

III

Bomfim Martins de Macedo Gomes e Silva

“MIXEDEMA,,

Tese de Doutoramento apresentada à
FACULDADE DE MEDICINA DO PORTO

221/3 FMP

PORTO

— 1926 —

N.º 250

4

“MIXEDEMA,,

Bomfim Martins de Macedo Gomes e Silva

“MIXEDEMA,,

Tese de Doutoramento apresentada à
FACULDADE DE MEDICINA DO PORTO

TIP. SEQUEIRA, L.DA
114, RUA JOSÉ FALCÃO, 122
— PORTO —

Faculdade de Medicina do Porto

DIRECTOR

Dr. José Alfredo Mendes de Magalhães

SECRETÁRIO

Dr. Hernani Bastos Monteiro

CORPO DOCENTE

Professores Ordinários

Dr. João Lopes da Silva Martins Júnior . . .	Higiene
Dr. Alberto Pereira Pinto de Aguiar . . .	Patologia geral
Dr. Carlos Alberto de Lima	Patologia cirúrgica
Dr. Luís de Freitas Viegas	Dermatologia e Sifilografia
Dr. José Alfredo Mendes de Magalhães . . .	Terapêutica geral
Dr. António Joaquim de Sousa Júnior . . .	Anatomia patológica
Dr. Tiago Augusto de Almeida	Clínica médica
Dr. Joaquim Alberto Pires de Lima	Anatomia descritiva
Dr. Álvaro Teixeira Bastos	Clínica cirúrgica
Dr. António de Sousa Magalhães Lemos . .	Psiquiatria
Dr. Manuel Lourenço Gomes	Medicina legal
Dr. Abel de Lima Salazar	Histologia e Embriologia
Dr. António de Almeida Garrett	Pediatria
Dr. Alfredo da Rocha Pereira	Patologia médica
Dr. Carlos Faria Moreira Ramalhão	Bacteriologia e Doenças infecciosas
Dr. Hernani Bastos Monteiro	Anatomia cirúrgica
Dr. Manuel António de Moraes Frias . . .	Clínica obstétrica
Vaga	Fisiologia geral e especial
Vaga	Farmacologia
Vaga	Parasitologia e Doenças parasitárias

Professores jubilados

Dr. Pedro Augusto Dias
Dr. Augusto Henrique de Almeida Brandão

Professor com licença ilimitada

Dr. José de Oliveira Lima

A Faculdade não responde pelas doutrinas expendidas na dissertação.

Art. 15.º, § 2.º do Regulamento Privativo
da Faculdade de Medicina do Porto, de 3 de
Janeiro de 1920.

À saudosa memória

de

Meu Pai

A minha Mãe

A meus Irmãos

A meu Tio P.^o João A. Gomes

Aos meus Amigos:

Dr. Manuel J. Ferreira
Dr. Fernando Fernandes
Dr. Armando Mascarenhas
Dr. Eduardo Valença

Pela vossa amizade
a minha gratidão.

Aos meus condiscípulos

Um abraço de despedida.

Ao Ilustre

Corpo Docente

da

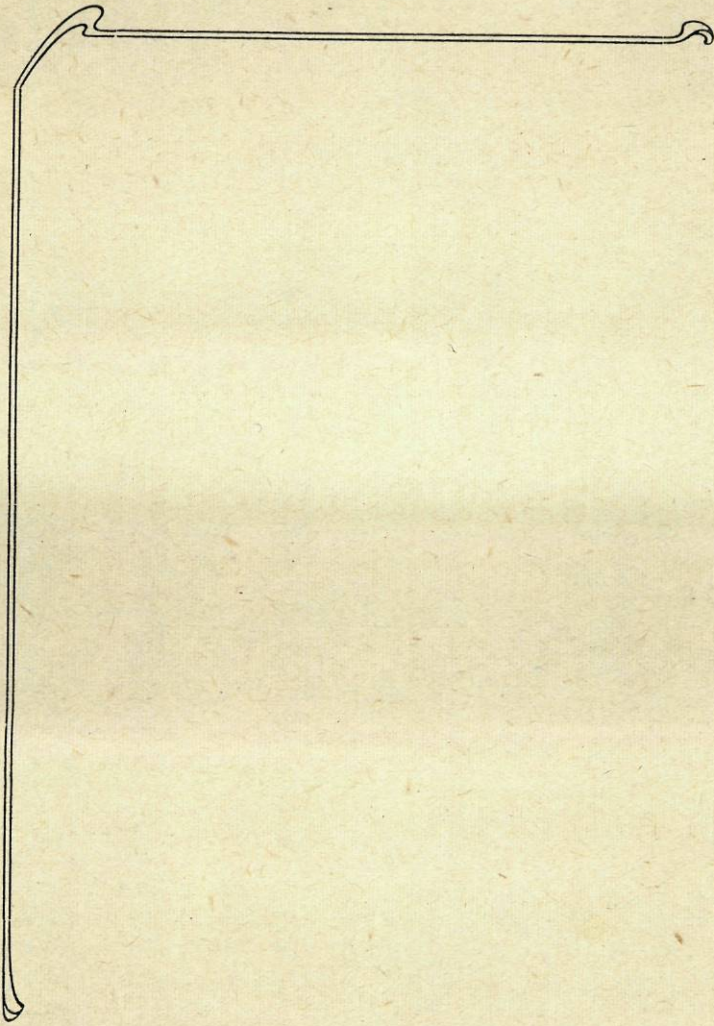
Faculdade de Medicina do Porto

Ao meu ilustre

Professor e presidente de tese

Doutor Tiago de Almeida

Homenagem do discípulo
muito grato.



O estudo do mixedema, que constitui assunto da minha dissertação, afigura-se-me muito interessante não só pela oportunidade, visto o estudo das secreções internas estar na ordem do dia, mas ainda pela sua complexidade que se assemelha a um labirinto em que a porta de entrada é a glândula tiroideia e os corredores, obscuros e confusos, as diferentes glândulas endocrínicas e os sistemas nervoso vegetativo e circulatório.

Tal complexidade, é bem interpretada por Harvey Cushing quando compara a endocrinologia a um mar brumoso e pouco conhecido, em que é fácil perder-se o navegante por poucos conhecimentos existirem desta navegação. Mas esta dificuldade acentua-se mais ainda quando se trata de formas frustes, apenas esboçadas, como nos dois primeiros casos clínicos que apresentarei, sem antecedentes hereditários de distiroidia, que favoreçam a interpretação dos padecimentos. Já George Murray, no "British Medical Journal" de 1 de Outubro de 1898, a pág. 942, dizia que a insuficiência tiroideia benigna é muito mais difícil de conhecer do que o mixedema típico. De sorte que, embora este meu trabalho

não corresponda à expectativa do esclarecido júri que me há-de julgar, perante o título sugestivo de "Mixedema", procurei que representasse, ao menos, uma revista analítica, embora sumária, do assunto.

Por isso, percorri todos os capítulos que constituem o estudo da patologia desta doença, estabelecendo a justificação clínica dessa descrição pela apresentação de três casos clínicos, um dos quais típico, a servir de termo de comparação com os dois restantes de formas frustes.

Postas estas considerações, meramente preâmbulares, devo justificar a razão que motivou a demora na apresentação dêste meu despretencioso trabalho:

Os dois primeiros casos que apresentarei, portadores de manifestações frustes de mixedema, não podiam nem deviam fazer um tratamento demorado sem períodos de suspensão prolongados, em virtude de possíveis acidentes, que muitos autores citam e que eu relatarei, oportuna e detalhadamente, ao estudar o tratamento do mixedema. Além disso, quiz verificar a estabilidade do efeito terapêutico que, felizmente, se objectivou.

Vem a propósito, neste momento, traduzir a minha

alta consideração e tributar os meus agradecimentos ao meu digníssimo Professor e ilustre Presidente de Tese Snr. Doutor Tiago de Almeida, não só pelos sábios ensinamentos que lhe devo, mas também pela gentileza de presidir à minha dissertação.

Finalmente, aproveitando o ensejo, quero patentear o meu reconhecimento, pelas provas de amizade com que sempre me honraram, aos distintos clínicos Drs. Adelino Pinto Bastos e Abílio Areias, que gentilmente me franquearam a entrada no Hospital António Lopes onde os doentes foram internados a meu pedido, demoradamente tratados e observados, assim como à ilustre direcção daquele Hospital modelo que me proporcionou toda a liberdade de acção.

6-VII-926.

Bomfim Martins de Macedo Gomes e Silva.

CAPÍTULO I

Casos clínicos

I

M. de J. Sampaio, de 12 anos de idade, doméstica, natural da freguesia de Font'Arcada, Póvoa de Lanhoso. Foi internada no Hospital A. Lopes no dia 10 de Novembro de 1924.

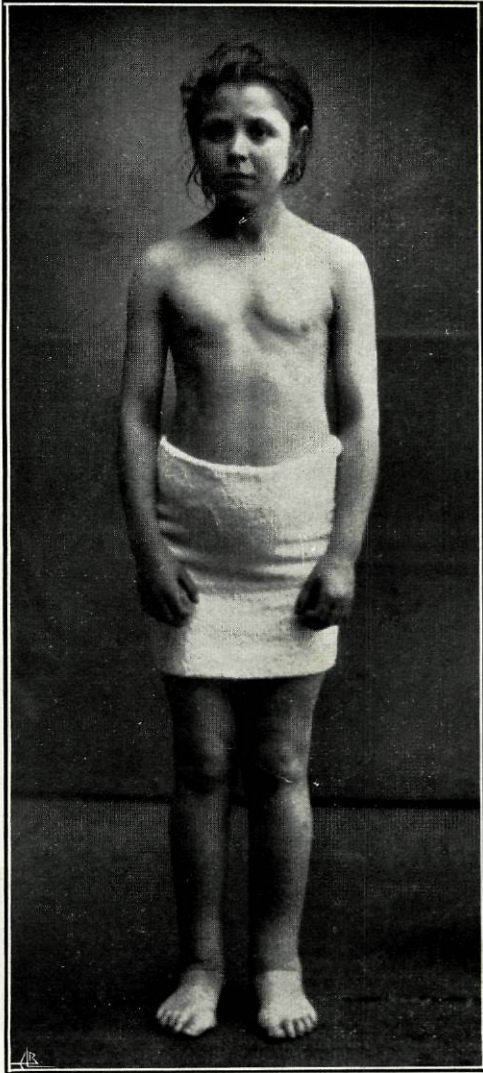
Estado actual:—Os sintomas que primeiro chamam a atenção nesta doente, são as alterações dos sistemas piloso e tegumentar. A pele é sêca e escamosa em todo o corpo, com edemas duros manifestamente pronunciados na fronte e membros inferiores (Fig. 1 e 2). A face, apresenta-se congestionada na região malar. A mucosa nasal é tumefacta e congestionada. Há ausência total de glândulas sebáceas e sudoríparas. O abdomen, distendido, faz saliência manifesta, apresentando a forma de alforge (Fig. 1 e 2). O sistema piloso muito reduzido. Não apresenta pêlos no púbis nem nas regiões axilares; os cabelos são curtos, delgados, sedosos, raros e quebradiços, caíndo consideravelmente, sobretudo na região frontal. Alopecia na cauda das sobranceiras (Fig. 1 e 2). As unhas são muito finas, estriadas longitudinalmente e apresentam manchas brancas dispersas. A dentição é perfeita. Move

normalmente os seus membros e executa trabalhos manuais delicados. O aparelho respiratório funciona normalmente. Aparelho digestivo igualmente normal. Apresenta diminuição pronunciada das sensibilidades, superficial e profunda, a todos os agentes de excitação (calor, frio, pressão, dor e diapasão). As pupilas reagem bem à luz e à distância. Não há alterações ou perversões de gôsto, olfacto ou paladar, nem perturbações de visão. Os reflexos rotulianos são exagerados. O reflexo aquiliano esquerdo, mais vivo que o direito. Reflexos dos aductores, normais. Reflexos radiais, exagerados. Reflexos cutâneo-plantares, esboçados. Reflexo óculo-cardíaco, negativo. Os ruídos cardíacos são normais e o pulso bradicárdico (58 pulsações por minuto), hipotenso: $TM=12$ e $Tm=7$ pelo Pachon e regular. As medições antropométricas, normais, segundo as médias de Manouvrier e Pignet. Pesa $38^k,100$. O estado psíquico é normal.

Antecedentes pessoais: — A doente, nascida a termo e perfeitamente normal, relata como antecedentes pessoais: sarampo aos 4 anos de idade e aos 9 o aparecimento de alterações cutâneas, caracterizadas por pele sêca, rugosa e escamosa em todo o corpo e edemas duros nos membros inferiores, que os tornam deformados e alterados nos seus contornos. No inverno era sempre atacada de frieiras.

Antecedentes hereditários: — O pai da doente tem 36 anos de idade, teve o sarampo e varíola em criança e sofre do estômago, há mais de 10 anos, apresentando sintomas de dispepsia hipersténica. Tem hábitos alcoólicos e sífilis comprovada pela positividade da reacção de Wassermann. Pela suspensão do etilismo e tratamento específico, feito por minha indicação, melhorou consideravelmente do seu estômago e do estado geral.

A mãe é saudável, apresentando somente varizes. Teve 2 abôrtos e 4 filhos, 2 dos quais morreram, um



M. de J. Sampaio

FIG. N.º 1

com 6 meses de idade e outro com 12 anos, ignorando-se a causa da morte. As 2 filhas restantes, teem ambas o mesmo padecimento. Os avós da doente eram saúdáveis e morreram todos de idade avançada, desconhecendo-se a causa da morte, a não ser da avó materna que sofria do fígado, falecendo muito edemaciada.

História e evolução da doença:— Como já deixei dito, quando fiz o estudo dos antecedentes pessoais da doente, o aparecimento dos primeiros sintomas manifestou-se aos 9 anos de idade, apresentando:— tegumentos sêcos e espessados, principalmente nos membros inferiores e fronte, com queda do cabelo e cauda das sobrancelhas. A evolução desta doença, prolongou-se durante 3 anos, acentuando-se cada vez mais, até à ocasião do seu internamento no hospital.

Dados laboratoriais

17 de Novembro de 1924

Fórmula hemo-leucocitária:

Hemoglobina — 60 %.

N.º de glóbulos rubros por mm. cúb. — 4.030.000.

N.º de glóbulos brancos por mm. cúb. — 7.000.

Fórmula leucocitária:

Neutrófilos — 24,44 %

Eosinófilos — 8,29 %

Linfócitos — 62,80 %

Monócitos — 2,65 %

Mastleucócitos — 1,58 %

Células de Türk — 0,24 %

100,00

Foram contados 820 elementos.

Pelo exame de fórmula leucocitária, verifica-se uma inversão da fórmula, apresentando uma acentuada linfocitose com hiponeutrofilia, ligeira eosinofilia e hipomonocitose.

Reacção de Wassermann — Positiva.

Análise da urina — Normal.

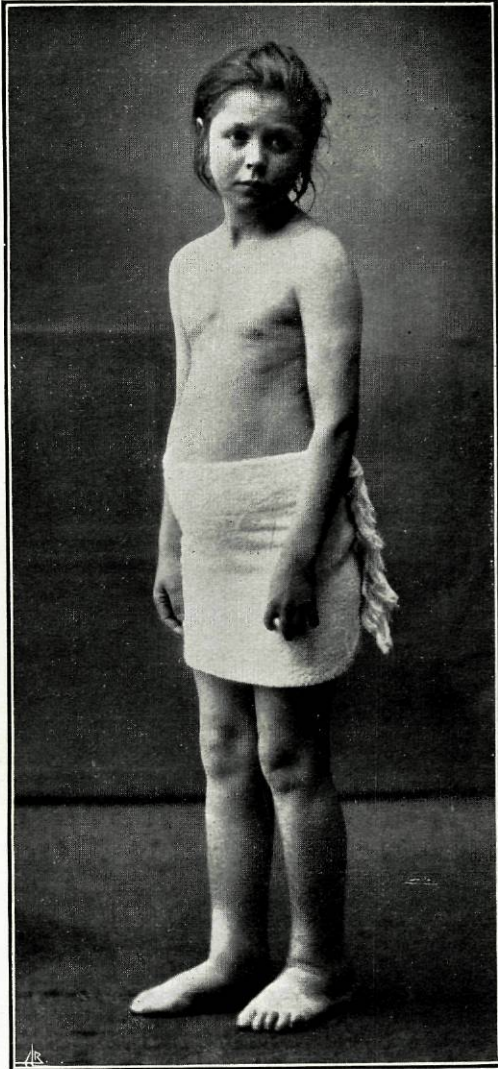
Diagnóstico

Atenta a sintomatologia, citada e descrita no estudo do estado actual da doente, caracterizada: pelo aspecto e secura da pele, por falta de secreções sebáceas e sudoríparas, áspera e ictiósica, com edema duro dos membros inferiores e da região frontal, abdomen pronunciadamente distendido e pelo estado reduzido do sistema piloso com queda de pêlos na região frontal e sobretudo na cauda das sobrancelhas, fui levado a conceber a ideia de que a doente seria portadora, muito possivelmente, dum estado fruste de mixedema.

Com efeito, os caracteres de infiltração cutânea, os exames clínico e laboratoriais, não permitem confundir êste padecimento com os edemas nefríticos ou cardíacos. Estes, são moles e elásticos, formando godet pela pressão digital, o que não sucede nesta doente em que são duros. Além disso, o exame clínico do sistema circulatório e o exame laboratorial da urina garantem o bom estado funcional dêstes órgãos.

A lepra pôde também determinar espessamento da pele, sobretudo na região frontal, queda dos pêlos e das sobrancelhas com perturbação da sensibilidade como no mixedema. Porém, a coloração vermelha acobreada da face, apresentando nódulos ou manchas acrómicas e a facies leonina, são caracteres que bastam para distingui-los.

