

Nenhum dado interessante na história familiar.

Ao exame objetivo despertou-nos a atenção a palidez cutâneo-mucosa apresentada pela paciente, sua magreza: estatura 167 cms.; pêso 48,3 quilos.

Nenhuma anormalidade foi verificada no aparelho circulatório, a ponta do coração batendo no 5.º intercosto. Tensão arterial 118x78.

Também ao exame físico nenhum dado interessante foi colhido no aparelho respiratório, digestivo, fígado (que media 11,5 cms. na linha clavicular direita), baço, rins, sistema nervoso.

Os exames complementares feitos em 1944 revelaram:

Esôfago dilatado acima da cárdia.

Nas **urinas**, apenas de anormal, o excesso de urobilinogênio.

Negativo o exame parasitológico das **fezes**.

Sangue: Reação de Kline negativa

Leucócitos	5.100
Basófilos	0
Eosinófilos	2
Jovens	0
N. em bastão	18,5 48
Segmentos	29,5
Linfócitos	48
Monócitos	2
Hemátias	1.450.000
Hemoglobina correta (Sahli).	35%
Relação globular	1/264
Valor "	1,2

(28.VI.944)

Hemátias	2.032.000
Hemoglobina correta (Sahli).	47,5%
Valor globular	1

(9.VII.944)

Mielograma (esternó)

Polinucleares neutrófilos	15,25
Polinucleares eosinófilos	3,5
Polinucleares basófilos	0,75
Metamielocitos neutrófilos	1,0

SÔBRE UM CASO DE ANEMIA PERNICIOSA

Metamielócitos eosinófilos	0,25
Metamielócitos basófilos	—
Mielócitos neutrófilos	5,25
Mielócitos eosinófilos	0,5
Mielócitos basófilos	—
Premielócitos	0,75
Mieloblastos	0,5
Linfócitos	27,0
Monócitos	5,0
Plasmócitos	—
Megaloblastos	27,75
Eritroblastos	11,75
Megacariócitos	0,75

RELAÇÃO $\frac{\text{granulócitos}}{\text{eritoblastos}}$ 0,7

(setembro 1944)

GASTROACIDOGRAMA

Tempo	Vol. em cc.	Cor	HCl livre %	Acidez total %
9,10	20	Incolor	8	0,029
9,20	10	>	0	0,029
9,30	12	>	0	0,029
9,40	15	<	0	0,029
9,50	Injeção da solução de Katsch e Kalk			
10 h.	10	azul	0	0,014
10,10	10	>	0	0,014
10,20	5	azulada	0	0,014
10,30	10	incolor	0	0,025
10,40	2	>	0	0,032
10,50	7	amarela	0	0,043
11 h.	10	>	0	0,029
11,10	4	>	0	0,032
11,20	2	>	0	0,029
11,30	10	>	0	0,029

A 29. VII. 1944 foi a paciente novamente intubada sob controle radiológico, afim de termos segurança da situação gástrica da sonda (e não no esôfago dilatado) e da anacloridria.

Tempo	Vol. em cc.	Côr	HCl livre %	Acidez total %
—	5	amarelada	0	0,029
10 minutos	2,5	>	0	0,018
	Injeção de 0,4 mg. de cloridrato de histamina			
5 minutos	1,5	amarela	0	0,018
17 >	7	>	0	0,029
30 >	7	>	0	0,029
45 >	10	>	0	0,029

Em seguida à colheita de suco gástrico dos 45 minutos após a injeção de histamina, a sonda penetrou no duodeno, fluindo líquido côr de azeitona. A injeção do soluto de sulfato de magnésio, então praticada, determinou a excreção de 20cc. de bile B castanho-escuro, transparente, apresentando ao exame microscópico algumas células epiteliais.

Com base nos resultados do hemograma, (oligocitemia e oligocromenia), na ausência de ácido clorídico livre no suco gástrico (mesmo após injeção de histamina), na presença, em quantidade elevada, de megaloblastos, com inversão da relação granulócitos/eritroblastos, ao mielograma, fizemos, em 1944, o diagnóstico de anemia perniciosa.

Recebendo injeções de estrato hepático antianêmico, a paciente compensou, teve alta e, de vez em quando, nos procurava em consultório afim de lhe fornecermos amostras do referido medicamento. Até 1946 assim se manteve, entregue a suas ocupações habituais.

Em 1947 não mais nos procurou consultando outros médicos, nos fins deste ano. Um deles recomendou-lhe banhos de mar para combater a dormência dos membros inferiores. Outros investigaram-lhe os sintomas nervosos, puncionaram a raque, mas nenhum alívio lhe proporcionou a terapêutica empregada.

