

Hemofilia

(Considerações a proposito de um caso)

Lidas em ordem do dia na sessão de 24/4/1932

por

Mario Bernd

Membro da Sociedade de Biologia de Montevideo e livre docente de
química fisiológica da Faculdade de Porto Alegre

Srs. Consocios!

Vêde nas presentes linhas apenas uma tentativa de ir ao encontro do honroso convite feito pelo nosso ilustre presidente, Prof. Otávio de Souza. A diretriz que ele deu aos trabalhos do ano passado, foi das mais gloriosas. De tal forma que com entusiasmo o sagramos novamente mentor de nossos destinos.

Reafirmou assim, não só seus grandes predicados de cientista notável, mas e principalmente de congregar estímulos e esforços de modo sábio, o que atesta virtude rara e genial de "condotiere", de condutor de homens de uma sociedade científica.

A sua solicitação foi méra delicadeza. Por isso foi esta comunicação tantas vezes adiada. Mas empenhada estava minha palavra. Demais, conscio do abismo da minha ignorancia, tão grande como o desejo de saber alguma cousa, com prazer ouvirei os conselhos do mestre querido, como as correções de meus pares.

Finalmente vai nisto uma pouca de boa vontade. Seja ela, aliás, a unica cousa que posso apresentar, — modesta homenagem a esse grande vulto, denominado já pelo esteta-psicologo Berilo Neves, príncipe da dinastia de Hipocrates.

Hemofilia...

Pareceria a alguns, surpreendente afoiteza da minha parte arriscar-me em campo — para esses, — talvez, mais de pediatra ou hematologista consumado.

De fáto, não será extranho que daí desse campo, para mim, verdadeira selva, saía com equimóses...

Tentarei, no entanto, evitá-lo, pois meu objetivo é trazer ao conhecimento dos ouvintes, alguns pormenores, interessantes em doença não comum e de patogenia e tratamento incertos.

Hemofilia e seus correlatos, hemogenia, hematogenia, etc., são como a maioria dos termos medicos: Valem tanto ou menos que o conhecimento havido da materia, na ocasião de serem forçados. Servem apenas de rotulo a entidades morbidas que pretendem definir.

O caso de que dou descrição completa é o seguinte:

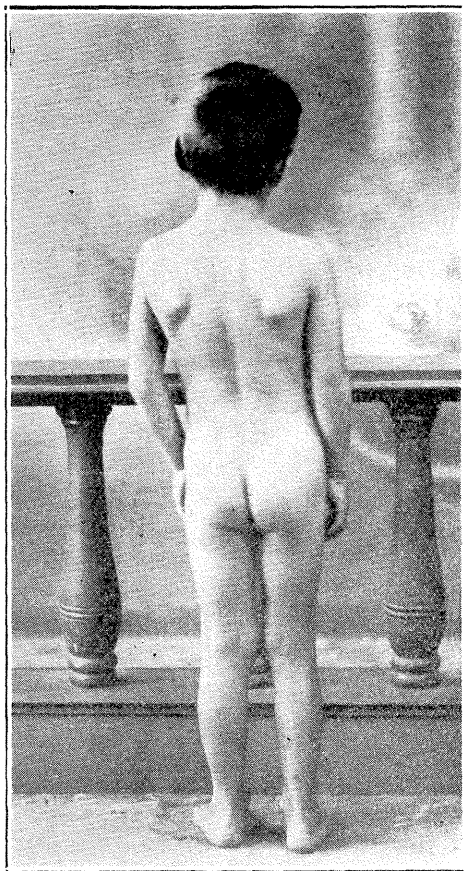
R. T., atualmente com 5 anos de idade (nascido em 14-8-1926) desta Capital, á rua Existencia, nº. 12, branco. E' o segundo rebento de um casal de origem italiana, com 4 filhos, dos quais duas mulheres e dois varões.

Peso — 18 kgrs.

Altura — 1m. e 11

Circumf. thor. — 58 cms.

Circumf. abdom. — 55 cms.



Fotografia apanhada de costas, para se demonstrar a atrofia da perna direita.

Historia progressa

Nasceu a termo em perfeito estado. Alimentação ao seio até 8 meses. Dentição boa. Crescimento normal. Caminhou com 10 meses. Não teve nenhum disturbio morbido até dois anos, não só de caráter geral, mas até que fizesse suspeitar a doença que se instalaria ao depois.

Nessa idade o joelho direito começou a inchar espontaneamente. As dôres eram lancinantes. Varios colegas chamados fizeram o diagnostico de tumor branco. Havia retração da perna sobre a coxa. Mobilidade muito reduzida "in loco", como tambem na articulação tibio-tarsica desse lado. A pele estava cianosada, apresentando-se tambem lustrosa e fria.

Endireitaram o membro sob cloroformio, com produção de grande hemorragia subcutanea. Executaram mesmo assim tres ou quatro aparelhos gessados com o intervalo de um mês.

Após isto substituíram o gesso por artefato de couro que foi usado até o menino cair nas minhas mãos.

Releva notar que concomitantemente a estes fenomenos articulares, apareceram e apareciam em determinadas regiões do corpo, manchas azuladas e equimóses quer sem causa aparente ou por minimas compressões accidentais.

Um ano depois do começo desta artropatia, o menino fere-se com um caco de garrafa na planta do pé direito.

A hemorragia foi assustadora, desobedecendo a todos os recursos quimicos e biologicos de que lançou mão nesse momento o Dr. Pavão Martins, seu medico assistente. Ela resolveu parar sómente sob a ação da lamina incandescente do termocauterio.

Antecedentes familiares

Os pais desta criança são individuos fortes. A mãe, em todos os partos anteriores teve hemorragias cataclismicas, com excepção do que trouxe ao mundo o nosso observado. Esse nada apresentou de anormal.

Quanto aos ascendentes do pai, nada ha de notavel. Quanto aos da mãe, cumpre dizer e conforme se vê no esquema genealogico anexo. têm sido longevos, pois seus avós. e, portanto, bisavós do menino ainda vivos, são fortes.

Apesar de minhas pesquisas precedentes, só ha poucos dias me foi dado conhecer ou ter conhecimento de um unico caso suspeito de hemofilia entre os parentes pelo lado materno. Vem a ser um primo, filho de uma sua tia. Essa criança conta nesta data seis anos de idade, morando no interior do municipio de S. Jeronimo. As informações colhidas á distancia, levam a supôr um caso de diatese hemorragica. Não me consta, outrosim, que ela tenha sido atendida por medico.

Estado atual

Alguns meses após o ferimento no pé, foi-me dado ver o pequerrucho.

Os pais queriam minha opinião sobre o estado da articulação do joelho direito.

O menino era carregado ao colo, porque mal se podia manter em pé. Levava ainda o aparelho de couro. O membro inferior direito apresentava-se extremamente atrofiado, de forma a ter aspêto duas vezes menor do que o seu correspondente esquerdo. Havia ancilose

quasi absoluta do joelho que se mostrava edemaciado e escuro. Da articulação citada para baixo, notava-se diminuição da sensibilidade tátil e termica.

Todas as tardes a temperatura oscilava de 37 e meio para trinta e oito.

A mãe, senhora inteligente mas bastante nervosa, via nisto a comprovação do diagnostico de inumeros clinicos sobre a natureza tuberculosa da afeção.

Feito exame meticoloso do rapazelho, nada encontrei que me chamasse a atenção nos órgãos mais importantes do mesmo. Realizei, em todo caso, a prova do Moro á tuberculina que foi de resultado negativo, conforme presenciaram tambem os ilustres colegas Drs. Piaguaçu' Corrêa e Custodio Vieira da Cunha, da Diretoria de Higiene.

Solicitei radiografia da articulação enferma. Essa, como vêdes, nada revela. Seria impossível que tuberculose articular mesmo involuida, não deixasse resquícios nas extremidades ósseas.

Mesmo de posse destes elementos informativos, a desolada senhora não podia alijar de si a obsessão da molestia que a apavorava.

