

# TRATAMENTO DAS FORMAS SEVERAS DE MIASTENIA PELO ACTH POR VIA INTRAVENOSA

JOSÉ LAMARTINE DE ASSIS \*

A miastenia é caracterizada por fatigabilidade anormalmente rápida dos músculos sob ação dos controles voluntário e automático, seguida de volta da força, pelo menos em parte, depois de período de repouso. Os conhecimentos básicos sobre a fisiologia e fisiopatologia devem-se a Loewi<sup>47</sup> e Dale<sup>19, 20</sup>, que mostraram, em 1932, a importância da acetilcolina na transmissão dos impulsos nervosos. A partir de 1935 as técnicas eletromiográficas<sup>46</sup> e ergográficas<sup>8</sup> foram utilizadas para esclarecer o bloqueio da junção neuromuscular, quer no que concerne às suas características<sup>7, 35</sup>, quer quanto à sua origem e mecanismo<sup>28, 36, 40, 59</sup>.

Em 1934, com Mary Walker<sup>97, 98</sup> foi iniciada a era moderna do tratamento da miastenia, primeiro com a eserina (fisostigmina) e, depois, com a prostigmina, muito menos tóxica e melhor tolerada. Desde então o prognóstico se modificou e numerosos trabalhos confirmaram a ação anticolinesterásica da Prostigmina; esta ação é de tal ordem que Viets e Schwab<sup>96</sup> salientaram, em 1935, o valor da droga como teste para o diagnóstico da doença.

Em 1939 Blalock e col.<sup>6</sup> mostraram que a remoção cirúrgica de tumor do timo era seguida de remissão dos sintomas miastênicos. Keynes<sup>43</sup>, Simpson<sup>74</sup> e Eaton e Clagett<sup>25, 26</sup> trouxeram importantes contribuições para a avaliação e indicação da timentomia.

No decênio 1940-1950 quatro compostos fosforados foram utilizados por terem mostrado potente ação anticolinesterásica: o di-isopropilfluorofosfato (DFP)<sup>17</sup>, o tetraetilpirofosfato (TEPP)<sup>31</sup>, a octametilpirofosforamida (OMPA)<sup>62, 72</sup> e o hexaetiltetrafosfato (HETP)<sup>100</sup>; infelizmente os limites entre os efeitos terapêuticos e os tóxicos são tão estreitos que tornam perigoso o emprego destes compostos<sup>55</sup>. A partir de 1948 foram feitas as primeiras tentativas de tratamento com os hormônios adrenocorticotrópicos e corticosteróides; Soffer<sup>77</sup>, Millikan e Eaton<sup>49</sup>, Schlezinger<sup>67</sup>, Torda e Wolff<sup>93</sup> e Grob e Harvey<sup>32</sup> obtiveram algum sucesso com o emprego do ACTH e da cortisona.

Neste último decênio apareceram novas drogas de potente ação anticolinesterásica, de fácil manuseio e com poucos efeitos tóxicos e/ou cola-

---

Trabalho da Clínica Neurológica da Fac. Med. da Univ. de São Paulo (Prof. A. Tolosa), apresentado à Academia de Medicina de São Paulo.

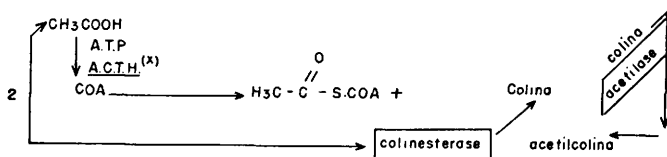
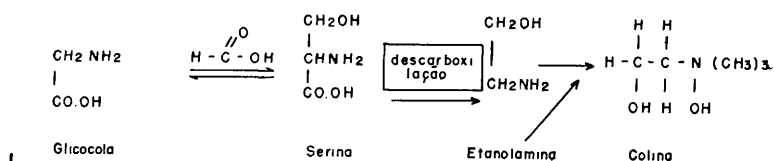
\* Livre-Docente.

terais: salientam-se o brometo de mestinon ou Piridostigmina<sup>80, 103</sup> (dime-tilcarbamatado de 3-hidroxi-1-metilpirídio), o Mytelaze ou cloreto de mysuran (WIN-8077) ou Ambenoniun<sup>69, 99</sup>, o Tensilon<sup>100, 102</sup> (cloreto de 3-hidroxifenil-dimetilamônio), este último usado por Osserman e col.<sup>54, 56</sup> como teste para o diagnóstico rápido de miastenia. Estão em fase experimental as drogas BC, isto é, as formas bis de Prostigmina e do Mestinon: BC-40<sup>58</sup> (bis-Prostigmina) e BC-51<sup>58</sup> (bis-Mestinon).

Finalmente, têm sido ensaiadas drogas capazes de reativar uma enzima inibidora da colinesterase (oximas<sup>33, 34</sup>), dentre as quais salientam-se duas: a PAM (piridina-2-aldoxima) e a DAM (diacetil-monoxima), que poderão resolver melhor o problema terapêutico das crises colinérgicas, anulando os efeitos tóxicos dos compostos amoniacaís quaternários (Prostigmina, Mestinon, Mytelaze, BC-40 e BC-51).

*Bases bioquímicas do tratamento da miastenia pelo ACTH* — A acetilcolina é um mediador químico de grande importância no tecido nervoso, matendo relações estreitas com a condução nervosa, atuando sobre os fenômenos intracelulares de polarização e despolarização<sup>3, 22, 50</sup>. Nos fenômenos metabólicos da acetilcolina intervêm duas enzimas importantes — a *colinacetilase* e a *colinesterase*<sup>45, 61</sup> — a primeira esterificante e a segunda hidrolisante.

O metabolismo da acetilcolina apresenta interrelações importantes com outros sistemas metabólicos que fornecem energia, pois sua síntese é endo-energética. Duas são as substâncias básicas da síntese desse produto: o ácido acético e a colina. A *colina* deriva de certos aminoácidos como a glicola que, por fenômenos de condensação com ácido fórmico em presença de certas enzimas, dá a serina que, descarboxilada, produz a etanolamina, a qual, metilada pela metionina e fermentos ainda não isolados, dá origem à colina. O *ácido acético* entra num sistema enzimático importante: pela ação do ATP (trifosfato de adenosina) reage com a coenzima A (CoA), dando o acetyl-coenzima A ou ácido acético ativado; este, em presença da *colinacetilase* e dos íons magnésio, potássio e cálcio, reage com a colina produzindo a acetilcolina.



Parece que o ACTH tem ação na síntese da acetilcolina pela ativação da colinacetilase<sup>87, 88</sup>. Uma vez formada, a acetilcolina sofre a ação de um fermento hidrolisante, a *colinesterase*, originando ácido acético e colina.

*Bases fisiopatológicas do tratamento da miastenia pelo ACTH* — O mecanismo exato dos efeitos benéficos do ACTH na miastenia ainda não é conhecido. Com base nos trabalhos de Torda e Wolff<sup>83, 89</sup>, a causa imediata da doença seria a diminuição da síntese da acetilcolina, pois o ACTH aumenta a síntese da acetilcolina in vivo e in vitro<sup>83, 90, 94</sup>; parece que o ACTH atua ativando a colinacetilase<sup>88</sup>. Está provado, também, que o ACTH é capaz de modificar a transmissão neuromuscular; nos animais hipofisectomizados<sup>92, 94</sup>, a capacidade de contração muscular diminui, o eletromiograma se altera e se aproxima muito do observado em pacientes com miastenia, há diminuição da amplitude do potencial de ação do músculo, diminuição da síntese da acetilcolina, além de hipertrofia do timo e do tecido linfóide em geral; em tais circunstâncias a administração do ACTH regulariza a função neuromuscular e aumenta a síntese da acetilcolina<sup>39, 83, 90, 91, 94</sup>. A patologia demonstra, também, a possível ação do ACTH na contração muscular, pela coexistência de casos de miastenia grave com lesões associadas da hipófise<sup>53, 106</sup>.

Também deve ser salientado que o aumento dos órgãos linfóides em geral e do timo em particular, encarados como massas de tecidos hiperfuncionantes, é capaz de diminuir a síntese da acetilcolina. Hoje não se contesta a relação entre timo e miastenia, em que pese o pouco conhecimento sobre as funções desta glândula e do modo pelo qual ela influi no aparecimento ou na agravação da síndrome miastênica.

A alteração histológica mais constante do timo na miastenia é a hiperplasia linfóide associada ao menor grau de involução do órgão<sup>5, 51, 53</sup>. O timo cresce até a puberdade quando atinge o seu maior peso e, depois, involui. Nos pacientes com miastenia não há involução do timo, ou ela é retardada; às vezes há modificação estrutural no sentido de hiperplasia ou de tumor (timoma), o que pode coincidir com agravação do quadro miastênico<sup>5, 51</sup>. Torda e Wolff<sup>85, 89</sup> mostraram, em animais, que injeções de extrato de timo inibem a síntese da acetilcolina; também foi demonstrado que extratos de timo de pacientes com miastenia diminuem de modo sensível a síntese da acetilcolina. Pesquisas recentes<sup>59, 104</sup> confirmam a possibilidade do timo elaborar uma substância responsável pelo bloqueio da junção neuromuscular na miastenia. Estes efeitos inibidores foram observados não só com os extratos de timo como também com os extratos de músculos estriados e de nódulos linfóides<sup>59, 85, 89, 104</sup> e com o soro sanguíneo<sup>84</sup> de pacientes miastênicos. Esta ação inibidora atuaria diminuindo a síntese da acetilcolina<sup>85, 89</sup>.

Outro fato que precisa ser salientado é que a extrema involução do timo, determinada por infecções sistêmicas agudas e outras afecções ou por fatores não específicos, tem sido considerada como expressão do "fenômeno stress"<sup>71</sup> no sentido de reação contra a doença. Se na miastenia a involu-

ção do timo não se processa ou é retardada, isto significa que a reação contra a doença é menor, talvez dependendo, em parte, de insuficiência supra-renal relativa, independente de lesão primária das glândulas supra-renais<sup>42, 71</sup>. A involução aguda do timo, que começa algumas horas ou alguns dias após a ação do fator desencadeante, se caracteriza por rápida regressão dos elementos linfóides, especialmente da camada cortical. Fato curioso é que esta involução não ocorre, mesmo em face dos agentes desencadeantes, na falta do tecido cortical supra-renal; nestas condições, tal como acontece nos animais hipofisectomizados<sup>92, 94</sup>, vai haver aumento de volume do timo e diminuição da capacidade de contração dos músculos esqueléticos<sup>42, 71</sup>. A administração do ACTH promove a involução do timo e do tecido linfóide em geral<sup>24, 82, 91</sup> e corrige a insuficiência supra-renal<sup>42, 71</sup>, com o que concorre, indiretamente, para aumentar a síntese da acetilcolina<sup>88, 91</sup>.

*Bases anátomo-patológicas para o tratamento da miastenia pelo ACTH*

— Se o sistema nervoso dos pacientes com miastenia grave não apresenta comprometimento que justifique o emprêgo do ACTH em seu tratamento, pois na maioria das vezes não se encontram lesões neurológicas<sup>65</sup>, as alterações histológicas do timo, dos músculos estriados e do coração fundamentam, em muitos casos, a tentativa terapêutica mediante o emprêgo desse hormônio. Como foi referido, a maioria dos miastênicos apresenta hiperplasia do tecido linfóide em geral e do timo em particular. O ACTH promove a redução da massa desses tecidos, atuando particularmente sobre os linfócitos<sup>24, 82, 91</sup>.