Por isso, em 11 de março de 1948, ela ingressava novamente no mesmo Serviço, já agora sob a orientação esclarecida do Professor Adriano Pondé, ocupando o leito n.º 28 da Enfermaria Santana. Seu estado era bem pior que em 1944, quando a vimos pela vez primeira.

Informou, então, que fazia um ano, vinha sentindo dormência nos pés e mãos. Dormência na vagina, tremor nos membros inferiores, astenia, emagrecimento, sensação de língua ferida, desde fins de 1947. Este ano começou a sentir peso no ventre e faixa constrictiva ao nível da cicatriz umbilical. Ajuntem-se a estes os sintomas referidos em 1944. Era notável a decadência orgânica da paciente. Apesar dos edemas nos membros inferiores, seu peso (46,2 quilos) era inferior ao de quatro anos atrás quando os não apresentava. Marcha trôpega, necessitando apoiar-se pa-

ra não cair. A mucosa lingual, além de pálida como as demais, era lisa, como se fôra envernizada.

Aparelho circulatório: — “Ictus cordis” no 6.º intercosto esquerdo a nove cms. da linha medioesternal. 1.º bulha desdobrada no foco mitral. Tensão arterial 120 x 70. Pulso 92.

No aparelho respiratório, nada digno de registro.

Fígado: — Palpável e doloroso o lobo esquerdo, cujo limite inferior dista 10,5 cms. da base do apêndice xifóide.

Baço: — Não se conseguiu palpar nem percutir.

Um pouco doloroso o ceco e colo ascendente.

No exame do **sistema nervoso** foi notado o exagêro do reflexo patelar, diminuição do estilo-radial, abolição do cuboide, tíbio-cutâneo e pronador.

Nos exames complementares em que contamos com a valiosa colaboração dos acadêmicos Anita Faro Franco e Roberto Figueira Santos encontramos:

Radioscopia do torax: — Discreto alongamento da aorta. Acentuação da convexidade do arco inferior esquerdo; aumento da área cardíaca.

Esôfago dilatado acima da cárdia.

ERITROGRAMA

	Normal (Wintrobe)	Em 5.4.948	Em 31.8.948
Hemátias por mm ³ .	5 000.000	895.000	5.605.000
Hemoglobina	100% (14,5g)	31% (4,5 g)	79% (11,45g)
Vol. globular (hematócrito) :	45%	12%	40%
Índice de volume	1	1,54	0,82
Vol. corpuscular médio	82 a 92 xc.	154 xc.	71,5 xc.
Índice de côr.	1	1,7	0,71
Hemoglobina corpuscular média	27 a 31 $\bar{y}y$	50 $\bar{y}y$	20 $\bar{y}y$
Índice de saturação	1	1,1	0,86
Concentração da hemoglobina corpuscular média	32 a 36%	37,5%	28,6%
Reticulócitos 0,8%		(em 26-IV-948)	
Hemátias falciformes	não tem	(em 13-VII-948)	

LEUCOGRAMA

	Em 5 - IV - 1948	Em 24 - VIII - 1948
Leucócitos	7.200	5.000
Basófilos	—	—
Eosinófilos	10	12
Neutrófilos {	Jovens	—
	N. em bastão	13
	Segmentados	22
	35	5
		45
Linfócitos	54	37
Monócitos	1	1

MIELOGRAMA (esterno)

Polinucleares	neutrófilos	26,6
	eosinófilos	3,2
	basófilos	0,4
Melamielócitos	neutrófilos	2,2
	eosinófilos	0,6
	basófilos	—
Mielócitos	neutrófilos	2,6
	eosinófilos	0,6
	basófilos	—
Premielócitos		0,4
Mieloblastos		1,2
Linfócitos		22,0
Monócitos		2,2
Plasmócitos		0,4
Megaloblastos		9,2
Eritroblastos		28,0
Megacariócitos		—
Hemohistoblastos		0,2
Células não classificadas		0,2
RELAÇÃO	$\frac{\text{granulócitos}}{\text{eritroblastos}}$	1

Leve-se em conta que êste mielograma foi estabelecido após o início do tratamento.

