

CORTICOSTEROIDES NO TRATAMENTO DA MIASTENIA GRAVE

ESTUDO DE 12 CASOS COM REVISÃO DA LITERATURA

JOSÉ LAMARTINE DE ASSIS *

Os hormônios glicocorticóides, em particular a corticotrofina, vêm sendo empregados no tratamento da miastenia grave desde a década de 40^{1, 5, 7, 8, 9, 11, 13, 15, 16, 18, 21, 23, 27, 30, 33, 35, 36}. Os resultados eram discutíveis e muitos autores consideravam ineficaz e mesmo perigoso esse método terapêutico^{10, 14, 17, 22, 28, 37}. Entretanto, nos últimos 10 anos apareceram numerosos trabalhos, inclusive de autores que antes discordavam da eficiência da corticotrofina e corticosteróides no tratamento da miastenia grave, demonstrando os efeitos favoráveis desses hormônios no controle da sintomatologia miastênica^{4, 5, 7, 12, 13, 15, 16, 18, 21, 24, 26, 27, 36}.

A partir da década de 50 empregamos a corticotrofina (ACTH) em gota à gota na veia, em séries de duração variável de tempo, no tratamento das formas generalizadas de miastenia grave e que estavam respondendo pouco ou não mais respondiam às drogas anticolinesterásicas e outros tratamentos^{1, 3}. Os efeitos da cortisona foram sensivelmente inferiores aos obtidos com a corticotrofina¹.

Nos últimos anos, em face de melhores resultados referidos por alguns autores^{4, 7, 13, 15, 16, 36} mediante a administração de corticosteróides em altas doses em dias alternados, retornamos ao emprego desses hormônios nos casos de miastenia grave com as mesmas indicações para a corticotrofina, seguindo a metodologia recentemente ensaiada.

CASUÍSTICA E MÉTODO

Foram estudados 12 pacientes (Tabela 1) com miastenia grave tratados com corticosteróides, sendo 10 com a forma generalizada severa, dois com a forma generalizada moderada um dos quais associada com polimiosite (caso 10). Apenas um paciente (caso 12) apresentava timoma.

Todos os doentes estavam fazendo uso de drogas anticolinesterásicas antes do tratamento com corticosteróides, sendo que 8 haviam sido previamente timectomizados.

* Professor Adjunto de Clínica Neurológica do Departamento de Neuropsiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

N.º	Nome	Idade (anos)	Sexo	Forma clínica	Duração da doença	Tratamento	
						progresso	corticosteróide
1	NOS	14	F	FGS	2½ a.	Anticol. e Timect.	Dexam.
2	LCC	17	F	FGS	2½ a.	Anticol. e Timect.	Predn.
3	MMF	61	F	FGS	7 a.	Anticol. e ACTH IV	Predn.
4	TAB	29	F	FGS	4½ a.	Anticol. e Timect.	Predn.
5	RGC	35	F	FGM	9 a.	Anticol.	Predn.
6	LV	45	M	FGS	3 a.	Anticol.	Predn.
7	ST	48	F	FGS	2 a.	Anticol. e Timect.	Predn.
8	JPC	29	M	FGS	6 a.	Anticol.	Dexam. e Predn.
9	LCZ	21	M	FGS	6 a.	Anticol., Timect., ACTH IM	Predn.
10	WAS	28	M	FGM *	9 a.	Anticol., Timect., ACTH IV	Predn.
11	RC	19	F	FGS	12 m.	Anticol., Timect., ACTH IV	Predn.
12	FJ	49	M	FGS **	2 m.	Anticol. e Timect.	Predn.

Tabela 1 — Dados de identificação dos 12 casos estudados, características da doença e tratamento: FGS = Forma generalizada severa; FGM = Forma generalizada moderada; Anticol. = Anticolinesterásicos; Timect. = Timectomia; Dexam. = Dexametazona; Predn. = Prednisona; IM = Intramuscular; IV = Intravenoso; * = Associação com polimiosite; ** = Associação com timoma.