De acôrdo com vários autores<sup>53</sup>, cerca de 50% dos pacientes com miastenia apresentam lesões dos músculos estriados; as alterações histológicas vão desde as clássicas “linforragias” até as necroses focais ou difusas, acompanhadas de reação inflamatória aguda ou crônica<sup>9, 65</sup>. Russell<sup>66</sup> admite que as “linforragias” e outras lesões dos músculos estriados tenham relação com as alterações do timo, sendo classificadas em três tipos: o tipo 1 se caracteriza por necrose aguda coagulante da fibra muscular precedida de edema, intensa eosinofilia do sarcoplasma e perda dos seus núcleos e da estriação cruzada, pronunciado exsudato inflamatório na fibra e ao seu redor, com macrófagos, linfócitos, células plasmáticas e, às vezes, predomínio dos polimorfonucleares neutrófilos; o tipo 2, encontrável em todos os casos, compreende as “linforragias”, com degeneração e atrofia das fibras musculares; o tipo 3 consiste em alterações focais com edema e eosinofilia do sarcoplasma sem perda de estriação e sem reação inflamatória, havendo atrofia subsequente da fibra muscular.

Russell considera as lesões dos tipos 1 e 2 como específicas da miastenia grave. Os três tipos de lesões podem ocorrer de modo isolado ou em qualquer combinação, e sua patogenia não é conhecida. É de notar que as “linforragias” são encontradas, também, na artrite reumatóide, predominando, nesta última afecção, nos músculos estriados que podem ser sede de necroses e outras alterações histológicas descritas no tipo 1 da miastenia grave. Vários autores<sup>29, 78</sup> salientam a semelhança destas lesões com as

observadas na dermatomiosite e esclerodermia, pelo menos em certas fases da evolução. Recentemente alguns autores<sup>14, 15</sup> mostraram a existência de anomalias na arborização dos axônios terminais da junção neuromuscular em pacientes miastênicos, algumas específicas — placas displásicas — e outras não específicas — placas distróficas — estas últimas também encontradas na distrofia muscular progressiva e nas polimiosites. Estudos histológicos mais recentes<sup>16, 44</sup> não mostraram alterações das taxas de colinesterase nos músculos normais e miastênicos, o que dá mais ênfase às lesões anátomo-patológicas acima referidas.

O miocárdio pode ser sede das mesmas lesões<sup>4, 29, 64</sup>: densos acúmulos de linfócitos no pericárdio e endocárdio, degeneração das fibras musculares, acúmulos de células, predominantemente de linfócitos, no tecido intersticial e em tórno dos pequenos vasos, com degeneração das fibras adjacentes, edema e áreas de necrose. Estas lesões podem acarretar o aparecimento de sinais e sintomas clínicos de sofrimento do miocárdio, desde a taquicardia até a insuficiência cardíaca congestiva.

Em conclusão, do ponto de vista anátomo-patológico salientam-se, na miastenia grave, os seguintes fatos: 1) existência nos músculos, nas vísceras e no coração de lesões de tipo infiltrativo-celular (linforragias) com exsudato e edema, promovendo a degeneração das fibras adjacentes; 2) semelhança destas lesões com as encontradas na dermatomiosite; 3) possibilidade de evolução para lesões irreversíveis; 4) anomalias na arborização dos axônios terminais da junção neuromuscular, algumas específicas e outras não específicas, sendo que estas últimas foram encontradas também nas polimiosites.

Estas lesões anátomo-patológicas justificam o uso do ACTH para o tratamento da miastenia grave, seja em face das características histopatológicas, seja pela semelhança com as da dermatomiosite, da esclerodermia e da artrite reumatóide, em que os hormônios glicocorticóides têm indicação pela ação específica inibidora que exercem sobre os elementos linfóides.

#### MÉTODO E MATERIAL

*Método* — O tratamento fundamental foi feito pelo hormônio adrenocorticotrópico (ACTH "Armour" e Cortrofina "Organon") na dose de 2,5 a 25 mg, sempre pela via intravenosa, diluídos em 250 a 1.000 ml de soluto glicosado a 5%, administrado gota a gota, na velocidade média de 20 gotas/minuto, durante 8 horas.

Em geral, nos primeiros dias de tratamento, o hormônio era diluído em 1.000 ml de soluto. Como medicação associada foi administrada Prostigmina a todos os pacientes, substituída, depois, em alguns casos, pela Mytelaze: a primeira foi usada pelas vias oral ou parenteral e a última somente pela via oral. Como medicamentos adjuvantes foram usados o cloreto de potássio nas doses de 2 a 8 g por dia e o sulfato de efedrina nas doses de 25 mg três vezes ao dia, ambos pela via oral. Os pacientes foram mantidos em regime hiperprotéico e acloretado, sendo tomados todos os cuidados inerentes ao uso dos glicocorticóides.

A evolução foi acompanhada do ponto de vista clínico, sendo a sintomatologia classificada em 4 graus:

1) *Sintomatologia muito acentuada*, nos casos em que os enfermos ficam imobilizados no leito, com paralisia acometendo também os músculos dependentes dos nervos cranianos e com insuficiência respiratória; estes sintomas não respondem às drogas anticolinesterásicas.

2) *Sintomatologia acentuada*, caracterizada por impossibilidade do doente andar, de ficar de pé, ou de sentar-se no leito sem auxílio, com parestia acentuada dos territórios musculares dependentes dos nervos cranianos; impossibilidade de erguer a cabeça do travesseiro e provas deficitárias positivas para os quatro membros; possibilidade de crises respiratórias. Os sintomas não respondem às drogas anticolinesterásicas ou são muito pouco influenciados por elas.

3) *Sintomatologia média* em que a posição de pé e a deambulação são ainda possíveis embora dificultadas pela fadiga rápida; dificuldade para se levantar do leito; comprometimento menos acentuado do território muscular dos nervos cranianos, permitindo o fechamento das pálpebras (embora de modo fraco e incompleto) e sendo possível a deglutição de alimentos líquidos e semilíquidos; as provas deficitárias só são positivas após esforço; não há crises respiratórias; os sintomas são pouco influenciados pelas drogas anticolinesterásicas e logo deixam de responder às mesmas.

4) *Sintomatologia leve* que permite as atividades habituais do enfermo e, muitas vezes, a própria atividade profissional; a sintomatologia responde bem às drogas anticolinesterásicas; os distúrbios, muito discretos, se restringem quase inteiramente a um dos setores do território muscular dos nervos cranianos.

*Material* — É representado por 10 pacientes portadores de miastenia grave com *sintomatologia acentuada* (8 casos) e *média* (2 casos); todos vinham sendo tratados com drogas anticolinesterásicas (Prostigmina, Mestinon, Mytelaze), em doses adequadas, respondendo cada vez menos a esta terapêutica. Em alguns casos foram tentados outros tratamentos, como a telecobaltoterapia da região tímica, timectomia e denervação do seio carotídeo, sem resultados. É de notar que as remissões espontâneas neste grupo de doentes constituíram a exceção e, quando ocorreram, foram de curta duração. Os dados clínicos referentes a estes 10 pacientes são, sinteticamente, os seguintes:

CASO 1 — B. A., com 35 anos, sexo masculino. Doença iniciada há 10 anos, com dificuldade para mastigar e deglutir alimentos e para ocluir as pálpebras. A doença vem piorando progressivamente. Jamais houve remissão espontânea dos sintomas que, entretanto, remittiam, no início, com Prostigmina; contudo os sintomas foram-se tornando resistentes a este medicamento e a outras drogas. O paciente chegou a tomar 300 mg diárias de Prostigmina sem remissão. O uso do Mestinon não trouxe melhoras. Quadro clássico de miastenia, com predominância dos distúrbios nos territórios musculares dos pares cranianos.

CASO 2 — A. B., com 26 anos, sexo feminino. Doença iniciada há 8 anos, com fraqueza e fadiga rápida dos músculos enervados pelos pares cranianos. De 7 anos para cá a paciente começou a usar Prostigmina, sendo necessárias doses cada vez maiores e com resultados cada vez mais precários. A enferma chegou a usar 150 mg de Prostigmina por dia e foi submetida à timectomia; após esta operação e radioterapia a doença piorou, a ponto de impedir a deglutição, a marcha e a movimentação ativa no leito. Quadro miastênico muito acentuado com voz anasalada, língua quase inerte na bôca; mastigação e deglutição impraticáveis; oftalmoplegia bilateral.

CASO 3 — C. A. S., com 49 anos, sexo feminino. Doença iniciada há 7 anos, com diplopia, fraqueza nos quatro membros e desordens da fala, marcha, deglutição e mastigação. A paciente já estivera internada com oftalmoplegia total e im-

possibilidade de andar e de ficar de pé. Tratada com Prostigmina melhorou rapidamente, restando, porém, ptose palpebral e diplopia que persistem até a data do exame atual, apesar do tratamento.

CASO 4 — R. V. S., com 24 anos, sexo feminino. Doença iniciada há 3 anos, com diplopia, disfagia, refluxo de líquidos pelas fossas nasais, cansaço rápido durante a mastigação e voz anasalada. Estes sintomas agravaram-se rapidamente, acompanhados de fraqueza e fadiga dos membros, dificultando a deambulação e a utilização das mãos. Surto de insuficiência respiratória e grande dificuldade para se erguer do leito, apesar do uso da Prostigmina (270 mg diários). Transfusão de sangue de paciente miotônico não influenciou o quadro miastênico.

CASO 5 — I. D., com 16 anos, sexo feminino. Doença iniciada há 2 anos, com fraqueza e fadiga rápida dos membros inferiores, seguidas de comprometimento dos membros superiores. Agravação progressiva com impossibilidade de se erguer do leito e ficar de pé. Depois de alguns meses, dificuldade e fadiga rápida na mastigação e voz fraca e anasalada, diplopia, estrabismo e ptose das pálpebras. A Prostigmina, que mantinha remissão dos sintomas no início, foi-se tornando cada vez menos eficiente, mesmo em doses adequadas (90 mg por dia).

CASO 6 — A. V., com 31 anos, sexo masculino. Doença iniciada há 2 anos. Miastenia com predomínio no território dos pares cranianos: diplopia, ptose palpebral, voz anasalada, dificuldade à mastigação e à deglutição. Evolução para pior; só uma remissão espontânea de curta duração. De início os sintomas respondiam bem à Prostigmina, porém nos últimos meses houve acentuada e progressiva agravação, apesar do uso de 120 mg diários deste medicamento.

CASO 7 — D. R., com 20 anos, sexo feminino. Doença iniciada há 2 anos, com grande dificuldade para abrir a boca, mastigar, deglutir, fechar as pálpebras; diplopia e cansaço fácil nos membros; ao se deitar a cabeça cai sobre o travesseiro sem qualquer reação de defesa; grande dificuldade para se erguer do leito; voz anasalada.

CASO 8 — A. P., com 27 anos, sexo feminino. Doença iniciada há 4 anos, com fraqueza no pescoço e nas pernas; dificuldade para erguer a cabeça do travesseiro; diplopia e dificuldade para fechar as pálpebras. A doença vem evoluindo com períodos de piora e de melhora; durante os primeiros, muitas vezes, a paciente tinha de ficar acamada, pois não conseguia se erguer do leito nem andar. Desde o início vem fazendo uso da Prostigmina com resultados cada vez menos favoráveis.

