tração, nem sôbre o pulso, nem sôbre a respiração, nem sôbre o estado geral.

A estrofantina na dose de 0,65 mgr. em injecção intra-venosa, fez descer a freqüência de 122 para 88 e meia hora depois todo o estado geral melhorou.

Em virtude da acção irritante da solução, as injecções devem ser feitas com todo o cuidado. Se algumas gotas saem da veia, seguem-se dores bastante penosas, uma inflamação mais ou menos extensa e por vezes mesmo esfacelo localizado da pele e do tecido celular. As soluções devem ser recentes.

Ultimamente Vaquez injecta a ouabaína sob a pele, nos casos em que se não consegue por via endo-venosa, associando-a a um centigrama de novocaína, segundo o método aconselhado por Sicard e Poulard para o novarsenobenzol; e assim, são mais ou menos indolores.

Todavia, pelo que acaba de ler-se, por aquela via, a acção é mais decisiva e por esta nem sempre nos colocamos ao abrigo de quaisquer complicações locais.

A estrofantina, a-pezar-de propriedades emeto-catárticas talvez mais acentuadas que para qualquer outro veneno cardíaco, propriedade aliás conveniente porque marca fisiològicamente os limites além dos quais convém não avançar no emprêgo da substância, tem também efeitos tóxicos muito mais pronunciados que a dedaleira e deve ser manuseada com a máxima cautela. O intervalo que separa a dose útil da dose tóxica é muito pequeno.

Quando a dedaleira, em vez de beneficiar, prejudica o funcionamento do coração nas assistolias avançadas, e começa a apresentar a «acção dissociada» motivada sobretudo pela diminuïção de tonicidade, a injecção endo-venosa, a tempo, do soluto da ouabaína tem, por vezes, efeitos surpreendentes.

Mas, administrada isoladamente, não é ainda o *non plus ultra* da terapêutica moderna contra os fenómenos de insuficiência do coração, como vai ver-se.

Saes de cálcio

A-pezar dos óptimos resultados com o cloreto de cálcio na insuficiência miocárdica na pneumonia, e em outros casos de astenia cardíaca, sob as mãos de LAUDER BRUNTON (1), em 1907, apoiando-se nos resultados das experiências de RINGER, deve dizer-se que pequeno uso se tem feito dos saes de cálcio na terapêutica cardiológica a ponto de ainda não há muito tempo, o professor vienense, SINGER, num artigo publicado num jornal de terapêutica, depois de ter recordado as investigações experimentais de LOEWI, de F. KRAUS e de PICK relativas à sua acção sôbre o coração e a circulação, escrever o seguinte: «Em presença destas investigações no animal, poder-se-ia supor que o cálcio tomou já lugar na terapêutica cardíaca. Ora, até hoje, que eu saiba, o seu emprêgo sistemático, junto do leito do doente, ainda não teve lugar» (2).

Embora os trabalhos experimentais de LOEWI, GROSS, BUSQUET e PACHON, BOEHM, SAKEI, HOFFMANN, ARIMA, ROTHBERGER e WINTERBERG, FRÖLICH e PICK e PICK demonstrem que a acção farmacodinâmica dos saes de cálcio seja comparável à da dedaleira, o certo é que os ensaios de terapêutica, mencionados na literatura médica, são ainda tão escassos que não permitem chegar a uma convicção precisa sôbre a sua acção, no homem.

(1) LAUDER BRUNTON — *On the use of calcium salti as cardiac tonics in pneumonia and heart disease — Britisch medical Journal*, 16 Março de 1907.

(2) SINGER — *Das Kalzium in der Herztherapie. — Therapeutische Halbmonatshefte*, 15 Dezembro 1921.

Não bastam as experiências no animal cujo coração seja fisiològicamente normal. Entre os saes de cálcio têm sido empregados, que nós saibamos, o lactato e cloreto, êste sobretudo e no estado anidro.

Danielopolu, Draganesco e Copoceanu (1), na tentativa de verem até onde pode chegar a verdade sôbre a acção terapêutica do cloreto de cálcio, fizeram com êle uma série de investigações no indivíduo normal, na hipertensão e na assistolia. Coube a vez a sete assistólicos, alguns dos quais com aurículas fibrilantes.

Na opinião dos autores, embora aquele sal tenha uma acção cardiotónica nítida, comparável à da dedaleira e à da estrofantina, não tem todavia a intensidade de acção superior, com a agravante de possuir defeitos que estas substâncias não têm.

O cloreto de cálcio aumenta consideràvelmente a coagulabilidade sanguínea; e, se esta propriedade parece não ter nenhum inconveniente em indivíduos sem lesão cardíaca, pode todavia provocar acidentes na assistolia que geralmente não é extranha à formação de pequenos coágulos, no coração direito, em tôrno dos quais o cálcio pode ter uma acção coagulante muito mais enérgica.

É pelo exagêro desta propriedade que os mesmos autores explicam um acidente de embolia pulmonar que se produziu após uma injecção intravenosa de 0,50 gr. de cloreto de cálcio.

Empregados isoladamente, os saes de cálcio não têm as vantagens da dedaleira ou da estrofantina e têm desvantagens que estas substâncias não possuem, como dissemos; por isso, se com êles não conseguíssemos uma

(1) Danielopolu, Draganesco e Copoceanu — *Les sels de calcium dans l'asystolie — Presse Médicale*, 1922, n.º 38, pág. 413.

associação cuja acção cardiotónica, em certas circunstâncias, sobrepujasse as de qualquer daqueles tónicos, quando administrados isoladamente, nem tão pouco dêles nos ocuparíamos.

É isso que não acontece como vai ver-se.

Entre os sete doentes de assistolia tratados com o cloreto de cálcio e a que atrás fazemos referência, conta-se um com fibrilação auricular e insuficiência cardíaca das mais manifestas. Nenhuma acção se obteve com uma grande dose de digitalina, com várias injecções de estrofantina cristalizada, dum quarto de miligrama, com grandes doses de cloreto de cálcio administradas por via digestiva.

O doente só peorava.

No entretanto, retomado o tratamento depois do cálcio, pela estrofantina nas mesmas doses (2 injecções intra-venosas por dia, dum quarto de miligrama) sobrevieram efeitos cárdio-tónicos e diuréticos dos mais nítidos.

Singer injecta geralmente um cc. duma solução de cloreto de cálcio a 10 %, o que corresponde a 0,1 gr. do sal e obtém os melhores efeitos tónicos e diuréticos precisamente quando o associa à dedaleira que habitualmente prescreve por via digestiva, como infuso.

As investigações de Loewi e dos seus discípulos mostram, com efeito, que existe uma sinergia notável entre a dedaleira e os saes de cálcio.

O rendimento terapêutico daquela — e por ventura da estrofantina — pode ser intensificado pela sua associação com estes. Depois de ter tratado doentes de tifo exantemático com grandes doses de cloreto de cálcio, Starkenstein (1) foi conduzido, mais tarde, a prescrever a dedaleira aos mesmos doentes.

(1) Starkenstein — *Die physiologischen und pharmakologischen*

O efeito foi muito mais acentuado que de ordinário, provocando ràpidamente uma bradicardia suficientemente pronunciada para necessitar a suspensão do tratamento digitálico.

As observações de STARKENSTEIN parece deporem a favor da opinião de LOEWI — aliás fundamentada em múltiplas e bem conduzidas experiências — segundo a qual o cálcio torna o coração mais sensível para a dedaleira.

Se os efeitos obtidos nos assistólicos são os mesmos, já o mesmo não é o mecanismo de acção, segundo LOEWI: o cálcio será o verdadeiro cárdio-tónico e a dedaleira não fará senão sensibilizar o coração para o cálcio.

Sendo assim, se é ilógico o emprêgo dêstes saes na insuficiência dum miocárdio que ainda pode reagir à dedaleira ou às pequenas doses de estrofantina, quando aquela já não exerce acção alguma, já é lógico e necessário o seu emprêgo quando até mesmo a estrofantina perdeu tôda a eficácia. Não, administradas isoladamente, mas associados a qualquer dos dois tonicardíacos.

Esta associação é um recurso mais da terapêutica cardíaca contra a insuficiência avançada, mas nem por isso isenta de receios e de cuidados como o demonstram os resultados da sua aplicação nos casos de tipo exantemático, de STARKENSTEIN.

Scila

A scila, mais empregada pelos ingleses como diurético, não é um diurético da natureza da teobromina, por exemplo, com acção electiva sôbre o epitélio renal ou sôbre o rim e sôbre os tecidos (circulação intersticial), conforme VEIL e SPIRO, mas sim por actuar sôbre as propriedades

Grundlagen der Kalziumtherapie — Therapeutische Halbmonatshefte, 15 de Setembro e 1 de Outubro de 1921.

fundamentais do miocárdio, sobretudo, opinião manifestada por MENDEL (1) em artigos que tentam a rehabilitação da scila e onde se apodam de velhos preconceitos, *alte Vorurteile*, as razões aduzidas pelos autores que tinham votado a substância ao ostracismo.

Na verdade, se MENDEL não consegue a rehabilitação da scila, tem pelo menos o mérito de ter atraído de novo a atenção sôbre os serviços que êste medicamento pode prestar à cardiologia tornando-o objecto, desde 1918, de alguns interessantes trabalhos de investigação clínica e experimental devidos principalmente a PERRIN (2), JENNY (3), OKUSHIMA (4), MARKWALDER (5), FLECKSEDER (6), ENGELEN (7), BODEN e NEUKIRCH (8) e KAUFFMANN (9).

(1) MENDEL — *Bulbus Scillae, ein zu Unrecht vernachlässigtes Heilmittel — Therapie der Gegenwart*, 1918, fasc. 1-4.

—— *Die Bedeutung der Meerzwiebel als Herzmittel — Berl. kl. Woch.*, 21 de nov.º de 1921.

(2) PERRIN — *Contribution à l'étude clinique du bulbe de la scile et de son glucoside cristallisé — Gaz. des Hôp.*, 10-12 Julho 1923.

(3) JENNY — *Zur Pharmakologie der Scilla — Schweizer. Naturforscherversammlung, Schaffhouse*, 1921, (citado por MENDEL).

(4) OKUSHIMA — *Ueber die pharmakologische Stellung des Scillaglykosids unter den Digitalisstoffen — Archiv f. exp. Path. und Pharmakol.*, 1922, t. XCV, fasc. 5-6.

(5) MARKWALDER — *Wirkungswert von Bulbus Scillae — Klinik. Woch.*, 28 Jan.º 1922.

(6) FLECKSEDER — *Herz-und Gefässmittel, Diuretica und Specifica*, Viena, 1923, pág. 27.

(7) ENGELEN — *Zur Wirkung der Scilla maritima — Zentrabl. f. innere Med.*, 7 Julho de 1923.

(8) BODEN e NEUKIRCH — *Klinische und experimentelle studien über Bulbus scillae und scillaren. — Deutsch. Arch. f. kl. Med.*, 1923, t. CXLII, fasc. 3-4.

(9) KAUFFMANN — *Zur Scilla — Chinidintherapie des Herzens — Münch. med. Woch.*, 27 de Abril de 1923.

Êste último autor empregou mesmo a scila como tratamento preparatório da cura quinidínica na aritmia completa, como o fizera também com a dedaleira: de entre 50 doentes, 17, antes de submetidos à quinidina, foram tratados com dedaleira, 18 com scila e nos 15 restantes, em quem os sinais de descompensação eram escassos para exigir um tratamento preparatório, empregou logo de entrada a quinidina.

A regularização do ritmo foi obtida em 7 doentes preparados pela dedaleira e em 11 preparados pela scila; 41,2 % de resultados para o primeiro grupo, 61,1 % para o segundo.

A supremacia dos resultados obtidos pela scila em relação aos da dedaleira foi aqui meramente incidental, ou a scila tem realmente mais enérgica acção que a dedaleira nos fenómenos de insuficiência?

Nos seus trabalhos, já citados, MENDEL refere-se a casos de insuficiência mitral, insuficiência aórtica, insuficiência do miocárdio, etc., que depois de se terem mostrado rebeldes e mesmo prejudicados pela dedaleira, ràpidamente foram influenciados pelo pó de scila administrada na dose de 0,30 gr. repetida três vezes por dia, só ou associada à codeina e à teobromina.

Estes são os factos. ¿Como interpretá-los?

Alguns autores pretendem que o princípio activo da scila, *scilarena*, tenha as suas indicações sòmente quando o coração já não reage à dedaleira pelo facto de, durante muito tempo, ter sido submetido à sua acção. Poderá ser utilizado para manter os resultados já obtidos pela dedaleira e para evitar os perigos da acumulação.

Na verdade, a adesão da *scilarena* ao tecido cardíaco é relativamente fraca, donde a possibilidade de continuar o uso terapêutico sem expor o doente àqueles perigos.

Que ela é muito menor que para a digitalina demonstra-o JENNY. Êste autor faz actuar sôbre o coração da rã doses fortemente activas de *scilarena* até obter a paralisia cardíaca. Submete-o a lavagens repetidas com o soluto de RINGER e, algum tempo depois, o coração retoma a sua actividade. Procede de igual modo para a dedaleira, e, depois da paragem em sístole, por mais freqüentes e prolongadas que sejam as irrigações com o mesmo líquido, a actividade não é recuperada.

Mas MENDEL nem quer atribuir à scila propriedades análogas às da digitalina — e talvez aqui resida a base de tôda a interpretação — e considera-as mesmo antagonistas sob o ponto de vista terapêutico: emquanto que é *sistólica* a acção predominante da dedaleira, é *diastólica* a da scila; além de alongar a diástole, como o faz a dedaleira, reforça também a amplitude, segundo a sua opinião.

Quando as circunstâncias se prestam a uma terapêutica verdadeiramente patogénica, isto é, quando a causa eficiente da doença é conhecida, e igualmente conhecidos os medicamentos específicos aplicáveis, tornam-se secundários os detalhes do mecanismo fisiológico dos sintomas observados.

Sucede o mesmo quando é possível recorrer a um tratamento profilático, baseado no velho adágio *sublata causa tollitur effectus*, isto é, quando as causas eficientes da doença, ou as causas ocasionais provocadoras dos acidentes, são susceptíveis de ser directamente afastadas, ou pelo menos susceptíveis de ser desarmadas por uma vacina ou uma dessensibilização apropriadas.

Pelo contrário, quando a terapêutica não pode deixar de ser sintomática, e é o que infelizmente acontece com tôda a terapêutica cardíaca, não pode encontrar base sólida

senão na análise exacta da fisiologia patológica dos sintomas que se propõe prevenir ou combater.

Ora, nem sempre é a mesma a fisiologia patológica dos sintomas da insuficiência cardíaca. Se quási sempre predomina o defeito das sístoles, por vezes é responsável também o enfraquecimento das diástoles.

As funções da vida de nutrição põem em jôgo actos físicos ou químicos bem diferentes mas todos apresentando o carácter comum dum *funcionamento de carácter pendular*, isto é, da alternativa de duas fases de sinal contrário, dum movimento de pêndulo que resulta de oscilações à volta duma posição de repouso, em tôrno duma espécie de zero fisiológico do qual se afasta em dois sentidos.

Assim, por exemplo, o coração realiza as suas funções pela alternativa das suas sístoles e das suas diástoles e a correcção das segundas é tão necessária como a das primeiras para o bom desempenho fisiológico.

Por isso, Bard, o distinto professor de Strasburgo, sempre sugestivo e elegante nas suas memórias, não considera a diástole como um fenómeno de carácter puramente passivo; e, se a principal acção do pneumogástrico sôbre o coração consiste no *ralentissement* de ritmo pelo alongamento das diástoles e enfraquecimento das sístoles, podendo ir o seu máximo de acção até ao repouso temporário do coração em diástole, nem por isso deve ser considerado como nervo paralisante, sob pena de se desprezar deliberadamente a importância e o papel das diástoles no jôgo regular da circulação.

Todos os experimentadores concordam que o volume do coração em paralisia diastólica, ultrapassa o seu volume em diástole fisiológica.

Se o vago desempenha o papel de nervo paralisante em relação às sístoles, desempenha, pelo contrário, o de

nervo de excitação e de exagêro em relação às diástoles. O seu efeito é exagerar a segunda fase do jôgo funcional do coração à custa da primeira, e de modo algum o de o lançar no repouso, em posição de equilíbrio entre as duas fases; e, esta concepção subsiste com igual evidência nas diversas acções de paralisia que se encontram em todos os domínios da vida vegetativa (1).

Pois bem. BARD entende que é necessário determinar para cada um dos agentes terapêuticos a natureza e *o sentido da acção que exercem,* não só sôbre as diferentes funções orgânicas, mas sobretudo sôbre as duas fases opostas de cada uma destas funções, por exemplo, a contracção cardíaca; condição necessária para poder restabelecer convenientemente o equilíbrio das fases, pela igualdade dos reflexos correspondentes, moderando uns e suprindo o desfalecimento doutros, em vez de se atender, como hoje se faz, em reforçar a única das duas fases que se considera como essencial.

Servindo-se da dedaleira e na tentativa de interpretar a sua menor eficácia contra as assistolias do coração direito, de origem pulmonar, do que contra as assistolias do coração esquerdo, de origem valvular, BARD lança a hipótese de a sua acção ser desigual, nas duas fases, sistólica e diastólica, da revolução cardíaca, e de, por outro lado, a assistolia arterial provir sobretudo do enfraquecimento das sístoles, e a assistolia venosa sobretudo do das diástoles.

Julga conveniente uma revisão das propriedades dos diversos medicamentos cardíacos, prosseguida segundo

(1) BARD — *Du rôle et du mécanisme des actions d'arrêt; distinction des kinésies négatives et des inhibitions — Revue neurologique*, n.º 3, Fev.º 1922, pág. 121.

esta orientação que não parece ser outra para MENDEL, ao aplicar aos seus casos, as propriedades farmacodinâmicas da scila.

*
* *

¿E como reagem aos tónicos referidos, as aurículas fibrilantes?

É possível que tôdas as substâncias do grupo digitálico, consideradas sob o ponto de vista funcional, tenham acção análoga sôbre as aurículas. Como, porém, só da dedaleira conhecemos experiências, sòmente dela nos vamos ocupar.

A experiência ensina que a dedaleira em doses não muito pequenas tem uma acção batmótropa positiva; e, sendo a fibrilação auricular a expressão duma hiperexcitabilidade, segundo a opinião corrente, parece concluir-se que a aritmia permanece a-pesar da medicação.

A electrocardiografia vem demonstrar que isso, na verdade, acontece pelo menos na maioria das vezes. O efeito sôbre a contracção ventricular é adstricta à acção que o medicamento, directa ou indirectamente, exerce sôbre o fascículo de HIS.

As alterações auriculares, sob a influência da dedaleira, são mais fàcilmente observadas em electrocardiogramas quando os polos da corrente assentam directamente na parede toráxica, a nível da aurícula direita. É a forma óptima de se registarem os movimentos auriculares e, a sua contagem, torna-se então bem possível. É interessante notar as diferenças, consoante as derivações da corrente, em gráficos que LEWIS nos mostra no seu livro (1).

(1) LEWIS — *The mechanism and graphic registration of the heart beat*, 1920, pág. 289.

Êste autor investigou, por êste processo, 11 doentes de fibrilação auricular: em 3 casos não houve alteração apreciável na freqüência das pequenas contrações auriculares; num caso a freqüência baixou, emquanto que nos sete restantes se elevou. Em dois casos o acréscimo foi de 60 a 70 por minuto. Na maioria dos casos a clínica confirmou a experiência.

Em face da teoria do *circus movement*, LEWIS interpreta estas alterações de freqüência fazendo intervir a acção da dedaleira sôbre o músculo e sôbre o vago (1).

Pelo poder vagotónico diminui o período refractário e aumenta a condutibilidade; pela sua acção sôbre o músculo aumenta o período refractário e diminui a condutibilidade.

As excitações normótopas, dependentes da acção sôbre o nódulo de KEITH e FLACK, diminuem, como a experiência o demontra; as excitações heterótopas aumentam pela excitação do vago porquanto a própria experiência mostra que pode até determinar a fibrilação auricular quando se utiliza a corrente farádica. Não há, pois, contradição entre as acções cronótropa negativa e batmótropa positiva da dedaleira.

Pela acção directa desta substância sôbre o músculo, a freqüência deve diminuir, teòricamente. Em cães anesteziados, quando se administra qualquer das substâncias do grupo da dedaleira, a acção sôbre o vago é pequena e é directa a acção principal. Na freqüência do ventrículo as acções, directa e indirecta, adicionam-se no mesmo sentido, baixando-a.

(1) LEWIS — *The action of digitalis in case of auricular fibrillation and flutter. The Amer. Journal of med. Sciences*, vol. CLXIV, n.º 2, Agôsto, 1922, pág. 157.

Na aurícula fibrilante, no entretanto, as duas acções contrariam-se e neutralizam-se por vezes. Se na maioria das observações a dedaleira provoca um aumento do número de contracções, admite Lewis que deve concluir-se ser predominante a acção vagotónica.

Em doentes com taquisistolia auricular *(flutter)*, a dedaleira pode conduzi-la à fibrilação e a explicação é a mesma a propósito do aumento da freqüência auricular na própria fibrilação: um predomínio da acção indirecta do medicamento, isto é, da acção vagotónica donde resulte uma diminuïção do período refractário.

