

rata em
f Med.,
pecial.,

ALGUNS ASPECTOS DA TERAPÊUTICA DO HIPERTIROIDISMO (1)

A propósito da nossa experiência com os tio-derivados anti-tiroideus

IRIARTE PEIXOTO, L. PINTO BASTO e EGIDO GOUVEIA

HOSPITAL DE D. ESTEFÂNIA — Consulta de Endocrinologia

A grande variedade de métodos propostos para o tratamento do hipertiroidismo e os êxitos proclamados por autores que seguem condutas tão diversas, antagónicas mesmo, são índice seguro de que este problema tantas vezes considerado resolvido, se mantém ainda sem solução definitiva.

É sobremaneira instrutivo analisar a história da luta contra a tirotoxicose na qual se seguem, a períodos de confiança e entusiasmo, períodos de dúvida e desalento.

O facto de termos tido necessidade de tratar, no decurso do ano passado e no começo deste ano, um número apreciável de casos de hipertiroidismo, levou-nos a rever este problema e a procurar verificar o valor da quimioterapia pelos tio-derivados, descoberta por Astwood, tão promissora em êxitos como erichada de dificuldades.

No presente trabalho procuraremos sobretudo transmitir a nossa impressão pessoal sobre este novo método terapêutico e determinar o seu lugar no esquema de conjunto da terapêutica do hipertiroidismo.

(1) Publicação em «Amatus Lusitanus», Vol. VI, n.º 4, 1947.

Analísaremos, pois, sucessivamente, os seguintes pontos:

- a) História dos métodos terapêuticos;
- b) Tratamento pelos tio-derivados;
- c) Resenha dos casos pessoais;
- d) Conclusões.

a) HISTÓRIA DOS MÉTODOS TERAPÊUTICOS

As tentativas terapêuticas iniciais nos estados de hipertiroidismo ressentem-se da falta de conhecimentos patogénicos dos primeiros autores que descreveram a afecção (PARRY, FLAJANI, GRAVES).

Assim, por exemplo, PARRY (1786), que considerava a doença como fundamentalmente circulatória, usou nos seus casos, além da dedaleira, purgantes, mercúrio e sangria.

BASEDOW, que em 1840 nos deu uma magistral descrição de alguns casos da doença a que ficou ligado o seu nome, utilizou já o iodo, ao que parece com êxito, quer sob a forma de água do manancial de Addeheid, quer externamente em pinceladas no pescoço. Fê-lo, porém, sem suspeitar das relações entre tiroideia e metabolismo iódico e apenas seguindo uma prática empírica aconselhada por COINDET para o tratamento dos bócios, pouco depois de COURTOIS ter descoberto o iodo (1811). De resto o tratamento dos estrumas com substâncias que se verificou anteriormente serem ricas neste metaloide, remonta à mais alta antiguidade.

TROUSSEAU, em 1863, tendo administrado por engano numa doente de bócio exoftálmico tintura de iodo em vez de tintura de dedaleira, verificou grande melhoria. Todavia, desaconselhava o tratamento da doença de BASEDOW pelo iodo por na maioria dos casos produzir, não benefícios, mas agravamento dos sintomas.

KOCHER, um dos pioneiros do tratamento cirúrgico dos bócios (1883), utilizou durante algum tempo o iodo, mas abandonou-o ulteriormente por ter observado exacerbações da afecção resultantes do seu uso e pela verificação de que, em casos de bócio

não tóxico, o iodo podia desencadear tirotoxicose (*Iodbasedow* dos autores suíços).

WALLER (1914), admitindo que o iodo pode em certos casos produzir agravamento, considera-o, todavia, quando correctamente administrado, o medicamento mais eficiente até então conhecido para melhorar os sintomas do hipertiroidismo.

Mas são, sobretudo, os trabalhos de NEISSER (1920), LOEWY e ZONDEK (1921) e os de PLUMMER (1923) que demonstram a evidência os bons resultados que podem obter-se com o uso judicioso do iodo.

O tratamento cirúrgico da tirotoxicose pela tiroidectomia é iniciado por TILLAUX em 1880. Desde essa data, e sobretudo com o impulso dado por PLUMMER com a preparação pré-operatória pelo iodo, a tiroidectomia torna-se uma medida usual no tratamento do hipertiroidismo (CRILE, MAYO, LAHEY, HERTZLER, EISELSBERG, BERARD, PEYCELON e WELTI).

Admitindo a doutrina tirogénica da doença de BASEDOW, posta pela primeira vez por O'NEILL em 1878, a tiroidectomia seria um tratamento com base patogénica.

Outras intervenções cirúrgicas foram propostas (tímectomia, laqueações arteriais, intervenções sobre o simpático, injeções esclerosantes intraglandulares) sem conseguirem todavia, no consenso quase unânime, atingir os resultados obtidos com a tiroidectomia, feita após boa preparação e com técnica impecável.

Assim, os autores de maior experiência foram levados a considerar a extirpação subtotal da glândula como o tratamento de eleição do hipertiroidismo, reservando o tratamento médico para os casos extremamente leves.

Porém, outros autores pretendem alargar as indicações do tratamento médico, cujas bases essenciais são: o repouso físico e mental por tempo prolongado; os sedativos em geral e especialmente os de acção córtico-nuclear; o quinino (BRAM); a medicação polivitamínica (SOSKIN e LEVINE).

Modernamente discute-se ainda se o iodo deve ser incluído no tratamento médico, mas as maiores autoridades tendem a reservá-lo exclusivamente para a preparação pré-operatória.

Abrem-se novas perspectivas ao tratamento conservador

quando surjem as primeiras referências à possibilidade de aplicação clínica de certos tio-derivados com a propriedade de inibir a síntese da tiroxina (ASTWOOD, PERRAULT, etc.).

O tratamento pelas radiações, que teve como pioneiros, entre outros, WILLIAMS (1902) e PUSEY e CALDWELL (1903), encontrou adeptos entusiastas que chegaram a considerá-lo como superior ao tratamento cirúrgico. Porém, uma critica cuidadosa veio mostrar que o método tinha sérias desvantagens e perigos. Muito recentemente ele ressurgiu, todavia, com novos aspectos sob a forma de administração oral do iodo radioactivo (HERTZ e ROBERTS, CHAPMAN e EVANS).

b) TERAPÊUTICA PELOS TIO-DERIVADOS

O caminho para a descoberta dos tio-derivados anti-tiroideus foi aberto pelas investigações de WEBSTER e CHESNEY em Baltimore sobre a acção bociogénica das couves, e, de um modo geral, das plantas do género *Brassica*.

MARINE atribuiu aos derivados nitrilos contidos nessas plantas a acção bociogénica e estudou a actividade nesse sentido do acetonnitrilo.

Numa linha independente da dos trabalhos anteriores, C. MCKENZIE, J. MCKENZIE e MCCOLLUM descobriram a acção bociogénica da sulfaguanidina e RICHTER e CLYSBI a da fenil-tio-ureia.