O menino logo que tirava seu aparelho, levava irresistivelmente sua perna direita a contrair-se sobre a coxa. O que fazia durante o sono.

Aconselhei vigantol, opocalcio irradiado e atinoterapia pela lampada de Hanau.

Não se haviam exgotado dois meses após este exame, quando certa manhã, dia 15 de Novembro de 1930, sou chamado com urgencia para ver o pequeno.

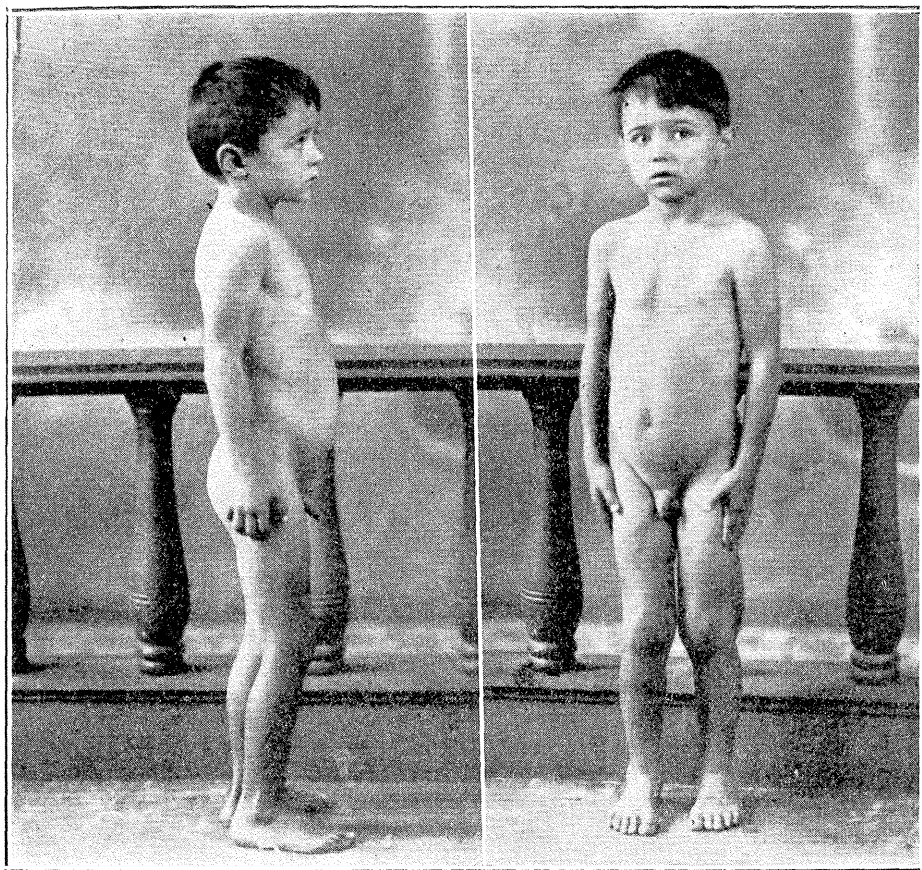
Encontrei a casa numa verdadeira tragédia. Visinhos e curiosos mais ou menos invasores do predio. A mãe com a criança no colo, apertando desesperada a parte direita da região occipitofrontal. Por baixo da mão havia um monte de **Clauden** em pó. Assim havia passado a noite inteira, desde o entardecer do dia anterior, ocasião em que se dêra o acidente. E não queria que se tocasse na vitima, esperando pela demorada coagulação do sangue.

Que acontecêra? — O menino, apesar do seu mal, era travesso. Brincava no pateo com seu maninho mais velho, quando este ao subir numa escada portatil, a deixa cair na cabeça daquele, abrindo-lhe uma brecha de seis centímetros. O sangue apareceu em catadupas.

A mãe, preocupada, já possuía em casa **Clauden** em pó. Fez deste uma verdadeira cataplasma com que tentava obturar a incisão. Como nada conseguisse, certa da ineficacia de outros remedios e com medo do termocauterio, fazia pressão louca com a mão espalmada sobre a ferida.

Depois de mandar injetar "pantopon" na progenitora e acalmados um pouco mais os animos, examinei o "locum dolentem". A incisão assestada na parte médio-direita da região occipitofrontal e orientada em sentido obliquo de baixo para cima e da frente para traz, medía seis centímetros, penetrando até o periósteo exclusive. Os labios estavam deslocados num raio de quatro a cinco centímetros. Durante essa pesquisa, o sangue saía em esguicho. Mandeí comprimir a lesão. Tencionava fazer sutura a Heidenhein que abrangesse em circu-

lo a solução de continuidade. A mãe opunha-se tenaz. Assustada ainda mais com a ameaça da minha retirada, caso não deixasse efetuar o proposto, transigiu em semi-resistência. Aparados os cabelos rapidamente, mais pincelagem de tintura de iôdo, dei quatro possantes pontos com respeitável agulha de Hagedorn, abarcando quatro centímetros de tecido de cada lado da linha incisória. Curativo seco. Bandagem. Para não perder tempo, deixei de executar a sutura de Heidenhein, da qual lançaria mão mais tarde, si necessario fosse.



Fotografia apanhada de frente e perfil, para se demonstrar a atrofia da perna direita.

O sangue estacára. — Noite agitada.

Pela manhã do outro dia encontrei o menino extremamente pálido. Os lábios, a conjuntiva haviam perdido qualquer tonalidade rosea. Pulso 140. Temperatura auxiliar 40°. Assustei-me então eu. — A contaminação devia ter sido das mais completas, em genero e numero. E o sangue perdido até minha “mise-en-scène”, eu não podia calcular.

Apliquei sôro antiestreptocócico Behring, vacina antipiógenica Bruschetini e por via oral, cloreto de calcio, hidrastis, etc.

Determinei ainda ampolas hipodermicas de extrato ovarico, propondo ovario fresco de vaca a ser colocado por sobre o ferimento.

Dois dias depois, a pirexia continuava acentuada: 39° e meio, 40°.

Requisitei então dosagem de hemoglobina, contagem de globulos vermelhos e brancos, formula leucocitaria e pesquisa da compatibilidade do sangue materno com o do filho.

Todos os autores pontificavam que em caso de urgencia o sangue materno podia ser transfundido sem receio e sem exame previo. Mas eu, escarmentado por outras aventuras que, aliás, diga-se de passagem, sempre tiveram como lema sagrado o bem supremo do doente, insisti comigo mesmo em solicitar ao LABORATORIO DO DR. CARLOS GEYER a investigação em apreço.

Não foi baldada minha precaução: O sangue materno aglutinava e hemolisava, macro e microscopicamente o sangue do filho.

Resolvi então fazer injeções subcutaneas e diarias de 100 cc de sangue materno.

O resultado das outras inquirições foi o seguinte:

Laboratorio do Dr. Carlos Geyer, 18 de Novembro de 1930:

HEMATIAS	2.832.000	por mm ³
LEUCÓCITOS.. .. .	28.938	por mm ³
Hemoglobina	30 %	(Gowers)
Resistencia globular	4	
Polinucleares neutrofilos.. .. .	74,4	%
Polinucleares eosinofilos	6,6	%
Polinucleares basofilos	0	
Monócitos.. .. .	2,2	%
Linfócitos.. .. .	16,4	%
Celulas de Rieder	0,4	%

100 —

Fôrma hematica: Anisocitose, pécilocitose e policromasia moderadas. Ausencia de hematias granulosas e necleadas.

Mas a febre não baixava. A região traumatizada supurára. Sob os pontos havia coleção de pús. Retirados aqueles, comecei a lavar a chaga com solução Carrel. Estando o couro cabeludo mais deslocado, drenei as cavidades com gaze embebida em mercurio-cromo a 2 %. Como a pirexia não cedesse ainda, alvitrei conferencia com o Prof. ANES DIAS. Aconselhou esse eminente mestre extrato hepatico concentrado e oportunamente o método de Whipple.