A dedaleira ou qualquer cárdio-tónico do mesmo grupo não curam a fibrilação auricular. Esta, pròpriamente, poucas vezes é benèficamente modificada e muitas vezes agravada. Se presta benefícios, e presta-os sem a menor dúvida, é pela sua acção sôbre o ritmo ventricular e conseqüentemente pela atenuação ou desaparecimento dos sinais de insuficiência. Justo é que procuremos outras substâncias que possam auxilià-la por uma acção directa sôbre o ritmo auricular e essas encontramo-las nos saes de quinina e quinidina que passaremos a tratar.

Longe de afirmarmos que com o tratamento conjugado dos compostos da série quinica e dos medicamentos do grupo digitálico curamos todos os casos. Não. Com aqueles sòmente avançamos um passo mais, quando isso se consegue; o que poderemos é juntar algumas unidades mais na lista dos sucessos já obtidos com o tratamento pela dedaleira, pela estrofantina, pela scila, pelos saes de cálcio, sós ou associados.

Quinina e quinidina

A floração rápida das publicações nos últimos anos, sôbre o uso dos sais de quinina e de quinidina, sobretudo

do sulfato de quinidina no tratamento da fibrilação auricular, sugere-nos a lembrança de fazer preceder o seu estudo de algumas notas históricas.

Até 1914 eram ainda muito limitados os recursos fornecidos pela quinina à terapêutica cardíaca. Só nesse ano WENCKEBACH (1), levado pelos resultados felizes obtidos num caso de aritmia completa com o uso do sulfato de quinina, o empregou depois com muito maior freqüência em tôdas as aritmias, particularmente a fibrilação auricular.

Em 1918 (2) apresentava várias observações dêste género, lembrava de novo os bons resultados obtidos com esta substância, e sugeria a idea de que a quinina seria o único medicamento conveniente em certos casos.

HECHT (3) em 1917 e mais tarde, em 1920, referia-se a observações de fibrilação auricular e extrasístoles tratadas com injecções intravenosas de quinina.

WINTERBERG (4) tratava na mesma ocasião, pelo mesmo processo, a taquicardia paroxística. CLERC e PEZZI (5)

(1) WENCKEBACH — *Die unregelmässige Herztätigkeit und ihre klinische Bedeutung*, 1914, pág. 125.

(2) —— *Ueber Chinin als Herzmittel — Berl. kl. Wochenschrift*, 3 Junho de 1918, n.º 22, pág. 151.

(3) HECHT — *Wiener kl. Wochensch.*, 1917, n.º 6, 1920, n.º 23.

(4) WINTERBERG — *Die Herzwirkung des Chinins bei Störung der Reizleitung und Reizbildung — Wiener kl. Wochensch.*, 1921, n.º 21.

(5) CLERC e PEZZI — *Action de la quinine sur le coeur du chien C. R. Soc. Biol.*, 8 nov., 1919.

—— *Quinine et adrénaline. Leur antagonisme. — C. R. Acad. des Sciences*, 8 dez., 1919.

—— *Troubles de conductibilité intra-cardiaque sous l'influence de la quinine. — C. R. Soc. Biolog.*, 9 Julho, 1921.

—— *L'agione cardio-vascolare del chinino. Richerche sperimentali. — Le Malattie del cuore e dei vasi*, 1921, n.º 11, págs. 314-330, n.º 12, págs. 357-373.

em 1919-1921 e SCHRUMPF (1) neste último ano, traziam contribuïção, com observações várias, clínicas e experimentais, às indicações e posologia desta nova terapêutica.

Em 1918, porém, FREY fazia um estudo clínico comparado da acção dos diferentes alcalóides da quinina na fibrilação auricular e confirmava, baseando-se num grande número de observações, que a quinidina tinha uma acção mais acentuada do que a quinina e uma acção electiva notável como medicamento regulador do ritmo cardíaco.

Em vários artigos publicados desde 1918 até há pouco, apresentava novas observações e precisava as indicações e a posologia da quinidina (2). As suas afirmações suscitaram muitos trabalhos em diferentes países, quer de ordem experimental, quer de ordem clínica.

Se as observações clínicas da acção da quinidina sôbre a fibrilação auricular são já numerosas, pelo contrário não abundam os trabalhos experimentais. Que nós saibamos, poucos mais deverão existir além dos seguintes:

Na Alemanha o trabalho de SCHOTT (3) e o de HOFF-

(1) SCHRUMPF — *Action de la quinine dans la fibrillatian et dans la tachycardie auriculaire — Presse Médicale*, 31 Julho, 1921.

(2) FREY — *Ueber Vorhofflimmern beim Menschen und seine Beseitigung durch Chinidin — Berl. kl. Wochenschrift*, 6 e 13 de Maio de 1918, pág. 417 e 450.

—— *Weitere Erfahrungen mit Chinidin bei absolutier Herzunregelmässigkeit — Berl. kl. Wochensch.*, 9 Set., 1918, n.º 36, pág. 849.

—— *Chinidin zür Bekampfung der absoluten Herzunregelmässigkeit (Vorhofflimmern) — Deutsches Archiv. f. kl. Med.*, 1921, t. 136, pág. 70.

—— *Zur Frage der Chinidintherapie bei Fallen mit Vorhofflimmern — Therapeutische Halbmonatshefte*, 1 Set., 1921, pág. 534.

(3) SCHOTT — *Ueber Frage der Chinidintherapie — Deutsches Archiv. f. kl. Mediz.*, t. 134, fasc. 3-4, 1920.

MANN (1) em 1920; o de BODEN e NEUKIRCH (2) em 1921; nos Estados Unidos, sumárias experiências de COHN e LEVY (3), 1921; e em 1922 os trabalhos de JACKSON, FRIEDLANDER e LAWRENCE (4); na Argentina, em 1921, trabalhos importantes dos fisiologistas ARRILLAGA, GUGLIELMETTI e WALDORP (5); na Inglaterra os de LEWIS, DRURY, ILLIESCU e WEED (6). LEWIS isoladamente, tem continuado também a publicar trabalhos de investigação experimental sôbre a acção da quinidina (7).

(1) HOFFMANN — *Ueber Vorhofflimmern und seine Beseitigung bei Chinidin — Zeitschrift für Biologie*, 1920, t. 71, pág. 47.

(2) BODEN e NEUKIRCH — *Klinische und experimentelle Beobachtungen über die Chinidinwirkung auf den Herzen — Deutsches Arch. f. kl. Med.*, t. 136, pág. 181, 1921.

(3) COHN e LEVY — *Experimental studies of the pharmacology of quinidin — Congres of the Assoc. of american physicians*, Maio de 1921.

(4) JACKSON, FRIEDLANDER e LAWRENCE — *Experimental investigation upon the pharmacological action of quinidine sulphate — The Journal of laboratory and clinical medicine — Saint-Louis*, vol. VII, n.º 6, Março, 1922.

(5) ARRILLAGA, GUGLIELMETTI e WALDORP — *Acção da quinidina sôbre o coração, Reunião biológica de Buennos-Ayres, Sessão de 21 Julho 1821, Análise in C. R. Soc. Biolog.*, 1921, n.º 21, pág. 683.

—— *El sulfato de quinidina en el tratamiento de las arythmias — Prensa Médica Argentina*, 30 Dez. 1921.

—— *Accion experimental comparativa entre el sulfato de quinina y su estéreo-isomero el sulfato de quinidina sobre la fibrillation auricular, C. R. Soc. Biol.*, 1921.

(6) LEVIS, DRURY, ILLIESCU e WEED — *The manner in which quinidin sulfate acts in auricular fibrillation — Brit. med. Journal*, 1 Out.º 1921, pág. 513.

—— *Observations relatives to the action of quinidine upon lhe dog's heart, with special reference to its action on clinical fibrillation of the auricles — Heart*, IX, n.º 1, pág. 56, 1921.

—— *Observations upon the action of certain drugo upon fibrillation of the auricles — Heart*, IX, n.ºs 2-3, 1922.

(7) LEWIS — *The value of quinidine in cases of auricular fibrillation*

Muito maior é a experiência feita com a quinidina nos casos de fibrilação auricular.

FREY foi o promotor do método e na última comunicação que sôbre o assunto lhe conhecemos, atrás citada, dá conta de 50 casos tratados e que é uma das maiores estatísticas até hoje apresentadas. Por 21 vezes o ritmo regressou ao normal; por 6 vezes se transformou a fibrilação em *flutter*; por 23 vezes nenhum resultado se obteve.

BENJAMIN e VON KAPPF (1) trataram 27 casos com 18 sucessos.

KLEWITZ (2) tratou 15 casos dos quais 13 com quinidina e 1 com a quinina. Não obteve senão um sucesso.

BOCK (3) tratou 35 casos. Obteve 16 sucessos dos quais um durou 12 meses.

BODEN e NEUKIRCH (4) trataram 17 casos, com 6 sucessos, e um em que a fibrilação se transformou em taquisistolia. Num só dos casos a regularidade do ritmo persistiu 9 meses.

VON BERGMANN (5) em 9 casos tratados, obteve 6 sucessos.

HAAS (6) em 44 casos, 27 sucessos.

and methods of studying the clinical reaction — The American Journal of. the med. Sciences, Vol. CLXIII, n.º 6, Junho 1922, pág. 781.

(1) BENJAMIN e VON KAPPF — *Behandlung der unregelmässige Herztätigkeit durch Chinidin — Deutsche med. Wochensch.*, n.º 1, 16 Jan.º 1921.

(2) KLEWITZ — *Ueber Chinidin bei Vorhofflimmern — Deutsche med. Woch.*, 1 Jan.º 1920.

(3) BOCK — *Die Behandlung der Vorhofflimmern mit Chinidin — Mediz. Klinik*, 28 Agôsto 1921.

(4) BODEN e NEUKIRCH — *Ob. cit.*

(5) VON BERGMANN — *Zur Chinidintherapie des Herzens — Münch. med. Wochensch.*, 27 Junho 1919.

(6) HAAS — *Ueber die Chinidintherapie der unregelmässige Herztätigkeit — Berliner kl. Wochenschrift*, 23 Maio de 1921, pág. 540.

WISSER (1) em 11 casos, 4 sucessos.

JENNY (2) em 16 casos de fibrilação auricular menciona 15 sucessos; em 2 casos de *flutter*, êxito num dêles.

WYBAW (3) tratou 25 doentes e obteve regresso ao ritmo normal em 14 casos.

OPPENHEIMER e MANN (4) em 22 casos referem-se a 9 sucessos completos e 2 casos da transformacão de fibrilação em *flutter*.

WOLFERTH (5) tratou 12 doentes; em 7 restabeleceu-se o ritmo normal; num caso, transição da fibrilação para *flutter*.

Em 2 casos favoráveis obteve uma regularização que durou 2 meses para um e 3 meses para outro.

ARRILLAGA, GUGLIELMETTI e WALDORP (6) referem-se a 15 casos em 9 dos quais se restabeleceu o ritmo normal; num caso a fibrilação passa para taquisistolia.

(1) WISSER — *Beitrag zür Chinidintherapie bei Worhofflimmern — Tèse de Colonia*, 1920.

(2) JENNY — *Chinidin als Herzmittel — Scheweiz. med. Wochensch.*, 23 Março *de* 1921, pàg. 272.

—— *Quinidin in heart diseases — Journal of the Amer. Med. Assoc.*, Editorial do n.º de 3 de Dez.º de 1921, pág. 1822.

(3) WYBAW — *Traitement de l'arythmie complète par la quinidine — Ann. et Bull. de la Soc. Roy, des Sc. nat. et med. de Bruxelles*, Sessão de 8 Jan.º de 1921.

(4) OPPENHEIMER e MANN — *Clinical experiences with quinidin in auricular fibrillation — Journal of the Am. Med. Assoc*, 3 Dez. 1921, pág. 1800.

(5) WOLFERTH — *Observations on the traitment of auricular fibrillation by quinidin sulfate — Am. Journ. of the med. Sciences*, Dez.º 1921, pág. 812.

(6) ARRILLAGA, GUGLIELMETTI e WALDORP — *Accion de la quinidina sobre la fibrillation auricular — Revist. assoc. med. Sociedad de Biologia*, n.º 199 e *C. R. Soc. Biol. de Paris*, 1921.

HAMBURGER e PRIEST (1) 18 casos: em 11 obteve-se ritmo normal; nos 7 restantes invarável.

LEVY (2) 24 casos: em 11 restaurou-se o ritmo; nos restantes 13 não.

CLARK-KENNEDY (3) 20 casos: em 14 restaurou-se o ritmo e assim se conservou até que os doentes saíram do hospital; em 3 só transitòriamente se restabeleceu o ritmo normal e nos outros 3 a acção foi completamente nula. Daqueles 14, em 8 a fibrilação foi de curta duração e antes da admissão do alcalóide no hospital não fôra submetido à acção da dedaleira. Nos outros 6, a duração fôra longa e antes da administração da quinidina haviam sido tratados com a dedaleira.

JOHN HAY (4) 20 casos: em 8 ritmo normal; em 3 passagem para taquisistolia auricular e nos restantes ineficaz.

VAQUEZ e LECONTE (5) trataram 24 doentes.

A nossa estatística pessoal conta 10 casos tratados com a quinidina dos quais 5 obtiveram bons resultados.

É possível que nesta ligeira compilação algumas omissões existam; no entretanto, a totalidade dos casos de fibrilação auricular tratados até hoje com a quinidina e distribuídos pela literatura médica, do nosso conhecimento, não deverá ir muito além de 400.

A média dos casos em que resultados favoráveis se

(1) HAMBURGER e PRIEST — *Journal of Am. med. Assoc,*. Vol. 79, n.º 3, pág. 187, 1922.

(2) LEVY — *Journal of. am. med. Assoc.,* Vol. 79, pág. 14, 30 Set.º 1922, pág. 1108.

(3) CLARK-KENNEDY — *Quartely Journal of. med.,* n.º 60, Julho de 1922, pág 279.

(4) JOHN HAY — *Quartely Journal of med.,* n.º 60, Julho de 1922, pág. 313.

(5) VAQUEZ e LECONTE — *Action cardiaque de la quinidine — Bull. de l'Academie de Méd.*, Sessão de 27 de Junho de 1922.

obtiveram é de 50 % apròximadamente. Na nossa isolada e pequena estatatística a média dos sucessos não se afasta dêste número.

A maior parte dos sucessos são, no entretanto, transitórios e veremos mais adiante que a proporção dos casos em que o ritmo normal persiste com o tratamento, é, na verdade, muito menor.

Apoiando-nos nas observações clínicas, pessoais e alheias, e ainda nos trabalhos experimentais, procuraremos expor antes de tudo um esbôço da acção farmacodinâmica da quinina e da quinidina no coração normal, para, em face da teoria patogénica da fibrilação auricular, expendida em outro lugar, podermos compreender e deduzir a passagem da fibrilação para a taquisistolia ou para o ritmo normal, sob a acção dos compostos da série quinica, nos casos em que isso acontece.

*

* *

Descrever a acção farmacodinâmica da quinidina é o mesmo que descrever a acção farmacodinâmica da quinina diferindo apenas pela sua intensidade, maior para a quinidina. Segundo investigações de Frey e de Arrillaga, Guglielmetti e Waldorp há apenas entre si uma diferença de intensidade de acção apròximadamente dupla a favor da última. Como aquilo a que fundamentalmente nos propomos é de saber a qualidade da acção, vamos abrangê-las ambas no seu conjunto.

Têm acção cronótropa negativa. — Schott admite que a quinidina exerce uma acção bradicárdica sôbre o ritmo sinusal.

Santesson adiciona quinidina a um líquido nutritivo

na proporção de $^1/_{30.000}$ e reconhece que se não modifica o ritmo cardíaco. Na diluïção de $^1/_{20.000}$ a freqüência diminui ligeiramente; é notável com a diluïção de $^1/_{10.000}$; e, a $^1/_{5.000}$, as contracções são espaçadas e muito fracas, sem contudo se produzir a paragem do coração.

Boden e Neukirch fizeram as suas experiências no coração do coelho e do feto humano isolado; receberam no electrocardiograma as modificações do coração mergulhado numa mistura de quinidina e um líquido nutritivo, tendo realizado aquilo a que chamam a derivação fluida *(fluide Ableitungsmethode)*. Com uma diluïção de $^1/_{100.000}$ a freqüência cai de 150 para 100, ao mesmo tempo que as contracções sistólicas enfraquecem. Aumentando a concentração da quinidina, a freqüência baixa progressivamente até à paralisia do coração: primeiro as aurículas, depois os ventrículos.

Segundo estes autores, a quinidina pode provocar a aritmia sinusal e, quando uma taquicardia sinusal existe, pode desaparecer sob a sua influência. Arrillaga, Guglielmetti e Waldorp concluem das suas experiências que a quinidina actua igualmente sôbre o ritmo sinusal e sôbre a função de contratilidade do miocárdio. As experiências consistiram em injectar o soluto de sulfato de quinidina em mamíferos e na rã. Uma injecção de 0,04 gr. por quilograma no cão, e de 0,002 na rã, diminui de metade a freqüência do ritmo. A secção dos vagos não modifica o fenómeno, facto que convence os autores de que a acção bradicárdica depende da acção directa do alcalóide sôbre o nódulo sinusal.

Lewis, sob a influência da quinidina, reconhece também a diminuïção da freqüência do ritmo sinusal. Esta acção bradicardizante é a mesma no cão atropinizado ou não atropinizado.

Quanto à acção da quinina HECHT e ROTHBERGER, bem como CLERC e PEZZI manifestam a mesma opinião. Aqueles mostraram que a substância, em aplicação local, ao nível do nódulo de KEITH e FLACK, provoca uma diminuïção da freqüência do mesmo modo que em injecção intravenosa.

Têm acção batmótropa negativa

A) Provas dèduzidas da resistência anormal à excitação farádica do miocárdio nos animais quinidizados.

Para produzir por excitação, extrasístoles ou fibrilação auricular, é necessário que a intensidade da corrente seja maior num animal quinizado ou quinidizado.

As experiências de CLERC e PEZZI e as de HECHT e ROTHBERGER demonstram-no para a quinina; as de HOFFMANN, de ARRILLAGA, GUGLIELMETTI e WALDORP, de LEWIS, COHN e LEVY, de BODEN e NEUKIRCH demonstram-no para a quinidina.

Os resultados das experiências dêstes autores concordam e permitem concluir que:

1.º) Para produzir uma extrasístole ventricular, depois da injecção de qualquer dos compostos da série quinica, é necessário maior intensidade para a corrente farádica.

2.º) No coração isolado e mergulhado num soluto de quinidina ou no coração *in situ*, depois de injecções intravenosas em determinada dose, é impossível produzir-se a fibrilação auricular por excitação farádica.

3.º) Provocando-se a fibrilação por excitação farádica do coração, isolado ou *in situ*, ela desaparece logo que intervém, por qualquer dos processos, a acção da quinidina.

4.º) Até mesmo a fibrilação ventricular pode desaparecer sob a acção do alcalóide.

B) Provas deduzidas da supressão, sob a acção da quinidina, das aritmias provocadas pela injecção intravenosa de substâncias tóxicas.

Muitos autores pretendem ver na supressão, sob a acção da quinina e quinidina, das aritmias e sobretudo a fibrilação auricular, provocadas pela injecção intravenosa de certas substâncias tóxicas, uma razão poderosa para demonstrar a acção batmótropa negativa dos alcalóides.

Boden e Neukirch juntaram adrenalina ao soluto de Tyrode (líquido nutritivo), no método do coração isolado; na proporção de $^1/_{20}$ por 1.000, provocava um aumento de freqüência do ritmo, e na razão de 1 mgr. por 1.000 o aparecimento duma taquicardia intensa com extrasístoles. Pois estes autores mostraram que depois da adição de quinidina na razão de $^1/_{100.000}$, a acção da adrenalina desaparece e o ritmo normal restabelece-se.

Deschamps viu que a nicotina e a ouabaína, num dado momento, podem provocar a fibrilação auricular; pois a quinidina foi, do mesmo modo, capaz de impedi-la ou fazê-la desaparecer no caso de já estar instalada.

Experiências análogas foram feitas com a quinina.

Clerc e Pezzi injectaram nas veias dum cão a nicotina na dose de $^1/_{10}$ mgr. por quilograma. Sobreveiu uma aritmia que evolucionou segundo duas fases: a princípio a freqüência diminui chegando mesmo o coracão a entrar em paralisia para depois se lhe seguir a fibrilação com aritmia ventricular; ao fim de alguns minutos sobreveiu uma aceleração muito acentuada do ritmo, com aumento de amplitude das contracções; e mais alguns minutos ainda, viu-se restabelecido o ritmo normal.

Na opinião dos autores, as perturbações do ritmo são devidas à excitação do aparelho nervoso extrínseco do

coração. Primeiro excita o vago e daí a primeira fase: paragem do coração e fibrilação auricular; na segunda fase, excita o simpático e daí aceleração.

A excitação tem a sua sede na parte intracardíaca do sistema simpático e tem para efeito, baixar o lugar de origem do estímulo, afastado do nódulo sinusal, dando motivo a um ritmo regido por incitações heterótopas que vêm da região de TAWARA ou mesmo das regiões inferiores.

Com a isopeletierina injectada nas veias do cão, CLERC e PEZZI observaram a mesma aritmia e apròximadamente com os mesmos caracteres que os da aritmia provocada pela nicotina.