KENNEDY, retomando os trabalhos de WEBSTER e CHESNEY, sugeriu que o princípio activo das sementes de *Brassica* seria um derivado da tio-ureia. ASTWOOD e colaboradores confirmaram estes trabalhos e ensaiaram um grande número de substâncias, não só derivadas da tio-ureia como derivadas da anilina. Ulteriormente o mesmo autor fez a aplicação dos tio-derivados à clinica humana, abrindo assim uma nova era na terapêutica da tirototoxicose.

Entretanto os autores franceses (PERRAULT, BOVET, etc.), baseados na observação fortuita do aparecimento de bóccios nos operários que trabalhavam na preparação do aminotiazol, foram conduzidos ao estudo da acção anti-tiroideia desta substância, quer experimentalmente, quer na clinica.

Mais recentemente, além do tio-uracilo e do metil-tio-uracilo, correntemente usados na clinica, têm sido ensaiados, com van-

tagem, outros tio-derivados do uracilo mais activos e menos tóxicos, tais como o isobutil-tio-uracilo (WILLIAMS) e o propil-tio-uracilo (ASTWOOD e REVENO).

MODO DE ACÇÃO

O quadro anátomo-patológico que se observa nas tiroideias dos animais de experiência e nos doentes tratados pelos tio-derivados consiste essencialmente em aumento de vascularização, diminuição da coloide, hiperplasia epitelial com descamação de células e projecção de papilas para o interior de vesículas, chegando a obstruir por completo o lume destas. Este quadro coincide nas linhas gerais com o que se produz após injeccção de tirotofina hipofisária e no hipertiroidismo.

Apesar deste aspecto hiperfuncional, a tiroideia dos animais tratados pelos tio-derivados entra na realidade em hipofunção, como se prova pela diminuição das oxidações orgânicas, aumento de tolerância às baixas tensões de oxigénio, queda da iodémia orgânica e subida da colesterinémia.

Como explicar a coexistência de uma inibição da função tiroideia com imagens histológicas de activação?

Sabe-se que normalmente a hipófise segrega uma substância excitante da tiroideia (tirotofina hipofisária), a qual tem a propriedade de produzir imagens histológicas de hiperplasia celular e esvasiamento da coloide com aumento da produção e excreção da hormona tiroideia. Por sua vez a hormona tiroideia exerce uma acção de retorno sobre a hipófise que tende a inibir a secreção de tirotofina.

É este mecanismo fundamental que rege o equilíbrio do sistema hipófiso-tiroideu.

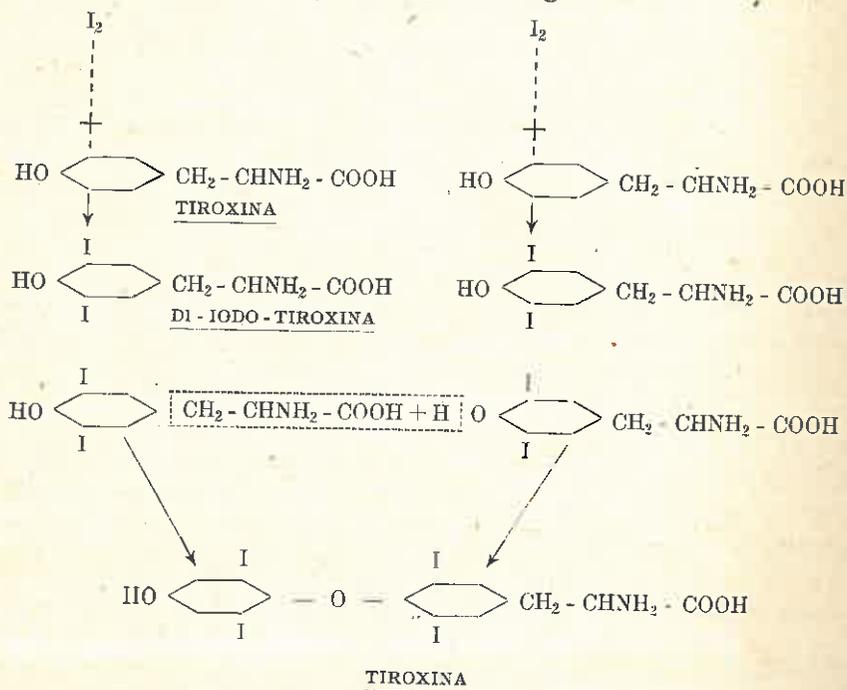
Trabalhos experimentais e observações anátomo-patológicas e clínicas que estão fora do âmbito desta exposição conduziram à conclusão de que este equilíbrio é alterado pelos tio-derivados da seguinte maneira:

- 1.º acção primária de inibição da síntese da tiroxina ao nível das células do folículo tiroideu;
- 2.º queda da taxa de tiroxina no sangue com diminuição da acção frenadora desta sobre a hipófise;

3.º aumento de tirotrofina hipofisária cuja acção se manifesta apenas pela hiperplasia da tiroideia sem as suas consequências funcionais, visto estar inibida a síntese da tiroxina.

Quanto à maneira pela qual os tio-derivados inibem a formação da tiroxina, ainda são escassos os conhecimentos existentes, admitindo-se, todavia, com base em trabalhos experimentais *in vitro* e *in vivo*, que eles intervêm bloqueando certas fases da síntese tiroxina.

Os trabalhos de HARRINGTON, confirmados pelas modernas investigações com o iodo radioactivo, demonstram que a síntese da tiroxina se faz segundo o esquema seguinte:



Os derivados anti-tiroideus do tipo tio-uracilo inibiriam quer a iodização da molécula da tirosina quer a união das duas moléculas de di-iodo-tirosina para formar tiroxina.

Sabido que o iodo pode ser libertado dos iodetos por um sistema de oxidação-redução em que intervém a peroxidase, e que os tio-derivados da ureia e do uracilo são capazes de inibir a acção deste fermento (geralmente de natureza vegetal), constitui um avanço no estudo do metabolismo da tiroideia a descoberta de uma actividade peroxidásica nas células dos folículos (DEMPSEY, 1944). A acção destes tio-derivados poderia efectuar-se inibindo esta actividade peroxidásica e por consequência a libertação do iodo dos iodetos.

Além disto, WESTERFELD e LOWE aventam a hipótese de que uma peroxidase intervenha na reacção entre duas moléculas de di-iodo-tirosina para formar uma molécula de tiroxina (ver esquema). Assim, estes tio-derivados poderiam actuar ainda neste outro escalão da síntese da tiroxina por inibição também de actividade peroxidásica.

Os derivados do tipo sulfamida, pelo contrário não inibem a acção das peroxidases. O seu papel inibidor da síntese da tiroxina exerce-se por competição com um dos metabólitos do sistema, a tirosina; isto é, a sulfamida combina-se com o iodo libertado dos iodetos, impedindo que esse iodo se vá fixar sobre a tirosina.