CASO 9 — J. A. S., com 18 anos, sexo masculino. Doença iniciada há 3 anos, com fraqueza e fadiga rápida nos quatro membros após infecção gripal. Agravação progressiva até impedir a deambulação. Há um mês dificuldade na deglutição, voz anasalada e crises de insuficiência respiratória. Esta sintomatologia melhorava com a Prostigmina; a paciente chegou a tomar 240 mg diariamente. Exame neurológico: facies miastênica, ptose palpebral bilateral, paresia de ambos os faciais, fadiga rápida à mastigação, voz anasalada, cansaço rápido dos membros; marcha impossível; o paciente não consegue se erguer do leito nem erguer a cabeça do travesseiro.

CASO 10 — C. M., com 29 anos, sexo masculino. Doença iniciada há um ano e meio. Cansaço fácil nos membros superiores; diplopia, ptose palpebral, voz anasalada, fadiga rápida à mastigação e à movimentação da língua, dificuldade para erguer a cabeça. Evolução progressiva com agravação nestes últimos 6 meses; disfagia. Poucas melhoras com o uso da Prostigmina pela via oral; melhor resposta pela via parenteral. Piora apesar do aumento das doses de Prostigmina. Tumor do timo e timectomia com remissão da sintomatologia por 2 meses, seguida de piora lenta e progressiva que não respondia à Prostigmina (120 mg diariamente).

Em relação aos exames subsidiários ressaltaremos os seguintes fatos: Eletrodiagnóstico normal nos casos 1, 2, 7 e 8 e com hipoexcitabilidade galvânica e farádica dos músculos mastigadores (caso 3) e dos glúteos (caso 5); em um único caso se obteve a reação miastênica de Jolly (caso 4). Nos 5 casos em que o eletrocardiograma foi feito foram observadas alterações em 4 (casos 4, 5, 8 e 9). O exame eletrencefalográfico foi feito em dois casos, sendo normal em um (caso 2); no caso 4 houve suspeita de anormalidade paroxística temporal. A eletromiografia mostrou atividade muito diminuída nos músculos masseter e frontal à direita no caso 4. A radiografia simples do tórax resultou normal em todos os casos, exceto no caso 10, em que revelou a presença de tumor na região ântero-superior do mediastino, e no caso 9 em que mostrou aumento da área cardíaca. A planigrafia foi normal nos casos 4, 5 e 7, confirmando o achado da radiografia simples no caso 9. Em dois casos (5 e 7) foi feita a pneumomediastinografia que mostrou provável timo hiperplásico, devendo-se notar que nestes casos a radiografia simples e a planigrafia haviam sido normais. O exame do líquido cefalorraquidiano foi normal em todos os casos. As provas para função tireoidiana, inclusive captação do  $I^{131}$  pela tireóide, foram normais. A eletromiografia da musculatura ocular extrínseca mostrou, em todos os casos em que foi feita, alterações características da miastenia. Craniograma normal. Os exames de rotina nada de importante permitiram assinalar.

#### TRATAMENTO E EVOLUÇÃO

CASO 1 — Agravação rápida do quadro miastênico, com graves distúrbios respiratórios apesar do uso intensivo da Prostigmina (30 mg, 8 a 10 vezes ao dia), sendo necessárias a aspiração brônquica e o uso do oxigênio. Foi instituído o tratamento pelo ACTH: nos primeiros 4 dias foram administrados 12,5 mg por dia; a seguir 10 mg (6 dias) e 8 mg por dia (12 dias); como houvesse ligeira agravação dos sintomas, a dose diária foi elevada para 10 mg e assim mantida por mais 12 dias; como não houvesse melhora, a dose foi novamente elevada para 15 mg diários e mantida por 27 dias, o que permitiu a remissão quase total do quadro miastênico; depois, a dose foi diminuída para 10 e 5 mg até a alta hospitalar. A dose total de ACTH foi de 751 mg em 64 dias (gráfico 1).

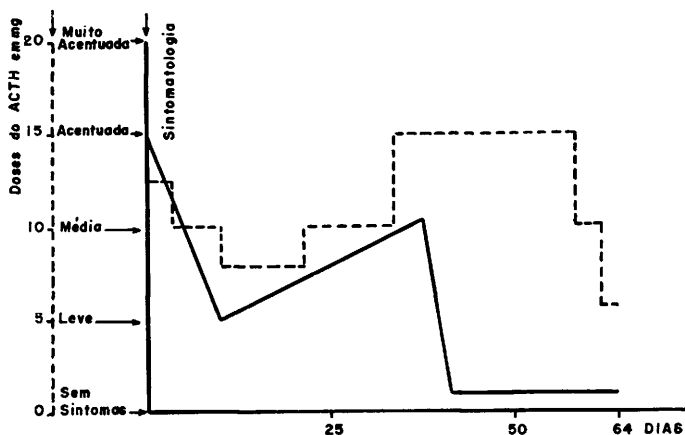


Gráfico 1 — Caso 1. Primeira série de ACTH (total 751 mg).

O paciente passou bem durante o primeiro mês após o término desta primeira série de ACTH e apenas os músculos orbiculares das pálpebras não tinham read-



quirido, de modo completo, a sua força. Depois reapareceram os sintomas miastênicos nos demais territórios musculares dos nervos cranianos, porém com pouca intensidade e assim permaneceram até dezembro de 1954, quando a sintomatologia novamente se agravou, porém sem nunca igualar o quadro que obrigou à internação anterior. Como não houvesse melhora dos sintomas com o uso da Prostigmina em doses altas, o enfermo foi reinternado em 8-3-55, para ser feita nova série de ACTH: 12,5 mg nos primeiros 10 dias e, a seguir, 10 mg (7 dias), 8 mg (3 dias) e 5 mg (2 dias); a seguir foi iniciada a administração da dose de manutenção de 5 mg, em dias alternados (5 aplicações) e, depois, cada 2 dias (7 aplicações) (gráfico 2). A dose total do ACTH foi de 289 mg em 47 dias. Alta em excelentes condições gerais e com remissão total dos sintomas. Este paciente vem sendo acompanhado até o presente momento: ele passa relativamente bem, está trabalhando e vem sendo mantido com doses baixas de Mestinon (meio comprimido 2 vezes ao dia); apresenta apenas ligeira diminuição da força do músculo orbicular das pálpebras dos dois lados e a voz levemente anasalada; as crises miastênicas graves não mais se repetiram.

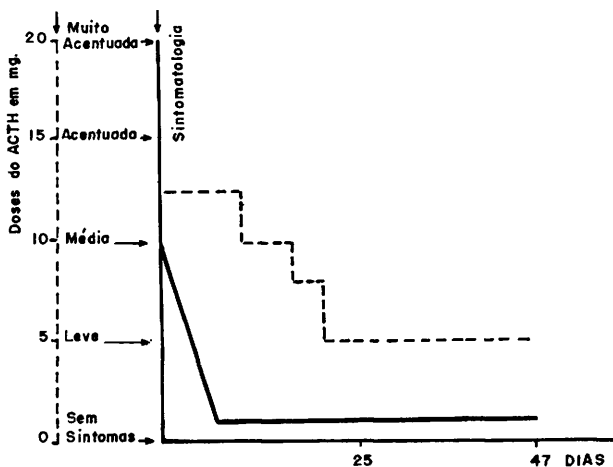


Gráfico 2 — Caso 1. Segunda série de ACTH (total 289 mg).

CASO 2 — Poucas melhoras foram conseguidas com o uso da Prostigmina nas doses de 75 a 150 mg diários, nos primeiros dias de hospitalização. Cinco dias após o início do ACTH houve piora rápida dos sintomas a ponto de serem necessárias a traqueostomia e a aspiração brônquica. A seqüência da primeira série de tratamento pelo ACTH foi a seguinte: nos primeiros 3 dias, 12,5 mg por dia; a seguir, 15 mg durante 16 dias, depois 20 mg durante 21 dias; em seguida as doses foram baixadas lenta e progressivamente para 15, 12,5, 10 e 8 mg num prazo de 3 semanas; finalmente, foram mantidos 10 mg diários como dose de manutenção até a alta hospitalar que ocorreu em 19-9-53. A dose total de ACTH foi de 1.057,5 mg, em 93 dias de tratamento (gráfico 3).

A enferma passou bem no primeiro mês depois da alta, tendo reassumido suas atividades profissionais (datilógrafa). Manteve-se relativamente bem com o uso do Cortone por via oral ou muscular e Prostigmina (3 comprimidos ao dia), a partir da alta hospitalar até poucas semanas antes da segunda internação, determinada por seria agravação. Como acontecera na primeira hospitalização, a paciente foi internada em estado geral precário, pois nas últimas semanas tivera sua deglutição

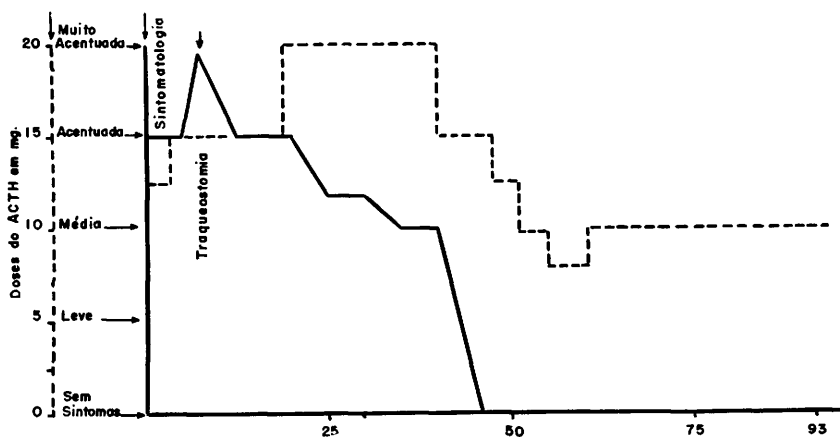


Gráfico 3 — Caso 2. Primeira série de ACTH (total 1.057,5 mg).

bastante comprometida, e se alimentara de modo deficiente. Houve, como na primeira série do ACTH, agravação alarmante dos sintomas na primeira semana de tratamento. A seqüência da segunda série do tratamento pelo ACTH foi a seguinte: 15 mg nos primeiros 6 dias; como tivesse havido agravação da sintomatologia, a dose foi elevada para 25 mg diários até o 12º dia; posteriormente passou a ser de 12,5 mg durante 10 dias; a partir do 22º dia de tratamento as doses foram diminuídas para 10 mg, porém tiveram que ser novamente elevadas para 12,5 mg uma semana depois, em virtude do aparecimento de discretos distúrbios na deglutição e na fala; esta última dosagem foi mantida como dose de manutenção até a alta hospitalar, em 15-1-54. A dose total do ACTH foi de 525 mg em 36 dias de tratamento (gráfico 4). A paciente saiu do hospital em excelentes condições clínicas e gerais, com remissão quase total. Restava ligeira dificuldade na deglutição apesar do uso continuado da Prostigmina (3 comprimidos ao dia). Como medida de precaução foi mantida a traqueostomia e indicado o uso do Cortone por via muscular.

