



# revista de medicina

PUBLICADA PELO DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DO CENTRO ACADÊMICO  
"OSWALDO CRUZ" DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE  
DE SÃO PAULO

## TABELA DE PREÇOS

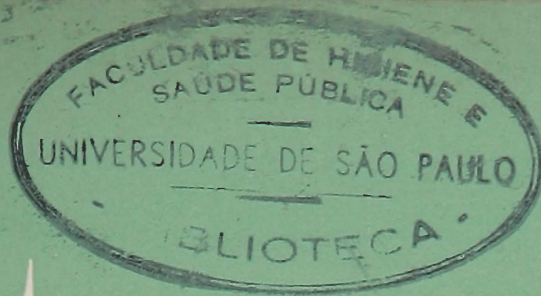
Por uma página deter. (no texto), numa só côr	Cr\$ 45.000,00
Por uma página indeter., numa só côr ... ..	Cr\$ 35.000,00
Meia página ..... ..	Cr\$ 20.000,00
Encartes colocação deter. (no texto) .. ..	Cr\$ 45.000,00
Encartes colocação indeter. .... ..	Cr\$ 35.000,00
Côr extra (cada côr) ... ..	Cr\$ 20.000,00

### CAPAS:

2. <sup>a</sup> Capa ..... ..	Cr\$ 55.000,00
3. <sup>a</sup> Capa ..... ..	Cr\$ 50.000,00
4. <sup>a</sup> Capa ..... ..	Cr\$ 65.000,00

Os assuntos referentes à publicidade devem ser tratados com o  
Sr. João Moreira, rua dos Donatários, 59 — Telefone: 93-2002

--- ——— TIRAGEM: 2.500 e x e m p l a r e s ———



49. (3) 65 ✓

# revista de medicina

**CENTRO ACADÊMICO  
ROCHA LIMA**

**CENTRO ACADÊMICO  
OSWALDO CRUZ**

# ANABÓLICOS "ORGANON"

## DURABOLIN

Fenil-propionato de nandrolona  
Anabolizante de ação prolongada — 1 injeção por semana  
Caixas com 2 ampolas de 10 e de 25 mg em 1 cm<sup>3</sup>

## DURABOLIN ORAL

Etil-estrenol  
Ação anabólica potente, por via oral, sem risco de virilização  
ou soldadura precoce das epífises  
Gôtas — Vidros com 7,5 cm<sup>3</sup> contendo 2 mg por cm<sup>3</sup>  
Comprimidos — Caixas com 20 comprimidos de 2 mg

## DECA-DURABOLIN

Decanoato de nandrolona  
Poderoso anabólico com ação prolongada para 3 semanas  
Caixas com 2 ampolas de 5 mg e 1 ampola de 25 mg em 1 cm<sup>3</sup>

---

# ANDROGÊNICOS "ORGANON"

## NEO-HOMBREOL

Propionato de testosterona  
Hormônio masculino de ação rápida e curta duração  
Caixas com 4 ampolas de 1 cm<sup>3</sup> de 10, 25 e 50 mg

## DURATESTON "100"

Associação de 3 ésteres de testosterona  
Ação prolongada para 2 semanas  
Caixas com 2 ampolas de 1 cm<sup>3</sup> de 100 mg

## DURATESTON "250"

Associação de 4 ésteres de testosterona  
Ação prolongada para 4 semanas  
Caixas com 1 ampola de 1 cm<sup>3</sup> de 250 mg



Dep. Propaganda: Rua Dr. José Manuel n.º 72 —  
Fone: 52-9000 — SÃO PAULO

# revista de medicina

Rev. Med. (S. Paulo)

VOLUME 49 N.º 3 AGOSTO DE 1965

## SUMÁRIO

- 143** Evolução dos conhecimentos sobre as amebas que vivem no homem — ANTÔNIO DÁCIO FRANCO DO AMARAL.
- 149** Bases anátomo-fisiológicas da motricidade de nível segmentar — ABRÃO ANGHINAH.
- 159** Ações do hormônio paratireoidiano e hiperparatireoidismo primário — JOSÉ M. TABOSA VERÍSSIMO.
- 176** Hemopneumotórax espontâneo — ADONIRAM DE MAURO FIGUEIREDO.

## PAPAVERINA HOUDÉ

RIGOROSA DOSAGEM

Grânulos — 0,04 g	Ampolas — 0,05 g
Comprimidos — 0,10 g	" — 0,10 g
" — 0,25 g	" — 0,20 g

LABORATÓRIOS PIERRE-DOCTA S/A.

RIO — Caixa Postal, 489  
Telefone 52-1556

S. PAULO — Caixa Postal, 606  
Telefone 36-5111



## **Sedavier Antidistônico**

Distonias neuro-vegetativas  
Meprobamato  
Metil-brometo de homatropina  
Tartrato de ergotamina

## **Sedavier**

Traçquilizante  
Relaxante muscular  
Meprobamato



**Prociencx**



---

## EVOLUÇÃO DOS CONHECIMENTOS SÔBRE AS AMEBAS QUE VIVEM NO HOMEM

A. DÁCIO F. AMARAL \*

Em 1849, Gros descreve a primeira ameba do homem — a *Entamoeba gingivalis* — que vive na bôca e é considerada um organismo comensal.

Em 1875, há pois 91 anos, Lösch, na Rússia, descobre, pela primeira vez, amebas num paciente portador de disenteria. Este paciente, o camponês Markoff, vindo do Govêrno de Arcangel, contraiu na antiga Capital da Rússia, uma disenteria de tipo recidivante, em conseqüência da qual veio a falecer. Nas evacuações do paciente e no exsudato das lesões encontradas “post mortem”, deparou Lösch uma ameba, que hoje sabemos ser a *Entamoeba histolytica*, o agente causal da amebíase. Apesar da sua observação clínica magistral, relatada no seu interessante trabalho, “Massenhafte Entwicklung von Amöben in Dickdarm”, apesar de ter reproduzido em cães, pela inoculação das evacuações do doente, um quadro mórbido semelhante ao do paciente humano, não reconheceu Lösch, na ameba que descobriu e descreveu, a causa das perturbações patológicas que, com tanta argúcia, observou “in anima nobile” e “in anima vile” Antes, acreditou que as amebas não foram a causa primária da disenteria, mas representaram o papel de um irritante que impediu a cura das lesões intestinais originadas por outro agente causal.

Como quer que seja, porém, pode-se dizer que a descoberta de Lösch iniciou, na realidade, o estudo das amebas como parasitas do homem. Encontrando-as em abundância numa síndrome intestinal aguda, conseguindo reproduzir estas síndrome em cães, Lösch, embora não reconhecesse tácitamente o papel das amebas na etiologia da disenteria, focalizou um problema que ainda hoje empolga os investigadores da patologia humana: o papel patogênico que tais organismos podem exercer no homem.

Nós hoje sabemos que a *Entamoeba histolytica*, uma das várias espécies que vivem no intestino humano, é a única, segundo a maioria dos autores, capaz de causar, no homem, a disenteria ou outras perturbações mórbidas. Mas, para se chegar a uma tal conclusão, muitas vicissitudes se desenvolveram em tórno do problema. E, mesmo em nossos dias, muito ainda se discute em relação à patogenia das perturbações mórbidas causadas pelo parasita tão magistralmente descrito e figurado pelo clínico russo.

---

\* Professor Catedrático de Parasitologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Ainda no século passado, investigações de Koch, em 1883, publicadas quatro anos mais tarde e levadas a cabo no Egito (Koch e Gaffky, 1887), acrescentaram mais dados de valia sobre o papel da ameba de Lösch, na patologia humana. Demonstrou Koch, pela primeira vez, que, além de ser encontrada na parede intestinal, a *Entamoeba histolytica* podia invadir a circulação, colonizando em órgãos extra-intestinais. Com efeito, em cinco casos de disenteria examinados "post-mortem", dois apresentaram necrose ou abscesso do fígado; e, nos capilares vizinhos às paredes da lesão hepática, foram encontradas amebas. Aos trabalhos de Koch, seguem-se as clássicas investigações de Kartulis (1885, 1886, 1887, 1889, 1891, 1904), estudos de disenteria amebiana e de abscessos amebianos do fígado e inoculações experimentais em gatos jovens, animais bastante sensíveis ao protozoário em aprêço. Na América do Norte, Councilman e Lafleur (1891) fazem um estudo completo em torno de 14 casos de disenteria observados no Johns Hopkins Hospital, publicando a respeito uma monografia que se tornou clássica. Neste trabalho firmaram o conceito de que a disenteria amebiana é uma entidade clínica caracterizada por lesões patológicas definidas, causadas pelas amebas. Foram eles os primeiros investigadores a usar as expressões disenteria amebiana e abscesso amebiano do fígado. No Brasil, Lutz (1891) publica as primeiras observações sobre amebíase intestinal e extra-intestinal, às quais se seguem as de Francisco Fajardo (1896).

E assim encerra-se o século passado com o conceito de que as amebas podem ser agentes etiológicos de quadros mórbidos intestinais e extra-intestinais.

Surgem, porém, pela mesma época, sérias dúvidas quanto ao papel patogênico de amebas para o homem, principalmente por este motivo: o desconhecimento de que nem tôdas as amebas que vivem no intestino são patogênicas, não passando a maioria mesmo de meros comensais habitantes do colo. Para se chegar à conclusão de que, dentre tôdas as amebas intestinais, só uma, — a *Entamoeba histolytica*, — é um verdadeiro parasita, dotado de real patogenicidade, muitos caminhos errôneos foram trilhados e muita discussão se travou. O encontro freqüente desses rizópodes em pessoas sãs, a sua identificação errônea, na maioria das vezes, com a *Entamoeba histolytica*, haviam de, forçosamente, trazer descrédito em relação à patogenicidade desta última.

Confundindo espécies de biologia diferente com uma só, é claro que não poderiam muitos investigadores antigos chegar a uma conclusão segura sobre patogenicidade ou não patogenicidade de amebas. Daí pairarem dúvidas em relação à importância da ameba descrita por Lösch e cujo papel patogênico hoje admitido, tão claro ressalta não só das investigações desse clínico russo como das de outros pesquisadores que se lhe seguiram e cujos nomes principais já tivemos oportunidade de mencionar.

A caracterização morfológica dos parasitas, se bem que não seja o único, é um dos pontos básicos para o estudo da respectiva biologia. E se a caracterização morfológica das amebas intestinais do homem só pôde ser feita no decorrer de muitos anos de tateios, recuos e confusão, compreende-se que, no início, era impossível à maioria dos pesquisadores aprender o que hoje nos parece tão claro nos trabalhos dos grandes autores dos estudos iniciais da amebíase. Encontrando-as porém, com freqüência, não sempre em estados

mórbidos intestinais, mas ainda em indivíduos sãos, e não suspeitando da possibilidade da coexistência, no meio intestinal, de rizópodes de biologia diversa, uns de características parasitárias estritas, outros meros comensais; e, pelo contrário, supondo-as tôdas como fazendo parte de uma só espécie, muitos estudiosos antigos haveriam de descrever da patogenicidade real da ameba de Lösch, julgando que a sua presença em disenterias, necroses hepáticas, etc., não passava de mera coincidência em estados mórbidos devidos a outra ou a outras etiologias.

Acresce ainda que, no início de tais estudos, só se atribuía à *Entamoeba histolytica* um papel unívoco na patologia humana; a disenteria amebiana com as suas seqüelas mais comuns, as necroses em outros órgãos. Muito mais para os nossos dias é que se veio a pôr em destaque que as manifestações patológicas dessa ameba não se limitam à disenteria e seqüelas comuns, podendo êsse protozoário ser responsável por outros quadros mórbidos, incluídos sob a designação de amebíase. Aliás, diga-se de passagem, tem havido mesmo exagêro em nossos dias, por parte de certos estudiosos em considerar a *Entamoeba histolytica* como agente etiológico de muitos quadros mórbidos, o que, como veremos adiante, vem contribuindo para desvirtuar o conhecimento adequado do problema da amebíase.

Foram os investigadores italianos que sôbre a questão lançaram o maior cepticismo. Identificaram tôdas as amebas por êles estudadas com a *Entamoeba histolytica*, quando, na realidade, trabalharam, pelo menos na grande maioria dos casos, com a inofensiva entamoeba do colo e que hoje conhecemos como *Entamoeba coli*. Dêsse teor são os trabalhos de Grassi (1879-1888). Calandruccio (1890), Celli e Fioca (1894-1895). Mas o descrédito que esta escola criou em relação ao papel patogênico das amebas para o organismo humano ressalta sobretudo dos trabalhos de Casagrandi e Barbagallo Rapiardi (1895-1897). Em 1895, publicam um artigo em que negam ao protozoário qualquer ação nociva sôbre o organismo do homem. Com relação à importância clínica e biológica da ameba, dizem, mostraram as pesquisas que a *Entamoeba histolytica* dos diarréicos não se desenvolve nos gatos, ainda que preexista um estado catarral no intestino; ao contrário, a *E. histolytica* dos disentéricos se desenvolve no intestino daqueles animais, não porque essa forma seja por si mesma patogênica, mas pelo fato de, com a inoculação do material, se criarem condições necessárias ao desenvolvimento das amebas nos mesmos. Também, pela formação do abscesso hepático a *E. histolytica* não é responsável: há casos de disenteria com amebas, em que, no pus do abscesso hepático conseqüente, não se encontram vestígios das mesmas. Por consequência, concluem, a *Entamoeba histolytica* dos sãos, a dos diarréicos, e dos disentéricos, etc., são uma única e mesma forma, que se multiplica no hospedeiro por divisão simples e que, para passar a nôvo hospedeiro, se encista, e não é patogênica, quer para o homem, quer para o gato, mas sim um comensal útil ao nosso organismo, destruindo outros sêres vivos do intestino.

E tudo isso ocorria porque, por aquela época, não sabiam os investigadores que o intestino humano é habitado por várias espécies de amebas, de características biológicas e patogênicas diferentes.

Em muitos trabalhos antigos é mesmo difícil saber a que espécie de ameba se refere determinado autor, quando diz estar em presença da *Entamoeba histolytica*. Em muitos casos, sabemos que os investigadores trabalharam com ela porque a figuram em lesões ou ligada a condições patológicas que, em nossos dias, estamos certos, são causadas por êste parasita.

Começaram então a aparecer trabalhos tendentes a demonstrar que, não só uma espécie de ameba, *Entamoeba histolytica*, habita o intestino, mas outras espécies podem ter a mesma localização e, o que é mais, espécies de características biológicas completamente diferentes das da disenteria podem viver a ela associadas.

Não vamos passar em revista todos êsses trabalhos.

Citamos apenas os dados fundamentais. Entre êstes, os de Schaudinn (1903), quando ainda não firmado o conceito da existência de mais de uma espécie de ameba no intestino, retomou o estudo dos rizópodes intestinais do homem, no auge do seu prestígio como protozoologista. E o fez com tanta mestria, que, até hoje, são aceitos os pontos de vista que exarou na sua célebre nota prévia, em que descreveu as entamoebas do tubo intestinal do homem. Ficam aí bem descritas duas amebas congênicas, — a *Entamoeba histolytica* e a *Entamoeba coli*, — aquela patogênica, responsável pela disenteria amebiana, esta inofensiva, simples comensal do intestino humano.

Mas, nota-se que se, no início do estudo das amebas intestinais do homem, muito custou a chegar-se à conclusão de que mais de uma espécie de ameba, e com características biológicas diferentes, tem por habitat o colo, nos anos que se seguem ao trabalho de Schaudinn, há, pode-se dizer, um verdadeiro abuso na descrição de novas amebas do homem. Formas em degenerescência são descritas como novas espécies. E é trágico notar, como bem afirma Dobell (1919), lendo a literatura, quanto tempo e quanto trabalho perdido no estudo de material inadequado e de péssima qualidade.

E assim seguem os anos até que, em 1919, vem a lume a célebre monografia de Dobell, *The amoebae living in man*, em que ficam bem estabelecidas as características morfológicas e biológicas das amebas que podem ser encontradas no homem.

Firma-se em ciência o conceito de que, ao lado da *Entamoeba histolytica*, única ameba que pode invadir os tecidos e manifestar efeitos patológicos, mais as seguintes soem ser encontradas na luz intestinal, como simples comensais:

*Entamoeba coli*

*Endolimax nana*

*Dientamoeba fragilis*

*Iodamoeba bütschlii*

E, na cavidade oral, também numa relação de simples comensalismo, — a *Entamoeba gingivalis*.

Espécies tôdas essas que, embora sem importância médica, necessitam ser bem conhecidas, bem diagnosticadas, para evitar o êrro desastroso que seria o confundi-las com a *Entamoeba histolytica*.

Embora as investigações anteriormente revistas tenham contribuído como dados de alto valor para o conhecimento do parasitismo e do comensalismo amebico no homem, não conseguiram infelizmente aclarar por completo todos os aspectos do problema.

São dignas de serem repetidas, neste particular, as palavras recentes de De Carneri (1962): os nossos conhecimentos sobre a biologia das amebas que vivem no homem e sobre os vários aspectos das infecções por elas provocadas estão bem longe de ser satisfatórios; por outro lado, a propósito da espécie que, pela sua importância em patologia humana, há muito tempo vem sendo a mais estudada, — a *Entamoeba histolytica*, — profundas divergências de opinião, pode-se dizer, ainda dividem os estudiosos.

Com efeito, bem caracterizada a morfologia da *Entamoeba histolytica*, isto é, ameba que se caracteriza por apresentar principalmente um núcleo com membrana nuclear revestida internamente de delicados grânulos de cromatina, nucleoplasma limpo e cariósoma central, pequeno e punctiforme, produzindo no seu ciclo evolutivo cistos que, quando maduros, exibem quatro núcleos (cistos tetranucleados) e contêm típicos corpos cromatóides em forma de bastonete de extremidades rombas, começaram a surgir dúvidas sobre o seu verdadeiro modo de ação no organismo do hospedeiro — o homem.

Foram sobretudo as discrepâncias entre os índices de infecção pela *Entamoeba histolytica*, isto é, os índices de eliminadores de cistos tetranucleados e os quadros da morbidade por ela causada, que chamaram a atenção dos investigadores no sentido de aclarar este fato realmente desconcertante. Com efeito a incidência dos eliminadores de cistos quadrinucleados, em qualquer parte do Mundo onde tenham sido feitos inquéritos epidemiológicos, é, em geral, senão grande, pelo menos sempre significativa. Entretanto, os quadros morbidos que realmente se podem atribuir à sua ação não guardam proporção com essa incidência.

Assim, citando apenas algumas observações, mais gritantes, vemos que, na Península de Kola, situada integralmente no círculo ártico, Epstein (1934) revelou a elevada incidência de 60% de eliminadores de cistos tetranucleados, entre 900 pessoas examinadas, sem que se conhecesse um único caso de disenteria amebiana. Hoare (1950), na Inglaterra, mostrou que, numa população em que se calculou a existência de um milhão de eliminadores dos referidos cistos, só ocorreu um caso de disenteria amebiana. Brumpt (1949) afirma que, nas zonas frias e temperadas, a incidência de eliminadores de cistos quadrinucleados se comporta como o que ocorre na Inglaterra. Nós mesmos, que, desde 1942, vimos observando, neste particular, presidiários da Penitenciária de São Paulo, temos encontrado uma elevada incidência de eliminadores dos mencionados cistos, a qual tem variado em diferentes épocas de 39,3%, em 1942 (Amaral e Pires, 1942); 40,3%, em 1943 (Amaral, Pires e Pontes, 1947)\*; 22%, em 1963 (Amaral e Pires, 1964), e 19,80%, em 1965 (Amaral e Pires, dados inéditos), nunca observamos nesta amostra um caso de disenteria amebiana típica e muito menos de amebíase extra-intestinal.