Não deve ser um edema reumatismal, porque êste



M. de J. Sampaio

FIG. N.º 2

processo mórbido é agudo, com dores articulares e estados febris, o que não sucede na doente em questão.

O espessamento cutâneo que a doente apresenta, podia, é certo, ser determinado por acessos, freqüentes e muito repetidos, de erisipela, mas a erisipela é um processo inflamatório agudo e o padecimento que o doente acusa é crónico e sem exarcebações febris.

A elefantíasis, localizando-se nos membros, determina um aumento pronunciado do seu perímetro, mas a consistência dos turgumentos é muito mais lenhosa que no meu caso, é dolorosa e é febril.

As bosseladuras que existem nos membros inferiores da minha doente, ao nível dos tornoselos, podiam fazer lembrar a doença de Dercum. Porém, esta doença é dolorosa, as bosseladuras são moles e depressíveis como lipomas, ao contrário do meu caso em que são indolores e os turgumentos são duros.

A esclerodermia, finalmente, determina perturbações cutâneas que podem simular o mixedema, mas difere dêle pelas dores que a acompanham e pela côr da pele que é branca e lusidia, enquanto que a pele da minha doente é amarelada e baça.

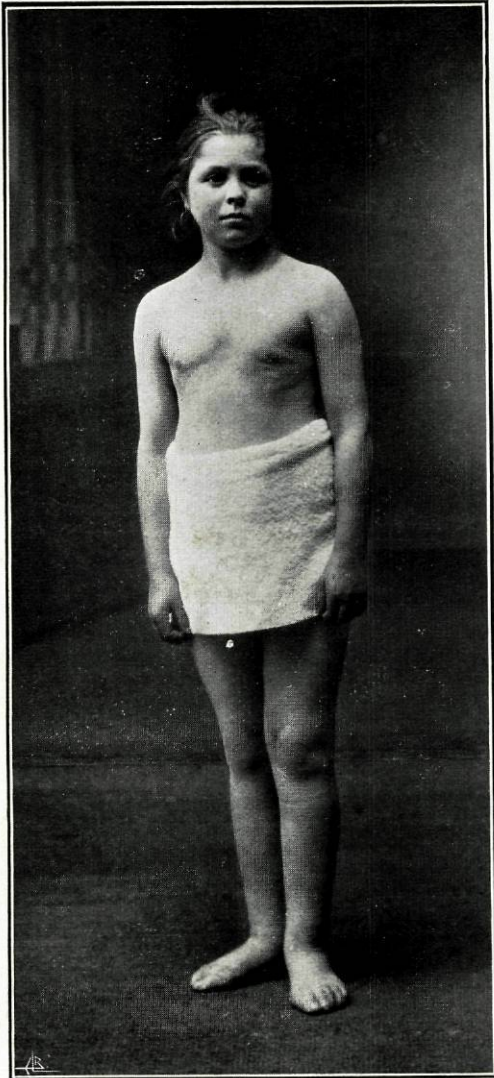
Feito o diagnóstico diferencial que deixo exposto, restava-me fazer o opodiagnóstico para verificar a disfunção tiroideia. Para isso, submeti a doente ao tratamento de prova, utilizando a tiroidina Welcome em pequena dose, um centigrama em dias alternados. À medida que a doente ia fazendo uso da opoterápia tiroideia, manifestavam-se melhoras consideráveis no estado da pele que se tornava mais lisa e macia, perdendo o aspecto ictiósico e diminuindo de espessura. O estado geral, melhorava também consideravelmente. Por conseguinte a doente é portadora de disfunção tiroideia, padecendo de mixedema fruste, com alterações de troficidade, sobretudo tegumentar e pilosa, cuja etiologia é, indiscutivelmente, a sífilis, averigüada pelos antece-

dentes hereditários e pela positividade da Reacção de Wassermann.

Prognóstico:—O prognóstico é favorável, devendo o estado tegumentar e piloso regressar ao estado normal pelo tratamento opoterápico feito com a tiroidina.

Tratamento:—A doente foi submetida inicialmente, como já referi, a um tratamento de prova pela tiroidina Welcome, utilizando 1 centigrama em dias alternados, durante 20 dias. O resultado foi favorável relativamente ao aspecto da pele, persistindo, no entanto, os edemas. Nesta conformidade, e não tendo a doente manifestado sinais de intolerância, elevei a dose para 2 centigramas diários, durante 10 dias, estabelecendo a seguir um período de repouso de 8 dias. Como a doente agüentasse ótимальmente a opoterápia tiroideia e os edemas estivessem reduzidos, elevei ainda a dose a 3 centigramas, que mantive durante 4 meses, com períodos de repouso de 10 dias em cada mez. Durante êstes 10 dias de repouso de opoterápia, utilizava o tratamento específico pelo benzoato de mercúrio, empregando $\frac{1}{2}$ centigrama por dia. O regime alimentar, consistiu no uso do leite, farinhas, massas e vegetais. A doente saiu curada no dia 20 de Março de 1925, apresentando ótimo estado geral com aumento de peso, 43^k,220 e normalidade de troficidade geral, como mostra a fig. 3.

A doente ainda não foi menstruada, sendo de presumir que nos períodos menstruais, assim como nos possíveis períodos de gestação e aleitamento, venha a fazer perturbações, dependentes da hipofunção tiroideia, visto naqueles períodos esta glândula estar sempre em hyperactividade, como indicarei quando me referir ao estudo de mixedema em geral. Feitas estas considerações à família da doente, aconselhei-lhe, para o futuro, o uso da tiroidina que fará por indicação médica nas doses convenientes e relativas às perturbações manifestadas.



M. de J. Sampaio

FIG. N.º 3

Dados laboratoriais

Depois do tratamento, em 19 de Março de 1925

Fórmula hemo-leucocitária :

Hemoglobina — 80 ‰.

N.º de glóbulos rubros por mm. cúb. — 5.024.000.

N.º de glóbulos brancos por mm. cúb. — 6.800.

Fórmula leucocitária :

Granulócitos neutrófilos — 41,20 ‰

Granulócitos eosinófilos — 5,35 ‰

Mastleucócitos — 0,46 ‰

Linfócitos — 51,41 ‰

Monócitos — 1,12 ‰

Células de Türk — 0,46 ‰

100,00

Pelo exame da fórmula leucocitária, verifica-se que se aproximou da fórmula normal, mostrando uma baixa de linfócitos e aumento de neutrófilos, relativamente à fórmula leucocitária obtida antes do tratamento, o que justifica a intervenção da secreção tiroideia na regularização e manutenção do equilíbrio hemo-leucopoético.

Medições dos membros

Perímetros: —

Antes do tratamento, em 11 de Novembro

Membro inferior direito	{	Pé	— 23 ^{cent.} , 2
		Tornoselo	— 27 ^{cent.} , 3
		Perna $\frac{1}{3}$ inf.	— 27 ^{cent.} , 5
		Perna $\frac{1}{3}$ sup.	— 31 ^{cent.}

Membro inferior esquerdo	{	Pé	— 22 ^{cent.} , 1
		Tornoselo	— 25 ^{cent.}
		Perna $\frac{1}{3}$ inf.	— 26 ^{cent.} , 7
		Perna $\frac{1}{3}$ sup.	— 30 ^{cent.} , 1

Depois do tratamento, em 19 de Março

Membro inferior direito	{	Pé	— 21 ^{cent.} , 5
		Tornoselo	— 24 ^{cent.} , 8
		Perna $\frac{1}{3}$ inf.	— 25 ^{cent.} , 4
		Perna $\frac{1}{3}$ sup.	— 29 ^{cent.} , 8

Membro inferior esquerdo	{	Pé	— 21 ^{cent.}
		Tornoselo	— 24 ^{cent.} , 6
		Perna $\frac{1}{3}$ inf.	— 25 ^{cent.}
		Perna $\frac{1}{3}$ sup.	— 29 ^{cent.} , 3

II

C. Sampaio, de 11 anos de idade, doméstica, natural da freguesia de Font'Arcada, Póvoa de Lanhoso.

A doente foi internada no Hospital A. Lopes no dia 17 de Novembro de 1925.

Estado actual:— Apresenta, como sua irmã, a pele sêca, com descamação furfurácea em todo o corpo e edemas duros nos membros inferiores. A face, igualmente edemaciada, sobretudo na região frontal, apresenta as mucosas nasal e labial congestionadas e tumefactas. Dentes serrilhados de Hutchinson e abóbaba palatina em ogiva.

O sistema piloso é deficiente, principalmente nas caudas das sobrancelhas e região frontal (Fig. 4).

Ausência de pêlos no púbis e axilas. Ausência completa de secreções sebáceas e sudoríparas. Os lábios sêcos. O ventre exageradamente abatulado. Os pés apresentam-se gretados, principalmente entre os dedos e no calcanhar. As unhas, delgadas e implantadas sôb a forma de vidro de relógio, são estriadas no sentido longitudinal. O membro inferior direito, não obstante apresentar

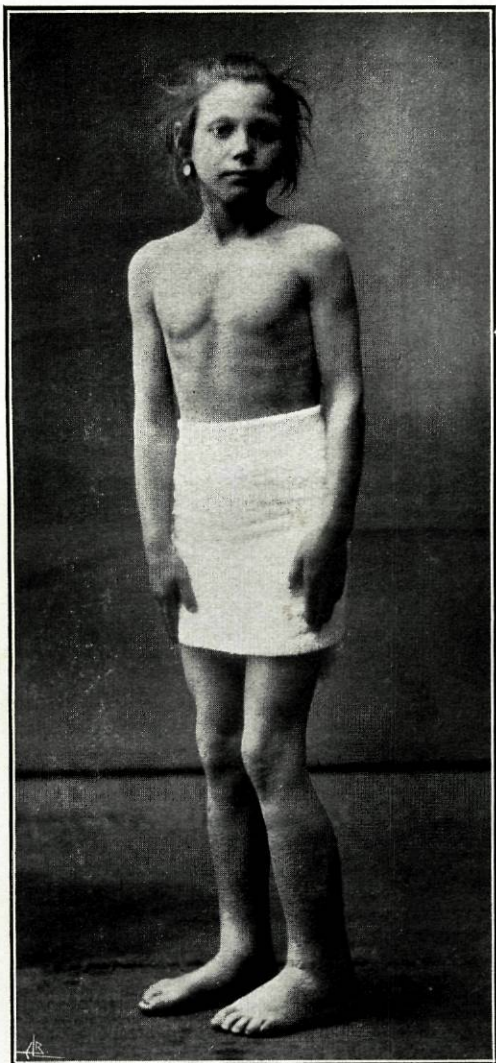
a pele sêca e escamosa, não tem um espessamento tam pronunciado como o simétrico (Fig. 4).

O corpo tiroide consegue palpar-se, apresentando-se atrofiado na generalidade. O aparelho respiratório é normal. No aparelho circulatório, o primeiro ruído é ensurdecido na base do coração e o segundo ruído do foco aórtico fortemente batido. Arritmia. Pulso arritmico, pequeno, com 62 pulsações por minuto e com $TM=13$ e $Tm=9$, ao Pachon. Apresenta os reflexos tendinosos diminuidos, principalmente os patelares e aquilianos. As pupilas reagem perfeitamente à luz e à distância. Existe diminuição de sensibilidade, tanto superficial como profunda, ao frio, pressão e dor. Normalidade dos restantes órgãos dos sentidos e do estado psíquico. É obstipada. A temperatura é normal. Medições somáticas, normais e concordantes com as médias apresentadas por Manouvrier e Pignet.

Antecedentes pessoais:—Nasceu a têrmo e normal; teve nos primeiros meses de idade um ataque de sarampo e, aos 6 anos, a gripe. Aos 10, manifestaram-se os primeiros sintomas cutâneos, citados no estudo do estado actual da doente.

Antecedentes hereditários:—Citados no estudo da sua irmã M. de J. Sampaio.

História e evolução da doença:—Esta doença, que principiou aos 10 anos, manifestou-se por edemas duros dos membros inferiores, não depressíveis pela pressão digital, com pele áspera e escamosa em todo o corpo e queda da cauda das sobrançelhas e do cabelo na região frontal.



C. Sampaio

FIG. N.º 4

Dados laboratoriais

Antes do tratamento, em 20 de Novembro de 1925

Fórmula hemo-leucocitária :

Hemoglobina — 58 %
 N.º de glóbulos rubros por mm. cúb. — 3.042.000.
 N.º de glóbulos brancos por mm. cúb. — 6.320.

Fórmula leucocitária :

Granulócitos neutrófilos	— 31,46 %
Granulócitos eosinófilos	— 6,22 %
Linfócitos	— 59,23 %
Monócitos	— 1,94 %
Mastleucócitos	— 1,03 %
Células de Türk	— 0,12 %
	100,00

Como no caso clínico precedente, existe, embora menos acentuada, uma linfocitose com hiponeutrofilia, ligeira eosinofilia e hipomonocitose.

Análise da urina

Antes do tratamento, em 20 de Novembro de 1925

I — Caracteres gerais :

Volume	1570
Côr	Amarelo pálida
Aspecto	Levemente turvo
Depósito	Pequeno
Cheiro	Normal
Consistência	Fluida
Reacção	Levemente ácida
Densidade a 15º	1,0172

II — Elementos anormais :

Albumina.	Nula
Glucose	Nula
Pigmentos biliares	Nulos
Ácidos biliares	Nulos
Indican	Pequena porção
Urobilina	Levemente diminuída

III — Exame microscópico :

Células das vias urinárias; raros leucócitos e colónias microbianas de inquinação.

IV — Componentes normais :

	Por litro	Por 24 horas
Elementos orgânicos.	19,660	31,456
Elementos minerais	17,740	28,384
Total das matérias dissolvidas.	37,400	59,840
Acidez total (em P ² O ⁵)	0,567	0,907
Ureia.	8,528	13,644
Ácido úrico.	0,269	0,430
Ácido fosfórico (em P ² O ⁵)	0,680	1,088
Cloreto de sódio (em NaCl).	11,992	19,187
Urobilina	0,080	0,128

Relações urológicas 0/0 :

$$\begin{array}{l}
 \text{I} \left\{ \begin{array}{l}
 \text{Úrica} \left(\frac{\text{Ácido úrico}}{\text{Ureia}} \right) = 3,1 \\
 \text{Ureica} \left(\frac{\text{Ureia}}{\text{Resíduo orgânico}} \right) = 43,3
 \end{array} \right. \\
 \\
 \text{II} \left\{ \begin{array}{l}
 \text{Desmineralização} \left(\frac{\text{elem. minerais}}{\text{elem. totais}} \right) = 47,4 \\
 \text{Fosfo-ureica} \left(\frac{\text{Ácido fosfórico}}{\text{Ureia}} \right) = 7,9
 \end{array} \right.
 \end{array}$$

RESUMO:— Desequilíbrio dos processos nutritivos, caracterizado pelo exagêro de desmineralização, pela poliúria, com uma baixa relativamente pequena de ureia e um pouco de urobilinúria, provavelmente em relação, como a indicanúria, com as fermentações intestinais.

Diagnóstico:— Atendendo à identidade de sintomas existentes entre esta doente e sua irmã M. de J. Sampaio e ao efeito favorável obtido pelo opodiagnóstico instituído, o seu padecimento é, sem dúvida, uma disfunção tiroideia, determinando mixedema fruste, com alterações de troficidade tegumentar e pilosa, de etiologia heredo-sifilítica, averiguada pela positividade da R. Wa.

Prognóstico:— Favorável.

Tratamento:— A doente, foi submetida ao tratamento pela opoterápia tiroideia, utilizando a tiroidina Welcome. 1 centígrama diário, durante 10 dias do primeiro mês, constituiu a dose pedra de toque. Passou depois à dose de 2 centigramas diários durante 20 dias de cada mês. Êste tratamento durou 6 meses e foi intercalado com o uso de injeções diárias de benzoato de mercúrio ($1/2$ centígrama), na dose total de 24 injeções.

A doente saiu curada no dia 27 de Abril de 1926, apresentando, como sua irmã, relativa normalidade tegumentar, do sistema piloso e do metabolismo celular verificada pelos exames da urina e fórmula hemo-leucocitária.

Dados laboratoriais

Depois do tratamento, em 20 de Abril de 1926

Fórmula hemo-leucocitária :

Hemoglobina — 60 ‰.

N.º de glóbulos rubros por mm. cúb. — 4.026.000.

N.º de glóbulos brancos por mm. cúb. — 6.510.

Fórmula leucocitária:

Granulócitos neutrófilos	— 39,22 %
Granulócitos eosinófilos	— 4,93 %
Linfócitos	— 53,30 %
Monócitos	— 1,40 %
Mastleucócitos	— 1,05 %
Células de Türk	— 0,10 %
	100,00

Semelhantemente ao caso clínico de M. de J. Sampaio, deu-se aqui uma «reacção paradoxal» apresentando-se esta fórmula mais aproximada da normal que a de 20 de Novembro de 1925 (pág. 33).

Análise da urina

Depois do tratamento

I — Caracteres gerais:

Volume	1230
Côr	Amarelo pálida
Aspecto	Levemente turvo
Depósito	Pouco abundante
Cheiro	Normal
Consistência	Fluida
Reacção	Ácida
Densidade a 15°	1.0223

II — Elementos anormais:

Albumina	Não contém
Glucose	Não contém
Pigmentos biliares	Não contém
Ácidos biliares	Não contém
Indican	Pouco abundante
Urobilina	Contém

III — Exame microscópico:

Células das vias génito-urinárias, alguns leucócitos e colónias microbianas de inquinação.