A paciente manteve-se relativamente bem até algumas semanas antes da terceira internação, em 10-12-1954, condicionada por rápida acentuação do quadro miastênico, com impressionante repercussão para o lado do estado geral, exigindo administra-

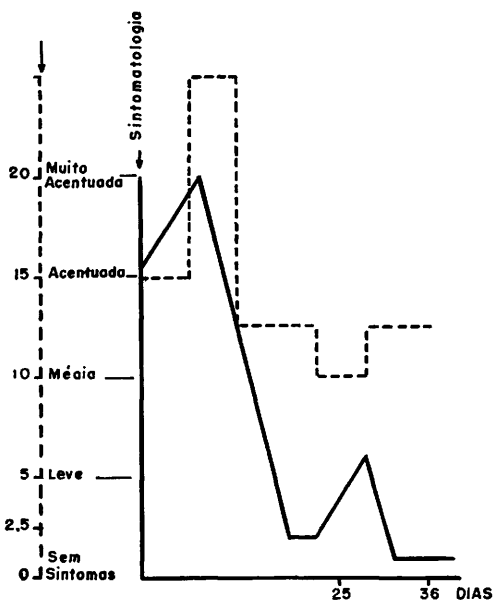


Gráfico 4 — Caso 2. Segunda série de ACTH (total 525 mg).

ção de oxigênio e de Prostigmina na veia, em virtude de dispnéia e impossibilidade de deglutição; a paciente mantinha-se completamente imobilizada no leito. A sintomatologia pouco ou quase nada se modificou com doses elevadas de Prostigmina usada por todas as vias. Após a primeira semana de ACTH as melhoras começaram a aparecer e foram se acentuando de modo lento, mas progressivo. Como das outras vezes, na primeira semana do tratamento pelo ACTH houve agravação dos sintomas, não muito acentuada e que cedeu com elevação da dose do ACTH. Após um mês de tratamento as condições gerais e neurológicas eram excelentes, o peso da paciente aumentou de 13 quilos; restavam, ainda, incompleto fechamento das pálpebras e ligeira alteração na deglutição. A seqüência desta terceira série do tratamento pelo ACTH foi a seguinte: nos primeiros 5 dias, 12,5 mg por dia; no 6º dia 20 mg; nos 5 dias subsequentes 12,5 mg; no 12º dia 15 mg; nos 20 dias seguintes 12,5 mg; a partir do segundo mês 10 mg por dia durante 10 dias, 8 mg durante 4 dias e 5 mg durante 10 dias; a seguir iniciamos a dose de 2,5 mg em dias alternados e, depois, em virtude de ligeira piora tentamos 5 mg cada 2 dias e terminamos a série com 5 mg em dias alternados; esta última dosagem foi considerada de manutenção. Alta em 19-4-55. O total de ACTH foi de 354,5 mg em 83 dias (gráfico 5).

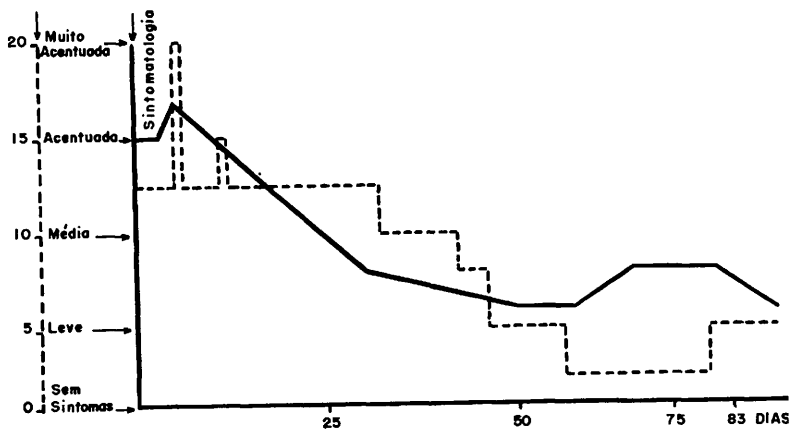


Gráfico 5 — Caso 2. Terceira série de ACTH (total 354,5 mg).

CASO 3 — A seqüência da série de tratamento pelo ACTH foi a seguinte: nos primeiros 7 dias foram feitos 12,5 mg por dia; nos 15 dias restantes foram feitos 10 mg por dia. A dose total de ACTH foi de 737,5 mg em 22 dias. A diplopia e a ptose palpebral desapareceram completamente, havendo correção total do estrabismo. É de notar que esta remissão completa da oftalmoplegia se verificou pela primeira vez nos 3 anos da doença e coincidiu com o tratamento pelo ACTH. A paciente passou bem cerca de um mês depois de terminado o tratamento, porém, a seguir, a diplopia e a ptose palpebral reapareceram, sendo esta última pouco evidente e apenas observável em OD. Nenhuma outra manifestação surgiu e a enferma vem exercendo até o presente momento todas as suas atividades habituais.

CASO 4 — Após 5 dias sem qualquer tratamento, foi feito o teste da Prostigmina com resposta positiva. A seguir, foi administrada a Prostigmina nas doses de 15 mg quatro vezes ao dia pela via oral com melhoras acentuadas, exceto da oftalmoplegia que permaneceu irreduzível. A partir da segunda semana seguiu-se piora progressiva apesar da manutenção da droga anticolinesterásica: a paciente não

consegue sentar-se sôzinha no leito e nem mesmo erguer a cabeça do travesseiro; mastiga e deglute de modo precário e continua apresentando oftalmoplegia total. Em virtude do aparecimento de efeitos colaterais da Prostigmina foi administrado sulfato de atropina, suspenso alguns dias depois em virtude do aparecimento de fenômenos tóxicos. Logo a seguir surgiram crises respiratórias intervaladas por alguns dias de remissão, e debeladas com a Prostigmina pela via muscular. Uma transfusão de sangue de paciente portador de miotonia não influenciou a sintomatologia miastênica; esta transfusão foi precedida pela suspensão temporária da medicação anticolinesterásica e não foi acompanhada de qualquer efeito colateral. Os surtos de asfixia foram se tornando cada vez mais freqüentes e mais graves, sendo acompanhados de intensa sudorese, cianose e agitação psicomotora; durante as crises mais graves a doente ficava inconsciente e, algumas vezes, apresentava manifestações epileptiformes. Foi iniciado o ACTH na dose de 12,5 mg, diariamente, passando a Prostigmina a ser administrada em doses bem maiores (3 comprimidos 6 vezes ao dia). Em virtude da agravação das desordens respiratórias o ACTH foi suspenso, tendo havido melhora parcial do quadro miastênico logo após a suspensão do hormônio. A seguir, novas e mais graves crises respiratórias foram se sucedendo, agora diariamente, obrigando o emprêgo da medicação anticolinesterásica em doses elevadas (270 mg nas 24 horas) pelas vias oral, muscular e intravenosa, a traqueostomia e a respiração artificial. Foi reiniciado o ACTH, na seguinte seqüência: 12,5 mg por 12 dias, 15 mg por 2 dias, e 20 mg durante 5 dias;

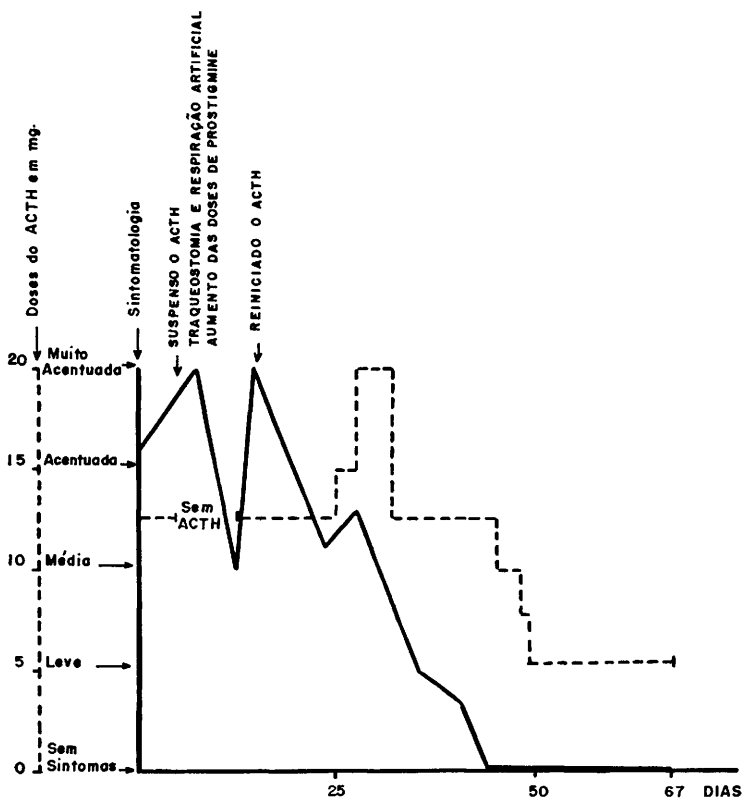


Gráfico 6 — Caso 4. Dose total de ACTH: 633 mg.

a seguir, as doses foram baixadas para 12,5 mg por 13 dias, 10 mg por 3 dias, 8 mg por 1 dia e 5 mg por 18 dias. As melhoras se processaram de modo lento mas progressivo, não tendo sido necessário o uso do respirador mecânico.

Na ocasião da alta (1-7-57) o estado geral da enferma era excelente, o estado de nutrição muito bom (houve acentuado aumento de peso) e os sintomas e sinais da miastenia se mantinham em remissão completa, tendo cedido as crises de insuficiência respiratória. A dose total de ACTH administrada foi de 633 mg durante 67 dias.

CASO 5 — Durante todo o período de exames a paciente foi tratada exclusivamente pela Prostigmina na dose de 3 comprimidos ao dia; o quadro miastênico melhorou sensivelmente nos primeiros dias de tratamento, para depois estacionar e sofrer uma piora, o que obrigou ao aumento de dose da medicação para 6 comprimidos diários, sem que, apesar disso, a sintomatologia fôsse influenciada. A miastenia continuou se agravando a ponto de imobilizar a paciente no leito; ela não mais conseguia se erguer nem andar sem apoio, e nem sequer levantava a cabeça do travesseiro. O aumento progressivo da dose de Prostigmina não influenciou este estado. Nestas condições, foi iniciado o tratamento com ACTH (12,5 mg diários durante 27 dias), na dose total de 337,5 mg. As melhoras se processaram de modo rápido no começo e depois menos rapidamente, mas de modo progressivo, tendo havido piora transitória e discreta a partir do 20º dia, ocasião em que foi suspensa a Prostigmina. Esta droga vinha sendo administrada na dose de 3 a 4 comprimidos diários durante todo o período de tratamento pelo ACTH, exceto por dois dias a partir do 20º dia do início da terapêutica hormonal. A administração da droga promoveu nova remissão (gráfico 7). A paciente passou a se erguer sôzinha do leito, a andar e a se alimentar normalmente; os músculos oculares se normalizaram, tendo desaparecido a diplopia. Desde que teve alta, se apresenta em remissão completa. A Prostigmina foi substituída pela Mytelaze, na dose de 50 mg diários. Até o momento (6-11-59) a paciente está passando muito bem, exercendo suas atividades profissionais.