GASTROACIDOGRAMA

Tempo	Vol. em cc.	Côr	HCl livre %o	Acidez total %o
Suco gástrico de estase	3	incolor	—	0,014
		Injeção de 0,5 mg. de histamina		
15 minutos	2	incolor	—	0,014
30 >	4	amarela	—	0,029
45 >	8	>	—	0,036
60 >	2	>	—	0,054
75 >	3	>	—	0,036
90 >	4	>	—	0,029

(Em 14.V.948)

Os resultados dos exames feitos em 1948 vieram confirmar plenamente o diagnóstico de anemia perniciosa, estabelecido em 1944. Nêste ano, no sangue periférico, faltavam certos sinais frequentes nesta enfermidade. Assim o valor globular ou índice de côr era quase normal (1,2). Em 1948, mais acentuada a anemia, mais rica a sintomatologia clínica à qual integraram a cardiomegalia e os edemas nos membros inferiores, o eritrograma então se mostrava muito mais característico (não dizemos patognômico) da enfermidade de BIERMER: **hemoglobina corpuscular média, volume corpuscular médio, índice de volume e índice de côr** bem elevados. O elevado **volume corpuscular médio** (314 xc.) bem como o alto **índice de volume** (1,54) definem uma **anemia macrocítica**. Podemos deixar de lado o alto **índice de côr** (1,7) que definiria uma **anemia hiperocrômica** nas classificações baseadas neste índice, a exemplo do que ocorre na de HADEN (in Varela Hematologica Clínica — pag. 102). Mas, como nas anemias com elevado **índice de côr** não existe uma **concentração da hemoglobina corpuscular média** superior à normal, não se fala em anemias hiperocrômicas nas classificações baseadas neste último índice. No caso em aprêço havia elevada **hemoglobina corpuscular média** (50yy) em vista da macrocitose (**volume corpuscular médio** 134 xc.), a hemoglobina saturando os eritrocitos. Sua concentração nos mesmos, **concentração de hemoglobina corpuscular média** era 37,5%. Existia, portanto, normocromia. Com base na determinação da **concentração da hemoglobina corpuscular média** só se pode falar em anemias hipocrômicas ou normocrômicas. Não se regista supersaturação globular de hemoglobina. “Uma concentração hemoglobínica superior a 38% indica êrro de técnica ou de cálculo” (Varela loc. cit. pag. 7).

Determinando tratar-se de uma anemia macrocítica, normocrômica, era mistér enquadrá-la na classificação das alterações patológicas do eritrônio, visto como a macrocitose e a normocromia combinadas não definem uma entidade mórbida. Tomemos, por exemplo, a classificação do já citado Manoel E. Varela, pag. 107, de sua Hematologia Clínica, classificação patogênica das anemias:

A) Anemias pós-hemorragicas

- Hemorragia aguda Normocítica a princípio, depois microcítica e hipocrômica.
- Hemorragia crônica Normocítica ou microcítica hipocrômica.

B) Anemias hemolíticas

Adquiridas	{	Tóxicas	{	Veneno de serpentes e certos aracnídeos	Normocíticas e geralmente normo ou hipocrômicas	
		{	Hidrogênio arseniado	{		Sulfanilamidas. Fenilhidrazina. Chumbo.
			Benzol. Nitroderivados. Cloratos. Favismo, etc.			
			Infecciosas			{
		Grangrena gástrica. Paludismo. (terça maligna com febre biliosa hemoglobinúrica)	{	Infecção por BARTONELLA: febre de Oroya e verruga peruana		
{	Idiopáticas	{		Anemia aguda, sub-aguda e crônica tipo Lederer (anemia ou icterícia hemolítica adquirida)		
{	Sintomáticas	{	Síndromes hemolíticas associados a afecções diversas			
{	Biológicas por isoimunização	{	Eritroblastose fetal			
Hereditárias - Anomalias congênitas do eritrônio	{	{	Icterícia congênita familiar	{	Anemia de Herrick com hemátias falciformes.	
{	{	Anemia de Cooley				
		Hemoglobinúrias	{		Paroxística a frigore	
{	{	Paroxística noturna	{	De esforço		
		Miopática ou paralítica				

C) Anemias por deficiência da eritropoiese (dishematopoiéticas)

