

MIASTENIA GRAVE

ASPECTOS HISTÓRICOS

FRANCISCO MARCOS B. CUNHA*, ROSANA HERMÍNIA SCOLA**, LINEU CÉSAR WERNECK***

RESUMO - Foram pesquisados aspectos históricos da miastenia grave desde as primeiras descrições da doença em 1672, pelo clínico inglês Thomas Willis. São descritas as dificuldades encontradas no manuseio dos primeiros pacientes diagnosticados. Pesquisaram-se fatos históricos ligados à investigação da doença, o tratamento, bem como curiosidades pouco citadas na literatura.

PALAVRAS-CHAVE: miastenia grave, história.

Myasthenia gravis: historical aspects

ABSTRACT – We studied historical aspects of myasthenia gravis starting from its first description by the English physician, Sir Thomas Willis, in 1672. We also describe the difficulties in managing triating the first diagnosed patient. Historical facts related to the investigation and the initial treatment of this disorder as well as curiosities seldom mentioned in the literature are part of this paper.

KEY WORDS: myasthenia gravis, historical aspects.

As palavras “Myasthenia gravis” têm origem grega e latina, “mys” = músculo, “astenia” = fraqueza e “gravis” = pesado, severo. Ossserman lembrava que a fraqueza muscular (myasthenia) não tinha que ser grave (gravis) para ser miastenia¹. Na literatura médica foram muitas as denominações, a partir de 1887, para esta patologia², destacando-se: a] Oppenheim: paralisia bulbar sem achado anatômico; b] Strümpell: paralisia bulbar astênica; c] Goldflam: síndrome paralítico bulbo-espinhal possivelmente curável; d] Marinesco: paralisia bulbar subaguda descendente; e] Simpson: síndrome de Erb Goldflam; f] Roques e Ballet: síndrome de Erb; g] Raymond: miastenia bulbar espinhal; h] Kalischer: poliomesencefalomielite; i] Tilney e Smith: neuromiastenia grave; j] Finizio: hipocinesia de Erb; k] Autores ingleses: myasthenia gravis. Atualmente, não há razões para se usar outras denominações que não a já consagrada miastenia grave¹⁻³.

Thomas Willis, um clínico inglês de Oxford, fez as primeiras descrições da doença em 1672 e observou, em seus pacientes, uma curiosa fraqueza muscular flutuante chamada por ele “paralysis spuria non habitualis”. Esses relatos estão escritos por ele num livro em latim: “De anima broturum”, traduzido para o inglês em 1683 por S. Pordage. Tal referência é feita num artigo de Guthrie, escrito em 1903¹⁻⁴. Não há dúvidas da descrição de pacientes com fraqueza muscular flutuante atribuída a Willis. Isto é pouco usual numa doença diferente da miastenia grave. Desse modo, parece que atribuir

Serviço de Doenças Neuromusculares da Especialidade de Neurologia do Departamento de Clínica Médica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, Brasil: *Neurologista ; **Professora Assistente; *** Professor Titular. Aceite: 4-março-1999.

Dr. Francisco Marcos B. Cunha – Rua Carlos Vasconcelos 1259 / 602 - 60115-170 Fortaleza CE - Brasil.
E-mail: baia@roadnet.com.br

a primeira descrição da doença a Willis é muito mais do que uma simples homenagem para esse grande clínico³.

O primeiro relato evidente de miastenia grave foi feito provavelmente em 1868 por Hèrard, um clínico francês que trabalhava no Hospital Lariboisière em Paris, sob o título “De la paralysie glosso-labio-laryngée”. Tratava-se de mulher de 30 anos com início insidioso de uma doença caracterizada por fadiga após leitura em voz alta acompanhada de sensação de aperto na garganta. O quadro progrediu para fraqueza muscular generalizada, ptose palpebral, alterações da voz e deglutição, dificuldades respiratórias e óbito dois anos após o início dos sintomas, ocasião em que apresentara um resfriado aparentemente sem gravidade. Este caso foi relatado também por Charcot e colaboradores, em 1890, como uma oftalmoplegia externa³.

