

O CÁLCIO NO LÍQUIDO CÉFALO-RAQUEANO

ISNARD DOS REIS FILHO *

JOÃO BAPTISTA DOS REIS *

ANTONIO BEI *

O cálcio encontra-se no organismo depositado ou dissolvido, porém sempre no compartimento extracelular. No sangue está praticamente todo no plasma, havendo nos glóbulos apenas traços¹⁸.

As primeiras referências sobre a presença de duas frações do cálcio no sangue datam de 1913, quando Rona e Takahashi, empregando método de diálise compensada, descreveram as frações difusível e não difusível, admitindo estar esta última ligada às proteínas plasmáticas¹⁸. A fração difusível é a farmacologicamente ativa²⁸, sofrendo influência do parathormônio. Ela atua sobre o coração de rã, podendo ser, por este meio, dosada biologicamente com precisão satisfatória, conforme afirmam os autores do método^{20, 21}. A outra fração, não difusível, ligada às proteínas, não interfere no metabolismo cálcico, variando apenas o seu teor conforme o das proteínas. McLean e Hastings²⁰, entretanto, afirmam a existência de um equilíbrio entre as duas frações sujeito à lei de ação das massas.

Sendo o LCR normal muito pobre em proteínas, o valor da fração não difusível é mínimo. Cameron e Moorhouse³, Cantarrow⁵ e Lafontaine¹⁴ consideraram a calciorraquia como expressão do cálcio difusível do soro. Este conceito se baseia na hipótese de se comportar a barreira hemoliquórica como obedecendo unicamente a leis fisicoquímicas de membrana. Klotz e Elmaleh afirmam a existência de um mecanismo suplementar, considerando o LCR como um dializado do plasma¹³.

Merrit e Bauer¹⁹ verificaram que, em casos de hiperparatiroidismo, com grande aumento da fração difusível do cálcio sérico, a calciorraquia permanece dentro dos limites de normalidade. Estudando experimentalmente este ponto, obteve Lafontaine, injetando parathormônio em cães, alteração da calciorraquia, porém muito discreta e muito menos nítida que no sangue. Klotz e Elmaleh¹³, retirando cirurgicamente as paratiróides de cães, encontraram pequena queda do cálcio do LCR (aproximadamente de 1 mg%), em contraste

Trabalho da Clínica Neurológica da Escola Paulista de Medicina (Prof. Paulino W. Longo): * assistentes.

com a queda sanguínea de aproximadamente 4 mg%. De acordo com estes achados estão os valores entre 3 e 4 mg% de cálcio no LCR, encontrados em casos de hipoparatiroidismo¹⁶. O aumento da irritabilidade muscular devida à hipocalcemia coincide com calciorraquia inferior a 4 mg%⁴. Consequentemente, a influência da taxa de cálcio sérico difusível sobre a calciorraquia é discreta, acompanhando longinquamente as alterações sanguíneas.

Na literatura, os valores normais para o cálcio são: 4,5 a 5,5 mg% (Merrit-Fremont-Smith¹⁹, Cantarrow⁴, Vilela²⁸); 4,8 a 5,8 mg% (Bruno²); 4,5 a 6,5 (Castells e Gherardi⁷); 4,6 a 5,7 mg% (Lups e Haan¹⁵). A relação normal entre cálcio do liquor e o sanguíneo varia em torno de 53%³ ou aproximadamente 0,5 (6;21).

As alterações do teor de cálcio do LCR têm gênese totalmente diversa conforme a fração atingida. As variações da fração não difusível são paralelas às da taxa de proteínas totais. As modificações da fração difusível são as mais importantes porque trazem consequências próprias sobre o estado clínico do paciente. Por este motivo, McLean e Hastings²⁰ aconselham a determinação simultânea da taxa de cálcio e das proteínas totais, tendo construído um nomograma que permite a determinação do valor de cada uma das frações.

