
**TRATAMENTO DA MIASTENIA GRAVE MEDIANTE
IMUNOSSUPRESSÃO MEDICAMENTOSA NÃO ESTERÓIDE***JOSÉ LAMARTINE DE ASSIS ***PAULO EURIPEDES MARCHIORI ****MILBERTO SCAFF ***ANTONIO ALBERTO ZAMBON ***

Em princípio o uso de imunossuppressores químicos não esteróides foi proposto para os casos severos de miastenia grave (MG) resistentes aos outros métodos de tratamento³⁻⁹. Mertens e col.⁶ nos últimos 18 anos trataram pacientes miastênicos com drogas citotóxicas do tipo 6-mercaptopurina, metotrexate, actinomicina D e aminopterina, abandonando-as em virtude de sérios efeitos colaterais. Nos últimos 12 anos, no entanto, empregaram a azatioprina nas doses de 2-3 mg/Kg/dia, com resultados favoráveis e efeitos colaterais em geral de pouca monta^{5,6}. Muitos pacientes foram submetidos à timectomia como tratamento prévio, enquanto outros receberam esteróides em adição à azatioprina. Em grupo de 78 miastênicos assim tratados, obtiveram 91% de melhora importante^{5,6}. Matell e col. em 26 pacientes tratados com azatioprina conseguiram 78% de resultados favoráveis⁴. As melhoras importantes apareceram após o primeiro ano de tratamento e podem ser constatadas até o terceiro ano⁶. O número de recaídas com azatioprina seria menor que outros métodos terapêuticos⁶. Outros autores referiram remissões estáveis com a ciclofosfamida, sendo que as melhoras mais significativas ocorreram após 32 meses de tratamento e, em 74% dos casos, alguma melhora era constatada após o primeiro mês⁹. Em trabalho recente, Witte e col. referiram resultados favoráveis em 83% de seus pacientes (15 de um grupo de 18) mediante o uso da azatioprina, sendo a melhor resposta observada, em média, no 14º mês com a dose de 2-3 mg/Kg/dia¹⁰.

Empregamos drogas citotóxicas no tratamento de pacientes miastênicos resistentes aos outros métodos terapêuticos e naqueles em que os corticosteróides tiveram que ser interrompidos em virtude de complicações subseqüentes.

Trabalho da Disciplina de Neurologia Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP): * Professor Adjunto, FMUSP; ** Médico Assistente do Hospital das Clínicas, FMUSP.

CASUÍSTICA E MÉTODO

São estudados 14 pacientes com MG adquirida, forma severa (Tabela 1). Todos são do sexo feminino, exceto dois. As idades variam de 18 a 73 anos. O grupo etário predominante é constituído de pacientes entre 27 e 73 anos (71,4%). A duração da doença variou de um mês até 18 anos. Em 8 pacientes a doença tinha de 6 a 18 anos de duração. Um doente desenvolveu sintomatologia miastênica recente (um mês) e apresentava timoma maligno (caso 6). Nos demais a MG tinha duração mínima de dois anos.

Caso	Nome	Idade (anos)	Sexo	Duração da doença	Tratamento progresso
1	CA	30	F	12a	Timect. Pred.
2	LHM	30	F	15a	Timect. Pred. Plasma
3	NOS	27	F	13a	Timect. Pred. Plasma
4	MV	20	F	4a	Timect. Pred. Plasma
5	AAB	26	F	6a	Timect. Pred. Plasma
6*	JBF ^o	28	M	1m	—
7	RGH	31	F	3,5a	Timect. Pred. Plasma
8	DTL	24	F	2a	Timect. Pred. Plasma
9	CAVS	18	F	5a	Timect. Pred. Plasma
10	JML	34	F	7a	Timect. Pred. Plasma
11	LMD	45	F	10a	Pred.
12	HTR	73	F	1,5a	Pred.
13	RH	38	F	18a	Timect. Pred. Plasma
14	JNS	37	M	3a	Timect. Pred.

Tabela 1 — Pacientes submetidos a tratamento da miastenia grave com citostáticos.