\* 44% em 1954 (Amaral e Pires, 1964), 40%, em 1958 (Amaral e Pires, 1964);

Esta insólita disparidade entre índices de infecção pela *E. histolytica* e grau da sua morbidade vem levando, nestes últimos anos, os autores a considerarem que, dentro da espécie considerada geralmente como *Entamoeba histolytica*, deve existir uma ou mais espécies, difíceis de distinguir morfológicamente, mas não patogênicas. Dentre tais espécies do assim chamado complexo *histolytica*, uma tem recebido maior atenção: a chamada *Entamoeba hartmanni*.

A *Entamoeba hartmanni* poderia diferenciar-se da *E. histolytica*: morfológicamente e biologicamente.

Morfológicamente, a distinção far-se-ia pelo tamanho: a *Entamoeba hartmanni* formaria trofozoítos de apenas 5 a 11  $\mu$  e cistos de 3,8 a 9,3  $\mu$ . A *E. histolytica* produziria trofozoítos de 7 a 40  $\mu$  e cistos de 6,4 a 15,2  $\mu$ .

Biologicamente, poderiam separar-se de acôrdo com critérios fisiológicos, culturais e imunológicos.

Embora, nos VII Congressos Internacionais de Medicina Tropical e Malária, realizados no Rio de Janeiro, entre 1 e 11/9/63, tenha sido recomendado que a *E. hartmanni* seja reconhecida como uma espécie definida, não se devendo mais usar a expressão "raça pequena" da *E. histolytica*, nós ainda não adotamos tal ponto de vista, julgando serem necessários mais estudos para aclarar a questão.

---

# LIOVITAM

COMPLEXO VITAMÍNICO LIOFILIZADO

---

**Cada cm<sup>3</sup> contém:**

5.000 U de vitamina A 800 U de vitamina D<sub>3</sub> - 2 mg de vitamina B<sub>1</sub> - 3 mg de vitamina B<sub>2</sub> 4 mg de vitamina B<sub>6</sub> 150 mg de vitamina C - 5,4 mg de pantotinato de cálcio e 30 mg de niacinamida.



Forma liofilizada, que assegura a tôdas as vitaminas imediata e integral solubilidade e uma estabilidade praticamente ilimitada.



Sabor muito agradável. As gôtas podem ser instiladas diretamente na língua ou adicionadas ao leite, a suco de frutas ou água açucarada, antes ou durante as refeições.



Estôjo de um frasco com as vitaminas, acompanhado de 1 frasco com 10 cm<sup>3</sup> de veículo edulcorante aromatizado.



*A marca de confiança*

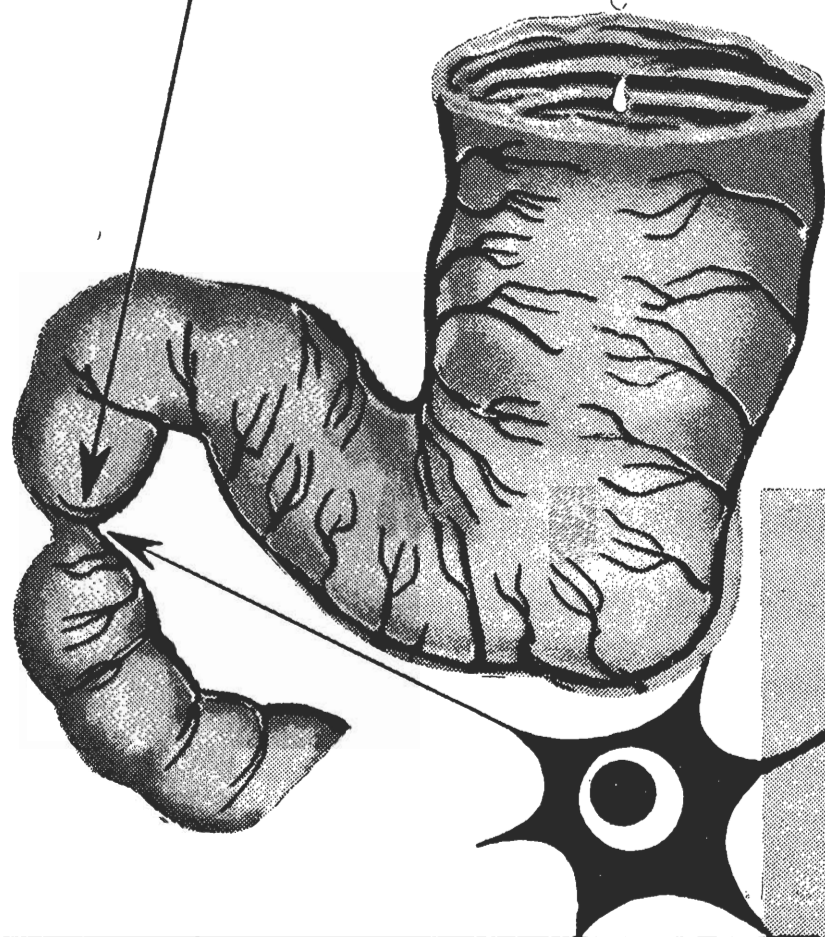
---

## RHODIA

Caixa Postal 8095  
São Paulo 2, SP

---

# Espasmos neuro-funcionais



**STEGATROPINA**





---

## BASES ANATOMO-FISIOLÓGICAS DA MOTRICIDADE DE NÍVEL SEGMENTAR

### I — EFETORES E RECEPTORES

ABRÃO ANGHINAH \*

#### EFETORES

O músculo é o efector comum para todos os tipos de motricidade, contraindo-se sob influência de variados estímulos.

Segundo Testut<sup>19</sup>, há discordância entre os anatomistas quanto ao número total de músculos esqueléticos: 368 para Chaussier; 346 para Theile e 501 para Sappey. Isto se deve ao fato de que alguns autores dissociam certos músculos em partes, enquanto outros associam os vários corpos de um mesmo músculo. Para McKenzie (cit. por Adams e col.<sup>1</sup>) o número total de músculos seria de 434: 75 pares seriam responsáveis pela manutenção das posturas e movimentos gerais do corpo; os restantes tomariam parte em atos motores especiais, tais como a produção da voz, a mastigação, a deglutição, a mímica e os movimentos dos globos oculares.

*Conformação externa* — A variabilidade da forma dos músculos permite classificá-los em: *longos* (músculos dos membros); *largos e chatos* (músculos das paredes do tórax e abdome); e *curtos* (músculos periarticulares e das goteiras da coluna vertebral).

A disposição das fibras musculares e o modo pelo qual se unem aos tendões têm importância no mecanismo dos movimentos. Distinguem-se três tipos principais quanto à disposição das fibras musculares: *a) longitudinal*, com fibras paralelas que percorrem o músculo em direção perpendicular à do tendão no qual se inserem (músculos largos do abdome); *b) peniforme*, na qual as fibras, com direção oblíqua, dispõem-se lateralmente aos tendões em angulação variada; *c) fusiforme*, na qual as fibras se dispõem ao longo do maior eixo do músculo, percorrendo-o de uma a outra de suas extremidades (músculo extensor curto radial do carpo). O tipo peniforme pode apresentar

---

Trabalho da Clínica Neurológica (Prof. Adherbal Tolosa) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

\* Médico Assistente.

os seguintes subtipos: unipenado, ou semipeniforme, quando as fibras se implantam em um dos lados do tendão (músculo tibial posterior); bipenado, ou penado propriamente dito, quando as fibras convergem para o tendão em ambos os seus lados (músculo reto anterior do fêmur); multipenado, quando as fibras divergem para vários tendões (músculo deltóide).

O grau de encurtamento de um músculo no momento da contração depende do comprimento de suas fibras, sendo a força de contração proporcional ao número de fibras que o constituem. Isto pôsto, imaginemos dois músculos *A* e *B* com o mesmo volume, sendo que, no músculo *A* as fibras musculares são três vezes mais longas e três vezes menos numerosas que no músculo *B*. Durante a contração, o segundo músculo (*B*) encurtará três vezes menos que o primeiro (*A*) mas, por outro lado, desenvolverá força três vezes superior, isto é, deslocará carga triplice. Do ponto de vista da mecânica motora, a disposição das fibras musculares é mais importante que o volume do músculo. Dentro destes princípios básicos as fibras musculares se dispõem de forma a possibilitar rendimento máximo: assim, um músculo cuja função principal é produzir deslocamento de segmentos corporais possui fibras longas dispostas longitudinalmente, ao passo que outro cuja função principal é desenvolver força para fixação de atitudes segmentares tem fibras curtas dispostas obliquamente.

*Origem e inserção* — Os músculos fixam-se por suas extremidades nos pontos de “união” ou de “inserção”, geralmente em duas ou mais peças ósseas. Alguns fixam-se em outros tecidos tais como: pele (músculos da face), mucosas (músculos da língua) e aponeuroses ou sinoviais (músculo tensor da fâscia lata). Outros fixam-se por uma das extremidades em parte óssea e, pela outra, em órgão que deve ser movimentado (músculos motores do globo ocular). Anatomistas alemães (cit. Testut<sup>19</sup>) distinguem a “inserção de origem” da “inserção terminal”, considerando a primeira como a extremidade do músculo mais próxima do eixo mediano do corpo; nesse sentido também são usadas as denominações de “inserções superior e inferior” ou “inserções proximal e distal”.

Este conceito, puramente anatômico, suscitou controvérsias, já que o músculo, ao se contrair, aproxima as peças nas quais se insere. Por isso os anátomo-fisiologistas passaram a considerar como “origem” o ponto de união do músculo à peça que menos se desloca — peça fixa — e de “inserção” à extremidade ligada à parte móvel. Entretanto, qualquer dos pontos de união de um músculo poderá atuar como fixo; por isso, para determinar a origem e inserção de um músculo é necessário conhecer o movimento que êle executa em determinado momento. Assim, o músculo íleo-psoas quando se *fixa* (origem) no fêmur, *flete* a coluna vertebral (inserção); e ao contrário *fixando-se* na coluna vertebral (origem), êle *flete* a coxa.

*Estrutura macroscópica* — Os músculos são constituídos de fibras que variam em número, comprimento e espessura. Segundo cálculos de Elftmann (cit. por Fulton<sup>9</sup>) existem cêrca de 250 milhões de fibras musculares; o comprimento das fibras musculares, segundo Lockhart e Brandt (cit. Harrison<sup>11</sup>) varia de 1 mm (músculo *stapedius*) a 34 cm (músculo *sartorius*),

sendo as menores encontradas em músculos que intervêm em movimentos delicados; para Christensen (cit. Harrison<sup>11</sup>) a espessura varia entre 10 e 150 micra.

As fibras musculares, envoltas por tecido conjuntivo (endomísio), dispõem-se paralelamente entre si e reúnem-se em feixes. Cada feixe, compreendendo de 10 a 300 fibras, é envolvido por tecido conjuntivo (perimísio) e constitui um fascículo; vários fascículos reunidos e recobertos por tecido conjuntivo (epimísio), constituem um músculo.

O tecido conjuntivo é o arcabouço do músculo e permite que o estiramento exercido pelas fibras musculares seja aplicado efetivamente.

*Estrutura microscópica* — Cada fibra muscular é uma célula (miócito) com vários núcleos e grande número de miofibrilas no seu citoplasma, tudo envolto por uma membrana, o sarcolema.

Os numerosos núcleos da fibra muscular, contendo 1 a 3 nucléolos, têm forma oval ou arredondada, espessura variável de 1 a 3 micra e comprimento de 5 a 15 micra; situam-se nas proximidades do sarcoplasma e orientam-se no sentido do longo eixo da fibra.

O citoplasma contém glicogênio muscular, grânulos de lipoproteínas, retículo e miofibrilas.

A quantidade de citoplasma varia nas espécies e nos diferentes músculos de animais da mesma espécie. Varia também quanto à ação muscular, já que nos músculos de atividade constante (músculos oculares, mastigadores e da respiração), sua quantidade é maior que nos de contração rápida e fadiga precoce (músculos interósseos e lumbricais). Por êsse motivo Knoll (cit. por Adams e col.<sup>1</sup>) classificou os músculos em dois grupos: ricos e pobres em citoplasma, sendo os ricos mais escuros que os pobres. Ulteriormente, Ranvier (cit. por Lockhart<sup>15</sup>) estudando músculos de coelhos, verificou que o citoplasma das fibras mais escuras continha grande quantidade de “mioglobina” ou “miohemoglobina”, pigmento responsável por sua coloração vermelha, enquanto as fibras claras, além do citoplasma reduzido, continham pouca mioglobina. Por outro lado, Adams e col.<sup>1</sup> verificaram que as fibras vermelhas possuem maior quantidade de citocromo e Björck (cit. por Adams e col.<sup>1</sup>) demonstrou que a “mioglobina” é pigmento com propriedades gerais semelhantes às da hemoglobina. A origem da mioglobina é desconhecida, sendo pouco provável que derive da hemoglobina sanguínea, formando-se, possivelmente, no interior da própria fibra muscular.

Copenhaver e Johnson (cit. por Harrison<sup>11</sup>) constataram que a fibra vermelha possui limiar de excitabilidade maior que o da branca e que sua contração é lenta, podendo permanecer contraída durante período de tempo maior.

Estas observações permitiram distinguir dois tipos de músculos estriados: a) os *vermelhos* armazenam mais mioglobina e têm elevada capacidade para fixação de oxigênio, o que lhes confere maior aptidão para contrações prolongadas que tendem a produzir isquemia, como ocorre nas que visam à manutenção de posturas; b) os músculos *pálidos* ou *brancos* têm pouca mioglobina, fixam pouco oxigênio e são destinados a contrações rápidas.

No homem, os músculos estriados são mistos, contendo quantidades variáveis de fibras vermelhas e pálidas, na dependência de sua função: os músculos extensores dos membros inferiores têm proporção maior de fibras vermelhas, devido a seu trabalho de manutenção da postura ereta. Bach<sup>2</sup> comprovou experimentalmente este fato ao transplantar músculos vermelhos para realizar o trabalho de músculos pálidos, verificando que aqueles adquiriam as características destes últimos.

As *miofibrilas*, dispostas em sentido longitudinal, são os componentes mais importantes do citoplasma dos miócitos; bastante numerosas (5 a 36 para cada fibra), as miofibrilas de músculos de animais vertebrados têm cerca de 0,5 a 1,0 micron de espessura. Hurthle (cit. por Adams e col.<sup>1</sup>) verificou que as miofibrilas contêm partículas escuras de forma alongada e cilíndrica (bastonetes) dispostas em fileira e ligadas entre si por substância mais clara; para Hall e col. (cit. por Adams e col.<sup>1</sup>) os bastonetes ou miofilamentos têm 0,005 a 0,025 micron de espessura e sua composição é semelhante à da miosina; Szent Gyorgyi<sup>18</sup> demonstrou que a miosina extraída por Kühne de macerados musculares e considerada como elemento contrátil é, na realidade, composta de duas proteínas, actina e miosina, na proporção aproximada de 1:3.

A estrutura da fibra muscular, bem como outros dados referentes a sua organização, foram revistos por Buchtal e Kaiser (cit. por Woodbury e Ruch<sup>20</sup>).

Observações mediante microscopia com luz polarizada e microscopia eletrônica demonstram que existe estreito paralelismo estrutural das unidades e subunidades da fibra muscular, isto é, que as fibrilas (encontradas no interior da fibra), os miofilamentos (que são bastonetes de actina e miosina encontrados no interior das fibrilas) e as longas moléculas de proteínas no interior dos filamentos têm, todos, disposição longitudinal.

Krause (cit. por Adams e col.<sup>1</sup>) verificou que a fibra muscular é constituída por estriações cruzadas nas quais distinguiu uma zona clara (*J*) e outra escura (*Q*); no interior da zona clara (*J*) há uma linha escura, estria *Z* (*Zwischenscheibe*), dividindo-a em partes iguais e, na zona escura (*Q*), uma linha clara, estria *M* (*Mitelscheibe*) ou estria *H* (homenagem a Heuse, que primeiro a descreveu). A fibra muscular seria assim dividida em pequenos compartimentos, ou seja, a porção da fibra localizada entre duas estrias *Z* corresponderia à menor porção do músculo capaz de se contrair: unidade contrátil ou sarcômero.

Este aspecto se inverte quando a fibra é examinada mediante microscópio com luz polarizada: as zonas ou discos claros e escuros, que se alternam regularmente, resultam do maior ou menor índice de refração das substâncias do interior da fibra; a zona *J* corresponde à zona *I* (isotrópica), que é mais clara e dividida por uma estria de maior densidade (estria *Z*); a zona *Q* corresponde à zona *A* (anisotrópica), mais escura e dividida por uma linha de menor densidade (linha *M* ou *H*).

O modelo mais recente de estrutura do sarcômero foi descrito e proposto por Huxley e Niedergerke<sup>12</sup> que, mediante microscopia eletrônica, verificaram a existência de dois tipos de miofilamentos: um com 100 Å de espessura e 1,5 micron de comprimento (miosina) e outro com 50 Å de espessura e 2

micra de comprimento (actina). Em secção transversal, cada filamento grosso é cercado por três filamentos delgados e, em secção longitudinal, os dois tipos de filamentos se superpõem em parte. Partindo desses achados foi proposto um modelo estrutural (fig. 1) que facilita o entendimento do mecanismo íntimo da contração muscular.

O mecanismo íntimo mediante o qual o músculo diminui seu tamanho constitui assunto controvertido.

Szent-Gyorgyi<sup>12</sup> reproduziu in vitro o fenômeno da contração muscular adicionando extrato de músculo macerado à actomiosina; do extrato isolou o ácido adenosintrifosfórico (ATP), considerando-o como principal responsável

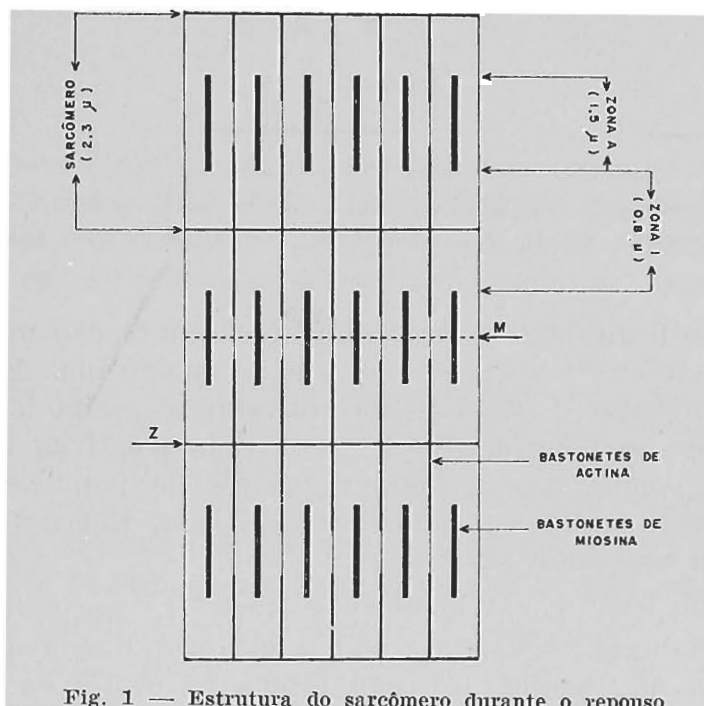


Fig. 1 — Estrutura do sarcômero durante o repouso muscular, segundo Huxley e Niedergerk<sup>12</sup>. A zona A (anisotrópica) é mais escura e a zona I (isotrópica), mais clara: na zona A (filamentos grossos e finos superpostos) existe uma área menos densa, no meio da qual há uma estria pálida (linha M); na zona I (filamentos finos) existe uma estria de dupla refração (linha Z). O sarcômero ou unidade contrátil está compreendido entre duas estrias Z.

pela contração muscular. O mecanismo da contração passou a ser explicado da seguinte forma: nas miofibrilas em repouso os filamentos de actina e miosina guardam entre si uma certa distância graças a potenciais elétricos de repulsão em equilíbrio estável (grupos carboxílicos negativos em equilíbrio com íons potássio); após estimulação, rompe-se o equilíbrio elétrico e a actina se une à miosina, formando actomiosina que, por sua vez, em presença do ATP, se contrai.

