

## TRATAMENTO DA MIASTENIA PSEUDO-PARALÍTICA. A PROPÓSITO DE TRÊS CASOS DE ENERVAÇÃO SINUCAROTÍDEA

DIOGO FURTADO \*

FILIFE DA COSTA \*\*

A terapêutica da miastenia pseudo-paralítica ou síndrome de Erb-Goldflam segue, na atualidade, dois caminhos que se vêm desenvolvendo progressivamente, com relativa independência um do outro. O primeiro é um caminho puramente farmacológico, partido do emprêgo da prostigmina e dos seus derivados. O segundo é constituído por tentativas cirúrgicas, as quais são, principalmente, a ressecção do timo ou de tumores tímicos, e a enervação (ou denervação) do seio carotídeo, acompanhada de simpactomia peri-carotídea.

O objetivo do presente trabalho é a apresentação dos resultados do tratamento de três casos graves de miastenia pela última destas intervenções. Aproveitaremos o ensejo para uma rápida revisão dos resultados obtidos com os outros métodos terapêuticos, de que temos experiência apreciável.

A terapêutica médica da miastenia nasceu, pode-se dizer, com a descoberta de Mary Walker que, em 1934, verificou a extraordinária ação curativa que a prostigmina (P.) exerce sobre o fenômeno miastênico. Poucos minutos após a injeção de prostigmina todos os sintomas de miastenia desaparecem mais ou menos completamente consoante a dose do farmaco injetado: oftalmoplegias, dificuldade da deglutição e da respiração, alterações da fala, facies miastênico típico, falta de força nos músculos das extremidades, tudo desaparece como por encanto. Esta ação da prostigmina sobre o fenômeno miastênico é tão nítida e tão constante, que o seu emprêgo passou a constituir um teste diagnóstico que neurologista algum hoje dispensa no diagnóstico diferencial da natureza miastênica de fenômenos bulbares ou astenias musculares periféricas.

Esta descoberta a breve trecho se verificou porém ser incapaz de resolver o problema terapêutico da miastenia. Por um lado, os efeitos da prostigmina mostraram-se extremamente fugazes: um quarto de hora ou meia

---

Trabalho do Serviço de Neurologia dos Hospitais Cíveis de Lisboa.

\* Professor agregado da Faculdade de Medicina. Diretor do Serviço de Neurologia dos Hospitais de Lisboa.

\*\* Neuro-cirurgião.

hora após o início do seu efeito, êste desaparece e os fenômenos miastênicos ressurgem com a mesma intensidade anterior. Para manter os casos graves em situação razoável torna-se necessário repetir as injeções em curtos prazos e, muitas vezes, aumentar as doses até quantidades que tornam o tratamento muito dispendioso. A administração oral, muito menos eficaz do que a parentérica, só é suficiente nos casos muito ligeiros, limitando-se a maior parte das vezes a constituir um adjuvante para esta última.

Por outro lado, porém, além dêste inconveniente da sua fugacidade, a terapêutica pela prostigmina tem o grave inconveniente dos efeitos secundários desta. A sua ação sôbre a peristalse do tubo digestivo, por exemplo, acarreta por vezes complicações graves. Lembramos o caso que, em 1938, publicamos com Carlos George, no qual um miastênico, portador de antiga úlcera gástrica, foi vítima de uma hemorragia mortal, consecutiva ao tratamento da sua miastenia pelas injeções de prostigmina.

A correção dêstes efeitos pela adição de atropina e o emprêgo de um derivado de prostigmina, a neostigmina, hoje geralmente usada, não corrigiram copletamente êstes inconvenientes que, em certos casos, são salientes.

Se não resolveu o problema terapêutico da miastenia por completo, a descoberta de Mary Walker trouxe-nos, entretanto, uma importante arma, cujos efeitos espetaculares vieram constituir elementos importantes nas considerações sôbre a patogenia da miastenia. Algumas palavras sôbre as relações da ação da prostigmina com a patogenia do fenômeno miastênico não serão talvez aqui descabidas.

Logo após a descoberta daquela ação, verificou-se que a prostigmina bloqueava os efeitos de um grupo de fermentos, as colinesterases, e as duas ações do farmaco, anti-miastênica e anti-colinesterásica, foram imediatamente postas em paralelo.

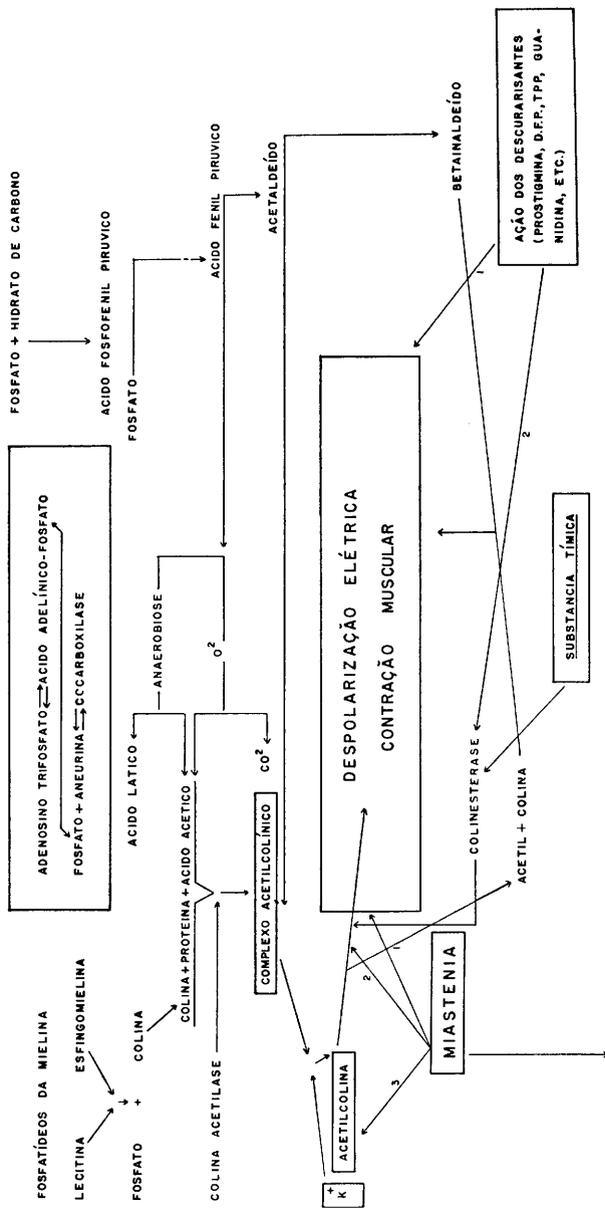
Como se sabe, as colinesterases são fermentos que destroem a acetilcolina circulante. E' conhecido, desde os trabalhos fundamentais de Dale, o papel que é atribuído à acetilcolina (ACT), como mediador químico na transmissão do influxo nervoso. Sem entrarmos em pormenores no problema ainda hoje tão debatido da transmissão química ou da transmissão elétrica do influxo nervoso, há um certo número de fatos positivos que comprovam, sem contestação, um papel importante da ACT em tais fenômenos. Estão neste caso a produção de ACT ao nível da placa motora, na transmissão espontânea do influxo nervoso, a sua produção na excitação elétrica, a contração tetânica muscular produzida pela injeção intra-arterial de ACT (Minz), etc. Assim, é hoje admitido geralmente que como mediador único (teoria química) ou como facilitador e difusor da onda de despolarização elétrica (teoria elétrica), a ACT desempenha ao nível da sinapse neuro-muscular — a que nos interessa para o caso da miastenia — um importante papel.