Legenda: F, sexo feminino; M, sexo masculino; a, anos; m, meses; Timect, timectomia; Pred, prednisona; Plasma, plasmáfereze; *, paciente com timoma maligno submetido a cirurgia um mês após início dos sintomas miastênicos, tendo sido possível apenas biópsia do tumor, seguindo-se imediatamente, radioterapia intensiva mediastinal e ciclofosfamida intravenosamente e, depois, pela via oral.

Programa de tratamento que precedeu o emprego dos citostáticos: todos os pacientes, menos dois (casos 11 e 12), foram submetidos a timectomia e um timomectomia (caso 6); todos receberam prednisona, exceto um (caso 6), mantida a prazos médio e longo, sendo suspensa em um (caso 9) em virtude do aparecimento de diabetes melito e reduzida em outro (caso 12) pela ocorrência de colapso vertebral; em nove foi associada a plasmáfereze; uso obrigatório de anticolinesterásicos em todos os pacientes. Programa de tratamento com citostáticos: foram usados, de modo isolado ou associado, azatioprina e ciclofosfamida; todos os pacientes, menos um (caso 6), receberam azatioprina por via oral nas doses de 100-200 mg/dia; dois iniciaram tratamento com 200 mg/dia e dois com 150 mg/dia, sendo esta reduzida para 100 mg/dia ulteriormente; 7 pacientes receberam, de modo combinado, a ciclofosfamida, sendo 5 pela via oral nas doses de 100 mg/dia (4) e 150 mg/dia (um) e dois pela via intravenosa na dose de 1 g;

um único paciente fez uso exclusivo da ciclofosfamida 1 g pela via intravenosa e, posteriormente, passou a usá-la na dose de 150 mg/dia pela via oral (caso 6). Neste programa as drogas citostáticas foram associadas com prednisona em 11 casos (73,5%), em doses que variaram de 20-60 mg/dia, sendo que em 10 oscilaram entre 20-40 mg/dia (71,4%). Sete pacientes necessitaram de plasmáfereze (50%) que variou de uma a 15 sessões; em três o método já fazia parte do programa anterior e foi necessário mantê-lo por período de dois a 6 meses no programa de tratamento com citostáticos. Um paciente foi submetido a pulsoterapia com prednisolona por 5 dias (caso 10) e outro (caso 9) à cortrosina intravenosa diária por 14 dias na vigência do programa com citostático. Duração do tratamento: a azatioprina é empregada diariamente e de modo ininterrupto por 20 meses e a ciclofosfamida durante 6 meses. Cuidados: contagem de células sangüíneas e determinação das enzimas hepáticas semanalmente nas primeiras 6 semanas e, a seguir, a intervalos progressivamente maiores.

RESULTADOS

Dez pacientes (71,4%) experimentaram melhora importante (MI), um melhorou discretamente nos primeiros 12 meses de tratamento e começou a exibir melhora importante a partir do 14º mês (caso 13). Dois pacientes (casos 1 e 14) não foram influenciados, porém um (caso 1) suspendeu o tratamento por conta própria no início do quarto mês. O único paciente que piorou (caso 9) estava respondendo pobremente à prednisona que foi suspensa em virtude do aparecimento de diabetes melito, seguindo-se agravação rápida e severa da miastenia com repetidas crises miastênicas. Imunossupressão com ciclofosfamida e azatioprina associadas não influenciou o quadro miastênico, sendo mantido programa de plasmáfereze. Os citostáticos foram suspensos no 10º mês, sendo feita a irradiação de corpo inteiro (30 rads semanais por 5 semanas), com resultados pobres. Reiniciada a imunossupressão com citotóxicos (azatioprina 150 mg/dia e ciclofosfamida 100 mg/dia pela mesma via), ocorreu piora progressiva a partir do terceiro mês desse programa, sendo então associado o ACTH intravenoso em série de 14 aplicações acompanhadas de melhoras rápidas e acentuadas, porém com agravação do diabetes a partir do quinto mês de tratamento. No quinto mês da imunossupressão ocorreu plaquetopenia importante (32000) por hipoplasia de medula óssea secundária a radio e quimioterapia e com recuperação a partir do quinto mês após suspensão dos fatores desencadeantes. Esta paciente continuou evoluindo mal, com repetidas crises miastênicas somente controladas, transitoriamente, com o emprego de cortrosina pelas vias muscular ou intravenosa e controle do diabetes. Nos 10 pacientes com MI, esta ocorreu entre o primeiro e o 14º mês após o início do tratamento e em 8 (57%) entre o primeiro e o sexto mês; neste grupo está incluído o paciente com timoma maligno (caso 6). As melhoras mantiveram-se a prazos longos em 7 doentes (50%), sendo os de maior duração de 30 meses (caso 2), 27 meses (caso 4), 24 meses (casos 5 e 10) e 26 meses (caso 7), respectivamente, após o início do tratamento. Ocorreu recaída em uma paciente (caso 10) após o 24º mês, sendo reiniciada a azatioprina e, apesar do desenvolvimento de diabetes melito, foi associada a prednisona.