Foi com um trabalho de Wilhelm Heinrich Erb, apresentado em 1878 num Congresso em Wiesbaden e publicado em 1879, que a verdadeira história da miastenia grave teve seu marco inicial. Erb era professor de neurologia na “Friedreich’s Clinic” em Heidelberg e descreveu detalhadamente o quadro clínico e a evolução de três pacientes observados durante quatro anos. Eram dois homens, com 55 e 47 anos, e uma mulher com 30 anos. Eles apresentavam ptose palpebral bilateral, disfagia, paresia da musculatura cervical, além de discreta ou severa fraqueza muscular generalizada, com flutuação da sintomatologia. Os dois homens melhoraram com eletroterapia, por seis meses, sendo o de 55 anos considerado o primeiro caso conhecido com remissão. A mulher morreu durante o sono após 18 meses do início dos sintomas, numa ocasião em que se encontrava assintomática. A autópsia não mostrou anormalidade. Apesar de discreta atrofia e fraqueza muscular, Erb fez diagnóstico diferencial dos doentes apresentados por ele com a paralisia lábio-glosso-laríngea descrita por Duchenne. A sua idéia é de que na doença houvesse comprometimento do tronco encefálico^{1,3,4}. Em 1887, Oppenheim, trabalhando na “Westphal’s Clinic” de Berlim, descreveu uma mulher de 29 anos de idade com fraqueza muscular flutuante comprometendo as extremidades e a musculatura bulbar. Após acompanhamento do caso durante um ano, a paciente morreu subitamente por insuficiência respiratória. Apesar de estudo microscópico cuidadoso, o neurologista berlinense não encontrou nenhuma alteração do sistema nervoso central. Isso o levou a caracterizar a doença como uma patologia de curso crônico progressivo e letal, à semelhança da paralisia lábio-glosso-laríngea sem atrofia muscular²⁻⁴.

Eisenlohr, aluno de Oppenheim, em 1886 relatou o caso de uma moça de 18 anos com oftalmoparesia flutuante durante o dia, tendo morrido de insuficiência respiratória. Nessa época, o neurologista inglês Shaw descreveu um caso de “paralisia bulbar sem alterações estruturais na medula”. Ele observou que os sintomas eram progressivos com o passar do dia. O mérito desse trabalho, embora o paciente tenha morrido de insuficiência respiratória, consistiu no primeiro relato de miastenia grave, no qual se usou respiração artificial⁴. Herman Hoppe, um americano discípulo de Oppenheim, observou um paciente de 40 anos com fraqueza generalizada, além dos aspectos descritos anteriormente por neurologistas, tendo enfatizado o diagnóstico diferencial entre miastenia grave e doença do neurônio motor bulbar⁵. Ele considerou a ausência de atrofia muscular, envolvimento da musculatura ocular e facial, comprometimento do hipoglosso com flutuação da sintomatologia durante o dia e autópsia do cérebro normal.

Hoppe discutiu a patogênese da miastenia grave e sugeriu a possibilidade de a doença estar relacionada a uma toxina específica produzida nos centros motores³⁻⁵.

Samuel Goldflam apresentou três pacientes, dois homens e uma mulher. A doença deles começou subitamente com fraqueza ocular e bulbar, seguindo-se generalização. Uma notada exaustão seguia-se ao exercício muscular, tendo resposta normal à estimulação farádica, não apresentando atrofia. Ele revisou a literatura e salientou que o aspecto marcante da doença não era a paralisia, mas sim a flutuação dos sintomas e a exaustão muscular após esforço físico. Posteriormente, Goldflam enfatizou que a melhora ou a remissão poderia ser espontânea, além da doença ter curso benigno. Em relação à mulher, ele fez uma observação interessante. Os sintomas desapareciam durante as

gestações. Alertou, também, que o diagnóstico pode ser confundido com histeria ou a melhora ser interpretada devido à terapia específica, tais como estimulação elétrica, hidroterapia, massagens e ginásticas, quando o repouso físico e psíquico era o melhor para o tratamento. Esses pacientes foram estudados do ponto de vista clínico e anátomo-patológico, não sendo encontradas quaisquer lesões do sistema nervoso central. Para esse neurologista de Varsóvia, a doença era causada por uma substância tóxica que agia no sistema nervoso central. Os trabalhos de Goldflam, assim como os de Erb, foram tão importantes que estimularam Simpson propor o epônimo de “síndrome de Erb-Goldflam”^{1,4,5}.