A produção desta ACT resulta, como é sabido, da ligação da colina, derivada por sua vez dos lipóides mielínicos, com o ácido acético, proveniente do metabolismo hidrocarbonado, sob a ação de um fermento adequado, a colina-acetilase. A ACT assim formada, permanece depois fixada num suporte protéico do qual se liberta no momento do seu emprêgo.

Ora, é precisamente esta ACT que é destruída pelas colinesterases, sobre as quais atua a prostigmina. Ambos os grupos de colinesterases conhecidas (colinesterase E, existente nos eritrócitos e colinesterase S, presente no sôro) são inibidos na sua ação, de maneira transitória mas completa pela prostigmina. Tanto bastou para que se presumisse a miastenia como devida a um excesso de colinesterases, que impediriam a ação da ACT, e que a prostigmina bloquearia transitoriamente, exercendo, portanto, uma ação curativa. As semelhanças fisiopatológicas existentes entre o fenômeno miastênico e a curarização, e a ação da prostigmina sobre esta última, levaram a supor que tanto a miastenia como a paralisação muscular curárica seriam devidas a uma ação destruidora em excesso da ACT necessária à transmissão muscular, ação esta que a prostigmina contrariaria.

Estudos ulteriores vieram mostrar que êste modo de ver estava muito longe da realidade. Os doseamentos das colinesterases, feitos rigorosamente por diversos autores (Giménez Díaz e col., entre outros), trouxeram a prova de que os valores destas não se encontram aumentados na miastenia. O bloqueio total das colinesterases que se consegue pelo DFP, deveria trazer, se a teoria estivesse certa, uma grave perturbação da contração muscular: ora esta continua sendo normal, mesmo após êste bloqueio. Mais ainda: os efeitos motores da prostigmina (contrações fibrilares) são independentes do bloqueio prévio das colinesterases pelo DFP. A própria curarização pela d-tubocurarina e a descurarização pela prostigmina dão-se normalmente estando as colinesterases bloqueadas previamente pela substância referida (Heymans, Beck e Frommel). Tudo isto leva, sem sombra de dúvida, à conclusão de que a ação da prostigmina não está ligada à sua ação anticolinesterásica, e de que a falta da ACT ou o excesso de colinesterases ao nível da sinapse não é suficiente para explicar o fenômeno miastênico. Admite-se atualmente que as substâncias curarizantes têm, sobre a placa motora, uma ação insensibilizadora para a recepção do estímulo nervoso. Parece lógico admitir-se também que o fenômeno miastênico com grandes pontos de contacto com o curárico, seja igualmente a resultante da presença no organismo de uma substância insensibilizadora, responsável pela sua produção. A prostigmina, independentemente da sua ação anticolinesterásica, disporia da propriedade de restituir fugazmente à placa motora a sua sensibilidade ao influxo nervoso. O quadro que junto publicamos, adaptado de V. Muralt, procura representar gráficamente a nossa concepção atual do fenômeno miastênico nas suas relações com a doutrina geral da transmissão do influxo nervoso.

# GENESE DO MEDIADOR COLINERGICO PATOGENIA DA MIASTENIA



- 1) EFEITO CURÁRICO (DESENSIBILIZAÇÃO DA PLACA)
  - 2) EFEITO BLOQUEANTE (EXISTÊNCIA DE UMA SUBSTÂNCIA BLOQUEANTE ?)
  - 3) EFEITO COLINESTERASICO (?)
- 1) ATIVADORA DA COLINESTERASE ?
  - 2) DESENSIBILIZADORA DA PLACA À AÇÃO DA ACETILCOLINA ?
  - 3) SUBSTÂNCIA TÍMICA

Os efeitos terapêuticos da prostigmina sobre a miastenia, fugazes como é sabido, têm sido melhorados em dois sentidos. Por um lado, tem-se procurado potencializar a ação da prostigmina; por outro lado, vem-se procurando sucedâneos que permitam um efeito mais prolongado que o do fármaco original.

A ação de refôrço do efeito antimiaistênico da prostigmina é obtida por várias substâncias. Assim, a guanidina na dose de 15 a 20 mg por quilo de peso reforça aquêle efeito. A sua toxicidade, porém, torna-a pouco recomendável. O cloreto de potássio foi também largamente usado, mas a nossa experiência não nos mostrou resultados convincentes. As drogas mais úteis sob êste aspecto são, sem dúvida, a efedrina e os seus derivados. A sua associação com a prostigmina tem, sobre o efeito desta, uma ação manifesta de refôrço. Podemos, entretanto, afirmar que pouco se tem conseguido neste caminho de procurar aumentar e tornar estáveis os efeitos da prostigmina.