Um dia depois, a temperatura declinava. Recitei ainda, afóra as outras medicações que se vinham proseguindo, o preparado **Hemosplenina** do Laboratorio Riedel, Pinheiro & Cia., do Rio, que é uma

mistura de medúla óssea, baço e hemoglobina. 25 dias após, a chaga havia cicatrizado completamente.

O doentinho entrou no método de Whipple moderadamente, por quanto a urina apresentava cilindros granulosos e hialinos. Passada uma semana com normalização do rim, mandei administrar ovario de vaca ou cabra, pelos mesmos processos culinarios usados para a preparação do figado.

Além disso continuei a seguir a Pierre Weill, injetando hipodermicamente cada quinze dias e depois, de mês em mês vinte centímetros cúbicos de sangue materno.

Dessa medonha tempestade, ficou como remanescente durante muito tempo, estado nauseoso que facil diariamente levava ao vomito. Tradução, acho eu, ainda da insuficiencia hepatica intercorrente. Um ano depois, esta indisposição desaparecera totalmente. O que não esmorecera eram as perturbações para o lado do joelho direito. O tratamento atinico havia ficado suspenso, e, ao depois do acidente, os pais não lhe pudéram arcar com a despêsa.

Cumprê dizer de passagem que o tempo de coagulação por mim pesquisado depois da cura do grande trauma, ao fazer a heteroemo ou a maternoemoterapia quinzenal, era de seis horas e o tempo de sangria, quatro minutos.

Pois bem! No lapso de tempo subsequente de um ano, davam-se ainda equimóses espontaneas, mas os accidentes não faziam hemorragias rebeldes, chegando a propria mãe, varias vezes a retirar dos lugares feridos, grandes coágulos sem mais consequencias.

Neste comenos succedeu inchar tambem o joelho esquerdo.

O direito mantinha-se "statu quo", isto é, persistia na terceira fase das artropatias hemofilicas, conforme **KONIG**. Para este elas classificam-se cronologicamente:

1). **Hemartróse simples**. Era o caso que se vinha esboçando no joelho E.

2). **Artrite cronica e**

3). **Ancilóse** que era o estado do joelho D.

Com o ataque a essa nova articulação, os pais sobressaltaram-se. A dôr era muito forte. O doentinho não dormia. O que só fazia era gemer. As temperaturas vesperais eram 37 e meio, 38. A's vezes 38 e meio.

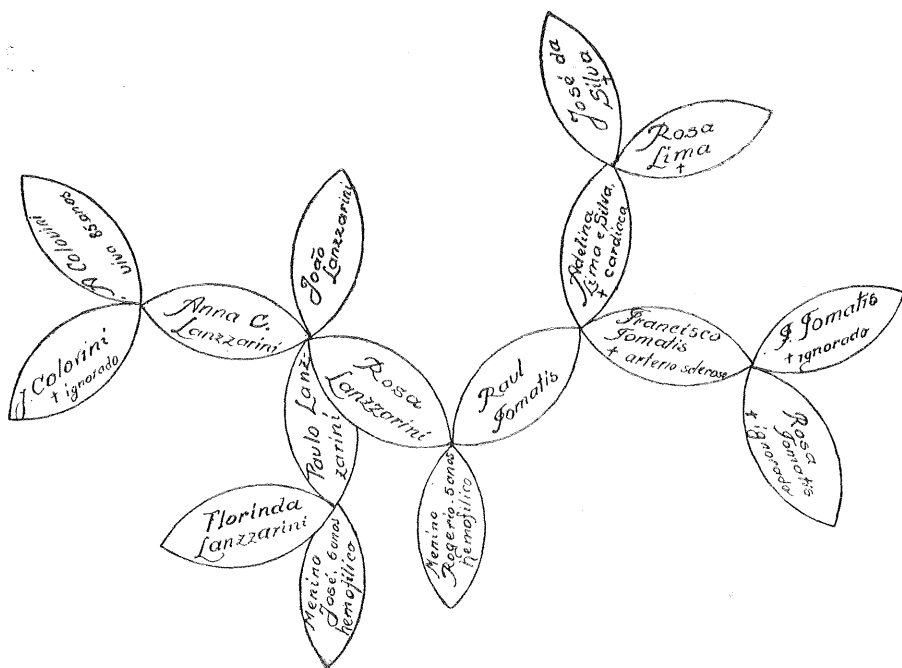
Não querendo os mesmos de modo absoluto que puncionasse a junta, compeli-os a que arrostassem o "quantum" da applicação ultra-violete.

Aceitaram-na. Fiz vinte e quatro irradiações de dois em dois dias, em quantidades de minutos divergentes alternadamente com o cristal de **UVEOL**.

Ao mesmo tempo o doente continuava tomando opocalcio irradiado e vigilantol.

NATEINA de **Lopis** não havia na praça.

O resultado da terapeutica foi esplendido. Tendo feito atinização rotativa, isto é, distribuindo o numero de minutos em cada sessão proporcionalmente aos diversos quadrantes dos joelhos, dentro menos de dois mēses, não só o esquerdo, mas, até o direito haviam conseguido sua "restitutionem ad quasi integritatem". De tal forma que não foi já preciso o uso do aparelho ortopedico no segmento inferior D. E isto vai lá por uns cinco mēses: O mesmo anda e corre perfeitamente. No-



Arvore genealogica de R. T.

ta-se apenas no membro inf. D, um certo grau de atrofia, como se pôde vêr nas fotografias anexas, tiradas em 21 deste mês de Abril. Naturalmente, devido á imobilidade que lhe foi imposta durante mais de um ano. A circumferencia da perna, ao nível da panturrilha, é para a direita de 22 centímetros e para a esquerda de 24 ditos.

Por outro lado, que a hemoterapia seguida e, quiçá, as medicações adjuvantes, teriam feito melhorar o paciente, podem atestar os resultados laboratoriais, obtidos com material colhido em 21 de Abril de 1932.

O tempo de coagulação baixou de seis, para duas horas e meia. A riqueza em globulos e hemoglobina, a formula leucocitaria podem ser consideradas normais.

Para testemunho do que afirmo dou em seguida os resultados laboratoriais verificados:

LABORATORIO do DR. CARLOS GEYER. Registos 38.289, 38.291, 38.292, 38.292/5, 38.296, 38.297/8, respectivamente de 21 e 28 de Abril deste ano

Hematias	4.960.000	por mm ³
Leucocitos	7.185	" "
Hematoblastos	255.000	" "
Hemoglobina	70%	(Gowers)
Polinucleares neutrofilos	65%	
" eosinofilos	1,5%	
" basofilos	0,5%	
Monocitos	4	%
Linfocitos	28,5%	
Celulas de Türk	0,5%	
Hematias normais		
Tempo de sangria	2	minutos
Tempo de coagulação	2 1/2	horas

Coagulo perfeitamente retrátil

Pesquisa da compatibilidade sanguinea:

Menino Rogerio Tomatis	IV	grupo da class. de Moss
Raul Tomatis (pai)	IV	" " " " "
Rosa Tomatis (Mãe)	III	" " " " "
Pesquisa do indice de velocidade de sedimentação glob. (Westergreen):		
Em uma hora	12	minutos
Em duas horas	30	"
Indice de sedimentação globular	12 + 30	
Dosagem de calcio pelo proc. de Clark-Collip	% (sang.)	10,40 (mgrs.)
" " potassio " " Kramer	% " "	22,01 "
Relação calcico-potassica (22:10 = 2)	2	
Pesquisa da viscosidade sanguinea	4,2	
Reação de Wassermann no sangue (fig. her. syph.)	000	
" " " " " (ext. cor. boi chol.) .	000	
" " Calmete — Massol	000	
" " Jacobsthal	000	
" " Hecht-Weinberg	000	
" " Meinicke	(neg.)	0
" " Kahn	"	0
" " Müller (M. B. R. 11) Positivo nitido.....	++	

Esse êxito da atinoterapia teria sido só aparente? Uma conclusão da força do **"post hoc, ergo propter hoc"**?

Antes de tudo é preciso dizer que se tratava de artropatia hemofilica.