Complicações e efeitos colaterais: um paciente apresentou linfopenia e osteoporose moderadas (caso 8); outro desenvolveu plaquetopenia acentuada (caso 9); três outros apresentaram elevação das enzimas hepáticas, sendo transitória em um (caso 13), ocor-

rendo diminuição lenta após suspensão da azatioprina no segundo (caso 3) e, infelizmente, sem a possibilidade de avaliação no terceiro (caso 11), por não ter havido retorno. O primeiro (caso 13), apresentou rápida normalização das enzimas após redução da azatioprina de 150 para 50 mg/dia; este paciente começou a melhorar de modo mais evidente com o retorno às doses anteriores do citostático, permanecendo normais os níveis das enzimas. O segundo (caso 3), teve hepatite por vírus não-A não-B após uma sessão de plasmaférese com elevação apreciável das enzimas hepáticas, seguida de recuperação aparentemente completa clínica e laboratorial no programa de tratamento anterior ao do citostático. Este último foi iniciado dez meses depois, com azatioprina 200 mg/dia e MI, tendo sido a dose reduzida para 150 mg/dia 8 meses após, em virtude da moderada elevação das enzimas; estas continuaram elevando-se, o que obrigou a suspensão do tratamento um mês depois. Observou-se, então, redução rápida dos níveis enzimáticos, paralelamente com piora dos sintomas miastênicos apesar da manutenção da prednisona. Duas pacientes apresentaram náuseas e vômitos com a ciclofosfamida: uma (caso 5) no final do quarto mês com a dose de 100 mg/dia, tendo sido suspensa a droga nessa ocasião; outra (caso 9) imediatamente após injeção intravenosa de 1g (Tabela 2).

COMENTARIOS

O estudo de 12 pacientes com MG severa e resistente a todos os outros métodos de tratamento, e de dois em que o corticosteróide foi suspenso em um ou teve sua dose significativamente reduzida em outro em virtude de efeitos colaterais sérios, mostrou que o emprego dos citostáticos nesses casos foi benéfico. A maioria dos pacientes é do sexo feminino, com idades predominantes acima dos 27 anos e com doença em geral de longa duração, o que não influenciou os resultados. Estes, em nosso grupo, são semelhantes aos de outros autores 3-7,9,10, tendo ocorrido 71,4% de MI. A melhora foi relativamente precoce (entre um e seis meses) em 8 pacientes e mantida a prazo relativamente longo e com uma única recaída. Pelo menos é o que se infere até o momento, com o tempo de acompanhamento de até 32 meses. É necessário, evidentemente, seguimento por tempo mais prolongado, o que está sendo feito. Em face da severidade da moléstia neste grupo, a imunossupressão medicamentosa não pôde ser avaliada isoladamente, pois tiveram que ser incluídos ou mantidos neste programa outros métodos terapêuticos, em particular os esteróides e a plasmaférese na maioria dos casos. A prednisona, embora em doses inferiores àquelas do programa anterior, foi mantida na maioria dos casos. As duas pacientes mais idosas foram as únicas não timectomizadas. O caso com timoma invasivo, embora de mau prognóstico, teve excelente evolução durante o período em que pôde ser acompanhado (um ano). Em dois pacientes o uso dos citostáticos representou a única opção terapêutica, pois um desenvolveu diabetes melito (caso 9) com a prednisona e outro sofreu colapso vertebral (caso 12) em virtude do uso prolongado desse esteróide ao qual vinha respondendo muito bem, pois exibia remissão completa dos sintomas miastênicos. Neste caso foi mantida esta remissão, mediante o emprego da azatioprina em combinação com dose baixa de prednisona que, então, passou a ser muito bem tolerada. Até o momento não surgiram complicações graves e que pudessem ser imputadas diretamente ao efeito dos citotóxicos exclusivamente.

