
AÇÕES DO HORMÔNIO PARATIREOIDIANO E HIPERPARATIREOIDISMO PRIMÁRIO

JOSÉ M. TABOSA VERÍSSIMO *

INTRODUÇÃO

As glândulas paratireóides foram descritas pela primeira vez de maneira precisa por Sandström¹⁴⁵, em 1880. Em 1898, Vassale e Generali¹⁶⁹ demonstraram claramente que a retirada destas glândulas em cães ou gatos provocava morte em tetania. Baseados em seus estudos, êstes autores admitiram que as glândulas paratireóides tinham função anti-tóxica, conceito que perdurou por alguns anos.

Em 1903, Askanazy¹³, com base em achados de necrópsia, sugeriu uma relação entre tumor de glândulas paratireóides e a doença fibrocística dos ossos, descrita por von Recklinghausen¹³⁷, em 1891. A relação dessas glândulas com o esqueleto se tornou mais evidente com a demonstração por Erdheim⁵⁵, em 1907, de hiperplasia das paratireóides em pacientes com osteomalácia. Ainda Erdheim⁵⁴, 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 Voegtlin¹⁰⁹ demonstraram níveis baixos de cálcio sérico em cachorros que desenvolveram tetania por paratireoidectomia total. Êstes autores verificaram ainda que os sintomas de tetania provocados pela retirada das paratireóides eram aliviados após injeções de sais de cálcio.

Em 1911, Grenwald⁷¹ 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, Schlangenhauer¹⁴⁸ 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, sòmente em 1926 Félix Mandl¹¹⁰, cirurgião vienense, retirou um adenoma de paratireóide de um paciente com doença óssea fibrocística. As melhoras clínicas apresentadas por êste 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 1924⁸¹ e Collip em 1925³⁸, independentemente, anunciaram pela primeira vez a preparação de um extrato de glândulas de paratireóide com princípio biologicamente ativo.

Em 1926, ainda Collip³⁹, demonstrou que a injeção regular deste extrato prevenia a tetania de cachorros tireoparatireoidectomizados e elevava a concentração de cálcio no sêro de cachorros normais e sem paratireóides.

Como conseqüência destes estudos fisiológicos, Hannon, Shorr, McClellan, Dubois e Bauer; McClellan e Hannon; Bauer, Albright e Aub^{19, 80, 114}, 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 hiperparatireoidismo*. Êste paciente, capitão da marinha mercante, tornou-se famoso por sua estóica participação nas pesquisas em tórno do seu próprio caso. Em abril de 1926, foi operado com o diagnóstico de hiperparatireoidismo. Entretanto, o adenoma paratireoidiano, de localização mediastinal, sòmente foi encontrado após a sétima operação em 1932²⁰. 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.⁵ 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 11, 22, 28, 32, 35, 52, 57, 73, 79, 88, 92, 113, 128, 131, 149.

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.^{3, 4, 6, 9}. 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 Craig¹³⁵.

EFEITOS DO HORMÔNIO PARATIREOIDIANO

1. *Sobre o rim:*

a) Reabsorção tubular de cálcio — Talmage e col.^{156, 158, 160} 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 destes 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 Ellsworth⁸; Widrow e Levinsky¹⁷²; Kleeman e col.⁹⁶ e Buchanan e col.³⁰ em outras espécies. A queda da calciúria como efeito inicial do PTH, tanto em pessoas como em animais com hipoparatiroidismo^{8, 96, 158}, 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 paratireoídiana 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 1929⁸ 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^{76, 77, 78, 84, 85, 93, 119}; outros ainda têm referido uma diminuição da reabsorção de fosfatos ou um aumento da excreção de fosfatos pelos túbulos renais^{7, 31, 97, 104, 105, 132, 142}.