As substâncias desta derivadas, cuja ação antimiaistênica tem sido estudada ultimamente são sobretudo o DFP, o HTP e o TEPP. O DEF (diisopropil-fluorofosfato) tem grande importância em fisiologia por ser um enérgico bloqueante das colinesterases. Sendo hipossolúvel, pareceria que seu efeito se deveria manter durante um tempo mais longo. A experiência, porém, tem mostrado que os resultados obtidos com esta substância são irregulares, e que o seu efeito é sensivelmente menor que o da prostigmina. O HTP (hexa-etil-tetrafosfato) fornece também resultados muito incertos, crescendo ainda que se trata de uma substância bastante instável e, por isso, de difícil emprêgo. Por último, o TEPP (tetra-etil-pirofosfato) parece apresentar certa utilidade. Pode ser usado por via oral, acumulando-se, o que o torna mais ativo. A sua ação parece ser menos intensa que a da prostigmina, mas talvez mais duradoura. O seu emprêgo, porém, é de data muito recente, para que possamos ter do seu valor uma idéia segura.

De modo geral, podemos concluir que os recursos atuais do tratamento médico não resolvem satisfatoriamente os sintomas miastênicos. Uma experiência longa com a prostigmina e os seus derivados e adjuvantes, tem-nos mostrado que além das dificuldades que acarreta o viver na dependência de um medicamento, êste último, a prostigmina, não resolve todos os sintomas da doença, causa efeitos secundários e tem, em muitos casos, de ser dado em doses progressivamente aumentadas.

Não admira, assim, que nos tivéssemos dirigido para duas terapêuticas cirúrgicas, nas quais sucessivamente depositamos as nossas esperanças: a timentomia e a enervação ou denervação sinocarotídea.

A timentomia foi feita, para tratamento da miastenia, pela primeira vez, pela cirurgiaão alemão Sauerbruch. Permanecida no olvido durante bastante tempo, foi nos últimos anos, largamente vulgarizada e discutida através das estatísticas operatórias de Blalock, Keynes, Viets e Clagett e Eaton. O fundamento da timentomia reside na observação, feita por Oppenheim

em 1899, de que era freqüente na miastenia a persistência do timo ou mesmo a existência de tumores tímicos.

Esta observação tem sido largamente repetida e discutida, através dos anos decorridos desde então. Na impossibilidade de resumir aqui tôda a vasta bibliografia sôbre êste assunto existente, limitar-me-ei a citar o trabalho de Keiner que, em nosso entender, resume bastante bem a questão. Segundo êste autor, existiriam, em miastênicos, cêrca de 10% de tumores tímicos. Os tipos histológicos dêstes tumores variam. Uns dêles dependem apenas dos elementos celulares da cortical: são umas vêzes tumores provenientes das células reticulares, de natureza epitelial, outras vêzes provenientes dos timócitos, ou constituídos principalmente por êstes (os timócitos são, como se sabe, pequenas células redondas, de aspecto linfocitário, que constituem o elemento celular mais específico do timo); outras vêzes, além destas formações epiteliais ou dos timócitos, os tumores apresentam também os elementos característicos da medular do timo, ou sejam os corpúsculos de Hassal e células linfóides. De modo geral, pode dizer-se que existem três tipos de tumores: os timocitomas, constituídos principalmente pelos timócitos; os timoepiteliomas, derivados dos elementos de natureza epitelial; os tumores mistos em que, a par destas origens celulares, existem ainda outros tipos de células.

Nem sempre é fácil afirmar que o aumento de volume do timo, existente num miastênico, é devido a um tumor ou a uma simples hiperplasia glandular. Entre os timomas e as hiperplasias glandulares do timo existem, nos miastênicos, tôdas as formas de transição. Tocamos, assim, um outro ponto importante que é o de saber qual a freqüência da persistência ou hiperplasia simples do timo nos miastênicos.

Julgou-se, durante muito tempo, que a persistência tardia do timo constituía, só por si, um fato anormal. Sabe-se hoje que assim não é. O trabalho de Hammar, através duma larga estatística, mostra que é normal a persistência de um timo com cêrca de 12 g de pêso, entre os 45 e os 55 anos de idade; e que um timo de 6 g de pêso existe ainda entre os 65 e os 75 anos de idade. Assim, o problema consiste em saber qual a freqüência dêste conjunto de anomalias, quer dizer, dos tumores tímicos e da simples hiperplasia glandular do timo, entre os miastênicos. As estatísticas publicadas divergem sensivelmente. Assim, Isaacson encontrou 60 a 70% de miastênicos portadores de timomas ou hiperplasias glandulares; Bell apenas encontra essa alteração em 50% e Mac Callum vai mais longe, encontrando-a em 90%.

Entretanto, a relação da hiperplasia tímica e do tumor do timo com a miastenia, parece-nos muito duvidosa. A sua coexistência é freqüente, mas uma relação de causa e efeito entre as duas circunstâncias não parece ser plausível. Não é só relativamente freqüente, como nos mostram as estatísticas operatórias, que a ablação do timo ou do tumor tímico não influa sôbre a evolução da miastenia, como ainda esta pode melhorar, a despeito da persistência do tumor tímico. Num dos casos publicados recentemente

por Thévenard (1949), um caso de miastenia em paciente portador de um tumor do timo diagnosticável radiologicamente, pôde a miastenia ser curada pela enervação sinocarotídea, continuando o tumor do timo a ocupar o seu lugar. Assim, não parece ser possível estabelecer ainda hoje uma relação patogênica imediata entre a hiperplasia tímica ou os tumores do timo e a miastenia.

As estatísticas iniciais das timentomias para tratamento da miastenia eram francamente entusiásticas. Tivemos ocasião de as rever largamente num trabalho que publicamos com Mendonça e Silva, há dois anos. Os anos que passaram vieram permitir, porém, mais justa apreciação do real valor desta intervenção.

