

## MIASTENIA GRAVE

EVOLUÇÃO DAS PESQUISAS NA CLÍNICA NEUROLÓGICA DO HOSPITAL  
DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA USP

*JOSÉ LAMARTINE DE ASSIS \**

Na primeira metade da década de 50 a miastenia grave (MG) atraíu nossa atenção e desde aquela época a doença vem sendo estudada com interesse crescente na Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

A casuística, em crescimento contínuo é, no momento, representada por 447 pacientes, a grande maioria pertencente à Clínica Neurológica do HCFMUSP. Paralelamente ao aumento da casuística ocorreu evolução progressiva das pesquisas que inicialmente eram predominantemente de ordem terapêutica e, a partir de fins da década de 60, foram orientadas, também, para o campo da imunologia. Esta nova tendência dos estudos da MG assumiu caráter universal e foi impulsionada nos anos 60 pela hipótese de doença autoimune levantada por Simpson<sup>50</sup> e outros autores no final da década de 50<sup>34,35,40,41,51</sup>.

O tratamento sintomático da MG com as primeiras drogas anticolinesterásicas (neostigmina e cloreto de piridostigmina) foi enriquecido na primeira fase da evolução das pesquisas no campo da terapêutica no HCFMUSP pela introdução do Mysuran ou Win 8077 (cloreto de ambenônio)<sup>5,11</sup>. Naquela época foram estabelecidos os critérios gerais de administração e posologia das drogas anticolinesterásicas e seu uso combinado. Pesquisas com numerosas drogas adjuvantes foram realizadas nesta primeira fase, devendo ser destacadas efedrina, potássio, galantamina, inibidores da ovulação, guanidina, mono e diacetato de germina. Os resultados por nós observados com o uso da maioria dessas drogas foram precários ou nulos e, por vezes, variáveis e de difícil interpretação<sup>11</sup>. Nossa experiência com os inibidores da ovulação, empregados na tentativa de minorar a piora dos sintomas miastênicos no período pré-menstrual da maioria das miastênicas jovens, foi desapontadora<sup>5,11</sup>.

O uso dos glicocorticóides no tratamento de formas severas (FS) de MG foi iniciado em meados da década de 50 e representou a contribuição mais importante da Clínica Neurológica do HCFMUSP nesse campo<sup>2</sup>. Os resultados obtidos foram auspiciosos, em que pese a piora por vezes alarmante do quadro miastênico, em geral observada na primeira semana de tratamento e exibida por alguns pacientes. Nossos resultados foram similares aos de outros autores

Trabalho da Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP): \* Professor Adjunto.

cujos trabalhos foram publicados de 1950-1955<sup>24-26,38,48</sup>. Em face da piora inicial o uso de glicocorticóides na MG foi contraindicado por inúmeros autores, na época, por considerá-los perigosos. Como em nosso grupo de pacientes os efeitos benéficos dos glicocorticóides eram predominantes e por vezes acompanhados de remissão dramática da sintomatologia, enquanto a piora inicial ocorria apenas em 10% dos casos tratados, mantivemos o método terapêutico e publicamos os resultados em 1960<sup>8</sup>. Assistiu-nos razão pela conduta adotada, pois a partir de meados da década de 60 e principalmente na década de 70, o uso prevalecente dos corticosteróides pela via oral com resultados bastante favoráveis<sup>9</sup> conduziu os glicocorticóides à liderança dos programas de tratamento da MG.

Paralelamente às pesquisas no campo do tratamento conservador, foram estabelecidos critérios para o tratamento cirúrgico. Em relação aos pacientes timomatosos a indicação operatória era absoluta e assim se mantém até o momento. Para os pacientes não timomatosos, na primeira fase da evolução das pesquisas, os critérios obedeciam àqueles adotados por Eaton e Clagett<sup>22</sup> e por Simpson<sup>49</sup>, isto é, eram timectomizados de preferência pacientes jovens, do sexo feminino e com menos de 5 anos de doença. Nestas condições o número de doentes operados até meados da década de 60 no HCFMUSP foi relativamente baixo. Com a tendência ulterior de indicação cada vez mais ampla da timectomia e sem as restrições quanto à idade, sexo e tempo de doença, o número de timectomizados no HCFMUSP aumentou significativamente. Em 1978 foram publicados os resultados dos pacientes operados no período 1958-1978 no HCFMUSP<sup>12</sup> e que foram superponíveis aos de outros centros de tratamento.