Em 1895, o Dr. Friedrich Jolly, apresentou, num encontro em Berlim, a doença em dois adolescentes com 15 e 14 anos manifestando ptose, disfagia e fraqueza generalizada com caráter flutuante. Um deles tinha disfagia severa e morreu subitamente durante uma refeição. O outro, ao fazer exercício voluntário num grupo muscular, desenvolvia exaustão; em outros não exercitados aumentava a fraqueza. Isto sugeriu para Jolly a presença de algum fator circulante relacionado com a origem no músculo exercitado. Tal observação seria feita por Mary Walker, 40 anos após, sendo chamado fenômeno de Mary Walker, e, no futuro, atribuído à produção de ácido láctico pelo músculo em contração⁶. Essa condição foi chamada por ele de “pseudo-paralisia miastênica”, sendo nominada em artigo publicado a seguir de “miastenia grave pseudo-paralítica”. Tal termo foi aceito no encontro de Berlim em 1899. Outra grande contribuição de Jolly foi verificar que ao fazer estimulação repetitiva com corrente farádica ocorria diminuição da contração tetânica, melhorando com repouso. Jolly chamou esse fenômeno de resposta decremental da região miastênica. Tais estudos de estimulação elétrica foram a base para a técnica atual do teste de estimulação repetitiva conhecido como “teste de Jolly”^{2,4}.

Num dos seus trabalhos, Jolly sugeriu que a fisiostigmina poderia ser utilizada no tratamento da miastenia grave, embora não se tenha certeza de que ele tenha utilizado tal droga^{4,5}.

Uma síntese dos casos conhecidos entre 1672 e 1900 foi feita por Viets. A partir daí, a miastenia grave entrou para os livros de medicina geral como entidade clínica bem definida. No “Osler’s textbook of general medicine” era considerada como causa da doença, por idéia de Campbell e Bramwell, “uma toxina circulante no sangue, provavelmente de origem microbiana, que agredia seletivamente o neurônio motor inferior, alterando suas atividades funcionais”. Portanto, na etiopatogênese da doença estava envolvida uma “toxina miastênica”^{2,4}.

Leopold Laquer e Carl Weigert em 1901 estudaram, do ponto de vista clínico-patológico, um homem de 30 anos que morrera um ano após o início da doença. A autópsia do sistema nervoso central estava normal, mas foi encontrada pneumonia de aspiração e timoma do tipo linfoepitelióide aderido ao pericárdio e à pleura, com células linfocíticas na musculatura torácica e do coração por provável metástase. Eles levantaram a possibilidade de que o timoma poderia estar relacionado com a miastenia grave. Não obstante tenha sido essa a primeira vez que tal relação foi estabelecida, outros autores também a descreveram. Entre eles Oppenheim em 1899, que relatou um paciente que tinha miastenia grave e um linfossarcoma do mediastino como achado de autópsia. Goldflam apresentou, no seu primeiro caso em 1902, um linfossarcoma no pulmão direito com infiltrado em vários músculos. Hoppe, em 1892, encontrou um tumor próximo à árvore brônquica de um paciente com miastenia grave. Em 1904, Link encontrou infiltrados de células arredondadas em musculatura ocular, outros músculos e órgãos em paciente miastênico com timo normal, mas foi Buzzard, em 1905, que cunhou o termo “linforragias”, pelo fato de essas células assemelharem-se a um “vazamento” dos vasos sanguíneos. Esse achado esclarecia o que outros autores consideravam metástases. Este autor descreveu que havia uma tendência de os timos examinados serem hiperplásicos mesmo sem outras alterações. Posteriormente, em 1912, Starr encontrou 250 casos na literatura, dos quais 28% tinham aumento do timo. Entretanto, Bell revisou a literatura até 1917 e observou que metade dos pacientes com miastenia grave tinha tumor ou hiperplasia do timo^{1,3-5}. Ainda nos idos de 1905, Hammar, patologista sueco, fez ligação muito precoce entre o timo e musculatura esquelética. Ele observou que o timo tinha vários tipos de células na região central medular, tendo cabeça arredondada, ponta fusiforme e estrias semelhantes àsquelas vistas no músculo esquelético. Suas