As idades dos pacientes variavam de 14 a 61 anos, sendo que 9 eram adultos com mais de 20 anos, porém apenas 4 tinham mais de 40 anos. Sete eram do sexo feminino e 5 do sexo masculino.

A duração da moléstia oscilava entre dois meses até 9 anos, sendo que em 10 casos era de dois anos ou mais e, em um, era de 12 meses. Um paciente cuja moléstia teve duração de dois meses apresentava timoma. Em metade dos casos a sintomatologia havia se iniciado há mais de três anos quando foi instituído o tratamento com corticosteróides.

Foram usados dois derivados da cortisona: a dexametazona* e a prednisona**, em comprimidos de 50 e 75 mg e 5 e 20 mg, respectivamente, pela via oral. A dexametazona (225 mg/dia) foi administrada a dois pacientes apenas, sendo que um (caso 1) foi submetido a uma série e, outro, a tratamento mais prolongado (caso 8). A prednisona foi administrada a 11 pacientes de acordo com os seguintes esquemas: a) 100 mg/dia em dias alternados com redução lenta e gradativa até a dose mínima de manutenção que chegou, em um caso, a 2½ mg/dia; b) 100 mg/dia em dias alternados com espaçamento progressivo até uma administração semanal e, a seguir, redução progressiva da posologia até o mínimo de 2½ mg/dia semanalmente.

Dentro desses dois esquemas básicos houve algumas modificações de critério quanto à posologia e frequência de administração, de acordo com a evolução da sintomatologia ou com o aparecimento de efeitos colaterais ou complicações em cada caso. As drogas anticolinesterásicas foram mantidas, embora quase sempre em doses menores, durante o tratamento com os corticosteróides. Em dois casos essas drogas puderam ser suspensas (casos 6 e 9).

Os resultados (Tabela 2) foram observados a prazos curto, médio e longo. O período de tempo até 60 dias foi estabelecido como prazo curto, de 60 a 180 dias como prazo médio e, acima de 4 meses, como prazo longo.

O tempo de acompanhamento variou de 43 dias (caso 12) a dois anos e meio (casos 1 e 8), sendo que 6 pacientes foram acompanhados por mais de um ano.

RESULTADOS

Os resultados foram avaliados mediante critério clínico e de reavaliação do efeito das drogas anticolinesterásicas. O critério clínico baseou-se exclusivamente na avaliação da sintomatologia miastênica. A maioria dos pacientes foi compensada com doses menores de drogas anticolinesterásicas, sendo que dois deles (casos 6 e 9) deixaram de usá-las durante a administração dos corticosteróides.

A curto prazo, 7 pacientes tiveram remissão completa ou quase completa da sintomatologia, um teve melhora acentuada, em dois ocorreram crises miastênicas, um não foi influenciado e um faleceu no 43.º dia de moléstia.

Os 7 pacientes que tiveram remissão nos primeiros dois meses de tratamento assim permaneceram a médio e longo prazos. Um paciente que havia tido crise miastênica a curto prazo, experimentou melhora acentuada a médio prazo após a suspensão do corticosteróide (caso 2). Um doente que havia tido crise miastênica no início do tratamento piorou progressivamente a médio prazo (caso 1). Um paciente experimentou melhora acentuada, a curto, médio e longo prazos (caso 10). Um paciente faleceu no 43.º dia de tratamento (caso 12). Um paciente (caso 11) foi pouco influenciado pelo corticosteróide a longo prazo e não respondeu ao tratamento a prazos curto e médio.