A revisão recente, feita por Clagett e Eaton, dos casos operados na Clínica Mayo, vem mostrar resultados muito diferentes daqueles que inicialmente supuséramos. Com efeito, Clagett e Eaton fazem nesse trabalho a comparação entre o grupo dos doentes operados naquela Clínica (70 casos) e um grupo de 142 miastênicos não operados, que servem de controle e que foram observados e seguidos em idênticas circunstâncias. Os resultados obtidos nos casos operados, no seu conjunto, apresentam uma superioridade estatística relativamente insignificante em relação aos casos não operados. Assim, Clagett e Eaton encontram 35,5% de melhoras nos doentes operados em comparação com 28,5% nos casos não operados.

O número de casos com remissões espontâneas, bem conhecidos de todos os patologistas que seguem casos de miastenia, é pouco inferior ao número das remissões obtidas por intermédio da timentomia. Esta diferença estatística ligeira é, por Clagett e Eaton, atribuída à seleção mais favorável dos casos, que é feita quando os doentes são operados. Assim, os cirurgiões da Clínica Mayo aceitam hoje que apenas há lugar para timentomia se existe evidência de timoma, principalmente porque êste tipo de tumor é potencialmente maligno. Só nesse caso, e se o seu estado geral o permite, o doente deverá ser operado de timentomia, a qual encontra ainda limitação quando a malignidade é tão evidente que exista já apreciável invasão dos órgãos vizinhos.

Uma nova intervenção operatória surgiu, porém, nos últimos anos para tratamento da miastenia, justamente aquela que dá lugar ao presente trabalho.

A enervação sinocarotídea foi empregada pela primeira vez por Thévenard e Leger que, em 1943, publicaram os seus primeiros resultados e, numa série de artigos ulteriores, têm vindo a divulgar os benefícios desta intervenção.

O ponto de partida teórico do qual Thévenard e Leger se abalançaram para a intervenção referida, é de concepção endocrínica. Há muito já que determinados autores louvavam os resultados obtidos com extratos suprarrenais no tratamento da miastenia. As primeiras publicações a êste respeito datam duma época em que êstes extratos eram os mais grosseiros possíveis. Dufour e Rogues de Fursac, em 1899, foram talvez os primeiros a publi-

car resultados favoráveis. Com sorte vária, o tratamento pelos extratos suprarrenais foi sendo sempre mais ou menos empregado na miastenia, a ponto de dar lugar, em 1929, a uma tese publicada por Bourgeois, que encomiava os resultados obtidos com êsse tratamento. Mais tarde, a descoberta do papel do córtex suprarrenal na neutralização da fadiga e nos processos de fosforilação do metabolismo muscular veio trazer novos argumentos para o emprêgo dêstes extratos na terapêutica da miastenia. Os progressos ulteriores, tais como o isolamento da cortina (Swingle e Pfiffner, 1930), da corticosterona (Kendall) e a síntese desta, vieram largamente facilitar o emprêgo dos produtos suprarrenais no tratamento da miastenia. Contudo, os resultados obtidos com êstes produtos mais aperfeiçoados continuaram a ser os mais irregulares e duvidosos possíveis. Enquanto uns autores apresentam casos nitidamente favoráveis, outros consideram os seus efeitos como nulos e outros até como prejudiciais. As publicações de Schaeffer, Roch, Moellig, Mollaret e outros, são sob êste aspecto bastante contraditórias e de difícil apreciação.

Partindo do princípio que os extratos suprarrenais exerceriam na realidade uma ação favorável na miastenia, Thévenard e Leger procuraram obter a hiperatividade suprarrenal por um método indireto.

Era conhecido, já há muito, o fato de que no cão a enervação sinucarotídea, isto é, a simpaticectomia peri-carotídea incluindo a carótida primitiva é as porções acessíveis das carótidas interna e externa, com deservação e ressecção do seio carotídeo, dava lugar a uma hiperplasia da glândula suprarrenal que podia ser tomada como indício de hiperfunção. Leriche procurara já aplicar ao homem êste fato experimental, procedendo a enervações sinucarotídeas em casos de doença de Addison; julgou o cirurgião francês observar que esta intervenção tinha sôbre a astenia própria do quadro addisoniano uma certa ação favorável.

Assim, Thévenard e Leger, partindo do princípio que a enervação sinucarotídea provocaria no homem uma hiperfunção suprarrenal, aplicaram a intervenção em casos de miastenia. O número de casos até hoje operados é relativamente escasso. Thévenard e Leger, em revisão publicada na "Deutsch Zeitschrift für Nervenheilkunde", apresentam 4 casos favoráveis. Depois disso, no decurso do ano de 1949, publicaram êstes autores mais dois casos, também favoráveis. Além disso, referem-se na sua publicação alemã a três casos de morte após a operação, um dêles, ao que parece, provocada pela ação desta. Na bibliografia francesa existe ainda um caso, publicado recentemente por Boudouresques e col., com grandes melhorias. Na bibliografia italiana encontram-se também dois casos favoráveis. Temos conhecimento de dois casos operados na Holanda, não publicados ainda, nos quais um resultado favorável imediato foi, mais tarde, invalidado por recaída. Além desta casuística relativamente escassa, três casos foram operados por nós e são seguidamente publicados.

Desde o início que os autores francêss salientavam o aparecimento duma melhoria pós-operatória que incide sobretudo sôbre a fôrça muscular

dos doentes. Esta melhoria não aparece numa relação cronológica constante com a intervenção. Certos casos melhoram poucos dias depois ou quase imediatamente, como um dos nossos; outras vezes, as melhorias são tardias, chegando a manifestar-se muitos meses após a intervenção. O caso publicado por Gopceвич só encontrou melhoras 15 meses após a operação.

Outro característico salientado por Leger é o de que estas melhoras não se fazem numa progressão regular, mas sim numa progressão escalonada, por patamares, com períodos de estabilização seguidos de períodos de novas melhorias.

Um das vezes o efeito estênico da intervenção é suficiente para permitir aos doentes o abandono completo da prostigmina; outras vezes a melhoria manifesta-se apenas por uma redução mais ou menos considerável da quantidade de prostigmina necessária para manter o enfermo em bom estado geral. Na observação de Gopceвич a dose da prostigmina foi reduzida de 0,10 g para 0,06 g e, numa recente de Thévenard, de 0,12 g para 0,03 g.