observações de “células mióides” adquiririam grande significado em 1960, com a detecção de anticorpos no soro de miastênicos ligados ao músculo esquelético e células mióides do timo⁴.

Ferdinand Sauerbruch em 1911, trabalhando em Zurich, fez a primeira timectomia. Era uma mulher de 21 anos com hipertireoidismo e miastenia grave. A intervenção cirúrgica visava à tireóide, mas o timo foi encontrado hiperplásico e retirado. Seguindo-se à cirurgia, os sintomas da tireóide e miastênicos desapareceram. Nessa época, outros cirurgiões fizeram timectomias, sempre intercorrentes com doenças da tireóide. Alguns melhoravam, outros morriam por complicações cirúrgicas^{3,4}.

Em 1939, Blalock e cols. operaram um timoma numa jovem de 20 anos, acometida de miastenia grave generalizada desde os 16 anos com períodos de exacerbação e melhora, num dos quais foi salva pela prostigmina e respiração artificial. Recebera duas sessões de radioterapia antes da cirurgia, feita com narcose intratraqueal. Foi removido um timoma necrótico e cístico sem tecido tímico residual. Ela evoluiu sem complicações, tendo melhorado em poucos meses e remissão completa após três anos. Com esse resultado, Blalock foi motivado a realizar outras timectomias nos pacientes miastênicos, mesmo naqueles sem tumores demonstrados. Após quatro anos, Blalock tinha operado 20 pacientes dos quais dois tinham timoma, três apresentaram remissão completa, cinco com melhora significativa, cinco com melhora moderada, três sem nenhuma melhora e quatro morreram (três no pós-operatório e um após oito meses). Essa posição teve respaldo nos achados de Sloan que encontrou anormalidades histológicas em sete de dez timos operados. A seguir, um trabalho de Keynes apresentou uma série com 281 timectomias realizadas entre 1942 a 1956. Os resultados foram melhores nos pacientes com menos de 30 anos sem timoma dos quais 1/3 apresentou remissão e 1/3 melhora considerável. Nos doentes com timoma, os resultados foram duvidosos^{7,8}. Os resultados de Keynes não foram confirmados por outros autores, mas a divisão dos pacientes em timomatosos e não timomatosos resultou nas mesmas conclusões. Uma avaliação criteriosa dos resultados tem sido difícil por questões metodológicas, bem como pela ausência de estudos prospectivos controlados. Uma teoria sobre os mecanismos da timectomia ficou faltando nesses estudos, mas com os resultados de muitos outros autores a timectomia passou a ser feita largamente a partir de 1960, embora não universalmente indicada como tratamento^{3,9-11,13}.

