

## NOTAS PRELIMINARES

### RESULTADOS PRELIMINARES DO EMPRÊGO DO ACTH NAS DEGENERAÇÕES COMBINADAS DA MEDULA

HORACIO MARTINS CANELAS \*

JOSÉ ANTONIO LEVY \*

Inicialmente, desejamos frisar que, sob o título dêste trabalho, deve ser entendido que nos referimos aos *resultados imediatos* do emprêgo do hormônio adrenocorticotrópico em casos de neuropatias desmielinizantes aquílicas. Isto porque: 1) Dispondo de medicamento razoavelmente ativo como a vitamina B<sub>12</sub> e sem possuímos ainda experiência suficiente com o ACTH nesses casos, não nos pareceu lícito avaliar os resultados tardios dêsse hormônio, privando o doente de terapêutica já consagrada; por isso, nos dois primeiros casos, após o ACTH receitamos a vitamina B<sub>12</sub>; entretanto, nos dois últimos casos, em vista dos resultados relativamente satisfatórios obtidos com o ACTH, deixamos de prescrever os medicamentos clássicos, no sentido de obter, futuramente, uma avaliação dos resultados tardios. 2) Empregamos a designação “degeneração combinada da medula” por se tratar de expressão consagrada pelo uso, embora não possamos afirmar, exclusivamente com base nos dados clínicos, a existência de esclerose dorsolateral em todos os quatro casos. A propósito da casuística, cumpre ressaltar que nossos resultados, baseados em tão pequeno material, representam apenas *dados preliminares* para uma avaliação real da ação terapêutica do hormônio adrenocorticotrópico em tais casos.

Fazendo cuidadosa revisão da literatura não conseguimos encontrar qualquer referência ao emprêgo do ACTH ou cortisona nas degenerações combinadas da medula; assim, no trabalho de Merritt<sup>1</sup>, que reviu cêrca de 200 casos de moléstias neurológicas tratados com êsses hormônios, nenhum caso de mielose funicular é referido. Quanto à anemia perniciosa, as referências são muito escassas: Gardner<sup>2</sup> observou, em um caso, discreto aumento dos reticulócitos e da policromatofilia nos megaloblastos da medula óssea; Witts e col.<sup>3</sup> nada referem a respeito e Heilmeyer<sup>4</sup> apenas consigna a possibilidade de transitório estímulo da medula óssea.

---

Trabalho da Clínica Neurológica da Fac. Med. da Univ. de São Paulo (Serviço do Prof. Adherbal Tolosa), apresentado no Departamento de Neuro-Psiquiatria da Associação Paulista de Medicina em 5 março 1953.

\* Assistentes.

Fomos levados a tentar o emprêgo do ACTH nas neuraquílias em vista de que os resultados obtidos com a vitamina B<sub>12</sub> — que é, seguramente, o medicamento mais eficaz de que atualmente dispomos<sup>5</sup> — não são ainda completamente satisfatórios em relação às manifestações neurológicas da moléstia, o que possivelmente se deve atribuir ao fato de que ela visa especificamente as manifestações hematológicas. O emprêgo da adrenocorticotropina se justifica, segundo cremos, se admitirmos a etiopatogenia alérgica dos processos desmielinizantes primários das neuraquílias. Hallervorden<sup>6</sup> enquadrou as mieloses funiculares entre as moléstias desmielinizantes exógenas, inespecíficas; Ferraro<sup>7</sup> colocou-as entre as moléstias primitivamente desmielinizantes, admitindo, porém, a etiologia carencial como mais provável. Não cabe entrar aqui na discussão sôbre a unidade ou dualidade de fatores (hemógeno e neurógeno) responsáveis pelo quadro clínico da moléstia de Addison-Biermer. Lembremos apenas que, para os adeptos da teoria alérgica das encefalomielites experimentais<sup>8</sup>, as proteínas alimentares deficientemente metabolizadas poderiam constituir um alérgeno capaz de provocar fenômenos desmielinizantes no sistema nervoso. Ora, em vista da aquília existente nos casos em aprêgo, é razoável admitir que, com maior razão, ocorra um distúrbio no metabolismo protéico, que conduziria à absorção de frações com poder neurosensibilizador. Por conseguinte, o uso do ACTH poderia atuar no processo de desmielinização primária, prevenindo novas lesões, provocando a regressão das recentes; nunca, porém, como é evidente, atuaria sôbre os processos já constituídos, sejam as degenerações primárias, sejam as funiculososes secundárias. Convém lembrar que o emprêgo da adrenocorticotropina em casos de neuraquília já fôra sugerido por ocasião de um simpósio sôbre neuranemias<sup>9</sup>, realizado há um ano no Departamento de Neuro-Psiquiatria da Associação Paulista de Medicina.

