

Archivos Rio-Grandenses de Medicina

ORGÃO DA SOCIEDADE DE MEDICINA DE PORTO ALEGRE

REDACTORES:

PROFS. ANNES DIAS, RAYMUNDO VIANNA e LUIS GUEDES

SECRETARIO: DR. RICARDO A. WEBER

HEMOPHILIA

Sua theoria endocrinica

Pr. Annes Dias.

O doentinho, que se acha no leito n.º 15 da 3.ª enfermaria, vae nos proporcionar ensejo para vos fallar de uma das molestias mais mysteriosas que vêm, de ha muito, exgottando os esforços dos pesquisadores.

C. F., 11 annos, deste Estado, branco. En-
trou para o serviço a 21/7/21.

Historia pessoal. Nasceu muito gordo. Sua mãe diz ter notado que os filhos que nascem magros são fortes, ao passo que os dous outros hemophilicos nasceram muito gordos. 1.ª dentição começou aos 8 mezes.

Quando pequeno teve manchas escuras pelo corpo.

Aos 3 annos teve crup, varicella e sarampo.

Aos 6 annos teve os joelhos e os cotovellos muito inchados, febre.

Tambem aos 6 annos teve hematuria, que nunca mais se repetiu. Desde 1 anno que qualquer ferimento dá muito sangue, tendo já estado varias vezes aqui, no Hospital, para tratar-se de hemorrhagias.

Historia de familia

Irmãos: perdeu dous, de hemorrhagias, um com quatro dias, o outro com 2 annos (gingivorrhagia). Tem 2 vivos, um com 10 e outro com 17 annos.

Tios. Teve 8 tios maternos, que morreram todos em consequencia de hemorrhagias.

Um primo morreu hemophilico.

Tios avós. Sua avó materna perdeu 6

irmãos, de hemorrhagias, sendo que só um ultrapassou a idade adulta, procreando filhos normaes. (v. quadro).

Ha pois nesta familia 18 casos do mesmo mal hemorrhagico.

Molestia actual

A 6 de Junho o paciente procurou o Ambulatorio de Cirurgia Infantil, pois apresentava forte e permanente hemorrhagia buccal, consecutiva a um ferimento do labio inferior. Tinha, então, febre e o joelho direito muito augmentado de volume, assim como o cotovello do mesmo lado.

O prof. Nogueira Flores e o Dr. Lannes Brunnet, a quem agradecemos as informações que forneceram, fizeram injeções de soro gelatinado e punção articular, com sahida de sangue.

O doentinho apresentou alguma melhora, para voltar, a 24 de Junho, com aggravação da hemorrhagia, tendo-lhe sido administrado sero gelatinado e adrenalina, assim como um clystér de 0,60 cent. de 914.

No dia 30 de Junho teve evacuações sanguineas, foram feitas injeções de soro gelatinoso e soro de cavallo.

Esta ultima provocou, *in situ*, forte hemorrhagia; foi-lhe feito um clystér de soro de cavallo a 15 de Julho.

Usou tambem chlorureto de calcio.

Continuando as hemorrhagias, apesar de

tudo o tratamento feito, veio occupar o leito n.º 15 do nosso serviço, onde pela primeira vez o vimos no dia 22 de Julho.

Excessivamente pallido, sangrava abundantemente da gengiva, ao nível dos incisivos inferiores.

O exame de sangue, feito, em 25 de Julho mostra :

Hematias.....	2.275.000 ^{mm} 3
Leucocytos.....	10.500 "
Hemoglobina.....	10 %
Hematoblastas.....	150.000

— Obscura é a causa da hemophilia, caprichosa sua marcha, ignorada sua pathogenia, mysterioso sobretudo o character tão particular da sua transmissão hereditaria. Ella é, na phrase de Grandidier, a mais hereditaria de todas as molestias hereditarias; é de uma hereditariedade matriarchal que ahí se trata: só o homem é hemophilico, mas não transmite a molestia; só a mulher a transmite, mas não na soffre. A mulher é o elemento activo, n'essa transmissão é o homem o passivo.

Já Otto, em 1803, havia observado essa particularidade de só existir a molestia no homem e de só ser transmittida pela mulher; a continuação de taes observações permittiu a Nasse, em 1820, formular a lei, que tem o seu nome: "essa affecção hereditaria se transmite pelas mulheres, que, ellas, não são atacadas."

Trabalhos ultteriores, de Grandidier e outros, citando casos femininos, de hemophilia, vieram empanar a bella rigidez da *lei de Nasse*, mas Bulloch e Fildes, em 1911, no mais completo estudo, que se tem feito sobre hemophilia, reaffirmam que esta não occorre nas mulheres e que muitos, dos casos citados, são de purpura hemorrhagica e teriam sido bem interpretados se tivesse sido feita a contagem de hematoblastas que, como veremos, é decisiva n'essa differenciação.

A hemophilia verdadeira é uma molestia que se caracteriza pela tendencia hemorrhagica, ao mais insignificante traumatismo, na qual o unico disturbio sanguineo é um retardamento da coagulação, e que se transmite, por hereditariedade matriarchal.

Ella é, na opinião de Bauer, o mais alto grão de *deficit* constitucional de uma função parcial do organismo, que, dependendo de uma deficiencia fermentativa do protoplasma,

não deixa a coagulação do sangue se fazer, de uma deficiencia constitucional chimica, fermentativa, do protoplasma.

Fonio, que acceita taes idéas, acha que se deve attribuir essa deficiencia aos hematoblastas.