IV — Elementos normais:

	Por litro	Por 24 horas
Elementos orgânicos.	30,921	40,197
Elementos minerais	17,479	22,722
Total das matérias dissolvidas.	48,400	62,919
Acidez total (em P ² O ⁵)	0,810	1,053
Ureia.	20,448	26,582
Ácido úrico.	0,403	0,523
Ácido fosfórico (em P ² O ⁵)	1,370	1,781
Cloreto de sódio (em NaCl).	11,115	14,449
Urobilina	0,100	0,130

V — Relações urológicas ‰:

$$\begin{array}{l}
 \text{I} \left\{ \begin{array}{l}
 \text{Úrica} \left(\frac{\text{Ácido úrico}}{\text{Ureia}} \right) = 1,9 \\
 \text{Ureica} \left(\frac{\text{Ureia}}{\text{Resíduo orgânico}} \right) = 66,1
 \end{array} \right. \\
 \\
 \text{II} \left\{ \begin{array}{l}
 \text{Desmineralização} \left(\frac{\text{elem. minerais}}{\text{elem. totais}} \right) = 36,1 \\
 \text{Fosfo-ureica} \left(\frac{\text{Ácido fosfórico}}{\text{Ureia}} \right) = 6,7
 \end{array} \right.
 \end{array}$$

Medições dos membros

Perímetros: —

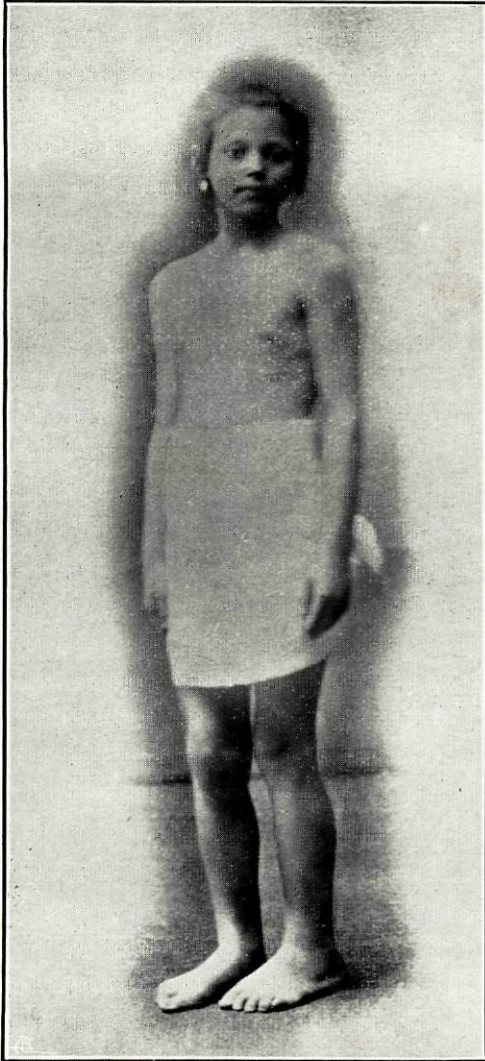
	Antes do tratamento
Membro inferior direito	Pé — 21 ^{cent.} , 2
	Tornoselo — 24 ^{cent.}
	Perna ¹ / ₃ inf. — 26 ^{cent.} , 2
	Perna ¹ / ₃ sup. — 28 ^{cent.} , 7

Membro inferior esquerdo	{	Pé	— 23 ^{cent.}
		Tornoselo	— 27 ^{cent.} , 5
		Perna $\frac{1}{3}$ inf.	— 27 ^{cent.} , 6
		Perna $\frac{1}{3}$ sup.	— 29 ^{cent.} , 5

Depois do tratamento

Membro inferior direito	{	Pé	— 21 ^{cent.}
		Tornoselo	— 23 ^{cent.} , 8
		Perna $\frac{1}{3}$ inf.	— 24 ^{cent.} , 6
		Perna $\frac{1}{3}$ sup.	— 28 ^{cent.} , 2

Membro inferior esquerdo	{	Pé	— 21 ^{cent.} , 8
		Tornoselo	— 24 ^{cent.} , 8
		Perna $\frac{1}{3}$ inf.	— 25 ^{cent.}
		Perna $\frac{1}{3}$ sup.	— 29 ^{cent.} , 1



C. Sampaio

FIG. N.º 5

III

J. C. de Sousa, de 9 anos de idade, natural da freguesia de S. Gens. Póvoa de Lanhoso.

Estado actual:— O doente apresenta a facies arredondada, em lua cheia, segundo a expressão típica de Gull, fronte reduzida, com achatamento ao nível das regiões temporais e nariz deprimido na raiz e parte média (Fig. **A**). Prognatismo alvéolo-dentário superior, abóbada palatina cavada em ogiva e distrofias dentárias, caracterizadas por ausência dos caninos superiores e primeiro prêmolar inferior direito, cavalgamento e cárie dos dois primeiros prêmolares esquerdos inferiores. A cabeça oblonga e proeminente ao nível do vertex (Fig. **B**). Ausência de tragus. O cabelo é raro, grêsso e sêco. As unhas espessas e estriadas. Abdomen abatulado, apresentando grande camada de adiposidade. O pescoço é curto. O torax, globoso e reduzido, fica como que encajado entre a cabeça e o ventre, que são volumosos. A pele é sêca, côm de cera e glabra. Os órgãos genitais são reduzidos. A glândula tiroideia não se encontra pela palpação. O exame completo do aparelho respiratório

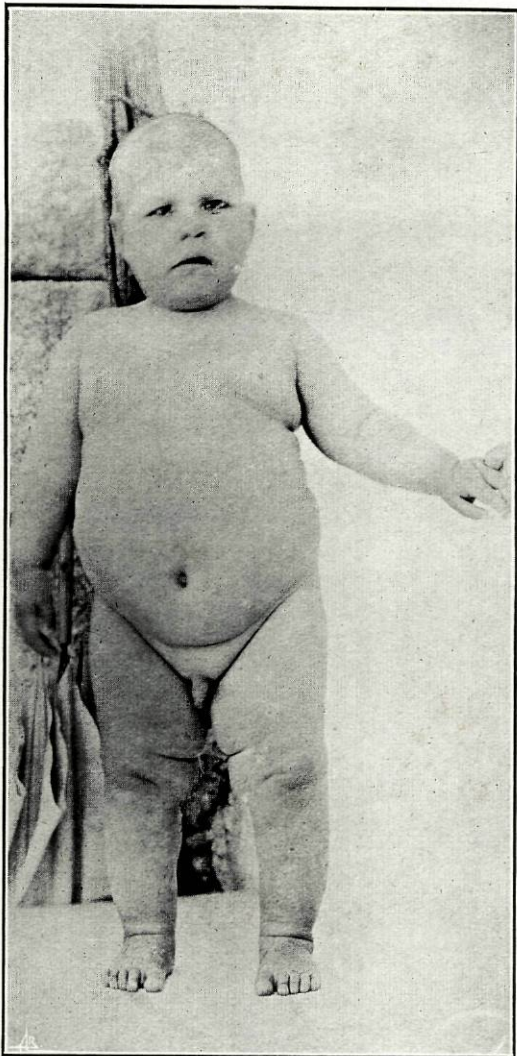
nada revelou de anormal. A auscultação o coração, apresenta-se arritmico, ruído sistólico breve em todos os focos de auscultação e o diastólico vibrante, francamente martelado em todos os focos, intensificando-se mais nos focos mitral e aórtico. Pulso pequeno, arritmico com 86 pulsações por minuto. Tensão arterial fraca e tensão diferencial quasi nula $TM=9$ e $Tm=7$ (determinadas pelo oscilómetro de Pachon).

O aparelho digestivo normal, não obstante a poli-fagia do doente. Os reflexos tendinosos dos membros inferiores, ligeiramente exagerados. Reflexos olecrania-nos normais; os radiais e cubitais diminuidos. Reacção pupilar normal à luz e à distância. Impossibilidade de investigação das sensibilidades gerais, em virtude do precário estado mental do doente, caracterizado por sintomas de idiotia. Dispõe dum pequeno número de têr-mos ou frases desconexas, que aplica indiferentemente. Não conhece ninguem, repete o que ouve e não revela sentimentos affectivos. E' insaciável, comendo muito e sempre. Apaixonado pela música, executa cantigas com relativa correcção. Não conseguiu aprender a contar até 10, nem a conhecer o alfabeto.

Antecedentes pessoais:—O doente nasceu a têr-mo, manifestando sinais de raquitismo. Começou a andar muito tarde, aos 2 anos e meio, data em que foi atacado dum padecimento que o transformou num pequeno monstro, como mostra a fig. 6, e que descreverei quando me referir ao diagnóstico e evolução da doença. Desde essa idade, tornou-se muito susceptível às doenças, fazendo freqüentemente gripe, corizas e anginas.

Antecedentes hereditários:—Os pais, morreram novos, ignorando-se as causas de morte.

Do pai consta, ter contraído várias doenças vené-rias de que não se tratou e que transmitiu à esposa.



J. C. Sousa

FIG. N.º 6

A mãe teve 3 abôrtos e um nado-morto.

Dos avós, já falecidos, ignoram-se as causas de morte.

História e evolução da doença:— Êste doente, que me foi obsequiosamente cedido pelo senhor Doutor Adelino Pinto Bastos, foi internado no Hospital António Lopes, em 20 de Março de 1916, com 2 anos de idade.

Como consta do arquivo dêsse hospital, o motivo de internamento foi o estado de raquitismo que o doente apresentava e que era caracterizado por:

Tumefacção das epífises, sobretudo nos punhos e joelhos, com adelgaçamento dos membros. Crânio volumoso, com atraso manifesto de consolidação das suturas. Bossas frontais salientes. Dentição retardada e rosário costal. Pôsto o diagnóstico de raquitismo, firmado no exame clínico, foi o doente submetido ao tratamento conveniente pelo óleo de fígados de bacalhau, xarope iodotânico e produtos cálcicos. Cinco meses depois, isto é, em Julho dêsse mesmo ano, o doente começou a manifestar sintomas interessantes, caracterizados por aumento desproporcionado de todo o corpo, como mostra a fig. 6, com edema generalizado e duro, não apresentando depressão em godet. A língua saía da bôca, donde corria constantemente saliva em grande quantidade. A pele, sêca e escamosa, fazia pregas, sobretudo no torax, ventre e membròs (Fig. 6). As pálpebras, muito intumescidas, ocultavam muito os globos oculares. O sistema piloso era reduzido. O ventre proeminente e os orgãos genitais normalmente conformados. O estado psíquico começou a declinar, apresentando o doente sintomas de idiotia.

Com esta vasta sintomatologia foi pôsto o diagnóstico de mixedema, sendo o doente submetido ao tratamento apoterápico pela glândula tiroideia, fresca, de carneiro, colhida asépticamente no matadouro municipal. Começou por tomar $\frac{1}{2}$ lóbo, 10 dias do primeiro mês, passando depois a tomar 1 lóbo inteiro, durante 15 dias

de cada mês. Êste tratamento, que foi prolongado, com intermitências, por 5 anos e meio, deu bons resultados relativamente ao desenvolvimento físico, como mostra a fig. 7, persistindo as alterações dentárias, como narro no estudo do estado actual.

O estado psíquico, porém, nada aproveitou com o tratamento, persistindo os sintomas de idiotia.

Havendo sífilis comprovada pela positividade da R. Wa., foi tratado, nos períodos intercalares do tratamento opoterápico, pelo benzoato de mercúrio na dose de $\frac{1}{2}$ centígrama por dia.

Dados laboratoriais

Fórmula hemo-leucocitária :

Hemoglobina — 97 %.

N.º de glóbulos rubros por mm. cúb. — 5.320.000.

N.º de glóbulos brancos por mm. cúb. — 6.220.

Fórmula leucocitária :

Granulócitos neutrófilos — 68,29

Granulócitos eosinófilos — 2,12

Linfócitos — 23,32

Monócitos — 5,14

Mastleucócitos — 1,13

100,00

Exame da urina — Normal.

Reacção de Wassermann — fortemente positiva.

Diagnóstico: — Os sintomas clínicos obtidos pelo exame do doente no momento do internamento, e considerados de raquitismo, devem ser atribuídos, mais pro-

priamente, às alterações de glândula tiroideia, como provam os sintomas consequentes, a evolução da doença e a benéfica acção do tratamento opoterápico pela tiroideia.

De resto, os trabalhos de Trachewski teem mostrado o raquitismo em fetos de animais apresentando ausência da glândula tiroideia, e Rouillard e Claude citados no estudo do mixedema em geral, observaram, em gerações sucessivas de animais tiroidectomizados, uma paragem de desenvolvimento muito manifesta, apresentando os ossos lesões, macro e microscópicas, exactamente comparáveis às do raquitismo humano. Atendendo às alterações psíquicas e às deformações físicas que ainda hoje existem, e que cito no estudo do estado actual, supponho tratar-se dum caso de idiotia mixedematosa de origem heredo-sifilítica, comprovada pela forte positividade da R. Wa.

Prognóstico:—Por via de regra, os doentes portadores de mixedema congénito ou precoce são muito propensos às infecções, oferecendo-lhe pouca resistência. Como já expuz na evolução da doença, êste doente fazia, muito facilmente, corizas, anginas, gripes, etc., sendo de presumir um prognóstico reservado.

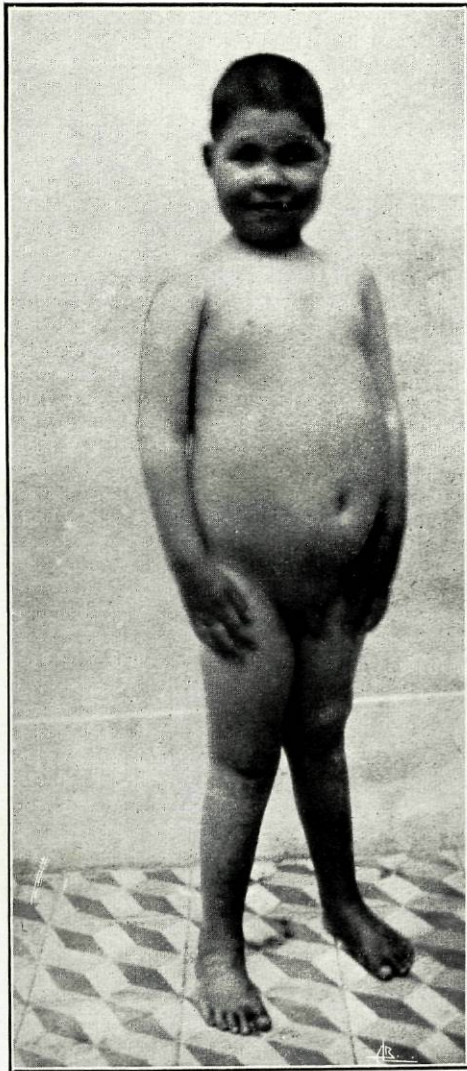
Quanto ao seu estado psíquico, persistirá sempre idiota, não obstante o tratamento educativo instituído.

Tratamento:—Como já disse, êste doente foi tratado durante 5 anos e meio pela glândula fresca de carneiro, colhida asepticamente no matadouro municipal. Ultimamente utilizou a tiroidina Welcome, na dose de 10 centigramas por dia, durante 12 dias de cada mês e benzoato de mercúrio, na dose de $\frac{1}{2}$ centigrama diário, a alternar com o tratamento opoterápico.

Êste tratamento durou 8 meses. A «pari-passu» que fazia o tratamento medicamentoso, instituiu-se um tratamento educativo, embora sem proveito, segundo as nor-

mas expostas pelo Prof. Almeida Garrett e citadas no estudo do tratamento do mixedema em geral.

O doente deve continuar o tratamento durante t \hat{o} da a sua vida, utilizando uma dose m \acute{e} dia de 10 a 15 centigramas de tiroidina por dia todos os meses, com per \acute{e} odos de repouso, afim de prevenir e resistir \grave{a} s infec \c{c} es e obstar a uma regress \tilde{a} o ao per \acute{e} odo inicial do seu padecimento.



J. C. Sousa

FIG. N.º 7

CAPÍTULO II

Considerações gerais sôbre o mixedema

Esbôço histórico

Devemos quasi todos os conhecimentos sôbre o estudo clínico da secreção interna da glândula tiroideia, em primeiro logar aos sábios ingleses do século passado e, modernamente, aos químicos e fisiologistas norte-americanos.

Com efeito, foram os clínicos ingleses, Curting em 1860, Hilton Fagge em 1870, William Gull em 1873 e W. Ord em 1877, os primeiros que se dedicaram a êste estudo.

William Gull, em Outubro de 1873, apresentou à «Sociedade Clínica de Londres» cinco casos pertencentes a uma afecção que não era ainda conhecida, que designou por estado cretinoide e que era caracterizada pelos sintomas seguintes: estado indiferente dos doentes, intumescimento da pele e ausência ou atrofia do corpo tiroide. A seguir Ord, em 1877, apresentou à «Sociedade Médico-Cirúrgica de Londres» 6 observações pertencentes à mesma afecção, baseando-se nas lesões histológicas da pele, constatadas num dêsses casos, para lhe dar o nome de Mixedema (edema mucoso) responsabilizando a atrofia da glândula tiroideia por semelhante quadro clínico. Von Eiselberg no seu livro «Die Krankheiten dei Schild-

druse» publicado em 1901, escreve que o célebre cirurgião do hospital Guy de Londres, Astley Cooper, já desde os princípios do século XIX, conhecia os perigos da extirpação da glândula tiroideia.