RESULTADOS CLÍNICOS

Analisando nas linhas gerais o mecanismo de acção dos tio-derivados, passemos agora em revista os aspectos essenciais dos resultados clínicos obtidos com estas substâncias.

No que se segue temos principalmente em vista os três tio-derivados de que temos experiência, a saber: tio-uracilo, metil-tio-uracilo e aminotiazol.

Os autores concordam unânimemente em que os tio-derivados produzem quase invariavelmente uma remissão pelo menos temporária de todos ou da maior parte dos sintomas do hipertiroidismo. As divergências dizem sobretudo respeito à avaliação do perigo das reacções tóxicas que por vezes surgem no decurso da medicação.

Desde os primeiros dias do início do tratamento e dentro de umas 3 a 7 semanas verifica-se quase sempre uma melhoria impressionante do nervosismo, tremor, taquicárdia, hiperpirexia, hiperhidrose e diarreia. O aumento de peso nas primeiras duas semanas é geralmente pouco sensível, mas acentua-se, quase sempre rapidamente, depois.

Após algumas semanas de tratamento, o olhar tem uma expressão mais normal, parecendo a fenda palpebral menos exageradamente aberta. Quanto ao exoftalmo, reina uma certa divergência nas referências dos autores.

Uns referem diminuição nos casos benignos e exacerbação nos malignos. Outros referem uma diminuição em todos os casos. Outros ainda registam agravamento mesmo em casos benignos.

A glândula tiroideia, nas primeiras semanas, não sofre, em geral, modificações notáveis no que respeita às dimensões. Ulteriormente, na maioria dos doentes, as dimensões da glândula diminuem e só numa pequena percentagem de casos há um aumento.

Quanto ao metabolismo, a queda parece ser mais rápida nas primeiras duas semanas, tendendo depois gradualmente para os valores normais. Em geral a queda é tanto mais evidente quanto mais alto era o M. B. inicial. Na maioria dos casos obtém-se a normalização metabólica num prazo que medeia entre 10 e 40 dias.

A resposta do tio-uracilo em doentes pouco antes tratados pelo iodo, é em regra, retardada; para que este atraso na resposta não se verifique, é necessário um intervalo de pelo menos quatro semanas entre a suspensão da administração do iodo e o início da administração do tio-uracilo.

A resistência da tirotóxicose à terapêutica pelos tio-derivados é um fenómeno raro na opinião da maioria dos autores, embora em certas estatísticas isoladas se registem alguns casos.

Alguns autores põem o problema de uma possível diferença de acção dos tio-derivados nas formas difusas e nodulares do bócio tóxico. Todavia, tal distinção não parece sustentável.

Uma das características dos efeitos dos tio-derivados é a ausência de estado refractário na acção terapêutica, isto é, uma readministração de tio-derivado, em caso de recidiva por interrupção, é sempre seguida de resposta favorável.

TOXICIDADE

O estudo dos efeitos tóxicos dos tio-derivados tem uma importância fundamental, pois tais efeitos constituem hoje a maior objecção ao uso extensivo destes fármacos, cuja eficiência já não é possível contestar.

A revisão de MOORE, de Boston, baseada sobre os dados de onze clínicas, das quais dez dos E. U., e uma da Grã-Bretanha, abrange 1091 casos observados até 15 de Abril de 1945.

Os acidentes referidos durante a administração da droga e a ela atribuíveis foram:

- a) Agranulocitose;
- b) Leucopenia;
- c) Febre medicamentosa;
- d) Outras reacções menos importantes:

Tumefacção dos gânglios linfáticos;
 Tiroidite;
 Parotidite;
 Síndrome de MIKULICZ;
 Sepsis oral sem leucopénia;
 Reacções cutâneas;
 Edemas dos pés;
 Manifestações psicóticas;
 Albuminúria;
 Hematúria;
 Trombopenia;
 Mixedema.

Na citada revisão registam-se cinco mortes atribuíveis ao tio-uracilo (0,5% dos casos). Estas mortes pela droga resultaram todas de agranulocitose.

Da análise dos casos de agranulocitose desta série parece poder deduzir-se que o uso em períodos descontínuos do tio-uracilo ou a prévia administração de sulfamidas aumentam os riscos de agranulocitose. Parece também que um tratamento mais precoce da agranulocitose poderia baixar a percentagem de mortes atrás apontada.

Na estatística estabelecida pelo Conselho de Farmácia e Química dos E. U. sobre 5.745 doentes, por meio de questionários a 328 investigadores, em princípio de 1946, verificam-se 13% de reacções tóxicas várias, com 0,4% de agranulocitose fatal.

Segundo WILLIAMS e CLUTE as reacções ao tio-uracilo são explicáveis por um mecanismo de hipersensibilidade através da produção de alergénios resultantes da combinação dos tio-derivados com as proteínas do organismo. Os mesmos autores registam como circunstâncias que favorecem o aparecimento de reacções tóxicas as seguintes:

- a) prolongamento do tratamento;
- b) interrupções no tratamento;
- c) mau estado geral do doente;
- d) presença prévia de sintomas alérgicos.

Os dados de toxicidade apontados referem-se essencialmente ao tio-uracilo.

Embora a experiência com o metil-tio-uracilo não seja ainda suficientemente larga, parece que esta droga tem, relativamente ao tio-uracilo, menor toxicidade.

Quanto ao aminotiazol, segundo os autores franceses, a sua toxicidade é mínima, nunca se tendo registado agranulocitose com este medicamento. Todavia, a experiência de outros autores, embora de acordo com o não aparecimento de agranulocitose, tende a atribuir ao aminotiazol efeitos tóxicos bem pronunciados.

TRATAMENTO PRÉ-OPERATÓRIO OU TRATAMENTO PROLONGADO?

É ponto assente que os tio-derivados constituem a arma mais poderosa até hoje conhecida para produzir a remissão dos sintomas da tirotoxicose, à parte o iodo radioactivo, cuja utilização tem sido até hoje limitada pelas dificuldades técnicas de obtenção do produto.

Entre os autores que preconizam o uso dos tio-derivados, discute-se se esta arma deve ser utilizada apenas para conduzir o doente a um estado que permita realizar a tiroidectomia em

condições óptimas ou se ela deve servir para, através de uma administração prolongada, permitir obter uma cura médica da afecção.

A tendência da maior parte dos clínicos com experiência do tio-uracilo é para destinar um certo grupo de casos ao tratamento cirúrgico e outro grupo ao tratamento prolongado.

WILLIAMS e CLUTE consideram destinados à intervenção cirúrgica apenas os casos nas seguintes circunstâncias:

- a) Excessivo tamanho do bócio;
- b) Aparecimento de reacções tóxicas ao tio-uracilo;
- c) Impossibilidade de vigiar convenientemente o doente, como é necessário quando quer instituir-se um tratamento prolongado.

O nosso critério, idêntico ao seguido por STURGIS e BEIERWALTES, acrescenta a estas determinantes da intervenção o carácter nodular do bócio e a natureza secundária da tirotoxicose.