Um aspecto curioso da história da miastenia grave é a transmissão neuromuscular. Ainda em 1904, Elliot sugeriu que os nervos motores terminais poderiam mediar contrações de fibras musculares⁴. Após 30 anos, Löewi demonstrou a relação da acetilcolina com a contratilidade do músculo cardíaco⁴. Nessa mesma época, Dale e Feldeberg, em Londres, apresentaram trabalhos demonstrando a liberação da acetilcolina nos nervos motores terminais e sua ação limitada pela acetilcolinesterase. Eles observaram que a colinesterase inibia a fisiostigmina melhorando a miastenia grave. Concluíram que a fraqueza miastênica era decorrente de disfunção na placa motora terminal⁴. No período de 1935 a 1944, Lindsley e Brazier introduziram o estudo neurofisiológico na miastenia grave. Demonstraram variação anormal na amplitude dos potenciais da unidade motora voluntária. Tais achados levaram Lindsley a deduzir que a doença era conseqüente a uma redução por anormalidade ou bloqueio da transmissão neuromuscular na placa motora terminal^{1,3,4}. Também, Harvey e Masland do “Johns Hopkins Hospital” mostraram que a estimulação repetitiva dos nervos produzia resposta decremental característica no potencial de ação muscular, estabelecendo um teste neurofisiológico confiável para validar o diagnóstico da miastenia grave^{1,4}.

Enfim, cabe a Mary Walker, uma jovem residente no “St. Alfege’s Hospital”, em Londres, o mérito de introduzir a fisiostigmina na terapêutica da miastenia grave. Após conversa com o Dr. Denny-Brown, ela foi convencida de que os sintomas miastênicos eram semelhantes à intoxicação pelo curare. Desse modo, caso essa hipótese fosse verdadeira, o uso da fisiostigmina, um antídoto do curare, poderia melhorar os sintomas da doença. Com a injeção da droga, a melhora foi notável numa paciente miastênica de 55 anos. Suas experiências foram relatadas e a descoberta de Mary Walker sobre o valor terapêutico da neostigmina ficou conhecida como o “the miracle at St.

Alfeges's". A seguir, a própria Mary Walker utilizou a prostigmina oral com bons resultados e menos efeitos colaterais. Nesse tempo, foi levantada a suposição de que as alterações que causavam os sintomas se localizavam na transmissão neuromuscular^{14,15}.

Osserman e Kaplan sugeriram, em 1952, o uso do edrofônio como teste diagnóstico para miastenia grave. A droga fora descrita em trabalhos anteriores, dois anos antes, como terapêutica, por Macfarlane, em 1950, e Westerberg, em 1951. Eles também descreveram o seu uso no diagnóstico diferencial entre crises colinérgicas e miastênicas, e o valor dos anticolinesterásicos orais no tratamento da doença. Finalmente, após 14 anos é relatada uma experiência baseada em mais de 25 mil testes, com o edrofônio^{16,17}.

Outra droga utilizada já em 1947 foi a piridostigmina, tendo resultados desanimadores, possivelmente por ter sido usada em dose semelhante à neostigmina. Em doses maiores, essa droga foi estudada em quatro centros diferentes: Indiana, Michigan, Massachusetts e Nova York. Todos foram unânimes em enfatizar os excelentes resultados relacionados com a ação mais duradoura e menos efeitos muscarínicos que a neostigmina. A piridostigmina passou a ser a droga de escolha no tratamento da miastenia grave a partir de 1954. A seguir, foi introduzido o ambenônio, que mais tarde foi abandonado, ao lado de outros inibidores da colinesterase pelos seus efeitos colaterais^{4,17}.

A idéia da miastenia grave como doença auto-imune e com agressão na placa motora terminal surgiu no início da década de 60 com um trabalho de Simpson. Ele fez um estudo clínico baseado em algumas evidências, como: associação da doença com outras condições auto-imunes, anomalias tímicas, evolução crônica com remissão, melhora ou exacerbação e caráter transitório da miastenia neonatal. Tal hipótese foi fortalecida por Nastuk e seus colaboradores e Strauss, em estudos com dados laboratoriais. Estes pesquisaram soros de miastênicos e demonstraram a presença de anticorpos que reagiam com as estrias transversais dos músculos esqueléticos (anticorpo contra músculo esquelético) presentes nos pacientes com timoma^{18,19,20}.