A proposito da pathogenia, veremos o que se deve pensar d'essa explicação.

As-linhas acima mostram que não é de clareza a situação actual da questão: só dois factos são incontestes na hemophilia: a tendencia hemorrhagica por disturbio da coagulação e a sua hereditariedade. Todos os outros pontos são obscuros, o individuo, cuja vida está em tão sério perigo, é normal sob todos os pontos de vista, o seu sangue nada apresenta de anormal além do disturbio da coagulação.

E, no entanto, é de longa data que se vêm procurando estudar esse mal. A familia Mampel, de Kirchheim, vêm sendo analysada desde 1827, n'esse tempo por Chelius, em 1841 por Mutzenbach e ultimamente por Lossen, e n'ella, a lei de Nasse foi observada rigorosamente. Hoessly, diz que, na Suissa, se poude demonstrar a hemophilia, n'uma familia, durante 3 seculos.

Em geral, porém, na 2.ª geração o mal se attenua, pelos successivos casamentos com pessoas sãs, para se intensificar no caso de casamentos consanguineos. A hemophilia parece mais frequente nos climas frios; é na Allemanha e na Suissa Allemã (Apert), que a maior proporção de casos têm sido observada.

Pseudo hemophilia. E' preciso excluir do quadro da hemophilia certos estados hemorrhagiparos, que lhe são semelhantes, mas cujos fundamentos em muito, dos seus, dissentem. Guillaín já estabelecia a differença entre a hemophilia, molestia hereditaria, e os estados hemophilicos symptomaticos de infecções ou intoxicações transitorias.

Esses estados hemophilicos englobam quasi todos os chamados casos atypicos ou esporadicos de hemophilia e o seu prognostico é mais benigno.

Elles explicam alguns dos casos de hemophilia feminina, tanto mais que Weil mostrou que é na mulher, principalmente, que se observa uma tendencia hemorrhagica.

São casos de pseudo hemophilia aquelles em que ha hemorrhagias consecutivas á throm-

bopenia e a anomalias de estrutura dos capillares de certas regiões, como nos angiomas, na telangiectasia. Deve-se notar que, na opinião de Apert, esta telangiectasia, pôde ter o character familiar, havendo hemorragias profusas nasae e buccae, ao nivel de pequenos tumores.

SYMPTOMAS. O symptoma essencial é a *hemorrhagia*, persistente, consecutiva, geralmente, a um traumatismo tão insignificante que, no individuo são, não causaria perda de sangue.

O segundo dado de valor nos é dado pelo interrogatorio: é que essa hemorrhagia se observa em outros membros da familia, que se tracta em summa de um phenomeno familiar.

Embora se possa observar hemorrhagia espontanea, quasi sempre será possível attribui-la a um pequeno chôque ou attricto; nos casos duvidosos é a uma compressão que se recorre para provocar a pequena hemorrhagia nos tecidos do braço ou da perna, — é o signal do torniquete. A hemorrhagia, além de ser *desproporcionada* á causa que a produziu, é *persistente* e tem tendencia a *reincidir*; o sangue *tarda em coagular-se*.

Esses phenomenos hemorrhagicos, si bem que possam se manifestar preferentemente, n'uma mesma região, em épocas diversas podem variar de séde e de intensidade, e muito differem de um individuo para outro.

O mesmo individuo em certas épocas sangra mais facilmente do que em outras (Minot), sem que haja correspondentes alterações no processo de coagulação em taes periodos, o que nos vêm mostrar que, ainda não se poudo penetrar sufficientemente a parte mais conhecida do processo hemophilico, isto é, o disturbio da coagulação.

Sob o ponto de vista das perdas sanguineas, Addis estuda tres variedades de casos:

- 1) os individuos que só raramente estão livres de hemorrhagias;
- 2) os casos em que accidentes insignificantes provocam phenomenos hemorrhagicos;
- 3) aquelles em que taes phenomenos só succedem a traumatismos de certo vulto.

Quanto á séde da hemorrhagia, é o traumatismo que a condicciona; a perda de sangue é sempre mais séria numa mucosa, que na pelle; todos conhecem a gravidade de uma avulsão dentaria, nos hemophilicos, que pôde ser mortal.

Nas serosas ha tambem pouca tendencia á coagulação, superior, talvez, á que se observa nas mucosas, muito inferior, no emtanto, á que se vê na pelle.

E' que no processo de coagulação os tecidos têm o seu contingente, de que os extractos de tecidos nos dão *in vitro* a prova, a este factor importante na superficie cutanea, é de menos valia nas mucosas e nas articulações. E' por isso que picadas na pelle não dão, geralmente, logar a hemorrhagias, não devendo o clinico ter receio de fazer as picadas necessarias para os exames hematologicos. O nosso doentinho, no emtanto, apresentou hemorrhagia consecutiva a uma injeccão de soro de cavallo.

Os *hematomas* são o resultado de derrames hematicos subcutaneos ou musculares e podem ser extensos, acompanhados de febre e dôr, chegando a simular phlegmões. As hemorrhagias duram, ahi, ás vezes, 24 horas e mais.

.....As *hemorrhagias internas* são raras; ora são hematurias, como no nosso doente, ora ha derrame na bainha do psoas, principalmente á direita, simulando a appendicite; esta ultima hemorrhagia é relativamente frequente e se comprehende toda a gravidade de um erro de diagnostico em tal caso, poi; poderia arrastar a uma operação desnecessaria e, talvez, fatal. O hematoma do psoas se faz bruscamente e é acompanhado de dôr, a perna fica flectida em rotação externa e em abducção. Si o nervo crural é comprimido, apparecem paralyisia do quadriceps, perturbações sensitivas e tumefacção do triangulo de Scarpa.