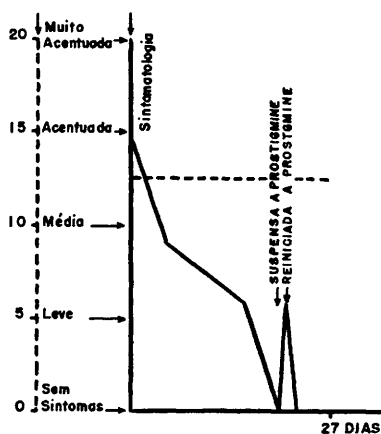


Gráfico 7 — Caso 5. Dose total de ACTH: 337,5 mg.

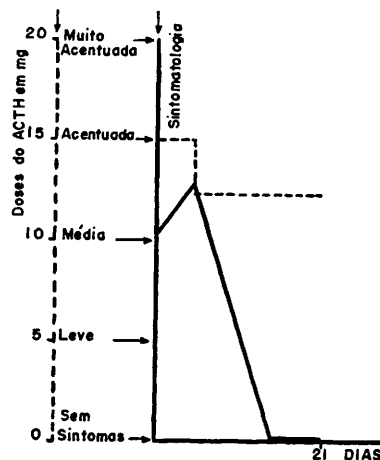


Gráfico 8 — Caso 6. Dose total de ACTH: 275 mg.

CASO 6 — Antes de começar o ACTH o paciente estava em uso da Prostigmina pelas vias oral e parenteral em doses adequadas sem melhoras evidentes. Foi iniciado o ACTH na seguinte seqüência: 15 mg durante 5 dias e 12,5 mg durante

16 dias. O paciente tomou 275 mg de ACTH em 21 dias. Houve acentuada e rápida melhora do quadro miastênico, inclusive nos territórios musculares dos pares cranianos, pois a voz se normalizou e bem assim a deglutição e a mastigação; a marcha estava normal e bem assim a respiração na ocasião da alta. Nos primeiros dias da administração do ACTH houve agravação dos sintomas, especialmente da diplopia, sem, no entanto, haver sinais e sintomas de insuficiência respiratória. As melhoras começaram a aparecer a partir do 5º dia do tratamento e se processaram de modo muito rápido (gráfico 8). Durante todo o transcurso da hormonioterapia a Prostigmina foi administrada na dose de 2 comprimidos 4 vezes ao dia.

CASO 7 — Poucas melhoras foram conseguidas com o uso da Prostigmina pela via oral na dose de 60 mg diários. A elevação dessa dose foi seguida de piora do quadro miastênico, inclusive com o aparecimento de moderada crise respiratória, pelo que foi feita a telecobalterapia da região do mediastino anterior e superior. Foram feitas 200 r por dia, num total de 3.000 r. No decurso deste tratamento a paciente queixou-se freqüentemente de dor retrosternal (mediastinite?); nada mais de importante foi verificado, inclusive para o lado do sangue controlado por exames hematológicos periódicos. Como não apresentasse melhora evidente com os tratamentos supracitados, foi feito o ACTH pela via intravenosa, em aplicações diárias de 12,5 mg, num total de 337,5 mg em 27 dias. Houve melhora acentuada: a paciente conseguia erguer-se sem dificuldade do leito, aumentou a força em todos os territórios musculares e a marcha, a deglutição e a mastigação se normalizaram. A única queixa da paciente era falta de força para falar, embora a voz fôsse normal (gráfico 9).

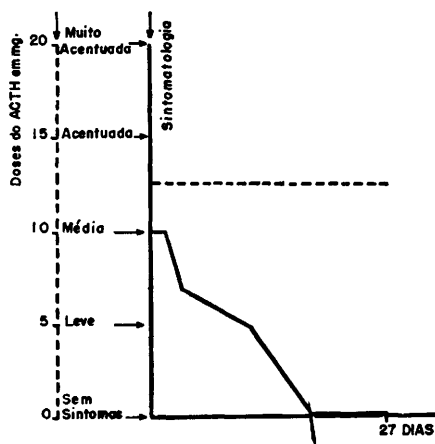


Gráfico 9 — Caso 7. Dose total de ACTH: 337,5 mg.

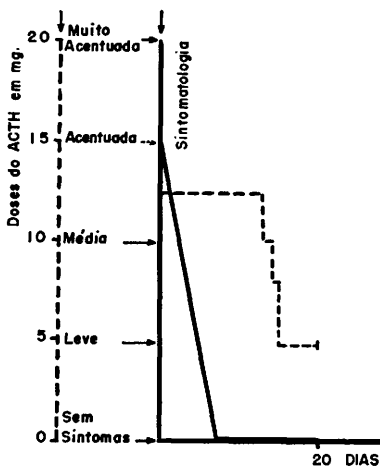


Gráfico 10 — Caso 8. Dose total de ACTH: 205,5 mg.

CASO 8 — Foi continuado o tratamento com Prostigmina pela via oral em doses eficientes e cada vez mais altas sem resultado favorável. Administrado o ACTH na seguinte seqüência diária: 12,5 mg 13 dias, 10 mg 1 dia, 8 mg 1 dia, e 5 mg 5 dias. Dose total de 205,5 mg em 20 dias. A Prostigmina foi administrada na dose de 3 comprimidos por dia. As melhoras se processaram de modo muito rápido e sem qualquer complicação (gráfico 10). Alta em excelentes condições gerais e de nutrição e com remissão completa de todos os sinais e sintomas. Esta paciente vem sendo controlada no ambulatório e continua passando perfeitamente bem. A Prostigmina continuou sendo usada na dose de 3 a 4 comprimidos por

dia, tendo sido substituída, recentemente, pela Mytelaze com vantagem segundo nos informou a própria doente; a dose ótima para o caso foi de 30 mg diariamente.

CASO 9 — Durante as duas primeiras semanas foi administrada a Prostigmina na dose de 12 comprimidos ao dia, aumentada depois de alguns dias, para 16 comprimidos diariamente em virtude de agravação dos sintomas miastênicos, inclusive com o aparecimento de crises de dispnêa. A sintomatologia foi muito pouco influenciada pela Prostigmina. É de notar que o doente foi acometido de processo agudo febril

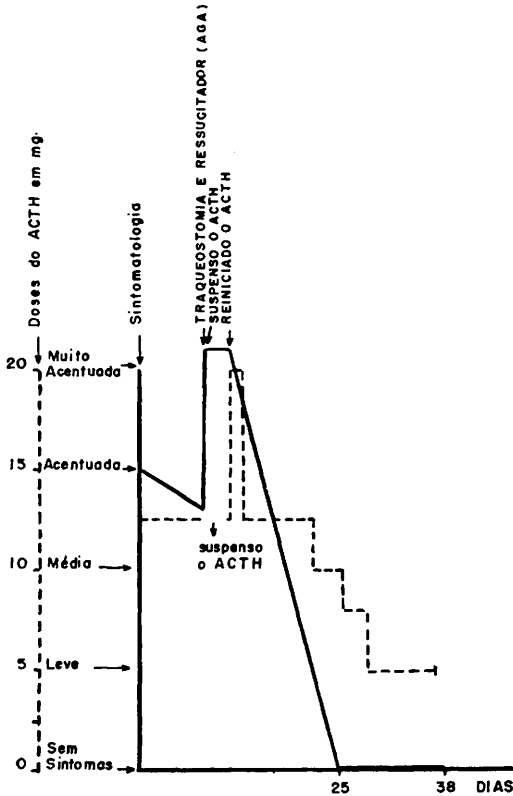


Gráfico 11 — Caso 9. Dose total de ACTH: 349 mg.

de etiologia não esclarecida, o que agravou o quadro miastênico. Cesada a infecção, foi feito o ACTH (12,5 mg por 8 dias), sendo mantida a Prostigmina na dose de 16 comprimidos ao dia. Houve discreta melhora nesta primeira semana de tratamento. No 8º dia, entretanto, ocorreu grave crise respiratória, com agravação muito acentuada dos sintomas miastênicos, aumento das secreções das vias aéreas e hipersialorréia, o que obrigou à traqueostomia de urgência, ao emprêgo do ressuscitador (AGA), à administração de atropina pela via muscular na dose de ½ mg 8-8 horas e depois ¼ mg 6-6 horas, além de Prostigmina pela via intravenosa; o ACTH foi interrompido e reiniciado, 3 dias depois, na seguinte seqüência: 20 mg 1 dia, e 12,5 mg 10 dias; na última semana de tratamento as doses do hormônio foram baixadas progressivamente para 10 mg, 8 mg e 5 mg. A dose total de ACTH administrada foi de 349 mg em 38 dias. Houve melhora discreta dos sintomas até o 8º dia do início do ACTH, quando apareceu a crise respiratória acima referida; a seguir, as melhoras se processaram de modo rápido e progressivo até a remissão completa da sintomatologia. No final do tratamento a Prostigmina estava sendo administrada na dose de 6 comprimidos ao dia e assim foi mantido mesmo após a alta (gráfico 11).

CASO 10 — Apesar das doses adequadas de Prostigmina (6 comprimidos de 15 mg por dia), o quadro miastênico continuou piorando, tendo aparecido insuficiência respiratória, em crises, sendo que uma delas, muito grave, só remitiu com 3 ampôlas de Prostigmina na veia. Por estas razões foi mantido o oxigênio, refeita a traqueostomia e aumentadas as doses de Prostigmina (2 comprimidos 4 vezes ao dia). Iniciado o ACTH na dose de 12,5 mg o paciente continuou sem alterações até a 5ª aplicação, quando apresentou séria agravação do quadro miastênico com grave crise de insuficiência respiratória e acentuado aumento das secreções nas vias aéreas, o que obrigou o emprêgo do respirador artificial; a dose de ACTH foi

elevada para 15 mg ao dia nas 48 horas seguintes e depois para 20 mg ao dia por mais 36 horas; foram feitas injeções intramusculares de sulfato neutro de atropina  $\frac{1}{2}$  mg de 8-8 horas, aspirações frequentes através da cânula de traqueostomia, e suspensa a Prostigmina pela via oral (havia dúvidas quanto a uma possível reação colinérgica); com estas medidas houve acentuada melhora, inclusive da hipersecreção das vias aéreas que ficou reduzida ao mínimo. Após 48 horas, o pa-

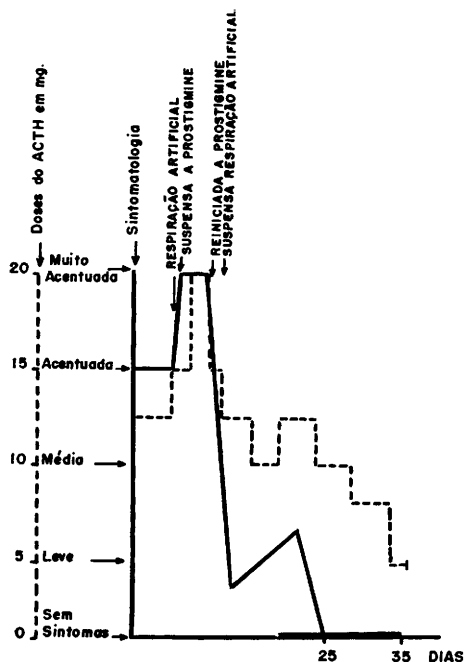


Gráfico 12 — Caso 10. Dose total de ACTH: 412,5 mg.

miastênico, ser suspensa durante 4 dias (gráfico 12), ao passo que a dose de ACTH era aumentada de 12,5 mg para 15 e depois 20 mg ao dia. Depois da remissão da crise a Prostigmina foi administrada em doses menores (3 comprimidos ao dia) durante 19 dias, e depois em doses maiores (6 comprimidos ao dia) mais 6 dias. Finalmente, no final da série de ACTH, a Prostigmina foi substituída pela Mytelaze, 2 comprimidos de 25 mg ao dia durante 10 dias e depois um ao dia após a alta. Na ocasião da alta a miastenia estava em remissão completa. O estado geral e de nutrição era excelente. Este paciente está sendo acompanhado e até o momento passa bem.