Em 1856, Schiff, célebre fisiologista de Gênebra, demonstrou experimentalmente estes perigos em cães, mas somente depois dos trabalhos de Reverdin em 1882 e Theodore Rocher em 1883, é que o mixedema operatório, após a extirpação da glândula tiroideia, prendeu a atenção da classe médica. Charcot, desde há muito tinha observado alguns casos dêste mesmo estado patológico, tanto em França como noutros países onde fez observações. Descrevia-os sob o nome de Caquexia paquidérmica. Em 1880, Ballet publicou a primeira observação francesa e a seguir ao aparecimento das primeiras observações clínicas de Ballet e de Thaon, Bourneville e H. d'Oliver citaram, ainda em 1880, um caso que mostrava novo aspecto da doença — tratava-se dum cretino do hospício de Bicêtre, apresentando exactamente os mesmos sintomas que os doentes de Gull e Ord. Foi então que Bourneville consagrou uma série de publicações à idiotia mixedematosa da criança identificando-a com o estado cretinoide de Beach e Freland. Na mesma ocasião, foram publicadas novas observações na Inglaterra e América por Duckworth e Hammond; em 1881 uma revista crítica de Merklen e uma tese de Ridet Saillard, vulgarizaram o conhecimento desta nova doença, sendo logo estabelecida nitidamente a sintomatologia.

A clínica bastava, por si só, para justificar a individualidade dêste estado patológico, porque as autópsias eram raras, conhecendo-se apenas 3 publicadas por Ord e Lloyd (1881). Nestas autópsias, tinha-se observado, nos diferentes tecidos, uma matéria mucóide, rica em mucina, motivo que levou Ord a dar o nome de *mixedema* a esta doença.

Em 1880, numa autópsia, foi verificada por Ord a atrofia do corpo tiroide.

A freqüência com que era praticada a tiroidectomia, sobretudo por Reverdin, levou os diferentes cirurgiões a verificar uma sintomatologia característica, após esta operação. Além dos fenómenos nervosos, apareciam os edemas pronunciados e típicos desta doença. Reverdin, comparou êste estado, pelos seus sintomas, com a caquexia paquidérmica e deu-lhe o nome de «mixedema por extirpação da glândula tiroideia» ou mixedema operatório. Kocher, após os estudos de Reverdin, fez uma comunicação dando a êste estado patológico o nome de «caquexia strumipriva».

Depois dos de Kocher, aparecem os trabalhos de Julliard, Baumgartner, König, Güssenbauer, Mikulicz, Poncet, Ruggi, Gordon, mostrando que o mixedema operatório e mixedema espontâneo eram uma e a mesma doença, diferindo somente pela causa que consiste num caso na ablação, no outro na alteração do corpo tiroide.

Schiff em 1884 praticou a ablação da glândula tiroideia em 60 cães, verificando o aparecimento de sintomas graves, caracterizados por tristeza, indolência, convulsões, dispneia e hipotermia, a que se seguia a morte. Êste estudo de Schiff foi confirmado pelos trabalhos de Sanquirilo, Albertoni, Fizzoni, Fuhr, Zanda e Gley. Horsley observou êste mesmo facto em macacos em 1885, Gley no cão em 1891 e Eiselberg no carneiro em 1892, concluindo todos que êstes sintomas eram semelhantes aos observados no homem. No ano de 1883 a «Sociedade de Medicina Londrina» nomeou uma comissão de homens notáveis, para estudar o mixedema, da qual faziam parte V. Horsley, Feliz Semon, W. Ord, Halliburton, Hector e Mackenzie. O relatório da «Investigation Committee» publicado em 1888, constitui uma obra clássica sobre o assunto, não se encontrando ainda possibilidade de cura do mixedema.

Em 1889, Brown-Sequard teve a ideia de atribuir os sindromas e desenlace fatal, conseqüentemente à extirpação de certas glândulas, à supressão da secreção

interna e propoz combatê-los com extractos dos respectivos órgãos glandulares.

Schiff e Eiselberg, tinham já enxertado a glândula tiroideia em animais na convicção de combater a caquexia stumipriva e Kocher em 1883 e 1889, praticou o enxêrto, por diversas vezes e com sucesso, para curar o mixedema post-operatório; Bricher recorreu ao mesmo processo em 1889, mas foi Victor Horsley que em 1890 sugeriu ao seu aluno George Murray o meio de curar o mixedema. No mesmo ano de 1890 (*Progrès Medical*, vol. XII, pág. 170) dois médicos portugueses, Betencourt e Serrano, de Lisboa, obtiveram bom resultado em um caso de mixedema, com o enxêrto de glândula tiroideia de carneiro e êsse successo influiu sôbre os trabalhos de Murray que no ano seguinte publicou sob o nome «*On the treatment of myxedeme by hypodermic injection of an extract of the thyroid gland of a sheep*» (*British Med. Journal*—10 de Outubro de 1891). A seguir, apareceram os trabalhos de Victor Mackenzie, Fox e Howitz em 1892 preconizando o tratamento por ingestão de glândula tiroideia fresca e de extractos orgânicos da mesma glândula.

Graças aos estudos de Kendall, Plumner e irmãos Maio conseguiu-se a aplicação da opoterápia pela substância activa da glândula tiroidea.

Estudo do mixedema em geral

O estudo do mixedema abrange um syndroma complexo em que intervêm não só a glândula tiroideia, mas ainda os sistemas simpático e parasimpático, conjuntamente com o sistema vascular e, muitas vezes, as diferentes glândulas de secreção interna, estabelecendo-se entre estes elementos uma desarmonia de função, que altera totalmente a simbiose funcional que os une e relaciona. Entre o simpático e a glândula tiroideia existem relações muito íntimas que é necessário conhecer, para fazer o

estudo da secreção interna desta glândula. O simpático e o parasimpático, isto é, o sistema de vida vegetativa, tem por função, regular os grandes processos gerais orgânicos, entre os quais o regulamento das funções endocrínicas. Por isso, o estudo destes sistemas simpático e parasimpático, é intimamente relacionado com o funcionamento das glândulas de secreção interna, porquanto elas equilibram o seu funcionamento, sofrendo, em compensação, efeitos que as tornam mais ou menos sensíveis, mais ou menos excitáveis.

A união destes dois sistemas, nervoso e endocrínico é tão estreita, que se podem descrever de conjunto, segundo a opinião de Guillaume, sôb o nome de mecanismo neuro-glândular, sendo o elemento nervoso, o simpático, e o elemento glândular, as glândulas de secreção interna. O simpático actua sôbre a nutrição e funcionamento dos tecidos e esta função pode pôr-se em evidência pela secção dos raminhos simpáticos que enervam um animal de experiência, vindo então produzir-se uma queda dos pêlos, com modificações histológicas das células das papilas e da camada granulosa. Dirige, além disso, o funcionamento dos músculos lisos da derme, baseando-se nesta acção o meio de investigar o seu estado funcional, pela pesquisa do reflexo pilo-motor. Regula a secreção das glândulas sudoríparas e os fenómenos metabólicos gerais do organismo, actuando por duas maneiras:

a) por acção directa sôbre as glândulas de secreção interna.

b) por modificações circulatórias.

Segundo Guillaume, entre as vias nervosa e sanguínea há a mesma diferença que entre o telégrafo ordinário e o telégrafo sem fios.

Êstes dois sistemas têm o mesmo aparelho receptor, mas vias de propagação diferentes. Dum lado a via nervosa, conduzindo o influxo, isto é, o telégrafo ordinário

rio com o seu fio por onde passa a corrente eléctrica, por outro lado, a via sangüinea, o meio interno que transmite os agentes químicos, susceptíveis de actuar sobre o aparelho terminal, como para o telégrafo sem fios, o espaço conduz as ondas hertezianas.

Assim se encontra fechado o circuito: sistema nervoso-glândular-sistema nervoso e, por conseguinte, assim se encontra afirmada a inter-dependência íntima dos elementos nervosos e glandulares. É por ela, que se encontra assegurado o mecanismo de que depende o equilíbrio orgânico.

A secreção tiroideia, excita às vezes o simpático, outras, o parasimpático, o que explica a mistura tam complexa, nos basedowianos, de sintomas provindo da excitação simultânea de um e outro sistema. O simpático, dirige sobretudo o funcionamento das glândulas endocrínicas e tendo um efeito acelerador sobre o metabolismo, diz-se que tem um «papel catabólico», isto é, de destruição de reservas. O parasimpático tem também um papel importante no metabolismo, regularizador de função das glândulas endocrínicas, desempenhando uma «função anabólica».

O simpático acelera e o parasimpático retarda. É preciso encarar duma parte, a influência das secreções internas sobre as perturbações nervosas, e doutra a influência do sistema nervoso sobre as secreções internas. Os produtos de secreção das glândulas endocrínicas lançados no meio sangüíneo, vão, por um jôgo harmonioso, assegurar a conservação do equilíbrio humoral. O mecanismo íntimo desta secreção, actuando por via nervosa, é interpretado de forma sedutora pela teoria actual dos sinapses. Dá-se o nome de sinapse à articulação das ramificações axónicas duma fibra nervosa com os ramos dendríticos do neurone sub-jacente. No dizer de Laignel-Lavastine, a acção da secreção tiroideia sobre o simpático é muito difícil de estudar, dada a ausência de conhecimento dum corpo quimicamente definido, segregado pela tiroide.

Ossakine, depois de ter mostrado que os vasos motores da glândula tiroideia provém sobretudo dos nervos faríngeos e passam também pelos nervos laríngeos, superior e inferior, concluiu que a enervação vaso-motora da tiroide, depende do grande simpático. Os nervos secretores da glândula tiroideia vem pelos nervos laríngeos, ramos do vago e pelo grande simpático, como demonstram as experiências de Cyon e Wiener. Êste último autor, verificou que a extirpação do gânglio estelar determina a atrofia da glândula tiroideia e conseqüentemente dá-se uma diminuição de secreção de tiroglobulina. A excitação do simpático cervical produz fenomenos de hipertiroideia.

Em resumo, pode e deve admitir-se, que o simpático actua sôbre as secreções internas; as secreções internas actuum sôbre o simpático; enfim, o simpático e secreções internas substituem-se, como factores de coordenação. Em certos casos a coordenação humoral, substitui a coordenação nervosa que é equivalente.

Segundo a opinião de Martinet, esta simbiose funcional neuro-vásculo-endocrínica, exerce sôbre todos os órgãos e suas funções motoras e secretórias, uma dupla acção, directa e indirecta. Directa, por excitação real, servindo-se dos nervos aferentes e indirecta por intermédio dos produtos de secreção endocrínica que, tendo origem sôb a influênciã da excitação dos nervos correspondentes, vão por via sangüinea influênciar a actividade motora ou secretória dos citados órgãos. Esta simbiose vásculo-endocrino-vegetativa, arrasta inevitavelmente no seu ciclo, todo o equilíbrio humoral; comanda e é sensivelmente comandada por êle. Para o mesmo autor, a simbiose funcional geral neuro-vásculo-endocrínica, duma parte e a inter-dependência do tonus neuro-vegetativo e dos diversos estados de equilíbrio ou de desequilíbrio humoral doutra parte, são de molde a renovar a patologia e a terapêutica, estabelecendo uma síntese neuro-orgânico-humoral conciliando e coordenando, duma forma mais

nítida, as velhas teorias do vitalismo, organicismo e humorismo que não satisfazem senão uma parte do problema vital. Permite, além disso, pôr de parte as concepções de nervosismo, organicismo e humorismo, e tornar mais nítida a compreensão de muitos syndromas endocrínicos. A glândula tiroideia, segrega e lança no sangue e linfa uma secreção, ainda mal determinada e certamente complexa, que influencia directamente (por via sangüinea) ou indirectamente (por via, sobretudo, simpática) a maior parte dos órgãos e tecidos. A clínica e a farmacodinamia, provam a complexidade do estudo da secreção interna da glândula tiroideia.

Factos clínicos: na hipertiroidia, os fenómenos não são sempre os mesmos; ao lado de casos típicos de Basedow, podem-se encontrar casos híbridos de Basedow mixedematizados e que obrigaram a criar o termo de «distiroidia».

Factos farmacodinâmicos: a variabilidade de acção, no mesmo indivíduo, de preparações tiroideias diferentes (iodotirina de Baumann é eficaz, enquanto que um extracto tiroideo ordinário é ineficaz ou inversamente). Outro ponto interessante e digno de nota, que convém frisar no estudo do mixedema em geral, é a disfunção da glândula tiroideia. Léopold Lévi, dedicou-se a êste estudo e verificou que os doentes apresentam, muitas vezes, perturbações opostas, caracterizadas, por exemplo, por crieptesia e lufadas de calor, edemas e emmagrecimento, alternativas de obstipação e de diarreia. Estas perturbações ora se sucedem, ora se associam no mesmo indivíduo. É difficil de explicar êste facto. Para aquele autor, trata-se duma instabilidade glandular, de estados de hiper e hipofunção sucessivos; para outros, são estados poliglandulares; para outros enfim, trata-se de uma distiroidia, produzindo secreções de má natureza.

A existência desta distiroidia, não parece duvidosa em muitos e variados casos clínicos, porquanto Kendall e Wilson têm demonstrado que é possível determinar

produtos tiroideos, cujas fórmulas e propriedades não são de facto as do produto elaborado normalmente.

No entanto, as pesquisas são ainda muito poucas para que se possa fazer outra coisa, que não seja admitir a sua importância clínica. Se fôsse possível confirmar a composição química total da secreção tiroideia, é provável que nos síndromas de hiper- e hipo-função glandular fôsse preciso considerar à parte e sob um ponto de vista importante, estas perturbações de secreção tiroideia. A acção da glândula tiroideia sôbre o metabolismo nutritivo tem chamado a atenção dos primeiros observadores, os quais reuniram os grandes factos clínicos caracterizados por:

1.º) distrofia gordurosa mixedematosa dos insuficientes tiroideos (cretinos, obesidade, hipotiroídia e mixedema).

2.º) paralelismo das funções tiroideias e do desenvolvimento corporal, sexual e mental.

Ao lado de perturbações típicas e bem definidas, determinadas por alterações profundas da glândula tiroideia, convém citar as perturbações «incipiens», os estados frustes, que o exame clínico consciencioso é muitas vezes incapaz de reconhecer, por falta de sinais exteriores e de sintomas aparentes.

E é de toda a conveniência descobrir um desvio tiroideo no seu início, porque o seu tratamento é tanto mais fácil, mais eficaz e definitivo, quanto a alteração da glândula «chefe de fila» não tem ainda arrastado a deficiência das outras.

Além da simbiose funcional geral neuro-vásculo-endocrínica, temos de atender à sinergia que une funcionalmente as diversas glândulas endocrínicas entre si. A glândula tiroideia exerce no metabolismo uma função incontestável; a sua hiperfunção eleva quantitativamente as trocas, enquanto que a diminuição de função e com mais

forte razão a extirpação, traduz-se por retardamento dos fenómenos metabólicos.

Experimentalmente, num indivíduo normal ou hipertiroideo pode-se produzir uma aceleração rápida de metabolismo injectando-lhe extracto tiroideo. Se compararmos os efeitos da glândula tiroideia com as glândulas supra-renais, vemos que as primeiras determinam variações lentas e regulares, enquanto que as outras são responsáveis pelas modificações bruscas e paroxísticas do metabolismo. Fazendo a ablação do corpo tiroide, verifica-se que a actividade da glândula supra-renal, parece diminuída; e a excitabilidade do sistema simpático, inteiramente ligada a esta última, é afectada; a quantidade de adrenalina é diminuída segundo os trabalhos de Herring. O extracto tiroide, dado em fortes doses, aumenta a quantidade de adrenalina, como demonstraram os estudos de Gley e Quinquaud no sangue da glândula supra-renal. Conquanto muito importantes, estas glândulas não intervêm somente no metabolismo. A sinergia que une todo o sistema endocrínico, é expressa bem claramente por Claude e Gougerot que dizem o «mixedema é um síndrome uniglandular com lesões pluriglandulares». As glândulas genitais e hipófise, embora indirectamente, colaboram também nêle.

A glândula tiroideia actua duma maneira directa sobre o pâncreas dificultando-lhe o papel de pôr em reserva glicogénio e reforça esta acção exaltando o funcionamento do tecido cromafino que tem também uma acção impedidora sobre o pâncreas. As glândulas tiroideia, hipófise e genitais têm grande interferência na assimilação e fixação de gorduras.

A influência que exerce a secreção tiroideia sobre as glândulas sexuais é nitidamente demonstrada pela clínica, fisiologia e anatomia. No caso de mixedema congénito ou precoce, devido à atrofia da glândula tiroideia, ou no mixedema post-operatório, as glândulas genitais não se desenvolvem e não se produz evolução alguma no período

da puberdade; nos syndromas mixedematosos frustes, dá-se um atrazo, maior ou menor, do seu desenvolvimento ou êste desenvolvimento é imperfeito. A opoterapia tiroideia estimula a evolução sexual. A glândula tiroideia regula a evolução das glândulas genitais, as quais não se desenvolvem senão imperfeitamente em animais desprovidos, muito cêdo, de glândula tiroideia. Por reciprocidade, o corpo tiroide reage à hiperfunção genital: hipertrofia-se na puberdade, nos períodos menstruais e gravidez.

O corpo tiroide, reage em geral em todas as fazes da vida genital por hiper-actividade passageira. É o que acontece na puberdade, nos períodos menstruais, gravidez e menopausa. Quando é uma hiper-actividade pouco pronunciada, não se traduz clinicamente por nenhum sinal patológico, nota-se apenas uma pequena dilatação na região tiroideia, que faz abaúlar, ligeiramente, o pescoço e apresenta pequena sensibilidade à palpação. Êste facto é freqüentíssimo, consecutivamente aos primeiros meses de vida conjugal, em seguida à excitação genital dêste período.

A tiroidectomia em animais novos, impede de se desenvolverem os órgãos genitais, fazendo-os permanecer em estado de infantilismo sexual.