Os *syntomas articulares* fazem parte do quadro clinico da hemophilia e, em certos casos, destacam-se pela sua intensidade. Esta varia desde as dôres pseudorreumaticas, que certos doentes apresentam, durante o inverno ou tempo humido, até o derrame brusco, verdadeira inundação articular.

A hemorrhagia pôde simular o rheumatismo quando, como é commum, existe febre e a articulação se apresenta distendida, dolorosa ás vezes, com fluctuação e em semiflexão.

A punção dará sangue; os raios X nada revelarão.

Podem desorientar o diagnostico no sentido do tumor branco, quando o doente é examinado no 2.º periodo do derrame e erros

têm sido commettidos, cujas consequências, bem sabeis quaes deviam ter sido.

Quando a lesão não terminou, no 1.º período, ao fim de 8-10 dias, os aspectos de arthrite subaguda e o de arthrite chronica são successivamente encontrados e não é raro observar, então, atrophia muscular.

Outras vezes tudo desaparece sem deformação.

As articulações mais frequentemente atacadas são o joelho e o cotovello e o nosso doentinho ainda a este respeito, seguiu a regra; mas também as pequenas articulações das mãos e dos pés pôdem apresentar o derrame.

Essas localizações vem, a nosso vêr, demonstrar que a hemorragia se passa nas articulações mais expostas a traumatismos, ás vezes despercebidos, não devendo taes derrames ser sempre considerados como expontaneos.

DIAGNOSTICO

O diagnostico é facil nos casos typicos, em que ha hemorragia após traumatismos leves, hemorragias persistentes e que reincidem desde a infancia.

E' de elevado valor o historico do caso e da familia, sob o ponto de vista da dyscrasia.

E' assim que o diagnostico de hemophilia se impõe quando ao lado da verificação da demora de coagulação e dos antecedentes hemorrhagicos hereditarios, encontramos um sangue com elementos normaes.

Os casos leves exigem, para se desmascaram, um traumatismo sério. A hemorrhagia costuma ser diffusa, porejante. Tem-se citado casos em que a dyscrasia clara na infancia, foi arrefecendo com a idade para se deter na puberdade, ora taes casos têm sido citados em mulheres.

Admittindo ainda que tenham falseado a lei de Nasse, elles só servem para mostrar que o organismo feminino, que se deixára dominar por algum tempo, conseguiu, por fim, eliminar o mal que lhe não pertence.

O diagnostico differencial deve ser feito com os outros estados hemorrhagicos, entre os quaes avultam o escorbuto e a purpura hemorrhagica, sendo de distincção mais facil, as ictericias, a telangiectasia, com as suas manchas permanentes, a peliose rheumatica com os seus edemas, a sua urticaria frequente e o prurido.

O escorbuto é, em geral, endemico ou epidemico, raramente esporadico. E' acompanhado de perturbações nutritivas e precedido de faltas alimentares.

Nelle as hemorrhagias são pequenas, as gengivas são esponjosas. Os alimentos crus pôdem fazel-o desaparecer. Quanto ás perturbações do sangue, n'elle observadas, descreve Vetter a anemia secundaria com anisocytose, a frequencia das hematias nucleadas, cujo numero está em desproporção com o grão de anemia e cujas variedades mais comumente encontradas são os normoblastas, existindo também alguns micro e macroblastas.

Ha geralmente leucocytose com alta taxa de lymphocytos, denunciadores de lesões das paredes capillares.

O sangue, que é aquoso, tem um tempo de coagulação normal, sendo o coagulo firme e denso.

Ha augmento de fibrina, de albumina e de saes inorganicos. O escorbuto é em geral, uma avitaminose, em que é frequente observar alterações thymolymphaticas.

E' curiosa a frequente coincidência d'esse estado hemophilico com a *hemeralopia* (*Vedder*); esta também considerada, em grande numero de casos, como uma manifestação avitaminosa, existe muitas vezes na pellagra.

D'estas questões, diremos a proposito de pathogenia.

A *purpura hemorrhagica* é um mal adquirido, embora Hess cite 2 familias em que os homens eram hemophilicos e as mulheres tinham purpura hemorrhagica, aventando d'est' arte a questão do parentesco morbido entre os dous males.

Uma differença capital os separa decisivamente: a cifra de hematoblastas, muito diminuida na purpura, não o é na hemophilia.

Na purpura o tempo de coagulação é normal ou pouco demorado; o coagulo é molle e não retractil.

As lesões cutaneas são frequentes e ella se manifesta tanto nos homens como nas mulheres.

— Descobrir, caracterisar a hemophilia, é facil, comprehendel-a, eis a difficuldade.

Theorias varias vêm, de ha muito, procurando explical-a, mas umas, após outras, sobram depois de se manterem, mais ou menos tempo, á tona da discussão, amparadas

apenas ou por factos isolados ou pela auctoridade de seus patronos.

E' que a *etiopathogenia* d'essa molestia revolve questões de hereditariedade, de sexo, é que toca de perto a constituição organica, dá vista para o largo campo dos temperamentos, das tendencias morbidas.

A semelhança da sua transmissão hereditaria com a da hemeralopia e do daltonismo vinha ainda complicar o problema, que agora começa a esclarecer-se desde que foi provado que a hemeralopia e, em grande numero, si não na maioria dos casos, uma manifestação de avitaminose.