Pois a quinina, injectada na dose de 3 cgr. por quilograma de animal impede a produção da fibrilação para qualquer destas duas substâncias ou desfaz mesmo a fibrilação uma vez ela produzida.

Por meio delas obtiveram a fibrilação auricular e deixaram-na persistir durante dois minutos; injectaram depois 3 cgr. de quinina por quilograma de animal e ao fim de 15 segundos a fibrilação desaparecia para dar lugar ao ritmo normal.

Com a adrenalina também CLERC e PEZZI fizeram as mesmas experiências e com os mesmos resultados.

Há, pois, uma diminuïção da excitabilidade do miocárdio. Ela fôra prevista em investigações anteriores e analizada em trabalhos contemporâneos. É provável que a excitabilidade se traduza essencialmente pelo valor do período refractário. É a opinião de HULDBON e de SANTESSON. Segundo êste último, o fenómeno essencial da quinina e quinidina consistirá no aumento do período refractário de que dependerá o retardamento do ritmo, assim como em certos fenómenos de dissociação auriculo-ventricular.

Hecht e Rothberger tendem a admitir que a quinina diminui mais particularmente a excitabilidade da aurícula, principalmente a do nódulo de Aschoff-Tawara e a das suas conexões superiores e inferiores, produzindo-se assim um alongamento do período refractário ao nível destas regiões; nestas condições, segundo êles, as incitações sinusais, pelo menos uma parte delas, cairiam num período de inexcitabilidade, donde a diminuïção do número de contracções auriculares e ventriculares.

Frey, Arrillaga, Guglielmetti e Waldorp, Boden e Neukirch admitem também que a acção da quinidina atinja sobretudo o período refractário, alongando-o.

Lewis é da mesma opinião e teve o trabalho de medir o aumento do período refractário produzido pela quinidina, no músculo auricular, chegando à conclusão de que podia ir até 100 por 100.

Têm função inótropa negativa. — A quinidina diminui a capacidade que o miocárdio tem de reagir à excitação por uma contracção enérgica.

Se a altura dos traçados electrocardiográficos não dá a medida da energia com que a contracção se faz — e isso observa-se no pulso alternante em que a onda R se eleva à mesma altura, quer na contracção forte, quer na contracção fraca — já o mesmo não acontece com os traçados mecânicos. Depois duma injecção intravenosa de sulfato de quinidina, Deschamps viu nos traçados uma diminuïção, por vezes acentuada, da amplitude das contracções e uma acção mais precoce e mais acentuada ao nível das aurículas que dos ventrículos.

A tonicidade, o poder que possui o miocárdio de se opôr à dilatação das cavidades cardíacas, é segundo a opinião de muitos autores, uma forma especial de contra-

tilidade. Esta propriedade é também influenciada pela quinidina porquanto HOFFMANN notou que as paredes das aurículas se edemaciavam e dilatavam, e tanto mais acentuadamente quanto maior a dose de alcalóide.

Segundo as observações de DESCHAMPS, nos animais em experiência, as contracções tornam-se vermiculares, o coração distende-se e torna-se flácido, com aspecto oposto ao que se observa quando da paralisia cardíaca por substâncias excitantes do órgão, como a ouabaína, por exemplo: aqui o coração enrijece e contratura-se.

Segundo o mesmo autor, o efeito depressor da quinidina sôbre o miocárdio, aparece no cão em injecção intravenosa a partir da dose de 1 cgr. por quilograma. A sua intensidade sofre largas variações individuais visto que se pode provocar a paralisia completa com 1 cgr. e meio por quilograma ou pelo contrário não provocar a paralisia cardíaca com 2 cgr.

Mas a sua intensidade depende sobretudo dum facto muito importante que é o valor da dose inicial: emquanto que uma dose inicial de 1 cgr. e meio por quilograma de animal pode provocar a paralisia, em compensação é notável ver-se produzir uma *accoutumance* rápida do coração pelo alcalóide, se bem que, fraccionando as doses, se possa atingir a de 3 cgr. por quilograma sem provocar a paralisia cardíaca nem um aumento notável da depressão do miocárdio.

Têm função dromótropa negativa

A) Diminuïção da condutibilidade aurículo-ventricular.

É demonstrada pelos seguintes factos:

a) Alongamento do espaço As-Vs nos traçados mecânicos, isto é, o espaço entre a onda sistólica auricular e a

onda sistólica ventricular. Como regra mede $^1/_5$ de segundo. Sob a influência da quinidina ou da quinina pode ir a $^1/_3$ de segundo, segundo observações de Clerc e Pezzi.

b) Alongamento do intervalo PR nos traçados electrocardiográficos, fenómeno absolutamente correspondente ao precedente visto que a onda P do electrocardiograma caracteriza a sístole auricular e a onda R o ponto culminante da sístole ventricular.

Êste alongamento PR foi observado nos indivíduos normais por Bock e Von Bergmann. Experimentalmente observaram-no Schott, Boden e Neukirch e Lewis.

Êste último autor verificou o mesmo fenómeno quer a quinidina actue sôbre a aurícula que se contrai livremente, quer actue sôbre a aurícula que se contrai sob a acção duma corrente eléctrica.

Em alguns dos nossos gráficos reconhece-se êsse alongamento sob a acção da quinidina.

B) Diminuïção da condutibilidade inter-auricular.

Êste estudo foi feito duma maneira sistemática por Lewis. Êste fisiologista esforçou-se mesmo por medir o intervalo de tempo necessário que leva a condução, para passar de fibra a fibra na aurícula. Chama-lhe *inter-intrisic intervall*. Duma maneira muito geral pode dizer-se que por métodos muito precisos mediu o tempo necessário para que uma excitação eléctrica percorra a distância compreendida entre dois electrodos, dois alfinetes por exemplo, espetados no músculo auricular.

Verificou que a injecção intravenosa de quinidina aumentava êste espaço de tempo, de 50 a 100 %, desde a primeira injecção de 1 cgr. por quilograma.

A curva auricular pode tornar-se irregular e êste facto

atribui-o a um bloqueio intra-auricular. Segundo LEWIS a quinidina produz, pois, no músculo auricular dois fenómenos essenciais: — o alongamento do período refractário e a diminuïção da condutibilidade intra-auricular, acção favorável para a creação de bloqueios nas aurículas.

C) Diminuïção da condutibilidade intra-ventricular.

LEWIS mostrou que o complexo ventricular do electrocardiograma Q, R, S, T no cão, é alongado sob a acção da quinidina e que êste alongamento é proporcional ao intervalo P-R e ao alongamento do *inter-intrinsic intervall.*

BERGMANN viu também em certos doentes o alongamento do intervalo R-T.

*

* *

Tudo o que acabamos de expor pode estar certo. ¿No entretanto pode concluir-se que a quinidina exerce uma acção directa sôbre a fibra muscular cardíaca diminuindo-lhe a actividade das suas funções?

É provável mas não podemos afirmá-lo como alguns autores o fazem, sem receio de errar. As alterações do ritmo, se dependem do estado funcional do músculo em si, também dependem do sistema nervoso intrínseco e extrínseco do coração.

A excitação do vago pode produzir fibrilação auricular como já o dissemos.

A quinina e a quinidina ou a impedem ou obrigam ao seu desaparecimento, se intalada sob a acção da corrente farádica. ¿Mas porque mecanismo? ¿É porque qualquer destas substâncias determina a paralisia das terminações intracardíacas do vago? ¿É porque exercem apenas a sua

acção sôbre a fibra muscular diminuindo-lhe a excitabilidade, compensando assim e com vantagens a acção do vago excitado quando a fibrilação, na realidade, tem esta origem ou é porque qualquer daquelas substâncias suprime simultâneamente a excitabilidade do vago e a da fibra cardíaca?

Tôdas estas interrogações se podem formular.

Concorda-se que a fibrilação auricular seja uma manifestação de hiperexcitabilidade ou de irritabilidade do miocárdio mas impossível, cremos, é dizer que o exagêro dessa propriedade esteja apenas na dependência de qualquer alteração miocárdica ou, pelo contrário, na dependência de qualquer alteração anatómica ou funcional dos nervos do coração.

Não passamos de conjecturas.

Não admira portanto, em parte, que existam discordâncias no modo porque os diferentes autores interpretam a acção farmacodinâmica dos compostos da série quinica. Assim, emquanto que o antagonismo entre a quinina ou quinidina e a adrenalina é para Boden e Neukirch tomado à conta duma acção directa que a quinina exerce sôbre a fibra muscular do coração, para Clerc e Pezzi êsse antagonismo resulta do facto de a adrenalina excitar o centro bolbar do pneumogástrico e de a quinina o paralisar.

Para se avaliar dos tecidos anatómicos (fibras musculares cardíacas, nervos) e da parte dos mesmos tecidos sôbre que electivamente a quinina actua, impossível é servirmo-nos das substâncias antagonistas porque também não sabemos bem quais os logares dos mesmos tecidos sôbre que actuam.

As razões que temos para em tôrno destas fazermos afirmações, são as que poderemos ter para as fazer à volta da quinina ou da quinidina.

Nós nem podemos falar de acções dominantes aqui ou acolá porque no estado actual dos nossos conhecimentos impossível é fazermos uma dissociação das regiões anatómicas responsáveis pela alteração duma dada função sob a acção duma substância.

Apenas dum modo absoluto podemos dizer que esta ou aquela propriedade se encontra exaltada ou diminuída mas sem se saber porque mecanismo íntimo isso se faz.

*
* *

Acção farmacodinâmica dos corpos da série quinica sôbre a fibrilação auricular. — A quinidina actua sôbre a fibrilação auricular suprimindo-a por vezes e modificando o ritmo ventricular.

Pela sua acção sôbre a condutibilidade do fascículo de His, protege o ventrículo contra as incitações motrizes de número exagerado e contribui desta maneira para o retardar. Aqui procede como a dedaleira.

Pela sua acção sôbre a contratilidade poderá diminuir a exagerada energia das contracções e as sensações dolorosas que provàvelmente daí resultam e que provàvelmente constituem a causa *princeps* dos corações hiperkinéticos de Wenckebach.

Von Bergmann não o quer assim: em certos corações aritmicos, nas miocardites esclerosas, e em outros estados em que as dores anginosas sobrevêm, estas seriam a conseqüência dum excesso de pressão nas coronárias; ora, a quinidina, moderando a circulação das coronárias pela diminuïção da pressão sanguínea talvez, teria para efeito atenuá-las ou suprimi-las.

Pelo seu poder sôbre a excitabilidade aumenta o *pe-*

ríodo refractário. Ora, conforme LEWIS, a fibrilação auricular é a expressão duma diminuïção da condutibilidade associada à diminuïção dêsse período.

Aumentado êle, de harmonia com a teoria do *circus movement* de LEWIS, fatalmente baixa a freqüência auricular.

O estímulo, no seu percurso através da aurícula, diminui de velocidade *(inter-intrinsic intervall)*, facto que se opõe ao aumento do período refractário.

Necessário é que a acção exercida pela quinidina sôbre a excitabilidade sobrepuge a exercida sôbre a condutibilidade, para que a freqüência auricular diminua.

Na fibrilação, o circuito percorrido pelo estímulo é pequeno e tortuoso; pequeno é o *gap* também. Aumentado o período refractário, o estímulo motriz tem de abandonar os pequenos circuitos e procurar outros de maior perímetro.

Já porque o comprimento do circuito aumentou, já porque a condutibilidade diminuiu, o número de circuitos num dado tempo diminuiu também e o percurso tornou-se mais regular. As considerações que fizemos nas págs. 67--72, permitem a imediata compreensão.

Teòricamente, o ritmo normal pode ser restaurado em *flutter* ou em fibrilação por oclusão do *gap*, e só por êste meio, porque de contrário o movimento continuaria emquanto existisse músculo e *gap* que respondessem ao estímulo.

Recordemos as condições indispensáveis para que o *gap* diminua ou desapareça:

a) aumento do período refractário;

b) maior condutibilidade;

c) encurtamento do circuito.

Com um dado circuito o aumento do período refrac-

tário opõe-se à fibrilação auricular; a diminuïção de condutibilidade para o estímulo motriz favorece-a porque o *gap* se não fecha tão fàcilmente, como bem se compreende. A quinidina exerce, pois, sôbre a fibra auricular dois efeitos: um sôbre a condutibilidade, outro sôbre a excitabilidade, e ambos, perante a teoria de Lewis, se orientam em sentidos opostos.

Como as acções sôbre a condutibilidade e sôbre o período refractário não variam proporcionalmente, já se compreende que a fibrilação se mantenha nas aurículas onde a condutibilidade tenha descrescido segundo proporções que o aumento do período refractário não parece compensar.

Outra razão explica porque nem sempre a quinidina suspende a fibrilação: é que a oclusão do *gap* no circuito primitivo pode desviar a onda para um circuito mais longo. Um ulterior aumento do período refractário poderá sobrevir e o resultado final dependerá da extensão do mais longo circuito de entre os circuitos sujeitos a serem utilizados.

Conhecidos os efeitos da quinidina sôbre o músculo, e aplicando estes conhecimentos à teoria de Lewis podemos imediatamente interpretar todos os casos tratados com a quinidina desde aqueles em que o ritmo se regularizou por completo até àqueles em que nenhum resultado se obteve e bem assim os estados de transição: a taquisistolia auricular nas suas diversas modalidades.

Efeitos da quinidina sôbre os ventrículos. — A acção da quinidina sôbre a freqüência ventricular parece estar em oposição com o que a experiência em corações sãos demonstra.

Na fibrilação crónica, o emprêgo da quinidina levanta

pouco depois a freqüência que coïncide com o desaparecimento da fibrilação auricular. Mas isso só se observa com pequenas doses.

Com o uso repetido das doses a freqüência ventricular tende também a baixar, ainda que a freqüência auricular permaneça elevada.

Nas alterações do ritmo três factores devem entrar em consideração:

a) a freqüência auricular;

b) a paralisia incompleta do pneumogástrico;

c) a directa acção da quinidina na condutibilidade dos tecidos.

Quando a aurícula se contrai com pequena freqüência, os ventrículos não respondem a todos os estímulos sinusais porque nem todos atingem o nódulo de Aschoff-Tawara e dos que o atingem nem todos o ultrapassam.

Uma diminuïção da freqüência auricular tende a provocar uma aceleração da freqüência ventricular porque o grau de bloqueio diminuiu.

Esta reacção é muitas vezes manifesta: a freqüência auricular desce para 200, por exemplo, e o ventrículo que anteriormente a esta baixa apenas respondia uma vez a cada grupo de duas contracções auriculares, sùbitamente atinge uma freqüência quási igual à da auricula. A freqüência sobe para o dôbro do valor primitivo.

É uma pura resposta à modificação do estado da aurícula. Mas a quinidina terá também a sua influência sôbre o vago diminuindo-lhe a tonicidade e tendendo por isso a acelerar ainda mais o ritmo cardíaco. Sòmente a acção directa do alcalóide sôbre o músculo tenderá a imprimir à freqüência ventricular um sentido oposto, uma diminuïção da freqüência, mas sem compensar a freqüência determinada pelo vago já quinidizado.

Só com a continuação da administração quinidínica, com a baixa da freqüência auricular, diminuirá também a freqüência do pulso. A acção das doses elevadas do alcalóide sobre o simpático, deprimindo-o, talvez não seja extranha, então, a essa moderação.

Indicações da medicação quinidica. — Impossível deduzir, da história dum doente, elementos que nos levem a saber qual venha a ser o resultado do tratamento com o alcalóide.

Os casos que nos parecem, por vezes, mais favoráveis, são aqueles com que piores resultados se obtêm e recìprocamente. Inútil é tomar conta da idade do doente.

Frey é um dos autores que conhecemos, com maior estatística pessoal, de 50 doentes tratados pela quinidina, e assim distribuídos em três grupos:

I — Em 21, restabeleceu-se o ritmo normal . . . 42 %
II — » 6, a fibrilação auricular passou a *flutter* 12 %
III — » 23, nenhuma influência exerceu. . . . . 46 %

Consoante as idades distribuem-se assim os casos:

Grupo	Idade inf. a 30 anos	30 a 50 anos	acima de 50 anos
I	1	10 = 47 %	10 = 47 %
II	–	1	5
III	–	14 = 60 %	9 = 39 %

A idade não tem, pois, influência alguma quanto à actividade da quinidina. Próximo de metade dos casos que reagiram bem ao alcalóide tinham mais de 50 anos. De casos não influenciados pela quinidina encontra-se maior número entre os 30 e 50 anos, do que acima desta idade.

Na nossa pequena estatística verifica-se o seguinte:

Grupo	30 a 50 anos	acima de 50 anos
I	2	2
II	1	–
III	2	3

A percentagem dos casos em que se obtêm resultados favoráveis e daqueles em que se não obtêm, é apròximadamente a mesma que a encontrada por FREY. Indiferentemente se encontram em idades aquém e além dos 50 anos, os casos que beneficiam com o uso da substância.

A natureza da afecção cardíaca em si, também não é razão para empregar ou abster-se da quinidina.

Na sua estatística, FREY encontra:

	Grupo I	Grupo II	Grupo III	Total
Miocardite por arterioesclerose.	6	5	7	18
Endocardite e afecção miocárdica	9	1	16	26

Nenhuma diferença apreciável apresenta esta tabela. Agrupados os doentes segundo a provável etiologia da afecção cardíaca que condicionou a fibrilação, nada se determinou de especial quanto à actividade da quinidina.

Nenhuma doença contraindica, pois, por completo o uso do alcalóide.

Também não encontrou acentuadas diferenças para os dois grupos separados pela freqüência: acima e abaixo de 90 por minuto:

	Grupo I	Grupo II	Grupo III
Frequência ventricular inferior a 90.	11	4	12
» » superior a 90	10	1	12

Não há, pois, diferença apreciável entre a acção da quinidina nas formas taquicárdicas e nas formas médias

ou bradicárdicas. Romberg encontrou melhores resultados para estas últimas.

Vaquez e Leconte dão conta de 23 doentes com aritmia completa tratados com a quinidina, que foram assim seriados:

I — Doentes com aritmia completa solitária, isto é, não acompanhada de nenhum outro sinal objectivo nem mesmo subjectivo.

II — Doentes com aritmia completa e lesões do miocárdio, onde existem estados patológicos múltiplos: esclerose miocárdica, miocardite crónica consecutiva a uma doença infecciosa, a uma intoxicação (alcoolismo), hipertensão antiga, enfisema pulmonar com crises de bronquite, esclerose arterial e aórtica, etc.

III — Doentes com aritmia completa e lesões valvulares. Em todos estes casos a lesão estava relacionada com um processo de endocardite reumatismal mitral ou aórtica.

De entre os 6 doentes do grupo I, em 4 o ritmo não regularizou; em 2 regularizou-se, num persistentemente e noutro transitòriamente.

De entre os 7 doentes tratados do grupo II, em 3 o ritmo não se regularizou; nos 4 casos restantes sobreveiu uma regularização transitória sendo de notar que num deles o ritmo ventricular desapareceu mas a fibrilação persistiu. No entretanto o ritmo perturbava-se poucos dias depois.

De entre os 10 doentes do grupo III sòmente num caso o ritmo se regularizou e foi fugazmente. Se os melhores resultados foram obtidos nas aritmias completas independentes duma lesão valvular, não há no entretanto dados constantes na idade ou nos antecedentes do doente, no grau de insuficiência cardíaca, no volume do coração,

na tensão arterial, na variedade da aritmia (fibrilação ou *flutter*) que permitam prever o resultado da terapêutica, diz VAQUEZ.

Mas se ao estabelecer-se o tratamento quinidínico duma aritmia completa, não há que tomar conta da idade do doente e da doença causal, já o mesmo não podemos dizer quanto à existência ou ausência de lesões valvulares como se conclui das observações de VAQUEZ e LECONTE. O mesmo diremos a respeito do grau de antiguidade da aritmia, da alteração auricular como causa da aritmia: fibrilação ou *flutter* e, emfim, do estado funcionaldo músculo cardíaco; não se podem tratar com a quinidina as assistolias irredutíveis.

*
* *

Os autores são, em geral, concordes em afirmar que a fibrilação auricular tem tanto maior número de probabilidades de ser influenciada pelo tratamento, quanto mais perto se estiver do seu início.

Aqui ainda — como, aliás, em tôda a boa terapêutica — o adágio se afirma:

Principiis obsta, sero medicina paratur
Cum mala per longas invaluere moras.

FREY apresenta a seguinte estatística:

	Grupo I	Grupo II	Grupo III	Total
Fibrilação de duração inferior a 1 ano.	13	3	8	24
Fibrilação de duração superior a 1 ano.	15	1	13	29
Fibrilação de duração incerta. .	3	2	2	7

Uma grande diferença é manifesta. Mais de metade da totalidade dos casos do primeiro grupo, de duração inferior a um ano, readquiriu o ritmo normal, benefício que só cêrca dum quarto dos doentes do segundo grupo, com fibrilação datando de há mais de um ano, obteve.

A fibrilação não se instala de vez, como já tivemos ensejo de afirmar, mas faz-se, como regra, preceder duma fase, aritmica sim, mas de menos grave significação patológica, representada por taquicardia paroxística e taquisistolia auricular que se alternam entre si e que algumas vezes ainda, se alternam e se confundem com fases ligeiras, paroxísticas, de fibrilação auricular.