No período 1953-1963 as crises miastênicas e colinérgica constituíram sério problema terapêutico no HCFMUSP, principalmente pela falta de unidade de tratamento intensivo (UTI) adequadamente aparelhadas. Os índices de morbidade e mortalidade eram inaceitáveis. Com a modernização das UTI aqueles índices caíram significativamente e foi possível prestar melhor assistência aos pacientes no pós-operatório de timectomia e àqueles com piora da MG decorrente de complicações infecciosas, especialmente broncopulmonares. Um dos progressos mais importantes no tratamento das crises miastênica e colinérgica ocorrido na década de 60, graças às melhores condições de atendimento respiratório nas UTI do HCFMUSP, foi conseguido mediante a aplicação do repouso da placa<sup>6</sup>. Ulteriormente, o uso dos corticosteróides respondeu pela redução ainda mais significativa do índice de mortalidade nas crises.

Nos últimos 6 anos as pesquisas em MG na Clínica Neurológica do HCFMUSP ascenderam a novo patamar e experimentaram impulso significativo, graças aos esforços e interesses de nova geração de excelentes pesquisadores, biólogos e técnicos de laboratório de um lado e, de outro, ao desenvolvimento de Centros de Pesquisas devidamente aparelhados na FMUSP, somado ao melhor entrosamento e funcionamento de inúmeras Disciplinas de diferentes áreas, em particular Reumatologia, Oncologia Experimental, Anestesiologia, Cirurgia Torácica, Radiologia, Oftalmologia e Neurofisiologia. Devem ser destacados, pelas

ligações mais íntimas com a Clínica Neurológica, o Centro de Investigações Neurológicas (CIN), chefiado pelo Prof. Antonio Spina França Netto, e a Disciplina de Reumatologia chefiada pelo Prof. Wilson Cossermelli. No primeiro funcionam o setor de Patologia Muscular sob a orientação do Prof. José Antonio Levy e o setor de Eletromiografia dirigido pelo Dr. Edgard S. Lusvardi, setores ambos imprescindíveis nas investigações sobre MG. Na segunda funciona, dentre outros, o setor de Imunologia, responsável pelas pesquisas imunológicas e cuja equipe é orientada pelos Drs. Paulo E. Marchiori e Ricardo M. Oliveira e constituída das biólogas Marisa Reis e Maria Elisa Quevedo, que trabalham com receptores, Vilma dos Santos Trindade e Cleonice Bueno, que trabalham com antígeno extraível de coelho (EMA) e humano (AEMA). O setor de Imunogenética, onde se realizaram as pesquisas de HLA na MG pelo Dr. Paulo E. Marchiori, também faz parte da Disciplina de Reumatologia. Assim fundamentadas, novas pesquisas foram desenvolvidas nos campos da Terapêutica, da Clínica, da Imunologia e da Patologia muscular, e no novo campo da Imunogenética.

*Pesquisa Terapêutica* — Neste campo os novos estudos podem ser didaticamente assim enumerados: preparo de pacientes com FS de MG para timentomia<sup>17</sup>; imunossupressão medicamentosa não esteróide pelo emprego de citostáticos<sup>18</sup>; plasmáfêrese; radioterapia de corpo inteiro; anti-soro anti-timócito; avaliação dos resultados do tratamento conservador versus timentomia<sup>19</sup>.

O preparo de pacientes em FS de MG para timentomia proporcionou resultados surpreendentemente favoráveis e passou a ser empregado de modo rotineiro na Clínica Neurológica do HCFMUSP, porém com critérios de indicação bem estabelecidos para cada caso<sup>17</sup>. O preparo de pacientes com FS para timentomia é feito mediante o uso de prednisona. Aos primeiros 20 pacientes assim tratados a partir de fins da década de 70, foram acrescentados outros num total de quase 100 até este momento.