#### MÉTODO

Foi empregado o hormônio adrenocorticotrópico (ACTH "Armour"), na dose de 12,5 mg diluídos em 500 ml de soluto glicosado a 10%, administrados gôta a gôta na veia, na velocidade aproximada de 20 gôtas/minuto, durante 8 horas. A todos os pacientes foi administrado cloreto de potássio, na dose de 1 a 2 diárias; dieta com restrição de sódio; cuidados habituais do tratamento com êsse hormônio. *Não foi feita qualquer outra medicação associada.* Nos casos 1 e 2 fôra empregada precedentemente a vitamina B<sub>12</sub>, que determinara discreta melhora no primeiro caso e nítida no segundo; nos casos 3 e 4 os anti-histamínicos já haviam sido usados antes do ACTH, tendo proporcionado, em ambos, discreta piora do quadro neurológico. Aliás, cremos que essas drogas apenas poderão atuar como preventivos do processo desmielinizante, sendo indicadas, possivelmente, em pacientes de moléstia de Addison-Biermer portadores apenas do quadro hematológico.

Procuramos avaliar quantitativamente a evolução neurológica, baseando-nos em uma tabela de Alexander<sup>10</sup>, preconizada para o estudo da ação terapêutica na esclerose múltipla; essa tabela foi por nós adaptada à sintomatologia prevalente na mielose funicular, permitindo, assim, uma impressão mais objetiva das modificações clínicas verificadas (quadro 2). Entre os vários dados quantitativos, cabe realçar o maior rigor com que podem ser estudados os distúrbios da sensibilidade

vibratória (através dos níveis raqueanos, pesquisados com diapasão de 256 duplas vibrações por segundo, e da determinação dos limiares, com o auxílio do "Biothesiometer"), cuja importância no quadro clínico é desnecessário encarecer<sup>11</sup>.

CASO REG. HC	SEXO IDADE COR	SINTOMAS		TRAT. ANTERIOR	DOSE TOTAL (mg)	QUADRO NEUROLÓ- GICO NA DATA DE INTERNAÇÃO	HEMOGRAMA		MIELOGRAMA	TATGE	
		INÍCIO	AGRAVAÇÃO	RESULTADO			Eo	Hb		AL	AT
1 R.H.S. 227034	M	12	1	B <sub>12</sub> + Vitam.	630,0	Dorsal Periférico Lateral	4,5	12,6	Normobl.	0	6
	B	meses	mês	Melhora discr.							
2 A.M.S. 157485	M	48	6	B <sub>12</sub> (em 1950)	175,0	Dorsal Periférico	0,8	1,9	Megalobl.	0	10
	43 Ft	meses	meses	Melhora acent.							
3 T.L. 287204	F	24	6	Anti-histamfn.	225,0	Dorsal Periférico	2,4	7,8	Normobl.	0	10
	49 B	meses	meses	Fiora discr.							
4 J.P.M. 276884	M	14	---	Anti-histamfn.	252,5	Dorsal Periférico Lateral	4,2	11,0	Megalobl. parcial	0	16
	46 B	meses	---	Inalterado							

Quadro 1 — Material: Eo, eritrócitos (milhões por mm<sup>3</sup>); Hb, hemoglobina (g/100 ml).