#### COMENTARIOS

Apesar do pouco entusiasmo manifestado por muitos autores<sup>32, 41, 73, 77</sup> pelo emprego do ACTH no tratamento da miastenia grave, iniciamos este método terapêutico nos casos com sintomatologia acentuada e nos de média intensidade, utilizando a via intravenosa para a administração do hormônio<sup>2</sup>.

ciente foi retirado do pulmão de aço, e adaptado à cânula da traqueostomia o respirador tipo AGA, que também foi retirado ao fim de mais 48 horas. A seguir, não mais foi necessária a respiração artificial, pois o enfermo prosseguiu melhorando rapidamente a ponto de, na 10ª aplicação de ACTH (a contar do início da crise miastênica), os sintomas miastênicos terem remitido quase que completamente; restava apenas certa dificuldade na deglutição. As doses de ACTH foram sendo baixadas de modo progressivo na seguinte ordem: 20 mg 3 dias, 15 mg 1 dia, 12,5 mg 5 dias, 10 mg 3 dias; a seguir, retorno às doses de 12,5 mg mais 5 dias, em vista de ligeira piora dos sintomas, e depois 10 mg 4 dias, 8 mg mais 5 dias e 5 mg nos 2 últimos dias. A dose total de ACTH foi de 412,5 mg, em 35 dias (gráfico 12). A Prostigmina foi administrada desde o começo na dose de 4 e depois 6 comprimidos ao dia; esta polosegia foi aumentada para 2 comprimidos 4 vezes ao dia desde que se iniciou o ACTH e, durante um dia, 6 vezes (12 comprimidos nas 24 horas) para, a seguir, coincidindo com séria agravamento do quadro



Várias razões justificavam a nossa orientação. Há tendência em admitir que a miastenia grave seja conseqüente à diminuição da síntese da acetilcolina e uma vez que o ACTH aumenta a capacidade de síntese da acetilcolina *in vitro* e *in vivo*, é de supor que o uso dêste hormônio seja útil no tratamento da miastenia. Por outro lado, os tecidos linfóides e o timo que não sofrem a involução fisiológica nos pacientes miastênicos, e até podem evoluir no sentido de hiperplasia ou de hipertrofia, atuariam, mediante a elaboração de substâncias inibidoras, no sentido de diminuir a síntese da acetilcolina: ora êstes tecidos são reduzidos em massa e em peso pela ação do ACTH e, assim, êste hormônio, além de agir diretamente no sentido de aumentar a síntese da acetilcolina, agiria indiretamente, pela redução dos tecidos linfóides e do timo. É preciso considerar também, que as lesões encontradas nos músculos estriados e no coração, na vigência de miastenia (infiltrações linfocitárias e reações inflamatórias exsudativas em que o edema assume, por vêzes, grandes proporções), podem ser inbluenciadas benêficamente pelo ACTH. Deve ser salientada, ainda, a grande semelhança das alterações histológicas, em certas fases da evolução da miastenia grave, com as encontradas na dermatomiosite, na esclerodermia e na artrite reumatóide, afecções em que os hormônios glicocorticóides têm perfeita indicação; o ACTH poderia impedir que as lesões ainda reversíveis se tornem irreversíveis, com danos definitivos para a fibra muscular que entraria em degeneração e atrofia em alguns casos. Por último, deve ser lembrado que os autores que utilizaram o ACTH no tratamento da miastenia grave até agora, o fizeram de modo arbitrário, em doses variáveis, em geral elevadas, sempre pela via muscular, em séries de duração diversa, porém na maioria das vêzes de curta duração, em geral não mais de 8 dias. Os resultados obtidos com a cortisona foram sempre menos favoráveis que com o ACTH<sup>73</sup>.

Pelos resultados obtidos em nossos pacientes julgamos excessivo o crédito com que alguns autores consideram esta terapêutica. Foram as formas de sintomatologia acentuada as que responderam melhor ao tratamento. Alguns dos casos aqui registrados estavam respondendo pouco e cada vez menos às drogas anticolinesterásicas, e outros não mais respondiam a estas drogas, inclusive ao Mestinon e ao Mytelaze, quando se decidiu o emprêgo do ACTH. Dêstes casos, a maioria não tinha tido qualquer período de remissão espontânea anterior, e dois dêles haviam apresentado uma única remissão espontânea e de curta duração (casos 2 e 6). Em dois pacientes havia sido feita a timectomia, sendo um com hiperplasia do timo (caso 2) e outro com timoma (caso 10); em ambos houve agravação acentuada da doença após a intervenção cirúrgica.

Dois pacientes foram submetidos prèviamente a irradiação do timo, inclusive pela telecobaltoterapia (casos 7 e 10), sem qualquer melhora. Um dos pacientes foi submetido à denervação do seio carotídeo (caso 6) sem resultado benéfico.

Em quase todos os pacientes tratados pelo ACTH as doses de Prostigmina foram elevadas no início do tratamento ou durante a agravação do quadro miastênico, para serem reduzidas ulteriormente.

Em uma paciente (caso 2) a Prostigmina chegou a ser suspensa transitóriamente sem que por isso a sintomatologia houvesse reaparecido; esta mesma enferma passou a ser mantida, ulteriormente, com doses pequenas de Prostigmina (3 comprimidos ao dia) e, mais recentemente, com Mytelaze, ao qual houve melhor resposta. Além d'êste, outros pacientes vêm respondendo melhor ao uso do Mytelaze (casos 5, 8 e 10) após o tratamento pelo ACTH.

Dos casos tratados pelo ACTH, em 6 houve agravação dos sintomas miastênicos dentro dos primeiros 10 dias de tratamento; isso ocorreu no caso 1 (primeira série do ACTH, gráfico 1), no caso 2 (gráficos 3, 4 e 5) e nos casos 4, 6, 9 e 10 (gráficos 6, 8, 11 e 12); a agravação foi muito acentuada, tendo sido necessária a traqueostomia nos casos 2, 4, 9 e 10, sendo que os três últimos necessitaram, ainda, de respiração artificial. No caso 1 a agravação foi lenta e se iniciou no 10.<sup>o</sup> dia de tratamento, coincidindo com redução da dose do ACTH (gráfico 1); na segunda série obteve-se a remissão rápida e quase completa dos sintomas (gráfico 2). Nos casos 4 e 9 o hormônio foi suspenso transitóriamente no acme da crise miastênica (gráficos 6 e 11). Em todos os casos o aumento das doses do ACTH ou o seu reinício com doses mais altas, promoveu a remissão da sintomatologia. Em dois casos (na segunda série do caso 2 e no caso 5) houve ligeira agravação da miastenia quase no final do tratamento: no primeiro (gráfico 4) bastou moderada elevação das doses diárias do ACTH, de 10 para 12,5 mg, para promover a remissão completa, pois a piora coincidiu com a diminuição das doses; no segundo (gráfico 7), a agravação dependeu da suspensão da Prostigmina, e foi logo corrigida com a administração desta droga. É preciso, ainda, ressaltar que no caso 2 houve remissão lenta da miastenia na terceira série de ACTH após crise miastênica moderada inicial, porém não se conseguiu remissão completa (gráfico 5). Em todos os casos, exceto na terceira série de ACTH do caso 2, foi obtida remissão completa ou quase completa da sintomatologia.

Entretanto, a agravação dos sintomas miastênicos não constitui complicação que se verifique em todos os pacientes tratados pelo ACTH, pois isso não foi observado em 4 dos 10 casos (casos 3, 5, 7 e 8). É óbvio que com apenas 10 casos não podemos tirar conclusões estatísticas, porém não deixa de ser significativo o fato de 4 pacientes não terem apresentado a crise miastênica na vigência da terapêutica hormonal.

A agravação dos sintomas durante a administração do ACTH poderia resultar de desordens em muitas fases do metabolismo<sup>18, 81</sup>: diminuição de glutathione do sangue, aumento da secreção de muitos hormônios esteróides, efeitos adversos sobre o metabolismo dos hidratos de carbono e alterações do balanço eletrolítico do organismo. Segundo Torda e Wolff<sup>86</sup> tôdas estas alterações dificultam ou impedem a síntese da acetilcolina e agravam os

sintomas da miastenia. Para outros autores<sup>32</sup> o mecanismo desta exacerbação da miastenia durante o tratamento pelo ACTH poderia ser atribuído a possível baixa do potássio intracelular.

#### CONCLUSÕES

1) O hormônio adrenocorticotrópico da hipófise (ACTH), usado por via intravenosa, representa importante contribuição na terapêutica da miastenia grave.

2) Este novo método de tratamento encontra apoio em bases bioquímicas, fisiopatológicas e anátomo-patológicas.

3) O ACTH torna a sintomatologia miastênica mais sensível às drogas anticolinesterásicas, permitindo o controle dos sintomas por tempo mais prolongado com doses menores de medicamento.

4) Durante a administração do ACTH é obrigatório o uso da medicação anticolinesterásica associada, devendo as doses serem aumentadas nos primeiros 10 dias e mantidas, em posologia variável para cada caso, mas quase sempre mais baixa, durante o período restante e após o término do tratamento hormonal. A administração do cloreto de potássio é compulsória somente durante as aplicações do ACTH, sendo facultativo o uso do sulfato ou do cloridrato de efedrina como medicação adjuvante.

5) Os casos de miastenia acentuada e os de média intensidade que respondem pouco ou nada às drogas anticolinesterásicas são os que mais se beneficiam com o tratamento pelo ACTH. O ACTH é também indicado nos casos em que foram empregados outros tratamentos (timectomia, denervação do seio carotídeo e irradiação do timo) e que sofreram agravação imediata ou tardia apesar do uso da medicação anticolinesterásica em dosagens adequadas.

6) O tratamento pelo ACTH intravenoso deve ser feito em hospital adequado para atender as crises respiratórias, em virtude da agravação, por vezes acentuada, dos sintomas miastênicos na vigência da terapêutica hormonal.

#### RESUMO

O autor inicia o trabalho referindo as bases bioquímicas, fisiopatológicas e anátomo-patológicas do tratamento da miastenia pelo ACTH. Na miastenia grave há diminuição da síntese da acetilcolina no organismo, atuando o ACTH no sentido de aumentar esta síntese seja diretamente, por ativação da colinacetilase, seja indiretamente, mediante a redução da massa dos tecidos linfóides, em particular do timo, responsáveis pela elaboração de substâncias que diminuem a síntese da acetilcolina.

O autor empregou o ACTH "Armour" e a Cortrofina "Organon", nas doses de 2,5 a 25 mg, sempre pela via intravenosa, diluídos em 250 a 1.000 ml de soluto glicosado a 5%, administrado gôta a gôta, na velocidade média de 20 gôtas por minuto, durante 8 horas. Como medicação associada foi administrada a Prostigmina a todos os pacientes, substituída, depois, em alguns casos, pelo Mestimon ou pela Mytelaze. Como adjuvantes foram empregados o cloreto de potássio (2 a 8 g por dia) e o sulfato de efedrina (25 mg 3 vezes ao dia). Os pacientes foram mantidos em regime hiperprotéico e acloretado, sendo tomados todos os cuidados inerentes ao uso do ACTH.