Entre as mais venturosas, a *theoria vascular* dominou muito tempo, explicando as hemorragias por uma tendencia á ruptura dos vasos, que seriam hypoplasticos, á fé de muitas necropsias; mas foi facil mostrar que não é frequente tal hypoplasia e que esta, por si só, não explicaria as hemorragias expontaneas, pois é conhecida a frequencia de tal dystrophia na chlorose que, no emtanto, não apresenta tendencia hemorragica.

Lembraram, partidarios da theoria vascular, que a lesão seria uma degeneração graxa da intima dos vasos, mas a inconstancia de tal verificação mostrou a insufficiencia d'essa explicação.

Foi, ainda, a proposito d'essas idéas, que se procurou chamar a attenção para a frequente coincidência do estado thymico lymphatico, na dyscrasia hemophilica. Essa questão, ao envez de reduzir a etiopathogenia a uma pura asthenia vascular, ergue a questão ás alturas da endocrinologia.

Menos feliz foi a *theoria neuropathica* de von Recklinghausen; quanto á *theoria toxii infectiosa*, de Koch, elle deteve, por muito tempo, a attenção dos pesquisadores. A *theoria cholemica* foi sustentada por Gilbert e Le-reboullet, que viam na hemophilia a fórma hemorragica da cholemia.

A *theoria dyscrasica*, ou sanguinea, que vê o substracto de hemophilia n'uma perturbação da crase sanguinea, foi a mais fertil em estudos de toda a ordem, que aprofundaram o estudo da coagulação sanguinea, procurando surprehender a falha d'esta, responsavel pela demora do processo de coagulação, tão caracteristica da hemophilia.

Ella contribuiu em muito, para corrigir a orientação que levava a hematologia que, no

que respeita á formação do sangue, se referia sómente aos órgãos productores dos elementos figurados, esquecendo, quasi sempre, de mencionar a parte que, na constituição da massa total do sangue, tem os seus fermentos, os seus elementos chimicos e, portanto, os órgãos em que estes têm origem.

Assim, além do baço, da medulla ossea, dos ganglios lymphaticos etc., veiu o estudo do papel do figado e se esboça o das glandulas de secreção interna, affirmado para as suprarenaes por Sajous e entrevisto para a thyroide e o ovario por Boyé.

Não vamos n'esta palestra, esmiuçar os escaninhos do processo de *coagulação*, mas devemos apontar as condições especiaes em que ella se realisa na hemophilia e diremos alguma cousa sobre as relações que com a coagulação e as hemorragias, pôdem ter as glandulas endocrinicas.

O *sangue do hemophilico* é normal quanto ao numero de hematias, de leucocyts e de hematoblastas (Morawitz); o fibrinogeneo e os saes de calcio estão nos limites normaes e a thrombina do serum é normal. A formula leucocyteria varia muito.

Assim, pois, não é no estudo dos globulos, nem n'um deficit de saes de calcio ou de fibrinogeneo que se vae encontrar a explicação para a grande demora da *coagulação* na hemophilia.

Essa demora é maior si o sangue é retirado directamente da veia, é assim que, ás vezes, o tempo de coagulação pôde ser normal no sangue retirado da ponta do dedo, ao passo que será de 1 ou mais horas si colhido por punção venosa.

Esse facto é devido á presença, na punção transcutanea, de extractos, de succo, de tecidos que coagulam o plasma, fornecendo-lhe thrombozimo e substancias thromboplasticas. Na hemophilia, antes do plasma começar a solidificar-se, se faz a sedimentação das hematias.

A demora da coagulação corre parallelamente á gravidade do caso.

Sabe-se ao certo que ha uma demora do tempo da coagulação, mas ainda se ignora a causa d'este disturbio.

Alguns acham que ha augmento de anti-thrombina, mas, não só Howel nega esse facto, como é sabido que os extractos de tecidos adicionados ao sangue hemophilico, lhe

aceleram a coagulação, talqualmente como se dá com o sangue normal.

Na hemophilia a coagulação tarda muito mas, quando o coelho se fôrma, é tão firme como o normal e, como este é perfeitamente retractil.

E' por isso que Minot e Lee pensam que a causa da relativa incoagulabilidade deve ser procurada em alguma perturbação da formação da thrombina, mas dizem que se ignora si a deficiência d'esta é quantitativa ou qualitativa, em todo o caso como ella, quando se fôrma, é normal em quantidade, parece que a deficiência seja qualitativa.

Minot, Fonio e outros, fallando da influencia, que a este respeito, devem ter os hematoblastas, (que no emtanto, estão em numero normal), pensam que a uma alteração d'estes se deve referir o deficit de prothrombina.

Por outro lado, Howel vae adiante e affirmava que, na hemophilia, ha grande quantidade de heparina, a substancia anti-prothrombina, recentemente descoberta.

Para Nolf e Herry a alteração do thrombozomo, que é a unica anomalia observada, seria devida a uma insufficiencia dos órgãos que lhe são formadores. (endothelios, leucocytos).

Muitos têm sido os trabalhos que visam attribuir aos hematoblastas, como dissemos, um papel de destaque na questão (Rabe e Salomon, Minot). Kirch acha que os hematoblastas pôdem ter a funcção de tornar mais densas as paredes vasculares, decorrendo da sua falta, uma maior permeabilidade do vaso; Rabe e Salomon, tendo observado, n'um caso em que a cifra de hematoblastas era normal, a grande resistencia d'estes, acham que, "este facto podia, talvez, ter impedido a libertação da thrombokinese." Como se vê, as hypothesises não faltam, o que bem mostra quanto a questão está obscura.