É curioso notar que as melhoras são mais intensas sobre a musculatura da extremidade cefálica e principalmente nos músculos oculares. Como é sabido, as formas mais freqüentes da miastenia são precisamente as oftalmoplégicas e as de tipo bulbar, que incluem principalmente a musculatura cefálica. Além disso, tem-se observado também a desapareção da reação miastênica à excitação elétrica dos músculos. Também no decurso das melhorias mais ou menos lentas, obtidas após a intervenção, não se dão as pousées evolutivas com agravamentos bruscos, que são bem conhecidas no curso normal da doença.

Salientam os autores a influência favorável da idade dos doentes e da recente aparição da doença. Com efeito, os indivíduos novos suportariam melhor a enervação sinocarotídea e obteriam melhores resultados do que os doentes idosos. Também as miastenias de aparição recente seriam favoravelmente influenciadas do que as já antigas.

A intervenção tem sido, em geral, praticada primeiro de um lado e depois do lado oposto, quando tal se torna necessário. Certos casos melhoram apenas com a intervenção unilateral; estão em tais condições o caso de Pintus e col., o caso de Gopceвич, um ou dois dos casos de Thévenard; como adiante se verá duas das nossas doentes melhoraram apenas com a intervenção unilateral. O lado em que esta intervenção é feita não parece ter influência sobre os resultados obtidos.

Todos os autores salientam a necessidade de um tratamento de prostigmina antes da intervenção e durante ela. Num dos casos de Thévenard e Leger, em que esta regra do emprêgo da prostigmina pré-operatória e mesmo do aumento na quantidade de prostigmina durante e após a intervenção não foi seguida, surgiu intensa crise de dispnéia, possivelmente com edema pulmonar agudo, que pôs em grave risco a vida do doente. Assim, a conduta a seguir parece ser a de manter a prostigmina ou mesmo aumentar a sua dose durante os dias que se seguem à intervenção e só depois a ir progressivamente reduzindo.

Um certo número de casos fizeram recidivas a distância. Dos operados por Thévenard e Leger alguns têm já bastante tempo de cura completa. Dois destes casos estão bem há mais de 4 anos. Outros porém fazem, após uma melhoria inicial que dura alguns meses, uma recaída ulterior. Nestes casos, em geral, tem sido praticada, com êxito, a intervenção do lado oposto.

## OBSERVAÇÕES

Caso I — Teresa R. U. (obs. n.º 154-C), 56 anos, doméstica, natural de Lousa de Cima, internada em 10-3-1950. *Anamnese* — Há 3 anos sofreu grande desgosto (morte de uma filha por doença de Addison), tendo forte reação depressiva, depois do que começou a sentir falta de força no corpo todo. Em junho de 1948 apareceu-lhe ptose palpebral, primeiro à esquerda, depois bilateral; em seguida notou certa diplopia e, meses depois, falta de força muito intensa nas mãos, não podendo abrir os dedos, sobretudo os quatro últimos; esta astenia tinha a característica de ser quase insignificante pela manhã, agravando-se progressivamente pelo dia adiante. Mais tarde apareceu-lhe dificuldade da deglutição e alteração da voz. Depois que começou a usar a prostigmina, as perturbações tornaram-se condicionadas pelo uso desta, que as desapareceu; toma atualmente 3 ampólas diárias deste medicamento. *Antecedentes familiares* — Fortes antecedentes bacilosos na família. Além da filha com Addison, por provável tuberculose suprarrenal, tem dois filhos com artrites bacilosas.

*Exame clínico* — Mulher pícnica, fortemente obesa. Facies caracteristicamente miastênica, com ptose palpebral bilateral, contração reflexa do frontal e dos supercílios, e acentuação dos sulcos naso e lábio-genianos que se apresentam quase verticais. Exame geral negativo. Pressão arterial 14-7; tons cardíacos puros e bem batidos, sendo normal a área precordial; negativo o exame dos restantes órgãos e aparelhos. *Exame neurológico* — De manhã, ao acordar, a paciente abria bem os olhos, os movimentos dos globos oculares eram normais, engulia com relativa facilidade, e abria e fechava normalmente as mãos. Depois, rapidamente perdia a força, a deglutição se tornava difícil, engasgando-se frequentemente; nos olhos não se notava apenas a ptose palpebral bilateral; mas, quando passivamente se elevavam as pálpebras, notava-se limitação dos movimentos dos globos oculares para fora, por parésia dos motores oculares externos; as mãos não conseguiam abrir completamente. Nos membros inferiores a astenia muscular era muito menos acentuada. Os reflexos profundos eram normais e o restante exame neurológico negativo.

*Exames complementares* — Dosagem de uréia no soro sanguíneo 0,42 g por mil. *Eletrocardiograma normal*.

*Prova da prostigmina* — A injeção de 1 cc de prostigmina traz, ao fim de 20 minutos, evidente atenuação da sintomatologia miastênica. A doente usa normalmente a prostigmina, fazendo 3 injeções diárias de 1 cc, em média.

*Intervenção operatória* (22-3-1950) — Incisão ao longo do bordo do esterno-leido-mastoideu direito, descoberta do feixe vaso-nervoso do pescoço. Simpaticectomia da carótida primitiva, da bifurcação carotídea e das porções iniciais das duas carótidas secundárias. Ressecção do corpúsculo carotídeo. Subida brusca e importante da tensão arterial que passou de 140-70 para 240-100. Não houve alterações eletrocardiográficas no traçado pós-operatório. Nos dias seguintes a tensão arterial desceu, fixando-se em 180-100.

*Evolução* — Após a intervenção, melhoras manifestas e rápidas do síndrome miastênico. A paciente passou a conseguir abrir e fechar os olhos, a engulir com facilidade; recuperou a força das mãos, a voz retomou a tonalidade normal. Persiste apenas certa limitação dos movimentos de lateralidade dos globos oculares.