A imunossupressão medicamentosa é feita com azatioprina e ciclofosfamida, em geral associada à prednisona e na maioria das vezes, também, à plasmáfêrese face a severidade e resistência dos sintomas aos tratamentos clássicos nesses pacientes<sup>18</sup>. Recentemente o clorambucil começou a ser empregado estando prevista futura pesquisa com a ciclosporina.

A plasmáfêrese, realizada pela primeira vez no HCFMUSP em 1980<sup>28</sup> (método manual), tem sido amplamente utilizada nos últimos cinco anos através de métodos automáticos.

O emprego da radioterapia no tratamento da MG por nós iniciado na Clínica Neurológica da FMUSP na década de 50, foi exclusivamente mediastinal, sendo tratados 20 miastênicos com FS, timomatosos ou não. Não utilizamos a radioterapia esplênica e, recentemente, foi feita a radioterapia de corpo inteiro em uma paciente resistente a todos os programas terapêuticos tentados.

Dentro deste último critério utilizamos, em outra paciente, o anti-soro anti-timócito.

Mais recentemente foi feito estudo retrospectivo<sup>19</sup> de 33 pacientes com MG generalizada adquirida, acompanhados por um período de 8 a 25 anos, sendo um grupo timectomizado (19 pacientes) e outro tratado somente por métodos conservadores (14 pacientes). Apesar das enormes dificuldades que um estudo dessa natureza acarreta, inclusive na pesquisa em tela em que não houve significância das distâncias entre as duas amostras ( $D_2 = -0,8894$ );  $T_2 = -7,17$ , teste de Hotteling, acreditamos que a timectomia precoce, isto é, com doença recente, propiciou benefícios maiores que em doenças de longa duração, proporcionando mais benefícios a longo prazo que os demais métodos terapêuticos.

*Pesquisa Clínica e Clínico-Laboratorial* — Na primeira fase da evolução destas pesquisas os dados de laboratório foram prevaletentes em todos os trabalhos<sup>4,8,36,39,45</sup> menos em dois<sup>10,44</sup>. A MG associada às tireopatias<sup>36</sup> foi estudada pela primeira vez no nosso grupo, o mesmo acontecendo em relação à eletrocardiografia na doença<sup>39</sup>, e à radiologia contrastada do timo<sup>4</sup>. Naquela fase a determinação de autoanticorpos contra músculo esquelético (AcAM) representava um dos aspectos imunológicos mais investigados na MG, sendo utilizados os métodos de imunofluorescência. Nestas condições, foram feitos detecção de AcAM e estudos sobre as correlações clínico-imunológicas e terapêutico-imunológicas com a colaboração do Dr. Mario Camargo no Instituto de Medicina Tropical da FMUSP<sup>8,45</sup>.

Na década atual as pesquisas Clínicas e Clínico-Laboratoriais se avolumaram graças ao crescimento mais rápido da casuística e ao entrosamento melhor e mais amplo com outras Disciplinas, principalmente a Reumatologia e a Anestesiologia.

Nos últimos 6 anos foram elaboradas 12 pesquisas das quais 9 tiveram seus resultados publicados em revistas nacionais e estrangeiras<sup>13-16,20,29,30,46,47</sup>. No momento mais três pesquisas estão terminadas e seus resultados prontos para serem publicados. Trata-se sempre de trabalhos em colaboração. Predominaram as investigações sobre MG associada às doenças de natureza auto-imune e aquelas na área de anestesiologia<sup>46,47</sup>. Nesta deve ser destacada a pesquisa sobre a função pulmonar na MG com 117 pacientes estudados. Em todos o comportamento da curva fluxo-volume, tanto na inspiração como na expiração, mostrou tendência a manter um platô de fluxo uniforme ao invés de picos como nos testes normais (Trabalho pronto para publicação).