Aynaud, revisando alguns dos trabalhos referentes á acção dos hematoblastas, affirma "que os factos invocados em favor do papel coagulante dos hematoblastas repousam sobre observações inexactas ou incompletas".

Bulger, em estudo recente (1920), teve occasião de verificar phases da molestia em que o tempo de coagulação se fazia demorado, por occasião de um derrame articular por ex., sem que fosse notada qualquer alteração coincidente do sangue.

Von Behring e Lee observaram, no choque anaphylactico, desaparecimento dos hematoblastas na circulação peripherica e recalque para os órgãos profundos, com demora de coagulação.

Este facto não deve fazer esquecer que Widal mostrou, no choque anaphylactico, uma primeira phase, passageira, de hypocoagulabilidade e uma tardia de hypercoagulabilidade.

Por fim, Minot e Lee admittem uma deficiência hematoblastica por depressão da "medula ossea ou algumas vezes, talvez, dependente de alguma secreção interna liberada por algum órgão tal como o baço."

Ao lado das incertezas, da alluvião de conjecturas, das affirmações dubias, esta ultima declaração dos notaveis tratadistas americanos vem mostrar quanto é delicado o processo da coagulação, especialmente na hemophilia e já esboça uma possivel *coparticipação das secreções internas*.

Aliás, Bauer já affirmára ter a thyroide uma indiscutivel influencia no processo da coagulação; Cannon mostrára que, n'este, pôde collaborar a suprarenal, dizendo que a injeccção de adrenalina, a irritação do sympathico, uma dôr violenta ou uma emoção forte, pôdem activar a coagulação quando a suprarenal está integra.

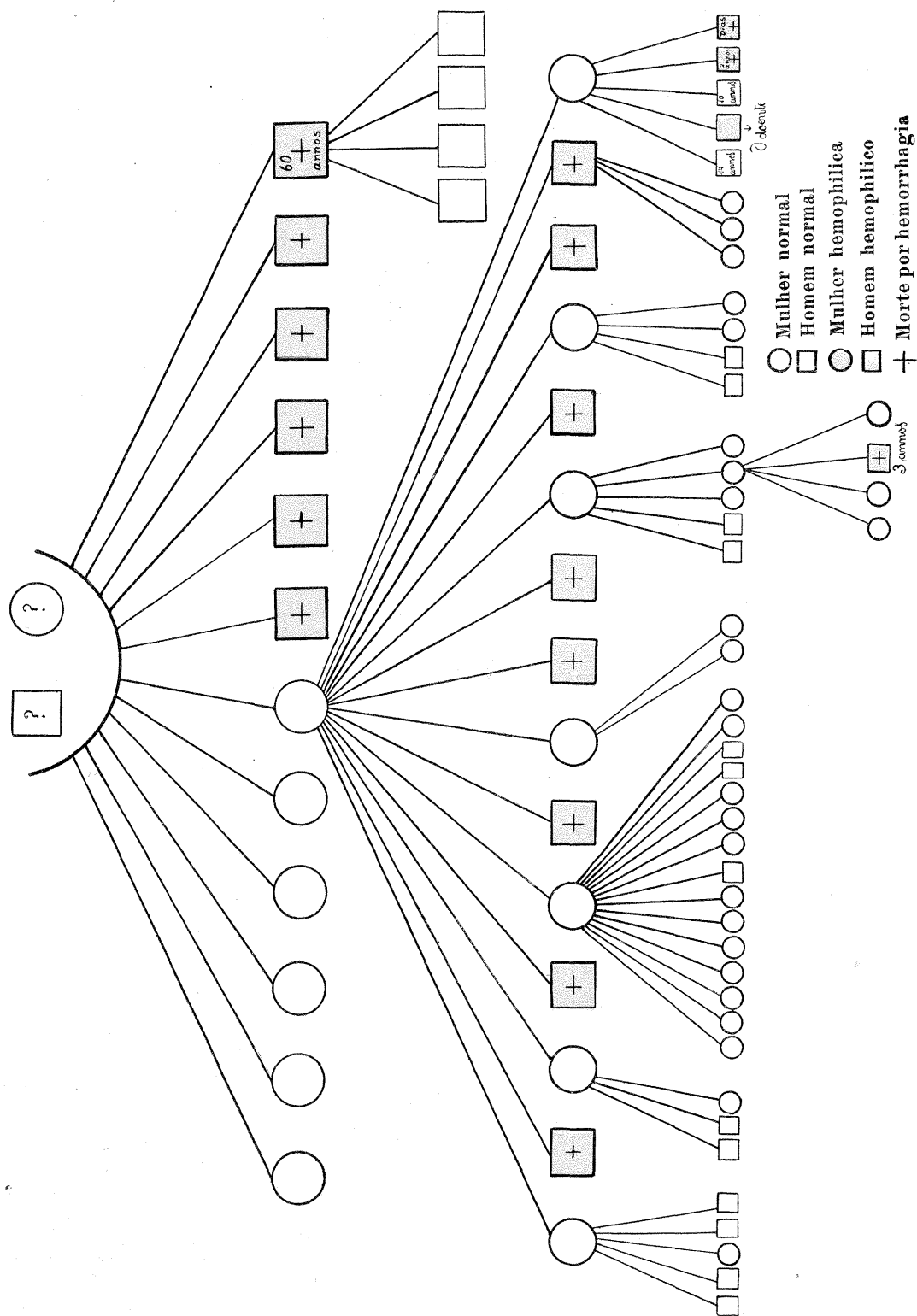
Por outro lado, ha diminuição de coagulabilidade no estado thymico-lymphatico, em que, como se sabe, ha hypoplasia suprarenal simultanea.