A calciorraquia é pouco influenciada por estados de hidratação ou desidratação²⁵, o mesmo acontecendo na hipotensão intracraniana ou nas drenagens repetidas de liquor⁹. A calciorraquia foi encontrada aumentada, dependendo do teor protéico, pela maioria dos AA.^{7, 16, 19, 25, 28}, sendo descritos teores aumentados de cálcio no LCR nas meningites purulentas^{16, 19}, na meningite tuberculosa¹⁴, em casos de compressão medular¹⁵, nos tumores intracranianos¹⁵, na paralisia geral², na hidrocefalia¹⁴, na encefalite epidêmica⁴. Ela foi encontrada normal na esclerose múltipla, tumor cerebral¹⁶, epilepsia¹⁹ e no tétano²⁸. Foi verificada calciorraquia diminuída no hipoparatiroidismo^{7, 19}, na coréia e tétano^{2, 15, 16}, na uremia vera^{4, 28}, na encefalite epidêmica², no parkinsonismo²⁸. No LCR post-mortem a taxa de cálcio cresce rapidamente segundo Critchley e O'Flynn¹⁵, não tendo sido confirmado este achado por Vilela²⁸ que encontrou resultados inalterados. Como se verifica, existe alguma divergência entre os resultados obtidos pelos diversos autores, exceptuando-se apenas o conceito de proporcionalidade entre taxa de cálcio e de proteínas.

MATERIAL E MÉTODO

Foram estudados 217 casos com um total de 244 determinações (amostras de LCR); em 11 casos foram feitas determinações simultâneas de cálcio no LCR e no sangue. A relação do material estudado é a seguinte:

Diagnóstico	Nº de casos	Nº de amostras
Normais	42	42
Tumores raquianos ou cranianos	19	20
Amolecimentos hemorrágicos	22	26
Amolecimentos não hemorrágicos	9	9
Síndromes convulsivos	33	33
Encefalites	10	10
Meningites tuberculosas	23	41
Meningites purulentas diversas	17	19
Neurolues	16	16
Hidrocefalias	7	7
Diversos	16	17
TOTAL	217	244

Quadro 1

As determinações da taxa de cálcio foram feitas pelo método de Kramer e Tisdal, modificado por Clark e Collip⁸; as taxas de proteínas totais pelo método de Denis-Ayer²³.

INFLUÊNCIA DA TAXA DE PROTEÍNAS TOTAIS NA DETERMINAÇÃO DA TAXA DE CÁLCIO

Para ser estudada a influência da taxa de proteínas na determinação do teor em cálcio do LCR, construímos o gráfico 1, onde está representada toda

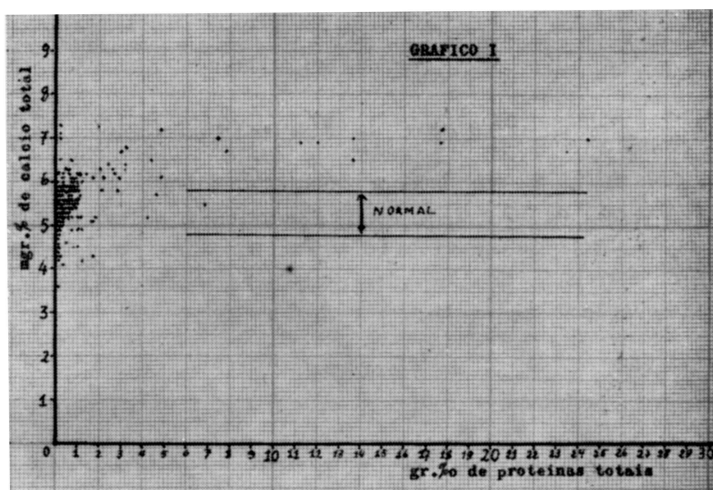


Gráfico 1 — Relação entre as taxas de cálcio e de proteínas totais

a nossa casuística. A inspeção deste gráfico sugeriu-nos a existência de uma relação parabólica entre a taxa de cálcio e a taxa de proteínas. Diante disso elaboramos o gráfico 2, onde a taxa de proteínas está expressa pelos logaritmos correspondentes. Neste último gráfico notamos, claramente, uma relação linear entre taxas de cálcio e de proteínas. A inclinação da reta média representa o aumento crescente da fração de cálcio ligada às proteínas; a distância entre o início desta reta e o eixo das abcissas é a expressão gráfica da taxa média de cálcio difusível.