Quer dizer que, admitindo para fins práticos a distinção entre doença de BASEDOW e doença de PLUMMER, nós preconizamos, nos casos típicos desta última, a intervenção cirúrgica após preparação pelo tio-uracilo.

Esta conduta é determinada pelo temor que conservamos à transformação maligna dos nódulos benignos tiroideus em qualquer idade.

TRATAMENTO PRÉ-OPERATÓRIO

Nos doentes preparados pelo tio-uracilo, a glândula apresenta em geral maior friabilidade e tende a sangrar, pela sua mais rica vascularização. Obvia-se a este inconveniente associando à administração do tio-uracilo a administração do iodo. Com esta prática conseguem-se condições operatórias locais em nada inferiores às que se obtêm com o uso exclusivo do iodo. Esta nossa opinião é fundamentada não só nas referências dos cirurgiões estrangeiros, como nas de todos os cirurgiões que operaram os nossos casos (Drs. PINTO COELHO, MÁRIO CARMONA, LUÍS QUINTELA, FORTUNATO LEVY e SOUTO SOARES).

Várias pautas foram aconselhadas, neste sentido. A que adoptamos no nosso Serviço é a administração de iodo durante o período final do tratamento pelo tio-uracilo (1-2 semanas), seguidas de mais duas ou uma semana de tratamento exclusivamente iódico.

Embora se não possa estabelecer uniformemente o tempo exacto necessário para a preparação pelo tio-uracilo, pode afirmar-se que um intervalo de cinco semanas chega geralmente para obter esta preparação. Durante ela o doente pode, na maior parte dos casos, ser tratado ambulatoriamente sem abandono da profissão, o que não sucedia com o iodo. O momento óptimo para a operação é dado pelo desaparecimento dos principais sinais clínicos e laboratoriais de tirotoxicose e pela obtenção de um estado geral satisfatório.

TRATAMENTO PROLONGADO

Os dois obstáculos mais evidentes que podem opor-se ao desígnio da cura médica da tirotoxicose, exepuados já os bóciós nodulares que são sempre de foro cirúrgico, são a toxicidade do tio-uracilo e a possibilidade de recaída após a suspensão do tratamento. O grande perigo do tio-uracilo, no que respeita a reacções tóxicas, é, indubitavelmente, o da agranulocitose.

Dado que a tiroidectomia sub-total é o único método terapêutico que produz resultados comparáveis aos obtidos com o tio-uracilo, é curioso comparar a mortalidade dos dois métodos. Computamos a mortalidade média por tiroidectomia, mesmo nas melhores clínicas, em cerca de 1%. A mortalidade pelo tio-uracilo é cerca de 0,5%. Portanto, no que respeita a riscos, não é justo exagerar excessivamente o medo à quimioterapia.

Quanto à estabilidade dos resultados obtidos, é incontestável que a tiroidectomia produz cerca de 70% de curas integrais e uns 12% de melhorias, o que totaliza 82% de resultados favoráveis.

No que se refere ao tio-uracilo, desde que a droga seja administrada por mais de seis meses, parece poderem obter-se remissões em cerca de 80% dos casos, sendo possível, em caso de recaída, voltar a obter a remissão com nova administração.

É claro que o escasso número de anos de experiência com o tio-uracilo não permite falar ainda em remissões definitivas, mas existem numerosos casos que parecem realmente completa e definitivamente curadas por este método.

c) RESENHA DOS CASOS PESSOAIS

De 50 doentes de hipertiroidismo inscritos na nossa Consulta desde Fevereiro de 1946 até fins de Abril de 1947 escolhemos 20 casos para tratamento pelos tio-derivados.

O critério que presidiu a esta escolha foi a gravidade dos casos, medida pelo alto nível do M. B. ($> + 30\%$), persistentemente mantido, ou pela intensidade da sintomatologia clínica, mesmo em casos em que o metabolismo não era tão alto, ou ainda pela resistência ao nosso tratamento médico de rotina, de casos aparentemente leves.

É bom acentuar que o nosso tratamento médico de rotina consiste fundamentalmente em repouso, sedativos e administração de vitaminas, com absoluta exclusão do iodo.

As razões por que excluimos o iodo do tratamento médico são as seguintes:

- 1.º As remissões obtidas com o iodo são, na maior parte dos casos, apenas temporárias;
- 2.º Passados os primeiros benefícios eventuais, uma nova administração é, em regra, ineficaz ou mesmo nociva;
- 3.º Muitas vezes, logo à primeira administração, produz-se agravamento do quadro, que pode ser muito acentuado;
- 4.º O iodo pode criar uma resistência temporária à acção benéfica dos tio derivados, fazendo assim perder um tempo precioso nos casos graves;
- 5.º O lugar do iodo no tratamento do hipertiroidismo resume-se, quanto a nós, à preparação pré-operatória dos casos leves ou daqueles em que, por qualquer razão, não podem usar-se os tio-derivados.

Postas estas premissas, passamos a descrever as normas gerais que seguimos nos nossos casos tratados pelos tio-derivados.

Em todos estes casos a administração do produto, quando prolongada, foi acompanhada de tratamento pelas vitaminas do complexo B, cuja acção preventiva da toxicidade destes derivados, embora não inteiramente provada, é admissível.

Damos a seguir a posologia média dos tio-derivados anti-tiroideus empregados nos nossos casos. O tio-uracilo foi administrado na dose inicial de 0,6 diários, que se manteve até que o excesso de metabolismo descesse a meio caminho da normalidade. Chegado a este ponto, prosseguíamos o tratamento com 0,4 diários, até que o metabolismo se normalizasse. Daí em diante usamos doses de manutenção de 0,1 a 0,2, consoante a evolução.

O metil-tio-uracilo foi administrado em dose inicial proporcional ao excesso do metabolismo basal. Nos casos com M. B. superior a + 50%, 0,375 gr. diários; nos casos entre + 30% e + 50%, 0,250 diários.

Quando o metabolismo basal atingia metade do caminho para o normal, a dose era reduzida, e, quando atingia a normalidade, prosseguia-se com a dose de manutenção de 0,1.

Contudo, dos últimos casos que tratámos com o metil-tio-uracilo parece poder concluir-se que a dose inicial deve manter-se, até se conseguir a normalização do M. B., e só então baixar essa dose.

O aminotiazol administrou-se na dose inicial de 0,4 que, atingida a normalidade de metabolismo, era substituída pela dose de manutenção de 0,1 a 0,2, consoante a evolução.

Antes de iniciar a aplicação de qualquer destas drogas, fizemos uma prova de sensibilidade administrando doses mínimas (0,1 a 0,2).

O aparecimento de reacções tóxicas no decurso do tratamento levou-nos sempre a uma redução temporária da posologia e só em dois casos nos obrigou a abandonar a droga.

Como a agranulocitose é a complicação mais temível, todos os doentes foram submetidos a uma estreita vigilância hematólógica e clínica, neste sentido.