Veamos agora si as glandulas sexuaes tambem intervêm na coagulação e si mantem outras relações com o sangue. Wallart acha que secreção interna testicular tem relação com a hemopoiese.

Pankow diz que, a respeito das relações das glandulas genitales com o sangue, estamos ainda atrasados, pouco sabemos e, admittindo a hemophilia feminina, affirma que, no emtanto, nunca o fluxo menstrual foi citado como causa de hemorrhagia hemophilica.

Biedl insiste nas relações de uma outra desordem sanguinea, a chlorose, com o ovario, relações já entrevistadas por Hypocrates e refere que, após a castração, ha grandes modificações, embora passageiras, das hematias e da hemoglobina.

Schickle allude á falta de coagulação do sangue menstrual, para a qual muitas explicações têm sido dadas e crê que no corpo



amarello e tambem nos folliculos que crescem no ovario e no utero, são formadas substancias diminuidoras da coagulação e da pressão, que a explicam.

Sabemos que não só as metrorrhagias, mas metrorrhagias, têm sido attribuidas aos ovarios e, em casos de fibromas, por exemplo, as hemorrhagias podem ceder á radiographia ou á castração ovariana.

O que é mais interessante é que as metrorrhagias são principalmente frequentes na puberdade ou na menopausa, exactamente nos dous periodos de desequilibrio da funcção ovariana, no primeiro caso desaparecendo, via de regra, quando a funcção menstrual se regularisa.

Ludwig Adler, poude observar, pela experimentação, uma certa diminuição da coagulação na menopausa, na castração e na amenorrhéa, facto este que reputamos de summa importancia e que elle considera como dependente da falta de capacidade ovariana.

E' Ludwig Adler, ainda, quem affirma existirem estreitas relações da funcção ovariana com a coagulação e o metabolismo calcico.

Estes dados dizem bem com um interessante caso, que nos foi gentilmente mostrado pelo Dr. Jannuario Bittencourt e no qual se tractava de uma menina de 15 annos, tendo apresentado hemorrhagias multiplas: epistaxis, hematemeses etc., e cujos ovarios foram extirpados por apresentarem lesões esclerokysticas notaveis.

Sajous diz que as injectões de extracto ovariano augmentam o numero de globulos vermelhos e a hemoglobina. Ainda ha pontos de contacto, a referir, entre o ovario e o sangue mas, por agora, mais interessante será lançar uma vista d'olhos sobre algumas particularidades da hemophilia, que dizem de perto, com as considerações ha pouco exaradas.

Sabe-se que a hemophilia não costuma se manifestar ao nascer ou logo após, mas que explóde nos primeiros mezes ou nos primeiros annos, por occasião de um accidente banal.

Porque não se desmascara no momento da secção do cordão umbelical? Si é um estado constitucional, congenito, porque não se manifesta no momento d'esse grande traumatismo para vir, talvez, um ou dous mezes depois, bruscamente se affirmar?

Qual a differença que, a esse respeito, póde

haver entre o sangue do recém-nado e o do lactente de poucos mezes? Será porque, logo após o nascimento, o sangue da criança está ainda com as qualidades do sangue materno, de que vivia? E nós sabemos que as mulheres não têm tendencia hemophilica.

Si assim é, deve haver no sangue materno uma substancia, que, tendo passado ao sangue fetal, tornou este refractario ao apparecimento da hemophilia e, á medida que a impregnação n'este ultimo sangue, vae arrefecendo, a molestia vae tendendo a se manifestar, si a criança é do sexo masculino.

Alguns autores, como Ribierre, que accetam a possibilidade da hemophilia feminina, acham que, si a paciente escapa ás consequências graves dos traumatismos, na infancia, o mal se attenua na puberdade, isto é, no momento em que o ovario passa a prevalecer no organismo.

De todo o exposto, resalta que a hemophilia é uma molestia do homem, hereditaria pela mulher e cuja physiologia pathologica está ainda bastante obscura, sabendo-se apenas, existir uma demora da coagulação, com integridade apparente do sangue.

Dous factos, sobretudo, devem fixar a nossa attenção, pois, por elles, vamos tentar uma explicação que nos parece plausivel.

1.º) A hemophilia é transmittida pela mulher e não pelo homem.

2.º) A hemophilia só se manifesta no homem.

As poucas excepções apresentadas a estas leis, foram consideradas insubsistentes por Bulloch e Fildes, mas ainda que sejam accetadas, ellas, tão raras são, que não destróem aquellas regras.

Assim, pois, tanto o homem como a mulher, soffrem o accomettimento hemophilico hereditario, mas a dyscrasia, victoriosa no homem, não se desenvolve na mulher que, no emtanto, é capaz e só ella, de a transmittir aos descendentes.

Que conclusões tirar d'esses factos?

1) Si ambos os sexos estão sujeitos á mesma contaminação e só n'um d'elles o mal se desenvolve, é *necessario convir que ha em jogo uma questão de sexo.*

2) Si é uma questão de sexo, que impede na mulher, a eclosão da molestia, somos irresistivelmente levados a encarar de frente a participação das glandulas sexuaes.

3) Si só a mulher transmitta o mal, é pro-

vavel que a transmissão se faça, não no momento da concepção, mas durante a gravidez e, portanto, se deve pensar em uma questão de trocas humorais entre mãe e filho.

