

# ESTUDO COMPARATIVO DOS EFEITOS, HEMATOLÓGICOS E NEUROLÓGICOS DO EXTRATO HEPÁTICO, ÁCIDO FÓLICO E VITAMINA B<sub>12</sub> NO TRATAMENTO DA ANEMIA PERNICIOSA DE ADDISON-BIERMER

HORACIO M. CANELAS \*

MICHEL ABU JAMRA \*\*

A questão da terapêutica da anemia perniciosa, intimamente relacionada com a da etiopatogenia, principalmente no tocante às lesões nervosas, merece revisão. É necessário que, com a experiência dos últimos anos, desde o advento do ácido fólico (1946) e da vitamina B<sub>12</sub> (1948), se chegue a algumas conclusões sobre o valor real dos vários medicamentos preconizados para o controle da moléstia. É o momento de se fazer esse balanço de resultados e de verificar se as últimas aquisições da terapêutica merecem, realmente, a confiança de que até aqui têm desfrutado, ou se precisamos tentar, em relação pelo menos às lesões nervosas, o emprêgo de outros medicamentos.

Este trabalho visa especificamente o estudo comparativo do efeito terapêutico dos três principais medicamentos utilizados no tratamento da anemia perniciosa: extrato hepático, ácido fólico e vitamina B<sub>12</sub>. Nosso material consta de 15 casos de anemia perniciosa, com aquilia gástrica, medula óssea megaloblástica e sinais de lesão do sistema nervoso. Cada paciente foi acompanhado durante um mês, com exames hematológicos e neurológicos repetidos. Os resultados foram estudados, não só do ponto de vista qualitativo, mas também, e com especial relêvo, do ponto de vista quantitativo, sendo submetidos à análise estatística com a finalidade de conseguirmos dados globais tão rigorosos quanto possível para o julgamento final.

Além de possibilitar a valorização mais precisa dos atuais processos terapêuticos na luta contra a anemia perniciosa, nosso trabalho contribui

---

Trabalho da Clínica Neurológica da Fac. Med. da Univ. de São Paulo (Serviço do Prof. Adherbal Tolosa) e do Laboratório Central do Hospital das Clínicas (Chefe: Dr. O. Germek), Secção de Hematologia, da 1ª Clínica Médica da Fac. de Med. da Univ. de São Paulo (Serviço do Prof. A. B. de Ulhoa Cintra).

\* Assistente de Clínica Neurológica da Fac. Med. da Univ. de São Paulo.

\*\* Livre docente de Clínica Médica da Fac. Med. da Univ. de São Paulo.

*Nota dos autores* — Este trabalho representa uma síntese do original lido com o Prêmio "Enjolras Vampré" de 1952, distribuído pela Associação Paulista de Medicina.

para esclarecer as dúvidas que até hoje subsistem quanto aos efeitos do ácido fólico em relação à lesão neurológica. Foram Spies e col.<sup>1</sup> (1948) os primeiros a salientar os inconvenientes desta droga, relatando piora neurológica em 28 de 38 casos (73%) submetidos a tratamento pelo ácido pteroilglutâmico. Ross e col.<sup>2</sup> observaram, durante o tratamento pelo ácido fólico, o desenvolvimento, em 2 casos, de distúrbios neurológicos sugestivos de lesão medular. Israëls e Wilkinson<sup>3</sup> trataram, durante cêrca de três anos, 20 casos de anemia perniciosa, dos quais apenas 3 já apresentavam sinais de degeneração espinal; após o tratamento, apenas 4 desses pacientes ainda evoluíam bem sem o concurso de outro medicamento; observaram 4 casos em que os sinais neurológicos se desenvolveram agudamente, 9 em que êstes se constituíram gradualmente e 3 em que os distúrbios pré-existentes se agravaram. Importa assinalar, porém, que o ácido fólico foi administrado por via oral, em doses de 5 a 40 mg (na maioria, 20 mg). Israëls e Wilkinson<sup>3</sup> concluíram que o ácido fólico "nunca deve ser dado a pacientes com lesão combinada da medula". Fuld<sup>4</sup> apresentou um caso em que, quinze meses após tratamento com 15 mg diários, por via oral, de ácido fólico, desenvolveu-se grave síndrome neuropsicanêmica, apesar de não ter havido modificação no quadro hematológico; o emprêgo subsequente de vitamina B<sub>12</sub> trouxe resultados favoráveis. Schwartz e col.<sup>5</sup> acompanharam, durante mais de três anos, 98 casos de anemia perniciosa submetidos a tratamento pelo ácido pteroilglutâmico (5 mg, via oral) e observaram: 23 recaídas hematológicas reversíveis pelo extrato hepático; 23 recaídas neurológicas em menos de dois anos, nem tôdas reversíveis; 9 recaídas hêmato-neurológicas. Chodos e Ross<sup>6</sup> verificaram que o uso exclusivo do ácido fólico, em doses orais de 1,25 a 15 mg, não preveniu o desenvolvimento ou a agravação da lesão nervosa em 12 de 22 casos de anemia perniciosa, acompanhados durante um a dois anos. Concluíram que a administração desse produto pode melhorar as condições hematológicas, mas induzir deficiência de outra ou outras substâncias, como a vitamina B<sub>12</sub>, imprescindíveis para a manutenção da normalidade das condições sangüíneas e neurológicas. Para Chodos e Ross, estas observações falam em favor de dois fatores etiopatogênicos, hemógeno e neurógeno. Finalmente, estudos experimentais recentes<sup>7</sup> mostraram o aparecimento de mielose funicular em ratos submetidos a tratamento com ácido fólico.

Por outro lado, vários trabalhos<sup>8</sup> depõem em sentido contrário, demonstrando que o emprêgo do ácido fólico em pacientes sem anemia perniciosa, ou com anemia não macrocítica, não determina o aparecimento de qualquer sinal de lesão do sistema nervoso central ou periférico. Resultados favoráveis com o emprêgo do ácido fólico foram referidos por Klima e Wengraf<sup>9</sup>, que o empregaram em 35 casos de anemia perniciosa, alguns com lesão nervosa. Nós já assinalamos, em trabalho anterior<sup>10</sup>, que o ácido fólico pode produzir efeitos altamente satisfatórios em relação à síndrome nervosa, não tendo sido observado qualquer sinal de agrava-

ção das manifestações periféricas ou medulares pré-existentes nos 7 casos então estudados.

Por conseguinte, é ainda controversa a questão do efeito terapêutico desse medicamento. É provável que as pioras observadas em pacientes com anemia perniciosa após longo tratamento com ácido fólico, decorram, não de uma ação neurotóxica, mas da sua não-atividade em relação às lesões nervosas, o que poderá advir apenas de uma insuficiência de dosagem.