Caso	Tratamento atual	Resultado	Evolução
1	Az Pred 20	I	Paciente suspendeu a Az no 3ºm
2	Az Pred 40	MI após 15ºm	MI mantida após 30ºm. Sem qualquer medicação a partir do 27ºm
3	Az 200 e 150 Pred 40	MI após 3ºm	MI mantida até o 9ºm
4	Az Pred 20 Ciclo 6m Plasma*	MI após 5ºm	MI mantida no 27ºm
5	Az Ciclo 4m Plasma**	MI após 5ºm	MI mantida no 24ºm
6	Timomet. Radiot. Sicio 1gIV e 150mg/d	MI após 1ºm	MI mantida no 12ºm
7	Az Pred 20 Ciclo 6m	MI após 6ºm	MI mantida no 26ºm
8	Az Pred 40 Ciclo 1g***	MI após 12ºm	MI mantida no 20ºm
9	Az 150 Ciclo 5m Plasma	P	P. Az suspensa no 10ºm
10	Az 200 Pulso Pred 40 Ciclo 150 6m Plasma****	MI após 3ºm	MI mantida no 24ºm. Recaida, sendo reiniciada a A. ³
11	Az Pred 60 Ciclo 1gIV cada 15d por 60d Plasma*****	MI após 1m	MI mantida no 40ºd (elevação das enzimas hepáticas)
12	Az Pred 20	MI após 2m	MI mantida após 8ºm
13	Az 150 Pred 40 Plasma	M após 12m	MI a partir do 14ºm
14	Az Pred 30 ACTH 14d Plasma**.***	I	I mantida no 12ºm

Tabela 2 — Tratamento da miastenia grave com drogas citotóxicas nos casos estudados. *Legenda: Timect, timectomia; Timomet, timometctomia; Plasma, plasmáfereze; Az, azatioprina 100mg/dia pela via oral; Pred, prednisona em mg/dia pela via oral; Ciclo, ciclofosfamida 100mg/dia pela via oral; Radiot, radioterapia mediastinal; d, dia(s); m, meses); I, instituído; P, piorado; M, melhora moderada; MI, melhora importante; *, 10 sessões de plasmáfereze, iniciada antes e mantida por 70 dias após o início do citostático; **, 10 sessões de plasmáfereze, iniciada antes e mantida por 6 meses após o início do citostático; ***, ciclofosfamida intravenosa cada 15, 21 e 30 dias até o total de 17 aplicações (término em 18-18-84); ****, Pulsoterapia com prednisolona por 5 dias e plasmáfereze cada 60 dias; *****, ciclofosfamida 1g intravenosa cada 15 dias (série de 4 aplicações) e 4 sessões de plasmáfereze; **.***, uma sessão de plasmáfereze.*

