suxamethonium, and tubocurarine in a myasthenic undergoing thymectomy. *Br J Anaesth*, 1971; 43: 91-5.
85. Abel M, Eisenkraft JB, Patel N - Response to suxamethonium in a myasthenic patient during remission. *Anaesthesia*, 1991; 46: 30-2.
86. Eisenkraft JB, Book J, Mann SM et al - Resistance to succinylcholine in myasthenia gravis: a dose response study. *Anesthesiology*, 1988; 69: 760-3.
87. Baraka A, Wakid N, Manson R et al - Effect of neostigmine and pyridostigmine on the plasma cholinesterase activity. *Br J Anaesth*, 1981; 53: 849-51.
88. Baraka A, Dafam A - Atracurium in myasthenics undergoing thymectomy. *Anesth Analg*, 1984; 63: 1127-30.
89. Smith CE, Donati F, Bevan DR - Cumulative dose-response curves for atracurium in patients with myasthenia gravis. *Can J Anaesth*, 1989; 36: 402-6.
90. Nillson E, Meretoja OA - Force and EMG-responses of vecuronium in myasthenia gravis. *Anaesthesiology*, 1989; 71: A 812.
91. MacDonald AM, Keen RI, Pugh ND - Myasthenia gravis and atracurium. *Br J Anaesth*, 1984; 56: 651-53.
92. Eagan BM, Flynn PJ - Infusion of atracurium for long surgical procedures. *Br J Anaesth*, 1984; 56: 447-451.
93. Pavlin EG, Holle RH, Schoene RB - Recovery of airway protection compared with ventilation in humans after paralysis with curare. *Anesthesiology*, 1989; 70: 381-5.