Recentemente, com base no estudo de 25 pacientes, com MG generalizada adquirida, submetidos aos exames radiológicos clássicos e à tomografia computadorizada axial, e, tendo sido a grande maioria timectomizada, pôde ser feito um estudo sistematizado acerca das imagens radiológicas tímicas confrontadas com a descrição dos achados operatórios e dos exames histológicos. Este trabalho foi realizado em colaboração com o Dr. Xavier Stump da Disciplina de Radiologia do HCFMUSP e Dr. Paulo E. Marchiori (Trabalho pronto para publicação).

*Pesquisas Imunológicas* — As primeiras pesquisas neste campo no HCFMUSP ocorreram antes que o receptor de acetilcolina (AChR) fosse definitivamente

implicado na patogênese da MG. Assim, inicialmente foi estudado o AcAM por método de imunofluorescência<sup>8,45</sup> e, a seguir, foram feitas as primeiras pesquisas sobre a imunidade celular<sup>37</sup>.

No decorrer da década de 70, sentimo-nos impossibilitados de acompanhar o notável progresso que ocorria na imunologia em geral e nas investigações imunológicas no campo da MG em particular percebendo, angustiados, o hiato cada vez mais amplo que se abria a partir das últimas pesquisas realizadas no HCFMUSP. Foi quando, quase um decênio após terem sido atingidas as principais metas perseguidas pelos que investigavam no exterior a imunopatologia da MG<sup>1,23,43</sup> que, graças à atuação dos Drs. Paulo Marchiori e Ricardo M. Oliveira e sua equipe apoiadas e estimuladas, as pesquisas imunológicas em MG puderam ser reiniciadas no HCFMUSP. Foram estabelecidos programas de pesquisa com base na casuística sempre crescente da Clínica Neurológica do HCFMUSP. Numa primeira fase foram estudados os imunocomplexos<sup>32</sup> e anticorpos<sup>27,31,42,52</sup>. Em 1984 foram publicadas notas preliminares sobre os resultados das pesquisas de anticorpos contra antígeno extraível de músculo de coelho (EMA) em pacientes com MG<sup>42</sup>, os anticorpos contra colágeno na MG<sup>27</sup> e anticorpo contra receptor de acetilcolina (anti-AChR) na MG<sup>31</sup>. Anticorpos contra colágeno parecem representar um novo anticorpo na MG. O real significado deste achado ainda se acha em aberto à discussão, e não se pode afastar a hipótese de tratar-se de epifenômeno presente na MG.

A determinação do EMA marcou o início de pesquisas importantes para testes imunológicos diagnósticos que serão apresentados a seguir. A dosagem de anti-AChR no soro de miastênicos foi o ponto culminante das investigações imunológicas no HCFMUSP e permitiu a realização da tese de doutoramento sobre o assunto pelo Dr. Paulo E. Marchiori, defendida em junho de 1985 na FMUSP<sup>32a</sup>. Esta tese encerrou com êxito uma pesquisa extremamente laboriosa e difícil, realizada nos últimos 5 anos, e colocou o laboratório de Reumatologia da FMUSP como pioneiro na dosagem do anti-AChR na América Latina.

Em prosseguimento às primeiras pesquisas sobre EMA, foi terminada outra sobre a determinação de anticorpo contra músculo estriado humano (AEMA) por enzima-imunensaio (ELISA) na MG<sup>52</sup> sob orientação dos Drs. Paulo E. Marchiori e Ricardo M. de Oliveira. Este trabalho foi aceito para publicação na *Acta Neurológica Scandinávica* em 11-85 e apresentado no "First I.U.I.S. Conference on Clinical Immunology (5 e 6 de julho de 1986) do 6th International Congress of Immunology, Toronto, Canada. Trata-se de teste imunológico de real valor diagnóstico nos casos de timoma com MG. O emprego do ELISA permitiu, ainda, a identificação da IgG como francamente predominante na composição do EMA e do AEMA, pois apenas um mostrou IgM e em porcentagem baixa.