Alguns pacientes apresentaram alterações hematológicas moderadas (linfopenia, anemia ligeira e leucopenia) e apenas um teve plaquetopenia importante após radioterapia de corpo inteiro seguida do uso da azatioprina. Estabelecemos 3000 leucócitos como o limite inferior de risco, abaixo do qual era feita redução das doses, e 2000 com o nível que obrigava a suspensão do medicamento até normalização do leucograma. Oortehuis⁸ considera nível de risco quando os leucócitos caem abaixo de 2×10^9 . Segundo esse autor⁸, para as plaquetas Matell e col., 1981, e Mertens e Hertel, 1977, consideram nível de risco quando ocorre trombocitopenia menor que $70 \times 10^9/l$, o que é visto somente em associação com leucopenia severa. Matell e col., 1981, segundo o mesmo autor⁸, assinalam o aparecimento de anemia megaloblástica discreta em 20% dos pacientes em uso de azatioprina e que respondem geralmente bem à redução da dose ou ao ácido fólico.

Manifestações colaterais para o lado do aparelho digestivo em nosso grupo foram raras, pois somente duas pacientes tiveram náuseas e vômitos ocasionados pela ciclofosfamida, sendo uma no quarto mês de tratamento pela via oral e outra após uma única aplicação pela via venosa, mas com boa tolerância após a passagem para a via oral. Três pacientes tiveram elevação das enzimas hepáticas, tendo sido definitivamente suspensa a azatioprina em duas delas: uma, em virtude de antecedentes de hepatite por vírus não-A e não-B, apesar de baixa progressiva dos níveis enzimáticos após suspensão do citotóxico; outra, em virtude de não ter retornado para novos exames. A terceira paciente experimentou elevação moderada das enzimas e a redução das doses de 150 mg/dia para 50 mg/dia permitiu a normalização rápida dos níveis enzimáticos; o retorno às doses anteriores da azatioprina (50mg cada três dias) foi bem tolerado a longo prazo. Quando ocorre comprometimento do fígado e leucopenia acentuada, o aumento das doses dos citostáticos deve ser lento (50mg a cada três dias), com monitorização das funções hepáticas e das células sanguíneas, semanalmente nas 6 primeiras semanas e, a seguir, com espaçamento gradual dos intervalos, segundo Matell e col., 1981, e Mertens e Hertel, 1977, conforme é citado por Oortehuis⁸. Alguns autores^{1,2,6,8} referem o aparecimento de leucopenia em 10-20%, aumento das enzimas hepáticas em 20-30%, distúrbios gastrintestinais (náuseas, diarreia, anorexia e vômitos), anemias (inclusive megaloblástica), pneumonia intersticial, viroses, artropatia, queda das proteínas totais do soro e possível desenvolvimento de processos malignos, por efeito do uso prolongado de azatioprina. Outros⁹ chamam a atenção para a descoloração da pele (17%) ou dos pelos (12%), náuseas e vômitos (25%), alopecia e leucopenia (35%), artralguas (10%), cistite hemorrágica (8%) e, talvez, o desenvolvimento de doenças malignas, nos pacientes tratados com ciclofosfamida.

A possibilidade de complicações mais graves, como infecções severas e possível malignidade, é que justificaram a limitação do tempo de uso dos citostáticos em nossos pacientes. Até o momento, embora o tempo de acompanhamento mais longo de nosso grupo tenha sido de 32 meses apenas, não houve desenvolvimento de infecção severa ou malignidade em decorrência do tratamento. Evitamos o uso de citotóxicos em jovens do sexo masculino, por causa do risco

de azoospermia, e não os empregamos em pacientes grávidas, pois tais drogas são consideradas potencialmente teratogênicas, devendo a gravidez ser evitada durante o tratamento e 6 meses depois de terminado. Apenas uma doente, até o momento, recaiu, tendo sido reinstituído o uso de citotóxico.