Pondo mesmo de parte o terreno propicio para tal afecção, o terreno hemofilico, o que não excluiria, aliás, etiologia outra, com ação isolada ou em frente unica com a mesma diatése, o simples fáto da radiografia revelar extremidades ósseas absolutamente normais, depois

de seis meses de aparelhagem ortopedica, elimina qualquer interferencia ou causa infecciosa, a qual nassas condiçõs de tempo não podia deixar de oferecer lesões captaveis pelo raio X.

Demais, mesmo que faltasse tal auxilio diagnostico, tais lesões, si existissem, não desapareceriam só depois de um ano, em lapso tão curto, qual o do tratamento, permitindo potencia funcional tão ampla, como a obtida.

Logo, podia-se dizer: A cura atinica da artropatia hemofilica deu-se... "et pour cause"... Quer dizer, ela realizou-se justamente por se tratar de afecção essencial e exclusivamente hemofilica.

Nestas condiçõs, ou seja, após este arrazoado, é mais facil uma tentativa de resposta á objeção formulada retro: A cura atinica houvéra sido, de fato, **um post hoc, ergo propter hoc**, um depois disto, logo por causa disto, um desenrolar de fenomenos a que os raios ultravioletes assistissem como méros espectadores?

Si assim fôsse, podia-se perguntar porque a regressão espontanea do processo se não havia esboçado já durante o lapso de mais de ano que a precedera, nas mesmas condiçõs de vida e terapeutica.

A isto redarguir-se-ia que nessa ocasião a tendencia para a cura se instalára em definitivo por um impulso desconhecido ou caprichoso do organismo.

A esta alegação replico, lembrando que a tendencia era justamente contraria, pois a articulação homonima do lado oposto acabava de processar precisamente nessa época derrame espontaneo enorme.

Mas si de fâto se tratava de artropatia hemofilica curada pelos raios U. V., qual teria sido o mecanismo de ação destes?

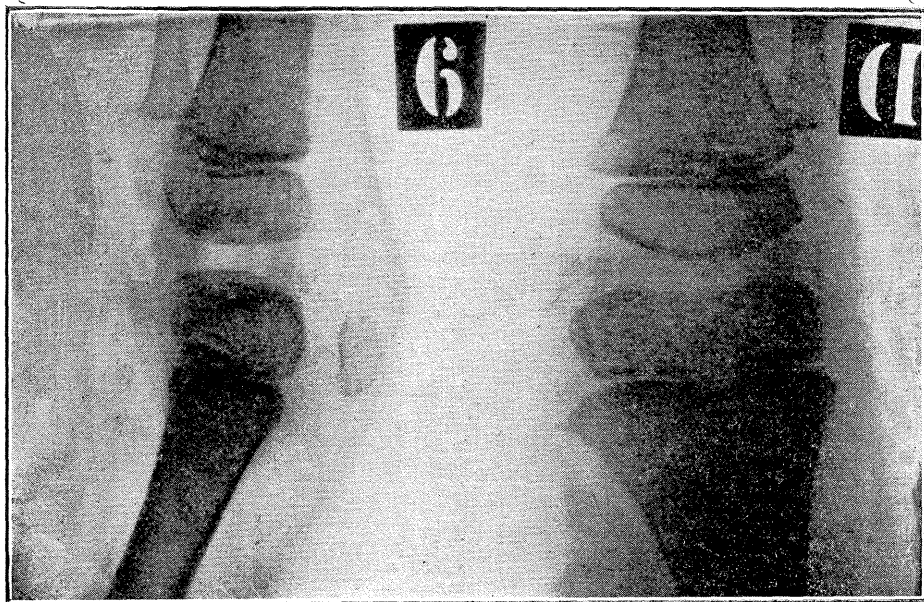
Aventure a seguinte hipotese:

Os raios U. V. não penetram na epiderme, a não ser até um decimo de milimetro. (Saidmann — Radiações Ultravioletes). Mas está provado que, sob influencia destes, o calcio vital, o iontico, é mobilizado em alta escala, apesar de se apresentar, por vezes, a calcemia normal, como acentuou Bloch em Americ. J. of Diseases of Children (out. 1925), apud **Metabolismo do Calcio e da Creatinina** de Mario Bernd, pg. 145. Como se opéra isto? — Porque eles agem indirétamente á distancia sobre as paratireoides e outras glandulas por efeito de emissões secundarias de raios catodicos (particulas alpha): **Apart from increasing vasomotor tone ultraviolet radiations act en the thyroid and parathyroids, but also in the ovaries and testes** (Barber, do Guys Hospital de Londres, apud **MODERN TECHINICS in TREATMENT** (1927).

O mecanismo farmacodinamico dos R. U. V. vem tambem confirmado pelas seguintes palavras do livro **ARTIFICIAL SUNLIGHT AND ITS THERAPEUTICS**, Oxford Pub. Med. 3th. ed. 1926, citadas por mim em artigo saído no BRASIL MEDICO (1931) intitulado "ULTRAVIOLETES, CALCIO, VITAMINAS":

...but its power of raising the calcium concentration in the blood may in some cases an important factor and in this connection it is of interest that the Rockefeller Institute quoted by Howard Humphris appear to show that the parathyroids are more profoundly affected by ultraviolet radiations than the other endocrin glands.

Logo, fica provado á saciedade que sob a ação dos R. U. V. dá-se no organismo maior mobilização de calcio iontico. Por outro lado é so-bejamente conhecido sobre os exsudatos o papel adsorvente que o calcio em altas dôses desempenha, devido á ação elétrica que ele exerce sobre a regulação da osmose celular. Ora, em o doentinho R. T. com derrames sanguíneos em duas articulações, é mais do que provavel que o calcio mobilizado pela atinização tenha entrado em função adsorvente, explicando a tão rapida restituição á integridade das juntas doentes.



Radiografia do joelho D de R. T.

Áfóra os defeitos da chapa original, nada se nota que faça suspeitar lesões na articulação.

Sintomatologia e diagnostico diferencial

Como se vê da descrição, áfóra os fenomenos da diatése hemorrágica, o menino R. T. nada apresenta de anormal.

Quanto ao engano dos colegas sobre a origem artropatia, não é de admirar. Luís **Ramond** em seu exaustivo trabalho sobre hemofilia, cita um caso identico, acontecido em Paris, com o qual erraram 15 medicos.

Pelo exame objetivo negativo, pela prova de **Moro** idem, pela observação continuada do menino durante mais de ano até esta data, acho que se pôde excluir a tuberculose como participante no amanho do terreno morbido.

Mas, afinal, porque cheguei a afirmar tratar-se de um caso de hemofilia? Não poderia ser uma outra entidade hemorragipara, ou, pelo menos, a ela consociada?

Clinicamente podia dar preferencia a este ou áquele sintoma como predominante nesta ou naquela forma.

Mas ha tipos de doença nitidamente diferenciados ao lado de casos intermediarios, de diateses de transição, de associações hemogeno-emofilicas, só resolvíveis pelo laboratorio.

No doente em aprego, por exemplo, houve ataque articular duplo. Podia-se pensar na doença de **Barlow**, ainda que alguém alegasse, nesta, a existencia de outros sináis, como as gengivas esponjosas. Mas, mesmo assim, não ficaria excluída a possibilidade de associações. O que pode decidir nestes casos, é o exame de laboratorio.

Para encurtar esta discussão, valho-me da moderna e consagrada classificação de **Roskan** que agrupou sob o titulo de **síndromes hemogenicas**:

- 1 — a **hemogenia** de Emilio **Weill** em todas as suas formas;
- 2 — as **purpuras hemorragicas sintomaticas**:
 - A). Por infecções: variola, meningococia, espirochetose, ieteroemorrágica;
 - B). Por intoxicações: arsenico;
 - C). Por insuficiencia hepatica: itericia grave, cirrose;
 - D). Por autointoxicação: insuficiencia renal;
 - E). Por motivo de carencia (vitaminica): doença de **Barlow**, escorbuto;
 - F). Por leucemia: estados cacheticos.