Foram estudados 10 pacientes portadores de miastenia com sintomatologia acentuada (8 casos) e média (2 casos). Todos os doentes vinham sendo tratados com drogas anticolinesterásicas em doses adequadas (Prostigmina, Mestimon, Mytelaze) e a sua sintomatologia respondia cada vez menos a esta terapêutica. Em alguns casos haviam sido tentados outros tratamentos (tímectomia, denervação do seio carotídeo, irradiação da região tímica) sem resultado. É de notar que as remissões espontâneas neste grupo de enfermos foram excepcionais e de curta duração. A evolução foi acompanhada do ponto de vista clínico, com a sintomatologia classificada como muito acentuada, acentuada, média e leve. Em todos os casos houve remissão completa ou quase completa da sintomatologia após dosagens variáveis de ACTH; no caso 2, por exemplo, somente na terceira série de ACTH, foi conseguida remissão da sintomatologia acentuada para leve. Dos 10 casos relatados neste trabalho, em 6 houve agravação dos sintomas miastênicos nos primeiros 10 dias de tratamento.

O autor considera o ACTH, utilizado por via intravenosa, como importante contribuição na terapêutica da miastenia grave, sendo especialmente indicado nas formas severas que não regridem mediante o emprêgo dos medicamentos anticolinesterásicos habitualmente usados.

#### SUMMARY

*Treatment of severe forms of myasthenia by intravenous administration of ACTH.*

The author presents the biochemical, physiopathological and anatomopathological bases of the treatment of myasthenia gravis by ACTH. In this disease there is a reduction of the synthesis of acetylcholine in the body; ACTH stimulates this synthesis, directly by activation of cholinacetylation, or indirectly, through reduction of the mass of lymphoid tissues, especially of the thymus, which are responsible for the elaboration of substances which reduce the synthesis of acetylcholine.

The author used ACTH "Armour" and Cortrophine "Organon", in the doses of 2.5 to 25 mgm., diluted in 250 to 1,000 ml. of a 5% glucose solution; administration was always by intravenous way, in an average rate

of 20 drops/minute, during 8 hours. As associate medication all patients received Prostigmin, which was later replaced, in some cases, by Mestixon or Mytelaze. As accessory medicaments were used potassium chloride (2 to 8 grams per day) and ephedrine sulfate (25 mgm. 3 times a day). Patients were kept in an hyperproteic and achlorated diet and all precautions indicated when using ACTH were employed.

Ten patients with myasthenia were studied. All patients had been treated before with anticholinesterasic drugs (Prostigmin, Mestixon, Mytelaze) in proper doses and their reaction to this therapy decreased gradually. In some cases other treatments had been tried (thymectomy, denervation of the carotid sinus, radiation of the thymic region) without any result. Spontaneous remission in this group of patients were exceptional and for only short periods. Evolution was followed up from the clinical point of view. In all cases complete or almost complete remission occurred after a variable dosage of ACTH. In case 2, for instance, only after the 3rd series of ACTH remission of a severe symptomatology to a slight one was attained. In 6 of the 10 cases myasthenic symptoms became worse during the first 10 days of treatment. The author considers intravenous administration of ACTH as an important contribution to the therapy of myasthenia gravis, being especially indicated in the severe forms, which does not decrease through the use of anticholinesterasic drugs usually employed.

#### REFERÊNCIAS

1. ARK-UPMARK, E. — Cardiovascular observations in myasthenia gravis and dystrophia myotonica. *Acta Med. Scandinav.*, 116:502, 1944.
2. ASSIS, J. L. — Tratamento dos casos graves de miastenia: ação do ACTH e cortisona. Considerações, a propósito de 3 casos. *Arq. de Neuro-Psiquiat.*, 14:28, 1956.
3. BARSOUM, G. S. — The acetylcholine equivalent of nervous tissues. *J. Physiol.*, 84:259, 1935.
4. BARTON, F. E. e BRANCH, C. F. — Myasthenia gravis: case report with necropsy. *J.A.M.A.*, 109:204, 1937.
5. BELL, E. T. — Tumors of the thymus in myasthenia gravis. *J. Nerv. a. Ment. Dis.*, 45:130, 1917.
6. BLALOCK, A.; MASON, M. F.; MORGAN, H. J.; RIVEN, S. S. — Myasthenia gravis and tumors of the thymic region. *Ann. Surg.*, 110:544, 1939.
7. BOTELHO, S. Y. — Comparison of simultaneously recorded electrical and mechanical activity in myasthenia gravis patients and in partially curarized normal humans. *Am. J. Med.*, 19:693, 1955.
8. BRAZIER, M. — Electromyographic and ergographic studies in myasthenia gravis. *J. Nerv. a. Ment. Dis.*, 100:615, 1944.
9. BREM, J. e WECHSLER, H. F. — Myasthenia gravis associated with thymoma. *Arch. Int. Med.*, 34:901, 1934.
10. BUSCAINO, G. A. — Panorami di Biochimica Topografica del Sistema Nervoso. *Acta Neurol. Policlinico Nápoles*, 1950.
11. BUTT, H. R. — Myasthenia gravis: study of post-mortem observations including demonstration of Gram positive bacteria (streptococci) in and between muscle fibers. *Arch. Path.*, 21:27, 1936.
12. CASTLEMAN, B. e NORRIS, E. H. — Pathology of the thymus in myasthenia gravis. *Medicine*, 28:27, 1949.
13. CHURCHILL-DAVIDSON, H. C. e RICHARDSON, A. T. — Neuromuscular transmission in myasthenia gravis. *J. Physiol.*, 122:252, 1953.
14. COËRS, C. — Les variations structurelles normales et pathologiques de la fonction neuromusculaire. *Acta Neurol. et Psychiat. Belg.*, 55:741, 1955.
15. COËRS, C. e DESMEDT, J. E. — Mise en évidence d'une malformation caractéristique de la fonction neuromusculaire dans la myasthénie. Corrélations histo et physio-pathologiques. *Acta Neurol. et Psychiat. Belg.*, 59:539, 1959.
16. COHEN, R. B.; ZACKS, S. e CASTLEMAN, B. —

- Histochemical demonstration of acetylcholinesterase in motor and plates of extra-ocular muscle in myasthenia and non-myasthenic subjects (Abst.). *Am. J. Path.*, 32:639, 1956.
17. COMROE, J. H.; TODD, J.; GAMMON, G. D.; LEOPOLD, I. H.; KOELLE, G. B.; BODANSKY, O.; GILMAN, A. — The effect of di-isopropyl fluorophosphate (DFP) upon patients with myasthenia gravis. *Am. J. M. Sc.*, 212:641, 1946.
  18. CONN, J. W.; LOUIS, L. H.; JOHNSTON, M. W. — Effects of intravenous reduced glutathione (GSH) upon glycosuria and hyperglycemia induced in man by adrenocorticotrophic hormone (ACTH). *J. Clin. Invest.*, 28:775, 1949.
  19. DALE, H. H. — Some chemical factors in the control of circulation. *Lancet*, 1: 1179, 1929.
  20. DALE, H. H. — Progress in autopharmacology. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 53:297, 1933.
  21. DESMEDT, J. E. — Premiers résultats thérapeutiques avec le Mytelaze (Mysuran, WIN-8077) dans la myasthénie. *Acta Neurol. et Psychiat. Belg.*, 57:94, 1957.
  22. DEULOFEU, V. e MARENZI, A. D. — Quimica Biológica. Editora Guanabara, Rio de Janeiro, 1955.
  23. DITTLER, L. E. — Remission in a case of myasthenia gravis following the use of ACTH. *Nerv. State J. M.*, 52:1565, 1952.
  24. DOUGHERTY, T. F. e WHITE, A. — Effect of pituitary adrenotropic hormone on lymphoid tissue. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.*, 53:132, 1943.
  25. EATON, L. M. e CLAGETT, O. T. — Thymectomy in treatment of myasthenia gravis. *J.A.M.A.*, 142:963, 1950.
  26. EATON, L. M. e CLAGETT, O. T. — Present status of thymectomy in treatment of myasthenia gravis. *Am. J. Med.*, 19:703, 1955.
  27. FORSHAM, P. A.; THORN, G. W.; PRUNTY, F. T. C. e HILLS, A. G. — Clinical studies with pituitary adrenocorticotropin. *J. Clin. Endocrinol.*, 8:15, 1948.
  28. GAMMON, G. D. — Symposium on Myasthenia gravis. *Am. J. Med.*, 19:655, 1955.
  29. GIORDANO, A. S. e HAYMOND, J. L. — Myasthenia gravis: a report of two cases with necropsy findings. *Am. J. Clin. Path.*, 14:253, 1944.
  30. GROB, D. — Discussion of WIN-8077 in the treatment of sixty myasthenia gravis. Use of N,N'-bis-(2-diethylaminoethyl)-oxamide-bis-2-chlorobenzylchloride in fifty patients. *J.A.M.A.*, 158:625, 1955.
  31. GROB, D. e HARVEY, A. M. — Observations on the effects of tetraethylpyrrophosphate (TEPP) in man, and its use in the treatment of myasthenia gravis. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 84:532, 1949.
  32. GROB, D. e HARVEY, A. M. — Effect of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and cortisone administration in patients with myasthenia gravis and report of an set of myasthenia gravis during prolonge cortisone administration. *Bull. John Hopkins Hosp.*, 91:124, 1952.
  33. GROB, D. e JOHNS, R. J. — Use of oximes in the treatment of intoxication during prolonge cortisone administration. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 91:124, 1952.
  - by anticholinesterase compounds in patients with myasthenia gravis. *Am. J. Med.*, 24:512, 1958.
  34. GROB, D. e JOHNS, R. J. — Treatment of anticholinesterase intoxication with oximes. *J.A.M.A.*, 166: 1855, 1958.
  35. GROB, D.; JOHNS, J. e HARVEY, A. M. — Alterations in neuromuscular transmission in myasthenia gravis as determined by studies of drug action. *Am. J. Med.*, 19:684, 1955.
  36. HARVEY, A. M. e LILIENTHAL, J. L. — Observation on the nature of myasthenia gravis. The intra-arterial injection of acetylcholine, prostigmine and adrenaline. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 69:566, 1941.
  37. HARVEY, A. M.; LILIENTHAL, J. L. e TALBOT, S. A. — Observations on the nature of myasthenia gravis. The phenomena of facilitation and depression of neuromuscular transmission. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 69:547, 1941.
  38. HARVEY, A. M. e MASLAND, R. L. — The electromyogram in myasthenia gravis. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 69:1, 1941.
  39. INGLE, D. J. — Effect of endocrine glands on normal muscle. *Work*, 19:724, 1955.
  40. JONES, M. S. e STADIE, W. C. — Choline esterase content of muscle of myasthenia gravis and serum of 4 other groups of clinical conditions. *Quart. J. Exper. Physiol.*, 29:63, 1939.
  41. KANE, C. A. — The effect of certain endocrine glands on myasthenia gravis. *Am. J. Med.*, 19:729, 1955.
  42. KANE, C. A. e WEED, L. — Myasthenia gravis associated with adrenocortical insufficiency. *New England J. Med.*, 243:939, 1950.
  43. KEYNES, G. — Surgery of the thymus gland; second (and third) thoughts. *Lancet*, 1:1197, 1954.
  44. KOELLE, G. B. — Histochemical localization of cholinesterase. *J. Pharmacol. a. Exper. Therap.*, 103:153, 1951.
  45. KOELLE, G. B. — Structure of the motor end plate. *Am. J. Med.*, 19:661, 1955.
  46. LINDOLEY, D. B. — Myographic and electromyographic studies of myasthenia