Nos primeiros 3 ou 4 dias fizeram-se contagens diárias de leucócitos; depois, contagens de 3 em 3 dias, até se chegar à dose de manutenção; uma vez estabelecida esta, as contagens passavam a fazer-se de semana a semana. Sempre que se verifi-

cava uma baixa substancial no número de leucócitos, fazia-se fórmula leucocitária.

Os doentes eram sempre observados clinicamente quando vinham ao laboratório, e, desde o início do tratamento, foram advertidos dos perigos a ele inerentes e da possível significação graves de qualquer angina, sintomas de tipo gripal e manifestações cutâneas.

A norma adoptada para o estudo do M. B. foi a de determinação de 10 em 10 dias, até se chegar à normalidade, e de mês a mês, depois de atingida esta. Nem sempre pudemos cumprir rigorosamente esta norma, pela acumulação de determinações a que obriga o funcionamento da consulta de Endocrinologia.

Damos seguidamente, da nossa casuística, as notas indispensáveis para se poder fazer uma ideia da evolução dos casos sob a acção do tratamento.

Caso 1 — A. F. F. 68 anos. Encadernador.

Droga — Tio-uracilo.

Diagnóstico — Recaída de tirotoxicose, tratada pela tiroidectomia duas vezes.

Começo da melhoria — Seis dias.

Sintomas mais influenciados — Nervosismo, ansiedade, tremor.

Tempo para normalizar o M. B. — Dois meses (+ 62 0/0 a - 9 0/0).

Sintomas pouco influenciados — Taquicárdia, fibrilhação auricular, perda de peso.

Acidentes — Prurido ao 14.º dia, astenia, fadiga, leucopenia benigna.

Tempo de tratamento — Três meses, porque o doente abandonou o tratamento.

Efeito da suspensão da droga — Recaída.

Caso 2 — C. S. M. 39 anos. Professora primária.

Droga — Tio-uracilo.

Diagnóstico — Doença de BASEDOW.

Começo da melhoria — Seis dias.

Sintomas mais influenciados — Tremor, exoftalmo, taquicárdia.

Tempo para normalizar o M. B. — 28 dias (+ 29 0/0 a - 0,9 0/0).

Sintomas pouco influenciados — Perda de peso.

Acidentes — Nevralgia do trigémio, curada.

Tempo de tratamento — Sete meses.

Efeito da suspensão da droga — Mantém-se a remissão sete meses depois da suspensão.

Caso 3 — U. P. 35 anos. Operária,

Droga — Tio-uracilo.

Diagnóstico — Doença de BASEDOW.

Começo da melhoria — Não determinado.

Sintomas mais influenciados — Nervosismo, tremor, perda de peso.

Tempo para normalizar o M. B. — 25 dias (+ 18,9% a - 7%). O M. B. inicial, antes do tratamento por repouso e sedantes, era de + 45%.

Sintomas pouco influenciados — Taquicárdia.

Acidentes — Leucopénia transitória.

Tempo de tratamento — 5 meses.

Efeito da suspensão da droga — Mantém-se a remissão oito meses depois da suspensão.

Caso 4 — H. R. 29 anos. Costureira.

Droga — Tio-uracilo.

Diagnóstico — Doença de BASEDOW.

Começo da melhoria — Não determinado.

Sintomas mais influenciados — Taquicárdia, exoftalmo, bócio.

Tempo para normalizar o M. B. — 18 dias (+ 34% a + 4,6%).

Sintomas pouco influenciados — Perda de peso.

Acidentes — Leucopénia transitória, prurido, astenia.

Tempo de tratamento — Quatro meses.

Efeito da suspensão da droga — Mantém-se a remissão nove meses depois da suspensão da droga.

Caso 5 — C. F. 35 anos. Doméstica.

Droga — Amínotiazol.

Diagnóstico — Doença de BASEDOW.

Começo da melhoria — Cinco dias.

Sintomas mais influenciados — Tremor, nervosismo.

Tempo para normalizar o M. B. — Dois meses (+ 62% a - 7%).

Sintomas pouco influenciados — Bócio.

Acidentes — Icterícia hepática ao cabo de dois meses de tratamento.

Efeito da suspensão da droga — Elevação do M. B. a + 26%.

Tempo de tratamento — Dois meses.

Nota—Esta doente foi depois preparada com êxito pelo iodo, para a tireoidectomia.

O M. B. caiu rapidamente a + 9% e o estado geral melhorou nitidamente

Caso 6 — P. S. P. 26 anos. Doméstica.

Droga — Metil-tio-uracilo.

Diagnóstico — Doença de PLUMMER.

Começo da melhoria — Oito dias.

Sintomas mais influenciados — Ansiedade, tremor, exoftalmo, perda de peso taquicárdia.

Tempo para normalizar o M. B. — Dois meses (+ 37 0/0 a + 6,8 0/0).

Acidentes — Leucopênia benigna.

Tempo de tratamento — Dois meses.

Efeito da suspensão da droga — Não estudado porque se fez hemi-tiroidectomia

Caso 7 — J. G. M. 40 anos. Doméstica.

Droga — Tio-uracilo.

Diagnóstico — Doença de PLUMMER.

Começo da melhoria — Oito dias.

Sintomas mais influenciados — Tremor, perda de peso, taquicárdia, bócio.

Tempo para normalizar o M. B. — Um mês (+ 34 0/0 a — 8 0/0).

Sintomas pouco influenciados — 0.

Acidentes — 0.

Tempo de tratamento — Um mês.

Efeito da suspensão da droga — Não estudado porque se fez tiroidectomia.

Caso 8 — M. P. G. 25 anos. Doméstica.

Droga — Aminotiazol.

Diagnóstico — Doença de BASEDOW.

Começo da melhoria — Um mês.

Sintomas mais influenciados — Tremor, perda de peso.

Tempo para normalizar o M. B. — Um mês (+ 20 0/0 a + 2,4 0/0).

Sintomas não influenciados — Taquicárdia.

Sintomas pouco influenciados — Hiperexcitabilidade.

Acidentes — 0.

Tempo de tratamento — Período inicial de um mês. Interrupção de cerca de 40 dias por a droga se mostrar clinicamente pouco eficaz a despeito da normalização do M. B. Segunda tentativa durante dois meses e 10 dias.

Efeito da suspensão da droga — Subida do M. B. a + 41 0/0.

Nota — A segunda tentativa terapêutica, neste caso atípico, não influenciou o M. B. sensivelmente. (+ 41 0/0 no início e + 38 0/0 no fim) e, do mesmo modo que a primeira, também não influenciou a taquicárdia. Por este motivo resolve-se substituir o aminotiazol pelo metil-tio-uracilo.

Caso 9 — M. F. P. 28 anos. Doméstica.

Droga — Tio-uracilo.

Diagnóstico — Doença de PLUMMER.

Começo da melhoria — Primeiros dias.