CASO 2 — Luísa R. (obs. n.º 146-C), 49 anos, doméstica, natural de Pinhal Novo, internada em 31-3-1950. *Anamnese* — Suas queixas iniciam-se em março de 1949, de forma súbita; um dia, quando ia para almoçar, notou que não tinha força nos lábios, nos músculos mastigadores e deglutidores, o que não lhe permitiu que comesse ou bebesse. Fêz vários tratamentos, acabando por melhorar nitidamente. Em junho do mesmo ano, voltou a piorar; desta vez as queixas principais referiam-se à deglutição e sensação permanente de obstrução do esôfago. Desde então, tem passado umas temporadas melhor, outras pior, mas, de maneira geral, o quadro tem-se agravado sempre. Como havia sensação de obstrução do esôfago foi feito estudo radiográfico contrastado que mostrou imagem nítida de compressão ao nível da parte superior do órgão. No entanto, a esofagoscopia mostrou que esta imagem era provocada apenas pela atonia das paredes do esôfago, não existindo qualquer lesão tumoral intrínseca ou extrínseca. A dificuldade de deglutição conduziu a rápida e grave desnutrição da doente. *Antecedentes pessoais e familiares* sem interesse.

*Exame clínico* — Paciente longilínea, marcadamente leptossômica, em péssimo estado geral, muito emagrecida e asteniada. Facies miastênica típica: feições estiradas, pálpebras semi-cerradas, contração compensadora da fronte e dos supracílios. Dificuldade geral dos movimentos, com cansaço evidente. Dos lábios escorre-lhe constantemente saliva. As tentativas de deglutição conduzem a graves sufocações e o alimento acaba por ser expelido, escorrendo da boca. O exame dos diversos órgãos e aparelhos é negativo. Tensão arterial 150-90. *Exame neurológico* — A reação miastênica existe não somente na musculatura cefálica como na dos membros. A força muscular é muito escassa e diminui rapidamente com a repetição dos esforços. De manhã, ao acordar, a deglutição é mais fácil, os olhos estão mais abertos e as mãos têm mais força. Pouco tempo depois a astenia restabelece-se, tornando-se os movimentos quase impossíveis. Os reflexos profundos são normais e não há qualquer sinal de lesão das vias ou centros nervosos. *Pesquisa radiológica do timo* negativa. *Exames complementares* sem qualquer anormalidade.

*Prova da prostigmina* — A injeção de 1 cc de prostigmina não produz qualquer efeito apreciável. Só a injeção de 3 cc atenua evidentemente a sintomatologia miastênica, permitindo a abertura fácil das pálpebras, a deglutição e maior possibilidade motora, modificando totalmente a facies da doente. Para manter a doente num estado razoável tornava-se necessária a injeção de 12 ampólas diárias de prostigmina.

*Primeira intervenção operatória* (12-4-1950) — Sob anestesia local, simpaticectomia peri-carótidea à direita, estendendo-se a 7 cm da carótida primitiva, à bifurcação e, a 3 cm acima desta, em cada uma das carótidas secundárias. Ressecção do corpúsculo carótideo. Subida ligeira da tensão arterial durante o ato operatório. Não houve qualquer benefício no quadro clínico da doente, cuja necessidade de prostigmina não se reduziu.

*Segunda intervenção* (27-4-1950) — Operação idêntica do lado oposto. Subida marcada da tensão arterial que passou de 150-95 para 190-115.

*Evolução* — Nos dias seguintes, piora progressiva, dispnéia constante que o pulmão de aço e as largas doses de prostigmina não conseguem aliviar. Impossibilidade de deglutição, sufocação com as sondagens. *Óbito* 6 dias depois. No *exame necrópsico* apenas se encontraram sinais de broncopneumonia terminal. Não havia timo. O sistema nervoso era normal.

CASO 3 — Guilhermina G. (obs. n.º 160-C), 55 anos, serviçal, natural de Sacavem, internada em 25-6-1950. *Anamnese* — Moléstia iniciada em abril de 1950

com falta de força para mastigar; simultaneamente, profunda astenia generalizada; a paciente passava os dias acamada, não se alimentando senão com leite, caldo ou chá. Não chegava a regorgitar os líquidos pelo nariz, mas a ação de deglutir era difficilima ou impossível. Apesar da dificuldade, ainda conseguia ingerir alguns goles de leite, porém, essa dificuldade aumentava à medida que os goles se sucediam e se estes eram seguidos e sem descanso, as tentativas de deglutição se tornavam improficuas, não seguindo o leite para o esôfago; descansando um pouco, a bebida podia continuar a fazer-se, embora sempre com dificuldade. Pouco a pouco surgiram outros sintomas: fraqueza na musculatura posterior do pescoço, dificultando a manutenção da cabeça erecta e astenia palpebral. Enquanto se agravavam as dificuldades de mastigação, da deglutição (esta última ao ponto de a saliva se acumular na bôca sem que a pudesse engulir e a expectoração se lhe prender na garganta sem a poder expelir), bem como a queda das pálpebras e da cabeça, a falta de força dos membros tornava-lhe difficil tanto a marcha, como qualquer atuação com as mãos que demandasse esforço. Tôda a sintomatologia se agravava para o fim do dia; também quando falava durante muito tempo, a voz tornava-se nasalada, especialmente ao fim do dia. Há 3 anos teve uma doença que consistia em engasgar frequentemente e regorgitar, pelo nariz, os líquidos que tentava ingerir. Fizeram-lhe uma reação de Wassermann no sangue que foi negativa; mas, mesmo assim, foi-lhe feito tratamento anti-sifilítico com bismuto, cessando a sua sintomatologia de engasgamento e regorgitação dos líquidos ao fim de um mês. Menarca aos 16 anos, menopausa há 5 anos; durante esta última sofreu de frequentes e intensos afrontamentos, palpitações e opressão pré-cordial. Cinco gravidezes, porém, com 2 abortos, respectivamente, de 4 e 6 meses, dois nati-mortos de 9 meses; sômente na última gravidez conseguiu um parto de termo, normal, encontrando-se hoje a filha viva e saudável, com 30 anos de idade. Há aproximadamente 5 anos, teve um síndrome icterico, sem quaisquer dôres ou cólicas, o qual curou ao fim de um mês de tratamento. Não refere qualquer história progressiva de distúrbios gastro-intestinais; ao contrário, nestes últimos dias tem-se queixado de intensas e frequentes diarréias, não acompanhadas de dôres, que persistem há 3 dias. Trata-se de mulher de trabalho, de hábitos moderados, não referindo outras quaisquer afecções além das acima relatadas; não há referência na família, a qualquer doença semelhante à sua.

