

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

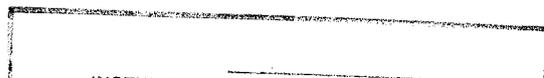
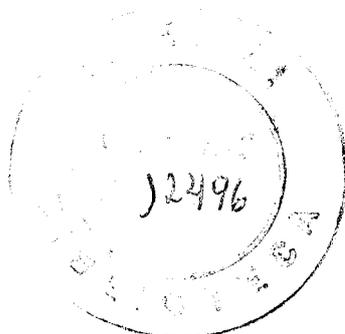
FACULDADE DE MEDICINA

ESTUDO, NO HOMEM, DO METABOLISMO DO IÔDO  
COM O AUXÍLIO DA ANÁLISE COMPARTIMENTAL

Tese apresentada à Faculdade de  
Medicina da Universidade de São  
Paulo para concurso de Livre  
Docência em Clínica Médica.

WILIAN NICOLAU

1970



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

1970

REITOR: Prof.Dr. Miguel Reale

FACULDADE DE MEDICINA

DIRETOR: Prof.Dr. Paulo de Almeida Toledo

SECRETÁRIO: Dr. Dante Nese

PROFESSORES TITULARES

Prof.Dr. Antônio Barros de Ulhôa Cintra

Prof.Dr. Charles Edward Corbett

Prof.Dr. Constantino Mignone

Prof.Dr. Edmundo Vasconcelos

Prof.Dr. Eduardo Marcondes Machado

Prof.Dr. Eurico da Silva Bastos

Prof.Dr. Euryclides de Jesus Zerbini

Prof.Dr. Fernando de Oliveira Bastos

Prof.Dr. Flávio Pires de Camargo

Prof.Dr. Guilherme Rodrigues da Silva

Prof.Dr. Ayush Morad Amar

Prof.Dr. Jerônimo Geraldo de Campos Freire

Prof.Dr. Luiz Venere Dêcourt

Prof.Dr. Paulo Braga de Magalhães

Prof.Dr. João Alves Meira

Prof.Dr. Raphael da Nova

Prof.Dr. Sebastião de Almeida Prado Sampãio

Nota: A Faculdade não aprova nem reprova as opiniões exaradas nas teses que lhe são apresentadas.

*Esta tese foi realizada no "Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo" e na "Divisão de Radiobiologia do Instituto de Energia Atômica".*

I - INTRODUÇÃO

a. Análise Compartmental - A característica essencial de um organismo vivo é a de representar um complexo dinâmico interrelacionado. Há uma constante troca de material entre o organismo e o meio exterior por meio de mecanismos de absorção, de distribuição, de utilização, de degradação e de excreção<sup>(†)</sup>. Uma ruptura no equilíbrio que se estabeleça entre estas diferentes fases do metabolismo pode refletir-se em todo o sistema.

Os sistemas biológicos podem ser estudados, quantitativamente, com o auxílio de substâncias traçadoras nêles introduzidas. Define-se como traçador um elemento ou uma substância que, introduzido em um sistema químico ou biológico se mistura rápida e uniformemente com seus constituintes e apesar de se manter identificável e diferenciável, reproduz fielmente seu comportamento sem influenciá-los<sup>29</sup>. Sob êste aspecto a utilização de radioisótopos é, sob todos os pontos de vista útil, por serem utilizados em pequena massa mas com uma atividade radioisotópica suficiente para serem bem medidos pelas aparelhagens modernas atualmente acessíveis.

Todos os constituintes orgânicos encontram-se em equilíbrio dinâmico. Nas condições normais, ainda que o número de elementos do sistema permaneça invariável, êles são continuamente renovados. Dêste modo, a aparente invariabilidade de composição dos fluidos orgânicos, é o resultado do desenvolvimento equilibrado de síntese e de destruição, ou mais genêricamente, da introdução e da saída dos componentes dos sistemas biológicos elementares.

A Análise Cinética de um sistema biológico, com o auxílio de um indicador e no senso estrito do têrmo, é o estudo da variação, em função do tempo, da atividade radioativa específica

---

(†) Êstes mecanismos metabólicos constituem-se em um sistema biodinâmico em equilíbrio que mantém a constância do meio interno e, portanto, a integridade do organismo.

dêste indicador nos diferentes compartimentos do sistema.