Outro aspecto que desejamos salientar em nosso trabalho é o critério escolhido para acompanhar a evolução neurológica dos casos. Realmente, todos os autores que se ocuparam do assunto<sup>11</sup> têm assinalado que há desproporção nítida entre as melhoras subjetivas e objetivas observadas no tratamento dos pacientes. Assim é que, a par de acentuada melhora do estado geral, da força muscular, da atividade motora espontânea e da marcha, vão-se observar apenas discretos sinais de melhora dos distúrbios proprioceptivos, dos reflexos, dos sinais piramidais de libertação. Ungley<sup>12</sup> considera tais melhoras devidas a: 1) exercício muscular, treinamento motor progressivo; 2) levantamento do estado geral; 3) maior utilização das vias nervosas indenes após a interrupção medicamentosa do evoluer lesional; 4) reversão das lesões iniciais do sistema nervoso. É evidente que este último é o item importante e para êle dirigimos nossas vistas; por isso, demos grande importância ao estudo da sensibilidade vibratória, cujos distúrbios refletem com nitidez a lesão medular e podem ser objetivamente avaliados.

Com o propósito de contribuir para a solução do problema que ainda representa o tratamento das chamadas síndromes neuranêmicas, verificamos: a) o efeito imediato dos três principais medicamentos utilizados atualmente, quer sobre o setor hematológico, quer sobre o neurológico; b) a relação entre os resultados hematológicos e neurológicos; c) o efeito do ácido fólico sobre as manifestações neurológicas, comparativamente aos da vitamina B<sub>12</sub> e do extrato hepático; d) a relação entre o efeito dos medicamentos sobre os sinais e sobre os sintomas neurológicos; e) a ação dos medicamentos sobre cada uma das principais síndromes neurológicas.

#### MÉTODOS

*Medicamentos e modo de emprego* — Empregamos, por via intramuscular, duas vezes por semana, o extrato hepático ("Reticulogen Lilly"), o ácido fólico e a vitamina B<sub>12</sub> ("Cobione Merck"). Os pacientes foram divididos em três grupos: *Grupo 1* (casos 1 a 5) — vitamina B<sub>12</sub> na dose total de 0,1 mg, durante um mês (injeções de 10  $\gamma$ ); *Grupo 2* (casos 6 a 10) — ácido fólico na dose total de 0,5 g, durante um mês (injeções de 50 mg); *Grupo 3* (casos 11 a 15) — extrato hepático na dose total de 10 ml, durante um mês (injeções de 1 ml, com 15-20 unidades anti-anêmicas USP).

Além desses três medicamentos, não foi usada qualquer outra terapêutica que pudesse influir nos resultados (vitaminas, aminoácidos, etc.); a dieta fornecia de 70 a 80 g de proteínas por dia. Note-se ainda que o conteúdo de vitamina B<sub>12</sub> no extrato hepático é reduzido e pouco deve ter influenciado no resultado, pois, recentemente, Girdwood e Carmichael<sup>13</sup> verificaram que tais preparados contêm apenas cerca de 1,5  $\gamma$ /ml.

*Estudo da evolução hematológica* — a) *Contagem de eritrócitos*: Sangue da polpa digital era aspirado até a marca 0,5 de uma pipeta contaglóbulos; o volume era completado até a marca 101 com líquido de Gowers; após agitação mecânica por 3 minutos a cerca de 60-70 agitações por minuto, desprezávamos cerca de um terço do líquido inicial contido no bulbo da pipeta; a câmara usada foi a de Neubauer modificada, aferida pelo N.B.S.; eram contados cerca de 500 eritrócitos para efeito de cálculo. b) *Dosagem da hemoglobina*: 0,02 ml de sangue da polpa digital eram colhidos em micropipeta de conter; a diluição era feita em 6 ml de água destilada, lavando-se a pipeta por 5 a 6 vezes com a mesma; após agitação, 2 gotas de hidróxido de amônio a 50% da solução comercial eram adicionadas à solução. A leitura era feita em espectrofômetro Coleman Jr., modelo 6A, em comprimento de onda de 0,545  $\mu$ , contra água como blank; a concentração, em gramas de hemoglobina por 100 ml de sangue, era determinada multiplicando-se a densidade óptica por 30, fator de calibração do aparelho para oxi-hemoglobina em meio alcalino.

Os reticulócitos foram também contados (entre 1.000 leucócitos em esfregaços corados supravitalmente pelo azul de cresil brilhante) durante todo o decurso do tratamento; entretanto, estes valores não são aqui referidos, pois serviram apenas de comprovante do efeito hematológico dos medicamentos, sendo de pouca utilidade para o seguimento da evolução prolongada dos casos.

A evolução hematológica, portanto, foi seguida por meio da determinação do número de eritrócitos e da taxa de hemoglobina, através de exames efetuados, pelo menos, duas vezes por semana, obtendo-se assim, para cada caso, em média, 10 valores para esses dados.

*Estudo da evolução neurológica* — Os pacientes foram acompanhados, do ponto de vista neurológico, através de: a) *Pesquisa da sensibilidade vibratória* — A parestesia era examinada cada 10 dias, no decurso do tratamento, sendo utilizado exclusivamente um diapasão de 256 duplas vibrações por segundo, bastante mais sensível que os de menor freqüência. Com êle eram determinados, na linha espondílica, os níveis caudais de percepção das vibrações. Para possibilitar a avaliação quantitativa desses dados, representamos tais níveis por cifras convencionais, a partir da apófise espinhosa da primeira vértebra cervical (índice 1) até o sacro (índice 25); assim, a evolução da parestesia acompanhava o sentido da evolução hematológica, as melhoras traduzindo-se por elevação das cifras. Na elaboração dos quadros 1 e 6, porém, utilizamos critério inverso (sacro, índice 1; atlas, índice 25), pois as melhoras da sintomatologia neurológica se acompanhavam de diminuição dos cômputos. b) *Exame neurológico completo* — No início e no fim do tratamento procedíamos a exame neurológico completo, visando particularmente as manifestações de ordem periférica, piramidal e funicular dorsal. Para tornar mais clara a noção quantitativa da evolução neurológica, representamos a sintomatologia por índices, adaptando à sintomatologia das mieloses funiculares o critério utilizado por Alexander<sup>14</sup> no estudo da evolução de mielopatias crônicas (quadro 1). Todos os exames foram sempre realizados por um de nós (H. M. C.).

*Estudo estatístico\** — Submetemos os dados quantitativos de ordem hematológica e neurológica (quadros 3, 4, 5 e 6) a tratamento estatístico. Inicial-