* *Decadron, Merck Sharp Dohme.*

** *Meticorten, Schering.*

N.º	Resultados			Tempo de acompanhamento
	a curto prazo	a médio prazo	a longo prazo	
1	CM	P	MA *	30 meses
2	CM	MA *	M	18 meses
3	R	R	R	2 anos
4	R	R	R	10 meses
5	R	R	R	2 anos
6	R	R	R **	2 anos
7	R	R	R **	6 meses
8	R	R	R	30 meses
9	R	R	R **	4 meses
10	MA	MA	MA	4 meses
11	I	I	M	10 meses
12	O			45 dias

Tabela 2 — Resultados do tratamento com corticosteróides: CM = Crise miastênica; R = Remissão; M = Melhora discreta; MA = Melhora acentuada; P = Piora progressiva; I = Inalterado; O = Óbito; * = Melhora transitória após interrupção do tratamento; ** = Remissão sem drogas anticolinesterásicas.

DISCUSSÃO

De modo geral os resultados obtidos com o emprego da cortisona no tratamento da miastenia grave na década de 50 eram desalentadores, havendo casos em que a sintomatologia piorava ^{1, 10, 14, 17, 22, 28}. Ao contrário, mais recentemente foi verificado que a administração de doses altas de derivados da cortisona, em particular da prednisona, mesmo em séries curtas, provocava melhora ou remissão dos sintomas miastênicos em número significante de casos ^{4, 7, 13, 15, 16, 36}.

Em um grupo de 10 pacientes com miastenia forma generalizada severa e dois com a forma generalizada moderada ocorreu melhora acentuada ou remissão da sintomatologia em 75% dos casos, o que é altamente significativo. É de notar que os melhores resultados foram obtidos a prazos médio e longo, embora mais de 50% dos pacientes (58,3%) experimentassem remissão a curto prazo. Além da melhora ou remissão clínica, a maioria dos pacientes mantinha-se compensada com doses menores de drogas anticolinesterásicas, sendo que dois deles puderam prescindir desses medicamentos (casos 6 e 9). Um dos pacientes deixou de tomar anticolinesterásicos há cerca de um ano (caso 6).

Por vezes foi necessário modificar o critério adotado quanto à posologia e frequência da administração do corticosteróide, em virtude da evolução dos sintomas ou pela ocorrência de efeitos colaterais ou complicações. Assim, no caso 9 a prednisona foi administrada diariamente por 18 dias uma vez que os sintomas miastênicos não estavam sendo influenciados pela administração em dias alternados. No caso 6, a dose mínima de manutenção que era de

2½ mg/dia em dias alternados teve que ser aumentada para 5 mg/dia diariamente. No caso 3 foi necessário modificar o esquema de 50 mg para 30 mg/dia semanalmente e, a seguir, para 20 mg/dia em dias alternados.

Um paciente só foi influenciado pelo tratamento, a longo prazo, e de modo discreto (caso 11). Crises miastênicas somente ocorreram em dois pacientes (casos 1 e 2), ambas nas fases iniciais do tratamento. Portanto, neste grupo de miastênicos a exacerbação dos sintomas miastênicos durante o tratamento com corticosteróides constituiu a exceção, ao contrário do que em geral é referido⁴. A agravação dos sintomas é muito mais freqüente durante o uso da corticotrofina, e também ocorre nas fases iniciais do tratamento². Por esta razão aconselha-se que este método terapêutico seja feito, pelo menos na fase inicial, com o paciente internado em hospital apto a dar atendimento adequado a eventuais complicações ou crises miastênicas. O mecanismo pelo qual os hormônios glicorticóides produzem exacerbação da sintomatologia miastênica ou mesmo a crise miastênica e subsequente remissão não é conhecido.

Os melhores resultados e a manutenção da melhora ou da remissão dos sintomas dependeram do emprego de doses altas do corticóide inicialmente e do tratamento a médio e longo prazos. Na maioria dos casos doses pequenas ou médias de manutenção foram eficientes, embora por vezes fosse necessário modificar a posologia e/ou a freqüência da administração.

Os efeitos colaterais ou complicações com o uso de altas doses de corticosteróides no grupo de 12 miastênicos foram insignificantes. Apenas um paciente (caso 3) teve enterorragia que foi facilmente controlada com o tratamento e com a redução da dose de prednisona (de 50 mg por semana a dose foi reduzida para 30 mg, semanalmente).