*Exame clínico* — Mulher de biotipo misto, de predominância pínica, quase sempre acamada, em decúbito dorsal ou sentada com a cabeça apoiada à mão direita. Facies de expressão triste, com um jôgo fisionômico pobre e de características melancólicas. Sulcos naso-genianos bastante vincados, com uma direção quase vertical, prolongando-se para baixo com a commissura bucal; bochechas flácidas. As pálpebras superiores encontram-se abaixadas, limitando a abertura da fenda palpebral, o olhar é mortiço; estrabismo convergente especialmente do olho direito; as paredes moles periorbitárias inferiores e malares apresentam-se flácidas, pendentes e descaídas. A fronte apresenta-se permanentemente enrugada, as sobrancelhas elevadas, num esforço para manter as fendas palpebrais abertas. As partes moles que cobrem a região mandibular, mostram-se igualmente moles e pendentes sôbre o pescoço, o qual apresenta por sua vez, o seu paniculo descaído. A região supra-esternal, imediatamente acima da fúrcula, em vez da habitual concavidade, apresenta-se convexa, mole, saliente, por massa mal delimitada, independente dos movimentos voluntários imprimidos à traquéia na deglutição e que parece possivelmente corresponder a um aglomerado de gordura. *Exame cardíaco-pulmonar* — À percussão, coração e vasos da base alargados; choque da ponta exageradamente para baixo e para fora; tons cardíacos batidos; tensão arterial 16-11. *Aparêlho respiratório* — Nada revela de anormal à inspeção, percussão e auscultação. *Abdomen* — Globoso, embora de paredes flácidas; indolor à palpação; fígado de dimen-

sões normais à percussão e palpação, igualmente indolor; não se palpa baço, nem massas anormais. *Exame neurológico* — Fôrça muscular segmentar bastante diminuta; a fôrça dos movimentos voluntários da cabeça é extraordinariamente pequena. A marcha com passos pequenos e lentos; a fôrça de abrir e fechar a boca está também nitidamente enfraquecida. Acentuada hipotonia muscular generalizada. Não há atrofia muscular. A repetição de qualquer esforço muscular produz fadiga fácil. Reflexos ósteo-tendinosos vivos e simétricos; reflexos cutâneo-abdominais fracos. Não há Babinski, nem outros sinais da série piramidal. Não há quaisquer alterações cerebelosas. Sensibilidades íntegras. A esquerda, a visão é normal; à direita não distingue os dedos a mais de 0,5 cm; fundos oculares, à esquerda normal, à direita com alterações pós-glaucomatosas. Paralisia total do reto externo direito, paresia do esquerdo; globo ocular direito apresenta-se algo exoftálmico e com tensão mais elevada do que à esquerda; boas reações pupilares à luz e à acomodação. Assimetria fácil, com ligeiro desvio da comissura labial para a esquerda. Embora não haja qualquer paralisia do véu do paladar, os movimentos da deglutição fazem-se dificilmente; a elevação da laringe, durante êles é reduzida. Além de um déficit generalizado da fôrça dos músculos sob dependência dos nervos vago, glosso-faríngeo e hipoglosso, não há qualquer outra anomalia.

*Exames complementares* — *Dosagem de uréia no sangue*, 0,40 g por mil. *Reações de Wassermann e Kahn*, negativas. *Potassemia*, 21,3 mg por 10<sup>2</sup>ml. *Fosfatemia*, 1,2 mg por 10<sup>2</sup>ml. *Creatinina*, 2 mg por 10<sup>2</sup>ml. *Creatina*, 1,75 mg por 10<sup>2</sup>ml. *Exame de urina* — Creatinúria (0,09 g por mil); densidade 1009; ausência de albumina, glucose e acetona; no sedimento algumas células do tracto urinário alto. *Pesquisa radiológica do timo* — Negativa.

*Prova da prostigmina* — A injeção subcutânea de 0,20 g de prostigmina modifica, passada meia hora, totalmente, a sintomatologia da doente: a fôrça muscular segmentar torna-se muito mais apreciável, a marcha é mais firme, a cabeça já não se mostra pendente, nem a doente carece de amparar, a mastigação e deglutição passam a ser fáceis e principalmente a fisionomia modifica-se, tornando-se mais viva, as pálpebras facilmente abertas e o aspecto descaído do rosto melhora enormemente. Sublinhe-se, entretanto, que não se constatou qualquer modificação na paralisia do músculo reto externo do olho direito.

*Intervenção operatória* (26-7-1950) — Incisão ao longo do bordo do esterno-leido-mastoideu direito, abertura da bainha. Isolamento do feixe vaso-nervoso. Simpaticectomia da carótida primitiva na extensão de 7 cm da bifurcação e, depois, das carótidas secundárias numa extensão de 3 cm. Eneervação do corpúsculo carotídeo que foi, depois, ressecado. Encerramento sem qualquer acidente. Aumento da tensão arterial durante o ato operatório de 140-90 para 180-110.

*Evolução* — Remissão rápida de todo o quadro miastênico, que se mantém 3 meses depois.

#### COMENTÁRIOS

Qual será o mecanismo de ação da enervação sinocarotídea sôbre o fenómeno miastênico?

Esta ação, que nos parece evidente, como se infere de duas das nossas observações, foi atribuída inicialmente por Thévenard e Leger a uma excitação da suprarenal. Thévenard e Leger, em publicações mais recentes, duvidam já dêste mecanismo de ação. Segundo êles, a tensão arterial ele-

va-se sempre, mas êste fato dá-se em todos os casos em que se desenerva o seio carotídeo. A glicemia não sofreria alterações e a prova de atividade suprarrenal que os autores fazem por intermédio do método de Giroud (contração da escama da carpa), não comprova igualmente nenhuma alteração funcional da suprarrenal, após a deservação feita nos miastênicos.