Partindo do modelo estrutural descrito por Huxley e de investigações realizadas mediante a implantação de microelectródios na fibra muscular, passou-se a admitir o seguinte mecanismo para a contração muscular: no estado de repouso os filamentos de actina e de miosina estão em paralelo e com suas extremidades imbricadas; durante a contração e descontração muscular

os filamentos deslizam uns sôbre os outros, aumentando ou diminuindo o grau de imbricamento; na contração máxima os filamentos praticamente se superpõem (fig. 2).

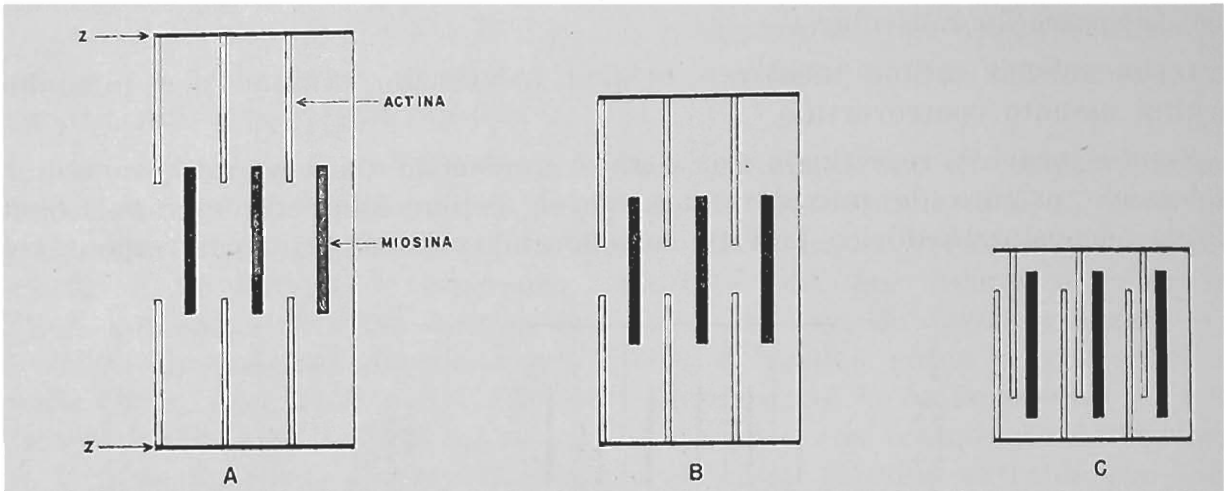


Fig. 2 — Imbricamento dos miofilamentos protéicos no sarcômero: em A, músculo em repouso; em B, contração média; em C, contração máxima.

Quanto às manifestações elétricas durante a contração muscular, Hill (cit. por Woodbury e Ruch<sup>20</sup>) estabeleceu que a membrana da fibra muscular (sarcolema) em repouso é isoeétrica; durante a estimulação há troca de cargas negativas do interior da fibra por cargas positivas externas, ou seja, despolarização da membrana, gerando diferença de potencial — *corrente de ação* — responsável, direta ou indiretamente, pela liberação da acetilcolina, ativadora da fibra muscular.

Segundo Huxley (cit. por Woodbury e Ruch<sup>20</sup>), concomitantemente à despolarização da membrana, a estria Z que a ela está ligada na zona I também se despolariza e a acetilcolina liberada altera as condições de equilíbrio dos filamentos de actina próximos às estrias Z, do que decorre a ativação do mecanismo contrátil, isto é, um estado de pré-contração; em presença de ATP, o equilíbrio elétrico entre os filamentos se rompe e êstes deslizam uns sôbre os outros, imbricando-se na contração de intensidade média e superpondo-se na contração máxima.

Durante a contração muscular ocorrem alterações estruturais, elétricas, químicas e térmicas visando a produzir energia (tensão ou fôrça), empregada para deslocar (encurtamento) ou para manter (sustentar) um segmento corporal.

A tensão exercida pelo músculo nos pontos de inserção é geralmente elevada. Woodbury e Ruch<sup>20</sup> afirmam que a tensão do músculo tríceps sural corresponde a 4 a 6 vêzes o pêso total do corpo, respectivamente, quando um indivíduo anda ou corre. Para Fick (cit. por Woodbury e Ruch<sup>20</sup>), o músculo glúteo do homem pode exercer tensão equivalente a cêrca de 140 libras; se todos os músculos do corpo humano, representando um total de cêrca de  $2,7 \times 10^8$  fibras musculares, exercessem sua ação em um sentido único, poderiam desenvolver tensão equivalente a 25 toneladas.

A contração muscular pode deslocar os pontos de inserção, aproximando-os e determinando movimento articular (contração concêntrica ou isotônica), man-

ter equidistantes os pontos de inserção, fixando segmentos (contração estática ou isométrica) ou permitir que o músculo se alongue apesar de resistir ao estiramento (contração excêntrica ou de alongamento). Num movimento complexo os três tipos de contração podem ocorrer de modo concomitante ou sucessivo. Assim, ao segurar-se um copo, a contração do músculo bíceps braquial é isométrica (a tensão do bíceps é igual ao peso do antebraço acrescido do peso do copo e do líquido); ao deslocar o antebraço no sentido de levar o copo à boca, a contração é isotônica (a tensão do bíceps vence a resistência oposta pelo peso do antebraço e do copo com o líquido); quando o copo é recolocado sobre a mesa, a contração é excêntrica ou de alongamento (o peso do antebraço e do copo, bem como a ação do músculo tríceps braquial, que se contrai, são maiores que a tensão do bíceps e, por isso, este se alonga).

### RECEPTORES

O músculo esquelético possui vários tipos de receptores: o fuso muscular (FM), o órgão tendíneo de Golgi (OT), o corpúsculo de tipo Golgi-Mazzoni e a terminação nervosa livre. Dêstes, só os dois primeiros têm interesse porque recebem os estímulos relativos ao estado de tensão e estiramento muscular.

*Fusos musculares* — O FM foi pela primeira vez observado por Miescher em 1848 (apud Harrison<sup>11</sup>); Weismann considerou-o como músculo embrionário e Kühne denominou-o “fuso muscular” (1863); Kerschner (1888) admitiu que o FM era órgão sensitivo. Foi, entretanto, Sherrington quem comprovou que o FM é um órgão sensitivo e Ruffini descreveu sua estrutura de forma detalhada. Fulton e Pi-Suñer (cit. por Harrison<sup>11</sup>) introduziram os conceitos da disposição em paralelo para os FM e em série para os OT, enquanto, em 1933, Matthews<sup>17</sup> demonstrou que as descargas dos FM eram induzidas pelo estiramento do músculo.

Foi a partir de 1945 que os estudos sobre a anátomo-fisiologia do FM tomaram impulso, depois que Leksell (cit. por Kuffler e col.<sup>14</sup>) descreveu as fibras de menor diâmetro, provindas de pequenas células motoras das pontas cinzentas anteriores da medula, que se dirigiam para as fibras musculares intrafusais, salientando sua importância na regulação da sensibilidade e tensão intrafusais.

Barker (cit. por Crosby e col.<sup>8</sup>) verificou que o FM é constituído por cápsula de tecido conjuntivo com alguns milímetros de espessura, contendo em média 2 a 10 fibras musculares intrafusais, terminações de fibras sensitivas e terminações de fibras motoras. As fibras musculares intrafusais inserem-se pelas extremidades ao tecido conetivo dos pólos da cápsula, dela separadas por espaço que contém líquido semelhante à linfa (fig. 3). Tiegs (cit. por Harrison<sup>11</sup>), mediante o exame de músculos de vertebrados, constatou que a estrutura do FM é tanto mais complexa quanto mais elevada fôr a localização do animal na escala filogenética: o peixe é desprovido de fusos; a salamandra tem fusos rudimentares e não encapsulados; répteis e batráquios possuem fusos rudimentares encapsulados; nos mamíferos o fuso atinge o máximo de complexidade estrutural.

O número de fusos varia de acôrdo com a atividade muscular, sendo maior nos músculos sujeitos a maior estiramento e nos que participam de movimentos delicados. Schulze e Voss (cit. por Harrison<sup>11</sup>) calculam em cêrca de 80 o número de FM do abductor curto do polegar (29,3 fusos por grama de músculo) e em 368 o número de FM para o grande dorsal (1,3 fusos por grama de músculo); acreditam êstes autores que o oblíquo capitis superior é, dos músculos do corpo humano, o mais rico em FM.

Os FM dispõem-se paralelamente em relação às fibras musculares; segundo Cöers e Durand<sup>6</sup>, no adulto medem cêrca de 2 a 20 mm de comprimento e 1,5 a 4,0 mm de espessura; seu tamanho varia com a idade e com o comprimento do músculo.

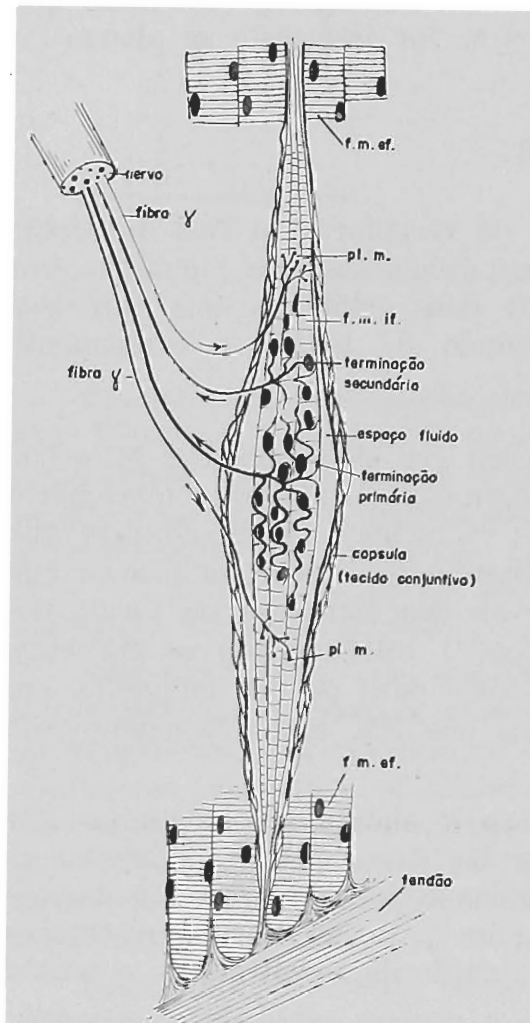


Fig. 3 — Estrutura do fuso muscular (apud A. Brodal<sup>5</sup>).  
Legenda: f.m.ef., fibra muscular extrafusilar; f.m.if., fibra muscular intrafusilar; pl. m., placa motora.

Segundo Boyd<sup>4</sup> a secção transversa do fuso ao nível do saco linfático (zona mais espessa) revela por fora as fibras musculares extra-fusais (FMEF); logo abaixo o anel de tecido conjuntivo no interior do qual está o espaço linfático; no centro, estruturas circulares escuras que são os núcleos das fibras musculares intrafusais (FMIF). Umhas fibras são longas (cêrca de 8 mm) e têm núcleos conglomerados e outras são curtas (cêrca de 4 mm) e têm núcleos dispostos em cadeia. As FMIF são estriadas nos pólos do FM (porção contrátil), estriação esta que tende a desaparecer na zona equatorial ou dos miofibrilas (porção não contrátil). A espessura das FMIF também difere: as com núcleo conglomerado ou fibras longas medem 25 micra de espessura e as de núcleo em cadeia ou fibras curtas 12 micra. As FMIF longas têm coloração mais escura que as curtas, o que decorre do fato de que, nas fibras longas, o número de miofibrilas é maior e a disposição é uniforme. O comportamento dos dois tipos de FMIF difere após a desnervação; assim, após a secção da raiz anterior, Boyd verificou que as fibras longas atrofiam pouco, enquanto as curtas e as extrafusais rápida e intensamente; as diferenças entre os dois tipos de fibras intrafusais se acentuam após a desnervação.

Quanto à inervação, (fig. 4) os fusos têm terminações aferentes ou sensitivas denominadas, segundo sua forma, de anuloespiral — terminação primária — e buquês — terminação secundária; cada fuso muscular possui uma única terminação sensitiva primária e várias terminações secundárias; estas últimas podem não existir em “fusos simples” embora êstes tenham os dois tipos de FMIF; pode existir só uma terminação secundária ou um número



superior, até o limite máximo de cinco; comumente encontram-se duas terminações secundárias dispostas de cada lado da terminação primária ou ambas do mesmo lado.

As terminações primária e secundária são supridas por dois tipos diversos de fibras aferentes<sup>16</sup>: as fibras do grupo Ia com cêrca de 12 a 20 micra de

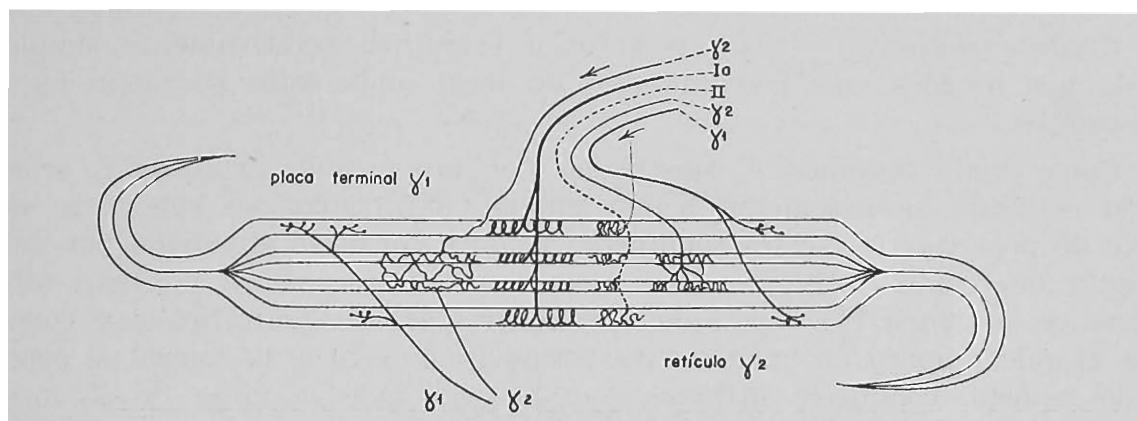


Fig. 4 — Inervação das fibras musculares intrafusais segundo Boyd<sup>3</sup>.  
 Legenda:  $\gamma_1$ , fibra eferente gama-1;  $\gamma_2$ , fibra eferente gama-2; Ia, terminação sensitiva primária; II, terminação sensitiva secundária.

espessura e velocidade de condução em tórno de 120 m/seg., suprem as terminações primárias e raramente se ramificam; as fibras do grupo II com cêrca de 6 micra de espessura, suprem as terminações secundárias, sendo que na maioria das vêzes há uma relação de 1:1, podendo, entretanto, uma fibra suprir duas terminações secundárias de um mesmo fusão ou de fusões diferentes. As terminações primárias consistem em espirais, cada uma das quais envolve uma FMIF seja de núcleo conglomerado, seja de núcleo em cadeia; as fibras do grupo II, que conduzem informações provindas da terminação secundária, conetam-se só com fibras musculares de núcleo em cadeia.

A inervação motora das FMIF constitui ainda assunto controvertido. Cooper e Daniel<sup>7</sup> acreditam que existam tipos distintos de fibras motoras para os dois tipos de FMIF; Boyd, mediante a secção de raízes dorsais, verificou que, após a degeneração das terminações pelas dependentes, permaneciam intactos dois tipos de fibras no fusão muscular; estas desapareciam após a secção da raiz ventral. Concluiu Boyd que ambas as fibras motoras eram somáticas e foram por êle denominadas gama 1 (as maiores e com espessura de 3 a 4 micra) e gama 2 (as menores e com 0,5 a 1 micron de espessura). As fibras gama 1 terminam em placas motoras das FMIF de núcleo conglomerado, situadas nas proximidades de seus pólos, de tal forma que a porção central ou zona equatorial não recebe inervação motora; as terminações das fibras gama 2 se conetam com as FMIF de núcleo em cadeia.

Estudos recentes mostraram que o estiramento muscular aumenta a tensão intrafusão e a descarga de estímulos, enquanto a contração muscular interrompe a estimulação, fazendo cessar a tensão do fusão muscular. Granit<sup>10</sup> verificou que, dentro de limites fisiológicos, o aumento de descarga do fusão muscular é proporcional ao estiramento do músculo e atua em sentido contrário, visando a manter constante o comprimento do músculo. Assim, durante o estiramento, o influxo resultante das variações de comprimento das formações anuloespirais dos fusões musculares atinge a medula espinal de onde

partem novos influxos que, pelos axônios  $\alpha$ , atingem as fibras extrafusais; em conseqüência, estas tendem a contrair-se, opondo-se ao estiramento proporcionalmente à intensidade dêste último. A contração muscular, diminuindo a distensão do fuso, interrompe os influxos originados na formação anulo-espiral.

*Órgãos tendíneos* — Este receptor é estrutura relativamente simples, situado nos tendões, nas proximidades do local onde êstes se unem às fibras musculares.

Cada órgão tendíneo é constituído por numerosas terminações sensitivas (cujo conjunto se assemelha a um buquê) localizadas na superfície de um feixe de pequenos fascículos tendíneos, sendo o conjunto envolvido por delicada cápsula de tecido conjuntivo. A fibra nervosa que supre o órgão tendíneo (pertence ao grupo Ib) depois de atravessar a cápsula ramifica-se e conecta-se com grande número de buquês. As fibras Ib têm 10 a 12 micra de espessura e, no homem, conduzem influxos com a velocidade máxima de 65 m/s.

Cada músculo contém vários órgãos tendíneos e, no músculo solear do gato, por exemplo, existem cêrca de 45 OT. No homem não foram realizadas contagens completas, mas é sabido que os OT são numerosos e encontram-se em tórno das origens e inserções dos músculos.

Os OT dispõem-se em série com os fusos musculares e as FMEF. O OT não recebe inervação eferente; é estrutura sensitiva que, mediante as fibras Ib, envia influxos para o sistema nervoso central.