Segundo os estudos de Schafer, a ablação da glândula tiroideia, determina uma hipertrofia com hiper-secreção da hipófise. Esta hipertrofia, faz-se sôbretudo à custa do lóbo anterior.

A glândula tiroideia tem uma função muito pronunciada sôbre a glicogenese e os processos glicolíticos. Herring verificou, em ratos, o desaparecimento do glicogénio no fígado, pela alimentação com corpo tiroide. Segundo a opinião de Schafer, o corpo tiroide regula a tolerância dos hidrocarbonados e a assimilação do açúcar, explicando esta afirmação por um aumento de secreção de adrenalina, ou por efeito inhibitório directo sôbre a secreção interna do pâncreas. Nos animais desprovidos

da glândula tiroideia e nos mixedematosos, existe um limite elevado de assimilação para o açúcar. Êstes factos demonstram, à evidência, a inter-relação antagonista entre o corpo tiroide e o pâncreas.

As relações sinérgicas entre a glândula tiroideia e o timus, são ainda muito obscuras. Pretendem alguns autores, que estas duas glândulas exerçam, reciprocamente, uma influência excitante. Porém, a ablação do timus na doença de Basedow prevalece sem efeito. As relações de reciprocidade ou sinergia das glândulas endocrínicas entre si, ou com os diversos órgãos de economia, são muito difíceis de estabelecer com dados científicos. Ora, sendo a glândula tiroideia, como um regente de orquestra, que preside e regularisa o metabolismo celular, imperando sôbre todo o organismo, a sua disfunção acarreta necessariamente dificuldades insuperáveis, quando se pretende, por exclusão de partes, determinar o «*primum movens*» que produziu alterações nesse metabolismo celular. Por isso, é muitas vezes impossível afirmar, num determinado caso clínico, se o hipo ou hiperfuncionamento duma glândula endocrínica provém da alteração do metabolismo celular, ou duma relação íntima com a glândula tiroideia que apresente perturbações funcionais. Considerando êstes factos com prudência, é-se naturalmente obrigado a admitir que o corpo tiroide, tem uma influência considerável, que pode ser específica, sôbre o funcionamento das outras glândulas de secreção interna e sôbre o sistema nervoso vegetativo. Postas estas considerações, relativamente à sinergia glandular e à simbiose neuro-vásculo-endocrínica, vejamos agora, sumariamente, o papel fisiológico que a glândula tiroideia desempenha na economia:

- 1) Actua sôbre o desenvolvimento do tecido ósseo, troficidade dos tecidos, pele, cabelos, pêlos e unhas e sôbre os órgãos genitais.
- 2) Concorre para manter o equilíbrio circulatório,

baixa a tensão circulatória arterial e actua sôbre o ritmo e freqüência do coração.

3) Actua sôbre o aparelho respiratório, contribuindo para regular as necessidades em oxigênio. O seu papel é tam importante, sôbre êste ponto de vista, que se tem mesmo podido calcular o valor funcional da glândula, segundo a intensidade das trocas gasosas respiratórias.

4) Participa na manutenção do equilíbrio sangüíneo; actua sôbre o equilíbrio leucocitário, sôbre a quantidade de hemoglobina e ferro do sangue; exerce uma acção retardadora sôbre a coagulação do sangue.

5) Exerce uma influência preponderante sôbre o metabolismo:

a) metabolismo basal e regularização térmica. A êste respeito é tal a sua importância, que Maio e a escola americana pretendem fazer do estudo dêste metabolismo uma prova do valor funcional da glândula tiroideia,

b) metabolismo das matérias proteicas, que acelera, intervindo ainda de modo a modificar a proporção normal dos diferentes grupos de corpos azotados do sôro sangüíneo,

c) metabolismo dos hidratos de carbono, de que baixa o limiar de tolerância,

d) metabolismo das gorduras: destroe-as, aumentando as oxidações; encontra-se depois da tiroidectomia um abaixamento considerável do poder lípico do sôro.

6) A glândula tiroideia actua sôbre o sistema nervoso central (como exemplo, existem as perturbações mentais determinadas pela doença de Basedow) e contribui para regularizar o funcionamento dos sistemas organo-vegetativo.

7) Intervém de uma maneira preponderante na estabilidade do equilíbrio glandular. Regulariza o funcionamento dum certo número de glândulas e dirige em muitos casos a sinergia do seu esforço funcional. Tôdas as experiências fisiológicas demonstram que o extracto tiroide aumenta a glicosúria adrenalínica, assim como o extracto hipofisário determina reacções cárdio-vasculares especiais nos basedowianos. Fruhinsholtz, mostrou o papel importante que a secreção tiroideia desempenha na fecundação e gestação.

A glândula tiroideia desempenha um papel muito importante nos fenómenos digestivos, na imunidade e anafilaxia (1).

Relativamente ao mixedema determinado pela disfunção tiroideia, encontramos, duma maneira geral, constituindo êste síndrome, os seguintes sintomas:

Os tegumentos são em geral pálidos, sêcos, ásperos, rugosos, com tendência à descamação e tendo mesmo, muitas vezes, aparência ictiósica.

A secreção sudoral diminui a tal ponto, que os doentes afirmam não transpirar. A secreção sebácea diminui igualmente. Os cabelos caem abundantemente, podendo observar-se casos de calvície determinados pelo mixedema. A queda de cabelo, constitui um sintoma muito freqüente, mesmo nas formas de mixedema atenuado. Os cabelos podem ser espessos, raros e quebradiços, o que é freqüente nas crianças. Para Lévi, muitas das alopecias precoces são determinadas por perturbações de secreção tiroideia. Em certos casos há ausência total de sobrancelhas, sendo mais freqüente a queda dos pêlos da cauda (bem manifestado nos meus casos clínicos), o que constitui um sinal importante para o estudo dêste sin-

(1) Nechkovitch — «Le rôle de la glande thyroïde dans les phénomènes d'anaphylaxie» — *Soc. Biol.*, 1924. T. XCI, pág. 809).

Popea et Constantinescu — «Sur le rôle de la glande thyroïde dans l'anaphylaxie» — *Soc. Biol.*, 1924. T. XC, pág. 720.

droma. As regiões axilares e púbica, normalmente ricas em pêlos, apresentam-se glábras ou com ligeira pelugem, nos indivíduos portadores de mixedema. Estas perturbações do sistema piloso, foram bem demonstradas e verificadas na atiroidia experimental por Jeandelize. As unhas perdem o brilho e a consistência, apresentam sulcos longitudinais e quebram facilmente.

A sintomatologia própria e geral do mixedema e a maneira como êstes doentes se comportam em relação com certos excitantes específicos do sistema simpático e parasimpático, mostram, bem claramente, a intervenção dêstes sistemas nas perturbações da insuficiência tiroideia. Nos mixedematosos, a infusão de pilocarpina não determina secreção sudoral. As experiências de Falta em mixedematosos, consistindo em injeções de pilocarpina, não determinaram senão uma diminuta salivação e nenhuma secreção sudoral. A participação do vago, neste estado patológico, pode evidenciar-se pela pesquisa do reflexo óculo-cardíaco que é exagerado nos mixedematosos típicos, estando abolido ou manifestando-se por aceleração do pulso nos casos de mixedema fruste. Por via de regra, o reflexo óculo-cardíaco é nulo nos casos de hipotiroidia pouco acentuados. As perturbações nervosas e, sobretudo, psíquicas, são geralmente acentuadas, variando na razão directa do gráu de insuficiência tiroideia, e da idade em que êste último se manifestou.

Na opinião de Lanceraux, a ausência da função tiroideia favorece na criança não somente uma paragem, mas ainda uma regressão das funções psíquicas. A memória é também atacada na insuficiência tiroideia, e o seu enfraquecimento parece mesmo um dos primeiros sintomas que manifesta o mixedema. É a memória de fixação e evocação das últimas aquisições, que é mais diminuída, as impressões de data mais remota sendo as melhor organizadas, são as mais conservadas e as mais facilmente evocadas.

No mixedema, as perturbações da atenção, apresentam grande importância, porque os doentes difficilmente destacam a atenção dum facto, para relacioná-lo com outro, uma vez fixado. Como o seu raciocínio é deficiente, tem difficuldade em orientar uma conversa. Por via de regra, são sonolentos e indolentes.

O seu aparelho digestivo apresenta uma sintomatologia caracterizada por, macroglossia e tumefacção das gengivas que se inflamam e sangram com muita facilidade.

A dentição é retardada e podem encontrar-se casos como os de Marfan em que persiste a primeira dentição juntamente com a segunda, de sorte que o doente apresenta duas fiadas de dentes, que geralmente são atacados duma cárie precoce. Os dentes de Hutchinson, segundo os estudos de Josefson e Krause, seriam uma manifestação de insuficiência tiroideia, por se verificar o mesmo facto em coelhos desprovidos de glândula tiroideia.

As glândulas salivares apresentam-se aumentadas de volume e segregam abundantemente, como provam os trabalhos de Apert, Morvan e Beclère. Experimentalmente, Horsley verificou este facto em animais.

As vegetações adenoides e a hipertrofia das amígdalas são consideradas como estigmas de insuficiência da glândula tiroideia.

O estômago pode apresentar hipocloridria, gastralgias e perturbações funcionais acompanhadas de vômitos. A obstipação é freqüentíssima. Esta obstipação pode ser atribuída ao afrouxamento de peristaltismo ou à infiltração da mucosa intestinal. O ventre dilatado, em forma de ventre de batráquio, que os mixedematosos apresentam, é devido à estagnação das matérias alimentares. Gordon, observou em dois casos pertencendo a dois irmãos portadores de mixedema e glicosúria, o desaparecimento do açúcar pelo tratamento tiroide.

A insuficiência tiroideia favorece a diminuição da ureia na urina e aumenta a função coagulante do fígado.

Os trabalhos de Kottmann, mostram que no mixedema há um aumento de fibrinogénio no sangue.

O aparelho respiratório, apresenta infiltração da mucosa nasal, podendo determinar obstrução. A coriza é muito freqüente com hidrorreia nasal, sobretudo de forma paroxística. Com a infiltração das vias respiratórias aparecem alterações do timbre da voz que é enrouquecida ou velada, como notaram Jeandelize e Hertoghe.

Keller, assinalou a infiltração das mucosas nasal, laríngea com aumento de tensão das cordas vocais, da trompa de Eustáquio (com perturbações do ouvido e olfacto).

Schultz, mostra a freqüência de lesões bronco pulmonares nos casos observados de mixedema.

O aparelho circulatório, apresenta as seguintes perturbações: o número de pulsações é diminuído em grande número de casos de mixedema, como nos meus 3 casos clínicos, não sendo porém constante. A tensão sanguínea é abaixada. Segundo os trabalhos de Parisot e Jeandelize, encontra-se hipotensão nos casos de mixedema na proporção de 14 para 15 casos. As alterações vasculares, determinando hemorragias nasais, gengivais já citadas e sobretudo menorragias, são freqüentes.

O sangue, apresenta, na insuficiência tiroideia, alterações caracterizadas clínica e fisiologicamente por: anemia que é um facto bem conhecido por todos os autores (1).

Estudos vários têm mostrado, claramente, alterações sanguíneas de ordem histológica, física, química e biológica. Para Kraepelin, Vaquez e Schutten, o número dos hematias pode ser normal, aumentado ou diminuído. Marcel Labbé encontrou o número de hematias entre 4.061.000 e 4.402.000. Segundo a opinião de Perrin, a hiperglobulia estaria em relação com um certo grau de cianose e de estenose periférica. O diâmetro dos glóbulos

(1) Emery — «Le Sangue dans le mixoedeme». *Amer. Jour. of the Med. Soc.* Abril de 1923.

rubros é aumentado nas perturbações tiroideias com hipofunção, diminuindo pelo tratamento instituído. Tem-se encontrado glóbulos nucleados que significam para Hayem uma característica do estado infantil do sangue que sofre no mixedematoso uma paragem de desenvolvimento, como os outros órgãos.

Algumas cloroses são, na opinião de Capitain, determinadas por deficiência tiroideia, modificando-se pelo tratamento tiroideo.

Masoin, estudou, por meio do hemato-espectroscópio de Henocque, a quantidade de hemoglobina do sangue nos mixedematosos e encontrou números notavelmente inferiores ao normal (13 a 14 %) (1).

Mezincescu, verificou que pela extirpação do corpo tiroide, aparece uma diminuição e uma destruição dos glóbulos rubros (2). Segundo Mossé, o tratamento opoterápico nos mixedematosos actua como um «regulador do sangue». Êste facto, é pôsto em evidência pelos trabalhos de Vaquez e Mendel que constatarem um abaixamento de hemoglobina nos mixedematosos e o seu aumento em seguida ao tratamento.

A fórmula leucocitária apresenta mononucleose e eosinofilia. Sob o ponto de vista experimental, Mezincescu observou, depois da tiroidectomia uma hiperleucocitose com polinucleose até 84 %. Estes factos foram comprovados por Falta, Bertelli e Von Eiselsberg.

O tratamento tiroide instituído aos mixedematosos, não só melhora a anemia, mas produz uma reacção dos leucócitos aproximando-se do normal, facto comprovado pelos meus casos clínicos, enquanto que êste mesmo tratamento determina a mononucleose em animais normais. Ê interessante notar que a suspensão do tratamento tiroide é seguida da reaparição da mononucleose. Se-

(1) «Note sur la quantité d'oxihémoglobine contenue dans le sang des myxœdémateux». *Soc. Biol.* 2 de Fevereiro de 1895, pág. 73.

(2) *Arch. Med. Experimentale.* 1902, pág. 266.

gundo Hertoghe, tôdas as mulheres mixedematosas perdem no período das suas regras, quantidades consideráveis de sangue que, por vezes, se tornam inquietantes. Na revista médica *Soc. Med. des Hopitaux*, 1890, pág. 859, Merklen e Walther citam um caso duma mixedematososa que sofria nos períodos menstruais hemorragias abundantes. Embora haja tendência para considerar este facto como sendo de origem tóxica, convém estudar a coagulabilidade do sangue. Max Pulsée, afirma ter tratado menorrhagias interruptas pelo extracto tiroide, que não obedeciam a nenhum tratamento habitual (1). Em abôno desta afirmação, existe um relatório sôbre hemofilia apresentado por Marcel Labbé (2), provando que pelo tratamento tiroideo, as hemorragias múltiplas e expontâneas, rebeldes a tôda a terapêutica apropriada, cederam. Casos vários de hemofilia, púrpura e doença de Werlhof teem sido tratados pela opoterápia tiroideia.

Quimicamente, o sangue apresenta diminuição de acidez na insuficiência tiroideia. Bertelli, Mendel e Vaquez teem verificado uma diminuição nítida de hemoglobina na ausência da função tiroideia.

Uma questão actualmente em estudo, é o papel do corpo tiroide actuando nos fenómenos de imunidade e na defesa do organismo contra as infecções (3). Segundo Charrin «o mixedema conduz aos processos microbianos». Vários autores, entre os quais Léopold Lévi pretendem demonstrar que a ablação do corpo tiroide no homem predispõe para a tuberculose. Tem-se verificado uma tendência notável para a repetição de certas infecções, como sejam amigdalites e erisipela nos doentes sofrendo de insuficiência tiroideia.

(1) *Semaine Médical*. 19 de Junho de 1907, pág. 298.

(2) *Congrès de Medecine*. Paris, 1907, pág. 130.

(3) Marinresco — «Observations anatomo-cliniques concernant les rapports du myxœdème avec l'immunité». — *Acad. de Med.*, 27 de Maio de 1924.

As experiências de M.^{ele} Fassin (1) demonstram que a injeção sub-cutânea de extracto tiroideo é seguida, imediatamente, de aumento de alexina no sangue.

Marbé, provou experimentalmente que a opoterápia tiroidea aumenta o poder opsónico do sôro dos animais (2).

Os trabalhos de Malvoz (3) mostram que os leucócitos dum animal com hiperfunção tiroideia, manifestam um crescimento muito pronunciado da sua actividade fagocitária.

Seria interessante poder afirmar se a secreção tiroidea actua sôbre o processo hematopoiético ou se esta acção não é senão a consequência da sua influência sôbre a nutrição ou o efeito duma neutralização de venenos que perturbam a hematopoiese.

Clínica e experimentalmente, como vimos nas páginas anteriores, o corpo tiroide exerce uma acção estimulante sôbre o número de hematias, sôbre a hemoglobina, sôbre a coagulação, tende a provocar a leucopenia com mononucleose, exalta a actividade fagocitária dos polinucleares; a sua insuficiência determina uma diminuição das hematias, da hemoglobina e da coagulação. O aparelho linfático e órgãos linfoides e hematopoiéticos, baço, medula óssea, etc., devem ser atingidos pelo mixedema, porém a literatura médica sôbre êste assunto é pouco elucidativa. Léopold Lévi relaciona as perturbações da circulação linfática com os edemas transitórios de insuficiência tiroideia.

Perturbações do sistema ósseo :

O atraso do desenvolvimento físico, no mixedema infantil, é um facto bem conhecido e que desenvolverei detalhadamente quando me referir ao estudo do mixedema infantil em especial. Êste estado de diminuição ou

(1) *Soc. Biol.*, 9 de Março de 1907, pág. 388-389.

(2) *Soc. Biol.*, 13 e 30 de Junho de 1908, pág. 1058 e 1113.

(3) *Soc. de Biol.*, 20 de Junho de 1908.

ausência de proliferação das cartilagens de conjugação e conseqüente paragem da ossificação encondral, persiste como demonstram os exames radiográficos e anatomo-patológicos. Como exemplo, existe o caso de mixedema infantil de Thibierge, onde a radiografia mostrou a presença de cartilagens de conjugação na idade de 33 anos.