Rich e col.¹⁴² 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 Davidson¹⁰⁵, 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.¹⁰⁴ 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 Shepherd¹²⁴, 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 reduziriam acentuadamente a excreção de fosfatos. Ainda

Nicholson¹²³ 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 terço ou os dois últimos terços dos túbulos proximais e obteve como resultado, após a injeção de extrato paratireoidiano, 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 terço 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^{16, 97, 132}. O trabalho de De Verdier⁴⁹ mostrando um aumento do "turnover" de P³² 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 Thompson²⁹ estudando o fluxo transtubular de fósforo radioativo em cachorros, concluíram que somente pequena quantidade de fosfatos deve ser secretada pelos túbulos. Taugner e col.¹⁶³ 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"^{138, 144}. Recentemente, Strickler e col.¹⁵⁵ 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 sôbre o mecanismo intra-renal responsável por êste efeito do PTH, a hiperfosfatúria resultante parece traduzir realmente uma ação hormonal direta sôbre 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. Sôbre o osso:

Houve tempo em que se pensou que os efeitos do PTH sôbre o cálcio sérico e sôbre o osso fôssem 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^{4, 8, 9}, 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 sôbre 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 hipercalcúria. Êste engenhoso esquema, entretanto, pressupõe a função renal como variável inicial.

Outra escola tendo à frente Collip^{40, 41, 167} achava que o PTH agia diretamente sôbre 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, Collip¹²² confirmou os trabalhos de Albright sôbre a ação fosfatúrica do PTH e Albright⁹¹, 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, Stoerk¹⁵⁴ demonstrou que a paratireoidectomia ocasiona queda de calcemia em ratos nefrectomizados. Êstes fatos foram confirmados por Talmage e col.¹⁵⁹ em ratos e por Grollman⁷² e Monahan e col.¹²⁰ em cachorros.

Barnicot¹⁷ pela primeira vez, evidenciou o efeito direto de PTH sôbre 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, Chang³⁴ confirmou pelo mesmo método êstes resultados. Gaillard^{65, 66} prosseguindo êstes estudos, além de mostrar em convincentes trabalhos a ação direta do PTH sôbre 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 sobrevivência dos osteoclastos, ao mesmo tempo que se notava desaparecimento de osteoblastos típicos com ausência de formação de matriz óssea protéica. Da análise dêstes resultados conclui-se por uma definitiva ação direta do PTH sôbre o osso, através de estímulo aos osteoclastos. Por outro lado, trabalhos de vários laboratórios^{23, 26, 53, 94, 95, 150, 151} demonstraram através de alterações de mucoproteínas, seromucóide, mucopolissacárides ou ainda uromucóide, a existência de um efeito direto do PTH sôbre a matriz óssea.

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

3. *Sôbre o intestino:*

Em 1929, Albright e col.⁷ estudando os efeitos do PTH sôbre 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^{18, 19}.

Dáí para cá, são várias as referências de cálcio fecal baixo em casos de hiperparatireoidismo. O próprio Albright e col.⁶ estudando dois casos de hiperparatireoidismo assinalaram a presença de um cálcio fecal baixo numa ingestão pobre em cálcio. Aub e col.¹⁵ 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 sangüíneo baixar. Oliveira e Lomonaco¹²⁷ demonstraram cálcio fecal baixo em dois pacientes com hiperparatireoidismo primário juvenil. Lichtwitz e Palier¹⁰⁶ 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.¹⁰² encontraram em dois pacientes com hiperparatireoidismo primário cálcio fecal baixo, que aumentou após a retirada cirúrgica dos adenomas. Mais recentemente ainda, Anderson e col.¹² 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 1958⁴³ relatou a presença de um cálcio fecal normal em um paciente de carcinoma de paratireóide.

Experimentalmente, Talmage e Elliot¹⁵⁷ trabalhando com ratos encontraram após paratireoidectomia uma diminuição da absorção do cálcio radioativo pelo intestino delgado "in vivo". Rasmussen¹³⁴ também confirmou êste 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. Êstes fatos foram confirmados por Cramer⁴⁶ em cachorros e por Kodicek⁹⁹ em ratos. Todavia, Gran em 1960⁷⁰ demonstrou que a paratireoidectomia em ratos não altera a absorção intestinal de cálcio. Por outro lado, Dowdle e col.⁵⁰ trabalhando "in vitro" com alças intestinais invertidas de ratos tireoparatireoidectomizados não encontraram nenhuma alteração do transporte ativo de cálcio. Estudos de Wasserman e Comar⁷⁰ verificando o efeito da paratireoidectomia sôbre a absorção intestinal de Ca^{45} , Sr^{85} e P^{32} sôbre 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 Elliot¹⁵⁷ e Rasmussen¹³⁴ que praticamente definem a questão, está faltando ainda na literatura um trabalho amplo de investigação clínica ou experimental que trate dêste assunto de maneira mais conclusiva.