Carência de ferro	{	Anemia hipocrômica Idiopática Clorose Anemia alimentar infantil Anemia por ancilóstomo	{	Microcítica Hipocrômica		
Carências		Carências do F. M. E.	{	Anemia perniciosa { Macrocítica		
		Pluricarenciais: carências do F. M. E. de ferro e outras substâncias	{	Sprue, pelagra Gastrectomia Cancer gástrico Lesões ulcerosas crônicas do intestino Cirrose hepática	{	Macrocíticas e às vezes normocíticas. Normo ou hipocrômicas (Depende do tipo de carência)
Deficiência tiroidea	{	Mixedema	{	Normocítica ou macrocítica; normo ou hipocrômica.		
Tóxicas		Infecções crônicas e parasitoses	{	Sepsis, tuberculose, sífilis Paludismo, leishmaniose		
		Intoxicação endógena	{	Insuficiência renal crônica Neoplasias malignas	{	Geralmente normocíticas
		Intoxicação exógena	{	Benzol, arsenico Rádio, tório Raio X, etc.	{	Amiude do tipo aplástico
Idiopática	{	Anemia aplástica de causa desconhecida	{	Normocítica		

Destruição do eritrônio ou interferência em seu metabolismo		Leucemias (leucosis)		Todas as variantes hematiométricas. Com eritroblastemia frequente e tendencia ao tipo aplástico
		Osteosclerose Granulomatose maligna (Hodgkin) Mielomatose multipla ou enfermidade de Kahler Reticuloendotelioses. Enfermidades de Gaucher e de Niemann-Pick. Xantomatose. Carcinose metastática do esqueleto.		

D) Anemias esplenopáticas

Inibição medular ou destruição eritrocítica intraesplênica	{	Anemia esplênica de Banti e Anemias similares associadas a diversas esplenopatias.	{	Normocíticas ou Microcíticas hipocrômicas.
--	---	---	---	--

O caso de nossa observação não se enquadra no primeiro grupo desta classificação — o das **anemias pós-hemorrágicas**: não houve perdas sanguíneas e a anemia era macrocítica.

Ainda a macrocítose não permite classificá-la entre as **anemias adquiridas do tipo hemolítico**. Nenhuma das etiologias mencionadas neste grupo pode aqui ser invocada. Com os dados anemnísticos e do exame clínico de que dispomos, bem como em face dos exames hematológicos, não é possível sustentar o diagnóstico de qualquer das variedades de anemia hemolítica hereditária, nem daquelas que acompanham as hemoglobinúrias.

Causará estranheza aos estudiosos, familiarizados com certas classificações, o fato de excluirmos a anemia em aprêço do grupo das hemolíticas, tendo anteriormente afirmado o diagnóstico de anemia perniciosa, feito em 1944. Certo lhes não passará despercebido o excesso de urobilinogênio, assinalado no exame de urina. É sabido que êste achado, bem como o aumento do estercobilinogênio, aliado à subicterícia apontada nos portadores do mal de BIERMER, fizeram muitos hematologistas incluí-la entre as enfermidades acompanhadas de exagerada destruição sanguínea. Investigações posteriores forçaram os pesquisadores a dar outra interpretação aos fatos mencionados. Determinada por WATSON a relação quantitativa entre hemoglobina e pigmento biliar, confrontada a produção dêste com os sinais de regeneração hemática, foi possível a WHIPPLE negar o exagêro da destruição eritrocítica, até então admitido, e explicar a hiperbilirrubinemia dos biermerianos pela defeituosa utilização de um hipotético “complexo pigmentar” que os glóbulos da série megaloblástica não transformariam em hemoglobina, como o fazem os da série normoblástica, e sim em bilirrubina e seus derivados. As verificações recentes em S. Paulo de ABU JAMRA (15) pareceram dar razão a êste modo de ver. Correta semelhante interpretação dos fatos, não deve a anemia perniciosa continuar figurando entre as anemias hemolíticas.

O terceiro grupo de classificação exposta é o das **anemias dishematopoiéticas**. Fazem parte dêste grupo as anemias por carência de ferro, a que não deve ser assimilado o nosso caso, pois a carência marcial determina hipocromia e microcítose.

Em oposição a esta, a carência do fator de maturação eritoblástica, acarreta uma anemia macrocítica — é a anemia perniciosa, diagnóstico em que bem se enquadra nossa observação, por seus dados anamnésicos, do exame físico e dos exames complementares aos quais, além dos resultados dos exames hematológicos, deve-se acrescentar, pelo valor diagnóstico, a aquilia.