As investigações sobre o anti-AChR na MG continuaram, sendo dosado esse anticorpo em timo e em linfócitos periféricos, além de determinação de anticorpos bloqueadores e dosagem do anti-AChR mediante precipitações com IgG anti-humana em lugar do polietilenoglicol (PEG) como havia sido feito até então por Marchiori<sup>32a</sup>.

Com o advento dos anticorpos monoclonais, que abriu novas perspectivas para as investigações imunológicas, Marchiori e col.<sup>33</sup> avaliavam a imunidade celular em MG mediante o emprego desses anticorpos. Foi realizado estudo de receptores de membrana sendo determinados os receptores de glicocorticóides (RG) em leucócitos mononucleares do sangue periférico (LM) de pacientes com MG<sup>21</sup>. Esta pesquisa foi feita no Laboratório de Oncologia da FMUSP sob orientação da Prof. Dra. Mitzi Brentani. Nesta mesma área de pesquisa estão sendo estudadas a padronização de receptores em timos normais e a determinação de RG, andrógeno e estrógeno em timos e linfócitos.

Finalmente, acha-se em fase inicial de pesquisa a obtenção do modelo animal induzido por AChRs purificados provenientes do *Torpedo californica*. Esta pesquisa está sendo conduzida pelo Dr. Paulo Marchiori no Laboratório de Reumatologia da FMUSP.

*Patologia Muscular* — As pesquisas neste campo estão afetadas ao Prof. José Antonio Levy que nos tem prestado colaboração importante com sua equipe no CIN e no ambulatório de Doenças Musculares no HCFMUSP juntamente com a equipe responsável pelo atendimento dos pacientes com MG e constituída por nós e pelos Drs. Paulo E. Marchiori e Antonio A. Zambon.

Sob a orientação do Prof. Antonio Carlos Uchoa Junqueira (Disciplina de Histologia do setor de Ciências Biomédicas da USP), o Dr. Paulo Marchiori realizou estudo ultrastrutural de músculo intercostal de 11 pacientes com MG pelo sirus red, não tendo sido encontradas alterações histológicas. O objetivo deste estudo foi tentativa de correlação ultrastrutural com desordens na função respiratória. O mesmo autor fez estudo ultrastrutural de músculo intercostal em colaboração com Consuelo Junqueira Rodrigues, no Laboratório de Reumatologia da FMUSP, em 5 pacientes com MG generalizada e um com MG ocular, tendo encontrado em 5 alterações das organelas precedendo as manifestações clínicas. O objetivo desse estudo foi a tentativa de confirmação estrutural do padrão miastênico precedendo as manifestações clínicas.

*Imunogenética* — Foi encarregado das pesquisas do HLA o Dr. Paulo Marchiori. Este autor fez a tipagem do antígeno HLA em 65 pacinetes com MG, sendo o grupo controle constituído de 447 indivíduos brancos considerados "normais". Todo o estudo foi feito para o antígeno dos locus A e B para os quais se dispunham de controles. Os antígenos do locus C, embora tipados, não foram analisados por falta dos controles pela proximidade desse locus junto ao locus B. Os locus D e Dr não foram estudados. A técnica usada foi da microlinfocitotoxicidade (NIH). Houve predomínio do alelo B8 de modo significante. O alelo A2 é o de maior representação mas é o de maior densidade na nossa população e sua análise estatística não foi significante. O alelo A3 não foi significante. Este alelo em brancos idosos deve levantar a suspeita de timoma. Infelizmente os dois pacientes timomatosos do grupo estudado eram da raça amarela. Não pôde ser confirmada associação B8 e hiperplasia tímica. A correlação B8, formas clínicas e prognóstico não foi significante.

## RESUMO

A autor sintetiza a evolução das pesquisas sobre miastenia grave na Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, no período de 1956 a 1986. São relatados os principais resultados observados na terapêutica, na Clínica e na fisiopatologia da miastenia grave, sendo destacados os trabalhos realizados no campo da imunologia.