Se tôda a alteração funcional tem o seu *substratum* anátomo-patológico, com o qual está numa correspondência mais ou menos estreita — e deve tê-lo embora a técnica histológica não tenha ainda atingido a perfeição necessária para nos mostrar isso, — serão mínimas as lesões orgânicas no início da aritmia completa, quando ela corresponder, não à fibrilação auricular já definitivamente instalada, mas sim à taquisistolia simples ou à mistura de taquisistolia e de fibrilação.

Quando o doente consulta, é a aritmia completa que conduz as atenções do médico para a fibrilação auricular; e, como na prática é muitas vezes difícil senão impossível, saber-se qual é a verdadeira data de início da aritmia auricular, julgamos que a apreciação das curvas electrocardiográficas constitui o critério mais seguro a seguir para avaliarmos dos efeitos da terapêutica.

Flutter, mistura de *flutter* e fibrilação, e fibrilação pura, são três graus de dificuldade sucessivamente crescente para a quinidina conduzir o coração ao ritmo normal.

A evolução da aritmia auricular não é igual para todos

os casos; e, uma aritmia completa, datando de há 3 meses, por exemplo, correspondente a uma fibrilação auricular, definitivamente instalada, mais difìcilmente poderá ser afastada, como regra, do que a aritmia que venha desde há mais de um ano mas que nunca deixou de corresponder a uma simples mistura das duas perturbações auriculares produtoras da aritmia desordenada.

Por isso, a inspecção dos gráficos electrocardiográficos dizem mais que a duração da aritmia completa, sempre sujeita a dúvidas, aliás, se bem que os gráficos ofereçam dados aproximados acêrca da data de início da aritmia.

Os casos em que o electrocardiograma mostra fibrilação auricular típica, sem mistura de taquisistolia, são casos sempre rebeldes ao tratamento com a quinidina; só difìcilmente readquirem o ritmo normal e a acção favorável do alcalóide manifesta-se pela transição da fibrilação para o *flutter* e melhoras funcionais concomitantes, na maior parte das vezes.

A resistência do tratamento com a quinidina da parte dos casos onde a fibrilação se instalou definitivamente, é de tal modo grande que alguns autores a renunciam aí sistemàticamente.

¿Mas como fazer a divisão entre a fibrilação auricular típica e a taquisistolia pura ou associada à fibrilação?

Sob o ponto de vista clínico um carácter diferencial existe entre a aritmia completa por uma ou por outra espécie de alterações auriculares: é a aritmia contínua no primeiro caso; paroxística, no segundo.

É raro que a aritmia paroxística, sobrevindo sob a forma de crises mais ou menos próximas e em indivíduos, como regra, novos, não esteja em relação com o *flutter* ou com a associação de *flutter* e fibrilação.

É raro que a aritmia contínua, sobrevindo em indivi-

duos duma certa idade, poliesclerosos, taquicárdicos, de coração mais ou menos insuficiente, não esteja em relação com a fibrilação ou pelo menos com a associação desta e de *flutter*.

Mas se é raro, não podemos dizer que sempre assim aconteça: também algumas vezes a aritmia contínua corresponde ao *flutter* isolado, como também algumas vezes a aritmia paroxística corresponde à fibrilação pura, facto em que VAQUEZ e HEITZ insistiram.

Por isso a decisão formal só pode ser obtida com o auxílio do electrocardiograma. Na taquisistolia auricular o flebograma dá conta da ondulação (*a*) embora nem sempre isso aconteça e nem sempre a sua interpretação seja fácil.

São justamente os casos de aritmia paroxística pura, perturbação isolada da dinâmica cardíaca, sem lesão anatómica perceptível, em relação com o sindroma de GRAVES-BASEDOW, com a gravidez, com os traumatismos, com uma operação, com uma doença infecciosa, os mais favoráveis ao tratamento com a quinidina.

Se as lesões valvulares foram encontradas com freqüência nas observações de VAQUEZ e LECONTE, como de resto nas observações de todos os autores, na categoria dos casos que não respondem favoràvelmente ao tratamento, é porque, como regra, coexistem com o exgotamento avançado do miocárdio e conseqüentemente com fibrilação auricular pura.

Os insucessos obtidos nos corações descompensados atingem muito maior proporção. FREY obteve:

	Grupo I	Grupo II	Grupo III	Total
Compensados.	10 = 66 %	2	3	15
Descompensados	11 = 31 %	4	20	35

Quer dizer: dos corações compensados, dois terços reagiram à dedaleira; dos descompensados apenas um terço.

De importância é também a dilatação das aurículas nos resultados do tratamento que, segundo o mesmo autor, foram:

	Grupo I	Grupo II	Grupo III	Total
Aurículas dilatadas . .	11 = 29 %	4	22 = 59 %	37
» não dilatadas	8 = 80 %	1	1	10
?	2	–	1	3

Estes números depõem muito a desfavor da quinidinaterapia nos casos de dilatação. É considerável a diferença passando-se duns para outros.

Mas é preciso notar que a descompensação ou a dilatação das aurículas, ou mesmo de todo o coração, são já a conseqüência de graves lesões miocárdicas.

Nestes casos a quinidina, pela sua acção inótropa negativa, é capaz de agravar os sintomas de insuficiência, e os acidentes de assistolia aguda estão registados.

Hewlett e Sweeney referem-se a um doente que antes do tratamento apresentava graves acidentes de descompensação cardíaca e em quem a morte sobreveiu três dias depois do comêço da administração quinidínica.

Quando a quinidina favorece o coração, fá-lo: *a*) ou regularizando o ritmo; *b*) ou melhorando as perturbações funcionais sem regularização; *c*) ou diminuindo os fenómenos de estase e aumentando a diurese.

A acção da quinidina sôbre os fenómenos de estase e sôbre a diurese, manifestos sinais de insuficiência cardíaca, é uma questão discutida. Von Bergmann, Bock, Lescke e Ohm afirmam-no. Von Bergmann publica mesmo a observação duma doente idosa, com aritmia completa e sintomas de assistolia absolutamente irredutível pela digitalina, e em

que os sinais de insuficiência, aritmia, edemas, desapareceram sob a acção duma simples cura quinidínica.

Outros autores, de entre êles Frey, contestam-no e dizem que a quinidina não tem acção sôbre os edemas nem sôbre a diurese e tem tendência, pelo contrário, em provocar a estase sangüínea.

É claro que a insuficiência atenua-se se o ritmo melhora ou se regulariza: agrava-se quando o ritmo se agrava também.

Para interpretarmos convenientemente estes casos, teremos de invocar o estado patológico das diferentes funções miocárdicas e a acção eficaz ou ineficaz dependerá da função ou funções predominantemente interessadas pelo processo patológico.

A aritmia ventricular, causa dos sintomas de insuficiência, relacionada como está com a fibrilação auricular, pode ser da exclusiva dependência duma alteração da excitabilidade ou da excitabilidade e condutibilidade. É pela acção directa da quinidina sôbre estas duas funções que Lewis interpreta a acção do alcalóide sôbre a fibrilação, como vimos atrás. Se o sentido da acção é de modo a melhorar o ritmo, a acção da quinidina sôbre a contratilidade, sempre perniciosa, pode ser compensada e a insuficiência pode atenuar-se ou desaparecer.

Mas o poder da função inótropa e da tonicidade num miocárdio já esclerosado e esgotado, podem ser muito deficientes, a mínima diminuïção do seu valor pode conduzir o coração a graves prejuízos que mesmo a benéfica acção da quinidina sôbre as outras funções não consegue compensar, e os sinais de insuficiência, longe de se atenuarem agravam-se.

Por isso será da máxima prudência não empreender o tratamento com a quinidina senão depois dum exame minu-

cioso do doente, clínico e radiológico, em que se estabeleça apròximadamente o estado funcional do miocárdio.

Quando se verificar um aumento considerável do volume do coração, quer à custa das cavidades direitas, quer à custa das cavidades esquerdas, o fígado aumentado de volume, ralas de congestão nas bases dos pulmões, edema vesperal, sinais funcionais de insuficiência ventricular direita (dispneia de esfôrço, cianose) ou esquerda (dispneia asmatiforme, edema pulmonar agudo, angor de decubito, etc.), a quinidinaterápia é contra-indicada sem a prévia preparação com a dedaleira ou algum dos tónicos do seu grupo.

Se o coração não reage à dedaleira ou à estrofantina ou à associação de qualquer dêles com a scila ou os saes de cálcio, deve renunciar-se a qualquer tentativa com o alcalóide para se não correr o risco de o conduzir a acidentes de assistolia aguda. Tonificar o coração insuficiente é prepará-lo para a acção da quinidina. Se a quinidina modera a excitabilidade e enfraquece a energia contrátil do coração, para não provocarmos uma *débacle* cardíaca, súbita e intensa, com acidentes graves que podem ir até à assistolia ou mesmo ao colapso com o emprêgo inicial do alcalóide, deve fazer-se preceder o seu tratamento da administração dum medicamento capaz de reforçar a tonicidade e a contratilidade do miocárdio.

A orientação preferível, atendendo a que a fibrilação auricular se faz quási sempre acompanhar de insuficiência, será a de se fazer, prévia e sistemàticamente, um tratamento digitálico.

A insuficiência cardíaca não contraindica *à priori* o tratamento quinidínico; sòmente o interdiz quando é inveterada e absolutamente irredutível com qualquer dos tónicos já mencionados. A forma de como o coração a êles reage

constitui mesmo um excelente meio de prognóstico a respeito da acção do alcalóide.

Posologia. — Frey e Wybaw insistem que é necessário não dar quinidina ao acaso e que se não deve dar também um pouco de quinidina, apenas. Deve fazer-se, para benéficos efeitos, uma posologia rigorosa, nem de menos para que a substância exerça o máximo de acção, nem de mais para que não sobrevenham fenómenos de intoxicação. O sal correntemente empregado é o sulfato e a via de administração preferida é a *via digestiva*.

Boden e Neukirch praticaram injecções intravenosas de 0,20 a 0,40 gr. Haas fez, de igual modo, injecções intravenosas com lactato de quinidina ligeiramente acidificado mas observou acidentes graves; excitação cerebral, confusão mental e colapso cardíaco. É um medicamento demasiado activo para, sem correr o risco de graves perturbações, poder ser administrado por via endo-venosa.

Emprega-se em hóstias ou em comprimidos sendo os mais empregados os Nativelle, de 0,20 gr. Para os efeitos finais da terapêutica é a posologia duma grande importância.

Von Bergmann diz ter conseguido na fibrilação o regresso ao ritmo normal em 66 % dos casos; é de todos os autores o que apresenta na sua estatística maior número de casos favorecidos pela quinidina; Klewitz é um dos que apresenta menor número: um só de entre 15 doentes tratados, obteve o regresso ao ritmo normal.

No entretanto, talvez, para esta diferença de resultados não tivessem sido estranhas as doses. Von Bergmann dá uma dose de prova de 0,2 gr. num dia e 0,4 gr. no dia imediato de manhã.

Se as doses são suportadas, ainda no mesmo dia admi-

nistra 2 doses de 0,4 gr. Se durante êste lapso de tempo não há melhoras sensíveis do lado do coração, a dose é elevada até 1,5 gr. e mesmo mais, *pró die*, divididas por fracções de 0,5 gr.

KLEWITZ pelo contrário, na maioria dos casos dá 0,8 a 1 gr. *pró die* por fracções de 0,2 gr.; só em muito poucos doentes 1,2 gr. divididos por 3 vezes e suspende o medicamento se depois de 3-4 dias nenhuns resultados obtem.

FREY, como regra, não emprega doses maiores que 1,2 gr. *pró die* distribuído por 3 vezes mas continua com ela durante 6-8 dias. Começa com 3 dòses de 0,20 gr. e vai passando por 4 × 0,20 gr., 5 × 0,20 gr. até 3 × 0,4 gr., ficando nesta altura.

WICHMANN (1) fez recentemente um estudo sistemá tico da eliminação da quinina e da quinidina pelas urinas, dando as substâncias a ingerir a indivíduos normais e com aritmia completa; embora aqui a eliminação seja menor e atribuída pelo autor a um depósito de sal no miocárdio dos arítmicos, o certo é que é tanto maior quanto maior é o seu fraccionamento. Com uma dose maciça, a quantidade de quinidina eliminada é menor que com a mesma dose fraccionada e tanto maior quanto mais longe é levada a divisão. É necessário, pois, dar as mais fortes doses possíveis de quinidina, fraccionando-as o mais possível também, mas a dentro de quantidades úteis. As doses menores que 0,20 gr. são inactivas; por isso é costume tomar esta como dose mínima.

A exemplo de BERGMANN, sempre começamos pela dose de prova 0,20 gr. e 0,40 gr. no dia imediato. Não ha-

(1) WICHMANN — *Ueber die Ausscheidung der Chinidins ins Harn — Zeitschrift für die exp. gesamte Medizin*, 1919, t. VII, n.º 3.

vendo susceptibilidade desmarcada seguimos o método de Frey tendo a máxima dose *pró die* atingido logo ao 3.º ou 4.º dia, 3 × 0,40 gr. durante 5 a 8 dias. Se, como regra, as melhoras se não acusam ao 5.º ou 6.º dia, é dispensável continuar-se por ineficaz.

A conduta a seguir num tratamento quinidínico, sintetizando a maneira de ver da maioria dos autores, é a seguinte:

Depois do exame mais completo possível sôbre a capacidade funcional do coração, o doente, de cama, depois da administração dum drástico, é submetido aos tonicardíacos empregando os que mais competentes se mostrarem para debelar os fenómenos de insuficiência. Sòmente se deve administrar a quinidina depois de desaparecidos ou, pelo menos, atenuados.

Nos casos de taquicardia deve tomar-se conta do estado do pulso que deve ser contado freqüentes vezes, podendo ser todos os dias; para haver probabilidades de sucessos é necessário que seja nìtidamente moderado sob a acção dos tónicos.

Dá-se depois o sulfato de quinidina do modo seguinte:

1.º dia	0,20 gr. (dose de prova)
2.º »	0,40 gr. por duas vezes
3.º »	0,80 gr. por quatro vezes
4.º »	1,20 gr. por três vezes
5.º »	1,20 gr. por três vezes.

Nos casos favoráveis, a regularização do ritmo sobrevem, como regra, no 4.º ou 5.º dias. No entretanto pode sobrevir ainda mais tarde alguns dias.

Durante seis ou oito dias se deve continuar com a dose de 1,20 gr. e, se bem que pudéssemos continuar com ela

durante quinze ou vinte dias sem graves inconvenientes, pode suspender-se naquela altura se a regularização não tiver sobrevindo. A quinidina sob qualquer das formas, em hóstias ou comprimidos, deve ser dada o mais afastado possível das refeições e nunca imediatamente após elas pela sua acção irritante sôbre a mucosa gástrica.

Se emquanto se não extinguem os sinais de insuficiência é conveniente não afastar o doente da dieta láctea, emquanto se submete ao tratamento com a quinidina pode a dieta modificar-se sem, no entretanto, deixar de ser ligeira e de se recomendar preferentemente a lacto-vegetariana.

Até se obterem resultados favoráveis, quando se conseguem, é conveniente manter-se o doente no leito. Conveniente é tomar-se nota da freqüência cardíaca e respiratória, do volume das urinas das 24 horas, da tensão arterial. Vigiar o aparecimento eventual dos sinais de intolerância e sobretudo das perturbações circulatórias.

Apenas sobrevenham os primeiros sintomas de estase, deve suprimir-se o medicamento. Se possível fôr, dever-se há verificar o efeito do tratamento por três traçados electrocardiográficos: um colhido antes de qualquer tratamento; outro após o tratamento com os tonicardíacos e o terceiro, quatro ou cinco dias após o tratamento com a quinidina.

Se o ritmo se regulariza, é necessário continuar-se a administração do alcalóide por pequenas doses, para que o doente permaneça sob a sua influência, se pretendemos uma duradoira suspensão da aritmia. Desde que as doses sejam pequenas: 0,20 a 0,40 gr. todos os dias, e a dose de 1,20 gr. uma vez em cada semana, perfazendo-se apròximadamente 2 gr. de quinidina por semana, o doente pode suportá-las por muito tempo. A regularização desta dose, verdadeira dose de entretenimento, é muito variável consoante os doentes.

Como a quinidina pode dificultar a diurese por uma diminuïção do trabalho do coração, alguns autores recomendam a associação da teobromina para suprir tanto quanto possível, êsses inconvenientes.

Von Bergmann recomenda a sua associação com os saes de potássio.

Jenny, com o mesmo fim, combinou a quinidina com a scila.

Intolerância e acidentes graves. — Apenas sinais de intolerância pudemos observar em dois dos nossos doentes.

Um dêles, depois de ter tomado dois gramas de quinidina distribuídos por três dias, começou sentindo a embriaguez quinica: vertigens, zumbidos de ouvidos, titubeação. A medicação foi interrompida por alguns dias; retomada depois, seguiu sem inconvenientes.

Noutro doente podemos observar vómitos, e sobretudo diarreia que chegou a ser profusa e obrigou a interromper temporàriamente o medicamento. Estas perturbações têm sido, de resto, observadas por quási todos os autores. Muitas vezes são as doses pequenas que de preferência provocam a diarreia, e por isso só deve suspender-se se persiste mesmo durante dois ou três dias.

Acidentes graves nunca os observámos nos nossos doentes e raramente se encontram através da literatura médica. Tem-se observado a assistolia aguda: Hewlett e Sweeney põem em relêvo um doente que apresentava, antes do tratamento, manifestos sinais de descompensação cardíaca e que três dias depois do início do tratamento, com o sulfato de quinidina, morria, talvez por dilatação aguda do seu coração.

Mas se estes acidentes ainda podem evitar-se com um

tratamento preparatório que aqui se não fez, outros há em que isso já não acontece.

A dissociação aurículo-ventricular pode sobrevir à despeito do prévio tratamento cardiotónico melhor orientado.

Bock cita dois casos que, após a administração de um grama de quinidina, apresentavam um bloqueio fàcilmente diagnosticado pelo electrocardiograma.

Hewlett e Sweeney, a seguir à administração simultânea de dedaleira e de quinidina, depois das doses de 0,80 1,60 e 1,60 gr. de quinidina em dias sucessivos e 12 cc. de tintura de dedaleira no intervalo de quatro dias, observaram caso análogo; o bloqueio chegou a ponto de a freqüência ventricular baixar para 42. Depois da supressão da dedaleira foi desaparecendo progressivamente. Massary citou na *Soc. Med. dos Hosp.*, sessão de 2 de Janeiro de 1922, um caso análogo em que a bradicardia chegou a provocar crises sincopais, realizando um verdadeiro sindroma de Stokes-Adams experimental. Com a supressão da quinidina tudo desapareceu alguns dias depois.

Mas os acidentes podem ser ainda mais graves.

Mackenzie (1), apoiando-se numa observação de Orr (2) com trombose cardíaca produzida durante um estado fibrilatório que conduziu a hemorragias cerebrais consecutivas, explica certos acidentes bolbares e cerebrais, bem como infartos de vários órgãos descritos, pela formação, nas aurículas, durante a fibrilação, de coágulos que seriam projectados na circulação, uma vez obtida maior eficácia para as contracções sob a influência da quinidina. É assim que deve interpretar-se a causa da hemiplegia no

(1) Mackenzie — *Quinidin in auricular fibrillation — Brit. med. Journal*, 8 Out.º de 1921.

(2) Orr — *Embolism in auricular flutter — Brit. med. Journal* 8 Out.º 1921.

doente G. Ch. das nossas observações, mas aqui sob a influência da dedaleira.

A trombose cardíaca sobrevem, segundo Lutembacher (1), no decurso duma doença infecciosa e localiza-se nas anfractuosidades da ponta dos ventrículos ou nas franjas auriculares.

Se na etiopatogenia da fibrilação auricular domina, como causa primordial, o reumatismo articular agudo, não será rara a formação de coágulos mais ou menos volumosos nas cavidades cardíacas; e, as embolias, continua o autor, são, de tôdas as complicações, as mais freqüentes.

Os casos diagnosticados de embolia depois da regularização do ritmo pela quinidina, e que nos foi possível encontrar publicados através da literatura médica, são os apontados pelos seguintes autores:

Benjamin e Von Kapff — *Deutsch. Med. Woch*, n.º 47, pág. 10, 6 de Jan.º de 1921 (Embolia pulmonar sobrevindo doze horas após o restabelecimento do ritmo normal. Morte).

Sappington — *Journ. of the am. med. Ass.*, 7 Jan.º de 1922, vol. LXXVIII, pág. 59 (Embolia cerebral vinte e quatro horas após o ritmo normal. Morte).

Ellis e Clark-Kennedy — *Lancet*, 29 de Out.º 1921, n.º 2, pág. 894 (Embolias pulmonares e renais vinte e quatro horas depois do ritmo normal. Restabelecimento).

Ellis e Clark-Kennedy — *Lancet*, 29 Out.º de 2921, n.º 2, pág. 894 (Embolia no fígado vinte e quatro horas após o restabelecimento do ritmo normal. Restabelecimento).