Fase é um conjunto de elementos semelhantes em equilíbrio entre si, no sentido de que qualquer elemento homólogo que venha a ser introduzido poderá ocupar qualquer posição na própria fase, e ainda, no sentido de que se um certo número de elementos homólogos forem introduzidos na fase êles tenderão, com o tempo, a distribuir-se nela de modo uniforme<sup>25</sup>.

Uma fase pode ser unitária ou compartimentada. É unitária quando a transferência de uma partícula de uma substância, de um ponto a outro qualquer da fase, depende unicamente das leis da difusão e do acaso (e eventualmente do movimento global como no caso da circulação sanguínea) mas nunca da transposição de uma membrana ou da mudança do estado físico-químico. Uma fase é compartimentada quando existem membranas que a subdividem em frações entre as quais as mudanças, além de serem condicionadas por difusão, dependem das características próprias das membranas.

O compartimento é uma concepção simplificada e pode ser definido como o conjunto de íons ou de moléculas de uma mesma espécie tendo a probabilidade igual de sofrer os mesmos eventos de finidos e possíveis de serem detectados.

O equilíbrio dinâmico da fase é assegurado por uma série de processos, alguns qualificados de reversíveis e outros de irreversíveis. São reversíveis os processos que determinam a movimentação dos constituintes dentro da própria fase, de um compartimento a outro, e, tendendo, por última finalidade, estabelecer o equilíbrio de distribuição. São irreversíveis os processos pelos quais são introduzidos ou eliminados constituintes da fase.

Existem diversos tipos de sistemas e seus estudos, do ponto de vista da matemática, podem ser revistos em diversos compêndios<sup>25,45</sup>.

Para a análise biocinética do iôdo adotou-se o sistema tricompartimental, tendo em vista que, apesar de incompleto, é o mais simples e satisfaz, no momento, a maioria dos propósitos deste trabalho. Diversos autores propuzeram sistemas mais complexos<sup>3</sup>, que ainda não foram definidos satisfatoriamente.

b. Os Propósitos do Trabalho - O presente trabalho se propõe a estudar com o auxílio da análise cinética:

- 1 - Os diversos parâmetros que caracterizam a tireóide de normal e a tireóide carente em iôdo pela ação de drogas antitireoidianas.
- 2 - Se em decorrência desta carência as proporções circulantes de Triiodotironina ( $T_3$ ) se alteram em relação à tiroxina ( $T_4$ ) o que poderia refletir uma modificação adaptativa na síntese de  $T_3$  e  $T_4$  glandulares.
- 3 - Algumas alterações metabólicas que podem ocorrer em face da ruptura artificial do equilíbrio iódico, provocada pela administração de bloqueadores de síntese dos hormônios tireoidianos (propiltiouracil (PTU) e mercaptoimidazol (M)). Em aditamento a este objetivo, o desenvolvimento do trabalho permitiu realizar:
- 4 - Um estudo crítico dos diversos métodos matemáticos que estudam a biocinética do iôdo.
- 5 - A análise qualitativa e quantitativa cromatográfica dos compostos iodados fecais por método originalmente descrito para esse fim<sup>28</sup>.