## SUMMARY

*Myasthenia gravis: evolution of the researches in the Division of Neurology, University of São Paulo Medical School.*

The evolution of investigations in Myasthenia gravis in the Division of Neurology, University of São Paulo Medical School, during the period from 1956 to 1986 is reported. The most important findings in the therapeutical, clinical and immunological researches are showed.

## REFERENCIAS

1. ALMON, R.R.; ANDREW, C.C. & APPEL, S.H. — Serum globulin in myasthenia gravis: inhibition of  $\alpha$  bungarotoxin binding to acetylcholine receptors. *Science* 186:55, 1974.
2. ASSIS, J.L. — Tratamento dos casos graves de miastenia. Ação do ACTH e cortisona. Considerações a propósito de três casos. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 14:28, 1956.
3. ASSIS, J.L. — Tratamento das formas severas de miastenia pelo ACTH por via intravenosa. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 18:359, 1960.
4. ASSIS, J.L. & CARVALHO, I. — Radiologia contrastada do timo na miastenia grave. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 22:33, 1964.
5. ASSIS, J.L. — Tratamento atual da miastenia grave. *Rev. paul. Med.* 67:231, 1965.
6. ASSIS, J.L. & SARAIVA, P.A.P. — Repouso da junção neuromuscular no tratamento das crises miastênicas e colinérgicas. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 26:93, 1968.
7. ASSIS, J.L. & TETNER, J. — Corticotrofina e corticóide em neurologia: avaliação crítica dos resultados em 518 pacientes hospitalizados. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 26:273, 1968.
8. ASSIS, J.L. & SARAIVA, S. — Myasthenia gravis: therapeutical-immunological correlation. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo* 26:213, 1971.
9. ASSIS, J.L. — Corticosteróides no tratamento da miastenia grave: estudo de 12 casos com revisão da literatura. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 33:33, 1975.
10. ASSIS, J.L. & SCAFF, M. — Familial myasthenia gravis: report of four cases. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 34:215, 1976.
11. ASSIS, J.L. — Miastenia grave. In J.A. Levy (ed.): *Miopatias Atheneu*, São Paulo, 1978, pg. 165.
12. ASSIS, J.L. & CURI N. — Timectomia na miastenia grave. Avaliação dos resultados em 73 pacientes. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 36:16, 1978.
13. ASSIS, J.L.; MARCHIORI, P.E.; ZAMBON, A.A. & SCAFF, M. — Miastenia grave na gravidez e parto. *Neurobiol. (Recife)* 46:3, 1983.
14. ASSIS, J.L.; SCAFF, M.; NAGAHASHI, S.K.; NOBREGA, J.P.S.; RODRIGUES ALVES, C.A.; MONTEIRO, M.L.R.; SAMPAIO, S.A.P. & MARCHIORI, P.E. — Vitiligo, hipertireoidismo, paralisia periódica e miastenia grave. *Med. Cut. ILLA* 11:195, 1983.
15. ASSIS, J.L.; MARCHIORI, P.E.; ZAMBON, A.A. & SCAFF, M. — Doenças e síndromes associadas à miastenia grave em um grupo de 304 pacientes. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 42:221, 1984.