Frey e Hagemann — *Zeitsch. f. ges. exp. Med.*, 1921,

(1) Lutembacher — *La thrombostase cardiaque — Presse Méd.* 20 de Maio de 1922, n.º 40, pág. 432.

vol. XXV, pág. 290 (Embolia duas horas após o ritmo normal. Restabelecimento).

CARTER, DIENAIDE e BURWEL — Citam dois casos de morte por embolia. *Journ. of. the Am. med. Ass.*, 17 de Junho de 1922, vol. LXXVIII.

WILSON e HERMANN — *Journ. of. the Am. med. Ass.*, 25 Março de 1922, vol. LXXVIII, pág. 865 (Embolia cerebral oito horas depois de restabelecimento do ritmo normal. Hemiplegia mas não morte).

LEVY — *New-York State Journ. Med.*, Junho de 1922, vol. XXII, pág. 276 (Embolia cerebral 40 minutos depois de restabelecido o ritmo. Três semanas depois morte. Trombose da aorta abdominal).

Duração dos efeitos terapêuticos da quinidina e considerações finais. — A observação dos nossos doentes mostrou que a acção da quinidina na aritmia completa é bastante fugaz e, restabelecido o ritmo normal, não tarda em se perturbar, suprimido que seja o alcalóide.

Só num dos casos a aritmia se mantivera quinze dias depois de se ter suspendido o tratamento e na maior parte dêles reaparecia a irregularidade 6 ou 7 dias depois. Poucos são os casos citados em que o ritmo regular se mantém dois ou três meses.

A proporção de 50 % dos casos em que o ritmo normal é restabelecido, de entre os de aritmia completa sujeitos ao tratamento quinidínico, como se lê nas estatísticas, é um número altamente favorável e que comporta todos os casos desde aqueles em que os efeitos foram os mais efémeros. Os sucessos de longa duração são ainda em número bastante reduzido. A eficácia necessita de ser discutida e a proporção de 50 %, admitida geralmente, é necessário confessá-lo, é mais aparente que real.

Embora se tenha negado o interêsse real da supressão da fibrilação, atendendo aos casos numerosos e indiscutíveis de aritmia completa de forma lenta, com freqüência apròximadamente normal, com ausência de sintomas manifestos de insuficiência cardíaca, com um estado geral compatível com as ocupações diárias, o certo é que cedo ou tarde a fibrilação auricular reflecte-se gravemente no funcionamento do coração.

Que a aritmia completa perturba gravemente o trabalho dêste órgão, demonstram-no as experiências de Eyster e Swarthout. Depois, mantendo-se a aritmia desordenada, há sempre o risco, embora raro, de sobrevir a morte súbita. Há pois, parece-nos, vantagens reais em se restituir ao coração o ritmo normal, restituïção não transitória mas sim duradoira, e isso é que é difícil de conseguir.

Só se consegue prolongar o período de regularização do ritmo à custa duma medicação continuada, facto já observado por Bock, Jenny, Hewlett e Sweeney, Ellis e Clark-Kennedy e outros autores.

Deschamps julga que a quinidina pode ser prolongada por muito tempo sem inconvenientes e, depois de restaurado o ritmo, continua com doses de entretenimento. A determinação do seu valor mínimo só se obtém por tentativas e compreende-se que seja variável de indivíduo para indivíduo. Como média administra-a na quantidade de 1,20 gr. três vezes por semana, mas sempre sujeita a variações. Cita casos em que chegou a empregar 28,60 de alcalóide durante dois meses sem algum inconveniente.

Em outros casos combinava a dose de entretenimento com a digitalina que, administrada, permitia o abaixamento daquela.

Todavia, visto que a acção farmacodinâmica dos compos-

tos da série quinica os separa das drogas usualmente empregadas no tratamento das cardiopatias, por atenuar o poder funcional da fibra cardíaca sem capacidade para restaurar directamente as funções comprometidas, fica-se na dúvida de, por muito tempo se poder continuar com êste tratamento sem que a sua acção benéfica se esgote ou sem que as lesões marchem com um carácter mais progressivo.

Os doentes tratados com a quinidina não têm ainda sido seguidos durante um lapso de tempo suficientemente longo para que possam precisar-se as suas indicações e as condições da sua dosagem por forma a poder-se prolongar a regularização do ritmo; embora no estado actual dos nossos conhecimentos pareça dever-se concluir que o seu emprêgo raciocinado conduz a resultados de primeira ordem, dignos de atenção e de estudo.

O receio de que a quinidina, pelos seus efeitos paralisantes, possa prejudicar a dinâmica cardíaca, obriga a associá-la, duma maneira judiciosa, aos cardiotónicos; e, será a associação medicamentosa e o tratamento prolongado que constituïrão as condições essenciais do tratamento da fibrilação auricular.

Tratamento da fibrilação nas suas relações com o sindroma de Graves-Basedow

Algumas vezes é o basedowismo a causa da fibrilação auricular. Na estatística de Frey, constante de doentes com aritmia completa, o basedowismo figura aí em 5 % dos casos; na de Romberg em 9,5 %.

Willius calcula que 9 % dos casos de papeira exoftálmica sejam acompanhados de fibrilação auricular (1).

(1) Willius — *Clinical Electrocardiography*, pág. 66.

Se soubéssemos que em todos os casos de fibrilação acompanhados de basedowismo a aritmia auricular está na dependência directa duma alteração funcional do corpo tiróide, poderíamos fazer uma terapêutica patogénica, bem superior à sintomática, tentando atalhar directamente o sindroma de GRAVES-BASEDOW com a radioterapia tiroidêa acompanhada ou não da medicação tónica geral ou com a intervenção cirúrgica nos casos de impotência dos tratamentos médicos.

A cura da fibrilação auricular com a quinidina na doente de BENHAMON e a que na pág. 56 fazemos referência, obtida com uma terapêutica sintomática, é natural que fôsse mais efémera que a do doente de ROMBERG citada na página anterior.

Acontece, porém, que nem todos os doentes até hoje rotulados de basedowismo pelos diferentes autores, têm provàvelmente a sua origem nas perturbações da função tiroidêa.

O sistema vago-simpático é natural que seja sempre o intermediário nas alterações cardíacas como de resto em muitos outros sintomas característicos de sindroma de BASEDOW, mas nem sempre se pode afirmar com segurança que o *primum movens* resida na glândula.

Assim se manifesta GOLDSCHEIDER, opinião também posta em relêvo por MARAÑON e CARRASCO.

Há indivíduos nervropáticos, neurasténicos ou histéricos com manifestações principalmente de ordem vegetativa, tais como taquicardia, palpitações, sensações cardíacas subjectivas, anciedade, tremores, reacções vaso-motoras violentas, obrigando por vezes a uma perda de pêso e mesmo a um ligeiro aumento de volume da glândula tiróide, diagnosticados nestes últimos anos de basedowismo fruste, de hipertiroidismo e que devem ser

afastados desta entidade nosológica, dizem os últimos autores (1).

Na espectativa dum critério definitivo propõem para êste grupo complexo de doentes, a designação de « nevrose vegetativa pseudo-hipertiroidêa » por exprimir, por um lado, os caracteres fundamentais e comuns a todos os casos em que predomina a sintomatologia vegetativa e por outro lado, a semelhança com os sindromas hipertiroidêos.

A chave desta dissociação encontram-na muitos autores no valor do *metabolismo basal*, isto é, a energia expressa em grandes calorias, perdida numa hora, por um metro quadrado da superfície do corpo, quando o indivíduo está em absoluto repouso, em jejum desde a véspera, numa atmosfera de temperatura normal, suficientemente coberto para não ter de reagir nem contra o frio, nem contra o calor do meio exterior.

É pois a quantidade mínima de calor produzido pelo organismo, isenta dos factores sempre tendentes a elevá-la: alimentação, trabalho muscular, temperatura exterior, e sempre sensivelmente idêntica num mesmo indivíduo.

O calorímetro permite medir directamente o calor produzido pelo indivíduo num dado tempo; mas as instalações são dispendiosas e mais prático é calcular o calor irradiado, duma maneira indirecta, baseando-se nas trocas respiratórias.

A medida da superfície corporal, a técnica para o estudo das trocas respiratórias com os respectivos aparelhos e os cálculos que há necessidade de efectuar, podem ser estudados no livro recente de Achard e Leon Binet,

(1) Marañon e Carrasco — *Sur la valeur clinique de la détermination du métabolisme basal* — *Annales de Médicine*, tom. xiii, Fev. de 1923, pág. 124.

Examen fonctionnel du poumon, 1922, págs. 100-107, Masson, Paris, ou na excelente memória de STEVENIN e JANET, *Le métabolisme basal, Annales de Medecine*, tom. XIII, n.º 5, Maio de 1923, pág. 459, que tem a vantagem de concluir por uma extensa bibliografia, talvez completa, sôbre o assunto.

A-pesar do método ter tido a sua eclosão nos países da língua alemã, foram, no entretanto, os americanos que tiveram o mérito de precisar a técnica e multiplicar os exames por forma a não ser já difícil aplicar o estudo das trocas respiratórias à clínica.

BOOTHBY (1) leva o seu entusiasmo a propor uma classificação metabolimétrica:

Doenças com metabolismo basal normal	(entre — 10 e + 10 %
Doenças com metabolismo basal alto.	(acima de + 10 %
Doenças com metabolismo basal baixo.	(abaixo de — 10 %

do mesmo modo que temos costume de dividir as doenças em febris e afebris com o emprêgo do termómetro.

Qualquer que seja o seu arrôjo ela tem merecimento, pelo menos quando se limita à patologia dos órgãos de secreção interna e mais concretamente à patologia da gândula tiróide. É nas suas aplicações às doenças dêste grupo de órgãos, particularmente no suspeito basedowismo que MARAÑON, por exemplo, a-pesar-de se não ir enlevando no entusiasmo cálido dos fisiologistas de Além-Atlântico,

(1) BOOTHBY — *The fundamental classification of diseasses by the basal metabolic rate — The Journ. of. the Am. Med. Ass.*, pág. 78, 1921.

não resiste à tentação de afirmar que num centro dalguma importância médica, não deve faltar um serviço metabolimétrico.

Se consultarmos os resultados da determinação do metabolismo basal obtido em vários doentes e fornecidos por diversos clínicos — e um resumo muito completo podemos encontrar na memória de STEVENIN e JANET — veremos que as únicas conclusões concordantes e portanto dum valor irrefragável é que êle se vê exagerado em todos ou quási todos os doentes com nítido sindroma de BASEDOW, podendo ir até 170 % como foi já encontrado num doente de ELLIOT. Outra conclusão, embora de menor vigor, é que a intensidade do hipermetabolismo está em relação directa, na opinião quási geral, com a intensidade do hipertiroidismo, ou melhor, dos sintomas basedowianos.

Pelo contrário, o mixedema expontâneo, o mixedema post-operatório, insuficiência tiróide, infantilismo mixedematoso, são, como regra, acompanhados de hipometabolismo.

A concordância dos resultados obtidos pelos diferentes investigadores imprime à prova do metabolismo basal um valor incomparàvelmente maior do que a injecção de adrenalina, do que a prova da tiroidina e do que a determinação da fórmula leucocitária, no diagnóstico diferencial das formas de basedowismo fruste e a que MONTOSO chama «fronteiras».

É justamente nestas formas que BOOTHBY, com a autoridade que a longa experiência lhe concede, insiste na utilidade da prova.

LABBÉ e STÉVENIN (1) manifestam a mesma opinião.

(1) LABBÉ e STÉVENIN — *Metabolisme basal chez les basedowiens* — *C. R. de la Soc. de Biol.*, Maio de 1922.

Marañon e Carrasco, não vão fora dela embora tenham de acrescentar que no basedowismo, o metabolismo também é influenciado por outros factores endógenos que com uma acção contrária ao factor tiroidêo podem simular a influência dêste último nos resultados finais, e também de reconhecer ainda, que em muitos casos, «clìnicamente duvidosos, a determinação do metabolismo, feita rigorosamente, não nos dá números duma significação indiscutível, isto é, francamente elevados ou francamente baixos, mas pelo contrário números entre +10 e +20 por 100, que são números *fronteiros* e portanto de valor insuficiente para fixar claramente o diagnóstico instável».

De entre os factores endógenos hipometabólicos figura na cabeça do rol a insuficiência ovárica, freqüente companheira de hipertiroidismo.

Mas embora nos casos frustes o hipermetabolismo não seja muito manifesto, o que é certo é que os resultados são às vezes de tal modo expressivos em casos rotulados de hipertiroidismo, que obrigam a mudar de orientação.

Marañon e Carrasco põem em relêvo três casos de taquicardia paroxística sem lesão orgânica alguma a escorá-la, mas que alguns autores, baseando-se na freqüência desta aritmia bem como na de outras como sejam a taquisistolia auricular e a fibrilação, no sindroma de Basedow, têm sido levados nos últimos anos a relacioná-la com uma alteração funcional da glândula tiróide, com um estado de hipertiroidismo; e todavia o metabolismo foi aí normal ou inferior ao normal: num dos doentes foi de +2 por 100; noutro, de +11 por 100 e no terceiro, —16 por 100, números que permitem regeitar a hipótese da estreita relação da aritmia com aquele sindroma.

Aqueles que pretendem ver sempre na taquicardia pa-

roxística, sem outros sintomas de basedowismo, um *substratum* tiroidêo, podem supor que a aritmia é contemporânea de sindroma de BASEDOW no início da sua evolução e terão então de admitir que a fibrilação, sendo uma das últimas *étapes* da mesma gama de aritmias, esta mais grave, coexiste com um manifesto quadro de hipertiroidismo.

Todavia SEMERAU (1) apresenta algumas observações de fibrilação auricular electrocardiogràficamente demonstrada, que considera de causa nervosa, reflexa, e onde a glândula tiróide lhe não despertou atenção alguma. Com as maiores probabilidades são, de igual modo, a expressão duma nevrose vegetativa pseudo-hipertiroidêa, na designação de MARAÑON.

Ora, compreende-se que nestes casos, qualquer intervenção com os raios X ou operatória sôbre o corpo tiróide, seria não só ineficaz mas até prejudicial.

Compreende-se, pois, mesmo sob o ponto de vista terapêutico, a necessidade de fazer-se uma revisão nosográfica do sindroma de BASEDOW, justamente proclamada por GOLDSCHEIDER que pretende que das perturbações do sistema endocrino-simpático, sòmente mereça aquela designação a que interessa, com predomínio, a glândula tiróide, no sentido hiperfuncional, revisão que pode receber como um dos mais valiosos elementos auxiliares, a determinação do metabolismo basal.

(1) SEMERAU — *Ueber Rückbildung der Arhythmie perpetua* — *Deutsch. Archiv. f. kl. Med.*, vol. 126, 1918, pág. 161.

*
* *

Na maior parte das vezes, quando a fibrilação ou qualquer outra perturbação do coração coexiste com outros sinais de basedowismo, é a responsável a alteração da função tiroidêa. Demonstra-o o facto de HILDEBRAND, depois da tiroidectomia no sindroma de BASEDOW ter observado a atenuação ou o desaparecimento das perturbações cardíacas, como um dos primeiros resultados benéficos post-operatórios, em muitos casos.

Em tais doentes, sendo a fibrilação, secundaria ao hipertiroidismo, o tratamento racional é aquêle que em primeira linha atinge êste sindroma: repouso, tónicos gerais mas sobretudo radioterapia e em última anàlise, o tratamento cirúrgico.

MEANS aprecia sistemàticamente durante o tratamento, as modificações do metabolismo basal que toma para critério da evolução terapêutica.

Compreende-se como não será vantajosa a apreciação sistemática, durante o tratamento, das modificações do metabolismo basal, como o fazem alguns autores.

A intensidade terapêutica deve ser progressiva: repouso e tratamento médico, com tónicos gerais. Passar-se-há depois à radioterapia no caso de insuficiência daqueles meios; por último à intervenção cirúrgica, como último recurso: laqueação das artérias tiroidêas, tiroidectomia parcial.

ZUDECK vai até à tiroidectomia total tentando suprir a falta da secreção glandular com a opoterapia tiroidêa. A evolução da taxa metabólica é interessante:

SANDIFORD viu em 13 basedowianos o repouso absoluto

durante uma semana reduzir o metabolismo de 59 por 100 para 46 por 100.

Em 16 doentes, após a primeira laqueação tiroidêa, produziu-se um aumento transitório do metabolismo, depois um abaixamento de 54 por 100 para 44 por 100. Depois da segunda laqueação, em 22 doentes, o metabolismo é de 39 por 100; depois da tiroidectomia o excesso de metabolismo não atinge senão 16 por 100.

Numa segunda série de casos menos intensos em que se faz logo de entrada a tiroidectomia parcial, o metabolismo, quinze dias após a intervenção, não ultrapassava 5 por 100 (1).

Embora não conheçamos observações neste sentido, é lícito pensar, todavia, que a fibrilação dependente dum estado de hipertiroidismo desaparece logo que o metabolismo tenha regressado ao normal. Nisto se resumirá tôda a terapêutica patogénica da fibrilação auricular, dos nossos actuais conhecimentos.

Se perturbações cardíacas continuarem subsistindo, não deverá ser a alteração funcional da glândula tiróide chamada à responsabilidade, mas ser procurada a causa ou no próprio coração ou em qualquer outro departamento do sistema neuro-glandular da vida organo-vegetativa. Reduzindo o metabolismo basal ao seu valor normal por qualquer dos meios terapêuticos, do nosso alcance, apenas aliviamos a função circulatória segundo a fracção obrigada ao hipertiroidismo, e nada mais.

*
* *

Além do metabolismo basal tem-se também empregado

(1) Citado por Estévenin e Janet — *Mem. cit.*, pág. 467.

recentemente a prova da adrenalina (prova de GOETSCH) (1), como reacção biológica não só para o diagnóstico do hipertiroidismo, mas também como medida vigilante dos resultados da terapêutica.

É uma prova que assenta na acção excitante da adrenalina sôbre o sistema simpático, manifestada nos trabalhos de EPPINGER e HESS, e ainda no facto de os doentes atingidos de basedowismo apresentarem vivas reacções simpàticotónicas.

Ainda muito recentemente VAQUEZ e DIMITRACOFF (2) a empregaram e com bons resultados como elemento de orientação do tratamento radioterápico ;, e sempre assim poderia acontecer se a hipersensibilidade do sistema simpático para a adrenalina fôsse sempre proporcional ao grau de hipertiroidismo, como o pretende o autor americano.

Mas na fibrilação ou na taquicardia paroxística, consideradas como *nevroses vegetativas pseudo-hipertiroidêas*, o simpático encontra-se em estado de hiperexcitabilidade e é hipersensível à adrenalina; e todavia não há hipertiroidismo.

Nas nevroses vegetativas que interessam o coração, imprimindo-lhe o carácter de irritabilidade, a prova de GOETSCH é, como regra, positiva por hipersimpaticotonia. Donde procede a excitabilidade do simpático é o que nem sempre sabemos.

A diferença fundamental entre as duas provas é que a de GOETSCH se destina a explorar directamente a sensibi-

(1) GOETSCH — *Adrenalin hypertensiveness in clinical states of hypertiroïdism — New-York State medical Journal*, XVIII, n.º 7, 1918.

(2) VAQUEZ e DIMITRACOFF — *L'épreuve de l'adrénaline ou épreuve de Goetsch dans les affections du corps thyroïde — Arch. des Maladies du Coeur*, Junho de 1923, pág. 414.

lidade do simpático, emquanto que a do metabolismo basal explora directamente a velocidade ou a intensidade com que a glândula tiróide segrega e lança na corrente circulatória as suas *hormonas* de que depende a aceleração e o aumento das oxidações tissulares e porventura o grau de excitabilidade do sistema vegetativo.

Daí resulta que todo o tratamento aplicado sôbre o corpo tiróide, vigiado pela prova de Goetsch, é um tratamento feito sob o *contrôle* duma prova que não tem capacidade para tal.

Daí resulta também tôda a fibrilação com hipersimpaticotonia mas sem hipermetabolismo, correr o risco de manter-se invariável a despeito de qualquer tratamento sôbre o corpo tiróide e o doente ver agravado o seu estado geral com tôdas as conseqüências que a hipofunção tiroidêa comporta.

Felizmente que a regra é de a hipersimpaticotonia caminhar paralelamente com o hipertiroidismo; mas havendo excepções, como as há, necessário se torna colocarmo-nos de sobreaviso.

OBSERVAÇÕES

OBSERVAÇÕES

Ad. Nie. — Tem 65 anos e contraiu aos 16 anos o reumatismo poliarticular agudo.

Desde há 5 anos que sofre de dispneia de esfôrço, palpitações e dores anginosas. Estes fenómenos têm progredido e há cêrca de 4 meses deu pela existência de pulso irregular.

Observado em 13-XII-922. — Magro mas de regular constituïção física. Pêso 56 quil. Altura 1,63 m. Rosto e extremidades cianosadas e frias. Nada de edemas. Pulso 110. Tensão: Mx. = 15,5 Mn = 8,5 (Riva-Rocci).

Auscultação cardíaca: — Sôpro diastólico com máximo de intensidade na ponta.

A matidez, difícil de delimitar-se por percussão, mostra o coração dilatado ao exame ortodiagráfico a com as seguintes dimensões absolutas: $\frac{5 \times 10,2}{16,5}$ (1).