SINAIS	INTENSIDADE	PONTOS	OBSERVAÇÕES
DEFICIT PIRAMIDAL (Mingassini)	Queda rápida	15	Lado-Membro
	Queda lenta	8	Lado-Membro
	Oscilações-Fadiga	2	Lado-Membro
LIBERTAÇÃO PIRAMIDAL	Babinski	10	Lado
	Rose-Hirschberg	5	Lado
	Hiperreflexia	5	Lado-Reflexo*
	Clono	2	Lado-Local**
	Hipertonía ++	5	Lado-Membro
	Hipertonía +	2	Lado-Membro
EQUILÍBRIO ESTATICO	Só fica de pé com apóio (não anda)	35	-
	Romberg simples	15	-
	Romberg sensibilizado	5	-
EQUILÍBRIO DINAMICO	Acamado	40	-
	Não anda, mas fica de pé sem apoio	20	-
	Só anda com apoio	15	-
	Marcha atáxica ++	10	-
	Marcha atáxica +	5	-
COORDENAÇÃO APENDICULAR	Ataxia ++	5	Lado-Membro
	Ataxia +	2	Lado-Membro
HIPOTONIA MUSCULAR	Hipotonia ++	5	Lado-Membro
	Hipotonia +	2	Lado-Membro
HIPO ou ARREFLEXIA	Arreflexia	5	Lado-Reflexo*
	Hiporreflexia	2	Lado-Reflexo*
ARTRESTESIA	Abolida no hálux	5	Lado
	Abolida até o tornozelo	10	Lado
	Abolida até o joelho	15	Lado
	Abolida até a coxofemural	25	Lado
	Abolida nos MI e nos dedos dos MS	30	Lado
	Abolida nos MI e no punho e dedos nos MS	40	Lado
	Abolida nos MI e até o cotovelo nos MS	50	Lado
PALESTESIA	Abolida no sacro	1	-
	Abolida até C <sub>1</sub>	25	-
HIPERALGESIA MUSCULAR	Hiperalgésia ++	5	Lado-Membro
	Hiperalgésia +	2	Lado-Membro
HIPOESTESIA SUPERFICIAL	No pé	2	Lado
	No pé e perna	5	Lado
	Até L <sub>1</sub>	10	Lado
	Até o tronco	30	-
	Atingindo também os MS	50	-
PARESTESIAS	Parestesias ++	5	Lado-Membro
	Parestesias +	2	Lado-Membro
PSIQUISMO	Distúrbios intensos	20	-
	Distúrbios discretos	10	-

Quadro 1 — Tabela utilizada para avaliação quantitativa da sintomatologia neurológica nas degenerações combinadas da medula (adaptada de uma tabela proposta por Alexander<sup>14</sup> para o estudo evolutivo de neuropatias crônicas); \* aquiliano, patelar, estilo-radial e bicipital; \*\* pé, rótula e punho.

\* A análise estatística foi gentilmente orientada pelo Dr. Lindo Fava, assistente do Departamento de Estatística da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras da Universidade de São Paulo.

mente, realizamos o teste de homogeneidade (Snedecor<sup>15</sup>) entre os vários pacientes e as médias dos grupos, relativamente aos valores iniciais da hematimetria, taxa de hemoglobina e parestesia; obtivemos sempre valores de *F'* não significantes ao nível fiducial de 1%. Comprovada, assim, a uniformidade do material constitutivo de cada grupo e dos três grupos em conjunto, estudamos a evolução da parestesia, da hematimetria e da taxa de hemoglobina nos três grupos, durante o tratamento. Para tanto, utilizamos os valores médios em cada grupo e calculamos as equações de regressão linear; os coeficientes de regressão foram, a seguir, submetidos à prova de nulidade e, se significantes, comparados. Procuramos, ainda, verificar se havia correlação entre a evolução da parestesia e da hematimetria (escolhemos êste dado e não a taxa de hemoglobina porque, na

	CASO REG.HC	IDADE SEXO CÔR	TEMPO DE MOLESTIA	QUADRO CLÍNICO				QUADRO HEMATOLÓGICO		QUADRO NEUROLÓGICO			QUADRO PSÍQUICO
				Gl	Ed	DM	SS	G.V.	Hb	Pi	FD	Pe	
GRUPO 1	1 EFS 144725	50 F B	5 meses	++	--	++	--	2,30	8,30	+	+	+	--
	2 AB 151897	55 M B	18 meses	--	--	+	--	3,80	12,60	+	+	+	--
	3 CMJ 157328	54 F B	2 anos	++	--	++	+	0,90	3,50	+	+	+	--
	4 BP 071842	55 M B	1 ano <sup>*</sup>	++	--	++	--	0,40	2,20	+	+	+	+
	5 JMF 166847	42 M B	4 anos	++	+	+	+	1,30	4,30	-	+	+	--
GRUPO 2	5 SBS 141626	49 M B	1 ano <sup>*</sup>	+	--	+	+	2,30	8,00	+	+	+	--
	7 AMS 157485	42 M P	7 meses <sup>*</sup>	++	+	+	+	0,45	1,25	+	+	+	++
	8 JL 068324	57 M B	1 ano	++	--	+	--	2,20	8,30	+	+	+	--
	9 BJP 184790	55 M B	1 ano	++	--	++	+	1,30	3,90	+	+	+	+
	10 ASA 195888	53 F B	2 anos	++	+	++	+	0,76	3,20	+	+	+	--
GRUPO 3	11 LH 179828	56 M B	1 ano	--	--	+	--	1,80	6,00	+	+	+	--
	12 JD 265327	42 M P	10 meses	--	--	+	--	1,60	4,80	+	+	+	--
	13 LE 095163	52 L B	4 anos <sup>*</sup>	++	--	++	+	1,30	4,60	+	+	+	--
	14 AB 008256	63 M B	2 anos <sup>*</sup>	++	+	+	+	1,50	5,40	+	+	+	+
	15 LEC 165964	50 F B	3 anos <sup>*</sup>	+	--	+	+	1,70	6,20	+	+	+	--

Quadro 2 — Material clínico. Sintomatologia inicial. Legenda: **Gl**, glossite; **Ed**, edemas; **DM**, descoramento de mucosas; **SS**, sopro sistólico no foco mitral; **G.V.**, glóbulos vermelhos (em milhões por mm<sup>3</sup>); **Hb**, hemoglobina (em g/100 ml); **Pi**, piramidal; **FD**, funicular dorsal; **Pe**, periférico; \* recidiva.

anemia perniciosa, o distúrbio hematológico traduz-se principalmente por alterações na formação dos eritrócitos) e também da hematimetria e da taxa de hemoglobina, nos três grupos. Por fim, submetemos os dados iniciais referentes ao exame neurológico completo (quadro 6) à prova de homogeneidade; os valores de  $F^2$  não tendo sido significantes, comparamos as diferenças entre os valores prévios e os posteriores a cada tipo de tratamento. Tratando-se de amostras pequenas, foi utilizado o teste  $t$  de Student.