Os OT são estimulados tanto pela tração como pela contração do músculo. Os estímulos resultantes tendem a inibir a contração quando a tensão é excessiva.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ADAMS, R. D.; DENNY-BROWN, D.; PEARSON, C. M. — Diseases of muscle. Paul B. Hoeber Inc., New York, 1953.
2. BACH, L. M. N. — Conversion of red muscles to pale muscles. Proc. Soc. exp. Biol. 67:268-269, 1948.
3. BOYD, T. A. — The tenuissimus muscle of the cat. J. Physiol., 133:35-36P, 1956.
4. BOYD, T. A. — The morphology of muscle spindles and tendon organs. In C. A. Swinyand: The role of the gamma system in movement and posture. An. Crippled Children, New York, 1964, pág. 2-17.
5. BRODAL, A. — Spasticity: Anatomical aspects. Acta Neur. Scand. suppl. 3, 38:9-40, 1962.
6. COERS, C.; DURAND, J. — Dounés morphologiques nouvelles sur l'innervation des fuseaux neuromusculaires. Arch. biol. (Paris) 67:685-715, 1956.
7. COOPER, S.; DANIEL, P. M. — Muscle spindles in man; their morphology in the lumbricals and the deep muscles of the neck. Brain 86:563-586, 1963.
8. CROSBY, E. C.; HUMPHREY, T.; RAUER, E. W. — Correlative Anatomy of the Nervous System. Mac Millan Co., New York, 1962.
9. FULTON, J. F. — Physiology of the nervous system. Oxford University Press, London, 1943.
10. GRANIT, R. — Control de la motilidad, hipertonia y espasticidad. Acta. Neur. Latinoamericana 4:333-341, 1958.
11. HARRISON, V. F. — A review of skeletal muscle. Phys. Ther. Rev. 41:17-24, 1961.
12. HUXLEY, A. F.; NIEDERGERKE, R. — Structural changes in muscle during contraction and stretch and their structural interpretation. Nature (London) 173:971-973, 1954.
13. HUXLEY, H.; HAUSEN, J. — Nature (London) 173:973-976, 1954.
14. KUFFLER, S. W., HUNT, C. C.; QUILLIAM, J. P. — Function of medullated small nerve fibers in mammalian ventral roots: efferent muscle spindle innervation. J. Neurophysiol. 14:29-54, 1951.
15. LOSKHART, R. D. — The anatomy of muscles and their relation to movement and posture. In Bourne: Muscle. Academic Press, New York, 1:1-61, 1960.
16. LLOYD, D. P. C.; CHANG, H. T. — Afferent fibers in muscle nerves. J. Neurophys. 11:199-208, 1948.
17. MATTHEWS, B. H. C. — Nerve endings in mammalian muscle. J. Physiol. (Lond.) 78:1-53, 1933.
18. SZENT-GYORGYI, A. — What we need to know about muscle. Neurology 8:68-71, 1958.
19. TESTUT, L. — Traité D'Anatomie Humaine. 7.<sup>a</sup> ed. em língua francesa. Vol. I, pág. 659-714, G. Doin, Paris, 1921.
20. WOODBURY, S. W.; RUCH, P. — Muscle. In Ruch, Patton, Woodbury e Tow: Neurophysiology. Saunders, Philadelphia, 1961, pág. 96-127.

---

## AÇÕES DO HORMÔNIO PARATIREOIDIANO E HIPERPARATIREOIDISMO PRIMÁRIO

JOSÉ M. TABOSA VERÍSSIMO \*

### INTRODUÇÃO

As glândulas paratireóides foram descritas pela primeira vez de maneira precisa por Sandström<sup>145</sup>, em 1880. Em 1898, Vassale e Generali<sup>169</sup> demonstraram claramente que a retirada destas glândulas em cães ou gatos provocava morte em tetania. Baseados em seus estudos, estes autores admitiram que as glândulas paratireóides tinham função anti-tóxica, conceito que perdurou por alguns anos.

Em 1903, Askanazy<sup>13</sup>, com base em achados de necrópsia, sugeriu uma relação entre tumor de glândulas paratireóides e a doença fibrocística dos ossos, descrita por von Recklinghausen<sup>137</sup>, em 1891. A relação dessas glândulas com o esqueleto se tornou mais evidente com a demonstração por Erdheim<sup>55</sup>, em 1907, de hiperplasia das paratireóides em pacientes com osteomalácia. Ainda Erdheim<sup>54</sup>, em 1914, observou aumento de paratireóides em ratos com raquitismo. O resultado destas investigações poderia significar que o aumento das paratireóides na osteomalácia é compensatório do desvio metabólico, responsável pela doença óssea.

Em 1908, Mac Callum e Voegtlin<sup>109</sup> demonstraram níveis baixos de cálcio sérico em cachorros que desenvolveram tetania por paratireoidectomia total. Estes autores verificaram ainda que os sintomas de tetania provocados pela retirada das paratireóides eram aliviados após injeções de sais de cálcio.

Em 1911, Grenwald<sup>71</sup> relatou que, em animais paratireoidectomizados, além das alterações do metabolismo do cálcio, verificava-se também uma diminuição dos fosfatos urinários, com uma elevação de sua concentração no sangue.

Em 1915, Schlangenhauer<sup>148</sup> sugeriu que os tumores das paratireóides constituiriam a causa da doença óssea concomitante, recomendando, como tratamento racional para tais casos, a paratireoidectomia. Apesar desta sugestão, somente em 1926 Félix Mandl<sup>110</sup>, cirurgião vienense, retirou um adenoma de paratireóide de um paciente com doença óssea fibrocística. As melhoras clínicas apresentadas por este paciente no pós-operatório comprovaram a relação entre os dois fatos.

---

\* Médico-assistente do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.

Hanson em 1924<sup>81</sup> e Collip em 1925<sup>38</sup>, independentemente, anunciaram pela primeira vez a preparação de um extrato de glândulas de paratireóide com princípio biologicamente ativo.

Em 1926, ainda Collip<sup>39</sup>, demonstrou que a injeção regular dêste extrato prevenia a tetania de cachorros tireoparatireoidectomizados e elevava a concentração de cálcio no sôro de cachorros normais e sem paratireóides.

Como consequência dêstes estudos fisiológicos, Hannon, Shorr, McClellan, Dubois e Bauer; McClellan e Hannon; Bauer, Albright e Aub<sup>19, 80, 114</sup>, entre 1926 e 1930, nos Estados Unidos da América do Norte, estudaram metabòlicamente um paciente portador de osteíte fibrosa, cística de von Recklinghausen. Nesta época, êstes autores não estavam muito seguros da patologia da referida doença e encaravam-na como uma forma de osteomalácia. Reconheceram, no entanto, que as alterações do metabolismo de cálcio e fósforo eram desvios no mesmo sentido dos que ocorriam em pacientes injetados com hormônio paratireoidiano (PTH). A importância destas pesquisas se encontra na caracterização, em bases puramente funcionais, de um *estado de hiperpartireoidismo*. Êste paciente, capitão da marinha mercante, tornou-se famoso por sua estóica participação nas pesquisas em tôrno do seu próprio caso. Em abril de 1926, foi operado com o diagnóstico de hiperpartireoidismo. Entretanto, o adenoma paratireoidiano, de localização mediastinal, sòmente foi encontrado após a sétima operação em 1932<sup>20</sup>. Nesta época, já existiam como complicação da doença nefrocalcinose e litíase renal, além de pielonefrite crônica. Êstes achados sugeriram, imediatamente, a possibilidade de serem encontrados, entre os pacientes com litíase renal, alguns casos de hiperparatireoidismo. Albright e col.<sup>5</sup> iniciaram tal verificação e dentro de duas semanas um caso de calculose renal e hiperparatireoidismo foi operado. Êste paciente ainda não possuía a doença óssea clássica de von Recklinghausen, mas sòmente uma rarefação óssea de grau moderado. Daí por diante, inúmeros casos de hiperparatireoidismo por adenoma de paratireóide foram sendo descritos na literatura mundial<sup>11, 22, 28, 32, 35, 52, 57, 73, 79, 88, 92, 113, 128, 131, 149</sup>.

Nos anos seguintes, muitos aspectos metabólicos do hormônio paratireoidiano, no que diz respeito ao metabolismo do cálcio e do fósforo, foram esclarecidos por Albright e col.<sup>3, 4, 6, 9</sup>. Por outro lado, muitos investigadores foram preparando extratos de paratireóide com ação cada vez mais potente, até culminar com o isolamento do hormônio purificado em 1959, por Rasmussen e Craig<sup>135</sup>.

## EFEITOS DO HORMÔNIO PARATIREOIDIANO

### 1. *Sôbre o rim:*

a) Reabsorção tubular de cálcio — Talmage e col.<sup>156, 158, 160</sup> demonstraram, pela primeira vez, aumento da excreção urinária de cálcio em ratos, como primeiro efeito da paratireoidectomia. Êste fato ocorreu até que a concentração sanguínea caísse para níveis abaixo dos fisiológicos. Além disto, nestas mesmas experiências, como confirmação dêstes resultados, verificaram ainda que a administração de PTH inicialmente diminuía a excreção

urinária de cálcio, ao mesmo tempo que o cálcio sanguíneo se elevava. Observações correlatas foram feitas por Albright e Ellsworth<sup>8</sup>; Widrow e Levinsky<sup>172</sup>; Kleeman e col.<sup>96</sup> e Buchanan e col.<sup>30</sup> em outras espécies. A queda da calciúria como efeito inicial do PTH, tanto em pessoas como em animais com hipoparatiroidismo<sup>8, 96, 158</sup>, provavelmente é devida a uma elevação do Tm para o cálcio nos túbulos renais.

Assim, como resultado da ação hormonal sobre o túbulo, um aumento da atividade paratireoidiana deveria produzir diminuição do cálcio urinário.

Tal conclusão contradiz a noção clássica derivada do estudo dos quadros clínicos e experimentais de hipo e hiperparatiroidismo. Na realidade, as variações da calcemia e conseqüentemente da quantidade de cálcio filtrada no glomérulo constituem a variável mais importante na determinação da calciúria. Assim, o excesso de cálcio urinário do hiperparatiroidismo traduz o aumento da filtração glomerular, que se sobrepõe à conseqüência da função tubular; análogamente, no hiperparatiroidismo, a redução da concentração plasmática do cálcio difusível é que explica a escassez do cálcio urinário, a despeito da diminuída reabsorção tubular desse íon.

b) Filtração, reabsorção ou excreção de fosfatos pelos túbulos renais — Albright e Ellsworth em 1929<sup>8</sup> assinalaram um aumento da fosfatúria no homem, após injeção de PTH. Depois deste trabalho inicial, muitos autores têm sugerido um aumento da filtração glomerular de fosfatos nos estados de excesso de PTH, tanto no homem quanto em animais<sup>76, 77, 78, 84, 85, 93, 119</sup>; outros ainda têm referido uma diminuição da reabsorção de fosfatos ou um aumento da excreção de fosfatos pelos túbulos renais<sup>7, 31, 97, 104, 105, 132, 142</sup>.

Rich e col.<sup>142</sup> após injeções intravenosas de PTH purificado no homem encontraram um aumento, dentro de 10 a 15 minutos, da excreção de fosfatos, sem nenhuma alteração da filtração glomerular. Experimentalmente, Levinsky e Davidson<sup>105</sup>, trabalhando com frangos confirmaram estes achados. Nestas aves, os rins apresentam um sistema de circulação portal com tal dispositivo que, injetando uma substância numa veia da perna, somente o rim daquele lado será perfundido sem passar o líquido pela maioria dos glomérulos. Utilizando esta técnica, estes autores demonstraram que a injeção de PTH purificado em um sistema portal renal do frango resultou num aumento unilateral da excreção de fosfatos. Estes dados foram comprovados por Lavander e col.<sup>104</sup> que injetaram PTH diretamente na artéria renal de cachorro e observaram um aumento da fosfatúria, unilateralmente, sem alteração da filtração glomerular. Analisando todos estes resultados conclui-se por um definitivo afastamento de possível aumento da filtração glomerular de fosfatos no hiperparatiroidismo. Todavia, com esta análise, não se fica sabendo se o aumento da fosfatúria por excesso de PTH decorre por aumento da secreção ou por diminuição da reabsorção tubular. Nicholson e Shepherd<sup>124</sup>, em trabalho mais recente, lesando o primeiro terço dos túbulos proximais de cachorros com bicromato de potássio, tiveram como resultado um acentuado aumento da excreção de fosfatos. As lesões dos dois últimos terços dos túbulos proximais com tartarato de sódio não tiveram efeito sobre a fosfatúria. Todavia, as lesões dos túbulos distais com injeções retrógradas ascendentes de cloreto de mercúrio no ureter reduziram acentuadamente a excreção de fosfatos. Ainda

Nicholson<sup>123</sup> em trabalho que confirma inteiramente o anterior, quando injetou 20 unidades de PTH por kg/pêso em cachorros com lesão distal tubular unilateral, verificou que a excreção de fosfatos pelo rim doente não se modificou enquanto pelo rim normal aumentou significativamente. Ainda em cachorros, êste mesmo autor, neste mesmo trabalho, provocou lesão unilateral atingindo o primeiro têtço ou os dois últimos têtços dos túbulos proximais e obteve como resultado, após a injeção de extrato paratireoideo, acentuado aumento da excreção de fosfatos, tanto no rim normal como no rim doente. Dêstes resultados conclui-se que os fosfatos são reabsorvidos no primeiro têtço dos túbulos proximais e ativamente excretados pelos túbulos distais. Outros autores, através de métodos diferentes (diurese osmótica, estudo da capacidade excretora de fosfatos sob infusão dêstes elementos e ação do PTH no homem) sugerem a possibilidade de secreção tubular de fosfatos em mamíferos<sup>16, 97, 132</sup>. O trabalho de De Verdier<sup>49</sup> mostrando um aumento do "turnover" de P<sup>32</sup> nas frações de fosfoproteínas e nos compostos fosfáticos orgânicos, em tecido renal de rato tratados com PTH, faz com que se pense serem êstes achados mais condizentes com um aumento da secreção tubular do que com uma diminuição da reabsorção tubular de fosfatos. Todavia, apesar de todos êstes dados esta questão ainda não está decidida na literatura. Assim, Bronner e Thompson<sup>29</sup> estudando o fluxo transtubular de fósforo radioativo em cachorros, concluíram que sòmente pequena quantidade de fosfatos deve ser secretada pelos túbulos. Taugner e col.<sup>163</sup> estudando a distribuição de fosfatos inorgânicos nos túbulos de gatos após injeções intravenosas de fósforo radioativo também concluíram que apenas pequena quantidade de fosfatos é secretada pelos túbulos distais. Conclusões semelhantes foram tiradas de experiências usando técnicas de "stopflow"<sup>138, 144</sup>. Recentemente, Strickler e col.<sup>155</sup> em estudos de micropunção tubular em ratos normais e com sobrecarga de fosfatos não demonstraram evidências de secreção tubular de fosfatos.

Quaisquer que sejam as dúvidas sòbre o mecanismo intra-renal responsável por êste efeito do PTH, a hiperfosfatúria resultante parece traduzir realmente uma ação hormonal direta sòbre o rim. Dessa drenagem de fosfato para o meio exterior resulta uma diminuição de sua concentração no meio interno. É a hipofosfatemia característica da hiperatividade primária da paratireóide. No hipoparatireoidismo, ao contrário, a excreção renal de fosfatos se torna menos ativa que no estado normal, resultando a hiperfosfatemia que caracteriza essa insuficiência endócrina.

## 2. Sòbre o osso:

Houve tempo em que se pensou que os efeitos do PTH sòbre o cálcio sérico e sòbre o osso fòssem secundários às alterações do metabolismo do fósforo, isto é, à excreção aumentada de fosfatos pelo rim e à conseqüente hipofosfatemia. Essa noção teórica foi dada pelo esquema de Albright<sup>4, 8, 9</sup>, em que êste autor resumia uma hipótese explicativa de muitos aspectos do hiperparatireoidismo tomando, como ponto de partida único, o efeito fosfatúrico do PTH. Nesse esquema admitiam-se os seguintes nexos causais sucessivos: (a) ação hormonal sòbre o rim — (b) hiperfosfatúria — (c) hipofosfatemia — (d) diminuída velocidade de precipitação de minerais no esqueleto

(com persistência da reabsorção óssea) — (e) desmineralização do esqueleto (donde a doença óssea). Da conseqüência (d) resultaria disponibilidade de cálcio não aproveitado no osso, donde a hipercalcemia e a conseqüente hipercaleciúria. Este engenhoso esquema, entretanto, pressupõe a função renal como variável inicial.

Outra escola tendo à frente Collip<sup>40, 41, 167</sup> achava que o PTH agia diretamente sobre o osso determinando conseqüentemente sua desmineralização. Tanto Albright quanto Collip, prosseguindo em suas investigações, perceberam que ambos tinham razão, pois os dois investigadores até então, estavam tratando do problema parcialmente. Assim, Collip<sup>122</sup> confirmou os trabalhos de Albright sobre a ação fosfatúrica do PTH e Albright<sup>91</sup>, em trabalho experimental, demonstrou que injeções de PTH em ratos nefrectomizados produzem lesões de reabsorção óssea, confirmando portanto os trabalhos de Collip. Por outro lado, Stoerk<sup>154</sup> demonstrou que a paratireoidectomia ocasiona queda de calcemia em ratos nefrectomizados. Estes fatos foram confirmados por Talmage e col.<sup>159</sup> em ratos e por Grollman<sup>72</sup> e Monahan e col.<sup>120</sup> em cachorros.

Barnicot<sup>17</sup> pela primeira vez, evidenciou o efeito direto de PTH sobre o osso, ao demonstrar áreas localizadas de osteíte fibrosa, através de transplantes de tecido paratireoídiano colocados em direto contacto com o perióstio do crânio. Logo após, Chang<sup>34</sup> confirmou pelo mesmo método estes resultados. Gaillard<sup>65, 66</sup> prosseguindo estes estudos, além de mostrar em convincentes trabalhos a ação direta do PTH sobre o osso, ao verificar áreas de reabsorção osteoclásticas contíguas aos transplantes de paratireóide, demonstrou também, que o extrato paratireoídiano colocada em cultura de tecido ósseo em crescimento, criou condições favoráveis para a formação e sobrevida dos osteoclastos, ao mesmo tempo que se notava desaparecimento de osteoblastos típicos com ausência de formação de matriz óssea protéica. Da análise destes resultados conclui-se por uma definitiva ação direta do PTH sobre o osso, através de estímulo aos osteoclastos. Por outro lado, trabalhos de vários laboratórios<sup>23, 26, 53, 94, 95, 150, 151</sup> demonstraram através de alterações de mucoproteínas, seromucóide, mucopolissacárides ou ainda uromucóide, a existência de um efeito direto do PTH sobre a matriz óssea.

Sendo assim, o mecanismo indireto do efeito do PTH sobre a mineralização óssea e sobre a calcemia, traduzido no esquema de Albright, não representa senão uma parte da ação da paratireóide sobre o metabolismo do cálcio.

### 3. Sobre o intestino:

Em 1929, Albright e col.<sup>7</sup> estudando os efeitos do PTH sobre a absorção intestinal de cálcio em 13 pessoas normais numa ingestão de baixo teor, não encontrou nenhuma alteração significativa. Todavia, o primeiro caso de hiperparatireoidismo primário descrito nos Estados Unidos tinha um cálcio fecal entre 10 a 30% do total eliminado, enquanto que normalmente o cálcio fecal oscila entre os níveis de 70- a 90% do total excretado<sup>18, 19</sup>.

Daí para cá, são várias as referências de cálcio fecal baixo em casos de hiperparatireoidismo. O próprio Albright e col.<sup>6</sup> estudando dois casos de hiperparatireoidismo assinalaram a presença de um cálcio fecal baixo numa ingestão pobre em cálcio. Aub e col.<sup>15</sup> referem uma subida do cálcio fecal

de mais ou menos duas vezes, após a retirada do adenoma em dois de três casos de hiperparatireoidismo, apesar do cálcio sanguíneo baixar. Oliveira e Lomonaco<sup>127</sup> demonstraram cálcio fecal baixo em dois pacientes com hiperparatireoidismo primário juvenil. Lichtwitz e Palier<sup>106</sup> encontraram em um caso de hiperparatireoidismo um cálcio fecal de 22% do ingerido, enquanto que na mesma ocasião em um caso de hipoparatireoidismo o cálcio fecal foi de 75% do ingerido. Recentemente, Lafferty e col.<sup>102</sup> encontraram em dois pacientes com hiperparatireoidismo primário cálcio fecal baixo, que aumentou após a retirada cirúrgica dos adenomas. Mais recentemente ainda, Anderson e col.<sup>12</sup> fazendo balanço de cálcio em sete pacientes com adenoma de paratireóide encontraram em quatro um cálcio fecal baixo, enquanto que em três estava aumentado, chegando mesmo a ultrapassar o ingerido. Cook em 1958<sup>43</sup> relatou a presença de um cálcio fecal normal em um paciente de carcinoma de paratireóide.