Outro aspecto que merece ser discutido é referente aos tratamentos progressos, em particular a timectomia. Sete pacientes haviam sido timectomizados antes do uso dos corticosteróides e somente um depois de iniciado este tratamento. Não houve diferença significativa em relação ao resultado do tratamento com corticosteróide, entre os pacientes timectomizados e não timectomizados. Um paciente (caso 11) que havia sido pouco influenciado pelas drogas anticolinesterásicas, timectomia e ACTH intravenoso, também respondeu pouco à administração de corticosteróide. Um paciente com timoma (caso 12) não melhorou com a timectomia nem com as drogas antimiaastênicas e também não foi influenciado pelo corticosteróide.

Desde há muitos anos sabe-se que os corticosteróides e a corticotrofina têm atividade linfólítica e timolítica^{6,29} e deprimem a produção de anticorpos⁴. Embora o efeito dessas drogas na miastenia não dependa da atividade timolítica, fato já observado anteriormente e evidenciado no presente trabalho, o efeito pode estar relacionado à atividade linfólítica. Tal fato é importante quando sabe-se que os linfócitos circulantes e células linfóides do baço e gânglios linfáticos de miastênicos têm maior efeito citotóxico do

que as mesmas células de indivíduos normais quando injetadas em animais^{19, 20}.

Não foi demonstrado efeito direto dos corticosteróides ou corticotrofina na junção neuromuscular, embora a administração prolongada desses hormônios em doses altas a animais, determine alterações morfológicas como alongamento das placas motoras e aumento da ramificação das fibras do nervo motor pré-terminál³⁴.

RESUMO

Foram estudados os resultados do tratamento da miastenia grave em 12 pacientes, sendo 10 com a forma generalizada severa, um com a forma generalizada moderada e um com miastenia acentuada associada a polimiosite. Sete pacientes foram previamente timectomizados e somente um apresentava timoma. Todos estavam em uso de doses elevadas de drogas anticolinesterásicas com resposta terapêutica pobre ou nula. Um paciente foi tratado com dexametazona, outro com dexametazona seguida de prednisona e os restantes com prednisona, sempre em doses altas inicialmente (100 mg por dia ou em dias alternados) e com redução gradativa ulterior até doses de manutenção. Os corticosteróides foram administrados sempre pela via oral, por períodos que variaram de duas semanas até dois anos e meio.

Em conclusão, 75% de 12 pacientes com miastenia grave generalizada foram influenciados favoravelmente com este método terapêutico. Deste grupo apenas um apresentava timoma e não respondeu a qualquer tratamento. Outro paciente apresentava polimiosite associada e teve excelente resposta terapêutica. Dois miastênicos sem timoma tiveram a sintomatologia exacerbada durante o tratamento. Nenhum efeito colateral importante foi observado, mesmo nos pacientes tratados a longo prazo.

SUMMARY

Corticosteroids in the management of myasthenia gravis

The results of treatment of myasthenia gravis in 12 patients are reported. There were 10 cases with severe generalized form and two cases with moderate generalized form, one of which associated with polymyositis. Seven patients had prior thymectomy and one of them had a thymoma. All the patients were receiving anticholinesterase drugs with poor response or without any response. One patient received a short, intensive course of dexametazone, and other patient used prednisone after a more prolonged dexametazone course. The remaining patients received prednisone, always beginning with high (100 mg) alternate day oral single-doses. This therapy has been maintained for a period thought to be sufficient to suppress the symptoms, as well as to allow remission or an improvement for remaining even when prednisone had been slowly decreased, after a scheduled of one to two years of treatment.

In conclusion, 75% of 12 patients with generalized myasthenia gravis showed improvement or complete remission of symptoms during the corticosteroid therapy. There was only a case with thymoma that showed no response to all treatments. Other patient had a polymyositis associated with myasthenia gravis and showed an excellent therapeutic result. Two patients without thymoma showed an initial worsening. To date no important side effect was noted including in the patients treated for a long period.