RESUMO

São estudados 14 pacientes (doze dos quais eram mulheres) com miastenia grave severa e resistente aos procedimentos terapêuticos habituais. Em um paciente a prednisona foi substituída pela imunossupressão com citotóxicos e em outro o emprego destes permitiu redução da dose do esteróide, que passou a ser bem tolerado. Nos dois casos o emprego dos citostáticos foi decorrência de complicações da prednisona. São empregadas azatioprina e ciclofosfamida em programas em que estão associadas, na maioria dos casos, prednisona e plasmáfereze. Todos os pacientes mantiveram o uso de anticolinesterásicos. A azatioprina é administrada pela via oral nas doses de 100-200mg/dia por período de 20 meses, enquanto a ciclofosfamida é empregada pela via oral nas doses de 100-200mg/dia por 6 meses ou 1g pela via intravenosa a intervalos de 15-30 dias durante 6 meses. O período mais longo de observação até o momento é de 32 meses. Ocorreram melhoras importantes em 71,4% dos pacientes, sendo que em 8 (57%) as melhoras começaram entre um e 6 meses após o início do tratamento. Efeitos colaterais foram infreqüentes e de pouca monta, não tendo ocorrido complicações graves dependentes diretamente das drogas até o momento.

SUMMARY

Treatment of myasthenia gravis with immunosuppressive non steroid agents.

Fourteen patients (twelve of them were women) with severe myasthenia gravis who had not responded to any treatment at all, were treated by cytostatic drugs. Both azathioprine and cyclophosphamide single or in combination are used. All patients except two were thymectomized and almost all were treated by plasmapheresis and corticosteroid before and during the cytostatic treatment. All patients take cholinesterase inhibitors. No serious complications were observed.

The patients received 100-200mg of azathioprine and/or 100-200mg of cyclophosphamide daily by oral route, the first during 20 months and the second one during 6 months. Three patients received cyclophosphamide 1g daily by venous route during 6 months at 15-20 days intervals. The preliminary results were favourable occurring important improvement in 71.4% of the cases. Their performance increased considerably. The progress of the disease was generally stabilized. Exacerbations and crises did not recur, except in one case. Only three patients had not responded to the treatment, one responded poorly but better later and one had an exacerbation after the 24^o month. This patient returned to azathioprine.

REFERÊNCIAS

1. DRACHMAN, D.A. & SKOM J.H. — Procainamide: a hazard in myasthenia gravis. Arch. Neurol. 13: 316, 1965.
2. GREENE, R. — Myasthenia Gravis. Heinemann, London, 1969.
3. HERTEL, G.; MERTENS, H.G.; REUTHER, P. & RICKER, K. — The treatment of myasthenia gravis with azathioprine. In P.C. Dau (ed.): Plasmapheresis and the Immunobiology of Myasthenia Gravis. Houghton, Boston, 1979, pg. 315.
4. MATELL, G.; BERGSTRÖM, K.; FRANKSSON, C.; HAMMARTRÖM, L.; LEFVERT, A.K.; MÜLLER, E.; Von REIS, G. & SMITH, E. — Effects of some immunosuppressive procedures on myasthenia gravis. Ann. N.Y. Acad. Sci. 274: 659, 1976.
5. MERTENS, H.G.; BALZIREIT, F.; LEIPERT, M. — The treatment of severe myasthenia gravis with immunosuppressive agents. Eur. Neurol. 2: 321, 1969.
6. MERTENS, H.G.; HERTEL, G.; REUTHER, P.; RICKER, K. — Effect of immunosuppressive drugs (azathioprine). Ann. N.Y. Acad. Sci. 377: 691, 1981.
7. NOUZA, K. & SMAT, V. — The favourable effect of cyclophosphamide in myasthenia gravis. Rev. franc. Ét. clin. biol. 13: 161, 1968.
8. OORTERHUIS, H.J.G.H. — Myasthenia Gravis. Churchill-Livingstone, Edinburg, 1984.
9. PEREZ, M.C.; BUST, W.C.; MERCADO-DANGUILAN, C.; BAGABALDO, Z.G. & RENALES, L.D. — Stable remissions in myasthenia gravis. Neurology 31: 32, 1981
10. WITTE, A.S.; CORNBATH, D.R.; PARRY, G.T.; LISAK, R.P. & SCHATZ, N.J. — Azathioprine in the treatment of myasthenia gravis. Ann. Neurol. 15: 602, 1984.

Clínica Neurológica, Hospital das Clínicas — Caixa Postal 3461 - 01000 - São Paulo, SP - Brasil.