16. ASSIS, J.L.; SCAFF, M.; ZAMBON, A.A. & MARCHIORI, P.E. — Doenças da tireóide e miastenia grave. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 42:226, 1984.
17. ASSIS, J.L.; MARCHIORI, P.E.; ZAMBON, A.A.; FILOMENO, L.T.B. & SCAFF, M. — Immunosuppression with corticosteroids and thymectomy in myasthenia gravis: an evaluation of immediate and short term results in 20 patients. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 43:17, 1985.
18. ASSIS, J.L.; MARCHIORI, P.E.; SCAFF, M. & ZAMBON, A.A. — Tratamento da miastenia grave mediante imunossupressão medicamentosa não esteróide. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 44:109, 1986.
19. ASSIS, J.L.; MARCHIORI, P.E.; ZAMBON, A.A. & SCAFF, M. — Tratamento conservador e timectomia na miastenia grave: resultados observados em dois grupos de pacientes acompanhados a longo prazo (trabalho pronto para publicação).
20. BARBOSA, E.R.; ALCHORNE, A.O.A.; ASSIS, J.L. & MEDAWAR, J. — Miastenia grave e pênfigo foliáceo. *Med. Cut. ILA* 10:283, 1982.
21. BRENTANI, M.M.; MARCHIORI, P.E. & MARTINS, V.R. — Glucocorticoid receptors of monocular leukocytes from myasthenia gravis patients. *Acta neurol. scand.* 72:788, 1985.
22. EATON, L.M.; CLAGETT, O.T. — Present status of thymectomy in the treatment of myasthenia gravis. *Amer. J. Med.* 19:703, 1955.
23. FAMBROUGH, D.M.; DRACMON, D.B. & STAYAMURTI, S. — Neuromuscular junction in myasthenia gravis: decreased acetylcholine receptors. *Science* 182:293, 1973.
24. GLASER, G.H. & MERRITT, H.H. — Effects of corticotropin (ACTH) and cortisone on disorders of the nervous system. *J. amer. med. Assoc.* 148:898, 1952.
25. GROB, D. & HAVERY, A.M. — Effect of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and cortisone administration in patients with myasthenia gravis and report of onset of myasthenia gravis during prolonged cortisone administration. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 91:124, 1952.
26. KANE, C.A. — The effect of certain endocrine glands on myasthenia gravis. *Amer. J. Med.* 19:729, 1955.
27. LAZZARI, A.A.; MARCHIORI, P.E.; OLIVEIRA, R.M.; REIS, M.; SCAFF, M.; ASSIS, J.L. & COSSERMELLI, W. — High prevalence of antibodies against collagen in patients with myasthenia gravis (MG): preliminary note. *Neurobiol. (Recife)* 47:63, 1984.
28. MARCHIORI, P.E.; SCAFF, M.; MELLO, E.P.; TRINDADE, V.S. & ASSIS, J.L. — Plasmaférese sem imunossupressão concomitante em miastenia grave: relato de caso. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo* 36:278, 1981.
29. MARCHIORI, P.E.; SCAFF, M.; CUKIER, A.; OLIVEIRA, R.M. & ASSIS, J.L. — Pneumonite intersticial e miastenia grave: relato de caso com estudo anatomopatológico. *Neurobiol. (Recife)* 47:91, 1984.
30. MARCHIORI, P.E.; SCAFF, M.; COSSERMELLI, W. & ASSIS, J.L. — Miastenia grave induzida por D-Penicilamina em paciente com esclerose sistêmica progressiva. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 42:380, 1984.
31. MARCHIORI, P.E.; OLIVEIRA, R.M.; SCAFF, M.; REIS, M.; COSSERMELLI, W. & ASSIS, J.L. — Anti-acetylcholine receptor antibodies in patients with myasthenia gravis: preliminary note. *Neurobiol. (Recife)* 47:61, 1984.
32. MARCHIORI, P.E.; OLIVEIRA, R.M.; TRINDADE, V.S.; SCAFF, M.; ASSIS, J.L. & COSSERMELLI, W. — Circulating immune complexes in myasthenia gravis. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo* 40:13, 1985.
- 32.a MARCHIORI, P.E. — Anticorpo Anti-Receptor de Acetilcolina em Miastenia Grave. Tese. Fac. Med. Univ. São Paulo. São Paulo, 1985.
33. MARCHIORI, P.E.; DUARTE, A.J.; BIROLI, M.I.A.M.; FIGUEIREDO, C.A.; SCAFF, M. & ASSIS, J.L. — Avaliação da imunidade celular em miastenia grave por anticorpos monoclonais (trabalho pronto para publicação).
34. MARSHAL, A.E.H. & WHITE, R.G. — The immunological reactivity of the thymus. *Brit. J. exp. Path.* 42:379, 1961.
35. MARSHAL, A.E.H. & WRITE, R.G. — Experimental thymic lesions resembling those of myasthenia gravis. *Lancet* 1:1030, 1961.