DIAS CASO	0	3	7	10	13	17	20	23	27	30
1	2,30	2,50	2,50	3,00	2,40	2,50	2,70	3,00	3,00	3,10
2	3,80	3,90	4,00	3,30	3,50	3,80	3,60	3,70	4,20	3,50
3	0,90	1,40	1,70	1,60	2,70	2,10	2,30	2,50	2,90	3,00
4	0,40	0,60	0,80	0,85	1,80	2,10	3,30	2,60	2,00	2,40
5	1,30	1,20	1,95	2,30	2,50	2,80	3,00	3,20	3,30	3,20
$\bar{y}$	1,74	1,92	2,19	2,21	2,68	2,66	2,98	3,00	3,08	3,04
6	2,30	2,30	2,10	2,90	2,70	3,27	3,90	3,50	3,50	3,42
7	0,45	0,39	0,50	0,54	1,10	1,80	3,00	2,30	--	--
8	2,20	2,80	3,10	3,30	2,60	2,80	3,40	3,50	3,00	3,80
9	1,30	1,70	1,30	1,90	1,80	1,90	3,00	2,90	2,70	2,80
10	0,76	0,83	1,10	1,70	2,00	2,60	2,20	2,20	3,55	3,00
$\bar{y}$	1,40	1,60	1,62	2,07	2,04	2,47	3,10	2,88	3,19	3,25
11	1,80	2,00	2,00	3,30	--	3,00	3,40	3,20	2,90	3,80
12	1,60	1,70	1,90	2,40	2,90	3,20	3,80	3,70	3,70	3,90
13	1,30	2,10	2,70	2,90	2,70	--	4,00	--	--	3,40
14	1,50	1,30	1,60	--	2,90	3,70	3,80	3,20	3,90	--
15	1,70	--	2,10	2,70	3,30	3,40	3,60	3,50	3,50	3,80
$\bar{y}$	1,58	1,77	2,06	2,82	2,95	3,325	3,72	3,40	3,50	3,725

Quadro 3 --- Evolução da contagem de eritrócitos (milhões por  $\text{mm}^3$ ) nos três grupos. Legenda:  $\bar{y}$ , valores médios

DIAS CASO	0	3	7	10	13	17	20	23	27	30
1	8,3	8,5	8,5	9,3	9,5	9,3	10,1	9,8	9,8	10,1
2	12,6	12,9	12,6	12,9	12,9	12,6	11,6	11,4	13,3	11,6
3	3,5	5,0	6,2	6,2	8,5	6,6	7,8	8,3	9,0	11,0
4	2,2	2,6	3,2	3,0	6,6	6,4	10,1	9,0	7,2	8,5
5	4,3	4,4	6,0	6,6	9,0	9,3	9,0	9,8	11,3	11,9
$\bar{y}$	6,18	6,68	7,30	7,60	9,30	8,84	9,72	9,66	10,12	10,62
6	8,0	8,5	9,5	10,7	11,7	11,3	11,6	10,1	11,3	11,9
7	1,25	1,6	1,3	1,3	3,7	5,0	6,6	6,0	--	--
8	8,3	9,0	8,7	9,5	9,8	10,7	10,4	10,7	10,4	10,7
9	3,9	5,6	4,4	5,0	5,8	6,4	6,8	7,2	7,8	8,3
10	3,2	3,4	4,3	5,6	6,0	7,2	6,5	6,4	6,0	8,7
$\bar{y}$	4,93	5,62	5,62	6,42	7,40	8,12	8,38	8,08	9,37	9,90
11	6,0	5,2	6,2	8,0	--	8,3	9,5	9,5	9,8	11,0
12	4,8	6,4	5,2	7,2	6,8	8,0	8,3	9,5	9,5	10,1
13	4,6	6,0	7,1	8,5	8,3	--	10,4	--	--	10,4
14	5,4	4,3	5,2	--	7,8	11,6	8,7	9,8	10,1	--
15	6,2	--	8,3	7,2	9,8	10,1	10,7	10,4	11,0	9,8
$\bar{y}$	5,40	5,47	6,40	7,72	8,17	9,50	9,52	9,80	10,10	10,32

Quadro 4 --- Evolução da taxa de hemoglobina (g/100 ml) nos três grupos. Legenda:  $\bar{y}$ , valores médios.

DIAS CASO	0	10	20	30
1	7	10	17	16
2	6	17	20	17
3	10	19	17	21
4	17	16	16	16
5	20	20	20	19
$\bar{y}$	12,0	16,4	18,0	17,8
6	14	15	21	22
7	16	21	21	22
8	24	24	25	24
9	15	15	11	15
10	20	20	19	17
$\bar{y}$	17,8	19,0	19,4	20,0
11	19	20	20	20
12	21	22	22	23
13	20	25	25	25
14	19	12	16	17
15	19	19	21	20
$\bar{y}$	19,6	19,6	20,8	21,0

Quadro 5 — Evolução da parestesia nos três grupos. Legenda:  $\bar{y}$ , valores médios. Coeficientes de regressão: grupo 1, 0,19; grupo 2, 0,07; grupo 3, 0,054 (apenas o relativo ao grupo 2 é estatisticamente significativo).

#### MATERIAL

Os 15 pacientes que examinamos (quadro 2) eram portadores de anemia macrocítica e hiperocrômica, com acloridria resistente à histamina (ou, apenas no caso 2, com hipocloridria acentuada), com transformação megaloblástica mais ou menos intensa, e apresentavam sinais de degeneração dorsolateral (14 casos) ou apenas dorsal (um caso) da medula; sinais considerados como de comprometimento do sistema nervoso periférico estavam presentes em todos os pacientes. Tratava-se de doentes não submetidos anteriormente a tratamento ou que apresentavam recidiva hêmato-neurológica após o abandono de tratamentos prévios.

A evolução hematológica individual e média, em cada grupo, está representada nos quadros 3 e 4 e gráficos 1, 2 e 3. A evolução da parestesia está figurada no quadro 5; o quadro 6 demonstra a evolução da sintomatologia neurológica em geral.

#### RESULTADOS

1. *Resultados hematológicos* — Os três medicamentos evidenciaram intenso efeito hematológico. Os coeficientes de regressão relativos às retas da evolução cronológica da hematimetria e da taxa de hemoglobina são altamente significantes. As diferenças entre os coeficientes de regressão correspondentes aos grupos 1-2 e 1-3 são significantes; entre os grupos 2-3, apenas em relação à hematimetria a diferença não é significante. Logo, tanto o extrato hepático como o ácido fólico mostraram-se superiores à vitamina B<sub>12</sub> no que tange aos resultados hematológicos. A cor-