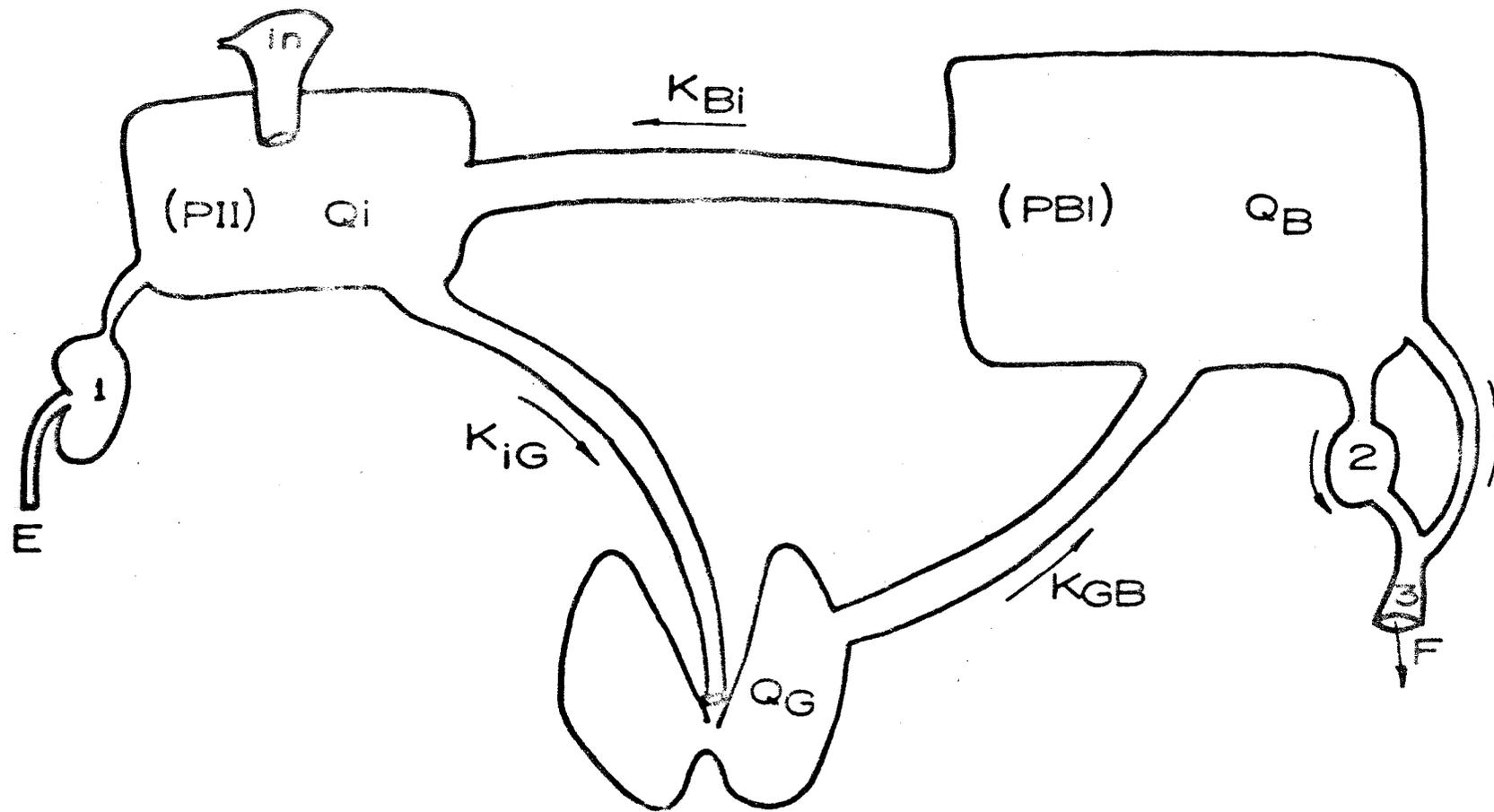
c. A Análise Compartmental do iôdo no homem - O esquema simplificado, escolhido para o estudo da cinética do iôdo, está representado na figura 1 e compõe-se, como já foi referido, de três compartimentos<sup>8,34</sup>. O mesmo esquema foi utilizado por Berson e Yalow<sup>5</sup>, De Groot<sup>11</sup> e Riviere<sup>35</sup> em trabalhos sobre a cinética do iôdo.

O compartimento representado pelo iôdo inorgânico ( $Q_1$ ) recebe o suprimento por meio de duas vias principais. Uma representada pelo iodeto proveniente da alimentação através do tubo gastrointestinal e a outra pelo iodeto proveniente da desalogenação periférica dos hormônios tireoidianos quando de sua ação. A absorção pela pele é fortuita e a realizada pelos pulmões carece de significado fisiológico<sup>34</sup>. A partir deste primeiro compartimento o iodeto será depurado principalmente por dois órgãos: os rins e a tireóide.

A depuração realizada pelas glândulas salivares e pela mucosa gástrica não leva à perda de iodeto, por ser êle reabsorvido, e pode ser considerado como fazendo parte do mesmo compartimento. A depuração levada a efeito pelas glândulas mamárias tem sua importância durante os períodos de lactação.

Da avidéz, maior ou menor, da tireóide para depurar o iodeto depende o montante da eliminação urinária, sendo esta inversamente proporcional àquela, em condições de bom funcionamento renal. Como se verá adiante, a tireóide retira do compartimento  $Q_1$  uma fração que é função de sua captação máxima, medida pela administração de iôdo radioativo ( $I^*$ ) (valor máximo da captação de  $I^*$  pela tireóide obtida por medição direta ou por extrapolação ao tempo zero dos valores obtidos em intervalos de tempos padronizados).

A eliminação fecal do iodeto parece ser desprezível



**FIGURA 1** - Esquema tricompartmental do metabolismo do iodo. 1 - Rins; 2 - Excreção biliar; 3 - Intestinos; in - ingestão. Para as demais notações ver textos e capítulo II.