36. MEDEIROS UETO, G.A.; ASSIS, J.L.; PIERONI, R.R. & NICOLAU, W. — Miastenia grave e função tireoidiana. Rev. Assoc. med. bras. 10:265, 1964.
37. MENDES, N.; KOPERZTYCH, S.; SARAIVA, S. & ASSIS, J.L. — Imunidade celular na miastenia grave. Rev. Hosp. Clín. Fac. Med. S. Paulo 33:272, 1978.
38. MILLIKAN, C.H. & EATON, L.M. — Clinical evaluation of ACTH in myasthenia gravis. Neurology 1:145, 1951.
39. MOFFA, P.J.; ASSIS, J.L.; SARAIVA, S.; TRANCHESI, J. & EBAID, M. — Miastenia grave: estudo eletro-vecocardiográfico. Arq. bras. Card. 21:341, 1968.
40. NASTUK, W.L.; STRAUSS, A.J.L. & OSSERMAN, K.E. — Search of a neuro-muscular blocking agent in the blood of patient with myasthenia gravis. Amer. J. Med. 26:394, 1959.
41. NASTUK, W.L.; PLESCIA, O.J. & OSSERMAN, K.E. — Changes in serum complement activity in patients with myasthenia gravis. Proc. Soc. exp. Biol. Med. 105:177, 1960.
42. OLIVEIRA, R.M.; MARCHIORI, P.E.; REIS, M.; ZAMBON, A.A.; COSSERMELLI, W.; SCAFF, M. & ASSIS, J.L. — Antibodies against an extractable muscle antigen (EMA) in patients with myasthenia gravis (MG): preliminary note. Neurobiol. (Recife) 47:65, 1984.
43. PATRICK, J. & LINDSTROM, J. — Autoimmune response to acetylcholine receptor. Science 180:871, 1973.
44. SARAIVA, S. & ASSIS, J.L. — Associação familiar de miastenia grave e síndrome miotônica. Arq. Neuro-Psiquiat. (São Paulo) 27:328, 1969.
45. SARAIVA, S.; ASSIS, J.L.; CAMARGO, E.M. & MARLET, J.M. — Myasthenia gravis: aspects of the clinical - immunological correlation. Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo 26:111, 1971.
46. SARAIVA, P.A.P.; ASSIS, J.L.; LEITÃO, F.B.; SCAFF, M.; LEE, J.M. & MARCHIORI, P.E. — Anesthésie pour thyméctomie trans-sternale dans la myasthénie grave. Sem. Hop. Paris 48:3374, 1983.
47. SARAIVA, P.A.P.; LEE, J.M.; ASSIS, J.M.; MARCHIORI, P.E. & LEITÃO, F.B.P. — Association tiapríde-kétamíde dans l'anesthésie en vue d'une thymectomie trans-sternale dans la myasthénie grave. Ann. Chir. 39:391, 1985.
48. SCHLEZINGER, N.S. — Present status of therapy in myasthenia gravis. J. amer. med. Assoc. 148:508, 1952.
49. SIMPSON, J.A. — Evaluation of thymectomy in myasthenia gravis. Brain 81:112, 1958.
50. SIMPSON, J.A. — Myasthenia gravis: a new hypothesis. Scot. med. J. 5:419, 1960.
51. STRAUSS, A.J.L.; SLEGAL, B.C.; HSU, H.C.; BURKHOLDER, P.M.; NASTUK, W.L.; OSSERMAN, K.E. — Immunofluorescence demonstration of a muscle-binding complement-fixing serum globulin fraction in myasthenia gravis. Proc. Soc. exp. Biol. 105:184, 1960.
52. VIANA, V.S.T.; BUCAS, C.; OLIVEIRA, R.M.; MARCHIORI, P.E.; COSSERMELLI, W.; SCAFF, M. & ASSIS, J.L. — Determinação de anticorpo contra músculo estriado humano por enzima-imunensaio em miastenia grave. Trabalho aceito para publicação na Acta Neurologica Scandinavica em novembro de 1985.