Experimentalmente, Talmage e Elliot<sup>157</sup> trabalhando com ratos encontraram após paratireoidectomia uma diminuição da absorção do cálcio radioativo pelo intestino delgado "in vivo". Rasmussen<sup>134</sup> também confirmou este fato trabalhando com alças intestinais isoladas de ratos "in vivo". Nestes estudos, o autor mostrou que a paratireoidectomia leva a uma diminuição da capacidade destas alças em manter o gradiente de concentração de cálcio entre os fluídos da face serosa e da face mucosa. Estes fatos foram confirmados por Cramer<sup>46</sup> em cachorros e por Kodicek<sup>99</sup> em ratos. Todavia, Gran em 1960<sup>70</sup> demonstrou que a paratireoidectomia em ratos não altera a absorção intestinal de cálcio. Por outro lado, Dowdle e col.<sup>50</sup> trabalhando "in vitro" com alças intestinais invertidas de ratos tireoparatireoidectomizados não encontraram nenhuma alteração do transporte ativo de cálcio. Estudos de Wasserman e Comar<sup>70</sup> verificando o efeito da paratireoidectomia sobre a absorção intestinal de  $Ca^{45}$ ,  $Sr^{85}$  e  $P^{32}$  sobre alças intestinais de rato "in vivo" e "in vitro", confirmaram inteiramente os dois últimos trabalhos citados acima. Sendo assim, pelo que se lê da literatura, parece serem os dados ainda escassos para uma definitiva conclusão a respeito. Apesar dos trabalhos clínicos existentes e dos trabalhos experimentais de Talmage e Elliot<sup>157</sup> e Rasmussen<sup>134</sup> que praticamente definem a questão, está faltando ainda na literatura um trabalho amplo de investigação clínica ou experimental que trate deste assunto de maneira mais conclusiva.

#### CAUSAS DO HIPERPARATIROIDISMO PRIMÁRIO<sup>136</sup>

a) Em cerca de 90% dos casos, o hiperparatireoidismo primário tem como causa a ocorrência de adenoma único. Cerca de 90% dos adenomas únicos de paratireóide ocorrem em glândulas normalmente localizadas. Dos 10% restantes, 63% estão no mediastino, 30% encontram-se dentro da tireóide e 7% atrás do esôfago.

b) Em torno de 5% dos casos de hiperparatireoidismo, há adenomas múltiplos das paratireóides. Dêstes, cerca da metade dos casos está associada com a síndrome de adenomas de outras glândulas endócrinas e a outra metade sem esta associação.



c) Em quase 5% dos casos de hiperparatireoidismo existe hiperplasia primária das paratireóides em que se verifica o aumento das quatro glândulas. Esta entidade foi descrita por Albright e col. em 1938<sup>10</sup>.

d) Carcinoma como causa de hiperparatireoidismo é uma eventualidade rara, ocorrendo em apenas 0,5% dos casos.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os sintomas e sinais do hiperparatireoidismo primário de uma maneira geral podem ser divididos nos seguintes grupos:

a) *Envolvendo o sistema gênito-urinário*<sup>9, 58, 75, 111, 116, 117, 118, 136, 162</sup>. O sintoma mais comum deste grupo é a cólica renal típica acompanhada de hematuria. Na série de pacientes com hiperparatireoidismo estudado por Hellstrom<sup>82</sup>, 85% dos 115 casos, apresentavam litíase renal ou nefrocalcinose. A possibilidade de hiperparatireoidismo deverá ser considerada em todo caso de litíase renal, principalmente se a calculose fôr bilateral ou recorrente. A incidência de hiperparatireoidismo entre os pacientes de calculose renal gira em torno de 4 a 5% indo algumas estatísticas até 16%.

Nefrocalcinose microscópica ou radiologicamente demonstrável poderá estar presente. Como conseqüência de litíase renal e da nefrocalcinose, poderá aparecer infecção urinária, constituindo-se o quadro clássico de pielonefrite crônica. Este quadro no decorrer de alguns anos poderá levar à insuficiência renal com uremia, edema e hipertensão arterial.

A formação de cálculos e calcificação renal no hiperparatireoidismo primário podem não ser devidas exclusivamente à hipercalcúria. Certamente, a reduzida excreção de íons hidrogênio que se observa em casos de hiperparatireoidismo<sup>126</sup> e seguindo-se injeção de PTH talvez venha a ser um fator importante no mecanismo de formação de cálculos.

Poliúria e polidipsia são sintomas comuns e às vezes de tal magnitude que sugerem o diagnóstico de diabetes insipidus. Provavelmente, a poliúria é ocasionada pela hipercalcemia "per se" ou então é secundária a lesões que esta poderá provocar nas últimas partes dos túbulos distais e nos coletores, as quais poderão ocasionar diminuição da reabsorção de água<sup>51</sup>.

b) *Envolvendo o sistema ósseo*<sup>9, 111, 118, 136</sup> — De uma maneira geral o paciente queixa-se de uma antiga história de vagas dores ósseas, que às vezes pelo seu caráter de atingir progressivamente as articulações dos membros inferiores e coluna vertebral, é confundida como manifestação de reumatismo ou artrite reumatóide. Caso a doença seja de longa evolução as dores ósseas se intensificam e se generalizam e poderá haver fraturas ósseas ao mais leve traumatismo. Nesta eventualidade cistos ósseos poderão estar presentes, alcançando às vezes tamanhos grandes. Na realidade, este é o quadro da osteíte fibrosa cística de von Recklinghausen.

c) *Envolvendo o sistema gastro-intestinal*<sup>14, 44, 111, 118, 136, 153</sup> — Grande parte dos sintomas e sinais digestivos é devida à hipercalcemia. Assim, como manifestação desta e dependendo do seu grau aparecem: anorexia, náuseas, vômitos, constipação intestinal e dores abdominais incaracterísticas.

Úlcera péptica poderá estar associada ao quadro de hiperparatireoidismo. As estatísticas de vários autores, relativas a pacientes com adenoma de paratireóide, assinalam uma incidência de úlcera péptica de 10 a 30%.

Frame e col.<sup>62</sup> numa série de 300 casos de úlcera péptica examinados no Henry Ford Hospital, encontraram apenas 4 casos de hiperparatireoidismo com uma freqüência de 1,3%. Dêstes dados, talvez se possa concluir, que a freqüência de úlcera péptica em pacientes com hiperparatireoidismo primário não ultrapassa de muito a freqüência encontrada na população em geral. Entretanto, como o hiperparatireoidismo é mais comum em mulher (3:1) e sendo a freqüência de úlcera péptica maior no homem (14,9%), que na mulher (6,2%), é provável que exista alguma relação até o momento não muito esclarecida.

d) *Associados à hipercalcemia*<sup>44, 136, 164</sup> — Dependendo do nível da calcemia poderá ocorrer fraqueza muscular generalizada, anorexia, letargia, constipação intestinal, perda de pêso, fadiga, apatia, cefalalgia e insônia. Naturalmente, todos êstes sintomas são vagos e incaracterísticos. Ainda ligados à hipercalcemia poderemos observar uma hipotonia muscular aumentada que pode produzir uma flexibilidade maior dos membros; depósito de cristais de fosfato de cálcio na fissura palpebral, queratite e calcificações nos rins, pulmões, artérias, músculo cardíaco, mucosa gástrica e glândula tireóide. Êstes últimos sinais observa-se principalmente na forma aguda da doença.

e) *Pancreatite* — Em 1937, Cope e col.<sup>45</sup>, pela primeira vez, depois de estudarem dois casos de pancreatite e hiperparatireoidismo, chamam a atenção para a relação entre as duas doenças. Em 1962, Turchi e col.<sup>168</sup> fizeram uma revisão da literatura e encontraram 26 casos desta associação, referindo também mais 2 casos em seu trabalho. Tanto Cope e col.<sup>45</sup> quanto Turchi e col.<sup>168</sup>, acham que a concomitância entre as duas doenças é mais que coincidência, devendo existir alguma relação etiológica entre as duas condições.

Êstes autores, pela revisão que fizeram e pela experiência que possuem, acham que a pancreatite passou a constituir uma das pistas para a descoberta de casos de hiperparatireoidismo. Uma explicação plausível da relação entre as duas doenças parece ainda não existir. Todavia, Turchi e col.<sup>168</sup> lembram três possibilidades: a) o excesso de PTH no hiperparatireoidismo primário ocasionaria necrose do tecido pancreático com secundária calcificação; b) como resultado da hipercalcemia, haveria uma obstrução dos ductos pancreáticos por precipitação de sais de cálcio e conseqüente impecilho à drenagem dos produtos exócrinos do pâncreas; c) o excesso de cálcio poderia acelerar a conversão do tripsinógeno cálcio-dependente em tripsina.

f) *Envolvendo o sistema nervoso central*<sup>25, 60, 118, 136</sup> — Os sintomas e sinais desta área manifestam-se mais nos quadros graves e agudos do hiperparatireoidismo. Nestas eventualidades, poderemos encontrar confusão, depressão, paranóia, lentidão de raciocínio e alucinações. Êstes sintomas podem estar relacionados mais com a hipercalcemia, não sendo provavelmente um específico efeito do excesso do próprio PTH.

## DIAGNÓSTICO DO HIPERPARATIREOIDISMO

a) *Dificuldades do diagnóstico clínico* — Há 40 anos, quando a relação causal entre a osteodistrofia fibrosa cística de von Recklinghausen e adenoma da paratireóide foi estabelecida, a presença de alterações esqueléticas evidentes era critério para suspeita clínica da existência de hiperparatireoidismo. Vimos, entretanto, que muito precocemente, na evolução dos conhecimentos sobre a doença, a litíase urinária serviu como indício clínico a partir do qual se pôde reconhecer hiperparatireoidismo em paciente sem doença óssea clinicamente manifesta.

A revisão, no capítulo anterior, das manifestações clínicas da moléstia dá a medida da variedade de formas pelas quais ela pode exteriorizar-se. Sintomas esqueléticos, urinários, digestivos, neuropsíquicos podem existir num mesmo caso, mais ou menos simultaneamente ou em fases muito distintas da doença. Um portador de adenoma da paratireóide pode se apresentar, entretanto, com queixas relativas a apenas uma dessas formas sintomáticas, que pode ser qualquer das mais inespecíficas manifestações gerais ou dos menos expressivos sintomas digestivos ou urinários.

É, pois, compreensível a dificuldade do diagnóstico precoce. Em consequência, ainda hoje é comum que o diagnóstico de hiperparatireoidismo se comprove pela primeira vez em pacientes com história clínica de alguns anos de duração, ao longo dos quais o verdadeiro diagnóstico escapou a um certo número de clínicos consultados.

Não há regra válida que oriente o diagnóstico clínico nas fases mais precoces da moléstia, cuja duração é longa e cujo verdadeiro início é, em regra, inaparente. Um diagnóstico de hiperparatireoidismo não se considerará tardio se êle possibilitar o tratamento racional (extirpação do adenoma funcionante) antes que a doença óssea tenha progredido ao ponto de se iniciarem deformidades esqueléticas e de criar o risco de fraturas patológicas, e antes que a hipercalcemia, a calcinose, a calculose e a infecção secundária tenham lesado irreversivelmente os rins. O clínico não deve esquecer que o hiperparatireoidismo pode se achar atrás de uma cólica renal, de uma poliúria aparentemente inexplicável, de uma pancreatite aguda, de uma dor óssea incipiente, de certos sintomas digestivos ou psíquicos; e deve, particularmente, tê-lo em mente se se defrontar com alguma combinação de sintomas dessas várias classes.

b) *Crítérios radiológicos*<sup>136</sup> — A hipercalciúria e a hiperfosfatúria do hiperparatireoidismo primário certamente desempenham um papel preponderante na formação de cálculos do trato urinário, assim como nos depósitos de cálcio localizados nos túbulos renais. A calculose renal do hiperparatireoidismo é quase sempre bilateral e como os cálculos são compostos quimicamente de oxalato ou fosfato de cálcio, poderão ser vistos aos raios X devido à sua rádio-opacidade.

A deposição de cálcio nos túbulos coletores produz o que se denomina de nefrocalcinose, revelável também aos raios X. A nefrocalcinose, conforme a sua extensão, poderá se constituir em uma complicação séria, manifestando-se fundamentalmente pelo quadro de insuficiência renal.

É fato conhecido que quando se evidencia no hiperparatireoidismo uma desmineralização óssea demonstrável radiologicamente grandes quantidades do conteúdo de cálcio do esqueleto já foram perdidas. Sendo assim, é provável que no diagnóstico precoce do hiperparatireoidismo não se verifiquem os sinais radiológicos que caracterizam a doença. Todavia, com o evoluir da moléstia, a doença óssea se torna generalizada e progressiva, ganhando neste ponto a denominação de osteíte fibrosa cística de von Recklinghausen. A caracterização deste quadro é a desmineralização óssea generalizada (densidade diminuída de todos os ossos), trabeculado grosseiro e presença de cistos ósseos de tamanhos variáveis.

Conforme o grau da descalcificação óssea poderá haver deformidades ósseas de vários tipos: encurvamentos dos ossos longos, deformidades da bacia, vértebras bicôncavas ou mostrando esmagamentos, diminuição da estatura, deformidade torácica do tipo peito de pombo, com o pescoço enterado no tórax. Complicando todo este quadro e dependendo ainda do grau de desmineralização aparecem as fraturas patológicas, principalmente nos ossos dos membros inferiores.

Uma alteração óssea que vem sendo considerada por vários autores como patognomônica do hiperparatireoidismo são as lesões de reabsorção subperiosteal e endosteal da compacta óssea. Estas alterações são melhor apreciadas nos ossos tubulares da mão, principalmente nas falanges média dos dedos. A superfície subperiosteal da córtex torna-se áspera, finamente irregular e espiculada.

A reabsorção subperiodontal da lâmina dura pode ser considerada uma forma especial de reabsorção subperiosteal. A ausência da lâmina dura foi um sinal de muito valor no passado, todavia, presentemente, seu valor diagnóstico diminuiu bastante pela possibilidade de estar presente em casos de hiperparatireoidismo e de se encontrar ausente em outras doenças que envolvem o sistema ósseo.

Os cistos ósseos e os tumores marrons, possuem a mesma aparência radiológica. Entretanto, após a paratireoidectomia os tumores são substituídos por tecido ósseo, enquanto que os cistos não.

c) *Crítérios bioquímicos* 1, 21, 44, 63, 69, 86, 114, 125, 126, 130, 136 — Os achados laboratoriais clássicos do hiperparatireoidismo são: hipercalcemia, hipofosfatemia, hiperfosfatasemia, hiperfosfatúria, hipercalciúria.

O aumento da fosfatase alcalina do sôro sangüíneo acompanha regularmente a doença óssea mais ou menos patente. Muitos dos pacientes de hiperparatireoidismo primário estudados nos últimos tempos, apresentam-se sem doença óssea radiológica e com os níveis de fosfatase alcalina normais ou discretamente aumentados. É possível que a realização nos dias que correm de um diagnóstico mais precoce e a ingestão de uma dieta mais rica em cálcio, principalmente nos Estados Unidos, sejam fatores concorrentes para que tal fato exista.

A hipofosfatemia, em grande número de casos, também se encontra ausente nos pacientes sem doença óssea ou naqueles que já apresentam um certo grau de insuficiência renal.

Vários índices de excreção de fosfatos também têm sido usados como meio auxiliar para o diagnóstico de hiperparatireoidismo (clearance de fosfatos —  $CP_{04}$ ), reabsorção tubular de fosfatos (TRP) e reabsorção tubular máxima de fosfatos (TmP).

Kyle e col.<sup>101</sup> e Beisel e col.<sup>21</sup>, ambos pertencentes à mesma equipe de trabalho, entre outros, acham que o  $CP_{04}$  tem valor para o diagnóstico de hiperparatireoidismo. Encontraram estes autores uma  $CP_{04}$  em pacientes com adenoma de paratireóide em geral acima de 20 ml por minuto, em contraste com o grupo de controle, em que foi de  $10,8 \pm 2,7$  ml por minuto. Estes autores assinalaram ainda que após a retirada cirúrgica do adenoma, o  $CP_{04}$  caía para níveis normais. Williams e col.<sup>173</sup> determinaram o  $CP_{04}$  em 5 pacientes de hiperparatireoidismo e encontraram resultados elevados em 3 (20-23 ml por minuto) e normal em 2 (7 e 10 ml/minuto). Pronove e Barter<sup>130</sup> não encontraram diferenças significativas entre os grupos de controle e de hiperparatireoidismo, colocados numa dieta de baixo, normal e alto teor de fosfatos.

Com relação ao TRP, expressos em percentagem de fósforo filtrado (% TRP), acha Gordan<sup>69</sup> que este índice no hiperparatireoidismo é menor que os níveis normais de 90-95% numa dieta de 430 mg de fosfatos e ao mesmo tempo também menor que os níveis normais de 75-80% numa dieta de 3000 mg de fosfatos. Em linhas gerais, estes mesmos fatos foram também confirmados por vários outros investigadores, tanto no que diz respeito ao hiperparatireoidismo como no referente às variações de fosfatos da dieta<sup>33, 47, 67, 139, 147, 152, 161, 165</sup>.

Williams e col.<sup>173</sup> realizando o % TRP em 5 pacientes com hiperparatireoidismo encontraram diminuído em 3 (50-78%) e normal em 2 (91 e 95%). Beisel e col.<sup>21</sup> estudando 18 pacientes com adenoma de paratireóide, em todos encontraram um % TRP abaixo de 86%, enquanto que em 8 os resultados estavam nos limites superiores de normalidade (78-86%), segundo o método dos próprios autores. Pronove e Barter<sup>130</sup> também não encontraram diferenças entre a relação TRP/GFP (GFP-filtração glomerular de fosfatos) de um grupo de controle e outro de hiperparatireoidismo, numa dieta de baixo, normal e elevado teor de fosfatos.

Quanto ao TmP acham Williams e col.<sup>173</sup> ser este o melhor método para avaliação dos efeitos do PTH sobre a excreção renal de fosfatos.

Estes autores medindo o TmP em concentrações séricas elevadas de fosfatos encontraram casos de hiperparatireoidismo resultados constantemente reduzidos ou sejam, 33-103  $\mu M/100$  ml GFR, contra níveis de controle variando de 121-150  $\mu M/100$  ml GFR. Todavia, este trabalho não foi confirmado por Reynolds e col.<sup>140</sup> que não distinguiram o grupo de controle dos casos de adenoma paratireoídiano. Estes mesmos fatos foram também corroborados por Pronove e Barter<sup>130</sup>.

A hipercalcemia, segundo a maioria dos autores, é o melhor dado laboratorial para o diagnóstico de hiperparatireoidismo primário, apesar de muitas doenças se acompanharem de níveis elevados de cálcio (tireotoxicose, sarcoidose, mielomas, cânceres, envenenamento por vitamina D). Nestas eventualidades o teste da cortisona<sup>42, 51, 55, 74, 128</sup> tem sido considerado de grande auxílio ao diagnóstico. A cortisona quando aplicada em grandes doses por alguns dias,

reduz a calcemia elevada das doenças acima citadas e não reduz a hipercalcemia do hiperparatireoidismo. Casuística mais recente exige reserva também na aceitação deste significado da "prova da cortisona" no diagnóstico das hipercalcemias.

Com uma freqüência que não é rara tem aparecido na literatura casos de hiperparatireoidismo com calcemia normal<sup>25, 116, 142</sup>. Atualmente, parece ser idéia de muitos que, em tais circunstâncias, repetidas determinações da calcemia permitirão surpreender resultados elevados, quando correto o diagnóstico de hiperparatireoidismo.