(1) A projecção do coração, ao exame ortodiagráfico, na parede anterior do tórax, dá a medida aproximada da área de matidez cardíaca. Para medida desta servimo-nos do método seguinte introduzido por Moritz: — Depois de traçada uma linha vertical passando pelo eixo do externo, projectam-se duas linhas horizontais, perpendiculares a esta, partindo dos dois pontos mais afastados dos contornos, direito e esquerdo, da área de projecção. Estas representam a distância, do meio, para a direita e para a esquerda (*ab* e *cd*). Une-se em seguida

O traçado electrocardiográfico mostra uma imagem de aritmia completa com desaparecimento da ondulação P. As fibrilações não são aí muito nítidas (Elect. n.º 1)(1).

Durante três dias tomou nove comprimidos de VERODIGEN (2), três por dia. A freqüência baixou para 80. Tomou depois o sulfato de quinidina nas doses de 0,20 gr. no primeiro dia, $2 \times 0{,}20$ no segundo, $4 \times 0{,}20$ no terceiro e $3 \times 0{,}40$ no quarto.

o limite superior da aurícula direita à ponta do coração (*ef*), linha que representa o diâmetro longitudinal.

A fórmula da área absoluta da projecção cardíaca é a seguinte: $\frac{ab \times cd}{ef}$ em que $ab + cd$ é apròximadamente igual a (*ef*). MORITZ representa essa área juntando os pontos de matidez cardíaca.

DIETLEN serve-se da projecção cardíaca obtida por ortodiagrafia dum grande número de indivíduos sãos e obtém os seguintes números:

No homem:

Altura	Pêso	Idade	*ab*	*cd*	*ef*
151 cm.	47 quil.	48 anos	3,7 cm.	8,5 cm.	13,4 cm.
159 »	57 »	24 »	4,2 »	8,7 »	14,0 »
165 »	64 »	34 »	4,3 »	8,3 »	14,2 »
182 »	71 »	29 »	4,5 »	9,3 »	14,9 »

Na mulher:

Altura	Pêso	Idade	*ab*	*cd*	*ef*
152 cm.	54 quil.	26 anos	3,5 cm.	8,3 cm.	12,8 cm.
159 »	57 »	26 »	3,5 »	8,5 »	13,3 »
168 »	62 »	22 »	3,9 »	8,9 »	13,6 »

Nas crianças encontrou VEITH os seguintes números:

Altura	*ab*	*cd*	*ef*
111 — 120 cm.	2,9 cm.	6,35 cm.	9,9 cm
121 — 130 »	3,6 »	6,9 »	10,6 »
131 — 140 »	3,6 »	6,9 »	10,9 »

(1) Vejam-se os traçados cardiográficos no final das observações.

(2) Veja-se a nota da pág. 88.

Atingida esta dose o doente começou a sentir os primeiros sintomas de intoxicação quinidínica: Zumbidos, vertigens, vómitos e diarreia. O ritmo se bem que não estivesse ainda regular, estava, no entretanto, muito melhorado. Suspendeu-se o medicamento por três dias.

Retomado êle, seguiram-se as doses de 3×0,20 gr.; 3×0,40 gr.; 3×0,40 gr.; 3×0,40. Nesta altura o ritmo normalizou-se. A freqüência era de 75-80. O doente sentia-se aliviado. O ritmo normalizou-se no 11.º dia com 6,80 gr. de quinidina, mas cêrca de oito dias depois irregularizava-se de novo.

A. Az. — Tem 50 anos, muito magro mas de robusta compleição.

Teve paludismo e várias blenorragias. Sífilis aos 23 anos cujo tratamento foi muito incompleto, com poucas fricções mercuriais e xarope de Gibert. Injecções de saes mercuriais só 6 ou 7. Teve cancróide prepucial, pápulas? e úlceras.

Durante muitos anos, e por muitas vezes, esteve no Ultramar. Em 1916, em Moçambique, subia um monte e sentiu pela primeira vez dispneia de esfôrço. O coração num dado instante começou a pulsar desordenadamente. Sentia palpitações e a respiração era difícil.

Deitou-se no chão desapertou-se e manteve-se no mais absoluto repouso durante cêrca de três quartos de hora, e só depois é que, sùbitamente, as perturbações cardíacas o abandonaram. Efectuou alguns ciclos respiratórios de grande amplitude e sentiu-se aliviado. Só então se levantou e prosseguiu o seu caminho.

Em 1918, então em Portugal, em Coimbra, subia as escadas de Quebra-Costas e já em frente de sua casa, depois de vencida a jornada, nova crise o atormenta com os mesmos caracteres de aparecimento e desaparecimento súbitos, obrigando-se a tomar os mesmos cuidados que além se indicam. No intervalo de tempo entre as duas

crises não reconheceu alterações do pulso. Apenas à noite, ainda na África onde exercia as funções de sargento de infantaria, lhe apareciam edemas maleolares que atribuía às longas caminhadas a que o obrigavam as funções do seu cargo. Nítidos edemas só reconhecera nos dias que precederam as crises cardíacas.

Tudo passou e pelo tempo adiante não tomava conta, durante as suas ocupações quotidianas, de sensíveis sinais de insuficiência, até Dezembro de 1922 em que nova crise lhe sobrevém, com exagerada freqüência cardíaca, e pronunciada dispneia. É chamado o Prof. Rocha Brito que o medica e manda sujeitar à cama.

Entra dias depois nos Hospitais da Universidade, clínica do Prof. Morais Sarmento, com freqüência não muito inferior a 200 por minuto, segundo a observação e esclarecimentos do colega Fernandes Ramalho, e aritmia completa.

Tratamento com a digitalina na dose de 5 gôtas por dia e, dias depois, teobromina. Esteve 15 dias no hospital, onde chegou a tomar 100 gôtas do soluto de digitalina cristalizada a 1 por 1.000. A freqüência ventricular baixou consideràvelmente. Melhorados os sinais de insuficiência começou a tomar o sulfato de quinidina segundo doses que ignoramos. Parte da quinidina foi tomada no hospital, outra parte já fora, em sua casa. A certa altura sobrevieram-lhe sintomas de intoxicação, perturbações visuais e auditivas, vertigens, náuseas e vómitos, etc., vendo-se obrigado a suspendê-la. Nenhum resultado favorável obteve.

Em 26 de Fevereiro era de novo internado no Hospital. Aritmia completa de forma taquicárdica. O tratamento digitálico (10 gotas por dia, chegando a tomar 150 gotas até fins de Abril), melhorou as funções do coração e baixou

a freqüência para cêrca de 100 por minuto. A certa altura contrai uma ligeira afecção pulmonar de temperatura pouco elevada e, para a debelar, é-lhe administrado o cloridrato de quinina em hóstias de 0,25 gr.

Tomou 3 × 0,25 gr. no primeiro dia e no dia imediato reconheceu que o coração estava muito mais calmo, a tosse e a espectoração tinham melhorado e as extremidades já as não sentia tão frias.

Não se contentou já em se fixar na dose aconselhada pelo seu médico mas, por deliberação própria, foi juntando uma hóstia mais em cada dia até ter atingido 6 × 0,25 gr. e, se não prosseguiu na progressão, foi que o médico o surpreendeu. Saiu em 7 de Maio e em 12 dêste mês observamo-lo pela primeira vez.

Aritmia completa de forma taquicárdica. Freqüência 90-100. Pulso mole, dificilmente palpável. Foi difícil colher-se um traçado simultâneo do pulso radial e jugular com o polígrafo de Jacquet. Não conseguimos um bom flebograma, típico. O esfigmograma, sem acentuada onda sistólica por insuficiência da contracção cardíaca, não iludia, no entretanto, um pulso desordenado.

À auscultação, nada pulmonar e, da parte do coração, apenas tons de intensidade desiguais mas dum modo geral enfraquecidos conseguimos ouvir.

Ao exame radioscópico observa-se pronunciada dilatação interessando sobretudo a aurícula direita. A ponta um pouco descida e afastada para fora. Prescrevemos-lhe a digitalina, oitenta gotas distribuídas por oito dias. Nenhuns sinais de intolerância. A freqüência baixou para 85.

Damos-lhe depois a quinidina nas doses de 0,20 gr., 2 × 0,20 gr., 4 × 0,20 gr., 3 × 0,40 gr., 3 × 0,40 gr., 3 × 0,40 gr., isto é, 5 gr. durante seis dias mas nem a freqüência nem o ritmo se modificaram. Durante muito

tempo não pudemos tomar conhecimento do doente até que em 12 de Agôsto o vamos encontrar num horrível estado de aflição: dispneia asmatiforme, cianose pronunciada, extremidades frias, pulso 120-130, hipotenso e arítmico, ralas de congestão passiva na base dos pulmões, tons cardiacos apagados. Pequenos edemas maleolares e pequena congestão do figado.

Na lembrança de que a insuficiência atinge principalmente o coração direito e de que a scila possa aqui ter uma real acção, juntamo-la á dedaleira e prescrevemos-lhe as pilulas de LANCEREAUX:

Pó de scila	ãã — 0,05 gr.
Pó de fôlhas de dedaleira.	
Resina de escamoneia. . .	

que recomendamos na dose de 5 por dia durante cinco dias.

Em 23-VIII-923 aparece-nos em nossa casa, pessoalmente, a anunciar-nos as suas melhoras: Pulso, irregular sim, mas batendo a 90 por minuto; nada de edemas, nenhumas ralas nos pulmões e sem a dispneia asmatiforme que lhe haviamos observado. Observado um mês depois encontrámo-lo no mesmo estado, veraneando na Figueira da Foz.

É provável que o doente tenha cardioesclerose de que a sífilis é freqüente companheira e que seja ela o *primum movens* da aritmia completa. A ausência de electrocardiograma obriga-nos a reservas quanto ao diagnóstico da aritmia das aurículas, mas os sintomas clínicos conjugam-se a favor da fibrilação.

O ritmo não conseguiu regularizar-se.

A dedaleira ou a digitalina exerceram sempre os mais

prontos resultados, acudindo aos sinais de insuficiência. Ensaiadas a quinina e a quinidina, só com aquela o doente sentiu melhoras. Os sintomas subjectivos modificaram-se sensìvelmente. A quinina, tendo suplantado a quinidina nos seus efeitos, parece querer contrariar os resultados observados pela maioria dos investigadores. Todavia neste doente não podemos fazer uma apreciação justa do poder dos dois isomeros devido ao facto de não os ter tomado em igualdade de condições. Quando tomou a quinina estava com dieta láctea e sujeito ao leito, não dispendendo por isso de nenhum esfôrço físico; emquanto que quando tomou a quinidina passeava fora de casa, sem regimen alimentar moderado, circunstâncias que prejudicavam o trabalho do coração.

A. G. Ch. — Tem 48 anos. Encontrámo-lo hemiplégico do lado direito sem nos poder historiar a sua doença. É a espôsa que nos diz ter contraído o reumatismo articular agudo poucos meses depois do casamento, há 23 anos.

Volvido mais algum tempo, as fôrças começavam a faltar-lhe e a dispneia de esfôrço sobrevinha quando subia uma ladeira. Nunca teve edemas maleolares e poucas vezes se viu na necessidade de guardar o leito, se bem que freqüentes vezes tivesse de ficar em casa para descançar e melhorar das palpitações cardíacas, por assim dizer os únicos sintomas que o afligiam.

Todavia o seu estado não o impedia de tratar da sua vida, bastante agreste, como é sempre a de pescador, e de dispensar esforços que foram a causa determinante de duas hérnias inguinais por cuja existência vinha dando desde há seis anos.

Em 1 de Março de 1923 fez esforços exagerados para as suas precárias condições físicas, junto dum bote, e a hérnia à esquerda tornou-se do tamanho dum punho cerrado. Ainda em Março entrou nos Hospitais da Universidade de Coimbra, clínica do Prof. Angelo da Fonseca, tendo sido, um ou dois dias após a sua entrada, operado de cura radical das duas hérnias com anestesia local pelo soluto de novocaína.

A cicatrização das feridas operatórias fez-se ràpidamente, sem esbôço sequer de infecção, mas dois ou três dias depois da operação o doente tinha tosse e espectoração. A auscultação pulmonar mostrava ruídos anormais. A temperatura chegou a elevar-se, mas pouco. O coração, já arítmico antes da operação, segundo a observação do nosso colega MORAIS ZAMITH que fez a gentileza de nos fornecer estes esclarecimentos e a quem, neste lugar, agradecemos, agravou-se sensìvelmente.

Administrada desde logo a digitalina, a freqüência cardíaca baixou e tornou-se mais regular, os sinais de congestão pulmonar desapareceram; mas, precisamente quando se encontrava prestes a abandonar o Hospital, as feridas operatórias já cicatrizadas, normalizada a temperatura e reforçada a energia das contracções cardíacas, com menor freqüência e ritmo menos irregular, o doente, ainda na cama, sente sùbitamente violentas cefalalgias, e entra em afasia e hemiplegia à direita. É neste estado que o vemos pela primeira vez na Enfermaria de Clínica Neurológica em Junho dêste ano.

É um doente robusto e pouco emagrecido. Face pouco cianosada. A palpação dà radial diz-nos logo que estamos em presença duma aritmia completa. Freqüência 100-105. Tensão Mx = 15 Mn = 10 (PACHON).

Ruídos cardíacos mal delimitados; não conseguimos perceber qualquer sôpro. A auscultação pulmonar mostra sibilos e ralas de congestão em ambos os pulmões, com maior freqüência nas bases e face posterior. Fígado ligeiramente aumentado de volume. Nada de edemas maleolares.

Colhemos-lhe simultâneamente o pulso radial e jugular com o polígrafo de JACQUET (1) antes de qualquer

(1) Veja-se os últimos traçados na parte final das observações.

tratamento. O esfigmograma mostra tôda a ausência de ritmo e mostra ainda que as contracções seguem com intervalos sempre desiguais e de desigual amplitude, sem manifesta relação com a extensão das diástoles.

O flebograma, embora o receptor do polígrafo tivesse sido colocado onde se aconselha para se colher o pulso venoso: entre os dois feixes do esterno-cleido-mastoideo, junto do rebôrdo clavi-esternal, é pouco típico dum pulso venoso positivo; no entretanto, é quanto basta para, seguindo as indicações de MACKENZIE quanto às relações cronológicas das diversas elevações e depressões das duas curvas, não encontrarmos a onda (*a*).

No seu tratamento, acudimos logo aos sinais de insuficiência com a tintura de dedaleira de que tomou oito gramas em três dias. A circulação pulmonar melhorou consideràvelmente e a freqüência baixou para 90.

Demos-lhe depois sulfato de quinidina que começou tomando em 20-VII-923:

20-VII-923	0,20 gr.
21-VII-923	2×0,20 gr.
22-VII-923	4×0,20 gr.
23-VII-923	3×0,40 gr.
24-VII-923	3×0,40 gr.
25-VII-923	3×0,40 gr.

O pulso mantinha-se com a freqüência de 85-90 mas neste dia regularizou-se. Um segundo traçado simultâneo do pulso radial e jugular mostra regularidade das contracções ventriculares e no flebograma reconhece-se, aqui e acolá, a ondulação (*a*) precedendo a (*c*). O ritmo manteve-se regular dois dias. Passados êles, caiu de novo, na aritmia.

Discussão. — A afecção cardiaca neste doente vem já de longa data e já de há muitos anos que os médicos que consultava lhe vinham dizendo que era portador duma aritmia.

É natural, portanto, que desde anos a aritmia completa o acompanhe e surpreende então como o seu estado lhe permitia aturados esforços sem sinais visíveis de insuficiência cardíaca.

A súbita hemiplegia deveria ter tido para causa uma embolia cerebral, pois é a hipótese que melhor se ajusta a êste quadro clínico. É lógico pensar que à custa dum reumatismo antigo se produziram lesões de endocardite e que uma trombose cardíaca se formou aí, auxiliada pela aritmia.

Sob a acção da digitalina, as contracções do coração far-se-iam com maior vigor e regularidade, um coágulo teria sido projectado na circulação, localizando-se no cérebro e produzindo-se infarto e hemiplegia. A hipótese de Mackenzie para a quinidina deverá ter aqui lugar para a digitalina.

A quinidina regularizou o ritmo ao sexto dia após a administração de cinco gramas, regularidade aliás bastante transitória, e sem sabermos se correspondeu a uma freqüência auricular normal ou em *flutter*. A persistência da aritmia desordenada pressupõe a fibrilação auricular, anteriormente ao tratamento, mas sem a certeza que só o electrocardiógrafo conferiria.

Fr. Klug. — Tem 61 anos. Altura 1,65 m. Pêso 68 quil. Aos 21 anos teve icterícia acompanhada de alta temperatura. Alguns dias depois a icterícia e a temperatura desapareciam após o tratamento.

Há seis anos que começou sentindo as primeiras perturbações cardíacas caracterizadas por palpitações e dores precordiais.

De quando em quando essas crises sobrevêm mas são de curta duração. Há um ano entrou no hospital Friedrichhalen (Berlim) com sintomas de insuficiência cardíaca: dispneia, tosse, respiração freqüente e superficial, cianose e edemas, a princípio apenas maleolares e que depois se generalizavam às pálpebras e à face. Pulso 95-100.

Com tratamento pela dedaleira e teobromina os edemas desapareceram bem como todos os outros sintomas de insuficiência cardíaca.

Tempos depois volta por seu pé à Policlínica de II Clínica médica (Prof. Kraus) com os mesmos sintomas. Pulso irregular batendo a 100. Tensão $^{140}/_{110}$ (Riva Rocci). Urinas normais. Edemas maleolares pouco pronunciados. Tom ligeiramente cianótico. Fígado congestionado com o rebôrdo anterior três dedos abaixo do rebôrdo costal.

Coração dilatado, quer para a direita, quer para a

esquerda, sendo as suas dimensões, segundo a fórmula de Moritz $\frac{5,3 \times 11}{17}$.

Ponta do coração, um dedo travesso para fora da linha mamilar e sentindo-se bater no quinto espaço intercostal.

Tons cardíacos atenuados e nada de sopros, pelo menos, perceptiveis à auscultação. O electrocardiograma obtido logo após a entrada no Hospital, mostra ausência da onda P (Electr. n.º 2).

É prèviamente preparado com *Verodigen*, durante cinco dias na dose de dois comprimidos por dia. O ritmo baixou para 90 e o estado geral melhorou.

Seguiu-se depois o tratamento com a quinidina tendo tomado durante cinco dias 3,8 gr. O pulso é mais regular, um pouco menos freqüente, e um novo electrocardiograma mostra um mixto de fibrilação e *flutter*. No intervalo entre duas ondulações R consecutivas, notam-se, por vezes, duas ou mais elevações P (Electr. n.º 3).

Continuado o tratamento quinidínico, o ritmo normalizou-se três dias depois mas, como não conseguimos novo electrocardiograma, não pudemos saber se a euritmia fôra ou não obtida em *flutter*.

Fr. Kop. — Mulher de 44 anos. Pêso 58 quil. Altura 1,61 m. Teve escarlatina aos 12 anos e na idade de 15 anos contraiu o reumatismo articular agudo que teve para desfecho uma endocardite. Algum tempo depois o médico diagnosticava um sôpro orgânico.

Pelos anos adiante as dores reumáticas repetiam-se com freqüência nalgumas regiões articulares sem que, no entretanto, sentisse perturbações cardíacas a não ser um ligeiro cansaço quando subia escadas, por exemplo, ou quando fazia qualquer esfôrço superior aos habituais. No inverno de 1911 sentiu dores no hipocôndrio direito, a pele e mucosas coraram-se de amarelo e 4 semanas após o regimen lácteo tudo desapareceu. Fazia percursos de bicicleta e quando se excedia voltavam as perturbações cardíacas: palpitações, dispneia, sensação de compressão no torax e epigastro, pulsações violentas nos vasos do pescoço.

Em 1912 as perturbações do coração eram já mais manisfestas e sobrevinham com emoções, sustos, etc.

Em 1916 notava que os pés e os maléolos se edemaciavam. Havia dispneia com freqüência. Nesse ano foi experimentar os banhos de Kadowa e, em 1918, os de Nauheim sem obter alívio.

Alguns dias antes do Natal de 1922 o estado agravava-se, os edemas maleolares aumentavam, como aumen-

tavam a dispneia, sob o menor esfôrço, as palpitações, a freqüência e a irregularidade do pulso.

Urinas poucas e ligeiramente albuminosas. Foi neste estado que entrou no Hospital em 22-I-923. Freqüência 110. Pressão arterial $^{130}/_{80}$ (RIVA-ROCCI).

A auscultação pulmonar dá à direita e atrás, do vértice até à 7.ª costela, ligeira diminuïção da sonoridade e das vibrações vocais. A ponta do coração bate no sexto espaço intercostal, para fora da linha mamilar.

A ortodiagrafia dá dilatação cardíaca, sobretudo do coração direito. As suas dimensões absolutas são: $\frac{5,4 \times 10,8}{17,2}$.

Tons cardíacos pouco nítidos e, difìcilmente, percebem-se dois sopros, um pressistólico outro sistólico, audíveis com o máximo de intensidade na ponta. O sôpro sistólico propaga-se para a axila e dorso. Apenas entra no Hospital toma o *Verodigen* e diuretina durante cinco dias na dose diária de dois comprimidos e um grama respectivamente.

Neste intervalo, um electrocardiograma (Electr. n.º 4) não mostra onda P. Passados oito dias os edemas tinham desaparecido, a freqüência ventricular tinha baixado, 100, mas ainda irregular.