CAUSAS DO HIPERPARATIROIDISMO PRIMÁRIO¹³⁶

a) Em cêrca de 90% dos casos, o hiperparatireoidismo primário tem como causa a ocorrência de adenoma único. Cêrca 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 tôrno de 5% dos casos de hiperparatireoidismo, há adenomas múltiplos das paratireóides. Dêstes, cêrca 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 1938¹⁰.

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*^{9, 58, 75, 111, 116, 117, 118, 136, 162}. O sintoma mais comum deste grupo é a cólica renal típica acompanhada de hematúria. Na série de pacientes com hiperparatireoidismo estudado por Hellstrom⁸², 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 hiperparatireoidismo¹²⁶ 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 água⁵¹.

b) *Envolvendo o sistema ósseo*^{9, 111, 118, 136} — 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*^{14, 44, 111, 118, 136, 153} — 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.⁶² 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*^{44, 136, 164} — Dependendo do nível da calcemia poderá ocorrer fraqueza muscular generalizada, anorexia, letargia, constipação intestinal, perda de peso, 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.⁴⁵, 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.¹⁶⁸ fizeram uma revisão da literatura e encontraram 26 casos desta associação, referindo também mais 2 casos em seu trabalho. Tanto Cope e col.⁴⁵ quanto Turchi e col.¹⁶⁸, 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.¹⁶⁸ 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*^{25, 60, 118, 136} — 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*¹³⁶ — 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 dêste 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 êste 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, hiperfosfatemia, hiperfosfatúria, hipercalcúria.

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.¹⁰¹ e Beisel e col.²¹, 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.¹⁷³ 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 Barter¹³⁰ 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 Gordan⁶⁹ 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^{33, 47, 67, 139, 147, 152, 161, 165}.

Williams e col.¹⁷³ realizando o % TRP em 5 pacientes com hiperparatireoidismo encontraram diminuído em 3 (50-78%) e normal em 2 (91 e 95%). Beisel e col.²¹ 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 Barter¹³⁰ 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.¹⁷³ 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.¹⁴⁰ que não distinguiram o grupo de controle dos casos de adenoma paratireoideano. Estes mesmos fatos foram também corroborados por Pronove e Barter¹³⁰.

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^{42, 51, 55, 74, 128} 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 dêste 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^{25, 116, 142}. Atualmente, parece ser idéia de muitos que, em tais circunstâncias, repetidas determinações da calcemia permitirão surpreender resultados elevados, quando correto o diagnóstico de hiperparatireoidismo.

Rose¹⁴³, Loyde e Rose¹⁰⁷ e Fanconi e Rose⁵⁶, têm chamado atenção para o fato do cálcio iônico ser aumentado no hiperparatireoidismo, mesmo naqueles casos de cálcio total normal. Infelizmente, êstes dados não têm sido confirmado por outros autores^{89, 108} provavelmente por dificuldades técnicas.

Como teste para avaliar uma resposta do tecido paratireoidiano, surgiu a prova de sobrecarga intravenosa de cálcio, descrito por Howard⁸⁷ pela primeira vez. Êste 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 hipoparatiroidianos 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 vêzes 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.^{18, 64, 100, 141}.

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 hipercalcúria. 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 nas não constante já vem sendo descrito na literatura^{6, 12, 19, 43, 45, 80, 102}.

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 tôdas 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 urinários²⁶.

BIBLIOGRAFIA

1. ADAMS, H. D.; MURPHY, R. — The management 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 glands. 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.; SULKOWITZ, 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 Tübingen.*, 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 means of radiocalcium. *Acta med. Scandinav.*, 158:143-150, 1957.
19. BAUER, W.; ALBRIGHT, F.; AUB, J. C. — A case of osteitis fibrosa cystica (osteomalacia?) 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 insufficiency. *Am. J. Med. Sci.*, 190:519-525, 1935.
23. BERNSTEIN, D. S.; HANDLER, P. — Effects of parathyroid extract 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 the 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 outlining 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.; SCHAAF, 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.; PARIER, 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 berucksichtigung 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 fibriöse oder deformierende Osteitis, die Osteomalacie und die osteoplastische Carcinose in ihren gegenseitigen. Beziehungen *Festschr. Rudolph Virchow zu seinen 71 Geburtstage gewidmet.*, 1-89, 1891, Berlin. Reiner (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 phosphate 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, Ill. 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 seromuoid 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.