Rose<sup>143</sup>, Loyde e Rose<sup>107</sup> e Fanconi e Rose<sup>56</sup>, têm chamado atenção para o fato do cálcio iônico ser aumentado no hiperparatireoidismo, mesmo naqueles casos de cálcio total normal. Infelizmente, estes dados não têm sido confirmado por outros autores<sup>89, 108</sup> provavelmente por dificuldades técnicas.

Como teste para avaliar uma resposta do tecido paratireoídiano, surgiu a prova de sobrecarga intravenosa de cálcio, descrito por Howard<sup>87</sup> pela primeira vez. Este teste baseia-se no princípio que durante ou após a elevação do nível plasmático de cálcio, as glândulas paratireóides normais sejam inibidas, diminuindo sua produção hormonal, enquanto as glândulas autônoma-mente hiperfuncionantes (adenoma) ou hipofuncionantes, não alteram sua secreção, em resposta à elevação da concentração plasmática de cálcio. Como índices de avaliação, em pessoas normais, observa-se uma hiperfosfatemia e uma queda acentuada da fosfatúria. Em pacientes hipoparatireoídianos e nos portadores de adenoma funcionante, se houver resposta, esta será sempre de pequena magnitude ou, então até em sentido contrário a uma resposta normal. Atualmente, o uso desta prova vem sendo limitado, pelas dificuldades que muitas vezes se apresentam em se fazer através dela o diagnóstico diferencial entre hiperparatireoidismo e outras causas de hipercalcemia.

Os testes que avaliam o "turnover" do sistema ósseo ou a formação óssea, têm sido feito pelos pesquisadores, através da infusão intravenosa de estrôncio e da infusão intravenosa de cálcio radioativo. O rápido turnover não tem sido verificado somente em casos de hiperparatireoidismo, mas também, em pacientes com hipertireoidismo, doença de Paget, hiperostose difusa, etc.<sup>18, 64, 100, 141</sup>.

Quanto ao balanço de cálcio provavelmente por ser uma técnica trabalhosa e dispendiosa, não é freqüente na literatura o seu encontro em ossos de hiperparatireoidismo primário. Todavia, quando feito em dieta pobre em cálcio, poderá revelar quase sempre um balanço de cálcio negativo, devido essencialmente à hipercalciúria. Outro dado de importância que através do balanço poderia ser testado, é a hiperabsorção intestinal de cálcio que acompanha os casos de hiperparatireoidismo e que de uma maneira freqüente mas não constante já vem sendo descrito na literatura<sup>6, 12, 19, 43, 45, 80, 102</sup>.

Em conclusão, desde que o hiperparatireoidismo não possa ser diagnosticado clinicamente de maneira precisa, são vários os dados e os testes de laboratório que poderão prestar auxílio. O conjunto hipercalcemia, hipofosfatemia e hiperfosfatemia é de grande significação diagnóstica, a despeito de todas as limitações com que cada qual serviria como índice isolado. Essa combinação de dados, entretanto, nem sempre se encontra em casos provados de hiperparatireoidismo; a concomitância de insuficiência renal avançada é causa im-

portante de alteração do quadro bioquímico diretamente dependente da hiperfunção paratireoidiana.

Anormalidades bioquímicas associadas à alteração óssea em si mesma têm sido muito menos estudadas que as ligadas ao metabolismo mineral. A reabsorção acelerada do tecido ósseo, característica do hiperparatireoidismo, envolve um exagêro do catabolismo dos constituintes orgânicos do tecido. Esta é possível causa do aumento de certos componentes muco-protéicos urinários<sup>26</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

1. ADAMS, H. D.; MURPHY, R. — The menagement of primary hyperparathyroidism. *Surg. Gynecol. Obst.*, 116:1-18, 1963.
2. ALBRIGHT, F. — A page ou of the history of hyperparathyroidism. *J. Clin. Endocr.*, 8:637-657, 1948.
3. ALBRIGHT, F. — The effect of hormones on osteogenesis in man. *Recent Progr. Hormone Res.*, 1:293-353, 1947.
4. ALBRIGHT, F. — The parathyroids-physiology and therapeutics. *J. A. M. A.*, 117:527-533, 1941.
5. ALBRIGHT, F.; BAIRD, P. C.; COPE, O.; BLOOMBERG, E. — Studies on the physiology of the parathyroid glands. IV. Renal complications of hyperparathyroidism., *Am. J. Med. Sci.*, 187:49-65, 1934.
6. ALBRIGHT, F.; BAUER, W.; CLAFLIN, D.; COCKRILL, J. R. — Studies in parathyroid physiology: III. The effect of phosphate ingestion in clinical hyperparathyroidism. *J. Clin. Invest.*, 11:411-435, 1932.
7. ALBRIGHT, F.; BAUER, W.; ROPES, M.; AUB, J. C. — Studies of calcium and phosphorus metabolism. IV. The effect of the parathyroid hormone. *J. Clin. Invest.*, 7:139-181, 1929.
8. ALBRIGHT, F.; ELLSWORTH, R. — Studies on the physiology of the parathyroid grands. I. Calcium and phosphorus studies on a case of idiopathic hypoparathyroidism. *J. Clin. Invest.*, 7:183-201, 1929.
9. ALBRIGHT, F.; REIFENSTEIN, E. C. Jr. — The parathyroid glands and metabolic bone disease. The Williams & Wilkins Company, Baltimore, 1948.
10. ALBRIGHT, F.; SULKOWITCH, H. W.; BLOOMBERG, E. — Further experience in the diagnosis of hyperparathyroidism, including a discussion of cases with a minimal degree of hyperparathyroidism. *Am. J. Med. Sci.*, 193:800-812, 1937.
11. ALLOTT, E. N.; JENSON, J. — Generalized osteitis fibrosa due to retroesophageal parathyroid tumor. *Lancet*, 1:609-611, 1938.
12. ANDERSON, J.; OSBORN, S. B.; TOMLINSON, R. W. S.; WALL, M. — Calcium dynamics of the gastrointestinal tract and bone in primary hyperparathyroidism. *Quart. J. Med.*, 33:421-438, 1964.
13. ASKANAZY, M. — Über Osteitis deformans ohne osteides Gewebe. *Arb. path. Anat. Bakt. zu Tüebingen.*, 4:398-422, 1903-4. (Citação nas ref. 2, 136).
14. ATSMON, A.; FRANK, M.; NATHAN, P. — Recurrent acute hyperparathyroidism with severe gastro-intestinal manifestation. *Gastroenterology*. 39:83-89, 1960.
15. AUB, J. C.; TIBBETS, D. M.; McLEAN, R. — The influence of parathyroid hormone, ures, sodium chloride, fat and of intestinal activity upon calcium. *J. Nutr.*, 13:635-655, 1937.
16. BARCLAY, J. A.; COOKE, W. T.; KENNEDY, R. A. — Evidence for three-component system of renal excretion. *Acta med. Scandinav.*, 128:500-508, 1947.
17. BARNICOT, N. A. — The local action of the parathyroid and other tissues on the bone in intracerebral grafts. *J. Anat.*, 82:323-248, 1948.
18. BAUER, G. C. H.; CARBSON, A.; LINDQUIST, B. — Bone salt metabolism in humans studied by menas of radiocalcium. *Acta med. Scandinav.*, 158:143-150, 1957.
19. BAUER, W.; ALBRIGHT, F.; AUB, J. C. — A case of osteitis fibrosa cystica (octeomalacia?) with evidence of hyperactivity of the parathyroid bodies: metabolic study II. *J. Clin. Invest.*, 8:229-248, 1930.
20. BAUER, W.; FEDERMAN, D. D. — Hyperparathyroidism epitomized: The case of captain Charles E. Martell. *Metabolism*, 11:21-29, 1962.
21. BEISEL, W. R.; GERARD, E. S.; BARRY, K. G.; HERNDON, Jr., E. G.; MERONEY, W. H.; KYLE, L. H. — Phosphate abnormalities in hyperparathyroidism. *Metabolism*, 10:771-780, 1961.
22. BELLIN, D. E.; GERSHWIN, B. S. — Hyperparathyroidism with renal insuficiency. *Am. J. Med. Sci.*, 190:519-525, 1935.
23. BERNSTEIN, D. S.; HANDLER, P. — Effects of parathyroid extrac on sulfate metabolism of cartilage and bone matrix of rachitic rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 99:339-340, 1958.
24. BODANSKY, A. — Phosphatase studies. II. Determination of serum phosphatase. Factors influencing accuracy of determination. *J. Biol. Chem.* 101:93-104, 1933.
25. BOGDONOFF, M. D.; WOODS, A. H.; WHITE, J. E.; ENGEL, F. L. — Hyperparathyroidism. *Am. J. Med.*, 21:583-595, 1956.
26. BORELLI, A.; LEITE, M. O. R.; MARIANI, I.; CINTRA, A. B. U. — Carbohydrates in th non-dialysable fractions of filtered urine in hyperparathyroidism. *Lancet*, 1:290-292, 1963.
27. BOURNE, G. H. — The biochemistry and physiology of bone. Academic Press Inc. — Publishers — New York, 1956.
28. BRINDLE, H. R.; HERRMAN, W. G. — Diffuse calcific deposit autlining the kidney lobules associated with parathyroid adenoma. *Am. J. Roentgenol.*, 41:601-602, 1939.
29. BRONNER, F.; THOMPSON, D. D. — Renal transtubular flux of electrolytes in dogs with special reference to calcium. *J. Physiol.*, 157:232-250, 1961.
30. BUCHANAN, G. D.; KRAINTZ, F. W.; TALMAGE, R. V. — Renal excretion of calcium and phosphate in the mouse as influenced by parathyroids. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*

- 101:306-309, 1959. 31. CARGILL, W. H.; WITHAN, A. C. — Parathormone and the tubular reabsorption of glucose and phosphate in man. *Fed. Proc.*, 8:21-22, 1949. 32. CASTLEMAN, B.; MALLORY, T. B. — The pathology of the parathyroid gland in hyperparathyroidism. A study of 25 cases. *Am. J. Pathol.*, 11:1-72, 1935. 33. CHAMBERS, E. L.; GORDAN, G. GOLDMAN, L.; REIFENSTEIN, E. C. Jr. — Tests for hyperparathyroidism: tubular reabsorption of phosphate, phosphate deprivation, and calcium infusion. *J. Clin. Endocrinol.*, 16:1507-1521, 1956. 34. CHANG, H. Y. — Grafts of parathyroid and other tissues to bone. *Anat. Rec.*, 111:23-47, 1951. 35. CHURCHILL, E. D.; COPE, O. — The surgical treatment of hyperparathyroidism based on 30 cases confirmed by operation. *Ann. Surg.* 104:9-35, 1936. 36. CLARK, E. P.; COLLIP, J. B. — A study of the Tisdall method for the determination of blood serum calcium with a suggested modification. *J. Biol. Chem.*, 63:461-464, 1925. 37. COHEN, S. I.; FITZGERALD, M. G.; FOURMAN, P.; GRIFFITHS, W. J.; de WARDENER, H. E. — Polyuria in hyperparathyroidism. *Quart. J. Med.*, 26:423-431, 1957. 38. COLLIP, J. B. — The extraction of a parathyroid hormone which will prevent or control parathyroid tetany and which regulates the level of blood calcium. *J. Biol. Chem.* 63:395-438, 1925. 39. COLLIP, J. B. — The parathyroid glands. *Medicine*, 5:1, 1926. 40. COLLIP, J. B.; CLARK, E. P.; SCOTT, J. W. — (...) 41. COLLIP, J. B.; PUGSLEY, L. I.; SEYLE, H.; THOMPSON, D. L. — Observations concerning the mechanism of parathyroid hormone action. *Brit. J. Exp. Pathol.*, 15:335-336, 1934. 42. CONNOR, T. -B.; HOPKINS, T. R.; THOMAS, W. C.; CAREY, R. A.; HOWARD, J. E. — Use of cortisone and ACTH in hypercalcemic states. *J. Clin. Endocrinol.*, 16:945, 1956. 43. COOK, P. B. — Hyperparathyroidism due to parathyroid carcinoma. *J. Bone Jt. Surg.*, 40:546-551, 1958. 44. COPE, O. — Hyperparathyroidism: diagnosis and management. *Am. J. Surg.*, 99:394-403, 1960. 45. COPE, O.; CULVER, P. J.; MIXTER, C. G.; NARDI, G. L. — Pancreatitis, a diagnostic due to hyperparathyroidism. *Ann. Surg.*, 145:857-863, 1957. 46. CRAMER, C. F. — Quantitative studies on the absorption and excretion of calcium from Thiry-Vella intestinal loops in the dog. *Em Transfer of calcium and strontium across biological membranes* (Editor-Wasserman R. H.). Academic Press, New York, 75-84, 1963 (Citação na ref. 167). 47. CRAWFORD, J. D.; OSBORNE, M. M. Jr.; TALBOT, N. B.; TERRY, M. L.; MORRILL, M. F. — The parathyroid glands and phosphorus homeostases. *J. Clin. Invest.*, 29:1448, 1959. 48. DENT, C. E. — Cortisone test for hyperparathyroidism. *Brit. Med. J.*, 1:230, 1956. 49. DE VERDIER, C. H. — The incorporation of labelled phosphate into different compounds in the rat kidney. The effect of parathyroid extract on an vivo system. *Acta physiol. scandinav.*, 39:1-11, 1957. 50. DOWDLE, E. B.; SCHACHTER, D.; SCHENKER, H. — Requirement for vitamin D for the active transport of calcium by the intestine. *Am. J. Physiol.*, 198:269-274, 1960. 51. ELLMAN, P.; PARTITT, A. M. — The resemblance between sarcoidosis with hypercalcemia and hyperparathyroidism. *Brit. Med. J.*, 2:108-110, 1960. 52. ELSOM, K. A.; WOOD, F. C.; RAVDIN, I. S. — Hyperparathyroidism with renal insufficiency. Report of a case. *Am. J. Med. Sci.*, 191:49-55, 1936. 53. ENGEL, M. B. — Mobilization of mucoprotein by parathyroid extract. *Arch. Pathol.*, 53:339-351, 1952. 54. ERDHEIM, J. — Rachitis und Epithelkörperchen. *Denkschr. d. k. Wiss. Wien, Math. Naturw. Kl.* 90:363-388, 1914 (Citação na ref. 2). 55. ERDHEIM, J. — Über Epithelkörperbefunde bei Osteomalacie. *S. B. Akad. Wiss. Wien. Math. naturw. Kl.*, 116:311-370, 1907 (Citação na ref. 2). 56. FANCONI, A.; ROSE, G. A. — The ionized, complexed, and proteinbound fractions of calcium in plasma. *Quart. J. Med.*, 27:463-494, 1958. 57. FAWCETT, A. W. — Hyperparathyroidism. *Brit. M. J.*, 1:283, 1938. 58. FETTER, T. R.; McCUSKEY, B. M. — Hyperparathyroidism and urolithiasis. *J. Urol.*, 84:213-218, 1960. 59. FISKE, C. H.; SUBBAROW, Y. — The calorimetric determination of phosphorus. *J. Biol. Chem.*, 66:375-400, 1925. 60. FITZ, T. E.; HALLMAN, B. L. — Mental changes associated with hyperparathyroidism. *Arch. Int. Med.*, 89:547-551, 1952. 61. FOURMAN, P. — Calcium metabolism and the bone. Blackwell, Scientific Publications, Oxford, 1960. 62. FRAME, B.; HAUBRICH, W. S. — Peptic ulcer and hyperparathyroidism. *Arch. Int. Med.*, 105:536-541, 1960. 63. FRASER, R. — Clinical tests of parathyroid function. *Acta Endocrinol.*, suppl. 50:113-118, 1960. 64. FRASER, R.; HARRISON, M.; IBBERTSON, K. — The rate of calcium turnover in bone. *Quart. J. Med.*, 29:85-111, 1960. 65. GAILLARD, P. J. — The influence of parathormone on cartilage and bone in vitro. *Acta physiol. pharmacol. neer.*, 8:287-289, 1959. 66. GAILLARD, P. J. — Parathyroid gland and bone in vitro. *Acta physiol. pharmacol. neer.*, 7:142-143, 1958. 67. GOLDMAN, L.; GORDAN, G. S.; CHAMBERS, E. L. Jr. — Changing diagnostic criteria for hyperparathyroidism. *Ann. Surg.*, 146:407-414, 1957. 68. GOLDSMITH, R. S.; FORLAND, M. — Rapid calcium infusion test for hyperparathyroidism. *Arch. Int. Med.*, 113:550-558, 1964. 69. GORDON, G. S. — Current status of laboratory tests for hyperparathyroidism. *Acta Endocrinol.*, Suppl. 51:463, 1960. 70. GRAN, F. C. — Vitamin D and calcium absorption in parathyroidectomized rats. *Acta Physiol. Scand.*, 49:211-215, 1960. 71. GREENWALD, I. — The effect of parathyroidectomy upon metabolism. *Amer. J. Physiol.*, 28:103-132, 1911 (Citação nas ref. 2 e 136). 72. GROLLMAN, A. — The role of the kidney in the parathyroid control of the blood calcium as determined by studies on the nephrectomized dog. *Endocrinology*, 55:166-172, 1954. 73. GUTMAN, A. B.; PARSON, W. B. — Hyperparathyroidism simulating or associated with Paget disease, with three illustrative cases. *Ann. Int. Med.*, 12:13-31, 1938. 74. GWINUP, G.; SAYLE, B. — Cortisone responsive hypercalcemia in proved hyperparathyroidism. *Ann. Int. Med.*, 55:1001-1004, 1961. 75. HAMBURGER,