Sintomas mais influenciados — Nervosismo, tremor, perda de peso.

Tempo para normalizar o M. B. — Não averiguado porque em 25 dias desceu de + 32 % para — 39 % !!

Sintomas pouco influenciados — 0.

Acidentes — Excessiva baixa do M. B. sem sinais de mixedema, leucopénia transitória.

Tempo de tratamento — 25 dias.

Efeito da suspensão da droga — Não verificado pois fez-se tiroidectomia.

Caso 10 — B. E. C. G. 30 anos. Doméstica.

Droga — Tio-uracilo.

Diagnóstico — Doença de BASEDOW.

Começo da melhoria — Primeira semana.

Sintomas mais influenciados — Tremor, exoftalmo, bócio, taquicárdia.

Tempo para normalizar o M. B. — Cerca de um mês (+ 89 % a — 15 %).

Sintomas pouco influenciados — Perda de peso.

Acidentes — Leucopénia transitória.

Tempo de tratamento — Três meses.

Efeito da suspensão da droga — Não se verificou porque foi feita a tiroidectomia.

Nota — Psicose post-operatória. A doente tinha tido uma psicose grave, há 10 anos, da qual estava curada.

Caso 11 — V. T. L. 39 anos. Doméstica.

Droga — Tio-uracilo.

Diagnóstico — Doença de BASEDOW.

Começo da melhoria — Uma semana.

Sintomas mais influenciados — Bócio, insónia, tremor, perda de peso, taquicárdia.

Tempo para normalizar o M. B. — 22 dias (+ 41 % a + 11 %).

Sintomas pouco influenciados — 0.

Acidentes — Dores esternais.

Tempo de tratamento — Dura há 6 meses e ainda o mantém.

Efeito da suspensão da droga — A verificar ulteriormente.

Caso 12 — M. P. A. 38 anos. Doméstica.

Droga — Tio-uracilo.

Diagnóstico — Doença de BASEDOW.

Começo da melhoria — Primeira semana.

Sintomas mais influenciados — Insónia, tremor.

Tempo para normalizar o M. B. — Um mês (+ 25 % a + 1,6 %).

Sintomas pouco influenciados — Perda de peso.

Acidentes — 0.

Tempo de tratamento — Dura há cinco meses e ainda o mantém.

Efeito da suspensão da droga — A verificar ulteriormente.

Caso 13 — M. S. P. 38 anos. Doméstica.

Droga — Tioturacilo.

Diagnóstico — Doença de BASEDOW.

Começo da melhoria — Segunda semana.

Sintomas mais influenciados — Insónia, nervosismo, crises pitiáticas, ansiedade.

Tempo para normalizar o M. B. — Seis meses (+ 42,5 0/0 a - 5,7 0/0).

Sintomas pouco influenciados — Taquicárdia, palpitações, hiperhidrose.

Acidentes — Leucopénia benigna.

Tempo de tratamento — Seis meses, continuando actualmente o tratamento.

Efeito da suspensão da droga — A verificar ulteriormente.

Caso 14 — M. R. R. 25 anos. Doméstica.

Droga — Tio-uracilo.

Diagnóstico — Recaída de tirotoxicose tratada por tiroidectomia. T. P. fibro-caseosa bilateral extensa.

Começo da melhoria — Primeira semana.

Sintomas mais influenciados — Tremor, perda de peso, insónia.

Tempo para normalizar o M. B. — Seis semanas (+ 48 0/0 a - 9 0/0).

Sintomas pouco influenciados — Taquicárdia.

Acidentes — Exantema, morbiliforme localização às mãos e antebraços, que desapareceu rapidamente depois da suspensão da droga.

Tempo de tratamento — Dois meses.

Efeito da suspensão da droga — Não verificada por alta a pedido.

Nota — Apesar do nítido efeito sobre o hipertiroidismo, não se notou qualquer acção da droga sobre a evolução dos caracteres estetoacústicos e radiológicos das lesões tuberculosas.

Caso 15 — A. J. M. 40 anos. Doméstica.

Droga — Aminotiazol.

Diagnóstico — Recaída de tirotoxicose tratada por hemitiroidectomia.

Começo da melhoria — Segunda semana.

Sintomas mais influenciados — Taquicárdia, perda de peso, bócio, nervosismo.

Tempo para normalizar o M. B. — Um mês (+ 19 0/0 a + 3 0/0).

Sintomas pouco influenciados — 0.

Acidentes — Náuseas, subicterícia.

Tempo de tratamento — Um mês.

Efeito da suspensão da droga — Continua bem, após 4 meses de suspensão.

Caso 16 — A. C. S. 35 anos. Doméstica.

Droga — Aminotiazol.

Diagnóstico — Recaída de doença de PLUMMER tratada por extirpação do nódulo adenomatoso.

Começo da melhora — Não determinado.
 Sintomas bem influenciados — 0.
 Sintomas pouco influenciados — Nervosismo, taquicárdia.
 Acidentes — Cefaleias, anorexia, náuseas.
 Tempo de tratamento — Mês e meio.
 Efeito da suspensão da droga — Não verificada por se recommear o tratamento com outro tio-derivado.
Nota — Neste caso surgiram acidentes antes da normalização do M. B. ao cabo de mês e meio o M. B. tinha apenas descido de +26 0/0 para +17 0/0.

Caso 17 — M. J. H. P. C. 52 anos. Doméstica.

Droga — Tio-uracilo.

Diagnóstico — Doença de BASEDOW.
 Começo da melhora — Segunda semana.
 Sintomas mais influenciados — Insónia, tremor, bócio, perda de peso.
 Tempo para normalizar o M. B. — Quatro meses (+87 0/0 a +11 0/0).
 Sintomas pouco influenciados — Taquicárdia.
 Acidentes — 0.
 Tempo de tratamento — Cinco meses e meio, continuando actualmente.
 Efeito da suspensão da droga — A verificar ulteriormente.

Caso 18 — V. S. S. 26 anos. Doméstica.

Droga — Metil-tio-uracilo.

Diagnóstico — Doença de BASEDOW.
 Começo da melhora — Segunda semana.
 Sintomas bem influenciados — Nervosismo, astenia, tremor, palpitações, suores, diarreias, exoftalmo, bócio.
 Tempo para normalizar o M. B. — Ainda não determinado (baixou de +75 0/0 a +28 0/0 em 27 dias; depois subida a +60 0/0 por diminuição na dosagem).
 Sintomas pouco influenciados — 0.
 Tempo de tratamento — Dois meses, continuando actualmente.
 Efeito da suspensão da droga — A verificar ulteriormente.

Caso 19 — P. C. 45 anos. Doméstica.

Droga — Metil-tio-uracilo.

Diagnóstico — Doença de BASEDOW.
 Começo da melhora — Primeira semana.
 Sintomas bem influenciados — Nervosismo, tremor, astenia, palpitações, perda de peso.
 Tempo para normalizar o M. B. — Um mês (+69 0/0 a +2,8 0/0).
 Sintomas pouco influenciados — 0.