#### MATERIAL

Nosso material consta de 4 casos\* de neuropatia desmielinizante aquílica, cujos elementos fundamentais estão expostos no quadro 2. Pode-se notar que, no caso 1, não havia desordens hematológicas; no caso 2, tratava-se de uma recidiva hêmato-neurológica grave em indivíduo portador de anemia megaloblástica; no caso 3, o quadro hematológico foi considerado como correspondente a anemia verminótica (eosinofilia observada pelo exame da medula óssea), apesar do caráter hipercrômico inicial e da negatividade de repetidos exames de fezes; no caso 4, apesar da ausência de anemia evidente, foi verificada megaloblastose parcial na medula óssea. Em todos os casos havia aquilia, resistente à histamina.

As características das manifestações neurológicas podem ser apreciadas pelo exame do quadro 3. Em todos os casos estavam presentes fenômenos indicativos de lesão periférica e dos funículos dorsais da medula; em dois havia também indícios clínicos de lesão das vias corticospinais. Em todos os casos, a sintomatologia se iniciara mais de um ano antes da época em que o tratamento foi instituído; nos três primeiros, contudo, as manifestações neurológicas haviam sofrido agravação relativamente recente (de um a seis meses).

#### RESULTADOS

Na aplicação da tabela do quadro 2 a nossos casos, obtivemos os dados referidos no quadro 3. A apreciação dêste revela, entre outros fatos, que foi em relação às síndromes funicular dorsal e piramidal que os efeitos mais se fizeram sentir; tal melhora se traduziu na recuperação da marcha em condições satisfatórias nos casos 3 e 4, dando ensejo a que se pudesse iniciar nesses pacientes, com grande proveito, a reeducação muscular. É interessante assinalar que o caso 2, cujas melhoras foram as menos evidentes da série, era justamente aquele em que as desordens neu-

\* O caso 4 foi incluído em nosso material após a apresentação dêste trabalho no Departamento de Neuro-Psiquiatria da Associação Paulista de Medicina.

SINAIS	INTENSIDADE	PONTOS	OBSERVAÇÕES
DÉFICIT PIRAMIDAL (Mingazzini)	Queda rápida	15	Lado-Membro
	Queda lenta	8	Lado-Membro
	Oscilações-Padiga	2	Lado-Membro
LIBERDADE PIRAMIDAL	Babinski	10	Lado
	Rose-Hirschberg	5	Lado
	Hiperreflexia	5	Lado-Reflexo*
	Clono	2	Lado-Local**
	Hipertonía ++	5	Lado-Membro
	Hipertonía +	2	Lado-Membro
EQUILIBRIO ESTÁTICO	Só fica de pé com apóio (não anda)	35	-
	Romberg simples	15	-
	Romberg sensibilizado	5	-
EQUILIBRIO DINÂMICO	Acamado	40	-
	Não anda, mas fica de pé sem apoio	20	-
	Só anda com apoio	15	-
	Lurcha atáxica ++	10	-
	Lurcha atáxica +	5	-
COORDENAÇÃO AFERDÍCULAR	Ataxia ++	5	Lado-Membro
	Ataxia +	2	Lado-Membro
HIPOTONIA MUSCULAR	Hipotonia ++	5	Lado-Membro
	Hipotonia +	2	Lado-Membro
HIPO ou ARREFLEXIA	Arreflexia	5	Lado-Reflexo*
	Hiporreflexia	2	Lado-Reflexo*
ANESTESIA	Abolida no hálux	5	Lado
	Abolida até o tornozelo	10	Lado
	Abolida até o joelho	15	Lado
	Abolida até a coxofemural	25	Lado
	Abolida nos MI e nos dedos dos MS	30	Lado
	Abolida nos MI e no punho e dedos nos MS	40	Lado
	Abolida nos MI e até o cotovêlo nos MS	50	Lado
PARESTESIA	Abolida no sacro	1	-
	Abolida até C <sub>1</sub>	25	-
HIPERALGESIA MUSCULAR	Hiperalgésia ++	5	Lado-Membro
	Hiperalgésia +	2	Lado-Membro
HIPÓESTESIA SUPERFICIAL	No pé	2	Lado
	No pé e perna	5	Lado
	Até L <sub>1</sub>	10	Lado
	Até o tronco	30	-
	Atingindo também os M <sub>3</sub>	50	-
PARESTESIAS	Parestesias ++	5	Lado-Membro
	Parestesias +	2	Lado-Membro
PSIQUISMO	Distúrbios intensos	20	-
	Distúrbios discretos	10	-