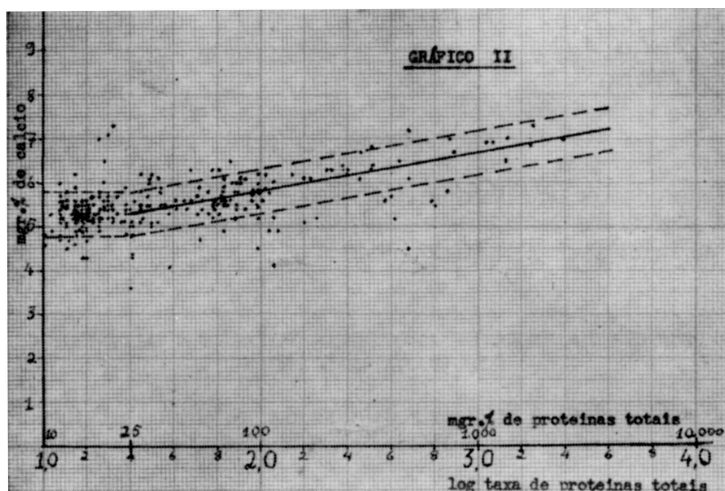


Gráfico 2 — Relação entre as taxas de cálcio e logaritmos das taxas de proteínas totais.

Nas 244 amostras de LCR estudadas, a taxa de cálcio variou entre 3,6 e 7,3 mg%, com média de 5,4 mg%, sendo o desvio padrão de 0,61. A taxa de proteínas variou de 10 a 2.440 mg% e, exprimindo-se em logaritmos, de 1,0 a 3,6, com média de 1,6 e desvio padrão de 0,51. Foi encontrado um coeficiente de correlação de 0,76 entre estas duas séries de valores, ficando, portanto, a equação de regressão:

$$\text{Ca ligado às proteínas} = 0,76 \times \frac{0,61}{0,51} \times \log. \text{ taxa de proteínas}$$

ou seja:

$$\text{Ca ligado às proteínas} = 0,91 \times \log. \text{ taxa de proteínas.}$$

Esta fórmula exprime o valor total da fração não difusível, referente ao LCR com taxa de proteínas aumentada. Entretanto, por não termos em nossa casuística líquidos com valores protéicos inferiores a 10 mg%, não podemos afirmar a validade da fórmula nesta faixa, motivo porque resolvemos introduzir nela um fator de correção que exclua a variação da taxa de proteínas entre 0 e 25 mg%. Desta maneira estudaremos apenas a influência da taxa de proteínas sobre a de cálcio em casos com valores protéicos acima do normal. A influência entre 10 e 25 mg% é pequena e cai dentro do erro do método de Clark e Collip. Fica, portanto, a fórmula final:

$$\text{Ca ligado às proteínas} = (0,91 \times \log. \text{ taxa. protéica}) - 1,3$$

Aplicando a fórmula acima, calculamos para cada caso a taxa de cálcio difusível. O valor médio encontrado foi de 5,3 mg%, com um desvio padrão de 0,46. O estreitamento do desvio padrão se deve à exclusão de uma causa de erro sistemática que é a influência da taxa de proteínas.