CASO	SINDR. PIR		SÍNDROME FUNICULAR DORSAL						SINDR. PERIFÉRICA				SINDR. PSIQ.	TOTAL
	Def	Lib	Eql	Mch	Htn	Atx	Art	Pal	Par	Hst	Hlg	DRP		
1 Antes	16	34	40	0	10	14	50	18	20	0	10	0	0	212
Depois	16	34	40	0	10	14	10	9	20	0	10	0	0	163
2 Antes	16	28	15	10	0	10	10	19	20	0	0	0	0	128
Depois	0	20	15	10	0	10	10	5	0	0	0	0	0	70
3 Antes	16	10	15	10	10	14	10	15	20	14	0	0	0	134
Depois	0	10	15	10	10	14	0	6	20	0	0	0	0	85
4 Antes	46	0	5	10	20	0	0	8	20	0	0	14	20	143
Depois	0	0	5	0	0	0	0	3	0	0	0	17	0	25
5 Antes	0	0	5	0	0	0	10	5	20	14	0	5	0	59
Depois	0	0	0	0	0	0	0	7	20	14	0	5	0	46
6 Antes	16	10	15	0	0	8	20	11	20	30	0	20	0	150
Depois	16	10	15	0	0	8	10	3	20	30	0	20	0	132
7 Antes	46	10	40	0	20	0	20	9	20	0	10	0	20	195
Depois	0	0	5	0	0	0	0	3	0	0	10	8	0	26
8 Antes	16	0	5	5	0	0	0	1	20	14	10	10	0	81
Depois	16	0	5	5	0	0	0	1	20	14	10	10	0	81
9 Antes	16	0	15	0	10	20	20	10	20	0	4	14	10	139
Depois	16	0	15	0	10	20	20	10	20	0	4	14	10	139
10 Antes	4	10	15	10	0	4	0	5	10	0	0	8	0	66
Depois	0	0	5	5	0	4	0	8	10	0	0	4	0	36
11 Antes	4	20	0	15	10	10	10	6	20	20	10	7	0	132
Depois	4	20	0	15	10	10	10	5	8	0	10	7	0	99
12 Antes	8	0	0	5	4	4	10	4	20	14	0	8	0	77
Depois	0	0	5	5	0	0	0	2	0	14	0	8	0	34
13 Antes	4	0	35	0	10	8	0	5	0	0	10	14	0	86
Depois	0	0	5	5	4	0	0	0	0	0	4	4	0	22
14 Antes	4	20	15	5	0	10	20	6	20	0	4	20	10	134
Depois	4	10	15	5	0	10	20	8	8	0	4	14	0	98
15 Antes	16	20	15	15	0	14	10	6	20	20	0	4	0	140
Depois	16	40	15	10	0	4	5	5	20	14	10	0	0	139
GRUPO														
1 Antes	94	72	80	30	40	38	80	65	100	28	10	19	20	676
Depois	166	64	75	20	20	38	20	30	60	14	10	22	0	389
2 Antes	58	30	90	15	30	32	60	36	90	44	24	52	30	631
Depois	128	10	45	10	10	32	30	25	70	44	24	56	10	414
3 Antes	36	60	65	40	24	46	50	27	80	54	24	53	10	569
Depois	96	70	40	40	14	24	35	20	36	28	28	33	0	392

Quadro 6 — Evolução da sintomatologia neurológica global, avaliada segundo a tabela do quadro 1. Legenda: Def, déficit; Lib, libertação; Eql, equilíbrio; Mch, marcha; Htn, hipotonia; Atx, taxia; Art, artrestesia; Pal, palestesia; Par, paresesias; Hst, hipoestesia superficial; Hlg, hiperalgesia muscular; DRP, depressão dos reflexos profundos.

relação entre os valores médios da hematimetria e da taxa de hemoglobina revelou-se altamente significativa nos três grupos.

2. *Resultados neurológicos* — Os três medicamentos determinaram, em média, melhora das condições neurológicas. Os coeficientes de regressão relativos à evolução da parestesia não se revelaram significantes nos grupos 1 e 3, o que deve decorrer, provavelmente, do fato de dispormos de poucos valores para estabelecer a equação. Entretanto, o estudo da parestesia evidenciou que a melhora obedeceu à seguinte ordem decres-

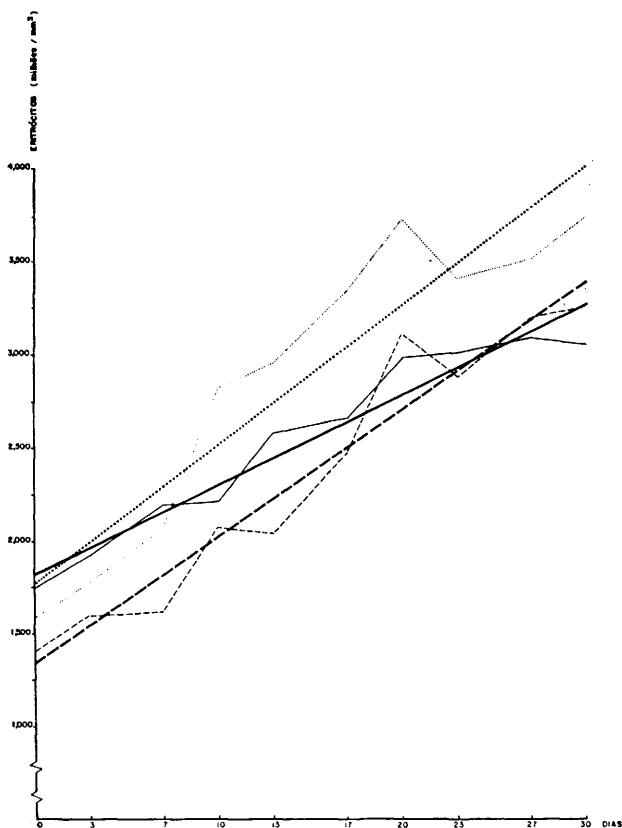


Gráfico 1 — Representação da evolução da hematimetria nos três grupos (em linhas contínuas, grupo 1; em linhas interrompidas, grupo 2; em pontilhado, grupo 3). Em traços finos, valores médios no decurso dos tratamentos. Em traço espesso, as correspondentes equações de regressão: grupo 1,  $y = 1,820 + 0,048 x$ ; grupo 2,  $y = 1,342 + 0,068 x$ ; grupo 3,  $y = 1,760 + 0,075 x$ . Valores de t para as diferenças entre os coeficientes de regressão relativos aos grupos 1-2 e 1-3, respectivamente, 8,710 e 7,890; não foi significativa a diferença entre os coeficientes de regressão relativos aos grupos 2-3.

cente: vitamina B<sub>12</sub>, ácido fólico e extrato hepático (embora tais diferenças não tenham sido estatisticamente significantes).

Pela comparação dos resultados obtidos pelo exame neurológico completo nos três grupos (quadro 6) verifica-se que as percentagens de melhora da sintomatologia foram as seguintes: vitamina B<sub>12</sub> 42,46%; ácido fólico 34,39%; extrato hepático 31,11%. O estudo estatístico, entretanto, revelou não diferirem significativamente, nos três grupos, as diferenças médias entre os cômputos iniciais e finais da sintomatologia neurológica. Apesar disso, pôde-se comprovar o paralelismo entre a evolução da parestesia e as modificações da sintomatologia neurológica em geral.