O achatamento da raiz do nariz é devido a um atraso de desenvolvimento ósseo. É freqüente a existência de sela lombar, que na opinião de Jeandelize é devida ao pêso do abdómen, que é sempre muito volumoso, nestes doentes.

Perturbações de calorificação:

Estas perturbações são regra geral na insuficiência tiroideia. Os doentes apresentam as extremidades frias, facto muitas vezes inconsciente ou sub-consciente, mas que em muitos casos incomoda muito os doentes. Os insuficientes tiroideos são muito friolentos, vivem como num inverno perpétuo. A sensação de frio é muitas vezes localizada no dorso, nas extremidades e nas côxas. Alguns doentes têm arrepios, que percorrem todo o corpo, acentuando-se no dorso. Êstes arrepios podem ser rápidos ou demorados, sendo acompanhados algumas vezes de horripilação. Como são muito sensíveis ao frio, a menor corrente de ar é muitas vezes suficiente para provocar dores reumatoides e torcicolo, corizas e anginas.

Há também perturbações urinárias na insuficiência tiroideia. Parisot, estudando a eliminação do azul de metileno num caso de mixedema, observou que era intermitente, com paragem de várias horas e com a duração total de quatro dias. Depois do tratamento tiroideo, dêste doente, a eliminação fez-se regular e rapidamente em dois dias.

Claisse e Pierre Marie são de opinião que a existência de albumina é freqüente sobretudo nos casos avançados de mixedema e esta substância, pode desapa-

recer pelo tratamento opoterápico de tiroideia. Experimentalmente, tem-se observado em animais tiroidectomizados, a existência de albumina, açúcar e matérias biliares. O aparelho genital é também atingido no caso de insuficiência tiroideia, apresentando no homem adulto, impotência com perda de apetite sexual. A puberdade não se manifesta, quando esta insuficiência é congénita ou data desde a infância. As mulheres são atacadas freqüentemente de menorrhagias, como já referi quando tratei das alterações circutárias e vasculares. O poder fecundante é reduzido nos mixedematosos. Segundo a opinião de Vignes existem na insuficiência tiroideia, duas espécies de esterilidade: uma determinada pelo estado infantil dos órgãos genitais, outra pelas menorrhagias freqüentes. No último caso, a nidação é impossível, porque o óvo não se enxerta, ou melhor produz-se o abôrto. Pelo emprêgo da opoterapia tiroideia, Hertoghe tinha obtido bons resultados nos casos de abôrto recidivante não sifilítico. Após a tiroidectomia, tem-se observado a atrofia do parênquima glandular das glândulas genitais.

Como já disse anteriormente e os trabalhos de Larroy confirmaram plenamente, a tiroidectomia experimental, determina uma atrofia pronunciada dos órgãos genitais. Êste facto tem sido comprovado por Mousser, Lanceraux e Lanz. Relativamente à descendência, Hertoghe, julga que todos os casos de mixedema são hereditários. Brissaud, publicou o caso dum pai mixedematoso, sendo os filhos atacados do mesmo sindroma. Nos casos crónicos de mixedema, sem tratamento, é freqüentíssima a esterilidade. A patogenia do raquitismo é ainda hoje objecto de numerosas discussões ⁽¹⁾. Os resultados experimentais de Spillmann são demonstrativos, porque po-

(1) *Soc. de Biol.*, 1913, Vol. II, pág. 640, por Henri Claude e Rouillard.

dem ser comprovados histologicamente. Na tireoidectomia praticada em dois procriadores, pouco antes do coito, não impediu a reprodução, não modificou a gestação nem a lactação; mas determinou nos descendentes, dum lado uma paragem de desenvolvimento muito nítida e doutro, sinais indiscutíveis de raquitismo. Não se pode, com efeito, atribuir estas atrofas nem à insuficiência de aleitamento nem às condições higiênicas defeituosas, nem às perturbações digestivas que sobrevém tardiamente. A opoterapia tem dado bom resultado no raquitismo, mesmo em crianças que não têm apresentado nenhum sinal de hipotiroídia. Os autores pensam que é preciso atribuir na patogenia do raquitismo um certo papel à insuficiência tiroideia hereditária ou adquirida, quer seja primitiva ou secundária a estados tóxicos: intoxicações alimentares, perturbações digestivas, sífilis, tuberculose, etc.

As experiências de Bayon, Hanan e Steinlein, mostram o atraso de consolidação do tecido ósseo nas fracturas em doentes portadores de mixedema.

Os trabalhos de Quenu, Gautier, Dajace, Poirier e Rappelu demonstram o bom efeito obtido na consolidação das fracturas pelo tratamento opoterápico tiroideo, assim como a sua acção aceleradora nessa consolidação.

Marinesco e Generalli, notaram que os ferimentos de animais desprovidos de glândula tiroideia, curam lentamente e supuram muito. Taylor cita o caso curioso dum doente portador de osteomielite operada, em que a ferida sangra durante semanas consecutivas, sem tendência para a cicatrização e que cura, após a aplicação do tratamento pela glândula tiroideia.

CAPÍTULO III

Formas de mixedema

O mixedema, segundo as classificações de Debole e Sallard, Combe e Thibierge, apresenta-se sôb quatro formas:

- 1.º) Mixedema congénito ou idiotia mixedematosa.
- 2.º) Mixedema atrófico ou espontâneo do adulto.
- 3.º) Cretinismo endémico.
- 4.º) Mixedema post-operatório.

A estas variedades do mixedema, devem juntar-se os casos de mixedema fruste, muito freqüentes, e a que pertencem todos os doentes que embora não apresentem integralmente tôda a sintomatologia do mixedema típico, manifestam no entanto um quadro clínico próprio desta doença.

O mixedema na criança pode-se apresentar sob as formas:

a) Congénito e precoce, por aplasia da glândula tiroideia mais ou menos completa.

b) Adquirido, em seguida a lesões tiroideias, podendo evoluir sôbre a glândula mais ou menos mal desenvolvida.

Mixedema congénito e precoce

O mixedema congénito é muito difícil de diferenciar do mixedema precoce. Os sintomas dêste estado patológico podem aparecer ao nascimento; mas as mais vezes não se tornam apreciáveis senão dos 6 meses a 1 ano de idade da criança como no meu 3.º caso clínico, acentuando-se depois cada vez mais. É muito possível que os produtos tiroideos necessários ao crescimento do feto e da criança durante os primeiros tempos da vida, lhe sejam fornecidos em quantidade suficiente pela mãe, seja pela circulação placentária, seja pelo leite quando a criança é alimentada ao seio.

No período de desmame, a criança atacada de mixedema, apresenta a face com o aspecto de lua cheia, estendendo-se a infiltração cutânea às extremidades dos membros.

As dimensões da cabeça contrastam com a estatura; é que volumosa atrás e estreita adiante, parece pertencer a um corpo mais volumoso que aquele que a suporta.

A região frontal é baixa, estreita, deprimida lateralmente e oblíqua para traz.

As pálpebras são intumescidas e occultam, mais ou menos, o glôbo ocular, apresentando lesões de blefarite ciliar.

As bochechas apresentam-se túmidas e pendentes. O nariz curto e largo.

A bôca entreaberta com lábio inferior pendente, deixa cair continuamente saliva.

A língua, muito volumosa, a ponto de não caber na bôca, projecta-se para fora.

Os dentes são mal implantados. A primeira dentição não se realiza ou faz-se mal e tardiamente. Os dentes definitivos são geralmente gastos e cariados.

O pescoço é curto e grosso.

Nas regiões supra claviculares e axilares, encon-

tram-se massas pseudo lipomatosas mal limitadas e atravessadas por gânglios hipertrofiados.

O raquis apresenta, às vezes, desvios e as últimas costelas são dirigidas para fora. O ventre é largo, semelhante o dos batráquios e apresenta hernias umbilicais e inguinais.

Os membros superiores e inferiores são curtos e grossos.

As mãos e pés são cianosados e espessados, de forma que um corpo de anão repousa sobre patas de elefante segundo a expressão de Porak.

A pele é glabra, sêca, rugosa, escamosa e branca. A face é amarelo pálida, quási análoga à dos caquéticos.

O sistema piloso é muito reduzido.

Os cabelos são muito espessos, semelhando crinas e o couro cabeludo é séde de erupções eczematosas, bem estudadas e postas em evidência por Bezi (1).

A barba não se desenvolve e os pelos das regiões púbica e axilares, são reduzidos ou não existem.

Êstes doentes experimentam grande sensibilidade ao frio, por causa da sua baixa temperatura central.

O pulso é pequeno e freqüente.

A respiração é às vezes difícil.

A voz é rouca e estridente.

Relativamente à inteligência pertencem à grande classe dos idiotas, sendo a idiotia tanto mais completa quanto o mixedema é mais precoce. Esta idiotia póde ser completa ou incompleta.

Na idiotia completa a criança não apresenta nenhuma manifestação intelectual ou afectiva. É um ser inerte, incapaz de realizar qualquer movimento voluntário. Não se sustenta de pé, nem póde andar. Não fala, sòmente grita, traduzindo assim as suas necessidades. É, no dizer pitoresco de Roesch, um verdadeiro homem-planta.

(1) «Eczéme des nourrissons et insuffisance thyroïdienne». — *Soc. Med. de Toulouse*, 11 de Abril de 1924.

Na idiotia incompleta, a criança apresenta manifestações, embora pouco pronunciadas, da inteligência e da afectividade. Manifesta a necessidade de comer e de beber, pronunciando-se sobre os alimentos pelos quais tem preferência. Fala, embora lentamente e conhecendo um reduzido vocabulário de termos que lhe são frequentemente repetidos. William Gull na sua comunicação de 24 de outubro de 1873, insistiu sobre o estado cretinoide, dizendo que os doentes eram apáticos, a sua atenção se esgotava depressa e a sonolência era contínua. Morvan que em 1881 publicou um trabalho muito completo sobre o mixedema, descreve as perturbações de motilidade: a marcha determina rapidamente uma sensação de fadiga; a palavra é arrastada e lenta. Êstes doentes são, no dizer de Roesch homem-animais.

Segundo a opinião de Bourneville estes casos são tão característicos que visto um, os outros não passam despercebidos.

Mixedema adquirido na criança:— Aparece na primeira infância e tem por causas, lesões tiroideias infecciosas secundárias ao sarampo, escarlatina, bronco-pneumonia e perturbações gastro-intestinais.

A's vezes, mas excepcionalmente, a glândula tiroideia é a séde de formações purulentas que lhe determinam a atrofia e, portanto, o mixedema. Duma maneira geral, os sintomas são os da forma congénita mas mais atenuados e o mixedema é tanto menos manifesto, quanto o aparecimento da doença determinante é mais tardio. A face é larga e a língua tumefacta. As sobranceiras são muito reduzidas e de pêlos irregularmente implantados. Os cabelos raros e ásperos, dispõem-se em tufo sobre o vertex e as regiões temporais. Existe frequentemente, como na forma precedente, um eczema rebelde, que segundo Bourneville resiste aos cuidados mais minuciosos de limpeza.

A fontanela é largamente aberta. A primeira denti-

ção só aparece ao fim dum ano e persiste muito tempo. A pele é também, como no mixedema congénito ou precoce, de côr amarelada e desprovida de glândulas sebáceas e sudoríparas. A radiografia não revela pontos de ossificação complementares. Segundo a opinião de Variot, os mixedematosos são hipotróficos, mas não como na hipotrofia gastro-intestinal, em que as crianças são sobretudo emmagrecidas, e onde a hipotrofia ponderal é mais acentuada que a estatural. Na hipotrofia mixedematosa, o pêso em relação à idade, eleva-se consideravelmente sôbre o tamanho; a atrofia é, sobretudo, estatural, é a dissociação inversa do crescimento. Esta dissociação acentua-se à medida que a criança avança na idade.

A secreção tiroideia parece ter um papel tanto mais fraco, quanto o trabalho nutritivo das células é menos activo. O atraso e paragem do crescimento, podem determinar o aparecimento dum verdadeiro nanismo, quando sobrevem durante os 10 ou 12 primeiros anos, antes de se manifestar o crescimento no período da puberdade; Realizam simplesmente uma hipotrofia estatural mais ou menos manifesta, quando o processo se desenvolve, naquele período de crescimento.

O tamanho é atingido apenas ligeiramente, quando se trata de mixedema juvenil. As perturbações intellectuais não determinam idiotia completa, mas se a criança é muito nova, quando o mixedema se manifesta, a intelligência pode regressar e apresentar uma idiotia incompleta, como no meu 3.º caso clínico. Quando o indivíduo é atacado numa idade em que a intelligência era já desenvolvida, nota-se sòmente que não progride, mas pode, mesmo assim, sofrer um atraso. Se o doente atinge a puberdade sem ser atacado pelo mixedema, então tôda a sua symptomatologia se aproxima do mixedema do adulto.

Mixedema tardio ou caquexia paquidérmica de Charcot no adulto.

Esta afecção é mais freqüente na mulher que no

homem. Tôdas as doenças infecciosas, agudas ou crônicas, podem, localizando-se na glândula tiroideia, determinar a sua atrofia. Tôdas as intoxicações, mas particularmente a alcoólica podem também provocá-la. Os caracteres tegumentares e pilosos são precisamente sobreponíveis aos descritos na criança. A infiltração cutânea invade todo o corpo. A língua engrossa, os dentes são abalados e as gengivas tumefazem-se. Os doentes manifestam uma repulsão pelas carnes, explicando-se este facto pelo papel preponderante que desempenha a glândula tiroideia no metabolismo das matérias albuminoides. Existe também ausência de sudação, havendo em compensação, um corrimento muito abundante de lágrimas, de saliva, de secreções nasais com a menor emoção ou ao menor abaixamento de temperatura. Apresentam dificuldade de movimento e depressão mental, com preguiça ou inaptidão para o o trabalho. As temperaturas são baixas. A face é dilatada e estúpida; o nariz achatado, a fronte e as bochechas com pregas, os lábios espessos.

Cretinismo endémico:—Existem grandes semelhanças entre o cretinismo e mixedema. As primeiras manifestações do cretinismo podem aparecer ao nascimento, mas o facto mais geral é o seu aparecimento dar-se ao fim do primeiro ano, às vezes dos 2 aos 3 anos e, mais excepcionalmente, dos 7 aos 8.

Nestes doentes, a pele é edemaciada sobretudo na fronte, bochechas e nadeegas, onde desenham pregas pronunciadas. A fronte é baixa e a cabeça volumosa. O pescoço é curto e deformado pela existencia de papeira, que nem sempre existe.

A língua e lábios espessados. Os cabelos são raros, sêcos e curtos. Os pêlos não existem nas regiões axilares nem na púbica. Nas formas atenuadas os órgãos genitais externos são bem conformados ao contrário das formas graves em que estes órgãos são muito atrofiados. O ven-

tre, é grande e pendente. A dentição é retardada e mal implantada. Relativamente ao desenvolvimento intelectual distinguem-se os seguintes casos:

1.º) cretino, verdadeiro idiota, que permanece inerte e indiferente, incapaz de executar um movimento voluntário e andar.

2.º) Semi-cretino, idiota menos completo, compreendendo algumas palavras e susceptível duma certa educação.

3.º) Estado cretinoide, verdadeiro cretinismo fruste, em que a inteligência é apenas atrasada no seu desenvolvimento, podendo aprender uma educação rudimentar.

Além das alterações cutâneas citadas, há duas ordens de sintomas que chamam a atenção:

Paragem de desenvolvimento intelectual, e idiotia, dum lado; paragem do desenvolvimento físico do outro. O pachá de Bicêtre é um dos melhores exemplares, tinha aos 19 anos de idade, 90 centímetros de altura; o cretino de Batignolles, outra celebridade, media 1 metro e 10 centímetros aos 31 anos de idade! Os surdos-mudos são freqüentes neste estado patológico. A ossificação das cartilagens de conjugação, é muito retardada.

O incurtamento da base do crânio é devido a uma insuficiente proliferação cartilaginosa. A sinfise púbica não é consolidada. Estes estados mórbidos predominam em certas regiões montanhosas, sendo mais freqüentes em Portugal, segundo as estatísticas apresentadas pelo Prof. Teixeira Bastos na sua dissertação de concurso, nos distritos de Vila Real, Viseu, Guarda, Castelo Branco e Coimbra. Tem-se encontrado o cretinismo sôb a forma esporádica em alguns países, embora sejam raros os casos. Os cretinos morrem geralmente novos, sendo atacados freqüentemente de epilepsia e congestões pulmonares. Existem grandes semelhanças entre o cretinismo e mixedema, como se verifica pelas respectivas descrições clínicas.

Segundo a opinião de Bourneville e Bircher, distin-

guem-se pela existência de papeira no primeiro caso e atrofia da glândula tiroideia no segundo. Esta diferenciação, porém, não é justificada, porquanto os trabalhos de Regis, Thibièrge Combe e Baillarger, teem demonstrado que o cretinismo não se diferencia do mixedema senão pela etiologia e por predominar sôb a forma endêmica.

A papeira endêmica, não é sempre comum com o cretinismo. Em algumas regiões onde não se encontra cretinismo, existe a endemia da papeira.

Mixedema operatório. Caquexia strumipriva: — Os sintomas do mixedema consecutivo à tiroidectomia, podem aparecer depois desta operação, algumas semanas ou alguns meses mais tarde. Excepcionalmente, principiam logo após a operação, como confirmam alguns casos de Kocher. A maior parte das vezes, porém, os operados, só passados dois a três meses, algumas vezes um ano, é que principiam a apresentar palidez e lassidão que precedem as alterações da pele. A seguir, as mãos e pés incham e tornam-se cianosados e frios. Manifesta-se uma sensação de pêso, principalmente nos braços, espáduas, pescôço e abdômen. Não se trata dum verdadeiro edema, porquanto a tumefacção dura e elástica, não se deixa deprimir apresentando a clássica forma de godet. Os movimentos tornam-se lentos e executam-se com dificuldade. A face transforma-se: A pálpebra inferior, apresenta uma dilatação sacciforme, com aspecto duma bexiga, semitranslúcida, mas resistente. O nariz, achatado, sobrepõe-se aos lábios entumescidos e revirados, deixando correr continuamente a saliva. Os olhos estão ocultos, devido à tumefacção das pálpebras.