Tempo de tratamento — Mês e meio, continuando actualmente.
 Efeito da suspensão da droga — A verificar ulteriormente.

Caso 20 — C. L. 46 anos. Doméstica.

Droga — Metil-tio-uracilo.

Diagnóstico — Doença de PLUMMER.

Começo da melhoria — A doente interrompeu o tratamento ao quinto dia por sobrevir uma angina folicular, retomando-o dez dias depois. Começou a sentir-se melhor quatro dias depois de recomeçar o tratamento.

Sintomas mais influenciados — Nervosismo, tremor.

Tempo para normalizar o M. B. — Não chegou a normalizar o M. B. no curto tempo que tem de tratamento. O M. B. passou de +62% a +27% em 14 dias de tratamento.

Sintomas pouco influenciados — Taquicárdia.

Acidentes — Angina folicular, certamente sem relação com a administração da droga.

Tempo de tratamento — 24 dias, durante os quais tomou a droga nos 5 primeiros e nos 6 últimos dias.

Efeito da suspensão da droga — A verificar ulteriormente.

d) CONCLUSÕES

Da análise da nossa casuística e do seu cotejo com a já larga casuística mundial, parece-nos poder tirar as conclusões seguintes:

1.º — É legítimo o ensaio com os tio-derivados em todos os casos de hipertiroidismo grave e de média gravidade.

2.º — Na doença de BASEDOW os tio-derivados devem ser tentados como tratamento único, salvo se o bócio tiver dimensões exageradas. Na doença de PLUMMER, só como tratamento pré-operatório. A associação ulterior do iodo é indispensável, pelas vantagens técnicas que traz à intervenção cirúrgica.

3.º — Sob a acção dos tio-derivados verifica-se, na nossa experiência, uma remissão praticamente constante dos sintomas, que começaram a ceder, em geral, logo na primeira ou duas primeiras semanas de tratamento. Os sintomas mais rápida e constantemente influenciados são o nervosismo, o tremor e a insónia.

O bócio reduz-se levemente em quase todos os casos e o exoftalmo (leve em todos os nossos doentes que o apresentavam) diminui.

Como sintomas mais resistentes citaremos a baixa de peso e a taquicárdia.

4.º — Na nossa experiência (12 casos com tio-uracilo, 4 com aminotiazol) registaram-se alguns acidentes tóxicos. Com o tio-uracilo, leucopénia benigna transitória (6 casos), prurido (2 casos), nevralgia do trigémio curável (1 caso), dores esternais (1 caso), astenia (2 casos). Com o aminotiazol nunca se notam acções leucopenizantes, mas registámos, em quatro ensaios, icterícia (1 caso), náuseas e subicterícia (1 caso), cefaleias, anorexia, náuseas (1 caso). Com o metil-tio-uracilo apenas verificámos leucopénia benigna num dos casos. A nossa impressão geral no que respeita a toxicidade é, pois, favorável ao metil-tio-uracilo.

5.º — O tio-uracilo e o metil-tio-uracilo constituem o tratamento pré-operatório ideal na tireotoxicose, devendo, no final do tratamento, administrar-se iodo, durante cerca de três semanas, uma ou duas das quais ainda concomitantemente com o tio-derivado.

6.º — Na nossa experiência, o tratamento por 4 a 7 meses parece poder assegurar uma remissão completa, que, num dos casos, se mantém 9 meses depois do abandono do tratamento.

7.º — Contra a previsão teórica de PERRAULT, a administração de iodo depois de suspender a do aminotiazol parece isenta de perigos. No único caso em que a usámos (caso 5) mostrou-se mesmo de grande utilidade, permitindo-nos a normalização do M. B. e uma excelente remissão dos sintomas, depois de uma recaída por abandono forçado do aminotiazol.

Nota — Depois do envio deste trabalho para a redacção temos prosseguido os nossos ensaios com o metil-tio-uracilo. A nossa impressão sobre esta droga coincide com a dos autores estrangeiros, quanto à sua menor toxicidade. O estudo comparativo do tio-uracilo e dos fármacos anti-tirodeus mais modernos será objecto de ulterior trabalho.

RÉSUMÉ

Les A.A. rapportent les résultats obtenus avec le thio-ouracil, méthyl-thio-ouracil et amino-thiazole dans le traitement de l'hyperthyroidism.

Ils ont étudié vingt cas : 15 cas de maladie de BASEDOW et 5 cas de maladie de PLUMMER.

D'après leur avis, on doit essayer les thio-dérivés comme le seul traitement, dans la maladie de BASEDOW, exceptés les cas chez lesquels le goitre a de grandes dimensions ; dans la maladie de PLUMMER le traitement chimiothérapeutique ne doit être que pré-opératoire.

Dans tous les cas chez lesquels on doit faire intervenir le traitement chirurgical, l'ultérieure administration de l'iode est très avantageuse.

Sous l'action des thio-dérivés on observe une rémission pratiquement constante de tous les symptômes, desquels les plus rapidement et constamment influencés sont le nervosisme, le tremblement et l'insomnie.

Le goitre est légèrement réduit dans presque tous les cas aussi bien que l'exophtalmus.

Les accidents toxiques observés avec le thio-ouracil ont été : leucopénie transitoire bénigne (6 cas) ; prurit (2 cas) ; névralgie du trijumeau, guérie (1 cas) ; douleurs sternales (1 cas) ; asthénie (2 cas).

Dans les cas chez lesquels on a employé de l'aminothiazole on n'a jamais observé de la leucopénie ; on a enregistré de l'ictère (1 cas), de la sub-ictère et des nausées (1 cas), des céphalées, de l'anoréxie et des nausées (1 cas).

D'après l'expérience des A. A., le traitement prolongé par les thio-dérivés pendant 4 à 7 mois semble produire une rémission complète, laquelle chez un cas persiste 9 mois après la cessation du traitement.

L'administration d'iode après celle d'aminothiazole ne semble pas dangereuse, malgré la prévision théorique de PERRAULT.

SUMMARY

The A.A. report the results obtained with thio-ouracil, methyl-thio-ouracil and amino-thiazole in the treatment of the hyperthyroidism.

They have studied twenty cases : fifteen cases of BASEDOW's disease and five cases of PLUMMER's disease. They think that one must try to employ thio-derivatives as the single treatment in the BASEDOW's disease except in the cases in which goitre has great dimensions, but in the PLUMMER's disease they must be exclusively tried as pre-operative treatment.

In all the cases in which surgical treatment must be employed, later administration of iodine is very advantageous.

Under the action of thio-derivatives is observed a practically constant relapse of all the symptoms of which the most speedy and constantly influenced are nervousness, trembling and restlessness.

Goitre was slightly reduced in almost all the cases as well as exophtalmus.