REFERÊNCIAS

1. ASSIS, J. L. — Tratamento dos casos graves de miastenia. Ação do ACTH e cortisona. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 14:28, 1956.
2. ASSIS, J. L. — Tratamento das formas severas de miastenia grave pelo ACTH por via intravenosa. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 18:359, 1960.
3. ASSIS, J. L. — Tratamento atual da miastenia grave. *Rev. paul. Med.* (São Paulo) 67:231, 1965.
4. BRUNNER, N. G.; NAMBA, T. & GROB, D. — Corticosteroids in management of severe, generalized myasthenia gravis. Effectiveness and comparison with corticotropin therapy. *Neurology* (Minneapolis) 22:603, 1972.
5. CAPE, C. A. & UTTERBACK, R. A. — Treatment of myasthenia gravis with adrenocorticotrophic hormone (ACTH): massive short-term and maintenance treatment. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 32:290, 1969.
6. DOUGHERTY, T. F. & WHITE, A. — Effect of pituitary adrenotropic hormone on lymphoid tissue. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 53:132, 1943.
7. ENGEL, W. K. & WARMOLTS, J. R. — Myasthenia gravis: a new hypothesis of the pathogenesis and a new form of treatment. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 183:72, 1971.
8. FREYDBERG, L. D. — The place of corticotropin in the treatment of myasthenia gravis. *Ann. intern. Med.* 52:806, 1960.
9. GRIGGS, R. C.; MCFARLIN, D. E. & ENGEL, W. K. — Severe occult juvenile myasthenia gravis responsive to long-term corticosteroid therapy. *Trans. Am. neurol. Ass.* 93:216, 1968.
10. GROB, D. & HARVEY, A. M. — Effect of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and cortisone administration in patients with myasthenia gravis and report of onset of myasthenia gravis during prolonged cortisone administration. *Bull. John Hopkins Hosp.* 91:124, 1952.
11. GROB, D. & NAMBA, T. — Corticotropin in generalized myasthenia gravis. Effect of short, intensive courses. *J. Am. med. Ass.* 198:703, 1966.
12. GOULON, M.; NOUAILHAT, F.; BAROIS, A.; GROSBUIS, S. & JORON, M. H. — Traitement de la myasthénie par les adrénocorticotrophines (ACTH et Synacthène). A propos de 100 cures chez 25 malades. *Revue neurol. (Paris)* 127:457, 1972.
13. JOHNS, T. R.; CROWLEY, W. J.; MILLER, J. Q. & CAMPA, J. F. — The syndrome of myasthenia and polymyositis with comments on therapy. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 183:64, 1971.
14. KANE, C. A. — The effect of certain endocrine glands on myasthenia gravis. *Am. J. Med.* 19:729, 1955.
15. KJAER, M. — Myasthenia gravis and myasthenic syndromes treated with prednisone. *Acta psychiat. neurol. scand.* 47:464, 1971.
16. MERTENS, H. G.; BALZEREIT, F. & LEIPERT, M. — The treatment of severe myasthenia gravis with immunosuppressive agents. *Europ. Neurol.* 2:321, 1969.
17. MILLIKAN, C. H. & EATON, L. M. — Clinical evaluation of ACTH and cortisone in myasthenia gravis. *Neurology* (Minneapolis) 1:145, 1951.
18. NAMBA, T.; BRUNNER, N. G.; SHAPIRO, M. S. & GROB, D. — Corticotropin therapy in myasthenia gravis: effects, indications and limitations. *Neurology* (Minneapolis) 21:1008, 1971.