Um exemplo de aplicação prática da fórmula pode ser demonstrado em 4 casos, em que foram praticadas simultaneamente punções cisternal e lombar, determinando-se a taxa de cálcio nas duas amostras e calculando-se o valor da fração difusível. Os resultados foram os seguintes:

Nome	Suspeita clínica	Nível da punção	Prot. mg%	Ca total mg%	Ca difus. mg%
JQP	compr. medular	lombar	460	5,7	4,5
		sub-occipital	14	4,6	4,6
SS	compr. medular	lombar	64	5,5	5,0
		sub-occipital	29	5,2	5,1
AR	polirradiculo-neurite	lombar	24	5,1	5,1
		sub-occipital	17	5,3	5,3
JDS	meningite tbc	lombar	1.120	6,9	5,3
		sub-occipital	320	6,3	5,2

Quadro 2

Para facilitar o trabalho de correção da taxa de cálcio, conforme a fórmula supra-citada, preparamos a tabela seguinte que indica a taxa de cálcio ligado às proteínas:

Proteínas totais em mg%	Cálcio não difusível correspondente (mg%)
28	0,1
33	0,2
42	0,3
55	0,4
70	0,5
90	0,6
120	0,7
150	0,8
190	0,9
250	1,0
320	1,1
420	1,2
540	1,3
690	1,4
880	1,5
1.150	1,6
1.470	1,7
1.900	1,8
2.450	1,9

Explicação: Para usar a tabela, procura-se o valor de proteínas mais próximo do encontrado no caso, fazendo-se em seguida o desconto indicado. O erro cometido na aproximação feita é desprezível, por ser inferior a 0,1mg% de cálcio.

RESULTADOS

A) *Determinação da faixa normal* — Para termos idéia dos limites de variação da taxa de cálcio em condições normais, determinamos em 42 pacientes a calciorraquia (pacientes sem perturbação neurológica que vieram a exame para profilaxia de neurolues e casos psiquiátricos com exames neurológico e do LCR normais). Os valores encontrados variaram entre 4,8 e 5,8 mg%, com taxa média de 5,3 mg%. A taxa de proteínas foi inferior a 25 mg% em todos os casos, não tendo sido feita, portanto, a correção da fração ligada às proteínas. As amostras de LCR de todos êstes pacientes foram obtidas por via cisternal.

B) *Relação entre cálcio sanguíneo e líquórico* — Em 12 casos foram feitas determinações simultâneas no sangue e no LCR. Os resultados constam do quadro 3:

Nome	Diagnóstico	Ca no LCR mg%	Ca no soro mg%	Relação LCR/soro
ZB	normal	5,3	10,5	0,50
JJF	normal	5,4	10,7	0,50
CN	normal	5,6	11,6	0,48
AT	neurolues	5,8	11,5	0,51
ASF	ictus	5,7	10,6	0,53
LM	síndrome convulsivo	5,1	11,3	0,49
EE	síndrome convulsivo	5,0	9,0	0,56
DSB	síndrome convulsivo	5,4	10,1	0,53
NMM	hiperostose do crânio	5,3	11,9	0,45
EDA	paralisia facial periférica	5,5	10,6	0,52
DG	polinevrite	5,7	10,6	0,53
IC	hipoproteinemia	5,4	8,7	0,61

Quadro 3

C) *Casos com elevação da taxa de proteínas* — Reunimos em um grupo único os casos de meningite, amolecimento hemorrágico, tumor intracraniano ou intraraquiano, hidrocefalia, neurolues, tendo como característica comum a elevação das taxas de proteínas totais e de cálcio. De modo geral, as taxas de cálcio variaram proporcionalmente ao teor protéico, de maneira que, descontada a influência da taxa de proteínas, os resultados caíram dentro dos limites normais. Os casos discordantes são em pequeno número e serão mencionados em cada setor.