Em certos casos a elevação da tensão arterial atinge valores importantes, sobretudo quando se faz a ressecção bilateral. Ao fim de certo tempo, êstes valores descem lentamente, acabando por estabilizar num nível em regra superior ao normal, anterior à intervenção. Êste fato, porém, dá-se sempre que se faz a ressecção do seio carotídeo e não parece ter qualquer relação imediata com o mecanismo hormonal da suprarrenal, mas, sim, resultar da supressão brusca da regulação tensional que o seio carotídeo mantém.

Assim, os autores francêss que não procederam a estudos mais detalhados, como seriam os dos doseamentos dos 17-cestosteróis e dos 11-oxisteróis de origem suprarrenal, são levados à conclusão atual de que a suprarrenal não parece ter influência no efeito da deservação sinocarotídea sobre a miastenia. Assim, outras hipóteses têm surgido ultimamente. Pintus, Perria e Sacchi, a propósito do seu caso, afirmam que as drogas depressoras do seio carotídeo (ergotamina, clorofórmio, etc.) agravam a miastenia; pelo contrário, as drogas estimulantes (adrenalina, efedrina, acetilcolina, etc.) melhorariam o fenômeno miastênico. Assim, segundo êstes autores, o seio carotídeo estaria nos casos de miastenia, hipoe excitável, e a sua ablação traria como consequência mecanismos compensadores, favoráveis à cura do síndrome miastênico.

E' evidente que o fato da hipertensão arterial se desenvolver com grande nitidez após a ressecção do seio, mesmo em casos de miastênicos, é fortemente contrário a esta maneira de ver.

Recentemente, Thévenard fala duma relação hipófiso-tímica idêntica à relação hipófiso-suprarrenal existente no síndrome de Cushing. A enervação sinocarotídea teria uma ação benéfica sobre a circulação hipofisária e desencadearia uma melhoria neste suposto síndrome hipófiso-tímico que seria a causa da miastenia.

Nos últimos meses surgiu um dado novo que não pode deixar de entrar em linha de conta: referimo-nos à ação da cortisone e do ACTH. Os ensaios feitos com a cortisone mostram que esta parece ser totalmente ineficaz no tratamento da miastenia. O mesmo não sucede, porém, com o ACTH. Soffer, o primeiro que publicou um caso dêste gênero, viu que a administração do ACTH num miastênico portador de hiperplasia do timo, conduziu a uma redução quase imediata dêste órgão e que, 4 dias depois da in-

terrupção do tratamento pelo ACTH, a miastenia melhorou progressivamente, tornando possível a supressão da prostigmina ao 32.º dia.

Mais recentemente ainda, Torda e Wolff publicaram os resultados obtidos em 5 casos de miastenia tratados com 400 mg de ACTH. Os doentes tiveram inicialmente diversa sintomatologia assaz desagradável, mas desenvolveram depois uma remissão que permitiu reduzir consideravelmente a quantidade de prostigmina ingerida.

Temos atualmente um caso de miastenia que está sendo tratado pelo ACTH, mas não podemos formular ainda uma opinião pessoal a tal respeito.

Se na realidade o ACTH tem, como parece poder-se inferir das observações dos autores americanos, uma ação patente sôbre o fenômeno miastênico, poder-se-ia talvez explicar a ação da enervação sinocarotídea por um mecanismo relacionado com esta hormona. A enervação, melhorando a circulação do sistema porta-hipofisário, traria como conseqüência uma descarga maciça de ACTH, indo depois esta hormona atuar diretamente sôbre o ciclo metabólico responsável pelo fenômeno miastênico. Assim, o efeito da enervação sinocarotídea seria, afinal, o de desencadear uma reação de alarme compensada pela secreção exagerada de hormona adreno-córtico-trópico-hipofisária.

Permanecemos, é evidente, num campo de pura hipótese. Entretanto, os resultados favoráveis obtidos com a enervação sinocarotídea e a sua quase completa inocuidade levam a empregar a intervenção como sendo um método útil e provavelmente inócuo no tratamento da doença.

#### RESUMÉ

Les auteurs présentent les résultats du traitement opératoire de trois cas de myasthénie pseudo-paralitique par l'inervation sinu carotidienne.

Ils font d'abord une révision critique des résultats des autres traitements de la myasthénie. À propos du traitement pharmacologique, basée, surtout, sur l'action de la prostigmine et de ses dérivés, ils font une mise au point des idées sur la pathogénie du phénomène myasthénique, par rapport avec l'effet brillant mais transitoire de la prostigmine.

Ils envisagent ensuite les résultats du traitement chirurgical par la thyrectomie et par l'énervation sinu carotidienne. Cette dernière opération a été pratiquée en trois malades du sexe féminin. Dans deux de ces cas, le résultat a été très favorable, l'intervention ayant été pratiquée dans un seul côté. L'autre cas, malgré l'intervention bilatérale et le traitement médical associé, a évolué vers l'exitus lethal.

## BIBLIOGRAFIA

Beck e Fromel — Arch. Intern. Pharmacodyn. et Thérap., **76:95**, 1948. Eaton, L. e Clagett, T. — J.A.M.A., **142:963** (abril, 1) 1950. Furtado, D. e George, C. — Rev. Clin. Española, **1**, 1941. Furtado, D., Costa, F. e Mendonça e Silva — Jornal da Sociedade de Ciências Médicas de Lisboa, **113**, 1949. Gopceвич, M. e Solero, M. — Rev. Neurol., **80:776**, 1948. Heymans — Bull. Acad. Med. Belg., **286**, 1946. Leger, L. — Deutsch. Z. Nervenheilk., **162:320**, 1950. Soffer — J. Mont Sinai Hosp., **15:73**, 1948. Thévenard, A., Giroire, H. e Leger, L. — Rev. Neurol., **80:694**, 1948. Thévenard, A. — Rev. Neurol., **81:469**, 1949. Thévenard, A. e Leger, L. — a) Union Med. du Canada, **77:1174**, 1948; b) Rev. Neurol., **78:258**, 1946. Thévenard, A., Leger, L. e Jourdy, P. — Rev. Neurol., **79:741**, 1947. Thévenard, A., Leger, L., Commel, H. e Paraire — Rev. Neurol. **80:48**, 1948.

*Casal Ribeiro, 12 — Lisboa, Portugal.*