Filía tambem ás mesmas **síndromes hemogenicas**:

- 3 — a **purpura reumatoide tipo Schönlein-Henoch**;
- 4 — as formas de **purpura superaguda, infecciosa, tipo fulminante de Henoch**;
- 5 — os tipos **angioematicos de Landouzy**.

Além disso, as linhas clinicas descritas por **Weill** como características da hemogenia em sua forma completa: a **PURPURA HEMORRAGICA CRONICA**, encontram-se tambem em todas as purpuras hemorragicas **sintomaticas** de modo mais ou menos completo.

A essas **síndromes citadas**, ele opõe o quadro de **hemofilia**, conforme a sintese sintomatica seguinte apresentada por "**EL DIA MEDICO**", de Buenos Aires e transcrita por "**PUBLICAÇÕES MEDICAS**", de S. Paulo (1932).

	HEMOGENIA	HEMOFILIA
Signalis cutaneos	Petequias (espontaneas)	Equimoses e hematomas (em geral provocados por causas minimas)
Signalis articulares	Não ha	Hemartrose de repetição
Signal do laço	Positivo	Negativo
Tempo de sangria	Aumentado	Normal ou quasi
Tempo de coagulação	Normal (coagulo irretratil)	Muito prolongado (coagulo retractil)
Numero de plaquetas	Trombopenia	Cifra normal
Baço	Esplenomegalia	Normal

E' preciso acrescentar aqui que o sinal do laço no meu observado foi negativo. Isto é, não se formaram, abaixo de garrote, patequias, equimóses ou simples exantema.

Debulhando todos os sintomas exibidos pelo paciente, averigúase que, tendo tido equimóses e hematomas e não petequias, que tendo apresentado hemarrtróses de repetição, tempo de coagulação prolongado (2 horas e meia no minimo), coagulo retratil e, por outro lado, sinal do laço negativo, tempo de sangría normal, baço e hematoblastos idem, R. T. é séde de hemofilia verdadeira e pura, sem qualquer eiva de síndrome hemogenica.

Mas ha duas formas de hemofilia véra, a familiar e a esporadica adquirida. Como não tenho dados precisos, mas apenas vagos do primo de R. T., apregoado como portador de tendencia hemorragica, podemos considerar R. T. como hemofilico esporadico. Pois tambem, em seus ascendentes até a terceira geração, nada desvendei que dissesse respeito a acidente hemorragico.

Mas é preciso dizer que esta distincão em nada modifica a concepção que devemos ter da essencia do mal. A hereditariedade, a transmissão da miopragia não constitue de modo nenhum, como poderia parecer a espiritos menos avisados, "conditio sine qua non". caracter indispensavel de hemofilia. As notas individualizantes retrocitadas é que têm valor primacial, fundamental, é que são o substrato necessario de sua existencia. A veiculação do "deficit" é tão acidental ou indifferente e externo ao corpo do mal em si mesmo, como o estar em movimento o póde ser a qualquer ente.

Mesmo assim, para os que se acham bem a gosto dentro da hemofilia familiar, porque vêm na hereditariedade a condição inelutavel da afecção, não poderá ter passado despercebido que ela, a hemofilia familiar, teve algum dia, como ponto de partida, um esporadico, o primeiro elo da corrente. Nestas condições, não podendo apelar para a herança, deverão confessar que com sua idéa rigida nada mais fizeram do que remover a dificuldade para um "impasse" ou "cul-de-sac".

Portanto, para firmar diagnostico de hemofilia, não nos detenhemos ante a inexistencia de antecedentes correlatos genealogicos, mas sim em face do disturbio hematico que, por outro lado requer terapeutica especial e urgente, sem discussões desorientadoras.

Demais, sabe-se que a hemofilia familiar obedece ás leis hereditarias do bispo **Mendel**, podendo saltar varias gerações sem irrupção alguma, como tem acontecido e se verificado entre outras, tambem com a familia **Mampel de Heidelberg**.

Num caso destes, o medico que levasse a idéa fixa do herancismo ou mania da herança, seria capaz de estacar ante a unica terapeutica salvadora, pelo fáto de não vislumbrar resquicio hemofilico até em avoengos afastados.

Vem a pelo lembrar a observação de **Hodam, Bretón e Bounoville**, constante no "Boletim da Sociedade de Medicina do Norte de França" (Janeiro de 1931).

Três irmãos, até então indenes, apresentam de inopino o quadro de hemofilia grave. Familia hungara havia oito anos em França. A manifestação principal consistiu em ataques ás articulações que apre-

sentaram derrames sanguíneos, ancilose, atrofia muscular e óssea consecutiva. Causa idêntica á que se processou com o menino R. T. — Curioso é que apesar do caracter recessivo peculiar ás leis de Mendel, pudesse a hemofilia após varias gerações agredir varios rapazes da mesma familia. Dizem os autores que isso se explicaria pelas **mutações de Vriès**.

Portanto, apesar de poder e dever ter existido um mareo inicial de hemofilia esporádica, num caso dado, jámais se poderá garantir que não se trate de familiar, porquanto avítos possivelmente doentes facilmente escapam á pesquisa.

Querer, pois, dogmatizar sobre caratêres distintivos do hemofílico esporádico, partindo de sintomas encontrados em poucos ou em um unico caso, é subtilizar inutilmente. Assim procedeu Luiz Ramond (V série de Conferencias sobre Clinica Médica, París, 1926, Vigot Frères, **Hemophilia**), quando categorizou que o **esporádico**

- 1) mostra tendencias hemorragicas muito tarde;
- 2) tem hemorragias sómente provocadas sem serem jámais graves;
- 3) não apresenta hemartroses e nunca exhibe
- 4) tempo de coagulação sanguínea superior a quarenta e cinco minutos.

Ora, todos estes dogmas desmentem-se formalmente com a observação de R. T., pois já com um ano apresentava seus exantemas espontaneos, tendo sido as hemorragias provocadas, sérias e rebeldes, as hemartroses femorales principal e o retardamento da coagulação nunca inferior a duas horas e meia, apesar de todo o tratamento.

PATOGENIA. TRATAMENTO. PROGNOSTICO

Não cabe aqui nem sequer referir os nomes das teorias etiopatogenicas da hemofilia.

Com relação a **R. T.** o metabolismo do calcio e do potassio não pode ser incriminado, aliás de acordo com todos os autores. A taxa desses metais é normal. Quanto ao fluor vi referencias na revista **Hematologica**, encarecendo-lhe a importancia no desencadear do estado hemofílico, em face dos trabalhos de **Hoff e May**. **Luber e Land** acharam tambem que a carga eléctrica dos hematoblastos nessa diatese era muito alta e responsabilizaram o fluor por esse efeito. (*Zeitschrift für Klinische Medizin*, n. 113, 1931, Kiel): **Bei einem Hämophilen wird eine hohe electrische Ladung der Thrombozyten gefunden, was als Beweis für die Bedeutung des hohen BLUTFLUORGEHALTES des Blutes gilt.**

Quís fazer a dosagem de fluor no sangue de **R. T.** e não me sendo possível conseguir aqui a tecnica respectiva, escrevi ao Dr. Gilberto Vilela, chefe de laboratorio de quimica biologica do Instituto Osvaldo Cruz do Rio de Janeiro, solicitando-a. Gentilmente respondeu da seguinte forma: Rio, 4 de Fevereiro de 1932. Quanto ao artigo "**Zur Frage der Hämophilie und des Blutfluors**" de Hoff e May, posso garantir que os A. A. empregaram o processo de **Steiger** modificado.

Por meio dele o sangue mostra conter em media de 0,5 a 2,5 mgrs. de fluor por 100 cc. (o erro é de 2 para a primeira decimal). Segundo Stuber e Lang o sangue dos hemofilicos encerra **dez vêses mais fluor** do que o sangue normal. Porém os A. A. do artigo (Hoff e May) não encontraram sinão traços de fluor no sangue de um hemofilico. Parece, portanto, não haver muita concordancia. Entretanto, é ainda insuficiente a experiencia sobre o fluor no sangue. Quanto a mim nunca procurei estudar este assunto. Os A. A. não descrevem pormenores de doseamento, o qual só se encontra no artigo de **Steiger** no "Journal of Amer. Chem. Soc.", 30, 219, 1908, e que não existe em a nossa biblioteca. Por isso deixo de transcrevê-la..."