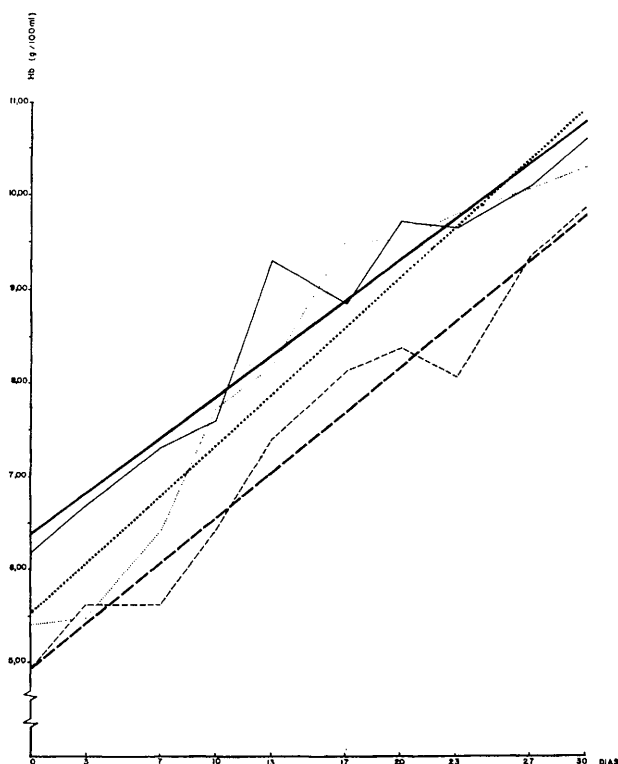


Gráfico 2 — Representação da evolução da taxa de hemoglobina nos três grupos (em linhas contínuas, grupo 1; em linhas interrompidas, grupo 2; em pontilhado, grupo 3). Em traços finos, valores médios no decurso dos tratamentos. Em traço espesso, as correspondentes equações de regressão: grupo 1,  $y = 6,382 + 0,148 x$ ; grupo 2,  $y = 4,939 + 0,163 x$ ; grupo 3,  $y = 5,510 + 0,182 x$ . Valores de  $t$  para as diferenças entre os coeficientes de regressão relativos aos grupos 1-2, 1-3 e 2-3, respectivamente, 2,652, 4,865 e 2,897 (todos significantes ao nível fiducial de 5%).

3. *Relação entre os resultados hematológicos e neurológicos* — Os resultados referidos revelam que, encarados globalmente, houve nítida discordância entre os efeitos hematológicos e neurológicos dos três medicamentos, o que vem realçar a ausência de estrita correlação etiopatogênica entre as duas síndromes.

Pos outro lado, os coeficientes de regressão das equações entre os valores da hematimetria e da parestesia mostraram-se sempre não significantes (os valores de *t* corresponderam aos seguintes níveis fiduciais: ácido fólico e vitamina B<sub>12</sub>, entre 5 e 10%; extrato hepático, entre 20 e 30%).

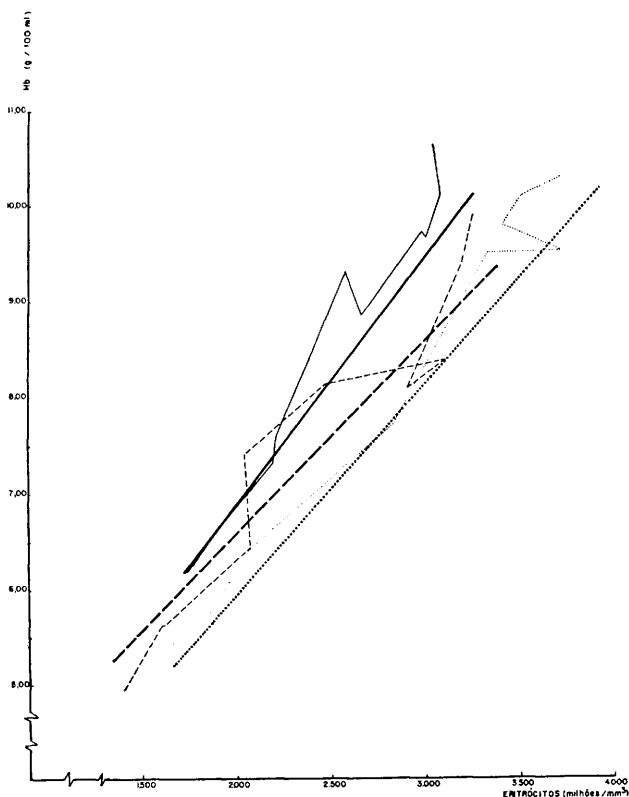


Gráfico 3 — Correlação entre a hematimetria e a taxa de hemoglobina nos três grupos (em linhas contínuas, grupo 1; em linhas interrompidas, grupo 2; em pontilhado, grupo 3). Em traços finos, valores médios no decurso dos tratamentos. Em traço espesso, as correspondentes equações de regressão: grupo 1,  $y = 0,855 + 3,050 x$ ; grupo 2,  $y = 2,140 + 2,220 x$ ; grupo 3,  $y = 1,532 + 2,325 x$ . Valores de *t* para os coeficientes de regressão: grupo 1, 14,081; grupo 2, 9,724; grupo 3, 15,196 (todos altamente significantes).

4. *Efeito do ácido fólico sobre as manifestações neurológicas* — Nos casos 6, 7 e 8 houve melhora da parestesia; no caso 9 e particularmente no caso 10, foi verificada piora da sensibilidade vibratória, indicando progressão da lesão dos funículos dorsais. Registre-se, entretanto, que a parestesia, no grupo submetido à vitamina B<sub>12</sub> não sofreu modificação (evidenciando, mesmo, leve tendência a piora) nos casos 4 e 5; e que, no grupo tratado com extrato hepático, foi verificada nítida piora no caso 14.

O coeficiente de regressão da parestesia no grupo tratado com ácido fólico mostrou-se significativo; se, apesar da não significância evidenciada pelos coeficientes de regressão nos grupos 1 e 3, compararmos-os com o relativo ao grupo 2, verificaremos que este supera o referente ao extrato hepático, embora se tenha mostrado muito inferior ao correspondente à vitamina B<sub>12</sub>.

Pelo exame neurológico completo foram observadas melhoras em 3 casos; os casos 8 e 9 permaneceram inalterados. Para efeito comparativo, convém salientar que, em todos os casos do grupo 1 foram verificadas melhoras, mas, no grupo 3 (pacientes tratados com extrato hepático), no caso 15 a sintomatologia neurológica permaneceu inalterada. Considerando-se as porcentagens de melhora referidas no item 2, conclui-se que o ácido fólico, em média, revelou-se inferior à vitamina B<sub>12</sub>, mas ligeiramente superior ao extrato hepático. Note-se, contudo, não serem significantes tais diferenças, do ponto de vista estatístico.

Estudando-se isoladamente a evolução das três síndromes neurológicas (excluindo-se do cômputo, portanto, a síndrome psíquica), verifica-se que o ácido fólico atuou predominantemente sobre os distúrbios piramidais, vindo logo a seguir o efeito sobre a síndrome funicular dorsal; as melhoras em relação às manifestações periféricas foram muito discretas (quadro 7).

5. *Sintomas e sinais neurológicos* — De maneira geral, a apreciação de nosso material evidencia que melhora do estado geral, maior facilidade na deambulação, maior destreza nos movimentos, se sucederam ao tratamento, sem que, no entanto, o exame objetivo sempre revelasse melhoras correspondentes. No caso 5, por exemplo, houve melhora do equilíbrio e da artrestesia, ao passo que o estudo da parestesia mostrou tendência à piora. No caso 10, apesar do desaparecimento dos sinais piramidais, da melhora do equilíbrio estático e dinâmico, e dos reflexos tendíneos, também foi verificada piora da sensibilidade vibratória. No caso 14, após o uso do extrato hepático houve melhora das parestesias, dos sinais piramidais de libertação, dos reflexos osteotendíneos e normalização do quadro psíquico; no entanto, o estudo da parestesia revelou discreta piora.