(há poucas referências de estudos de separação de compostos iodados fecais) e este ponto será estudado no presente trabalho por métodos originais de fracionamento.

Uma vez acumulado pela tireóide, o iodeto é rapidamente organificado constituindo-se em um segundo compartimento ( $Q_G$ ). Uma fração do iodeto, entretanto, continua livre no interior da glândula. Este iodeto que a rigor se constituiria em um outro compartimento é, no entanto, incluído no compartimento  $Q_i$ . O iodeto não organificado que se encontra no interior da tireóide é proveniente de duas fontes: uma representada por  $Q_i$  e outra derivada da desalogenação de tironinas iodadas por intermédio de desalogenases específicas<sup>15,40</sup>.

Uma vez organificado (as etapas intermediárias da biossíntese não serão aqui apresentadas mas poderão ser revistas convenientemente em vários trabalhos<sup>18,27</sup> sob a forma de tireoglobulina (ou tireoglobulinas) este iodo ficará armazenado e será secretado lentamente de acordo com as necessidades orgânicas.

A análise compartimental como é aplicada estuda, principalmente, o compartimento intratireoidiano de velocidade de renovação mais rápida (ou menos lenta). Proteínas iodadas outras que a(s) tireoglobulina(s) formam-se na tireóide e cuja velocidade de renovação é muito mais lenta que a da(s) tireoglobulina(s) (iodoproteínas particuladas). Estas iodoproteínas que em situações normais se encontram em pequena proporção, podem ocorrer em concentrações aumentadas em certas patologias tireoidianas<sup>23</sup>. Por causa de sua velocidade de renovação muito lenta e seu teor baixo em hormônios, elas contribuem desprezivelmente (em condições normais) para o montante de hormônios circulantes.

Em condições de equilíbrio metabólico, a quantidade de iodo secretada deverá ser igual à acumulada pela tireóide na

mesma unidade de tempo. Esta comparação deverá ser feita em períodos de 24 horas já que a concentração de iodeto circulante é variável no decorrer do dia, sendo alterada pela absorção pós-prandial. Não está estabelecido, porém, se a secreção glandular é contínua e constante ou se existem flutuações secretórias dependentes do ritmo nictemeral ou dos períodos de flutuações dos níveis de iodeto plasmático que se verifica nas fases de aporte e de absorção do halógeno proveniente da alimentação.

Os compostos iodados, uma vez secretados pela tireóide, passam a fazer parte de um terceiro compartimento, o compartimento extratireoidiano de iôdo orgânico ( $Q_B$ ).

Na circulação, os hormônios tireoidianos encontram-se livres (em pequena proporção, difusíveis para os espaços celulares) e ligados à fração globulínica interalfa das proteínas plasmáticas (TBC<sup>†</sup>).

A concentração das frações livre e ligada segue a lei da ação das massas. A fração livre que penetra nas células liga-se, provavelmente, às proteínas intracelulares e é liberada gradativamente para a degradação<sup>19</sup>. Existem vários padrões de degradação propostos para os hormônios tireoidianos<sup>32</sup>. É mais aceita, entretanto, a hipótese de uma desalogenação total e simultânea do  $T_3$  e  $T_4$  concomitantemente à sua ação metabólica. Liberado desta maneira, o iodeto livre difunde-se para o espaço extracelular e passa a integrar o compartimento inorgânico ( $Q_I$ ) de onde ou é retido novamente pela tireóide ou é excretado através dos rins seguindo as mesmas vias do iodeto recém ingerido.

Uma parte dos hormônios circulantes é excretada pela bile sob diversas formas de conjugação e de degradação<sup>32</sup>. Uma vez

---

(TBC<sup>†</sup>) "Thyroxine binding globulin".

no lumen intestinal, os hormônios são parcialmente desconjugados pelas  $\beta$  glucoronidases e sulfatases intestinais e, em parte, reabsorvidos. Este processo constitui-se no ciclo entero-hepático dos hormônios tireoidianos e seu significado fisiológico é discutido, principalmente, sob o ponto de vista de sistema tampão que poderia representar na homeostase metabólica do organismo.

## II - MÉTODOS MATEMÁTICOS, ANALÍTICOS E CASUÍSTICA

A. Os Métodos Matemáticos - A análise matemática aqui apresentada baseia-se nos trabalhos de Riggs<sup>34</sup>, de Berson e Yallow<sup>5</sup> e de De Groot<sup>11</sup>. Na obtenção da maioria dos parâmetros estudados utilizaram-se equações matemáticas diversas e os resultados foram comparados e submetidos à análise estatística.