1) Meningites: Determinamos a taxa de cálcio em 23 casos de meningite tuberculosa (41 amostras), em 2 casos de meningite por bacilo de Pfeiffer, em 2 casos de meningite por *Criptococcus neoformans*, em 7 casos de meningite linfocitária e em 7 casos de meningite séptica de etiologia não identificada. O aumento da taxa de proteínas explica o aumento encontrado nas taxas de cálcio em tôdas as amostras, com exceção de 3 casos de meningite linfocitária e em 2 casos em que a bactéria responsável pelo quadro não foi encontrada. Nestes 5 casos, os resultados das taxas de proteínas foram elevados e, como as taxas de cálcio total foram normais, a fração difusível calculada caiu abaixo do normal. Os casos de meningite tuberculosa foram os mais elucidativos para o estudo desta proporcionalidade entre proteínas e cálcio, pois permitiram acompanhar, em amostras sucessivas, a evolução destas taxas em 10 casos. Embora o cálcio total tenha variado bastante, descontada a influência da taxa de proteínas, o valor da fração difusível permaneceu constante. Como exemplo, reproduzimos as observações de 2 casos (quadro 4):

Nome	Data	Proteínas mg%	Cálcio total mg%	Fração difu- sível calcula- da (mg%)
JDS	15/ 9/52	220	6,1	5,2
	29/ 9/52	780	6,7	5,3
	3/10/52	1.120 (PL)*	6,9	5,3
		320 (PSO)*	6,3	5,2
	5/11/52	1.770	7,3	5,5
CPM	4/ 9/52	72	5,8	5,3
	18/ 9/52	62	5,5	5,1
	25/ 9/52	68	5,6	5,1
	13/10/52	62	5,5	5,1

* = Punções simultâneas.

Quadro 4

2) Acidentes vasculares cerebrais: Nos 22 casos de LCR hemorrágico, a taxa de cálcio variou conforme o teor protéico da amostra. É digno de notar que, em 9 casos de ictus com LCR não hemorrágico, com taxas de proteínas normais, apenas em um caso a taxa de cálcio estava alterada (4,1 mg%).

3) Tumores do sistema nervoso: Foram estudados 19 casos, sendo 9 de processos intracranianos e 10 intracranianos. A taxa de cálcio variou proporcionalmente à taxa protéica em 15 casos. Os restantes 4 casos, apresentaram diminuição da taxa de cálcio (2 de tumor intracraniano e 2 de compressão medular).

4) Hidrocefalias: Em 7 casos estudados, não foi encontrado aumento da fração difusível. Um caso mostrou discreta diminuição. Nos casos com valores altos de cálcio total, este aumento correu por conta do aumento da taxa de proteínas.

5) Neurolues: Nos 16 casos estudados, verificamos taxas normais, deduzida a influência das proteínas.

D) *Encefalites*: Foram estudados 10 pacientes com encefalite, sendo 3 casos a virus e 7 casos com quadro de encefalite psicótica urêmica aguda (Marchand). Nos casos de encefalite a virus, foram encontradas taxas de cálcio dentro dos limites normais. Nos de encefalite psicótica, além dos achados clássicos do aumento das taxas de cloretos, glicose e uréia, os valores de cálcio foram altos na maioria dos casos, e as taxas de proteínas normais em todos (quadro 5).

Nome	Diagnóstico	Cálcio mg%	Proteínas mg%	Cloretos mg%	Glicose mg%	Uréia mg%
JRF	Encef. psicótica	7,3	21	837	140	112
AB	Encef. psicótica	5,5	13	802	98	124
LAZ	Encef. psicótica	7,1	20	1.006	105	100
DG	Encef. psicótica	5,9	14	784	95	94
ZS	Encef. psicótica	7,0	18	837	130	108
VP	Encef. psicótica	6,5	19	807	92	54
OPL	Encef. psicótica	5,3	14	831	105	32
ALB	Encef. (hepatite)	5,6	12	720	140	—
RG	Encef. (sarampo)	4,8	10	597	94	—
AF	Encef. (vac. variólica)	5,5	20	731	73	—

Quadro 5

E) *Diversos*: Incluímos neste grupo pacientes portadores de várias entidades da patologia neurológica. O grupo mais numeroso foi o de mal comicial com 33 casos. Os restantes são bastante heterogêneos e cada um em pequeno número. As taxas de cálcio foram normais em todos, com exceção de 2 convulsivos (ambos com 4,3 mg%).