Quanto ao comportamento dos hematoblastos (Feissly), á riqueza do proserozima e da trombocínase, retardamento na formação destas, origem deficitaria da ultima nos cordões embrionarios de His, etc., pululam ao infinito as contradicções experimentais.

Mas, quem se orientou "motu proprio" pelo campo que, aliás, apresentará para o futuro a solução do problema hemofilico, foi o Prof. Annes Dias.

Em sua magistral conferencia realizada em 1921 (Porto Alegre), expõe como decorrencia de seu formidavel poder de sintese e analise sua teoria endócrina, cuja applicação pratica, no hemofilico observado, foi de êxito eloquente.

Essa terapeutica que tenho seguido nos dois casos de hemofilia a mim desde então aparecidos e observada em todos os citados na literatura, jámais tem falhado, quando já, aliás, outros recursos foram baldados.

E' verdade que mesmo o Prof. Annes Dias afirma lealmente ter encontrado, ao escrever o seu trabalho, referencias ao bom successo havido por Lachland Grand com o tratar hemofilicos pelo ovario. Mas o que se não póde tirar ao Professor de Porto Alegre é a espontaneidade de seu raciocinio, num tempo em que esse modo de agir se considerava um escandalo terapeutico, justamente por nunca se ter ouvido falar a respeito. Repiso neste assunto, aliás, de todos nós conhecido, para que, quando sair para fóra de nossa fronteira o resumo deste artigo, já não seja possivel entre os que nos acoimam de "gens du là-bas", "people of fenny down places", apareça communicação assim intitulada: "Treatment of Hemophilia by an Ovarian Extract by Birch's Method" (Journal of. Am. Med. Ass. 23/4/1932). Onde os autores Alvino Foord e Ben Dysart da Faculdade de Pasadena (California), com a maior calma, para tratamento da hemofilia, recomendam, como novidade terapeutica, a injeção de extrato ovarico, concitando a que seus colegas experimentem esse processo, inventado no dizer deles em 1931 pelo medico Carroll Lafleur **Birch** (Chicago).

As contribuições experimentais dos ultimos tempos tem-se encarregado de demonstrar a plausibilidade da teoria endocrina na genese da hemofilia.

O mesmo autor citado (Birch) seguindo essa ordem de idéas pesquisou a reação de Ascheim-Zondek na urina de hemofilicos e diz no J. of Am. Med. Ass., 25/7/1931: "Foi provado por diferentes investigadores que o macho normal não é puramente macho, mas em par-

te femeo (**It has been proved by several investigators that the normal male is not pure male but is part female**). Está também firmemente estabelecido que o hormônio sexual feminino pode ser isolado da urina de machos normais. Como os nossos doentes hemofílicos responderam bem à terapêutica ovarica, pensamos, sob sugestão do Dr. Carlson da Univ. Chicago, em utilizar-lhes a urina para pesquisa da ação estrualizante. Fizemos experimentos com 100 ratinhos e urina de quatro hemofílicos graves. Pois bem. Em nenhum desses animais a reação foi positiva."

Quando ha dez meses atrás li pela primeira vez essa noticia, achei que havia abuso na expressão de "**male part female**", pois a urina do macho normal contém também e principalmente hipofisina anterior que é o motor da gonade (feminina ou masculina). A hipofise não é apanágio exclusivo da femea, da mulher. O órgão sexual é a maquina e o maquinista a hipofise. O hormônio ovarico não age sem a hipofise sobre o aparelho genital. Aliás esta questão não é nova, pois **Fellner** já em 1912 havia encontrado o hormônio estrual em testículo de homem (Zbl. Path. 23, 673, 1912). Demais, esse hormônio, conforme Tanhauser (Metabolismo, pg. 751) foi achado até nas leveduras. Portanto, o que no máximo se poderia dizer é que esse hormônio foi chamado feminino, porque percebido primeiramente na femea. Além disso que pacientes atacados de hemofilia são deficientes ou faltos desse hormônio. Enfim que a femea pode ter por mecanismos desconhecidos verdadeira hipocrinia desse hormônio. O que viria explicar os casos raros de hemofilia feminina. Aliás isto já havia sido previsto pelo Prof. Annes Dias em sua conferencia de 1921, quando diz, citando **Pankow**, justamente a proposito da hemofilia feminina, que estamos atrasados a respeito das relações das glandulas genitais com o sangue.

Alguns investigadores, outrosim, têm encontrado no sangue de hemofílicos excesso de antiprotrombina. Essa substancia chama-se também heparina por se haver provado que ela é formada no figado. Este fato é do maior interesse, pois asseveram ginecologistas que ela intervem especificamente na genese da menstruação, explicando-se d'ahi o porque do augmento de volume desse órgão durante esse periodo (Schikele, Niemeyer, apud Annes Dias — Figado e Tuberculose, Lições de Clinica Medica, 111 vol.) Que relações haveria entre a formação da antiprotrombina, a sistomensina (luteolipóide de Uhlmann), a agomensina (luteoamina de Uhlmann), o prolan A e B, a intermedina de Zondek? Acho que a resposta não tardará, pois após os trabalhos de Zondek é verdadeiramente assombroso o que se tem conseguido, principalmente no sentido de isolar os principios ativos da hipofise. Basta citar os seguintes (que não são todos):

Prolan A, hormônio capaz de estimular a maturação dos folículos (Zondek),

Prolan B, hormônio capaz de luteinizar o ovario (Zondek),

Morfotrófico " " " estimular o desenvolvimento geral,

Eubólico " " " " a dinamica especifica do metalismo,

Hipnógeno, hormonio capaz de controlar o aparecimento do sono,
Intermedina, hormonio responsavel pelo Ascheim-Zondek positivo na urina,

Tireotropico, hormonio capaz de agir sobre o desenvolvimento da tireoide,

Tofina, hormonio capaz de agir especificamente sobre o musculo intestinal,

Orastina, hormonio capaz de agir especificamente sobre o musculo uterino.

Finalmente, **Niehaus**, entre muitos, fez enxertos de ovario em hemofilicos. Verificou que, quando não era privado do corpo amarelo, sua absorpção não se dava e o tempo de coagulação não diminuía. O contrario dava-se, quando enxertava ovario completamente livre de corpo amarelo. Em todo os casos obteve redução de uma hora e meia no tempo de coagulação. D'ahi se pode concluir que o hormonio que acelera a coagulação do sangue se encontra na parte glandular fóra do corpo amarelo, havendo, pelo contrario, neste, substancia que impede a coagulação do sangue, neutralizando, pelo menos, a ação hemostatica daquela.

Por outro lado vê-se que este processo realiza o emprego paradoxal da cirurgia (heteroplastica) a serviço da hemofilia.

O metodo de Whipple para **Marlow**, do "John's Hopkin's Hospital", não trouxe auxilio evidente no sentido da diminuição do tempo de coagulação. Mesmo com o Campolon o resultado tem sido negativo (Ueber die Wirkungsmöglichkeit des Campolons bei Hämophilie lässt sich noch kein definitives Urteil abgeben) (Gänslen?, Vertreterbericht n. 95-1932. Casa Bayer). Terá a formação da antiprotrombina alguma influencia sobre esse fracasso da hepatoterapia?

No menino R. T. empreguei o extráto concentrado de figado não com o fito de combater a hemorragia, mas sim a anemia e a hipoeopatia.

De passagem é preciso referir a hemostasia pronta que obteve Dimel em sangramentos hemofilicos com o uso local do acido lactico saturado.

Hoffmann de Pensacola (Florida), a proposito de um caso, acha que o radio (curieterapia) póde inhibir hemorragias severas no hemofilico, sem auxilio de outras medicagões, podendo constituir meio até de erradicar completamente a doença (sic) (St. Paul's, Radiology, Fev. 1930).