Essa imunidade da mulher é tanto mais estranha quanto se sabe que ella é, incontestavelmente, muito mais exposta a accidenes hemorrhagicos que o homem; a plena vida da mulher se affirma na primeira hemorrhagia menstrual e continúa entrecortada de períodos hemorrhagicos, para se deslustrar quando o marco da menopausa é alcançado.

E' no organismo da mulher, que se apresenta a unica hemorrhagia physiologica, que existe, e esta é função do seu appparelho luteovariano.

Porque não aproveitar, em face de estados hemorrhagicos, pathologicos, as informações da physiologia?

Aliás já se sabe, de longa data, que essa hemorrhagia physiologica pôde, mercê de disturbios endocrinicos, degenerar em hemorrhagias pathologicas, curaveis pela opotherapie adequada, mas não é aqui occasião de entrar em detalhes sobre as relações do ovario, com a glandula mammaria e a mucosa uterina.

Sabe-se com que frequencia aquelle phenomeno physiologico se exalta ou desaparece em varias condições endocrinicas.

São, pois, incontestaveis, as relações das glandulas genitales femininas com certos phenomenos hemorrhagicos; de outro lado se sabe que, na eclosão da hemophilia, ha uma questão de sexo e, na sua transmissão, além da questão de sexo, ha séria presumpção de haver... uma transmissão harmonica, por via placentar.

Porque, pois, não se desenvolve a hemophilia na mulher?

Em que consistirá essa defesa tão poderosa, pois é victoriosa na quasi totalidade dos casos, e tão banal, que todas as mulheres, quasi sem excepção, a apresentam?

Em que differem sob o ponto de vista de sua defesa organica, o homem e a mulher?

Estas questões a endocrinologia se propõe resolver do modo mais simples, quando affirma que a differença capital, sob o ponto de vista physiopathologico, entre o homem e mulher, é a differença endocrinica genital.

Parece-nos pois razoavel procurar, n'esse terreno o porque da superioridade da defesa na mulher.

Si procurarmos a differença do sangue nos dous sexos, veremos existirem certas particularidades, bem estudadas por Bucura, que acha que o sangue masculino utiliza mais oxygeneo que o feminino e tem maior densidade, mais hematias e maior porcentagem de hemoglobina.

Blair Bell faz observar que taes differenças são grosseiras, mas que as mais finas e, provavelmente, as mais importantes, não foram ainda sufficientemente trabalhadas e pensa que ha differenças da mais alta importancia, dependentes das secreções internas.

"Algum dia, talvez, diz Bell, seremos capazes de basear nossos conhecimentos d'estas dissemelhanças do sangue, physiologicas e morphologicas, sobre variações qualitativas e quantitativas, que forem estudadas, nos caracteristicos sexuaes primarios dos órgãos endocriticos."

Por todas essas razões, é bastante acceptavel a influencia endocrinica no desencadear da hemophilia. A objecção decorrente da citação de casos hemophilicos femininos, exceptionaes si existem, em nada prejudica aquelle modo de vêr, pois, para afastal-a, bastará considerar a possibilidade da perturbação ovariana em taes casos. E' uma questão interessante que d'ora avante, precisa ser esmiuçada.

Prognostico. E' sempre grave. Quasi nunca é fatal o primeiro surto hemorrhagico.

A molestia, que costuma se manifestar geralmente depois do 1.º anno, pôde, em casos raros, se apresentar nos primeiros dias. A sua gravidade é muito grande até a puberdade, então decresce.

Será, talvez, isso devido a ultrapassarem a puberdade os casos menos graves, os outros baqueando na infancia; o facto é que, na maioria dos casos, o individuo não chega á idade adulta.

Deve-se procurar saber si os casos de hemophilia, na familia, têm sido pouco ou muito graves.

As hemorrhagias das mucosas são mais graves que as das articulações e da pelle.

A avulsão de um dente pôde occasionar uma hemorrhagia fatal.

O prognostico da hemophilia tem melhorado nos ultimos tempos, desde que meios energeticos, como o soro de cavallo, transfusão etc., têm sido empregados regularmente.

Segundo Gulland e Goodall, as probabilidades de viver são de 50 %, para um hemophilico.

Prophylaxia. Poder-se-á evitar a propagação da hemophilia?

Sabemos que a transmissão é feita pela mulher, em cuja descendencia, pôdem apparecer, em certas familias, 50 % de hemophilicos.

A conclusão a tirar é que o medico deve contraindicar o casamento das mulheres pertencentes a familias hemophilicas; os homens hemophilicos raramente chegam a casar, e quando o fazem, não transmittem o mal.

Devem ser formalmente prohibidos, ahí, os casamentos consanguineos.

— Quanto á prophylaxia individual, devem ser evitados com o maximo cuidado os traumatismos, mesmo os operatorios, a não ser que, n'este ultimo caso, haja extrema urgencia. E' então indicada a transfusão, immediatamente, antes da operação.

Tratamento. Antes de apontar o tratamento por nós feito, no doentinho aqui presente, diremos qual a medicação classica.

Em primeiro lugar devemos dizer que certos meios de que lançamos mão em outros estados hemorrhagicos, como saes de calcio, ergotina, gelatina, thyroidina, são aqui inuteis.

O tratamento deve ser local e geral. O local consiste, conforme o caso, ou em sutura do fermento, ou em applicações de substancias activadoras da coagulação, como sôro sanguineo fresco, carne fresca, solução de antipyrina, adrenalina etc., (Weil).

As hemarthroses devem ser tratadas como arthrites.

Quanto ao tratamento geral, mister é entrar em certos detalhes.