Quadro 2 — Tabela utilizada para avaliação quantitativa da sintomatologia neurológica em casos de neuropatia desmielinizante aquilica (adaptada de uma tabela de Alexander<sup>10</sup>): \* Reflexos aquiliano, patelar, estilo-radial, bicipital; \*\* clono do pé, rótula e punho.

rológicas eram mais discretas, apesar da gravidade do quadro hematológico. Importa salientar também a eosinofilia observada no caso 3, que, em vista da negatividade dos exames de fezes, talvez seja simples tradução de uma reação alérgica, o que estaria de acôrdo com o fato de que nesse caso foi obtido o maior índice de melhora com o emprêgo do ACTH.

Em conclusão, êste estudo preliminar em 4 casos de neuropatia desmielinizante aquilica permite admitir uma ação imediata favorável do ACTH; a exata avaliação do efeito dêste hormônio em tais moléstias só será possível após maior experiência, baseada em mais volumosa casuísti-

ca e no seguimento dos pacientes, bem como no estudo comparativo desses efeitos com os obtidos por meio dos demais medicamentos correntemente utilizados (extrato hepático, ácido fólico e vitamina B<sub>12</sub>).

SINTOMATOLOGIA	CASO 1		CASO 2		CASO 3		CASO 4	
	ANTES	DEPOIS	ANTES	DEPOIS	ANTES	DEPOIS	ANTES	DEPOIS
Déficit piramidal	0	0	0	0	4	0	8	4
Libertação piramidal	10	0	0	0	0	0	10	10
Equilíbrio estático	15	6	5	5	15	5	15	15
Equilíbrio dinâmico	5	5	5	5	15	5	15	10
Coordenação apendicular	0	0	0	0	10	4	14	10
Hipotonia muscular	0	0	0	0	4	4	4	4
Hipo ou arreflexia	20	14	8	8	20	8	2	2
Artroestesia	2	0	0	0	0	0	15	10
Paletesia:								
Raque	2	2	6	3	18	18	5	4
Limiares	-	-	12,30	8,00	11,50	9,35	6,55	6,10
Hiperalgesia muscular	4	4	4	4	0	0	10	4
Hipoestesia superficial	20	20	0	0	0	0	0	0
Parestesias	8	4	0	0	20	20	10	4
COMPUTO TOTAL	86,00	54,00	40,30	33,00	117,50	73,35	114,55	83,10
MELHORA PERCENTUAL	37,2%		18,1%		37,6%		27,5%	
COMPUTO MÉDIO	Inicial				89,6			
	Final				63,8			
MELHORA PERCENTUAL MÉDIA	28,8%							

Quadro 3 — Avaliação quantitativa dos resultados do emprêgo do ACTH em nosso material.