- gravis. *Brain*, 58:470, 1935. 47. LOEWI, O. — On problems connected with the principle of humoral transmission of nervous impulses. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 118: 229, 1935. 48. MARINESCO, G. — Contribution à l'étude de la myasthénie grave pseudoparalytique. *Semaine méd.*, 28:421, 1908. 49. MILLIKAN, C. H. e EATON, L. M. — Clinical evaluation of ACTH and cortisone in myasthenia gravis. *Neurology*, 1:145, 1951. 50. NEUZIL, E. e TAYEAU, F. — Étude de l'influence des facteurs biochimiques, métaboliques et endocriniens sur l'électroencéphalogramme. Introduction aux rapports. *Révue Neurol.*, 100(4):249, 1959. 51. NORRIS, E. H. — The thymoma and thymic hyperplasia in myasthenia gravis, with observations on the general pathology. *Am. J. Cancer*, 27:421, 1936. 52. O'LEARY, P. A. e WAISMAN, M. — Dermatomyositis: a study of 40 cases. *Arch. Dermat. a. Syph.*, 41: 1001, 1940. 53. OSSERMANN, K. E. — Myasthenia Gravis. Grune & Stratton, Nova York e Londres, 1958. 54. OSSERMANN, K. E. e KAPLAN, L. I. — Rapid diagnostic test for myasthenia gravis increased muscle strenght, without fasciculations, after intravenous administration of edrophonium (Tensilon) chloride. *J.A.M.A.*, 150: 265, 1952. 55. OSSERMANN, K. E. e KAPLAN, L. I. — Studies in myasthenia gravis. Present status of therapy with octamethyl Pyrophosphoramide (OMPA). *Ann. Int. Med.*, 41:108, 1954. 56. OSSERMANN, K. E. e TENG, P. — Studies in myasthenia gravis: A rapid diagnostic test. Further progress with Edrophonium (Tensilon) chloride. *J.A.M.A.*, 160:153, 1956. 57. OSSERMANN, K. E.; TENG, P. e KAPLAN, L. I. — Studies in myasthenia gravis: Preliminary reports on therapy with mestinon bromide. *J.A.M.A.*, 155:961, 1954. 58. PATEISKY, K. — Meeting of Society of Physicians of Vienna, Feb. 1955. *J.A.M.A.*, 158:1187, 1955. 59. RAMOS, A. O. — Ação curarizante do plasma e do extrato de timo de paciente portador de miastenia grave. *Rev. Brasil. Biol.*, 18:93, 1958. 60. RANDT, C. T. — Myasthenia gravis. *Med. Clin. N. Amer.*, 37:535, 1953. 61. RAVIN, H. A.; ZAEKS, S. I. e SELIGMAN, A. M. — Histochemical localization of acetylcholinesterase in nervous tissue. *J. Pharmacol. Exper. Therap.*, 107:37, 1953. 62. RIDER, J. A.; SHULMAN, S.; RICHTER, R. B.; MOELHER, H. C. e DUBOIS, K. P. — Treatment of myasthenia gravis with octamethyl-pyrophosphoramide. *J.A.M.A.*, 145:967, 1951. 63. RITTER, J. A. e EPSTEIN, N. — Myasthenia gravis. Some observations on the effects of various therapeutic agents, including thymectomy and ACTH in nine year old child. *Am. J. Med. Sc.*, 220:66, 1950. 64. ROTTINS, A.; POPPITI, R. e RAO, J. — Myocardial lesions in myasthenia gravis. *Arch. Path.*, 34:557, 1942. 65. ROWLAND, L. P.; HOEFER, P. F. A.; ARANOW, H. e MERRITT, H. H. — Fatalities in myasthenia gravis. *Neurology*, 6:307, 1956. 66. RUSSELL, D. — Histological changes in the striped muscles in myasthenia gravis. *J. Path. a. Bact.*, 65:279, 1953. 67. SCHLEZINGER, N. S. — Present status of therapy in myasthenia gravis. *J.A.M.A.*, 148:508, 1952. 68. SCHLEZINGER, N. S. — Pregnancy in myasthenia gravis and neonatal myasthenia gravis. *Am. J. Med.*, 19:718, 1955. 69. SCHWAB, R. S.; MARSHALL, C. K. e TIMBERLAKE, W. — WIN-8077 in the treatment of myasthenia gravis. Use of N,N'-bis-(2-diethylaminoethyl)-oxamide-bis-2-chlorobenzylchloride in fifty patients. *J.A.M.A.*, 158:625, 1955. 70. SCHWARTZ, H. — Discussion of Wilson, A. and Wilson, H. — The thymus and myasthenia gravis. *Am. J. Med.*, 19:697, 1955. 71. SELYE, H. — Stress. Acta, Inc. Medical Publishers. Montreal, 1950. 72. SHULMAN, S.; RIDER, J. A. e RICHTER, R. B. — Use of octamethylpyrophosphoramide in the treatment of myasthenia gravis. Further observations. *J.A.M.A.*, 152:1707, 1953. 73. SHY, G. M.; BRENDLER, S.; RABINOVITCH, R. e McEACHERN, D. — Effects of cortisone in certain neuromuscular disorder. *J.A.M.A.*, 144:1353, 1950. 74. SIMPSON, J. A. — An evaluation of thymectomy in myasthenia gravis. *Brain*, 81:112, 1958. 75. SIMPSON, M. E.; LI, C. H.; REINHARDT, W. O. e EVANS, H. M. — Similarity of response of the thymus and lymph nodes to administrations of adrenocorticotrophic hormone in rat. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.*, 54:135, 1943. 76. SLOAN Jr., H. E. — The thymus in myasthenia gravis with observations on the normal anatomy and histology of the thymus. *Surgery*, 13:154, 1943. 77. SOFFER, I. J. — Effects of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) in myasthenia gravis with tumor of thymus. *J. Mt. Sinai Hosp.*, 15:73, 1948. 78. TALBOTT, J. H. e FERRANDIS, R. M. — Enfermedades del Colágeno. Editorial

- Científico-Médica, Barcelona, 1957. 79. TETHER, J. E. — Mestinon in myasthenia gravis: Preliminary report. *Dis. Nerv. System*, 15:227, 1954. 80. TETHER, J. E. — Treatment of myasthenia gravis with mestinon bromide. *J.A.M.A.*, 160:156, 9156. 81. THORN, G. W.; PRUNTY, F. T. G. e FORSCHAM, P. A. — Metabolic changes following the administration of pituitary adrenocorticotrophic hormone (ACTH) in man. *J. Clin. Endocrinol.*, 7:459, 1947. 82. TORDA, C. e WOLFF, H. G. — Effect of pituitary adrenotropic hormone on lymphoid tissue. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.*, 53:132, 1943. 83. TORDA, C. e WOLFF, H. G. — Effect of adrenocorticotrophic hormone of pituitary gland on ability of tissue to synthesize acetylcholine. *Proc. Exper. Biol. a. Med.*, 57:137, 1944. 84. TORDA, C. e WOLFF, H. G. — Effect of blood serum from patients with myasthenia gravis on the synthesis of acetylcholine in vitro. *J. Clin. Invest.*, 23:649, 1944. 85. TORDA, C. e WOLFF, H. G. — Effect of ether extracts of thymus and pancreas on synthesis of acetylcholine. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.*, 57:69, 1944. 86. TORDA, C. e WOLFF, H. G. — Effect of steroid substances on synthesis of acetylcholine. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.*, 57:327, 1944. 87. TORDA, C. e WOLFF, H. G. — Decomposition products of nucleoproteins and related substances and muscle sensitivity to acetylcholine and potassium. *Proc. Soc. Exper. Med.*, 58:29, 1945. 88. TORDA, C. e WOLFF, H. G. — Acetylcholine synthesis. *Science*, 103:645, 1946. 89. TORDA, C. e WOLFF, H. G. — Effect of organ extracts and their fractions on acetylcholine synthesis. *Am. J. Physiol.*, 148:417, 1947. 90. TORDA, C. e WOLFF, H. G. — Effect of adrenocorticotrophic hormone on neuro-muscular function in patients with myasthenia gravis. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.*, 71:432, 1949. 91. TORDA, C. e WOLFF, H. G. — Effects of adrenocorticotrophic hormone on neuromuscular function in patients with myasthenia gravis. *J. Clin. Invest.*, 28:1228, 1949. 92. TORDA, C. e WOLFF, H. G. — Effect of hipophysectomy on neuromuscular function. *Am. J. Physiol.*, 156:274, 1949. 93. TORDA, C. e WOLFF, H. G. — Effect of administration of the adrenocorticotrophic hormone (ACTH) on patients with myasthenia gravis. *Arch. Neurol. a. Psychiat.*, 66:163, 1951. 94. TORDA, C. e WOLFF, H. G. — Effects of hipophysectomy and adrenocorticotrophic hormone on neuromuscular function and acetylcholine synthesis. *Am. J. Physiol.*, 161:534, 1950. 95. VAN MAANEN, E. F. — Neuromuscular blocking agents. *Am. J. Med.*, 19:669, 1955. 96. VIETS, H. R. e SCHWAB, R. S. — Prostigmin in the diagnosis of myasthenia gravis. *New England J. Med.*, 213:1280, 1935. 97. WALKER, M. B. — Treatment of myasthenia gravis with physostigmine. *Lancet*, 1:1200, 1934. 98. WALKER, M. B. — Case showing the effect of prostigmin on myasthenia gravis. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 28:759, 1935. 99. WESTERBERG, M. R. — Clinical evaluation of Ambenonium (mysuran chloride). *Arch. Neurol. a. Psychiat.*, 75:91, 1956. 100. WESTERBERG, M. R. e LURES, J. T. — The clinical use of hexaethyltetraphosphate in myasthenia gravis. *Univ. Hosp. Bull. Ann Arbor*, 14:15, 1948. 101. WESTERBERG, M. R.; MAGEE, K. R. e SHIDEMAN, E. F. — Effect of 3-hydroxyphenyldimethylammonium chloride (Tensilon) in myasthenia gravis. *Michigan M. Bull.*, 17:311, 1950. 102. WESTERBERG, M. R.; MAGEE, K. R. e SHIDEMAN, E. F. — Effect of Tensilon in myasthenia gravis. *Neurology*, 3:302, 1953. 103. WESTERBERG, M. R. e MAGEE, K. R. — Mestinon in the treatment of myasthenia gravis. *Neurology*, 4:762, 1954. 104. WILSON, A.; OBRIST, A. R. e WILSON, H. — Some effects of extracts of thymus glands removed from patients with myasthenia gravis. *Lancet*, 2:368, 1953. 105. WILSON, A. e WILSON, H. — The thymus and myasthenia gravis. *Am. J. Med.*, 19:697, 1955. 106. ZONDEK, H. e TICHO, A. — Myasthenia gravis and malignant exophthalmos. *Lancet*, 2:1018, 1951.