COMENTARIOS

Os valores normais encontrados são concordantes com os da literatura.

No sangue, bem como no LCR, as proteínas fixam uma determinada quantidade de cálcio. Esta parcela, não estando ionizada e nem podendo participar de trocas entre os vários fluidos biológicos, pois não é difusível, não tem interesse do ponto de vista semiológico. Isto porque, variando paralelamente à taxa protéica, o valor propedêutico da fração não difusível seria superponível ao da determinada taxa de proteínas do líquido estudado. Por outro lado, a sua presença dificulta a interpretação dos resultados de cálcio total nos casos em que esta fração tiver valor grande, porque mascara as variações do cálcio difusível. É portanto indispensável que se desconte, da taxa de cálcio total dosada, a fração correspondente à taxa de proteínas. Existem na literatura várias fórmulas propostas para êsse fim e aplicáveis ao sangue e aos vários líquidos biológicos. A utilização de algumas destas fórmulas no LCR nos deu dispersão muito grande, como, por exemplo, na de McLean e Hastings o pK variou de —1,7 a —2,6. Êste achado pode ser explicado pela relação parabólica encontrada entre as taxas de cálcio e de proteínas totais, por terem sido encontradas variações grandes na fração não difusível do cálcio em alguns casos, e porque o fator para transformar mg

de proteínas em milequivalentes deve ser variável, conforme as modificações da relação serina/globulina no líquido estudado.

Com relação ao LCR, deve-se levar em conta, para o cálculo da fração não difusível o logaritmo da taxa de proteínas. Com o uso da tabela por nós calculada, embora a aproximação que deva ser feita na taxa de proteínas possa ser grande, o erro que poderá trazer para o valor da fração não difusível será menor que 0,1 mg% de cálcio, não sendo, portanto, significativo. O uso desta tabela contorna o trabalho da aplicação da fórmula a cada caso.

A relação entre cálcio do LCR e sanguíneo foi estudada sumariamente, tendo sido os resultados encontrados superponíveis aos da literatura, variando em torno de 0,5. Esta relação, tal como foi feita por Klotz e Elmaleh¹³ e por nós reproduzida, não pode fornecer elemento seguro quanto ao estado da barreira hemoliquórica, como pretendem aqueles autores, porquanto, em um caso de hipoproteinemia, sem alterações neurológicas, a relação foi alta (0,61); evidentemente, a elevação desta relação se deve à diminuição do cálcio ligado às proteínas plasmáticas que, não sendo difusível, não pode demonstrar o estado de barreira. A causa de erro está no fato de haver, tanto no numerador como no denominador da fração, a soma de duas variáveis independentes entre si. Talvez se possa atribuir valor, pelo menos teoricamente, à relação entre as frações difusíveis de LCR e do sangue.

Nos casos de meningite, tumores, hidrocefalia, neurolues, amolecimento hemorrágico, os aumentos por nós encontrados são devidos à taxa de proteínas elevada, com conseqüente aumento da fração não difusível.

Deduzida a fração não difusível, analisamos o nosso material do ponto de vista de cálcio difusível. Foi encontrado aumento significativo desta fração na maioria dos casos de encefalite psicótica urêmica aguda (Marchand). Na literatura especializada por nós consultada, apenas encontramos referências vagas sobre o cálcio nas encefalites em geral, havendo autores que descreveram aumento⁴ enquanto que para outros há diminuição². Não verificamos, porém, comunicação do aumento do cálcio difusível na encefalite psicótica de Marchand^{6, 17, 24, 26}. Assim pois, nas encefalites psicóticas de Marchand, além das determinações de cloretos, glicose e uréia no liquor, indispensáveis para a documentação do diagnóstico clínico, também deve ser feita a dosagem do cálcio. É digno de menção que nos 3 casos de encefalite a virus a taxa de cálcio foi normal.