Que não se pode aplicar ao caso que ora estudamos o diagnóstico de outras anemias **dishematopoéticas**, parece-nos evidente. Assim o sprue e a pelagra carecem de apoio na sintomatologia clínica. As anemias da gastrectomia, câncer gástrico, lesões ulcerosas crônicas do intestino, cirrose hepática e mixedema não podem aqui ser invocadas, pois são tôdas estas circunstâncias alheias a nosso caso. O mesmo se diga, neste grupo, daquelas anemias determinadas por intoxicações ou infecções. Os resultados obtidos com o tratamento adiante exposto além dos dados hematológicos desautorizam o diagnóstico de anemia aplástica. Não se identificou também, no caso, qualquer dos estados mórbidos capazes de destruir ou interferir no metabolismo do eritrônio: leucemias, osteosclerose, doença de HODGKIN, enfermidade de KAHLER, tesaurismoses, enfermidades metastáticas do esqueleto. Dados clínicos, hematológicos e radiológicos não autorizam admitir tais diagnósticos. A falta de esplenomegalia exclue da discussão as anemias esplenopáticas.

O diagnóstico de anemia perniciosa devia pois ser posto à prova, visto como, desde 1926, mediante a administração de fígado cru, MINOT e MURPHY conseguiram comunicar o tratamento, com êxito, de 45 doentes. Ficava assim demonstrado existir no fígado um princípio capaz de curar o mal de BIERMER. A extração dêste princípio veio facilitar o tratamento afastando a desvantagem da repugnância pelo fígado cru e permitindo o recurso da via hipodérmica que se mostrou cêrca de 60 vêzes mais eficiente que a oral.

Uma série de experiências possibilitou aprofundar o conhecimento do fator de maturação eritoblástica existente no fígado. Ele aí não se forma. CASTLE demonstrou-o resultante da combinação de um **fator extrínseco** ingerido com certos alimentos, especialmente a carne, e um **fator intrínseco** segregado pela mu-

cosa gástrica da região fúndica. Se se administra a um biermeriano uma mistura de carne e suco gástrico de indivíduo normal, obtem-se crise reticulocitária semelhante à determinada pelo extrato hepático.

Eficiência no tratamento da a. perniciosa revela também o estômago de porco. O princípio antianêmico aí existente possui propriedades diferentes daquelas do existente no fígado. Ao contrário dêste, não é termoestável (daí a impossibilidade de preparar-se um extrato para ser administrado por via hipodérmica), não resiste à autólise nem à digestão pela pepsina ou tripsina. É possível que êste princípio resulte da ação do fator segregado pela mucosa sôbre as proteínas da camada muscular (14).

Segundo WALDEN e CLOWES a mistura do preparado de estômago de porco e fígado redonda num aumento da eficiência dêste "potentiation of liver by gastric tissue". (17).

A anemia de ADDISON-BIERMER, considerada até 1926 u'a moléstia incurável teve, neste ano, seu prognóstico radicalmente modificado.

A ingestão de fígado crú ou a injeção de extratos hepáticos contendo o chamado princípio antianêmico ou fator de maturação eritroblástica é capaz de curar a anemia perniciosa. Por isso, injetamos em nossa paciente extrato hepático (Reticulogen), ao lado das vitaminas do complexo B. Por via oral, ácido clorídrico.

Dentro de alguns dias de uso da medicação a paciente apresentava franca melhora, desaparecendo os edemas, diminuindo as parestesias, cobrindo-se de papilas a superfície lisa da língua, que deixou de incomodar. A ponta do coração localizada pela palpação no 6.º intercosto esquerdo, a 9 cms. da linha mediana, voltou a sua sede normal — 5.º intercosto esquerdo a 8,5 cms. da mesma linha. Houve portanto redução das dimensões do coração. Normalizou-se a marcha, embora diga a paciente que não firma bem os pés no solo.

Outro medicamento que vimos administrando à paciente desde o mês de agosto de 1948 é o ácido fólico na dose de 20 mg., por via oral. Considerado "um dos mais novos membros do com-

plexo vitamínico B" (13), o ácido fólico recebeu este nome por ter sido obtido em 1941, por MITCHELL, SNELL e WILLIAMS, do espinafre, encarado então como fator de crescimento para o *Streptococcus lactis R* e *Lactobacillus casei*. Posteriormente, em agosto de 1945 uma equipe de 16 pesquisadores conseguiu sintetizá-lo. No organismo humano, é o fígado o órgão mais rico em ácido fólico (7,6y por grama de tecido). Em seguida, o baço (2,6y) e o rim (1,8y). Em concentração menor existe no colo, suprarenal, ovário, testículo, cérebro e músculos. Experimentalmente revelou-se capaz de curar anemias induzidas em ratos e macacos. Em clínica humana bons resultados foram obtidos em certas anemias macrocíticas. Em 1944, CASTLE e colaboradores nenhum resultado obtiveram de seu emprêgo na anemia perniciosa. Foi usada uma dose diária (insuficiente) variando entre 2,3 e 3,6 mg. Porém, do ano seguinte em diante, as publicações de SPIES e colaboradores mostraram sua eficiência na anemia perniciosa, sprue e anemia macrocítica nutricional. Deve ser empregado, por via venosa, na dose de 20 a 50 mg; 20 mg. por via muscular; as doses preconizadas por via oral variam entre 15 e 200 mg.