As feições tornam-se impassíves, não traduzindo emoções e dando a impressão de estupidez; ideia que as alterações intelectuais corroboram.

A parte um caso de delírio com ideias magalómanas, observado por Reverdin, nota-se quási sêmpre uma

diminuição pronunciada das funções psíquicas: a palavra é lenta; as respostas, posto que tardias, são sensatas, contrariamente ao que se observa nos cretinos verdadeiros. A memória diminui ou desaparece, sobretudo para factos recentes. Às vezes há vertigens raras vezes cefaleias. Pelo decorrer do tempo os tegumentos do corpo perdem a moleza, tornam-se sêcos e a epiderme escamosa. Os cabelos sêcos, rareiam ou caem totalmente. As mucosas, que se espessam como já foi dito, manifestam uma palidez amarelada característica. A hipotensão demonstra que as perturbações não são unicamente localizadas à pele. O estado mental e o sistema nervoso periférico indicam-no também. O pulso é pequeno, as contracções cardíacas fracas e o sangue pobre em glóbulos rubros.

Os fisiologistas e entre êles o autorizado Gley, determinaram experimentalmente o aparecimento de caquexia strumipriva. O sábio e célebre cirurgião Reverdin, anunciou em 1882 que após a tiroidectomia se manifestam fenómenos caquéticos e tirou a conclusão de que esta operação, salvo indicação formal, não deve fazer-se sobre a totalidade da glândula.

Mixedema fruste. Hipotiroidia benigna crónica. Pequena insuficiência tiroideia: — As lesões tiroideias podem perturbar, sem abolir a função glandular e então o mixedema apresenta uma série de formas que traduzem uma insuficiência tiroideia de forma atenuada.

Entre o mixedema típico e o estado normal, existem estados intermediários, constituindo as formas menos acentuadas, o que se chama mixedema fruste. Podemos estudar êste síndrome, separadamente na criança e no adulto.

Na criança — Conseqüentemente a uma doença infecciosa, a criança manifesta um atrazo no seu desenvolvimento, apresentando um tamanho inferior à média dos indivíduos de sua idade. Numa idade mais avançada, o deficit tiroideo, determina o aparecimento de infantilismo

mixedematoso. Êste tipo atenuado de mixedema, foi pôsto em evidência por Brissaud (1), e não deve ser confundido com o infantilismo puro descrito por Lorain. Êste, é caracterizado por uma diminuição de estatura. A morfologia não é aqui a da criança. Os traços fisionómicos são proporcionados aos diferentes segmentos do corpo. O ventre não é proeminente e a musculatura dos membros é bem desenhada.

Os órgãos sexuais, ainda que reduzidos de volume, são bem conformados e em harmonia com o resto do organismo. As cartilagens de conjugação apresentam-se soldadas.

Não há, nesta forma, nenhum atraso de desenvolvimento intelectual. Empregando a expressão de Meige, estas crianças, são homens em miniatura. O infantilismo é caracterizado pelo Prof. Tiago d'Almeida, pela conservação de caracteres de infância depois da puberdade. «O infantilismo, embora faça parte da patologia do mixedema, não é sinal exclusivo de insuficiência tiroideia. No infantilismo, aparecem fenómenos de mixedema; no mixedema aparecem fenómenos de infantilismo; mas infantilismo e mixedema não são a mesma coisa, como pretendia Hertoghe, talvez impressionado pela benigna influência da glândula tiroideia nos dois casos. Há várias classes de infantis que se podem, esquematicamente, reduzir a dois grandes grupos:

o de infantilismo físico (de Lorain) e o de infantilismo psíquico (de Brissaud). Os caracteres dum e doutro podem-se reunir assim:

Infantilismo de Lorain	{	Sem mixedema. Atraso geral, mas proporcionado. Normalidade psíquica.
------------------------	---	--

(1) Brissaud—«L'infantilisme myxoedemateux». Nouvelle éconographie de la Salpêtrière, 1897, pág. 240. Meige—Gazete des Hopitaux, 22 de fevereiro de 1902, pág. 207.

Infantilismo de Brissaud { Mixedema.
Atraso geral não proporcionado.
Perturbações psíquicas

Lições do Prof. Tiago d'Almeida, II volume, página 285.

Segundo a opinião de Nobecourt, o nome de hipotiroidia dado indistintamente por Hertoghe, modifica a concepção patogénica dos estados de infantilismo citados (1).

Muitas vezes, porém, as perturbações de secreção tiroideia, não se manifestam inicialmente por uma diminuição de tamanho segundo a opinião de Hertoghe, mas sim por alterações dos tegumentos, mucosas e faneras, como nos 1.º e 2.º casos clínicos das minhas observações. A côr é amarelada, as pálpebras são dilatadas, sobretudo de manhã. Os cabelos caem, quer na região frontal, quer no vertex. As sobrancelhas apresentam rarefacção de pêlos, principalmente nas caudas. As mãos e pés são affectados dum edema duro e, muitas vezes, apresentam perturbações vasomotoras caracterizadas por frieiras, acroparestesia e livêdo. A pele dos membros é sêca, espessa ou escamosa e, por vezes, ictiosica. Apresentam alopecia. O pulso é pequeno e fraco. Os dentes da primeira dentição cariam-se precocemente. Os incisivos cobrem-se de tártaro negro. A queda dos primeiros dentes, que deve fazer-se do 7.º ao 9.º ano, faz-se muito mais tardiamente. Os dentes definitivos, aparecem tarde e são mal implantados. Os incisivos superiores e laterais faltam. A pele é sêca, feñdilhada e rugosa. Os pés são freqüentemente frios e no inverno apresentam frieiras.

(1) Meige e Allard—«Deux infantiles. Infantile myxoedemateux et infantile de Lorain».—*Nouvelle iconographie de la Salpêtrière*, 1898, pág. 105.

Peritz—*L'infantilisme*.

In Krans-Brought—*Pathologie special e therapeutique des maladies internes*, 1919, pág. 681.

As gengivas são vermelhas, moles e tumefactas, sangrando facilmente. As amígdalas hipertrofiadas. As fossas nasais são apertadas, pelo espessamento da mucosa, podendo obstruir-se pelo arrefecimento, explicando-se assim certas cefaleias. Os edemas são brancos, duros e indolores, independentes de tôda e qualquer afecção cardíaca ou renal, produzindo-se ao nível da face (fronte e pálpebras) e membros inferiores.

Os hipotiroideos frustes, são predispostos para contraírem infecções respiratórias, principalmente nos doentes portadores de hipertrofia das amígdalas ou de fossas nasais apertadas. As dermatoses são freqüentes, principalmente: urticária crónica, eczema ⁽¹⁾ psoríases e esclerodermia ⁽²⁾.

2.º) No adulto os sintomas de mixedema fruste são mais atenuados do que na criança. Êstes doentes têm também alterações da pele, mucosas e pêlos. A mulher atacada de hipotiroídia benigna crónica parece mais idosa do que é na realidade. Apresenta canicie precoce. Queda de cabelos, que pode ser total ou simplesmente ao nível das sobrancelhas, sobretudo nas caudas.

Muitas vezes, esta queda é precedida duma dermite. Esta dermite traduz-se por um rubor vivo da pele e acompanha-se duma descamação rápida da epiderme e pruridos muito sensíveis. Depois da queda total ou parcial da sobrancelha, a pele retoma a sua coloração primitiva, tornando-se pouco a pouco pálida, como nacarada, polida como o coiro cabeludo na calvicie de longa data. Como na criança aparecem também distrofias dentárias. As gengivas são vermelhas, moles e dilatadas, sangrando com muita facilidade.

O aspecto da cabeleira, das sobrancelhas, o estado

(1) Berard—«Eczéme rebelle chez une hypothyroïdienne guérison par l'opothérapie» — *Soc. Med. des Hosp.*, 6 de Junho de 1924.

(2) Ménétrier et Bloch—«Un cas de sclerodermie diffuse». — *Le Tribune Med.*, 18 de Fevereiro de 1925, pág. 101.

dos dentes e das gengivas, constituem um conjuncto fácil de notar à primeira vista. As fossas nasais são apertadas, pela hipertrofia da mucosa nasal. Nas mulheres, a obstrução nasal coincide freqüentemente com os períodos menstruais. As regras na hipotiroïdia, são dolorosas e abundantes. Independentemente das dores sagradas e dorso-lombar, attribuíveis às perturbações uterinas existe uma raquialgia especialmente localizada entre as omoplatas. Esta dôr, como a cefalalgia melhoram para a tarde, quando o exercício muscular e a alimentação determinaram a ascensão da temperatura do corpo.

Além destas dôres, os músculos e articulações são também dolorosas. Alguns doentes attribuem êste padecimento ao reumatismo. A opressão é um sintoma dos mais freqüentes e constantes.

Muitas vezes a respiração afecta durante a conversação, um tipo muito especial e característico, tornâ-se suspirosa, tendo o doente, no final de cada frase, de fazer uma inspiração profunda. Êstes doentes passam por asmáticos. A opressão acompanha-se freqüentemente de palpitações do coração, quasi sempre indolores. Como êstes doentes são muito atacados de cefalalgia, attribuem a queda do cabelo a êste padecimento. É freqüente a nevralgia no domínio do trigemio sobretudo dos nervos supra e infra orbitários. O fígado é ligeiramente aumentado nos casos de hipotiroïdia benigna crónica. A obstipação é freqüente. Os hipotiroïdeos, attribuem todos os seus padecimentos — cefaleia, raquialgia, nevralgias, dôres dentárias e hepáticas — à sua obstipação constante e invencível, a não ser pela opoterápia tiroideia.

Os doentes são sonolentos, e fatigados. O pulso é pequeno e fraco. Êstes doentes são muito sensíveis ao frio: não só têm as extremidades frias, mas experimentam necessidade de se aquecerem e de se cobrirem exageradamente durante a noite; sentem arrepios freqüentes, sobretudo no dôrso e a temperatura central é baixa.

CAPÍTULO IV

Etiologia do mixedema

Existem duas ordens de factores etiológicos:

Uns, intervindo no momento da concepção e durante a vida intra-uterina, outros, actuando depois do nascimento.

Os primeiros constituem a hereditariedade.

1.º) A hereditariedade desempenha um papel muito importante, transmitindo muitas vezes uma deficiência do corpo tiroide que se pode manifestar precocemente ou só mais tarde, seja sob a acção de factores fisiológicos que exigem uma actividade maior da glândula tiroideia, como a puberdade, a gravidez ou o aleitamento, seja por influência de processos mórbidos, sobretudo de doenças infecciosas, que exageram as perturbações nervosas. As principais causas que, actuando sobre os progenitores, determinam o mixedema congénito, são: a tuberculose, o alcoolismo crónico, o estado de embriaguez no momento da procriação, as doenças infecciosas, traumatismos e emoções vivas durante o período de gestação e, sobretudo, a sífilis. O corpo tiroide dos hereditários é muitas vezes alterado, tanto em qualidade

como em quantidade, segundo as pesquisas de M^{me}. Elíza Morelli (1).

A glândula pôde ter um volume normal, ser hipertrofiada ou atrofiada. As células glandulares são, muitas vezes, lesadas, podendo necrosar-se. O exame microscópico, pode revelar a existência do treponema na glândula tiroideia, principalmente nos fetos e crianças mortas pela sífilis virulenta. Alguns autores, entre êles Hutinel, admitem que a sífilis não é responsável senão pelos casos frustes de mixedema.

Para Stevenin «a glândula tiroideia, não parece ser, para as manifestações de sífilis hereditária, um ponto de predilecção. Não é comum notar, diz êle, nos heredo-específicos, quer um mixedematoso, quer um hipotiroideo nitidamente caracterizado». Nobécourt, admite que a distiroidia de origem heredo-sifilítica, manifeste ou não caracteres clínicos, pode-se transmitir hereditariamente sôb a forma de heredo-tiroidia. Hertoghe, Hutinel e Nobécourt, são de opinião que um grande número de distiroidias sejam hereditárias. A hereditariedade pode ser semelhante ou dissemilhante, conforme existe somente um tipo de distiroidia ou vários numa mesma família, com hipo ou hiper função.

2) Causas actuando depois do nascimento:

As doenças infecciosas, como as anginas, erisipela, sarampo e reumatismo articular agudo etc., são, muitas vezes, responsáveis pelo aparecimento de síndromas mixedematosos. Outras vezes não se encontram causas apreciáveis do mixedema: Existe somente uma debilidade tiroideia oculta, que as influências fisiológicas, (e em primeiro lugar a evolução da puberdade) determina o aparecimento dêste síndrome. A gravidez e o aleitamento são factores igualmente muito importantes.

(1) *Bolletino do Instituto Seroterapico Milanese*, Agosto, 1925.

Diagnóstico diferencial

O mixedema pôde confundir-se com o edema nefrítico, se bem que os caracteres de infiltração permitam distingui-los. O edema nefrítico é mole, elástico, formando godet pela pressão, enquanto que o mixedematoso é duro e geralmente generalizado. Além disso, o exame da urina confirma melhor este diagnóstico diferencial.

A adipose dolorosa, ou doença de Dercum, distingue-se pela dôr expontânea ou à pressão que acompanha ou precede a adipose. Esta adipose apresenta-se sôb a forma de bosseladuras, que à palpação dão a sensação de lipomas duma consistência elástica. A par das dôres e adipose, existe lassidão, abatimento físico e, muitas vezes, perturbações mentais de tipo melancólico. O mixedema não deve ser confundido com o edema estável que sucede às erisipelas repetidas. Entre o mixedema e a lepra tem de fazer-se o diagnóstico, visto esta doença apresentar infiltração da fronte, ausência das sobrancelhas, queda de pêlos como o mixedema. Na lepra, porém, há a facias leonina, com espessamento da pele frontal que é devida a lepromas, a coloração vermelha acobreada da face, apresentando nódulos leproso ou manchas acrómicas com perturbações de sensibilidade que são caracteres suficientemente distintivos.

Os sintomas especiais, assim como os caracteres do edema, permitirão não confundir o mixedema, com o edema das afecções cardíacas ou da caquexia cancerosa. A esclerodermia difere do mixedema pelos seguintes sintomas: é generalizada, apresenta, muitas vezes, dores e a pele é branca e lusidia. Depois de alguns mezes de existência, os tegmentos atrofiam-se, adelgaçam-se e os ossos fazem saliência pronunciada. Apresenta manchas pigmentadas, telangectásicas e ulcerações tróficas. O edema reumatismal, é acompanhado de dores e estado febril. A elefantíasis, estabelece-se por *poussées* agudas,

febris e dolorosas e a consistência dos tegumentos é muito mais linhosa.

O trofedema de Meige que é uma afecção familiar, congênita, atinge os membros inferiores. Há além disso, sintomas gerais no mixedema que não existem no trofedema: perturbações intelectuais e mentais, apatia e lassidão dos movimentos. Todos estes caracteres distintivos e por vezes também a etiologia, a exploração do corpo tiroide, a prova terapêutica, tornarão o diagnóstico fácil.

A doença de Quincke caracteriza-se pelo aparecimento súbito, na pele e no tecido celular sub-cutâneo, de tumefações edematosas circunscriptas, de 2 a 10 centímetros de diâmetro. A séde destas manifestações cutâneas é ao nível das extremidades, sobretudo na visinhança das articulações; podem existir, igualmente, no tronco e na face. É uma afecção polimorfa, as placas ou nodulos cutâneos, são de consistência dura, salientes e não formam godet pela pressão digital. Principia frequentemente pela face e é afecção própria de idade média da vida.

O edema histérico, pode apresentar 2 formas: O edema branco, semelhante ao edema hidrópico, mais pronunciado de manhã que de tarde, localizado numa das pernas e não conservando a impressão digital.

O edema azul, duro, cianótico, podendo aparecer nas duas mãos, mas mais frequentemente unilateral.

Evolução e prognóstico

O aparecimento e evolução do mixedema pode ser mais ou menos rápido, consoante a alteração sofrida pela glândula tiroideia. E' frequentemente mais rápido na forma strumipriva e mais demorada nas outras formas clínicas. A evolução do mixedema não tratado é as mais das vezes progressiva, embora existam casos raros de

melhora espontânea. O mixedema, congénito ou precoce é grave.

As formas frustes cedem completamente a um tratamento bem orientado sem deixar vestígios, quando aplicado desde início.

Não é raro observar o reaparecimento, quer espontâneo, quer nos períodos de gravidez ou de aleitamento, o que significa uma deficiência tiroideia provocada por excesso de trabalho desta glândula, sendo por isso conveniente prevenir nestes doentes este precalço, utilizando a tiroidina em pequenas doses nos períodos da vida que necessitam hiper-actividade glandular.

Tratamento

Em todos os casos de disfunção da glândula tiroideia, trate-se do mixedema congénito, espontâneo, operatório ou de cretinismo, o tratamento médico a instituir é sempre o mesmo, variando somente na quantidade consoante a gravidade do processo mórbido. Outrora, utilizava-se muito a glândula fresca de carneiro, de que cada lóbo pesa em média 1^{gr},50. Emprega-se crú, sendo a dose média de meio lóbo para as crianças e um a dois lóbos para o adulto. Modernamente usa-se o extracto da glândula tiroideia que se apresenta no comércio em hóstias, pó, pastilhas ou comprimidos.