CONCLUSÕES

1) A fração difusível do cálcio do LCR está aumentada na maioria dos casos de encefalite psicótica urêmica aguda (Marchand).

2) Na interpretação das alterações da taxa de cálcio do LCR deve-se levar em consideração a fração difusível e não a sua taxa global.

RESUMO

Os autores estudaram o cálcio no líquido céfalo-raqueano de 217 pacientes portadores de diversas condições neurológicas e psiquiátricas, tendo sido examinadas 244 amostras.

Procuraram demonstrar a importância de se considerar as duas frações, a difusível e a não difusível, na interpretação das alterações do cálcio total no líquido céfalo-raqueano. Como somente as modificações da fração difusível têm maior significado em patologia, estudaram todo o seu material visando o cálculo desta fração em cada amostra do líquido. Tendo encontrado uma relação logarítmica entre a taxa das proteínas totais e a taxa do cálcio, propuseram uma fórmula para o cálculo da taxa de cálcio não difusível $[(0,91 \times \log. \text{ taxa de proteínas totais em mg\%}) - 1,3]$. Baseados nesta fórmula elaboraram uma tabela que permite a dedução da fração não difusível do cálcio total.

Os autores verificaram aumento da taxa do cálcio total em numerosas amostras de líquido em que havia aumento da taxa das proteínas, tais como nos casos de meningites, tumores encefálicos e raqueanos, hidrocefalias, neurólues, hemorragias intracranianas. Porém, nestes casos, após o desconto da fração não difusível, constataram valores dentro dos limites de normalidade.

Deduzida a fração não difusível o material foi analisado do ponto de vista do cálcio difusível, sendo encontrado um aumento significativo desta fração na maioria dos casos de encefalite psicótica aguda azotêmica (Marchand), fato este não assinalado na literatura compilada pelos autores.

SUMMARY

Cerebrospinal Fluid Calcium

The authors have studied the calcium content in the cerebrospinal fluid of 217 patients with miscellaneous neurological and psychiatric disorders; they have performed 244 determinations.

They emphasize the importance in considering the two fractions of the total calcium. Since the diffusible fraction is the only one which has a definite significance, they studied all their material in order to find a simple way to determine it. They found a logarithmic relation between the protein and calcium contents and propose a formula by which would be possible to deduce the nondiffusible fraction $[(0,91 \times \log. \text{ protein content}) - 1,3]$.

In cases of meningitis, brain and spinal tumors, hydrocephalus, neurosyphilis and cerebral hemorrhage, in which the spinal fluid presented a high content of both protein and calcium, they found that the diffusible calcium fraction was normal.

Only in one condition, described by the french authors as the acute uremic psychotic encephalitis (Marchand's disease), they found a definite increase of the diffusible calcium content.