Mas, para tratamento de urgencia em hemorragias ameaçadoras ou antes de intervenções indeclinaveis, a providencia universalmente adotada é a transfusão.

Pedro Weill em Paris tem possibilitado felizmente inumeras operações em hemofilicos com a seguinte tecnica: 1.º 20 cc. de sôro humano ou normal de cavallo hipodermicamente; 2.º transfusão de 300 cc. de sangue. Ele examinou após isso o tempo de coagulação e o encontrou sempre dentro da normalidade, por mais dilatado que fôsse esse tempo anteriormente. Os rarissimos insucessos havidos atribue a pro-

priedades hemotripticas de certos sangues, imperceptíveis previamente pela pesquisa laboratorial moderna.

Além disso conseguiu prolongar a vida de muitas crianças acima da média estatística, mediante a injeção hipodermica mensal de 20 cc. de sôro materno. Este modo de fazer tenho seguido em R. T. com os melhores resultados, pois o menino se tem pisado, parando as hemorragias facilmente.

Assim o prognostico quanto á saúde e á vida fica, com esse metodo, menos sombrio

Weill empregou tambem localmente o extracto de baço freseo. Conseguiu em hemofilicos de modo notavel a diminuição do tempo de coagulação até neutralizar "in vitro" a acção anti-coagulante do oxalato de sodio. Em R. T. empreguei o extracto de baço mas como antianemico.

Releva notar que, como meio de detegão ou detetor da hemofilia, Schlossmann propõe a pesquisa do grupo sanguineo a que pertence o observado, chegando a afirmar que todos os membros de familias hemofilicas enquadrados no quarto grupo são contaminados pelo deficit hematico. André Kubanyi achou que essa lei se verificou em todos os individuos da familia Mampel de Heidelberg e Hirawetz, como principaes, e outras menos conhecidas da sua terra. (Klin. Wochen. 28/3/1931).

E Traum, G. Schaffiard, H. Linden contestam as afirmações de Schlossmann (Klin. Wochen. Jan. 1931). Essa lei não se verificou em R. T., pois ele é do terceiro grupo.

Concluindo, cumpre-me agradecer em nome da ciencia ao distinto hematologista Dr. Carlos Geyer, a sua rara abnegação, pois executou com prazer todos os exames precisos.

Summary

The author explains a sporadical homophilia case met with in his practice. They presented to him a boy as having a white tumour on his right knee. The diagnosis of several of his colleagues led them to the use of immobilization apparatuses for a year's time. The result thereof was the muscular and bony atrophy of that leg, as is shown by the enclosed photos. Moro's negative test and chiefly, radiography made the author tribute that prolonged arthropathy to a haemophilical disturbance.

He succeeded in restoring all its movement to the ankylosed articulation by irradiating it actinically with Hanau's apparatus.

He ascribes this effect to the adsorbing action of the mobilized calcium.

He next relates a traumatic episode which almost had a fatal success. A ladder had fallen on the boy's head making there a fairly deep wound of 5 centimeters in extent. His mother would not allow the immediate sewing of the wound. The author, then, eighteen hours after the accident, made use of all physical and chemical therapeutical means-compression, coagulene, clauden, etc. But without any avail. Then he succeeded in sewing the lips of the wound. The hemorrhage not stopping, he made local use of a fresh ovary of a cow and hypodermic of ovariolutein of "Laboratorio Pinheiro a Rio de Janeiro". The blood stopped. But infection menaced the anemical's life (temperat. 40° c).

On Professor Annes Dias' advice, the author applied a concentrated hepatic extract of "Laboratorio Pinheiro á Rio de Janeiro. The boy was saved.

It is well to state that the blood transfusion from the mother to the child was not made because of the child's belonging to the 4th group (of Moss's classification) and the mother's being of the third.

The time of coagulation was never inferior to two hours and a half. Duke's test was normal, as well as the number of platelets.

The garrot test was negative. No splenomegaly. The calcium content found in the blood by Clark x Collip's process, and that of potassium found by Kramer's method were normal (10 and 22 mg respectively). Fluoremia and Asheim and Zondeck's reaction on the urine could not be found out for want of apparatus.

After this, every fortnight, the author made a subcutaneous injection of 30 centimeters of the mother's blood "in natura".

Since that time there was no obstinate hemorrhage from other traumatic accidents.

It is well to add that the table of sporadical hemophilid presented by the patient is at variance with Louis Ramond's limitations (Confér. de Clin. Méd. Prat. Paris 192) when he declares that under this form the appearance of syndrome is slow that haemathroses do not exist, that hemorrhage are always provoked and never very serious, and, last, that the time of coagulation does not exceed forty-five minutes.

For truth's sake it must be added that the treatment of haemophilia with the ovary, as Professor Annes Dias of the Faculty of Medicine, Porto Alegre, loyally states, had already been preconised by Lachland Grand . At the moment, however, of his proposing (Brazil) this method which he had applied in 1921 he had not knowledge of its author's name; which is as much as to say that he himself has found it out.

I add this final remark for informing the public about the notice published in the "Journal of the American Medical Association" (vol 98 n.º 17-23-4-1932.): "Treatment of Hemophilia by an Ovarian Extract by Birch's Method".

859, Garibaldi Street — Porto Alegre — Brazil.

Zusammenfassung.

Der Verfasser beschreibt einen Fall von sporadischer Haemophilie aus seiner Privatklinik. — Der Patient wurde ihm mit der Diagnose "Tumor albus" des rechten Kniegelenkes vorgestellt. — Auf Grund dieser — von mehreren Seiten gestellten Diagnose trug der Pat. bereits seit einem Jahr einen Immobilisationsapparat. — Die Folge war: eine Atrophie der Muskulatur und Knochen an dem betreffenden Bein, wie aus den beiliegenden Photographien ersichtlich. — Der negative Ausfall der moro'schen Tuberkulinprobe, hauptsächlich aber die Radiographie liess den Verfasser an hämophilische Hämarthrose denken. — Es gelang ihm mit Quarzlichtbestrahlungen: — "Original Hanau" — die vollkommene Funktionsstüchtigkeit des steifen Gelenkes wiederherzustellen. — Als Erklärung weist der Verfasser auf die Adsorptionswirkung der — durch die Bestrahlungen mobilisierten Ca—Ionen hin.

Der V. berichtet weiter über eine Episode bei seinem Pat., bei welchem ein Trauma beinahe zu einem verhängnisvollen Ausgang führte. — Der Vorfall

geschah so, dass das Kind von einer Leiter heruntergefallen ist, und eine ziemlich tiefe Quetschwunde an der Kopfhaut von 5 cm Länge erlitt. — Da die Mutter des Kindes die Wunden nicht nähen liess, versuchte der V. alle übrigen therapeutischen Mittel: Kompression, Koagulen, Clauden, etc.: — ohne jeglichen Erfolg. Erst nach 18 Stunden war er in der Lage die klaffende Wunde durch Nähte schliessen zu können. — Die Blutung stand nicht und daher wandte V. lokal frisches Kuhovar und hypodermisch Ovariolutein an des "Laboratorio Clinico" von Pinheiro — Póvoa aus Rio de Janeiro. — Diese Mittel wurden aus der Ueberlegung heraus gewählt, dass die Hämophilie geschlechtsgebunden ist: Die Blutung hörte auf. — Da aber eine Infektion bestand — 40° Fieber — und dadurch das Leben des ausgebluteten Patienten in Gefahr war, wurde auf Rat von Prof. Annes Dias konzentriertes Leberextract des "Laboratorio Clinico" von Pinheiro — Póvoa aus Rio de Janeiro angewendet — mit vollem Erfolg. — Zu bemerken ist, dass die Transfusion des Mutterblutes nicht durchführbar war, da das Kind zur IV.-ten, die Mutter zur III.-ten Gruppe gehörte — nach der Klassifikation von Moss. — Die Blutgerinnungszeit war nie unter 2½ Stunden. — Dukes'sche Probe war normal, die Zahl der Hämatoblasten eben so gut. — Unterbindungsversuch negativ. — Keine Splenomegalie. — Der Kalkspiegel des Blutes mit dem Verfahren nach Clark und Collip gemessen — und der Kaliumgehalt desselben ergaben normale Werte — 10 bzw. 22 mgr. — Fluorämie und die Reaktion des Urins nach Zondek-Ascheim wurden aus technischen Gründen nicht untersucht. — Im weiteren Verlauf der Behandlung wurden dem Kinde 2-wöchentlich 20 cem mütterliches Blut in natürlichem Zustande eingespritzt. — Seitdem sind infolge traumatischer Ursachen beängstigende Blutungen nicht wieder vorgekommen.