Pelo estudo da evolução da sintomatologia neurológica global (quadro 6) nota-se que, em conjunto, as manifestações de ordem mais subjetiva (déficit piramidal, distúrbios da marcha, parestesias, desordens psíquicas) evidenciaram maior índice de melhora (47,32%) que as de ca-

râter objetivo (hipotonia, sinais piramidais de libertação, desordens do equilíbrio, da coordenação apendicular, da artrestesia e palestesia, hipostesia superficial, hiperalgesia muscular e depressão dos reflexos tendíneos), cuja melhora foi apenas de 29,94%. É verdade que essas manifestações apresentaram enorme variabilidade de seus índices de melhora, como se aprecia no quadro 8.

6. *Efeitos dos medicamentos sôbre as três síndromes neurológicas* — Os três medicamentos revelaram efeitos semelhantes no tocante à síndrome funicular dorsal. Entretanto, relativamente à síndrome piramidal, enquanto a vitamina B<sub>12</sub> e o ácido fólico determinavam acentuada melhora, o extrato hepático quase não atuava. Já em relação à síndrome periférica, a vitamina B<sub>12</sub> e o extrato hepático determinaram melhora nítida, ao passo que o ácido fólico pouca melhora evidenciou.

Medicamentos	Síndrome piramidal	Síndrome funicular dorsal	Síndrome periférica
Ácido fólico .....	54,69	42,21	7,52
Vitamina B <sub>12</sub> .....	51,81	39,04	32,48
Extrato hepático .....	2,18	31,35	40,76

Quadro 7 — Percentagem média de melhora de cada uma das principais síndromes neurológicas, nos três grupos.

Note-se que, destacando a síndrome psíquica, a distribuição dessas três síndromes neurológicas, antes do tratamento, era homogênea nos três grupos: a) síndrome piramidal — grupo 1, 25,30%; grupo 2, 21,30%; grupo 3, 17,17%; b) síndrome funicular dorsal — grupo 1, 50,76%; grupo 2, 43,76%; grupo 3, 45,08%; c) síndrome periférica — grupo 1, 23,93%; grupo 2, 34,94%; grupo 3, 37,75%.

Baseados na evolução das várias manifestações neurológicas sob a ação dos três medicamentos (quadro 6), procuramos avaliar e comparar, no quadro 8, o comportamento dos principais sintomas e sinais no conjunto dos 15 casos. Verifica-se que os índices mais elevados de melhora corresponderam à síndrome psíquica (que, em geral, foi de pouca gravidade; apenas no caso 7 os distúrbios mentais se revestiram de maior importância, sendo constituídos por alucinações visuais, idéias delirantes de perseguição e agitação psicomotora), ao déficit piramidal, à hipotonia e às desordens da artrestesia. Seguiram-se, em ordem decrescente, os distúrbios da palestesia, as parestesias, as desordens do equilíbrio, a hiperalgesia muscular, a ataxia apendicular, os distúrbios da marcha, os sinais piramidais de libertação, a depressão dos reflexos tendíneos. Os distúrbios da sensibilidade táctil denotaram tendência à agravação, o que talvez indique a origem central e não periférica dos mesmos.

COMPUTO	Def	Mch	Par	Psiq	Láb	Rtu	Eq1	Atr	Art	Pal	Hst	HLg	DRP
Antes	228	86	270	60	162	94	235	116	190	128	68	122	124
Depois	88	70	166	10	144	44	160	94	85	75	62	86	111
Índice de melhora	+61%	+19%	+39%	+85%	+11%	+55%	+52%	+19%	+55%	+41%	-7%	+30%	+10%

Quadro 8 — Evolução dos sinais e sintomas neurológicos e psíquicos no conjunto de 15 casos, baseada nos totais referidos no quadro 6. Legenda idêntica à do quadro 6.

RESUMO E CONCLUSÕES

Estudo comparativo dos efeitos hematológicos e neurológicos com o emprêgo do extrato hepático, do ácido fólico e da vitamina B<sub>12</sub> em 15 casos de anemia perniciosa com sinais de lesão neurológica, não submetidos anteriormente a tratamento, ou apresentando recidiva hêmato-neurológica após o abandono de tratamentos prévios. Foi estudada a evolução da hematimetria, da taxa de hemoglobina, da sensibilidade vibratória e da sintomatologia neurológica em geral. Os resultados foram submetidos a tratamento estatístico. Os autores chegam às seguintes conclusões:

1. Os resultados hematológicos, embora nítidos em todos os casos, evidenciam superioridade do extrato hepático e ácido fólico em relação à vitamina B<sub>12</sub>; aquêles mostraram-se equivalentes.
2. Houve nítida correlação entre a evolução da hematimetria e da taxa de hemoglobina.
3. Os resultados neurológicos, embora favoráveis nos três grupos, denotaram diferenças que, apesar de estatisticamente não significantes, evidenciaram a superioridade da vitamina B<sub>12</sub> sôbre o ácido fólico e o extrato hepático.
4. Não houve correlação estatística entre as evoluções da parestesia e da hematimetria, evidenciando-se acentuada discordância no comportamento das síndromes hematológica e neurológica.
5. O ácido fólico, em média, revelou-se inferior à vitamina B<sub>12</sub> no tocante aos efeitos neurológicos, mas ligeiramente superior ao extrato hepático.
6. As melhoras neurológicas foram mais nítidas em relação aos sintomas do que aos sinais.
7. A vitamina B<sub>12</sub> e o ácido fólico determinaram acentuada melhora da síndrome piramidal, ao passo que o extrato hepático quase não atuou; em relação à síndrome periférica, a vitamina B<sub>12</sub> e o extrato hepático determinaram melhora nítida, enquanto o ácido fólico pouco efeito

denotou; os três medicamentos revelaram efeitos semelhantes no que tange à síndrome funicular dorsal.

8. Dentre as manifestações neurológicas, melhoras mais evidentes foram observadas em relação à síndrome psíquica, ao déficit piramidal, à hipotonia e às desordens da artrestesia. Os sinais piramidais de libertação, a depressão dos reflexos tendíneos e particularmente os distúrbios da sensibilidade táctil mostraram-se mais rebeldes ao tratamento.

#### SUMMARY AND CONCLUSIONS

*Comparative study of the hematologic and neurologic effects of liver extract, folic acid and vitamin B<sub>12</sub> in the treatment of pernicious anemia.*

Three groups of 5 cases of pernicious anemia with signs of subacute combined degeneration of the spinal cord were treated with vitamin B<sub>12</sub>, folic acid and liver extract. Nine patients had not been submitted to other therapies; six patients had some treatment 7 to 48 months before (table 2) but were in hematoneurological relapse. The three drugs were administered twice a week, each treatment lasting for a month, so that 10 injections of each drug were made. In group 1 vitamin B<sub>12</sub> was given in the total dosis of 100  $\gamma$ ; in group 2 folic acid was administered in the total dosis of 500 mgm; group 3 received liver extract at the total dosis of 10 ml (150-200 USP anti-anemic unities). No associated treatment was instituted; the diet contained 70 to 80 gm of proteins by day. Red cell counts were made by usual methods; hemoglobin contents of the blood were determined by means of an alkaline solution of oxyhemoglobin, with spectrophotometric reading; the hematologic evolution (tables 3 and 4 and graphics 1, 2 and 3) was followed up by examinations made twice a week (in each case an average of 10 examinations was made). Neurologic evolution was studied by examination of the vibration sense every ten days and by complete neurologic examination before and after the treatment (tables 5 and 6). The results were submitted to statistical analysis.