Em 1-II-923 . .	2 × 0,20 gr. de sulfato de quinidina
» 2-II-923 . .	2 × 0,4 gr.
» 3-II-923 . .	3 × 0,4 gr.
» 4-II-923 . .	3 × 0,4 gr.
» 5-II-923 . .	3 × 0,4 gr.

Neste dia colhe-se novo electrocardiograma (Electr. n.º 5) que apresenta uma lindíssima taquisistolia auricular *(flutter impuro)*.

Continuou-se ainda com a quinidina mas nunca conseguimos o ritmo normal.

Gr. — Tem 32 anos. Tinha 22 anos quando contraíu o reumatismo articular agudo. Esteve sujeita à cama durante algumas semanas, com temperatura elevada.

Em 1915 sentiu que o coração começou a bater irregularmente e, desde então, tem-se sujeitado a tratamentos variados, segundo diversos métodos, dos quais a doença sempre zombou. Por último, respiração difícil, cansaço ao mínimo esfôrço, tosse e espectoração, oligúria e edemas maleolares.

Quando da entrada para o hospital apresentava apenas ligeiros edemas maleolares, estado geral regular embora os lábios cianosados. Respiração um pouco apressada. Urinas normais à análise mas diminutas no volume. Pulso irregular e muito freqüente (150-160) e de tensão $^{150}/_{89}$ (Riva Rocci).

Coração dilatado, quer à direita, quer à esquerda, mas sobretudo à direita. Tons cardíacos mal distintos e nenhum sôpro se reconhece.

O electrocardiograma obtido em 10-II-923 indica taquicardia, pulso irregular e não mostra ondulação P. (Electr. n.º 6).

Administrado o *Verodigen* durante quatro dias na dose de 3 comprimidos, associado ao *Cadechol* (compri-

midos alemães onde predomina a cânfora), conseguiu-se que a freqüência baixasse para 120. Seguiu-se depois o tratamento quinidínico, segundo o método seguido nas outras observações, mas nunca conseguimos benéficos resultados. Antes pelo contrário, o doente sentia-se peorar.

K. Kep. — Tem 48 anos. Aos 16 anos teve diftéria e, em 1906, o reumatismo articular agudo, particularmente intenso na articulação tíbio-társ ica. Em 1916 teve a última crise aguda de reumatismo.

O endocárdio foi atingido pelo processo infeccioso e em 1914, por causa dum sôpro cardíaco de que era possuïdor, foi isento do serviço militar. Contudo, ao tempo, só ligeiras eram as perturbações funcionais cardíacas. Só desde princípios do ano de 1922 sobrevêm graves sintomas: palpitações cansaço, dispneia sobretudo acentuada com o trabalho. O pulso acelera-se e reconhece-o irregular.

E. H. — Homem de 1,63 m. de altura e 73,5 quil. de pêso e bem conformado.

Torax abaulado, côr levemente cianótica, os vasos do pescoço movimentam-se visìvelmente. Extremidades frias. Nada de edemas. Com uma grande camada de gordura na parede abdominal, difìcilmente permite a observação dos órgãos intra-abdominais.

Urinas normais e em quantidade normal. O pulso é irregular e bradicárdico: 75. Pressão arterial $^{185}/_{110}$ (Riva Rocci). O electrocardiograma mostra fibrilação e não manifesta a ondulação P (Electr. n.º 7).

Pequena dilação da aurícula direita, um dedo travesso para a direita do rebôrdo external direito.

Aorta ligeiramente dilatada. Por auscultação ouve-se um sôpro sistólico com máximo de intensidade a nível da ponta. O segundo ruído está reforçado.

O doente é preparado com o *Verodigen* durante três dias, na dose de dois comprimidos *pró die*.

Segue-se a quinidina:

15-II-923.	0,40 gr.
16-II-923.	2 × 0,40 gr.
17-II-923.	2 × 0,40 gr.
18-II-923.	3 × 0,40 gr.
19-II-923.	3 × 0,40 gr.

O ritmo normaliza-se e até ao dia 24 de Fevereiro, dia até ao qual pudemos seguir o doente, a euritmia mantinha-se.

L. Roch. — Tem 39 anos. Há 5 anos que teve o reumatismo articular agudo e há 3 que sofre de perturbações do coração: dispneia de esfôrço, palpitações, cansaço fácil, etc.

Há 3 semanas sentiu fortes dores anginosas na região precordial. Pulso acelerado e irregular, edemas maleolares. Com o tratamento com a digitalina, os edemas as dores anginosas desapareceram, o pulso melhorou.

E. A. — Mulher bem conformada, de 62,5 quil. de pêso. Ligeiros edemas dos membros inferiores. Pulso irregular batendo a 140-150 por minuto. Fígado um pouco aumentado de volume, descendo dois dedos abaixo do rebôrdo costal. Albuminúria pequena. Pressão arterial $^{140}/_{80}$ (Riva Rocci).

Por auscultação notam-se algumas ralas húmidas na base de ambos os pulmões. Ruídos cardíacos pouco bem timbrados. Sôpro diástólico de tipo *decrescendo* com o máximo de intensidade ao nível na ponta e propagando-se para o meio do externo, mas só reconhecível durante as longas pausas.

A matidez cardíaca é difícil delimitar-se por percussão; no entretanto, vê-se dilatado ao exame radioscópico e com

as seguintes dimensões absolutas: $\frac{5,2 \times 10,5}{16,8}$, interessando sobretudo o coração direito.

Alguns dias depois de hospitalizada, em 25 de Setembro de 1922, foi colhido um electrocardiograma que mostra fibrilação e aritmia completa (Elect. n.º 9). Administra-se *Verodigen* durante cinco dias e na dose de 2 comprimidos.

Em 9-x-922, segundo electrocardiograma (Elect. n.º 10) mostra ainda irregularidade mas a freqüência baixou para 100 apròximadamente. Toma depois o sulfato de quinidina:

1.º dia.	0,20 gr.
2.º dia.	2 × 0,20 gr.
3.º dia.	4 × 0,20 gr.
4.º dia.	3 × 0,40 gr.
5.º dia.	3 × 0,40 gr.
6.º dia.	3 × 0,40 gr,

O pulso regularizou-se embora ainda elevada a freqüência, 94.

Em 8-xi-922 foi obtido outro electrocardiograma (Elect. n.º 11), o pulso regular, a onda P é aí bem visível o que não acontece nos traçados precedentes.

A doente sente grandes melhoras, todos os sintomas objectivos e subjectivos de insuficiência cardíaca desaparecem, as fôrças e o apetite aumentam, e é assim que sai do hospital.

M. Now. — Tem 39 anos. Contraíu em 1918 a sífilis de que foi tratada com neosalvarsan e saes de Hg.

Anteriormente a esta data não sofre de doença infecciosa a não ser algumas *poussées* gripais de pequena importância e que depressa eram debeladas. Algum tempo depois, começara sentindo perturbações cardíacas com palpitações, dores precordiais e cansaço após a ascenção de escadas ou duma rua íngreme. Com o repouso a que muitas vezes era obrigada, melhorava bastante.

Em 1919, quando trabalhava em sua casa, foi surpreendida por uma crise caracterizada por súbitas e rápidas contracções do coração. O coração parecia querer saltar-lhe do peito e as suas pulsações transmitiam-se por forma bem visível à parede do torax e do abdomen. Os vasos do pescoço pulsavam enèrgicamente. Deitou-se imediatamente e assim se conservou na maior imobilidade que lhe foi possível durante cêrca de meia hora, até que desaparecem com a subitaneidade com que a crise se instalou. Depois disso ficou cansada mas, no dia imediato, retomava os seus serviços.

No entretanto, as perturbações do coração sobrevinham de quando em quando, inesperadamente, e o cansaço continuava.

E. A. — Mulher bem conformada, com 60 quil. de pêso, de aspecto regular.

Nem edemas nem cianose. Os vasos do pescoço pulsam com nitidez.

Urinas normais e em quantidade normal. Fígado sensìvelmente normal. Ligeira dispneia. Pulso irregular mas com freqüência normal 75-80. Tensão $^{105}/_{85}$. (Riva Rocci).

Coração dilatado. À auscultação encontra-se sôpro sistólico com o máximo de nitidez na ponta. O electrocardiograma (Electr. n.º 8) não revela a ondulação P.

Em 8-XI-922 administra-se-lhe a dedaleira em pílulas de 0,10 gr., duas por dia, junto a 3 comprimidos de *Cadechol*.

O pulso conserva-se irregular. Segue-se o sulfato de quinidina que, empregado segundo as doses e método referidos, normalizou o ritmo em quatro dias e com melhoras de todos os sintomas.

M. Venz. — Tem 40 anos. Desde os 26 anos que vem sofrendo. O princípio da doença manifestara-se por insónia, adinamia geral, muito apetite.

Crises nervosas apareceram, incomodando-a a mais leve causa emocional. Duma grande sensibilidade, qualquer coisa a assustava e lhe provocava palpitações. Suspendeu então todo o trabalho e aumentou de pêso passado algum tempo. O médico diagnosticou-lhe o sindroma de Basedow.

Desde o comêço da doença que a doente vinha notando a existência dum tumor palpável e endurecido na parte média e anterior do pescoço, de crescimento lento mas progressivo.

Pelos anos adiante os sintomas cardíacos e nervosos vinham aumentando de intensidade, e a glândula tiróide, de volume, até que em 1913 lhe dificultava já a respiração. Respiração superficial e freqüente, como freqüente era também o pulso. A princípio só com o trabalho; então já mesmo com o repouso. A tonalidade da voz veio-se modificando, tornando-se trémula e menos distinta. Freqüentemente as extremidades arrefeciam e a transpiração era profusa.

Em 1915 sujeitou-se a uma tiroidectomia parcial seguida de opoterapia tiroidêa. O estado modificou-se quanto às

perturbações respiratórias condicionadas pela compressão mecânica do tumor, mas sobretudo quanto às perturbações do coração; no entretanto, essas melhoras não foram além de um ano e meio ou dois anos. O seu estado regressou depois ao anterior à operação, tendo-se visto obrigada a internar-se no hospital.

Nos últimos dois meses perdeu cêrca de 3 quil. de pêso a-pesar-de bom apetite e de boa alimentação.

E. A. — Mulher de constituïção normal mas muito emagrecida. Queixa-se de palpitações cardíacas, angústia e dor precordial, por vezes bastante intensa. Dispneia de esfôrço.

Nervosa e irritável, tem tremores por todo o corpo e crises de medo, insónia, acordando repetidas vezes de noite, sobressaltada. Edemas nos membros inferiores, cianose da face e dos lábios. Os vasos do pescoço pulsam com violência. Na região tiroidêa vê-se a cicatriz correspondente a intervenção cirúrgica que sofrera, e um volumoso tumor, do tamanho dum punho cerrado, de forma globular, forte consistência, pulsátil, descendo até à fúrcula external e desviando para os lados o rebôrdo anterior dos externo-cleido-mastoideos. Nítida exoftalmia, tremulação fibrilar nos dedos quando à doente se manda fazer a extensão de todo o membro superior e afastar os dedos.

Os sinais de De Graefe, de Stellwag e de Jellineck são positivos.

Matidez no terço inferior do hemitorax direito e diminuïção da sonoridade. Uma punção exploradora colhe um líquido amarelo-citrino da cavidade pleural, com densidade de 1.018, com numerosos eritrocitos, linfócitos e alguns mononucleares. Não se encontraram *bacilos tuberculli*. A auscultação pulmonar indicava a existência de

ralas húmidas na base dos dois pulmões (ralas de congestão passiva).

Ascite moderada. Fígado congestionado, aumentado de volume, rebôrdo anterior sensìvelmente palpável 3 ou 4 cm. abaixo do rebôrdo costal.

Oliguria mas urinas normais na análise.

A ponta de coração difícil de localizar-se por sensação táctil embora os movimentos do coração sejam nìtidamente transmissíveis à parede toráxica e, até, à parede abdominal.

A percussão dá o seu limite esquerdo três dedos por fora da linha médio-clavicular. O direito fica a dois dedos para a direita do rebôrdo external direito. A radiografia confirma a dilatação pronunciada.

Pela auscultação ouve-se um sôpro sistólico com o máximo de intensidade na ponta, e diastólico com a máxima nitidez no foco tricuspido. Freqüência ventricular 110-120 e aritmia completa. Tensão Mx. = 140 (Riva Rocci).

Exame do sangue:

Hemoglobina.	70 %
Gl. vermelhos	4:200.000
Gl. brancos.	6.200
Polinucleares neutrófilos	52 %
» eosinófilos.	2 %
Linfócitos.	38 %
Mononucleares	8 %

Prova da adrenalina (Prova de Goetch).

Depois da injecção intramuscular de um miligrama de adrenalina em solução a 1 por 100, na face autero-externa da coxa, o pulso sobe de 115 para 150 em uma hora, e a tensão sistólica aumenta ligeiramente.

Sobrevieram perturbações acentuadas: palidez, vertigens, baforadas de calor, transpiração profusa, angústia, palpitações e tremor generalizado que atingiu o máximo de intensidade cêrca de uma hora depois e que só vinte e quatro horas depois desapareceram. A prova foi positiva atestando um alto grau de simpàticotonia segundo as teorias da escola vienense.

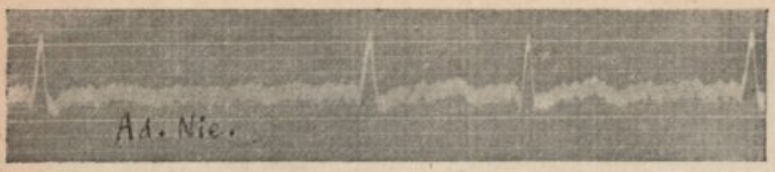
Reflexo óculo-cardíaco. — Provoca uma baixa de freqüência de 110 para 100. Depois de injectada a adrenalina, quando a freqüência era máxima o reflexo óculo-cardíaco era negativo.

Em 8-XII-922 é obtido da doente um electrocardiograma que não mostra ondulação P (Electr. n.º 12). (Fibrilação auricular e aritmia completa).

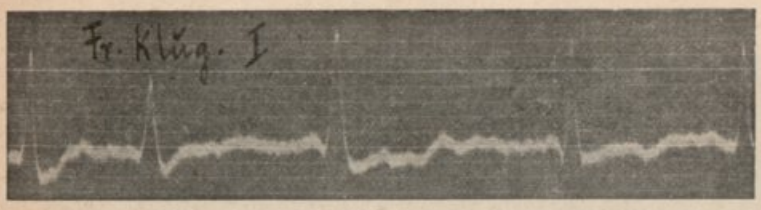
Em 12-XII-922 é colhido, pelo método e aparelho de OHM, um traçado simultâneo do pulso jugular e apexiano que mostra um nitidíssimo pulso venoso da forma ventricular.

Em 5-XII-922 administrou-se *Verodigen*, na dose de 2 comprimidos por dia e 3 comprimidos de diuretina ao mesmo tempo, até ao dia 13. O ritmo em nada se modificou. Seguiu-se o tratamento com o sulfato de quinidina segundo a dose e o método habituais, sem resultado.

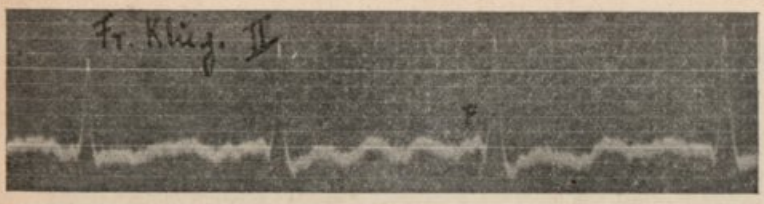
Foi tentada também a radioterapia que se mostrou, do mesmo modo, ineficaz; pelo menos até 20 de Fevereiro de 1923, data só até á qual pudemos seguir a doente.



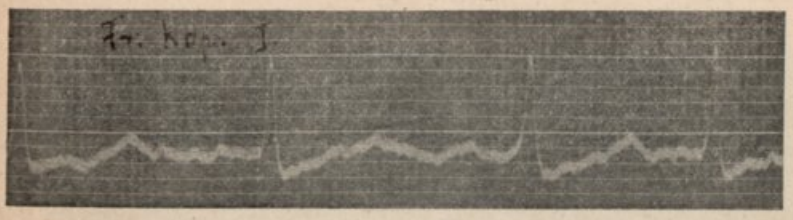
Elect. n.º 1 (¹)



Elect. n.º 2

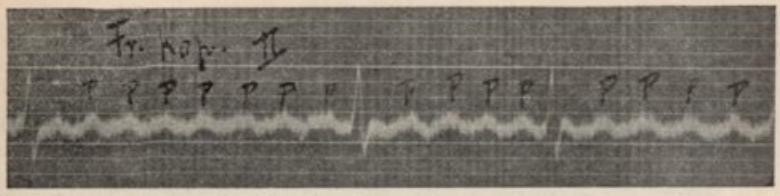


Elect. n.º 3

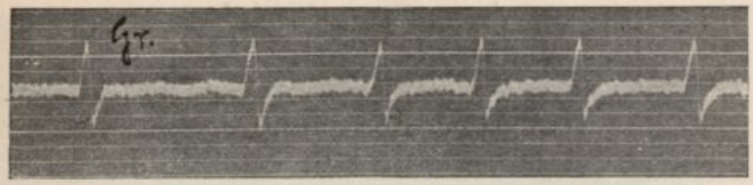


Elect. n.º 4

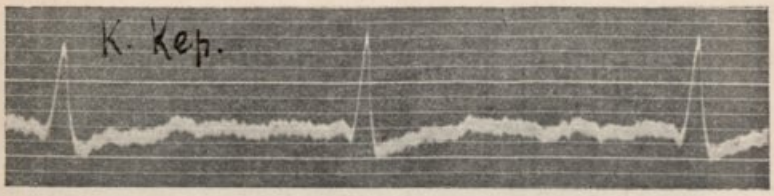
(¹) Todos os electrocardiogramas foram obtidos em derivação II.