Tais fatos constituíram a base da terapêutica imunossupressora iniciada cientificamente em 1960, mas de modo empírico em 1935 por Simon e na década de 50 por outros autores. Nessas ocasiões, as experiências foram abandonadas porque ocorreram agravamento da sintomatologia e mortes. Nos anos 60 e 70, os corticosteróides assumiram um papel de elite no tratamento da doença, tanto de modo intermitente como em dias alternados. Drogas citotóxicas, entre elas a azatioprina, passaram a ter seu lugar de destaque a partir dos trabalhos de Delwaide e Mertens^{1,4,21-24}.

A plasmáfereze introduzida por Pinching, precedida pela drenagem linfática ductal torácica de Bergstrom em 1973, teve base nas evidências de fatores circulantes auto-ímmunes na miastenia grave. Portanto, com os avanços da imunologia experimental e o isolamento de neurotoxinas de veneno de cobra, tal como a alfa-bungarotoxina, com ação de bloqueio neuromuscular, pode-se separar e purificar os receptores de acetilcolina (AChR). Desse modo foi possível a produção de modelo de miastenia grave auto-imune experimental (MGAE) em animais após imunização com esses AChRs, que foram purificados do Torpedo californica em coelhos, a partir da segunda ou terceira injeção subcutânea da emulsão 20 a 30 dias após a primeira injeção e morte dos animais. Seguiram-se estudos que fizeram a detecção e a quantificação dos anti-receptores de acetilcolina (AAChR) no soro de miastênicos, a redução da quantidade dos AChR na junção neuromuscular e a transferência passiva da doença com a criação do modelo experimental já citado^{25,26,27}. Finalmente, serão apresentados alguns relatos como curiosidade histórica e cultural.

Um chefe indígena de nome Opechankanough, que viveu na Virgínia entre 1550 e 1664, pode ter sido o primeiro caso de miastenia grave conhecido. Marsteller, um neurologista da Universidade de Virgínia, defende essa possibilidade. Sua doença começou após os 70 anos de idade com ptose palpebral e fraqueza muscular progressivas, chegando a ser carregado e suas pálpebras elevadas por seus assistentes para poder enxergar, sendo descrita flutuação dos sintomas e melhora com repouso²⁸.

O primeiro caso de miastenia grave na Espanha foi descrito por Benito Perez Galdos, num personagem do livro *Aristana* em 1892²⁹. O poeta sueco Hjalmar Gulberg sofria de miastenia grave severa, bem como Aristóteles Onassis e Wilma Mankiller, a chefe da nação Cherokee⁴.

Entre nós, o primeiro doente miastênico está numa comunicação feita à Sociedade de Medicina e Cirurgia de São Paulo pelo Dr. Enjloras Vampré, em 1915^{1,21,30}.

Em 1952 foi criada a The Myasthenia Gravis Foundation por Jane Dewey Ellsworth, mãe de uma garota de dez anos com miastenia grave. O Conselho Médico Consultivo foi formado por médicos famosos e experientes: Drs. Henry Viets, Davi Grob, George Gammmon, Kermit Osseman, entre outros, que ajudaram a instalar, nos Estados Unidos, várias clínicas especializadas em miastenia grave. Todavia, o primeiro grande centro de referência da doença foi o Hospital Geral de Massachusetts, fundado em 1935 pelo Dr. Henry Viets^{3,4}.

Desde 1954, a cada cinco anos, acontece um Simpósio Internacional sobre miastenia grave, com grande número de participantes e apresentação de trabalhos importantes de várias partes do mundo³.