The homogeneity (Snedecor) of the initial values was proved. It was calculated the linear regression relating time and the average values of red cell count, hemoglobin content and pallesthesia of each group. The regression coefficients of the evolution of the red cell count and hemoglobin content proved to be statistically significant and were compared; the differences were also significant, showing the superiority of liver extract and folic acid over vitamin B<sub>12</sub>. The correlation between red cell count and hemoglobin content was positive. The regression coefficients of the evolution of pallesthesia were not significant, as well as the differences between the neurologic scores (table 6) before and after treat-



ment in the three groups. However, neurologic results showed the superiority of vitamin B<sub>12</sub> over folic acid and liver extract according to the values of the regression coefficients (table 5). No correlation between the evolutions of pallesthesia and of the red cell count was found. Disagreement between hematologic and neurologic results of the drugs was evidenced.

Folic acid was less effective than vitamin B<sub>12</sub> but it was slightly better than liver extract in relation to the neurologic evolution. Neurologic subjective symptoms improved in higher degree than objective signs. Vitamin B<sub>12</sub> and folic acid evidenced better results in relation to the pyramidal syndrome; liver extract and vitamin B<sub>12</sub> were more effective in the improvement of the peripheral syndrome; similar effects on dorsal funicular syndrome were evidenced by the three drugs (table 7). Among the neuropsychiatric manifestations the most impressive results were observed on the psychical syndrome, muscular weakness, hypotonus and position sense disorders; signs of pyramidal release, depression of deep reflexes and particularly superficial sense disorders were the most resistant signs (table 8), irrespective of the kind of treatment.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Spies, T. D., López, G. G., Milañés, F., Aramburu, T. e Toca, R. L. — Association between gastric achlorhydria and subacute combined degeneration of the spinal cord. *Postgrad. Med.*, **4**:89-95 (agosto) 1948. Cit. por Israëls e Wilkinson<sup>3</sup>.
2. Ross, J. F., Beldin, H. W. e Paegel, B. L. — Development and progression of subacute combined degeneration of the spinal cord in patients with pernicious anemia treated with synthetic pteroylglutamic (folic) acid. *Blood*, **3**: 68-90, 1948.
3. Israëls, W. C. G. e Wilkinson, J. F. — Risk of neurological complication in pernicious anemia treated with folic acid. *Brit. M. J.*, **2**:1072-1075 (17 novembro) 1949.
4. Fuld, H. — Effect of vitamin B<sub>12</sub> on neuropathy in pernicious anemia treated with folic acid. *Brit. M. J.*, **2**:147-148 (15 julho) 1950.
5. Schwartz, S. O., Kaplan, S. R. e Armstrong, B. E. — The long-term evaluation of folic acid in the treatment of pernicious anemia. *J. Lab. a. Clin. Med.*, **35**:894-898 (junho) 1950.
6. Chodos, R. B. e Ross, J. F. — The effect of combined folic acid and liver extract therapy. *Blood*, **6**:1213-1233 (dezembro) 1951.
7. Spampinato, V. — Mielosi funicolare da acido folico nel *Mus musculus albinus* (nota preventiva). *Arch. Ital. Anat. e Istol. Patol.*, **25**:23-28, 1952. Referência in *Excerpta Médica* (secção VIII), **6**:115 (fevereiro) 1953.
8. a) Poliakoff, H., Sternbach, A., Walker, W. H., Kascht, R. L. e Meyer, L. M. — Administration of folic acid to patients without anemia. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.*, **72**:392-393 (novembro) 1949. b) Harvey, E. A., Koward, I. e Murphy, W. P. — Absence of toxic effect of folic acid on the central nervous system of persons without pernicious anemia. *New England J. Med.*, **242**:446-447 (23 março) 1950. c) Weissberg, J., McGavack, T. H., Vogel, M. e Kenigsberg, S. — The effect of folic acid on the central nervous system of normal subjects and subjects with anemia other than pernicious anemia. *Blood*, **5**:148-154 (fevereiro) 1951.
9. Klima, R. e Wengraf, G. — Vergleichende Beobachtungen zur Wirkung der Folsäure und Lebertherapie bei perniziöser Anämie und funikulären Myelose. *Wien. med. Wchnschr.*, **100**:210-213 (25 março) 1950. Cit. por Ventra, D. e D'Aniello, L.: Ia vitamina B<sub>12</sub> in neurologia. *Acta Neurol.*, **8**:118-133 (janeiro-fevereiro) 1953.
10. Jamra, M. A., Canelas, H. M. e Bittencourt, J. M. T. — O ácido

fólico no tratamento da síndrome nervosa da anemia perniciosa. Estudo do comportamento da sensibilidade vibratória. *Arq. Neuro-Psiquiat.*, **6**:301-333 (dezembro) 1948. 11. a) Needles, W. — Neurologic complication of pernicious anemia. *Arch. Neurol. a. Psychiat.*, **26**:346-358 (agosto) 1931. b) Grinker, R. R. e Kandel, E. — Pernicious anemia. Results of treatment of the neurologic complications. *Arch. Int. Med.*, **54**:851-871 (dezembro) 1934. c) Göldhammer, S. M., Bethell, F. H., Isaacs, R. e Sturgis, C. C. — The occurrence and treatment of neurologic changes in pernicious anemia. *J.A.M.A.*, **103**:1663-1667 (4 dezembro) 1934. d) Hyland, H. H. e Farquharson, R. F. — Subacute combined degeneration of the spinal cord in pernicious anemia. Results of treatment in seventy-four consecutive cases with certain clinical observations. *Arch. Neurol. a. Psychiat.*, **36**:1166-1205 (dezembro) 1936. e) Björkenheim, G. — Neurological changes in pernicious tapeworm anemia. *Acta Med. Scandinav.*, suplemento 260, 1951. f) Slepian, A. e Vaughan, S. L. — Nervous system manifestations in pernicious anemia. *New York State J. Med.*, **51**:1524-1526 (15 junho) 1951. 12. Ungley, C. C. — Subacute combined degeneration of the cord. *Brain*, **72**:382-427 (setembro) 1949. 13. Girdwood, R. H. e Carmichael, K. M. — The content of haemopoietic factors in liver extracts. Relationship to clinical response. *Brit. M. J.*, **2**:1357-1361 (16 dezembro) 1950. 14. Alexander, L. — New concept of critical steps in course of chronic debilitating neurologic disease in evaluation of therapeutic response. *Arch. Neurol. a. Psychiat.*, **66**:253-271 (setembro) 1951. 15. Snedecor, G. W. -- Métodos de Estadística. Su aplicación a experimentos en Agricultura y Biología. Trad. da 4ª ed. americana por A. E. Marino. Acme Agency, Buenos Aires, 1948.

*Clinica Neurológica — Hospital das Clínicas — São Paulo.*