Erwähnenswert ist noch, dass das Bild des vorgetragenen Falles von sporadischer Hämophilie den Einschränkungen von Louis Ramond — Confér. de Clin. Med. Prat. Paris, 1926 — widerspricht, hauptsächlich dort, wo er behauptet dass die Manifestation der Syndrome unter dieser Form als Spätform zu betrachten seien, dass es keine Hämarthrose gibt, dass die Hämorrhagien stets provoziert und nie allzusehr seien, und schliesslich, dass die Gerinnungszeit nie 45' überschreitet.

Der Wahrheit zu liebe ist noch anzufügen dass auf die Behandlung der Hämophilie mit Ovar zuerst Lachland Grand hingewiesen hat, wie es Prof. Annes Dias — von der Med. Fakultät in Porto Alegre — loyal behauptete. — In dem Moment aber, wo Prof. Annes Dias diese Methode die er im Jahre 1921 angewendet hatte, war ihm sogar der Name jenes Autors unbekannt. — Die Erfahrung von Prof. Annes Dias bei jenem Falle veranlasste mich diese Methode im vorliegenden Falle anzuwenden. — Diese Schlussbemerkung hat den Zweck auf einen Aufsatz hinzuweisen, der in "Journal of the American Medical Association" vol. 98, n. 17 von 23 April 1932, unter dem Titel: "Treatment of Hemophilia by an Ovarian Extract by Birch's Method" erschien.

Moment aber, wo Prof. Annes Dias diese Methode proponierte, die er bereits im Jahre 1921 angewendet hatte, war ihm sogar der Name jenes Autors unbekannt. — Die Erfahrung bei jenem Falle veranlasste Prof. Annes Dias diese Methode auch im vorliegenden Falle anzuwenden. — Diese Schlussbemerkung hat den Zweck auf einen Aufsatz hinzuweisen, der in "Journal of the American Medical Association" vol. 98, n. 17 von 23 April 1932, unter dem Titel: "Treatment of Hemophilia by an Ovarian Extract by Birch's Method" erscheint.

Garibaldi Strasse, n. 859. Porto Alegre. Brasilien.

Bibliografia

- Achard (C) e Cachéra** : Acidentes hemotripticos após transfusão em hemofílico operado. "Bol. Soc. Med. dos Hospitais de París" (9—5—1931).
- Annes Dias (Heitor)** : Hemofilia. Sua teoria endocrina. "Lições de Clin. Med." 1.º vol. 1921. Porto Alegre.
- Annes Dias (Heitor)** : Hemofilia esporádica "Rev. dos Cursos Fac. Med. Porto Alegre". 1926.
- Barber** : R. U. V. e paratireoides. "Modern Teenies in Treatment". Londres. 1927.
- Bernd (Mario)** : "Metabolismo do calcio e da creatinina". Porto Alegre. 1929.
- Bernd (Mario)** : R. U. V., Calcio. Vitaminas. "Jornal dos Clinicos". 1931. Rio de Janeiro.
- Bernd (Mario)** : Quimica geologica do calcio no solo sulriograndense em suas relações com a tuberculose e a carie dentaria. "Brasil Medico". 1930. Rio de Janeiro.
- Birch (Carrol Lafleur)** : Hemofilia e hormonio sexual feminino. J. of the Am. Med. Ass. 25—7—1931. Chicago.
- Bloch** : Calcium and Actinic Irradiation. "American J. of Diseases of Chicago". Out. de 1925.
- Dimmel (H)** : Tratamento local da hemorragia hemofílica pelo acido lático. "Medizinische Klinik". Jan. de 1931. Berlim.
- Dias (Heitor Annes)** : Fígado e tuberculose. "III vol. Cl. Med". 1928.
- Feissly** : Estabilidade e falta de desagregação hemato-blastica no hemofílico como tátor impediente da coagulação normal do sangue "Soc. Franc. de Hematologia". 3—2—1932.
- Fellner** : Hormonio sexual feminino no testiculo de homem. "Zbl. Pathol." 23, 673—1912. (apud Tannahuser, Metabolismo, pg. 752, ed. espan. 1932).
- Fuchs e Falkenhausen** : Complemento e protrombina na hemofilina. "Klin. Wochense.", n. 20, Maio 1930.
- Goinard e Delluc** : Tratamentos de hemorragias rebeldes após intervenção em hemofílico por inj. de sôro mater-emofilia. Sua teoria endocrina. "Lições de Clin.
- Hodam, Breton, Bounoville** : no. "Bolet. Soc. Cir. Algeria". Jane. 1930.
Hemofilia familiar. "Bol. Soc. Med. Norte de França". Jan. 1931.
- Hoff e May** : Hemofilia e fluoremia. "Hematologica" (in), Pavi a. 1931.
- Hoffmann** : Curieterapia da hemofilia. "St. Paul, Radiology, 1930.
- Howard e Humphris** : Artificial Sunlight and its Therapeutic. "Oxford Pub. Med." 1926.

- Kubanyi (André) : Novas pesquisas sobre relação entre herança da hemofilia e os grupos sanguíneos. "Klin. Woch.", tomo X, n. 13. 28—3—1931.
- Luber e Land : Hemofilia e fluor. "Zeit. für Klin. Med. Kiel", 1931.
- Marlow : Fígado e sôro sanguíneo fresco na hemofilia. "Bol. do John Hopkin's Hospital". Julho 1931.
- Mavromati : Hormônios ovarianos e suas relações fisiológicas "Romania Medicala". 1932.
- Millet e Clément : Hemorragia grave por intervenção em hemofílico tratada e dominada por fricção com musculo fresco de galo. "Bol. Soc. Med. de Paris". 1—5—1931.
- Moll (von), Gänslen e outros: Campolon ha hemorr. hemofil. "Vertreterbericht da Casa Bayer. n. 95. 1932.
- Moreira (Raul) : Sobre um caso de purpura de Werlhof. "Anaes da Soc. de Med. de Porto Alegre", 1931. Brasil.
- Moritz : Pseudohemofilia em recém-nascidos. "Zentralblatt für Gynec." — Leipzig — 22—2—1930.
- Niehaus : Tratamento da hemofilia por enxerto ovarico. "Schweizerische Medizinische Wochens." 4—1—1930.
- Pende (Nicola) : Influencia dos clisteres de extracção de baço sobre o retardamento do tempo de coagulação. "Hematologica". 1931.
- Ramond (Luís) : Hemofilia. "Conf. Cl. Med. Prat. V serie. 1926.
- Roskan : Class. Sind. Hemog. "El Dia Med." B. Aires apud "Pub. Med." S. Paulo. Brasil. 1931.
- Rendu e Brunet : Trat. hemorr. hemofil. após interv. sôro materno. "Bol. Soc. Nac. Med. e Soc. Med." Lyon. 29—1—1930.
- Saidmann : R. U. V. em terapeutica. París. 1928.
- Steiger : Dosagem fluor sangue. "J. of Am. Ch. Soc." 1908.
- Traum, Schaff. e Linden : Detecção dos condutores hemofílicos. "Klinische Wochenschrift", tomo X, 3, 17—1—1931.
- Weill (P.) : Interv. cirurg. e hemofil. Trat. inj. sangue humano. "Presse Médicale" — 8—7—1931.
- " " : Acção dos extractos organicos especialmente do de baço como acceleradores da coagulação. "Presse Médicale", 1932.
- Zondek : Celulas sinciciais da placenta e da hipofise. — (Klin. Woch. 1932).