Como a opoterápia tiroideia se aplica em doentes com sintomatologia muito diversa, também a sua posologia deve variar conforme os efeitos que se pretendam obter. O médico, deve saber graduar as doses e procurar obter o máximo efeito com a dose mínima; variando, as doses a administrar, com a reacção do indivíduo e com a importância dos sintomas. Toda a medicação opoterápica é uma experiência. Esta opinião foi confirmada pelos estudos de Léopold Lévi.

A opoterápia tiroideia deve empregar-se na dose

substituitiva podendo ser reguladora ou estimulante em pequenas doses, nos indivíduos atacados de distiroidia. Póde actuar indirectamente sôbre as outras glândulas de secreção interna ou sôbre todo o organismo. Neste caso, ainda convém aplicar o corpo tiroide em pequenas doses e actuar lentamente para obstar a choque de gravidade. A dose inicial, dose «*pedra de toque*» deve ser fraca; uma diminuição de pêso não deve inquietar o prático, contanto que o estado psíquico e hipotonicidade muscular sejam melhoradas.

Deve empregar-se como dose prolongada, 1 a 2 centigramas na criança e 2 a 5 centigramas no adulto. Se os efeitos progressivos deminuem, aumentam-se as doses, mas com grande prudência segundo as reacções immediatas do tratamento. As perturbações que uma medicação tiroideia intempestiva pode determinar são representadas por palpitações, trémulos, vertigens, insónia, cefaleia, anorexia, náuseas e vômitos, diarreia e dores nos membros.

A literatura médica relativa a estas perturbações, determinadas pelo tratamento, cita casos de manifestações cutâneas, caracterizadas por urticária e eritemas, que parecem atribuíveis a uma intoxicação produzida pelas ptomaínas e não pelos produtos tiroideos específicos. Convém fixar, que existem indivíduos que suportam ótimamente doses fortes embora tendo reagido altamente a doses fracas, dadas anteriormente. Produz-se um período de reacção ou de adptação a que se segue um período de hábito. É um ponto crítico, quando se pretende nestas condições saber se deve ou não proseguir-se nos ensaios de tratamento opoterápico. Por isso convém actuar prudentemente e principiar por pequenas doses, tomando as devidas precauções. O tratamento deve ser prolongado durante 10 dias nas crianças e 15 nos adultos. Estas séries devem ser separadas por um intervalo de repouso de 15 dias.

Leopolde Lévi, Castaigne e Parisot, aconselham o

uso prolongado de opoterápia tiroideia, nas mulheres grávidas portadoras de insuficiência tiroideia, porque previne acidentes agudos da insuficiência e o abôrto tão freqüente nestas doentes. Tarnier já há muito tinha aconselhado êste tratamento, com bons resultados nos casos de abôrto habitual, sem etiologia sifilítica. O tratamento tiroideo faz maravilhas, contra as menonagias acompanhadas de esterelidade. Na Inglaterra Humphy e Nott preconizam o extracto tiroideo no reumatismo (1).

Segundo as observações de Lanceraux, o tratamento tiroideo tem melhorado muitos doentes atacados de arterioesclerose.

A cura do mixedema é o triunfo da opoterápia. Um dos primeiros sinais de melhora é caracterizado pela elevação de temperatura, que se aproxima da normal, os doentes queixam-se menos de frio e o pulso, que era muito lento, torna-se mais rápido. Os edemas e espessamento da pele desaparecem, e as glândulas cutâneas retomam as suas funções. Os pêlos desenvolvem-se, as mãos e pés perdem o aspecto disforme, o pêso diminui e os doentes tornam-se mais inteligentes. O apetite volta, a obstipação desaparece e a diurese restabelece-se.

As crianças apresentam um desenvolvimento geral manifesto, sôb o ponto de vista físico e intelectual. Nos cretinos e idiotas mixedematosos, os resultados são também bons, não se egualando, no entanto, aos obtidos nos casos de mixedema adquirido. As mudanças são tais e tão completas nestes doentes após o tratamento opoterápico, que não se reconheceriam como sendo os portadores das lesões do mixedema. Sôb a influência da opoterápia tiroideia, diz Combe, vê-se a facias vultuosa e desfigurada do doente, voltar ao normal, anões aumentarem de estatura, idiotas apresentarem o equilíbrio psíquico e raquíticos tornarem-se fortes.

(1) *Brit. med. Journal*, 3 de outubro 1925 pág. 589.

Segundo a opinião de Carnot, podemos considerar três fases no tratamento dos mixedematosos: um período de ensaio, em que se tateia a susceptibilidade do doente e que pôde durar 8 a 15 dias; um período de tratamento propriamente dito, em que as doses devem ser necessárias e suficientes para favorecer a cura; e, finalmente, um período de entretimento que pôde durar tóda a vida. As doses variam muito conforme os casos. Em geral a dose necessária para um mixedematoso adulto, oscila entre 20 a 40 centigramas de pó de corpo tiroide. Mais tarde a dose de entretimento oscila em geral entre 5 a 15 centigramas.

Na criança a dose é menor, variando de 10 a 20 centigramas. Como regra geral, é mais prudente tatear a susceptibilidade do doente durante muito tempo e com pequenas doses do que aplicar doses grandes desde início. A hipotiroídia fruste é um campo aberto na terapêutica. Êste tratamento pôde e deve instituir-se sempre que exista uma infiltração cutânea, tendo como causa uma alteração da glândula tiroideia. Os extractos actuam duma forma variável, conforme o terreno em que operam: muito activos e favoráveis quando indicados, determinam perturbações graves quando não são realmente necessários. É preciso evitar, querer ir muito depressa, diz Hertoghe na *Nouvelle econographie de la Salpêtrière de 1899, pág. 295*, que não se conhece a quantidade de tiroídina que lança no sangue uma glândula tiroideia são. A *fortiori* não se sabe o deficit capaz de determinar a explosão de fenómenos de hipotiroídia. Convém, pois, caminhar prudentemente e dar de começo doses fracas. A opoterápia tiroideia por benéfica que seja, quando aplicada a propósito, constitui uma medicação que convém considerar como de manejo delicado. O abuso desta medicação pôde determinar accidentes mortais, sonolência, convulsões e cõma (Gley e Langendorff). Ao lado dos efeitos perigosos, tais como lufadas de calor, vertigens, taquicardia e perturbações digestivas, fraqueza e

depressão geral, há registados casos de morte por Thompson e Murray.

Convém verificar se o número de pulsações observado antes da absorção do pó de tiroidina e o das pulsações que seguem o princípio da medicação é modificado, sobretudo se a taquicardia se acompanha de choques do coração ou sensações cardíacas anormais e, nestas condições, deve-se parar imediatamente o tratamento. As lesões do coração e rim contra-indicam formalmente o uso do tratamento opoterápico pela tiroidina. Nos heredo-sifilíticos a opoterápia tiroideia, constitui um adjuvante notável, senão indispensável, do tratamento específico. Usa-se muito freqüentemente a poli-opoterápia, o que é justo, dada a simbiose funcional inter-glandular.

A glândula tiroideia e o ovário exercem, uma em relação à outra, acções frenadoras ou excitadoras; o tioroide, com efeito, hipertrofia-se na puberdade, durante os períodos menstruais e a gravidez e a opoterápia ovárica faz muitas vezes retroceder esta hipertrofia. A associação freqüente de lesões tiroideias e genitais nos síndromas pluri-glandulares, justifica também a opoterápia associada; o extracto ovárico junto ao extracto de tioroide, combate certos casos de obesidade, sobrevivendo na menopausa. Segundo a indicação de Guy Laroche, deve dividir-se o mês em períodos de 5 a 10 dias e durante êles empregar, exclusivamente, os extractos das glândulas convenientes a um dado doente, portador dum padecimento pluri-glandular. Êste processo é preferível a utilizar conjuntamente na mesma fórmula vários extractos, porque permite, mais facilmente, tomar conta da tolerância ou intolerância do indivíduo às diversas preparações glandulares.

As associações pluri-glandulares podem ser com a hipófise, supra-renal e timo, quando existe compromisso destas glândulas. Apert, por exemplo, cita bons resultados colhidos pelo emprêgo da associação do pó de glân-

dulas supra-renais em crianças hipotroficas, indivíduos magros, enfraquecidos e anémicos.

Associa, além disso, a hipófise a estes produtos, nos casos de idiotia mongólica e adopta a mesma associação no mixedema congénito fruste, com anemia, apatia, obstipação e falta de appetite.

A par d'êste tratamento medicamentoso, impõe-se o tratamento dietético e educativo.

O tratamento dietético, consiste em um regíme de leite, vegetais, farinhas e frutas, suprimindo os produtos alcoólicos, carnes e gorduras.

O tratamento educativo é bem descrito num artigo intitulado: «Assistência às crianças mentalmente anormais», do Prof. Almeida Garret, na *Gazeta dos Hospitais*, n.º 15, 2.º ano, 1908, a páginas 235.

O tratamento varia com o grau de degenerescência mental do educando. Para o idiota completo, que não sabe andar nem falar, ser puramente vegetativo, o tratamento começará por estimular os músculos e articulações, por meio de fricções e movimentos repetidos despertando neles por pequenos choques a sensação do contacto com o meio exterior. É indicado o uso de baloiços colocados em face dum estrado vertical contra o qual vem bater os pés da criança quando o baloiço é posto em movimento. Em seguida vem a aprendizagem da marcha por meio dum aparelho formado por duas barras paralelas que segurando a criança pelos sovacos a habitua à posição vertical. O ensino da marcha é completado pela aprendizagem de subida e descida de escadas e por exercícios de salto. Começa depois a educação da mão e do braço por meio de exercícios em escadas de corda e pelo manejo de sólidos de diferentes pesos e feitios. Excitam-se os órgãos dos sentidos por variadas maneiras: a vista por um jacto forte de luz, o ouvido por um ruído forte, etc.

Convém excitar também o instinto de imitação. Obtido um certo grau de perfectibilidade mental, sa-

bendo andar, falar e fixar um pouco a atenção, o ensino da leitura, da escrita, da numeração e do desenho pôde ser começada com êxito e a criança pôde freqüentar as classes destinadas a educação da imbecilidade.

O ensino da leitura, começa por familiarizar o espírito da criança com os sinais das letras e dos números, ensinando a colocar números e letras de madeira sôbre sinais idênticos pintados numa táboa.

Mais tarde ligar-se-há à imagem visual a imagem auditiva, relacionando cada sinal com o som que representa. Logo que o idiota sabe andar, comer e vestir-se só, desde que compreenda o que se lhe diz e tem a inteligência desenvolvida a ponto de reproduzir sem dificuldade um trabalho feito diante dêle, é enviado à oficina para aprender um ofício. A idiotia completa é susceptível de melhoras consideráveis, mas raras vezes de cura. As probabilidades de êxito são tanto maiores quanto mais cêdo o tratamento fôr instituído.

Conclusões

1.^a O diagnóstico de mixedema fruste incipiente é muito importante, porque o seu tratamento é tanto mais fácil, mais eficaz e definitivo, quanto a disfunção desta glândula é menos manifesta e não tem ainda determinado alterações nas outras glândulas endocrínicas.

2.^a A opoterápia tiroideia é um dos grandes triunfos da terapêutica.

3.^a A causa mais freqüente do mixedema, é a sífilis.

4.^a Nos casos de mixedema de natureza luética, o tratamento específico impõe-se associado à opoterápia tiroideia.

5.^a A opoterápia tiroideia deve ser instituída e utilizada com critério clínico, porque o seu emprego é de manejo muito delicado.

6.^a A via *per os*, é preferível à via hipodérmica no tratamento do mixedema.

VISTO

Tiago d'Almeida

PRESIDENTE.

PODE-SE IMPRIMIR

Alfredo de Magalhães

DIRECTOR.

Bibliografia

- PROF. TIAGO D'ALMEIDA — Lições de clínica médica, II vol.
- PROF. MAGALHÃES LEMOS — Infantilisme et dégénérescence psychique. Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière. Tomo 19, 1906, pag. 50.
- PROF. MAGALHÃES LEMOS — Gigantisme, infantilisme et acromégalie — Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière, 1911, pag. 1.
- PROF. JÚLIO DE MATOS — Elementos de psiquiatria.
- PROF. TEIXEIRA BASTOS — Dissertação de concurso — Bócio em Portugal, 1908.
- ANTÓNIO DE OLIVEIRA ROCHA LEITE — Tese de Doutoramento: Perturbações endocrínicas nas infecções agudas, 1922.
- ALBINO CARNEIRO DE CARVALHO — Tese de Doutoramento: Sobre a evolução do mixedema congénito, 1922.
- A. C. GUILLAUME — Vagotonies — Sympathicotonies — Neurotonies,
- C. GLEY — Quatre Leçons sur les sécrétions internes.
- PORAK — Les syndromes endocriniens, 1925.
- E. SHARPEY-SCHAFER — The endocrine organs, 1924.
- MARCEL SOURDEL — Syndromes Pluriglandulaires, 1912.
- PERRIN ET HANNS — Les sécrétions internes: leur influence sur le sang.
- EDWARD SHARPEY SCHAFER — Les Glandes a Sécrétion Interne: Physiologie e Physio-Pathologie des Glandes Endocrines.
- CLAUDE ET GOUGEROT — Insufisance pluriglandulaire — Journal de Physiologie et Pathologie Générale, 15 de maio de 1908.
- CARLI — Sui rapporti fra tiroide ed anafilasi — Gior. di biol. e med. spec., 1924.
- COULAND — La tuberculose chez les lapins de souche hipo-thyroïdienne — Sect. studes sc. œuvre de la tub., 9 de junho de 1923.
- HAMMET — Studies of thyroid apparatus — Am. Journ. of Physic., maio, 1923.

- LÜTHCHAU—Tiroide ed anafilasi—Soc. med. chir. di Bologna, 1923.
- MURRAY—Thyroide Gland in experimental rickets—Brits. Jour. exp. pathol., 1923.
- STANLEY JONES—The Physiological and pathological importance of thiroide secretion—New York med. Journ., 4 de abril de 1923, pág. 389.
- APERT ET GARCIN—Un cas de myxœdeme acquis.—Soc. de Ped., 20 de maio de 1924.
- OSWALD—Des rapports entre la glande thyroide et le système nerveux—Revue Française d'Endocrinologie, Tomo II, pág. 233, 1924.
- WINSTEL—Glandes endocrines et dermatoses—Revue Française d'Endocrinologie, Tomo III, pág. 37, 1925.
- LE CALVÉ—L'œdème—Étude expérimentale et clinique, 1925.
- EMILE SERGENT, L. RIBADEAU DUMAS ET L. BABONNEIX—Traité de Pathologie Medical et de Therapeutique appliquée: Sympathique et Glandes Endocrines, Vol. IX, 1921.
- GLEYS—Les sécrétions internes, 1920.
- GUY LAROCHE—Opothérapie endocrine, 1925.
- P. NOBÉCOURT—Les syndromes endocriniens dans l'enfance et la jeunesse, 1923-
- P. NOBÉCOURT—Précis de medecine infantile, 1907.
- E. APERT—Maladies des enfants, 1920.
- DARIER—Précis de Dermatologie.
- GOUGEROT—La Dermatologie.
- E. REGIS—Précis de Psychiatrie.
- J. DEGERINE—Semiologie des affections du systeme nerveux, 1914.
- LAIGNEL-LAVASTINE—Pathologie du Sympathique, 1924.
- GUILLAUME—Symp. et Glandes endocrines. Ann. de med., março de 1921, pág. 21.
- LAIGNEL-LAVASTINE ET GEORGE—Dystrophie génito-glandulaire d'origine Syphilitique, Soc. méd. des Hop. de Paris n.º 12, pág. 515. 1926.
- DALCHÉ—Mixœdème de la ménopause et pseudo myxœdème—Journ. des Praticiens. 28 de junho de 1911.
- COLLET—Précis de Pathologie Interne, 1926.
- CARRION—L'opotherapie—Notions de Pharmacologie, 1921.
- DEBOVE ET SALLARD—Le mixœdème in—Précis de Pathologie interne. T. II, Paris, 1913.
- JULES COMBY—Traité des maladies de l'enfance, 1907.
- PAUL CARNOT—Opothérapie, 1911.

INDICE

	Pág.
Prefácio	19
Capítulo I—CASOS CLÍNICOS—I.	23
CASOS CLÍNICOS—II	31
CASOS CLÍNICOS—III	39
Capítulo II—CONSIDERAÇÕES GERAIS SÔBRE O MIXEDEMA—Es- bôço histórico.	45
Estudo do mixedema em geral.	48
Capítulo III—FORMAS DE MIXEDEMA	69
Mixedema congênito e precoce	70
Mixedema adquirido na criança	72
Mixedema tardio ou caquexia paquidérmica de Charcot no adulto	73
Cretinismo endêmico	74
Mixedema operatório. Caquexia strumipriva	76
Mixedema fruste. Hipotiroídia benigna crônica. Pequena insuficiência tiroideia.	77
Capítulo IV—ETIOLOGIA DO MIXEDEMA	83
Diagnóstico diferencial.	85
Evolução e prognóstico	86
Tratamento	87
CONCLUSÕES	95
BIBLIOGRAFIA.	97

INDICE DAS GRAVURAS

	Pág.
Fig. 1—M. de J. Sampaio	25
› 2—M. de J. Sampaio	27
› 3—M. de J. Sampaio	29
› 4—C. Sampaio	33
› 5—C. Sampaio	39
› 6—J. C. de Sousa	40
› 7—J. C. de Sousa	45

ACABOU DE SE IMPRIMIR
ESTA TESE AOS 20 DE JULHO
DE 1926, NA TIPOGRAFIA
SEQUEIRA, LIMITADA, R. JOSÉ
FALCÃO, 114 A 122 — PORTO