REFERÊNCIAS

1. Assis JL. História da miastenia grave. In Assis JL (ed), *Miastenia grave*. São Paulo: Sarvier, 1990:3-5.
2. Viets HR. A historical review of myasthenia gravis from 1672 to 1900. *JAMA* 1953;153:1273-1280.
3. Oosterhuis HJGV. *Myasthenia gravis*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1984:9-20.
4. Pascuzzi RM. The history of myasthenia gravis. *Neurol Clin* 1994;12: 231-242.
5. Keynes G. The history of myasthenia gravis. *Med Hist* 1961;5:313-325.
6. Pattens BM. A hypothesis to account for the Mary Walker phenomenon. *Ann Intern Med* 1975;82:411-415
7. Blalock A. Thymectomy in the treatment of myasthenia gravis: report of 20 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1944;13:316-339.
8. Keynes G. The results of thymectomy in myasthenia gravis. *B M J* 1949;2:611-616.
9. Assis JL, Marchiori PE, Zambon AA, Scaff M. Thymectomy for myasthenia gravis: evaluation of results in 282 patients. *Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo* 1992;47:117-120.
10. Buckingham JM, Howard JR, FM, Bernatz PE, Payne WP, Harrison JR, EG, O'Brien PC, et al. The value of thymectomy in myasthenia gravis: a computer-assisted matched study. *Ann Surg* 1976; 184:453-458.
11. McQuillen MP, Leone MG. A treatment carol: Thymectomy revisited. *Neurology* 1977;27:1103-1106.
12. Perlo VP, Schwab RS, Osseman KE. Myasthenia gravis: evaluation of treatment in 1335 patients. *Neurology* 1966;16:431-439.
13. Werneck LC, Moreira PM. Miastenia grave: tratamento clínico x cirúrgico. *Arq Neuropsiquiatr* 1991;49:409-417.
14. Viets HR. The miracle at St. Alfege's. *Med Hist* 1965;9:184-185.
15. Walker MB. Treatment of myasthenia gravis with physostigmine. *Lancet* 1934;1:1200-1201.
16. Osseman KE, Gerkins G. Critical reappraisal of the use of edrophonium (tensilon®) chloride tests in myasthenia gravis and significance of clinical classification. *Ann N Y Acad Sci* 1966;135:312-336.
17. Westerberg MR, Maggee KR. Mestinon in the treatment of myasthenia gravis. *Neurology* 1953;3:303-305.
18. Nastuk NL, Plescia O, Osseman KE. Changes in serum complement activity in patients with myasthenia gravis. *Proc Soc Exp Biol Med* 1960;105:177-184.
19. Simpson JA. Myasthenia gravis: a new hypothesis. *Scott Med J* 1960;5:419-436.
20. Strauss AJL, Seegal BC, Hsu KC, Burkhol-Der PM, Nastyk, WC, Osseman KE. Immunofluorescence demonstration of a muscle binding complement serum globulin fraction in myasthenia gravis. *Proc Soc Exp Biol Med* 1960;105:184-191.
21. Assis JL. História do estudo da miastenia grave na Clínica Neurológica do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. *Arq Neuropsiquiatr* 1994;52:376-385.
22. Myasthenia Gravis Clinical Study Group. A randomised clinical trial comparing prednisone and azathioprine in myasthenia gravis: results of the second interim analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:1157-1163.
23. Niakan E, Harati Y, Rolak LA. Immunosuppressive drug therapy in myasthenia gravis. *Arch Neurol* 1986;43:155-156.
24. Rowland LP. Controversies about the treatment of myasthenia gravis. *J Neurol, Neurosurg Psychiatry* 1980;43:644-659.
25. Burges J, Vincent A, Molenaar PC, Newson-Davis J, Peers C, Wray D. Passive transfer of seronegative myasthenia gravis to mice. *Muscle Nerve* 1994;17:1393-1400.
26. Lindstrom J, Shelton D, Fujii I. Myasthenia gravis. *Adv Immunol* 1988;42:233-284.
27. Pinching AJ, Peters DK, Newson-Davis J. Remission of myasthenia gravis following plasma exchange. *Lancet* 1976;2:1373-1376.
28. Masteller HB. The first american case of myasthenia gravis. *Arch Neurol* 1988;45:185-187.
29. Morales B, Maestre JF, Ruiz PJG. First description of myasthenia gravis in Spain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:846.
30. Assis JL. Miastenia grave: evolução das pesquisas na Clínica Neurológica do Hospital de Clínicas da Universidade de Medicina da USP. *Arq Neuropsiquiatr* 1986;44:406-414.