- J.; CHIGOT, P. L.; MÉRY, J. P.; AMIEL, C.; MASSON, M. — Hyperparathyroïdie. *J. D'Urologie et de Nephrologie*, 69:533-549, 1963. 76. HANDLER, P.; COHN, D. V. — Effect of parathyroid extract on renal function. *Am. J. Physiol.*, 169:188-193, 1952. 77. HANDLER, P.; COHN, D. V.; DRATZ, A. F. — Studies on the purification of parathyroid extract. Josiah Macy, Jr. Foundation, Trans. 5th Conf. Metabolic Interrelation, 320-330, 1953. 78. HANDLER, P.; DE MARIA, W. J. A.; COHN, D. V. — Mode of action of parahormone. *Fed. Proc.*, 8:204, 1949. 79. HANES, F. M. — Hyperparathyroidism due to parathyroid adenome with death from parahormone intoxication. *Am. J. Med. Sci.*, 197:85-90, 1938. 80. HANNON, R. R.; SHORR, E.; McCLELLAN, W. S.; DUBOIS, E. F. — A case of osteitis fibrosa cystica (osteomalacia) with evidence of hyperactivity of the parathyroid bodies. Metabolic study I. *J. Clin. Invest.*, 8:215-227, 1930. 81. HANSON, A. M. — The hydrochloric X Sicca: A parathyroid preparation for intramuscular injection. *Military Surgeon*, 54:218-219, 1924. 82. HELLSTRÖM, J. — Primary hyperparathyroidism. *Nord. Med.*, 61:551-556, 1959. 83. HELLSTRÖM, J.; IVEMARK, B. I. — Primary hyperparathyroidism. *Acta Chirur. Scand.*, suppl. 294:1-113, 1962. 84. HIATT, H. H.; THOMPSON, D. D. — The effects of parathyroid extract on renal function in man. *J. Clin. Invest.*, 36:557-565, 1957. 85. HOGBEN, C. D. M.; BOLLMAN, J. L. — Renal reabsorption of phosphate: normal and thyroparathyroidectomized dog. *Am. J. Physiol.*, 164:670-681, 1951. 86. HOWARD, E. J. — Primary hyperparathyroidism: problems for clinician and chemist. *Ann. Int. Med.*, 57:1052-1053, 1962. 87. HOWARD, J. E.; HOPKINS, T. R.; CONNOR, T. B. — On certain physiologic responses to intravenous injection of calcium salts into normal, hyperparathyroid and hypoparathyroid persons. *J. Clin. Endocrinol.*, 13:1-19, 1953. 88. HUGHES, J. F. — Osteitis fibrosa cystica generalisada and parathyroid tumor. *M. J. Australia.*, 2:830-835, 1939. 89. HYDE, R. D.; JONES, R. V.; McSWINEY, R. R.; PRUNTY, F. T. G. — Investigation of hyperparathyroidism in the absence of bone disease. *Lancet*, 1:250-255, 1960. 90. IRVING, J. T. — Calcium metabolism. London: Methuen & Co. Ltd. New York: John Wiley & Sons Inc. 1957. 91. INGALLS, T. T.; DONALDSON, G.; ALBRIGHT, F. — The locus of action of the parathyroid hormone: experimental studies with parathyroid extraction normal and nephrectomized rats. *J. Clin. Invest.*, 22:603-608, 1943. 92. JAFFE, H. L. — Hyperparathyroidism (Recklinghausen's disease of bone). *Arch. Path.*, 63:112; 236-258, 1933. 93. JAHAN, I.; PITTS, R. F. — Effect of parathyroid on renal tubular reabsorption of phosphate and calcium. *Am. J. Physiol.*, 155:42-49, 1948. 94. JOHNSTON, C. C. Jr.; DEISS, W. P. Jr.; HOMES, L. B. — Effect of parathyroid extracts on bone matrix hexosamine. *Endocrinology*, 68:484-491, 1961. 95. JOHNSTON, C. C. Jr.; MINER, E. B.; DEISS, W. P. Jr. — Effect of parathyroid hormone on bone collagen metabolism in vitro. *J. Clin. Invest.*, 41:1369, 1962. 96. KLEEMAN, C. R.; BERNSTEIN, D.; ROCKNEY, R.; DOWLING, J. T.; MAXWELL, M. H. — Studies on the renal clearance of diffusible calcium and the role of the parathyroid glands in its regulations. *Yale J. Biol. Med.*, 34:1-30, 1961. 97. KLEEMAN, C. R.; COOKE, R. E. — The acute effects of parathyroid hormone on the metabolism of endogenous phosphate. *J. Lab. & Clin. Med.*, 38:112-127, 1951. 98. KLEEMAN, C. R.; ROCKNEY, R. E.; MAXWELL, M. H. — The effect of parathyroid extract (PTE) on the renal clearance of diffusible calcium. *J. Clin. Invest.*, 37:907, 1958. 99. KODICEK, E.; CRUICKSHANK, E. M.; DE LUCA, H. F.; RAISZ, L. L. — Effects of vitamin D and parathyroidectomy on the absorption of  $Ca_{45}$  from in vivo loops of small intestine. *Em Bone and Tooth*. (Editor — Blackwood, H. J. J.) Pergamon Press, Oxford, 363, 1964 (Citação na ref. 167). 100. KRANE, S. M.; BROWNELL, G. L.; STANBURY, J. B.; CORRIGAN, H. — The effect of thyroid disease on calcium metabolism in man. *J. Clin. Invest.*, 35:874-887, 1956. 101. KYLE, L. H.; SCHAFF, M.; CANARY, J. J. — Phosphate clearance in the diagnosis of parathyroid dysfunction. *J. Am. Med.*, 24:240-248, 1958. 102. LAFFERTY, F. W.; PEARSON, O. H. — Skeletal, intestinal and renal calcium dynamics in hyperparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol.*, 23:891-902, 1963. 103. LASSITER, W. S.; GOTTSCHALK, C. W.; MYLLE, M. — Micropuncture study of renal tubular reabsorption of calcium in normal rodents. *Fed. Proc.*, 21:435, 1962. 104. LAVANDER, R.; AHO, I.; RASMUSSEN, H.; PULLMAN, T. — Evidence for a direct renal tubular action of parathyroid extract. *J. Lab. & Clin. Med.*, 54:916-917, 1959. 105. LEVINSKY, N. G.; DAVIDSON, D. G. — Renal action of parathyroid extract in the chicken. *Am. J. Physiol.*, 191:530-536, 1957. 106. LICHTWITZ, A.; PARLIER, R. — Les parathyroïdes et le métabolisme phosphocalcique. II. Rôle du rein de l'intestine. *La Presse Medicale.*, 67:134-137, 1959. 107. LLOYD, H. M.; ROSE, G. A. — Ionized, protein bound and complexed calcium in the plasma in primary hyperparathyroidism. *Lancet*, 2:1258-1261, 1958. 108. LOKEN, H. F.; GORDON, G. S. — Renal mechanism in the production of hypercalcemia in hyperparathyroidism and breast cancer. *J. Clin. Invest.*, 38:1021, 1959. 109. MacCALLUM, W. G.; VOEGTLIN, C. — On the relation of the parathyroid to calcium metabolism and the nature of tetany. *Bull Johns Hopkins Hosp.*, 19:9192, 1908 (Citação nas ref. 2 e 136). 110. MANDL, F. — Klinisches und experimentelles zur frage der lokalisierten und generalisierten ostitis fibrosa (unter besonderer berücksichtigung der btzteren). *Arch. f. Klin. Chir.*, 143:245-284, 1926. 111. MASON, A. S. — Disorders of the parathyroids glands. *The Practitioner*, 185:637-644, 1960. 112. MATHER, G. H. — Hyperparathyroidism with normal serum calcium. *Brit. Med. J.*, 2:424-425, 1953. 113. MAYER, S. Jr. — Nephrocalcinosis and hypertension following hyperparathyroidism; terminal dissecting aneurysms. *Bull. Johns Hopk. Hosp.*, 68:319-328, 1941. 114. McCLELLAN, W. S.; HANNON, R. R. — A case

- of osteitis fibrosa cystica (osteomalacia?) with evidence of hyperactivity of the parathyroid bodies. *Metabolic study III. J. Clin. Invest.*, 8:249-258, 1930. 115. McGEOWN, M. G. — Hyperparathyroidism. *Brit. Med. J.*, 1:57-58, 1963. 116. McGEOWN, M. G.; MORRISON, E. — Hyperparathyroidism. *Postgrad. Med. J.*, 35:330-337, 1959. 117. MELICK, R. A.; HENNEMAN, P. H. — Clinical and laboratory studies of 207 consecutive patients in a kidney-stone clinic. *New Engl. J. Med.*, 259:307-314, 1958. 118. MIEHER, W. C., Jr.; THIBAudeau, Y.; FRAME, B. — Primary hyperparathyroidism. *Arch. Int. Med.*, 107:361-371, 1961. 119. MILNE, M. D. — Observations on the action of parathyroid hormone. *Clin. Sci.*, 10:471-486, 1951. 120. MONAHAN, E. P.; FREEMAN, S. — The maintenance of a normal serum calcium by the parathyroid gland in nephrectomized dogs. *Am. J. Physiol.*, 142:104-106, 1944. 121. MUNSON, P. L.; HIRSCH, P. F.; TASHJIAN, A. H. Jr. — Parathyroid gland. *Ann. Rev. Physiol.*, 25:325-360, 1963. 122. NEUFELD, A. D.; COLLIP, J. B. — The primary action of the parathyroid hormone. *Endocrinology*, 30:135-141, 1942. 123. NICHOLSON, T. F. — The mode and site of the renal action of parathyroid extract in the dog. *Canad. J. Biochem. Physiol.*, 37:113-117, 1959. 124. NICHOLSON, T. F.; SHEPHERD, G. W. — The effect of damage to various parts of the renal tubule on the excretion of phosphate by the dog's kidney. *Canad. J. Biochem. Physiol.*, 37:103-111, 1959. 125. NORDIN, B. E. C. — Diagnosis of hyperparathyroidism. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 54:641, 1961. 126. NORDIN, B. E. C. — Primary hyperparathyroidism. *Postgrad. Med.* 29:65-75, 1961. 127. OLIVEIRA, H. L.; LOMONACO, D. A. — Metabolismo do cálcio em dois casos de hiperparatiroidismo tratados pela remoção de adenoma da paratiróide. *Rev. Ass. Med. Brasil.*, 1:60-67, 1954. 128. OLIVER, W. A. — Acute hyperparathyroidism. *Lancet*, 2:240-244, 1939. 129. OSTROW, J. D.; BLANCHARD, G.; GRAY, S. J. — Peptic ulcer in primary hyperparathyroidism. *Am. J. Med.*, 29:769-779, 1960. 130. PRONOVE, P.; BARTER, F. C. — Diagnosis of hyperparathyroidism. *Metabolism*, 10:349-363, 1961. 131. QUICK, A. J.; HUNSBERGER, A. Jr.; ELIASON, E. L.; HUDSON, H. — Hyperparathyroidism: clinical picture in the far advanced stage. *J. A. M. A.*, 104:2248-2249, 1935. 132. RAPPORT, S.; WEST, C. D.; BRODSKY, W. A. — Excretion of studies and osmotic work during osmotic diuresis of hydropenic man. The ideal and the proximal and distal tubular work: the biological maximum of work. *Am. J. Physiol.*, 157:363-386, 1949. 133. RASMUSSEN, H. — Parathyroid hormone. *Am. J. Med.*, 30:112-128, 1961. 134. RASMUSSEN, H. — The influence of parathyroid function upon the transport of calcium in isolated sacs of rat small intestine. *Endocrinology*, 65:517-519, 1959. 135. RASMUSSEN, H.; CRAIG, L. C. — Purification of parathyroid hormone by use of countercurrent distribution. *J. Am. Chem. Soc.*, 81:5003, 1959. 136. RASMUSSEN, H.; REISFENSTEIN, E. C. Jr. — The parathyroid gland. Em *Textbook of Endocrinology*. (Editor-William, R. H.). Third edition. W. B. Saunders Company, Philadelphia, 731-879, 1963. 137. RECKLINGHAUSEN, F. D. von. — Die fibröse oder deformierende Osteitis, die Osteomalacie und die osteoplastische Carcinose in ihren gegenseitigen Beziehungen. *Festschr. Rudolph Virchow zu seinen 71 Geburtstag gewidmet.*, 1-89, 1891, Berlin. (Citação nas ref. 2 e 136). 138. REES, S. B.; FRANKLIN, S. S.; AUGUST, J. T.; SMALL, H.; KENDALL, A. R.; MERRIL, J. P.; GIBSON, J. G. — Stop flow analysis of renal tubular potassium and phosphate flux. *Fed. Proc.*, 18:126, 1959. 139. REISS, E.; ALEXANDER, F. — The tubular reabsorption of uosphate in the diferencial diagnosis of metabolic bone disease. *J. Clin. Endocrinol.*, 19:1212-1222, 1959. 140. REYNOLDS, T. B.; LAUMAN, H.; TUPIKOVA, N. — Maximum tubular reabsorption of phosphate (TmP) in hyperparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol.*, 20:1136-1145, 1960. 141. RICH, C. — The distribution of calcium given to human subjects by sustained intravenous infusion. *J. Clin. Endocrinol.*, 20:147-156, 1960. 142. RICH, C.; HORWITH, M.; THOMPSON, D.; RASMUSSEN, H. — Unpublished data. (Citação na ref. 133). 143. ROSE, G. A. — Determination of the ionized and ultrafiltrable calcium of normal human plasma. *Clin. Chem. Acta*, 2:227-236, 1957. 144. SAMIY, A. H.; HIRSH, P. F.; RAMSAY, A. G.; GIORDANO, C.; MERRIL, J. P. — Localization of the renal tubular action of parathyroid hormone. *Endocrinology*, 67:266-270, 1960. 145. SANDSTROM, I. V. — Om en ny Körtel hos menniskan och ätskilliga däggdjur. *Upsala Läk-Foren. Forh.*, 15:441-471, 1880 (Citação nas ref. 2 e 136). 146. SATALINE, L. R.; POWELL, C.; HAMWI, G. J. — Supression of the hypercalcemia of thyrotoxicosis by corticosteroids. *New Engl. J. Med.*, 267:646-650, 1962. 147. SCHAAF, M.; KYLE, L. H. — Measurement of per cent renal phosphorus reabsorption in the diagnosis of hyperparathyroidism. *Am. J. Med. Sci.*, 228:262-268, 1954. 148. SCHLAGENHAUFER, F. — Parathyreoideatumoren. *Münch. med. Wschr. Abstr.*, 63, 56, 1916 (Citação nas ref. 2 e 136). 149. SHARPE, H. S. — Hyperparathyroidism associated with osteitis fibrosa cystica. *Canad. M. A. J.*, 40:164-165, 1939. 150. SHETLAR, M. R.; BRADFORD, R. H.; JOEL, W.; HOWARD, R. P., in *The Parathyroid*, 144-155. THOMAS, Springfield, III. 1961 (Citação na ref. 121). 151. SHETLAR, M. R.; HOWARD, R. P.; JOEL, W.; COURTRIGHT, C. L.; REIFENSTEIN, E. C. Jr. — The effects of parathyroid hormone on serum glycoprotein and seromucoid levels and on the kidney of the rat. *Endocrinology*, 59:532-539, 1956. 152. SIROTA, J. H. — Renal tubule reabsorption of phosphate in hyperparathyroidism before and after removal of parathyroid adenoma. *Fed. Proc.* 12:133, 1953. 153. ST. GOAR, W. T. — Gastrointestinal symptoms as a due to the diagnosis of primary hyperparathyroidism: a review of 45 cases. *Ann. Int. Med.*, 46:102-118, 1957. 154. STOERK, H. C. — Activity of parathyroid hormone in the nephrectomized rat. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 54:50-53, 1943. 155. STRICKLER, J. C.; THOMPSON,

- D. D.; KLOSE, R. M.; GIEBISCH, G. — Micropuncture study of inorganic phosphate excretion in the rat. *J. Clin. Invest.*, 43:1596-1607, 1964. 156. TALMAGE, R. V. — Studies on the maintenance of serum calcium levels by parathyroid action on bone and kidney. *Ann. New York Acad. Sc.*, 64:326-335, 1956. 157. TALMAGE, R. V.; ELLIOT, J. R. — Influence of parathyroids on intestinal absorption radiocalcium and radiostrontium. *Fred. Proc.*, 17:160, 1958. 158. TALMAGE, R. V.; KRAINTZ, F. W.; BUCHANAN, G. D. — Effect of parathyroid extract and phosphate salts on renal calcium and phosphate excretion after parathyroidectomy. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 88:600-606, 1955. 159. TALMAGE, R. V.; KRAINTZ, F. W.; FROST, R. C.; KRAINTZ, L. — Evidence for a dual action of parathyroid extract in maintaining serum calcium and phosphate levels. *Endocrinology*, 52:318-323, 1953. 160. TALMAGE, R. V.; KRAINTZ, F. W. — Progressive changes in renal phosphate and calcium excretion in rats following parathyroidectomy or parathyroid administration. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 87:263-267, 1954. 161. TALPERS, S. J.; STEIN, J. D. — Tubular reabsorption of phosphorus as a measure of parathyroid activity. *Metabolism*, 8:170-179, 1959. 162. TAR, W. T.; FRIES, J. G.; CRIGLER, C. M. — Hyperparathyroidism and renal lithiasis. *J. Urol.*, 86:24-26, 1961. 163. TAUGNER, R.; EGIDY, H. V.; TRAVANI, J.; TRAUGNER, G. — Die verteilung von radioaktivem orthophosphat in der katzeniere, untersucht mit hilfe der gefrierschnitt — autoradiographie. *Naunyn — Schmiedebergs Arch. Exp. Path. u. Pharmk.*, 238:419-426, 1960. 164. TENG, C. T.; NATHAN, H. — Primary hyperparathyroidism. *Am. J. Roentgenol. & Rad. Therapy*, 83:716-731, 1960. 165. THOMPSON, D. D.; HIATT, H. H. — Renal reabsorption of phosphate in normal human subjects and in patients with parathyroid disease. *J. Clin. Invest.*, 36:550-556, 1957. 166. THOMSON, D. L.; COLLIP, J. B. — Parathyroid glands. *Physiol. Rev.*, 12:309-383, 1932. 167. TOVERUD, S. U. — Parathyroid effect on intestinal absorption of calcium and on secretion of calcium with the digestive juices in vitamin D-deficient rats. *Acta Physiol. Scand.*, 62:Suppl. 234, 1964. 168. TURCHI, J. J.; FLANDREAU, R. H.; FORTE, A. L.; FRENCH, G. N.; LUDWIG, G. D. — Hyperparathyroidism and pancreatitis. *JAMA*, 180:799-805, 1962. 169. VASSALE, G.; GENERALI, F. — Fonction parathyroïdienne et fonction thyroïdienne. *Arch. ital. Biol.*, 33:154-156, 1900 (Citação ref. 2 e 136). 170. WASSERMAN, R. H.; COMAR, C. L. — The parathyroid and the intestinal absorption of calcium, strontium and phosphate ions in the rat. *Endocrinology*, 69:1074-1079, 1961. 171. WESSON, L. G. Jr.; LAUBR, D. P. — Nephron reabsorptive site for calcium and magnesium in the dog. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 101:235-236, 1959. 172. WIDROW, S. H.; LEVINSKY, N. G. — The effect of parathyroid extract on renal tubular calcium reabsorption in the dog. *J. Clin. Invest.*, 41:2151-2159, 1962. 173. WILLIAMS, T. F.; De WAALT, J. L.; WINTERS, R. W.; HOLLANDER, W. Jr.; WELT, L. G.; BURNETT, C. H. — Comparison of methods for evaluating renal excretion of phosphate in hyperparathyroidism. *Clin. Res.*, 6:248, 1958. 174. WOLSTENHOLME, G. E. W.; O'CONNOR, C. M. — Bone structure and metabolism (Ciba Foundation Symposium). J. & A. Churchill Ltd., 1956.

---

## HEMOPNEUMOTÓRAX ESPONTÂNEO

ADONIRAM DE MAURO FIGUEIREDO \*

### CONSIDERAÇÕES GERAIS

*Pneumotórax* é o nome com que se designa tódã massa de ar ou de gás, no interior da cavidade pleural. Sua importância dependerá, em parte, do volume de ar penetrado e, em parte, da liberdade da cavidade pleural ou de aderências que limitem sua expansão.

Quanto à extensão, distinguem-se: *pneumotórax total, parcial ou sacular*.

Quanto ao seu aparecimento, classificam-se as seguintes formas: a) *pneumotórax traumático* (aberto ou fechado); b) *pneumotórax artificial* (estabelecido como indicação terapêutica); c) *pneumotórax sintomático* (que aparece como complicação de diferentes moléstias); d) *pneumotórax idiopático ou simples ou benigno (não tuberculoso) ou espontâneo* (que se desenvolve numa pessoa aparentemente sã).

A hemorragia para o interior de uma ou de ambas as cavidades pleurais recebe o nome de *hemotórax*, e pode-se constituir em complicação de outra enfermidade ou ser, por si própria, a moléstia fundamental. Quando se trata de um traumatismo torácico, o hemotórax costuma aparecer associado ao pneumotórax. Esta associação recebe o nome de *hemopneumotórax*.

### PNEUMOTÓRAX (HEMOPNEUMOTÓRAX) ESPONTÂNEO IDIOPÁTICO

Conhecido desde há muito (*Itard*, 1803), passou a merecer maior atenção dos estudiosos do assunto, com o gradativo desenvolvimento da cirurgia torácica. Este quadro patológico apresenta curiosa tendência a recidivas, inclusive do lado oposto.