19. NAMBA, T.; ARIMORI, S. & GROB, D. — Effect on mice of intravenous administration of lymphocytes from normal subjects and from patients with myasthenia gravis. *Neurology (Minneapolis)* 19:461, 1969.
20. NAMBA, T.; ARIMORI, S. & GROB, D. — Lymphocytes of patients with myasthenia gravis: local effects in rats following intramuscular administration. *Arch. Neurol. (Chicago)* 21:285, 1969.
21. NAMBA, T. & SHAPIRO, M. S. — Corticotropin therapy in patients with myasthenia gravis: steroid metabolism, and histology of skeletal muscle and thymus. *J. neurol. Sci.* 16:165, 1972.
22. OSSERMAN, K. E. — Studies in myasthenia gravis. *N.Y. St. J. Med.* 56:2512, 1956.
23. OSSERMAN, K. E. & GENKINS, G. — Studies in myasthenia gravis: short-term massive corticotropin therapy. *J. Am. med. Ass.* 198:699, 1966.
24. OSSERMAN, K. E. — Muscles (myasthenia gravis). In MIESCHER, P. A. & MÜLLER EBERHARD, H. J. — *Textbook of Immunopathology.* Grune & Statton, New York, 1969. p. 607.
25. SCHLEZINGER, N. S. — Present status of therapy in myasthenia gravis. *J. Am. med. Ass.* 148:508, 1952.
26. SHAPIRO, M. S.; NAMBA, T. & GROB, D. — Corticotropin therapy and thymectomy in management of myasthenia gravis. *Arch. Neurol. (Chicago)* 24:65, 1971.
27. SHAPIRO, M. S.; NAMBA, T. & BRUNNER, N. G. — Role of adrenocorticosteroids in mediation of therapeutic effect of corticotropin in severe, generalized myasthenia gravis. *J. clin. Invest.* 50:84, 1971.
28. SHY, G. M.; BRENDLER, S.; RABINOVITCH, R. & McEACHERN, D. — Effects of cortisone in certain neuromuscular disorders. *J. Am. med. Ass.* 144:1353, 1950.
29. SIMPSON, M. E.; LI, C. H.; REINHARDT, W. O. & EVANS, M. H. — Similarity of response of thymus and lymph nodes to administration of adrenocorticotrophic hormone in the rat. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 54:135, 1943.
30. SOFFER, L. J.; GABRILOVE, J. L.; LAQUEUR, H. P.; VOLTERRA, M.; JACOBS, M. D. & SUSSMAN, M. L. — The effects of anterior pituitary adrenocorticotrophic hormone (ACTH) in myasthenia gravis with tumor of the thymus. *J. Mt. Sinai Hosp.* 15:73, 1948.
31. TORDA, C. & WOLFF, H. G. — Effect of adrenocorticotrophic hormone of pituitary gland on ability of tissue to synthesize acetylcholine. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 57:137, 1944.
32. TORDA, C. & WOLFF, H. G. — Effects of adrenocorticotrophic hormone on neuromuscular function in patients with myasthenia gravis. *J. clin. Invest.* 28:1228, 1949.
33. TORDA, C. & WOLFF, H. G. — Effects of administration of the adrenocorticotrophic hormone (ACTH) on patients with myasthenia gravis. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)* 66:163, 1951.
34. TUNCBAY, T. O.; KETEL, W. B. & BOSHES, B. — Cortisone effects on myoneural junction. *Neurology (Minneapolis)* 15:314, 1965.
35. VON REIS, G.; LILJESTRAND, A. & MATELL, G. — Treatment of severe myasthenia gravis with large doses of ACTH. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 135:409, 1966.
36. WARMOLTS, J. R. & ENGEL, W. K. — Benefit from alternate-day prednisone in myasthenia gravis. *New England J. Med.* 286:17, 1972.
37. WESTERBERG, M. R. & MAGEE, K. R. — Treatment review: myasthenia gravis. *Neurology (Minneapolis)* 5:728, 1955.
38. WHITE, A. & DONGHTY, T. F. — Influence of pituitary adrenotrophic hormone on lymphoid tissue structure in relation to serum proteins. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 56:26, 1944.