BIBLIOGRAFIA

1. BEHRENDT, H. — Diagnostic Tests for Infants and Children. Interscience Publ. Inc. New York, 1949, pg. 182.
2. BRUNO, A. A. — El Líquido Cefalorraquídeo Normal y Patológico. Ed. E. Fenner. Rosário (Argentina) 1940, pg. 238.
3. CAMERON, A. T.; MOORHOUSE, V. H. K. — Tetany of parathyroid deficiency and calcium of blood and CSF. J. Biol. Chem. 63:687, 1925.
4. CANTARROW, A.; TRUMPER, M. — Clinical Biochemistry. W. B. Saunders Co. Philadelphia and London 1939. Pgs. 220, 420, 567.
5. CANTARROW, A.; BRUNDAGE, J. T.; HOUSSEL, E. I. — Experimental acute hyperparathyroidism. Endocrinology 21:368. 1937.
6. CARDOSO, W.; LEMMI, O.; BAPTISTA DOS REIS, J. — Contribuição ao estudo do líquido céfalo-raqueano na Paralisia Geral e sua evolução no decurso da terapêutica. Arq. do Dep. da Assist. a Psicopatas do Est. São Paulo, 20:1, 1955.
7. CASTELLS, C.; GHERARDI, J. — El Líquido Cefalorraquídeo. Ed. Cient. del Sind. Med. del Uruguay, 1947. Pgs. 97, 233.
8. CLARK, E. D.; 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, 1925.
9. CRAIG, C. B. — The Normal Human Cerebrospinal Fluid. In The Human CSF (Assoc. for Research in Nerv. & Mental Diseases. Publ. vol. IV), P. Hoeber, New York, 1924, pg. 42.
10. GREENFIELD, J. G.; CARMICHAEL, E. A. — The Cerebrospinal Fluid in Clinical Diagnosis. Mac Millan ed., London, 1925, pg. 79.
11. KAFKA, V. — Die Zerebrospinalflüssigkeit. F. Deutick, Leipzig und Wien, 1930, pg. 31.
12. KATZENELBOGEN — The Cerebrospinal Fluid and its Relation to the Blood. John Hopkins Press, Baltimore, 1935.
13. KLOTZ, H. P.; Elmaleh, H. — Etude préliminaire de certains variations du LCR chez le chien parathyréoprive. Ann. d'Endocrinol. 13:102. 1952.
14. LAFONTAINE, A. — Le Calcium dans le liquide céphalo-rachidien. J. Belge de Neurol. & Psychiat. 44-45-46:265, 1946.
15. LEVINSON, A. — Cerebrospinal Fluid in Health and Disease. 3^a Ed., Kimpton, London, 1929, pgs. 180, 206.
16. LUPS, S.; HAAN, A. — The Cerebrospinal Fluid. Elsevier Publ., Amsterdam, 1954, pg. 86.
17. MARCHAND, L.; COURTOIS, A. — Les Encéphalites Psychosiques. Le François Ed., Paris, 1935.
18. MARENZI, A. D.; CARDINI, C. E.; BANFI, R. F.; VILALONGA, F. A. S. — Bioquímica Analítica Quantitativa. El Ateneo, Buenos Aires, 1947, pg. 713.
19. MERRITT, H. H.; FREMONT-SMITH, F. — The Cerebrospinal Fluid. W. B. Saunders Co., Philadelphia and London, 1938, pg. 28, 100, 178.
20. MCLEAN, F. C.; HASTINGS, A. B. — The state of calcium in the fluids of the body. Conditions affecting the ionization of calcium. J. Biol. Chem. 108:285. 1935.
21. MCLEAN, F. C.; HASTING, A. B. — A biological method for the estimation of calcium ion concentration. J. Biol. Chem. 107:337, 1934.
22. MESTREZAT, W. — Le Liquide Céphalo-Rachidien Normal et Pathologique. Maloine ed., Paris, 1912, pgs. 155, 291.
23. REIS, J. BAPTISTA DOS — Determinação das proteínas totais, albumina e globulinas do líquido céfalo-raqueano com o nefelômetro de Pulfrich. Arq. do Serv. de Ass. a Psicopatas do Est. São Paulo, 3:5-16, 1938.
24. REIS, J. BAPTISTA DOS; BARINI, O. — O líquido céfalo-raqueano nas encefalites psicóticas azotêmicas agudas (Marchand). Arq. Neuro-Psiquiatria (S. Paulo), 6:241, 1948.
25. SHOHL, A. T. — Mineral Metabolism. Annual Review of Biochemistry. 2:207, 1953.
26. SILVEIRA, A.; REIS, J. BAPTISTA DOS — Alterações não meta-luéticas do líquido céfalo-raqueano em doentes mentais. Ensaio de sistematização clínica. Brasil-Médico, 53:439, 1939.
27. SUNDERMAN, F. W.; BOERNER, F. — Normal Values in Clinical Medicine. W. B. Saunders Co., Philadelphia & London, 1949, pg. 420.
28. VILELA, G. G. — Bioquímica do Sangue. Odeon Ed., Rio Janeiro, 1941, pg. 115.