#### RESUMO

Os autores apresentam os resultados imediatos do emprêgo do ACTH em 4 casos de neuropatia desmielinizante aquilica. Justificam o uso desse hormônio em vista da possível patogenia alérgica dos processos desmielinizantes primários. O ACTH foi administrado por via intravenosa, sem qualquer outra medicação associada que pudesse interferir nos resultados. Estes foram avaliados do ponto de vista quantitativo e evidenciaram discreta ação benéfica do hormônio, avaliada em 28,8%, em média. A decisão quanto ao efeito do ACTH nas mieloses funiculares só será possível após maior experiência, baseada em mais volumosa casuística e no segui-

mento dos pacientes, bem como no estudo comparativo dêesses resultados com os obtidos com o emprêgo dos demais medicamentos de uso corrente.

## SUMMARY

*ACTH in subacute combined degeneration of the spinal cord.  
Preliminary results.*

Report on the immediate results of the use of ACTH in 4 cases of achylic demyelinating neuropathy. This treatment is justified by the possible allergic pathogenesis of the primary demyelinating processes. Dayly dosis of 12.5 mgm of corticotropin were given by continuous drip method, without any other associated drug which could interfere in the results. These were estimated on a semi-quantitative basis and evidenced slight beneficial effects of the hormone, which averaged 28.8 per cent. The accurate evaluation of the effects of corticotropin in subacute combined degeneration of the cord demands larger experience, based on greater number of cases and follow up of the patients, as well as the comparative study of such effects and the results obtained with classic treatment (liver extract, folic acid and vitamin B<sub>12</sub>).

## BIBLIOGRAFIA

1. Merritt, H. H. — Corticotropin and cortisone in diseases of the nervous system. *Yale J. Biol. a. Med.*, **24**:466-473 (junho) 1952.
2. Gardner, F. — Discussão do trabalho: ACTH in leukemia. *Blood*, **5**:791 (agosto) 1950.
3. Witts, L. J., Britton, L. J. C., Davidson, L. S. P., Davis, L. J., Haddow, A., Whitby, S., Wilkinson, J. F. e Mollison, P. L. — The treatment of blood disorders with ACTH and cortisone. *Brit. M. J.*, **1**:1261-1262 (14 junho) 1952.
4. Heilmeyer, L. — ACTH und Cortisontherapie bei nicht leukhämischen Bluterkrankungen. *Acta Haematol.*, **7**:206-216 (abril) 1952.
5. Canelas, H. M. e Jamra, M. A. — Estudo comparativo dos efeitos hematológicos e neurológicos do extrato hepático, ácido fólico e vitamina B<sub>12</sub> no tratamento da anemia perniciosa de Addison-Biermer. *Arq. Neuro-Psiquiat.*, **11**:229-246 (setembro) 1953.
6. Hallervorden, J. — Die zentralen Entmarkungskrankheiten. *Deutsche Ztschr. f. Nervenh.*, **150**:201-239, 1940.
7. Ferraro, A. — Primary demyelinating processes of the central nervous system. An attempt at unification and classification. *Arch. Neurol. a. Psychiat.*, **37**:1100-1160 (maio) 1937.
8. Ferraro, A., Roizin, I. e Cazzullo, C. L. — Experimental studies in allergic encephalomyelitis. Prevention and production. Note III. *J. Neuropathol. a. Exper. Neurol.*, **9**:18-28 (janeiro) 1950.
9. Canelas, H. M. — Diagnóstico e tratamento das neuranemias. *Rev. Paulista de Med.*, **41**:255-256 (outubro) 1952. Resumo.
10. Alexander, L. — New concept of critical steps in course of chronic debilitating neurologic disease in evaluation of therapeutic response. *Arch. Neurol. a. Psychiat.*, **66**:253-271 (setembro) 1951.
11. a) Jamra, M. A., Canelas, H. M. e Bittencourt, J. M. T. — O ácido fólico no tratamento da síndrome nervosa da anemia perniciosa. Estudo do comportamento da sensibilidade vibratória. *Arq. Neuro-Psiquiat.*, **6**:301-333 (dezembro) 1948; b) Canelas, H. M. — Distúrbios neurológicos nos estados carenciais aquílicos. *Arq. Neuro-Psiquiat.*, **10**:1-40 (março) 1952.