The toxic accidents observed with thio-ouracil were: benign transitory leucopenia (6 cases); itching (2 cases); trigeminal neuralgia, with recovery (1 case); sternal pains (1 case); asthenia (2 cases). In the cases in which aminothiazole was employed leucopenia was never developed; jaundice (1 case), *sub-icterus* and nausea (1 case), cephalalgia, anorexia and nausea (1 case), were observed.

According to the Authors' experience, treatment by thio-derivatives maintained during 4 to 7 months seems to produce complete relapse, which in one case subsists 9 months after de suspension of the treatment.

Iode administration after the amino-thiazole one seems to be innocuous in spite of the PERRAULT'S opinion.

BIBLIOGRAFIA

- ARANOW, ELLIOT, FRANTZ, MELCHER e WERNER — *Ann. of Surg.*, 1946, 124, 167.
 ASTWOOD — *J. A. M. A.*, 1943, 122, 78.
 ASTWOOD — *J. Cl. Endocr.*, 1944, 4, 229.
 ASTWOOD, BISSEL e HUGHES — *Endocrinology*, 1945, 37, 456.
 ASTWOOD e VANDERLAAN — *J. Cl. Endocr.*, 1945, 5, 424.
 ATKIN — *Lancet*, 1945, 2, 562.
 BARCLAY e LEATHAM — *Brit. Med. J.*, 1946, 2, 461.
 BARR e SCHORR — *Ann. Int. Med.*, 1945, 23, 754.
 BARTELS — *An. Int. Med.*, 1945, 22, 365.
 BARTELS — *J. A. M. A.*, 1945, 129, 932.
 BECKMAN — *Treatment in General Practice* — 5.^a Ed. — W. B. Saunders Co, Philadelphia. Londres, 1946.
 BEER — *Praxis* (Suíça), 1946, 35, 731.
 BEIERWALTES e STRUGIS — *J. A. M. A.*, 1946, 131, 735.
 BISHOP e RAWSON — *J. Cl. End.*, 1946, 6, 262.
 BOVET, BABLET e FOURNEL — *La Semaine des Hôp. de Paris*, 1945, 37, 1060.
 CHAPMAN e EVANS — *J. A. M. A.*, 1946, 131, 86, Maio.
 DUNCAN — *Diseases of Metabolism* — W. B. Saunders Co, Philadelphia & London, 1946.
 FALTA — *Tratado de las Enfermedades de las Glándulas de Secreción Interna*, 1.^a Ed. — Ed. Labor & Cia., 1936.
 FERRER, SPAIN e CACHCART — *J. A. M. A.*, 1945, 127, 646.
 FISHBERG e VORZIMER — *J. A. M. A.*, 1945, 128, 915.
 GABRILOVE, KERT e SOFFER — *Ann. Int. Med.*, 1945, 23, 537.
 GARGILL e LESSES — *J. A. M. A.*, 1945, 127, 890.
 GIBSON e QUINLAN — *Lancet*, 1945, 2, 108.
 GROLLMAN — *Essentials of Endocrinology* — J. B. Lippincott Co — Philad., London, Montreal, 1941.
 HERTZ e ROBERTS — *J. A. M. A.*, 1946, 131, 81.
 HIGGINS — *Minnesota Med.*, 1944, 27, 997, (citado no Year Book Of Neur., Psych. and End., 1945).

- HIMSWORTH — *Proc. Royal Soc. Med.*, 1944, 37, 693.
 HIMSWORTH — *Clinic. Journ.*, 1945, 74, 97.
 HIMSWORTH e MORGANS — *Lancet*, 1946, 25 de Maio.
 IRIARTE PEIXOTO — *Terapêutica das Doenças Endócrinas*, — Ed. Luso-Espanhola, Lisboa, 1946.
 JOLL — *Diseases of Thyroid Gland* William Heinemann (Medical Book) Ltd. — London, 1936.
 KEATING, RAWSON, PEACOCK e EVANS — *Endocrinology*, 1945, 36, 137.
 LACERDA — *A Tireoide* — São Paulo, 1946.
 LARSON, KEATING, PEACOCK e RAWSON — *Endocrinology*, 1945, 36, 149.
 LEYS — *Lancet*, 1945, 1, 461.
 LUNDBRAK — *Acta Med. Scandinavica*, 1946, 124, 3.
 MARX (H.) — In *Tratado de Medicina Interna de Bergmann*, 1945. — Tomo VII — Edit. Labor & A.
 MAGAVACK, GERL, HORTON, VOGEL e SCHWIMMER — *J. Cl. Endocr.*, 1945, 5, 259.
 MEANS — *Ann. Int. Med.*, 1946, 25, 403.
 MEANS e RICHARDSON — *The diagnosis and Treatment of Diseases of the Thyroid* — Oxford University Press — New York, 1938.
 MOORE — *J. A. M. A.*, 1946, 180, 315.
 PALMER — *Ann. Int. Med.*, 1945, 22, 335.
 PASCHKIS — *The Medical Clinics of North America*, 1944, 28, 1632.
 PASCHKIS, CANTAROW e ALL — *J. Cl. End.*, 1944, 4, 179.
 PÉREZ-VITORIA — *Medicina Clínica*, 1946, 8, 242.
 PERRAULT — *La Semaine des Hop. de Paris*, 1945, 37, 107.
 PERRAULT — *Paris Médical*, 1946, 14.
 PERRAULT e BOVET — *Gazette Médicale de France*, 1946, 6, 147.
 REVENO — *J. A. M. A.*, 1945, 128, 419.
 REVENO — *J. Clin. Endocr.*, 1945, 5, 403.
 REVENO — *J. A. M. A.*, 1947, 133, 1190.
 RIKER e WESCOE — *Am. Journ. of Med. Sc.*, 1945, 210, 665.
 ROSE e MCCONNELL — *Am. J. of Med. Sc.*, 1944, 208, 561.
 ——— — *Am. J. of Med. Sc.*, 1947, 218, 74.
 ROTHENDLER e VORHAUS — *J. A. M. A.*, 1945, 129, 739.
 SEIDLIN, MARINELLI e OSHRY — *J. A. M. A.*, 1946, 129, 838.
 TORRES (Ulisses Lemos) — *Do hipertiroidismo e seu tratamento* — São Paulo, 1942.
 WERNER — *Ann. of Surg.*, 1946, 124, 167.
 WILLIAMS — *Arch Int. Med.*, 1944, 74, 479.
 WILLIAMS — *J. Cl. End.*, 1945, 5, 210.
 WILLIAMS — *J. Cl. End.*, 1946, 6, 1.
 WILLIAMS e CLUTE — *J. Cl. End.*, 1946, 6, 23.
 WILLIAMS CLUTE — *J. A. M. A.*, 1945, 128, 65.
 WILSON — *Lancet*, 1946, 1, 640.
 WINKLE, HARDY, RIVER, HAZEL, HINES, NEWCOMER, SHARP e SIRK — *J. A. M. A.*, 1946, 343.
 WOHL — *Dietotherapy* — W. B. Saunders Co — Philad. & London, 1945.