Caillé aconselha o uso de extracto esplenico e thyroidiano. Deneke prefere uma solução de fibrinogeneo de Hammarsten, mas vimos que o fibrinogeneo não está em déficit.

Weill e outros propuzeram o uso do sôro, em injeccões de 20 c³, de 2 em 2 mezes, sôro humano ou de animal.

Essas injeccões, de facto, constituem um bom meio therapeutico.

Nolf propoz as injeccões de peptone, a exemplo do que faz em outros estados hemorrhagicos, mas Lereboullet e Vaucher, mostram os perigos da medicação peptonica, e citam um caso em que, a medicação, a prin-

cipio tolerada, deu logar a accidentes de intolerancia grave, complicados com hemorrhagias abundantes e repetidas, ás quaes o paciente succumbiu.

A transfusão é um excellente meio.

Funck, diz que a hemophilia não é curada pela transfusão, mas esta é, sob o ponto de vista pratico, um especifico para o accidente hemorrhagico; vence quando tudo falla.

Acha que se não deve perder tempo com outros meios, pois elle não só detem a hemorrhagia, como restitue o sangue perdido.

Minot attribue o effeito á presença dos hematoblastas, mas é preciso saber que o sangue desfibrinado, o serum, o plasma, tambem dão certo resultado.

O effeito da transfusão dura alguns dias; ella deve ser repetida com intervallos de 2, 3 dias.

Quanto á escolha do *DONNOR*, acham auctores que se deve ter, sempre, um, preparado de antemão; nós achamos, de accôrdo com a theoria que, ha pouco defendemos, que se deve dar preferencia, para a transfusão, ao sangue de uma mulher da familia hemophilica, a mãe ou irmã do doente, pois nos parece razoavel que o seu sangue, que resistiu á hemophilia, seja o mais propicio a combater-lhe os accidentes. Minot cita o maravilhoso resultado obtido com a transfusão do sangue materno n'um caso, sem lhe dar a verdadeira significação e acha este indicado, tão só porque dispensa, nos casos urgentes, as provas reciprocas do sangue de mãe e filho; parece-nos, como acima dissemos, que muito mais importante é o motivo d'essa preferencia.

Quanto ao tratamento no nosso caso, devemos dizer que os distinctos collegas, que o viram antes de ser recolhido á 3.^a enfermaria, empregaram, contra as hemorrhagias, que vinham se fazendo desde o dia 6 de Junho, os meios classicos, sem que as perdas sanguineas se detivessem.

Foi assim que chegou ao nosso serviço o doentinho, muito anemiado e com as gengivas a sangrarem dia e noite.

Foi então que, diante das considerações, a que ha pouco alludimos, resolvemos empregar ovario luteina, em injeccão, com exclusão de outra qualquer medicação, pois todas haviam fallado, e mesmo o logar de uma inje-

ção de serum de cavallo havia sangrado durante 24 horas.

Desde o 2.º dia, as melhoras se fizeram sentir e, ao 3.º dia, a hemorragia cedeu de todo até o dia de hoje.

Percorrendo, depois, a litteratura médica, vimos que já a idéa d'essa medicação occorrera a Lachlan Grand, com bom resultado, embora Carnot não acredite nos seus effectos.

A' primeira vista, pôde parecer extranha e inefficaz a incorporação de hormonio ovarianos, no organismo masculino.

Não fôra o temer alongar muito esta palestra e abordariamos mais esta questão; que nos baste citar experiencias de Steinach. Este auctor fez em cobaio e ratos castrados, enxerto de ovario e, em alguns casos, o enxerto vingou, mostrando tecidos, em estado de funcionamento, embora menos accentuado, que nas femeas.

Que outros tirem d'esses factos as illações que comportam. Nós empregamos a medicação hormonal com o só intuito de modificar um estado humoral.

— O nosso caso, que foi observado por distinctos medicos, desde o 1.º anno de vida e que pertence á familia hemophilica, cujo quadro aqui tendes, continuará em observação.

A medicação foi efficaz; a theoria que lhe serve de pedestal é ousada, o futuro dirá si ambas são a expressão da verdade scientifica, que, forçosamente, cedo ou tarde, dissipará o mysterio da hemophilia.

BIBLIOGRAPHIA

Biedl — Innere Sekretion — 1913.

Ribierre — in Gilbert & Fournier — Pathologie Interne.

Blair Bell — The Sex Complex — 1916.

Bauer — Konstit. Disposition Innerer Krankheiten.

Minot e Lee — Nelson Loose Leaf. Medicine (IV) — 1920.

Harvier — Sympathique et glandes endocrines — 1921.

Sajous — Analyt. Cyclopedia of Pract. Medicine (V) — 1920.

Pankow — in Mohr e Stakelin — Handbuch der Inneren Medizin (VI) — 1920.

Apert — L'hérédité morbide — 1919.

Rabe e Salomon — Deutsches Arch. f. Klinische Medizin — Bd. 132.

Tice — Practice of Medicine (vol. VIII) — 1921.

Tice — Practice of Medicine (vol. IX) — 1920.

Osler e Mackae — Principles and Pract. Medicine — 1920.

Cabot — Modern Clinie Medicine — 1911.

Greene — Medical Diagnosis — 1917.

Deneke — Deutsches Arch. f. Klin. Medizin — Bd. 134.

Aynaud — Traité du Sang de Gilbert e Weinberg — 1913.

Nolf — Traité du Sang de Gilbert e Weinberg.

Hewlett — Monographic Medizin — 1917.

Grasset — Therapeutique Générale—1914.