Atualmente, graças aos dados fornecidos pela radiologia, pela toracoscopia, por autópsias e por intervenções cirúrgicas, já se tem uma idéia mais concreta a respeito de sua etiologia.

O hemopneumotórax espontâneo se desenvolve pela ruptura de bôlhas subpleurais, de tamanho variável, e cuja gênese é explicada por mais de uma

---

Trabalho executado no Pronto Socorro do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Diretor: Prof. Waldomiro de Paula.

\* Médico residente pela 1.ª Clínica Cirúrgica Prof. Alípio Correia Netto) do H. C. da F.M.U.S.P.

causa. Assim, segundo alguns autores, seriam bôlhas cicatriciais devidas a infecções específicas ou inespecíficas. Neste caso, representam um papel importante as aderências existentes na periferia. Outra possibilidade é a ruptura de bôlhas enfisematosas do pulmão.

Ainda se deve ter em conta a presença de alterações congênitas, como por exemplo, a ruptura de uma formação cística congênita de origem brônquica.

A tendência à recidiva se explica pela disposição múltipla e eventualmente bilateral dessas bôlhas.

O quadro patológico pode-se iniciar súbitamente, logo após um acesso de tosse, de riso ou um esforço físico. Aparece intensa dor torácica inicial, em punhalada, acompanhada de dispnéia crescente.

Torna-se interessante assinalar que até êsse momento, o paciente vinha apresentando plena saúde. Tal fato sugere o diagnóstico diante de um acesso dispnéico de início abrupto.

Entretanto, o aparecimento do hemopneumotórax espontâneo também pode ser lento, apresentando-se no decorrer de uma atividade plenamente fisiológica. Em alguns casos, pode simular um infarto coronário, ou um quadro de abdome superior.

Costuma aparecer, com freqüência, em homens jovens, geralmente na segunda ou terceira décadas de vida.

De acôrdo com o quadro clínico, pode ser estabelecida a seguinte divisão dos pneumotórax espontâneos: a) *pneumotórax unilateral* (único, geralmente sem conseqüências); b) *pneumotórax bilateral* (que põe em perigo a vida do paciente); c) *pneumotórax recidivante* (geralmente de evolução rápida, embora possa persistir durante meses); d) *pneumotórax persistente crônico* (de difícil remissão); e) *hemopneumotórax* (que pode dar lugar a outras complicações, como aderências, piopneumotórax, etc.).

#### PROGNÓSTICO E TRATAMENTO

O prognóstico, mais ou menos favorável, depende da presença ou ausência de complicações; 20% dos casos evolui sem complicações.

No hemopneumotórax espontâneo, ao se estabelecer o tratamento, deve-se ter em conta o fator hemorragia. Se as medidas conservadoras são insuficientes, estará indicada uma toracotomia de urgência, para proceder ao fechamento da fístula e a uma hemostasia cirúrgica.

Costuma-se indicar, também, o estabelecimento de aderências pleurais mediante o uso de talco, glicose a 50%, azeite de parafina, etc.

As medidas conservadoras, acima citadas, seriam a punção esvaziadora e a drenagem do tórax, com ou sem aspiração contínua.

#### UM CASO DE HEMOPNEUMOTÓRAX ESPONTÂNEO

R. T. — Reg. P. S. 11143 — 21 anos — masculino — solteiro — brasileiro — branco — vendedor — São Paulo — Entrada em 12/2/65, com a seguinte

H. M. A.: Em novembro de 1964, teve aparecimento súbito de dor no hemitórax direito e dispnéia. Procurou o H. C. nessa ocasião, quando foi feita punção torácica com a saída de mais ou menos 1200 ml de sangue vivo. Há um mês e meio fez novo esvaziamento com saída de 1500 ml de líquido vermelho-claro. Hoje (12/2/65, súbitamente, sentiu dor torácica retro-esternal e precordial, acompanhada de dispnéia. Ao exame físico apresentava os seguintes dados de importância; P. A.: 10 × 7; pulso: 80; F. R.: 24; diminuição da expansibilidade na base esquerda; timpanismo à percussão esquerda; diminuição do murmúrio vesicular e do frêmito tóraco-vocal na base esquerda.



Fig. 1

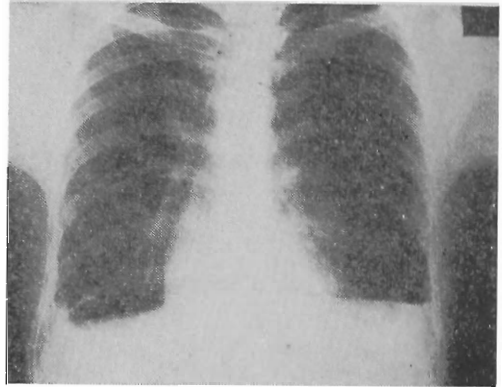


Fig. 2

A radiografia do tórax revelou hemopneumotórax esquerdo com desvio de traquéia (fotos 1, 2 e 3).

No hemitórax direito ausculta dentro do normal. Recebeu sangue e foi indicada a drenagem do tórax (foto 4). Após mais ou menos 14 horas de drenagem já havia perdido aproximadamente 1200 ml de sangue pelo dreno. O

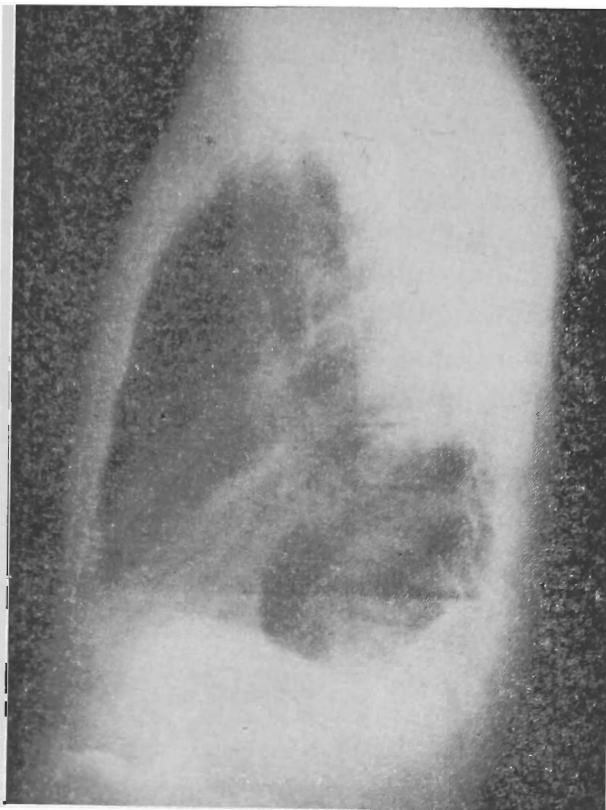


Fig. 3



Fig. 4

tempo de coagulação foi determinado, e se revelou igual a 3 minutos e 10 segundos.

Foi indicada, então, toracotomia de urgência. Incisão no 5.º EIE. À inspeção da cavidade pleural esquerda, notou-se a presença de mais ou menos 100 ml de sangue e um grande coágulo comprimindo o lobo inferior do pulmão, que apresentava área de atelectasia correspondente ao tamanho do lobo.

Após limpeza da cavidade, procedeu-se à inspeção do pulmão, buscando a visibilização do ponto de sangramento. Foi encontrada uma zona com pequenas bôlhas de enfisema e ponto de sangramento apical do lobo superior; Também na parede, em ponto correspondente à zona de sangramento do pulmão foi localizado ponto sangrante.

Foi feita hemostasia, drenagem no hemitórax esquerdo com dreno de polivinil no 5.º EIE e colocação de talco sôbre a superfície pleural, principalmente no lobo superior; após a expansão pulmonar foi feito fechamento da cavidade (foto 5).

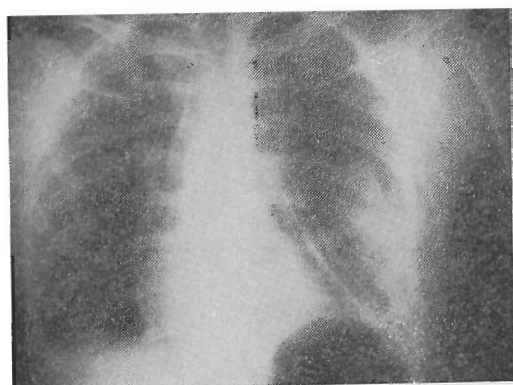


Fig. 5



Fig. 6

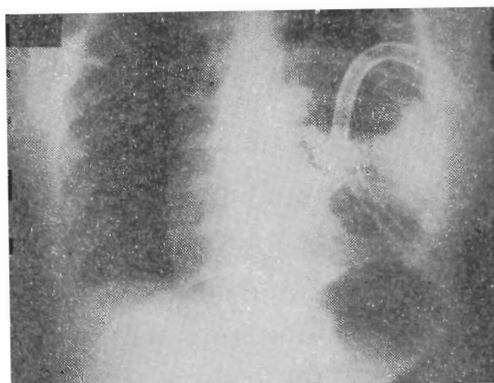


Fig. 7

Após 21 horas da operação, havia ainda suspeita clínica de pneumotórax. Feita a radiografia (foto 6), esta confirmou os dados semiológicos, e o paciente teve o tórax drenado no 2.º EIE, LHCE, com dreno de Pezzer n.º 38 (foto 7). Passou a ser mantida aspiração contínua.

No 2.º PO (15/2) apresentava nítida diminuição do murmúrio vesicular à esquerda, sendo mantido com aspiração contínua.

No 3.º PO (16/2) teve hipertermia de 38,4°C; continuou com abafamento do murmúrio vesicular à esquerda, pelo que foi mantida aspiração contínua no 2.º EIE. Como o dreno do 5.º EIE tivesse dado vazão apenas a pequena quantidade de líquido seroso, foi retirada a aspiração por êsse dreno. Radiologicamente, o quadro se apresentava praticamente inalterado (foto 8).

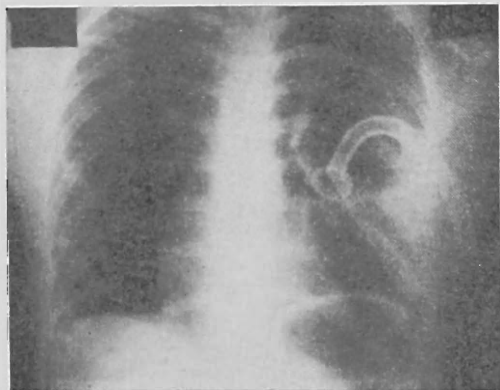


Fig. 8



Fig. 9

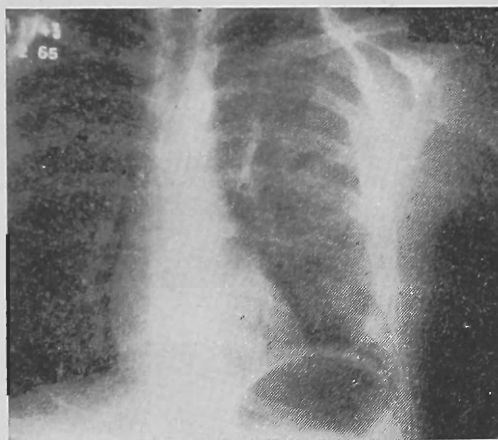


Fig. 10

No 4.º PO (17/2) o paciente estava febril, eupnéico, com diminuição do murmúrio vesicular à esquerda, e o dreno no 2.º EIE oscilava pouco. Não borbulhava com a tosse e nem mesmo com aspiração contínua ligada. Nestas condições, foram retirados ambos os drenos, porém o Rx de contrôlle mostrou que o pneumotórax se havia refeito (foto 9).

Foi feita, então, nova drenagem no 2.º EIE e mantida aspiração contínua com 30 cm de água (aparelho Gomco) (foto 10).

No 5.º PO (18/2) drenou pequena quantidade de material sanguinolento e ainda apresentava abafamento do murmúrio vesicular à esquerda. Pressão de aspiração: 30 cm de água.



A radiografia revelou diminuição acentuada do pneumotórax (foto 11).

No 6.º e 7.º PO (19 e 20/2) a água do frasco de drenagem permaneceu límpida, não havia borbulhamento, e houve acentuada melhora semiológica; o abafamento do murmúrio vesicular tornou-se muito discreto.

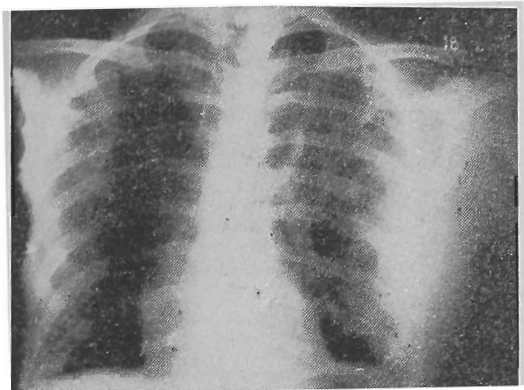


Fig. 11

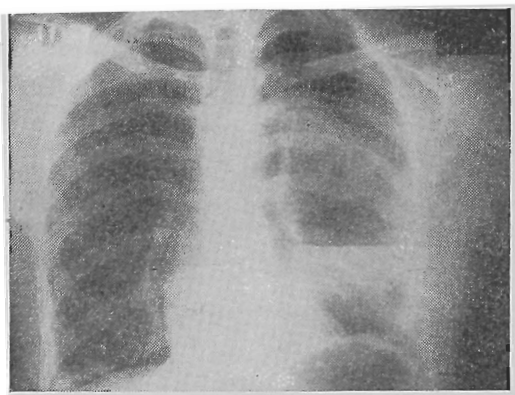
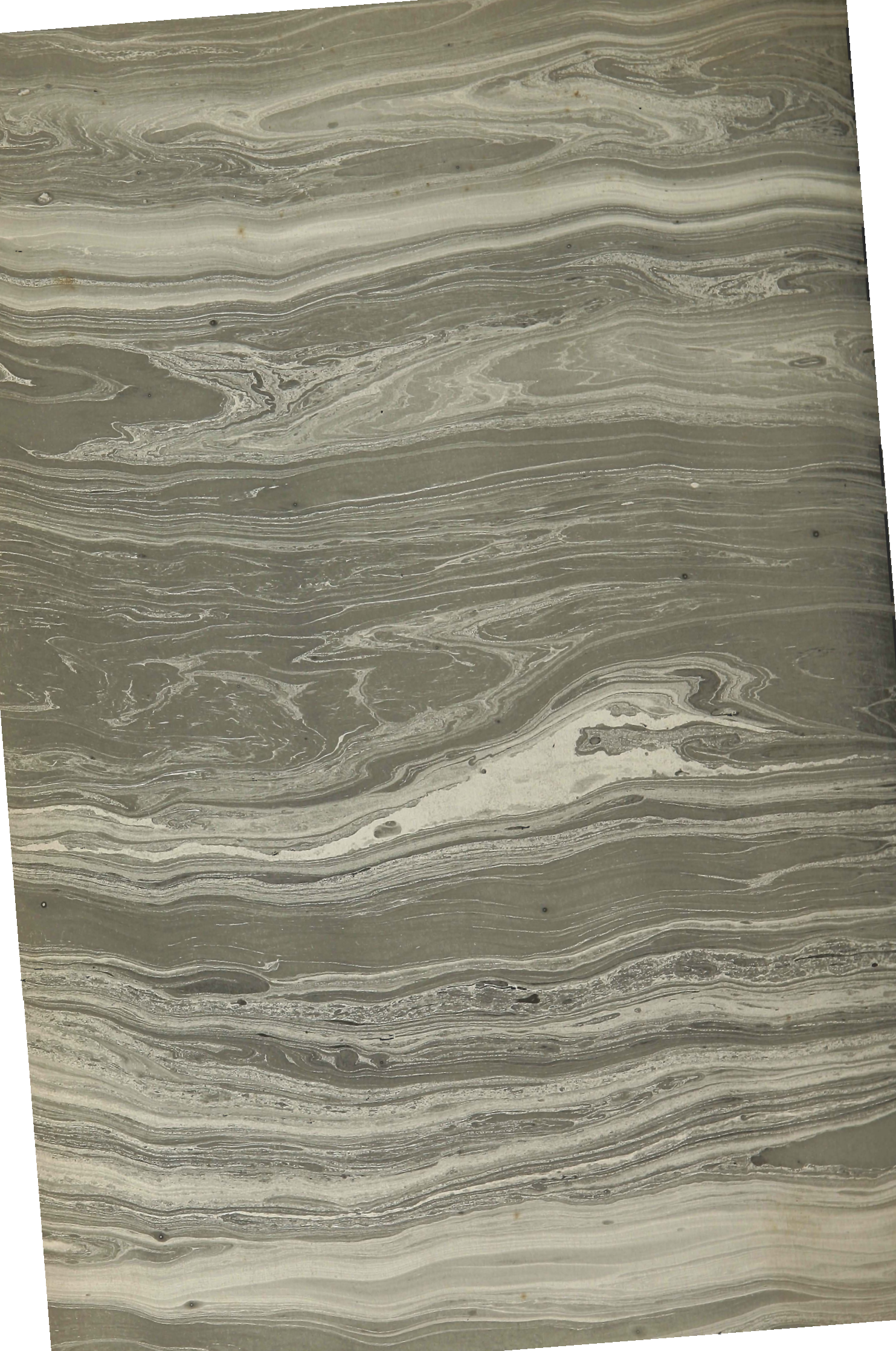


Fig. 12

Os pontos foram retirados, alternadamente, no 7.º PO. No 8.º PO (21/2) semiologicamente apresentava boa expansibilidade em ambos os hemitórax. Temperatura: 37,2°C. Foi suspensa a aspiração contínua. A radiografia do tórax apresentou pneumotórax residual, localizado no ápice esquerdo. Sacado o dreno (foto 12). No 9.º PO (22/2), teve alta, em boas condições, eupnéico, afebril, com boa expansibilidade pulmonar.



1965, Vol. 49

~~AUTOR~~

TÍTULO Revista de Medicina

EMPRESTADO A

DATA  
DEVOLUÇÃO

*Encaad. Modelo*



## ORIENTAÇÕES PARA O USO

Esta é uma cópia digital de um documento (ou parte dele) que pertence a um dos acervos que fazem parte da Biblioteca Digital de Obras Raras e Especiais da USP. Trata-se de uma referência a um documento original. Neste sentido, procuramos manter a integridade e a autenticidade da fonte, não realizando alterações no ambiente digital – com exceção de ajustes de cor, contraste e definição.

**1. Você apenas deve utilizar esta obra para fins não comerciais.** Os livros, textos e imagens que publicamos na Biblioteca Digital de Obras Raras e Especiais da USP são de domínio público, no entanto, é proibido o uso comercial das nossas imagens.

**2. Atribuição.** Quando utilizar este documento em outro contexto, você deve dar crédito ao autor (ou autores), à Biblioteca Digital de Obras Raras e Especiais da USP e ao acervo original, da forma como aparece na ficha catalográfica (metadados) do repositório digital. Pedimos que você não republique este conteúdo na rede mundial de computadores (internet) sem a nossa expressa autorização.

**3. Direitos do autor.** No Brasil, os direitos do autor são regulados pela Lei n.º 9.610, de 19 de Fevereiro de 1998. Os direitos do autor estão também respaldados na Convenção de Berna, de 1971. Sabemos das dificuldades existentes para a verificação se uma obra realmente encontra-se em domínio público. Neste sentido, se você acreditar que algum documento publicado na Biblioteca Digital de Obras Raras e Especiais da USP esteja violando direitos autorais de tradução, versão, exibição, reprodução ou quaisquer outros, solicitamos que nos informe imediatamente ([dtsibi@usp.br](mailto:dtsibi@usp.br)).