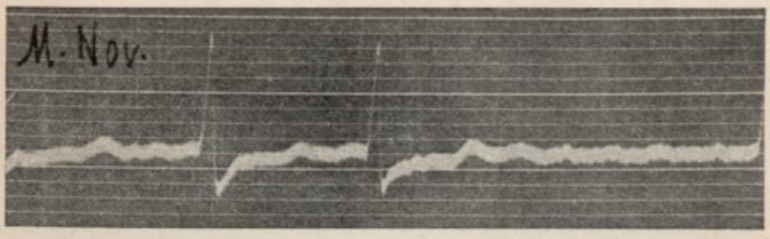
Elect. n° 5



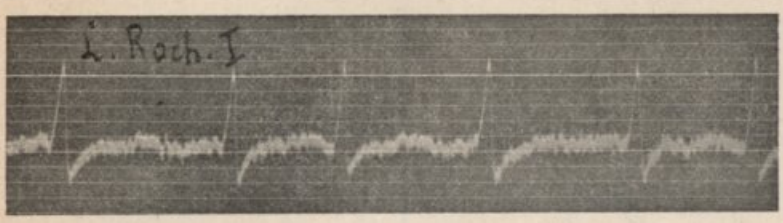
Elect. n.° 6



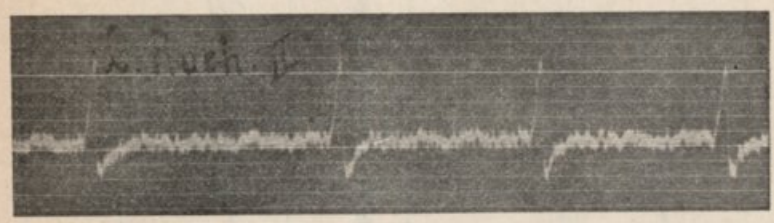
Elect. n.° 7



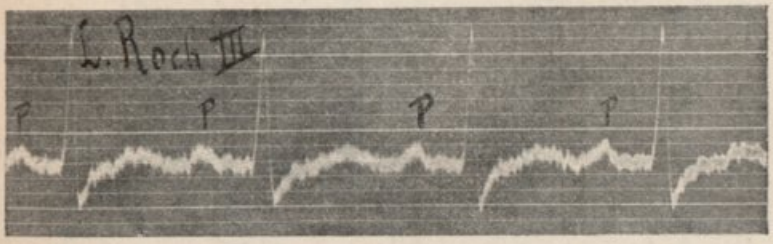
Elect. n.° 8



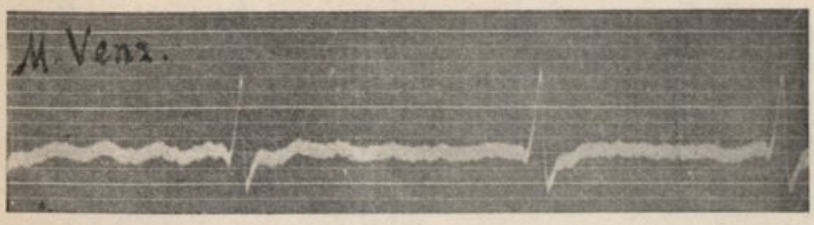
Elect. n.° 9



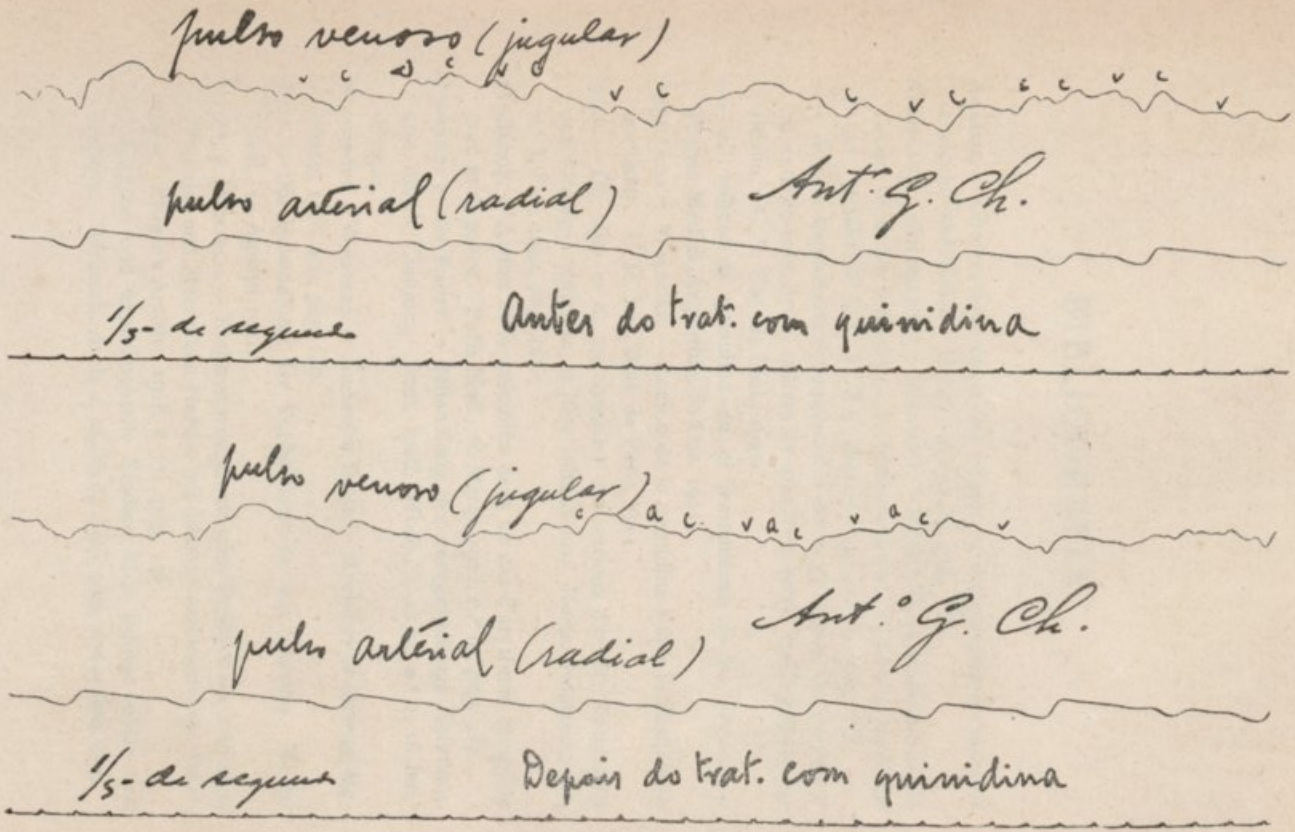
Elect. n.° 10



Elect. n.° 11



Elect. n.° 12


pulso venoso (jugular)
pulso arterial (radial)
Ant.º G. Ch.
1/5 de segundo
Antes do trat. com quinidina
pulso venoso (jugular)
pulso arterial (radial)
Ant.º G. Ch.
1/5 de segundo
Depois do trat. com quinidina

Est. IV

BIBLIOGRAFIA

Agassiz. — Observations upon the effects of strophantin in cases of auricular fibrillation. Heart, 1911-12, III, pág. 353.

Arrillaga, Guglielmetti e Waldorp. — Action de la quinidine sur le coeur. Réunion biologique de Buenos-Ayres. Sessão de 21 Julho 1921. Analisado in C. R. Soc. Biolog., 1921, n.º 21, pág. 683.

—— Accion experimental comparativa entre el sulfate de quinina y su estereo-isomero el sulfate de quinidina sobre la fibrillation auricular. C. R. Soc. de Biol., 1921.

—— El sulfate di quinidine en el tratamiento de las arythmias. Prensa Medica Argentina, 30 Dez. 1921

Arrillaga e Waldorp. — Accion de la quinidina sobre la fibrillation auricular. C. R. Soc. Biol. de Paris, 1921.

Bard. — Du rôle et du mechanisme des actions d'arrêt; distinction des kinésies négatives et des inhibitions. Revue Neurologique, n.º 3, Fev. 1922, pág. 121.

Benhamon. — Action de la quinidine dans un cas d'arythmie complète avec gros goitre. Paris Med., 10 Março 1923, n.º 10, pág. 235.

Benjamin e von Kappf. — Behandlung der unregelmässige Herztätigkeit durch Chinidin. Deut. med. Woch., t. XLVII, n.º 1, 16 Jan.º de 1921.

Blackford e Williers. — Auricular flutter. Archives of internal Medicine, 1918, XXI, pág. 147.

Bock. — Die Behandlung der Vorhofflimmern mit Chinidin. Mediz. Klinik, 28 Agosto 1921.

Boden e Neukirch. — Elektrokardiographische Studien am isolierten Säugetier und Meerschen Herzen bei direkter und indirekter Ableitung. Pfüger's Archiv., 1918, t. 171, pág. 146.

—— Kliniche und experimentelle Studien über Bulbus scillae und scillaren. Deutsch. Arch. f. kl. Med., 1923, tom. CXLII, fasc. 3-4.

BODEN e NEUKIRCH. — Klinische und experimentelle Beobachtung über die Chinidinwirkung auf dem Herzen. Deutsches Arch. für kliniche Medizin, t. 136, pág. 181, 1921.

BOOTHBY. — The fundamental classification of diseases by the basal métabolic rate. The Journ. of the Am. Med. Ass., pág. 78, 1921.

BULL, CLERC e PEZZI. — Troubles du rythme cardiaque provoqués chez le chien par le chlorure de strontium. C. R. Soc. Biol., 1919, pág. 1340.

BUSQUET e PEZZI. — Trémulation fibrillaire du coeur du chien sous l'influence de métaux alcalino-terreux. C. R. Soc. Biol., 1911, t. LXXI, pág. 560.

CLARAC. — L'arythmie complète. Tése de Paris, 1913.

CLARK-KENNEDY. — Quartely Journ. of. Med. Julho 1922, n.º 60, pág. 279.

CLERC e DESCHAMPS. — Le traitement de l'arythmie perpètuelle par la quinidine. Bull. et Mem. de la Soc. med. hôp de Paris, 1922, n.º 9, pág. 453.

CLERC e PEZZI. — Action cardiaque de la quinidine. Presse Méd., 26 Maio 1220.

—— Action de la quinidine sur le coeur du chien. C. R. Soc. Biol., 8 Nov. 1919.

—— Action de la quinidine dans la fibrillation auriculaire. Paris medical, 3 Dez. 1921, pág. 440.

—— Quinine et adrénaline. Leur antagonisme. C. R. Acad. des Sciences de Paris, 8 Dez.º 1919, tom. CLXIX, pág. 1117.

—— Adrénaline et quinine; leur antagonisme. Journ. de Physiol. et de Path. géneral, 1919-1920, pág. 1174.

—— Troubles de conductibilité intra-cardiaque sous l'influence de la quinine. C. R. Soc. Biol., 9 Julho 1921.

COHN e FRASER. — Certain effects of digitalis on the heart. Journ. Pharm. and exper. Therap., 1913-1914, V, pág. 512.

COHN e LEVY. — Experimental studies of the pharmacology of quinidin. Congres of the Assoc. of american physicians, Maio de 1921.

COHN e LEWIS. — Auricular fibrillation and complete heart-blok. Heart, 1912-1913, n.º 4, pág. 15.

CUSHNY. — A lecture on digitalis in auricalar fibrillation. Lancet, 1917, t. I, pág 865.

—— Irregularity of the heart and auricular fibrillation. Am. Journ. med. Sci., 1911, CXLI, pág. 826.

CUSHNY e EDMONDS. — Paroxismal irregularity of the heart and auricular fibrillation. Studies of Patology, 1906, págs. 95-110.

CUSHNY, MARRIS e SILBERBERG. — The action of digitalis in therapeutics. Heart, 1912-1913, t. IV, pág. 33.

DANIELOPOLU. — Tachycardie paroxistique provoquée chez l'homme par la digitale et la strophantine. Arch. des Maladies du Coeur, Agosto 1922, n.º 8, pág. 537.

DANIELOPOLU, DRAGANESCO e COPOCEANU. — Les sels de calcium dans l'asystolie. Presse méd., 1922, n.º 38, pág. 413.

DRURY e ILLIESCU. — The restoration of the normal cardiac mechanism in cases of auricular fibrillation by means of quinidin sulphate. Brit. med. Journal, 1 Out.º 1921, pág. 511.

DRAPER. — Pulsus irregularis perpetuus with fibrosis of the sinus node. Heart, 1911, t. III, pág. 13.

EDENS. — Die Digitalisbehandlung. 1916.

EINTHOVEN e KORTEWEG. — On the variability of the size of the pulse in cases of auricular fibrillation. Heart, 1915, t. VI, pág. 107.

ELLIS, CLARK e KENNEDY. — Arrest of auricular fibrillation by the use of quinidine. The Lancet, II, pág. 894, 29 Out.º 1921.

ENGELEN. — Zur Wirkung der Scilla maritima. Zentralblatt. f. innere Med, 7 Julho de 1923.

EYSTER e WAHR. — Observations on the use of quinidine in auricular fibrillation. Archiv of internel medicine, 1922, XXIV, n.º 1.

FAHRENKAMP. — Klinische und elektrographische Untersuchungen über die Einwirkung der Digitalis und des Strophantins auf das insufficiente Herz. Deutsch. Archiv. f. kl. Med., 1916, t. 120, pág. 1-78.

FALCONER e DESU. — Obs. on a case of heart-block with intermitent attackes of auricular fibrillation. Heart, 1911-1912, n.º 3, pág. 247.

FIRSCHEL. — Ueber Tonusänderungen und die anderen graphisch an den vier Abteilungen des Saügetierherzens bei elektrischer Reizung desselben zu ermittelnden Erscheinung. Arch. f. exp. Path. und Pharm., vol. 38, pág. 243, 1897.

FLECKSEDER. — Herz-und Gefässmittel, Diuretica und Specifica. Viena, 1923.

FLOYSTRUP. — Studies of the pathogenesis of auricular fibrillation. Acta Scandinava, LVI, págs. 12-32, 1922.

FREY. — Chididin zür Bekampfung der absoluten Herzunregelmässig-

keit (Vorhofflimmern). Deut. Archiv. f. kl. Medizin, 1921, t. 136, n.os 1 e 2.

FREY. — Zur Frage der Chinidintherapie bei Fallen mit Vorhofflimmern. Therapeutische Halbmonatshefte, 1 Set.º 1921, pág. 534.

—— Ueber Vorhofflimmern beim Menschen und seine Beseitigung durch Chinidin. Berl. kl. Woch., 6 e 13 Maio 1918, pág. 417 e 450.

—— Weitere Erfahrungen mit Chinidin bei absolutier Herzunregelmässigkeit. Berl. kl. Woch., 9 Set.º 1918, n.º 36, pág. 849.

GOETSCH. — Adrenalin hypertensiveness in clinical states of hyperti-roidism. New-York State med. Journ. XVIII, n.º 7, 1918.

GOLDSCHEIDER. — Ueber Basedowsche Krankheit. Deutsche med. Wockenschrift, n.º 11, 16 Março 1923, pág. 337.

GUILLAUME. — Le sympathique et les systèmes associés. 1921.

HAAS. — Ueber die Chinidintherapie der unregelmässige Herztätigkeit. Berliner kl. Woch., n.º 21, pág. 540, 23 Maio 1921.

HABERLANDT. — Das Herzflimmern, seine Entstehung und seine Beziehung zu den Herznerven. 1914.

—— Die Entstehung der Herzflimmern. Zeitschrift f. Biolog., LXVI, pág. 327, 1916.

HAMBURGER. — Effects of the administration of quinidin sulphate in auricular fibrillation. Chicago Soc. of int. Medicine, 24 Out.º 1921.

HAMBURGER e PRIEST. — Journal of. Am. med. Ass. Vol. 79, n.º 3, pág. 187, 1922.

HECHT, — Zwei Fälle von Vorhofflimmern mit intravenösen Chininin-jektionen behandelt. Wiener kl. Woch., 1917, n.º 6, pág. 171.

HECHT e ROTHBERGER. — Experimentelle Beitrage für Kenntniss der Chininwirkung bei Herzflimmern. Zeitschrift für experimentelle Gesamte Medizin, t. VII, pág. 134, 1919.

HECHT e ZWEIG. — Ueber einen Fall von ventriculären Extrasystolen mit paroxysmalen Anfällen von Kammerautomatie und deren therapeutische Beeinflüssung. Wiener kl. Woch., 1917, n.º 6, pág. 167.

HEITZ. — La forme paroxystique de l'arythmie complète. Ann. de Méd., 1914, n.º 1, págs. 483, 524.

—— Un cas d'arythmie complète permanent évoluant depuis trente--deux ans. Archiv. des Maladies du Coeur, 1914, n.º VII, págs. 116--122.

HEITZ e CLARAC. — La mort subite dans l'arythmie complète. Arch. des Mal. du Coeur. 1913, pág. 175.

HERING. — Der Sekundenherztod. 1917.

—— Die Pathologie der Herzschwäche. Relatorio ao Cong. de Londres. 1913.

HEWLETT. — Auricular fibrillation associated with auricular extrasystoles. Heart, 1910, pág. 107.

HEWLETT e SWEENEY. — The quinidin treatment of auricular fibrilation. Journ. of the Am. med. Assoc., 3 Dez.º 1921, pág. 1793.

HILDEBRAND. — Die operative Behandlung der Basedowschen Krankheit. Deutsche med. Wochensch., 16 Março 1923, n.º 11, pág. 338.

HOFFMANN. — Die Elektrographie als Untersunchungsmethode des Herzens und ihre Ergebnisse. 1914.

—— Ueber Vorhofflimmern und seine Beseitigung bei Chinidin. Zeitsch. für Biolog, 1920, t. 71, pág. 17.

JENNY. — Zur Pharmakologie der Scilla. Schweizer. Naturforscherversammlung, Schlaffhouse, 1921.

JOHN HAY. — Quartely Journal of. Med. Julho 1922, n.º 6, pág. 313.

JOSUÉ e CHEVALLIER. — Arythmie complète avec fibrillation auriculaire. Bull. et mém. Soc. med. Hôp. de Paris, 24 Março 1912.

KAUFFMANN. — Zur Scilla-Chinidintherapie des Herzens. Münch. med. Woch., 27 Abril de 1923.

KLEWITZ. — Ueber Chinidin bei Vorhofflimmern. Deutsche med. Woch., 1.º Jan.º 1920.

KREHL. — Lehrbuch der inneren Medizin. 1922, 13.ª ed.

KURE e SAKAI. — Ein Fall von intermittierend auftretender heteroper Vorhofstachysystolie. Deutsch. Archiv. f. kl. Med., vol. 140, 1922, pág. 67.

LABBÉ e STÉVENIN. — Métabolisme basal chez les basedowiens. C. R. de la Soc. de Biol., Maio de 1922.

LASLETT. — Observations on auricular and nodal extrasystoles. The Quartely Journ. of. Med., 1913, pág. 209.

LAUDER BRUNTON. — On the use of calcium salti as cardiac tonic in pneumonia and heart-disease. Britsch. med. Journ., 16 Março de 1917.

LEVY. — Journal of. Am Med. Ass. 30 de Set.º 1922, vol. 79, n.º 14, pág. 110.

—— Restorations of the normal cardiac mechanism in auricular fibrillation by quinidin. Journal of the am. med. Assoc., 7 Maio 1921.

LEWIS. — Auricular fibrillation. Heart, 1909, vol. III.

LEWIS. — Auricular fibrillation and its relation hip to clinical irregularity of the heart. Heart. 1910, n.º 4, págs. 306-372.

—— The action of atropin and quinidine in cases of auricular fibrillation. Am. Journ. of. med. Sc., Julho 1922, vol. CLXIV, n.º 1, págs. 1-14.

—— The action of digitalis in case of. auricular fibrillation and flutter. The Am. Journ. of. med. Sciences, vol. CLXIV, n.º 2, Agosto de 1922, pág. 157.

—— The value of quinidine in cases of auricular fibrillation and methodes of studying the clinical reaction. The Am. Journ. of. the med. Sc., vol. CLXIII, n.º 6, Junho 1922, pág. 781.

—— The mechanisme and graphic registration of the heart-beat. Londres, 1920.

LEWIS, DRURY, ILIESCU e WEDD. — The manner in which quinidin sulfate acts in auricular fibrillation. Brit. med. Journ, 1 de Out.º, 1921, pág. 513.

LIAN. — Appareil circulatoire. 1922.

LIAN e ROBIN. — Traitement de l'arythmie complète par le sulfate de quinidine. Bull. et mém. de la Soc. med. des Hôp de Paris, 1922, pág. 23.

LUDWIG e HOFFA. — Einige Versuche über Herzbewegung. 1849.

LUTEMBACHER. — La thrombostase cardiaque. Presse med., 20 Maio 1922, n.º 40, pág. 432.

MACKENZIE. — The study of the pulse. 1902.

—— Maladies du coeur. (Trad. francesa da 2.ª ed.). 1920.

—— Quinidin in auricular fibrillation. Brit. med. Journal, 8 Out.º 1921, pág. 376.

MACKENZIE e ORR. — Embolism in auricular flutter. Brit. med. Journal. 8 Set.º 1921.

MARAÑON e CARRASCO. — Sur la valeur clinique de la détermination du métabolisme basal. Annales de Méd., t. XIII, Fev.º 1923, pág. 124.

MARKWALDER. — Wirkungswert von Bulbus Scillae. Klinik. Woch., 28 Jan.º 1922.

MENDEL. — Bulbus Scillae, ein zu Unrecht vernachlässigtes Herzmittel. Therapie der Gegenwart, 1918, fasc. 1-4.

—— Die Behandlung der Meerzwibel als Herzmittel. Berl. kl. Woch., 21 Nov.º 1921.

MUNK. — Röntgendiagnostik innerer Krankheiten. 2.ª Ed., 1914.

NEUHOF. — Case of heart-block and auricular fibrillation with post--mortem specimen. The Am. Journ. of. the med. Sc., vol. CLXV, n.º 1, Janeiro de 1923, pág. 34.

OKUSHIMA. — Ueber die pharmakologische Stellung des Scillaglykosids unter den Digitalisstoffen. Arch. f. exp. Path. und Pharmak., 1922, tomo XCV, fasc. 5-6.

OPPENHEIMER e MANN. — Clinical experiences with quinidin in auricular fibrillation. Journ. of the am. Med. Assoc., 3 Dez.º 1921, pág. 1800.

PERRIN. — Contribution à l'étude clinique du bulbe de la scile et de son glucoside cristallisé. Gaz. des Hôp., 10-12 de Julho de 1923.

PHILIPS. — Les trémulations fibrillaires des oreillettes et des ventricules du coeur du chien. Arch. int. de Physiol., tomo II, pág. 271, 1905.

RIBIERRE. — Le diagnostic de l'insufficience tricuspide. Paris méd., 3 Julho 1920, n.º 27, pág. 31.

RITCHIE. — Auricular flutter. 1914.

ROCHA BRITO. — Insuficiência cardíaca. 1915.

ROTHBERGER e WINTERBERG. — Vorhofflimmern und Arythmia perpetua. Wiener kl. Wochenschrift 1909, pág. 839.

ROMBERG. — Krankeiten des Herzens und der Blutgefässe. 1921.

SCHOTT. — Ueber Frage der Chinidintherapie. Deutsches Archiv für kliniche Medizin., t. 134, 1920.

SCHRUMPF. — Action de la quinine dans la fibrillation et la tachysystolie auriculaires. Presse méd., 31 Julho 1920, pág. 524.

—— Diagnostic cardiologique. 1921.

SEMERAU. — Ueber Rückbildung der Arhythmie perpetua. Deutsch. Arch. f. kl. Med., vol. 126, 1918, pág. 161.

SHAPPINGTON. — Quinidin treatement of auricular fibrillation. Journ. of. the Am. med. Assoc., 7 Jan.º 1922, pág. 59.

SINGER. — Das Kalzium in der Herztherapie. Therapeutiche Halbmonatshefte, 15 Dez.º 1921.

STARKENSTEIN. — Die physiologischen und pharmakologischen Grundlagen der Kalziumtherapie. Therapeutische Halbmonatshefte, 15 de Set.º e 1 de Out.º de 1921.

STÉVENIN e JANET. — Le métabolisme basal. Annales de Médicine, t. XIII, n.º 5, Maio 1923, pág. 459.

VAQUEZ. — Insuffisance cardiaque. Relatorio ao Cong. de Londres, 1913.

—— Traité des maladies du coeur. Masson, 1921.