Que o ácido fólico é capaz de suscitar resposta hematológica depõem afirmativamente vários pesquisadores. 6 horas após sua administração verificou HERBERT LEVY aumento dos eritroblastos na medula óssea (9). A crise reticulocitária no sangue periférico é registada entre o 3.º e 6.º dias.

LEO M. MEYER (8) empregando-o na dose de 15 a 50 mg. verificou a incapacidade de suster o progresso das alterações nervosas. Nestes casos, a administração do extrato hepático, vinha satisfazer este desiderato.

Tem interêsse prático o conhecimento do fato de que algumas bases pirimidínicas podem ser substituídas pelo ácido fólico como fator de crescimento bacteriano. Dentre estas, a timina, estudada por MITCHELL, WILLIAMS, LUCKEY, BRIGGS, ELVEHYEM e STOKES, deve ser empregada em quantidade 5.000 vezes maior que o ácido fólico afim de se obter o maximo crescimento do *S. lactis* (13).

T. D. SPIES, W. B. FROMMEYER, Jr. C. F. VILTER e ANN ENGLISH em publicação de 1946 (5) relataram 3 casos de anemia

perniciosa tratados pela timina. Mostraram a necessidade do emprego de uma dose diária superior a 1g. Com o emprego, nos 3 casos referidos, de doses entre 4,5 e 10g, obtiveram resultados comparáveis aos do ácido fólico.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Otto Naegeli — Tratado de Hematologia Clínica. Tradução da 5.^a edição alemã.
- 2) Manuel E. Varela — Hematologia Clínica, 2.^a ed.
- 3) Geneva A. Daland, Clark W. Heath e George R. Minot — Differentiation of pernicious anemia and certain others macrocitic anemias by the distribution of red blood cell diameters, Blood Vol. I, n.º 1 jan. 1946, pag. 67.
- 4) R. Wayne Rundles — Prognosis in the neurologic manifestations of pernicious anemia — Blood, Vol. I, n.º 3, maio 1946, pag. 209.
- 5) Tom D. Spies, Walter B. Frommeyer Jr., Carl F. Vilter e Ann English — Anti-anemic properties of thymine. Blood Vol I, N.º 3, p. 185.
- 6) J. Etevé — Un facteur vitaminique antianémique: l'acide folique — Presse Médicale n.º 50 — 19.X.1946 pag. 682.
- 7) H. Bènarà, P. Rambert e A. Gaydes — L'acide folique. Son application thérapeutique — Presse Médicale n.º 64 — 28. XII. 1946 pag. 886.
- 8) Leo M. Meyer — Folic acid in the treatment of pernicious anemia. Blood, Vol. II, n.º 1, janeiro 1947, pag. 50.
- 9) Herbert Levy — Folic acid in pernicious anemia-its effect as shown by serial sternal punctures — British Medical Journal, n.º 4.999, 29.III.1947 pag. 412.
- 10) Robert W. Heinle e Arnold D. Welch — Folic acid in pernicious anemia — J. A. M. A. vol. 133 n.º 11. 15.III.1947 pag. 739.
- 11) Tom D. Spies, Guillermo Garcia Lopez, Fernando Milans e Tomas Arambura — Synthetic folic acid — J.A.M.A., vol. 134, n. 1, 3.V.1947, pag. 18.
- 12) L. S. P. Davidson — Folic acid as a therapeutic agent. — British Med. Journal n.º 4.504, 3.V.1947, pag. 587.
- 13) L. Joe Berry e Tom D. Spies — The present status of folic acid. Blood vol I n.º 4, julho de 1946, pag. 271.
- 14) Michel Abu Jamra — Anemia Perniciosa — Hematologia e Clínica.
- 15) Michel Abu Jamra — Contribuição para o estudo do metabolismo da hemoglobina na anemia perniciosa. Tese de doutoramento à Fac. de S. Paulo.
- 16) P. Emile Weil e Suzane Perlès — La ponction Sternale.
- 17) Kracke e Garver — Diseases of the blood and atlas of Hematology.
- 18) Wintrobe — Clinical Hematology.