A.1 As Notações utilizadas e as definições dos parâmetros - Utilizaremos as notações como são referidas em trabalhos de origem norte-americana e européia a fim de manter uma certa padronização e facilitar a identificação da notação nas pesquisas bibliográficas.

I = iodeto estável (<sup>127</sup>I)  
 I\* = isótopo radioativo do iodeto (<sup>131</sup>I)  
 $\mu^*$  = captação de I\*  
 DR = dose retida<sup>†</sup>

$\mu^*$	$\mu^*_0$	<p>Captação tireoidiana máxima de I*. Valor teórico obtido por extrapolação ao tempo zero dos diversos valores obtidos em tempos sucessivos após a administração do I*. Obteve-se o valor deste parâmetro por meio do ajuste de pontos, pelo método dos mínimos quadrados, em computador eletrônico IBM 1620 Modelo 2.</p> <p>Unidades: fração da dose administrada de I* e percentual (%) da dose administrada.</p>
---------	-----------	--

† Desde que, virtualmente, todo o iodeto é excretado por duas vias principais, fezes e urina, podemos calcular a cada instante a dose retida de I\* no organismo diminuindo-se da dose administrada a excreção cumulativa das fezes e urina de I\*. Alguns parâmetros serão expressos em fração da dose retida I\* contornando-se assim a necessidade de considerar a velocidade de renovação do iodeto recém-ingerido. Unidade: fração da dose administrada.

	$\mu^*_t$	<p>Captação tireoidiana de <math>I^*</math> no tempo <math>t</math> após a administração da dose. Sempre que necessário o índice genérico <math>t</math> será substituído por seu valor particular.</p> <p>Unidades: fração da dose administrada de <math>I^*</math> e percentual (%) da dose administrada.</p>
	$\mu^*_{0DR}$	<p>Captação tireoidiana de <math>I^*</math> no instante zero expressa por fração ou % da dose de <math>I^*</math> retida no organismo.</p> <p>Unidades: fração da dose retida de <math>I^*</math> e porcentagem da dose retida de <math>I^*</math>.</p>
	$\mu^*_{tDR}$	<p>Captação tireoidiana de <math>I^*</math> no instante <math>t</math> expressa por fração ou % da dose de <math>I^*</math> retida no organismo.</p> <p>Unidades: fração da dose retida de <math>I^*</math> e porcentagem da dose retida de <math>I^*</math>.</p>

PBI	PBI	<p>Iodemia protéica</p> <p>Unidade: <math>\mu\text{g} \cdot \ell^{-1}</math></p>
	PBI*	<p>Iodemia protéica radioativa. Obtida medindo-se a radioatividade ligada às proteínas séricas em diversos intervalos após a administração de <math>I^*</math>.</p> <p>Unidade: % da dose administrada por litro de sôro (<math>\% \cdot \ell^{-1}</math>).</p>
	PBI* <sub>DR</sub>	<p>Iodemia protéica radioativa expressa por dose retida de <math>I^*</math>.</p> <p>Unidade: fração ou % da dose retida de <math>I^*</math> por litro de sôro (<math>\text{Fr} \cdot \ell^{-1}</math> e <math>\% \cdot \ell^{-1}</math>).</p>

E	E	<p>Excreção de iôdo estável, por dia, pela urina.                      Unidade: <math>\mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}</math>.</p>
	E*	<p>Excreção de I* pela urina                      Unidade: % da dose de I* administrada e excretada em períodos de 24 h (<math>\% \cdot \text{d}^{-1}</math>)</p>
F	F	<p>Excreção de iôdo estável pelas fezes nas 24h.                      Unidade: <math>\mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}</math></p>
	F*	<p>Excreção de I* pelas fezes                      Unidade: % da dose administrada excretada em períodos de 24h (<math>\% \cdot \text{d}^{-1}</math>).</p>
V	V	<p>Volume de distribuição aparente de iôdo orgânico no espaço extraglandular.                      Unidade: litros</p>
C	$C_G$	<p>Depuração tireoidiana de iodeto plasmático.                      Unidade: <math>\text{ml} \cdot \text{m}^{-1}</math></p>
	$C_{R_{\text{ap}}}$	<p>Depuração renal aparente (+) de iôdo orgânico sérico.                      Unidade: <math>\text{ml} \cdot \text{d}^{-1}</math></p>

(+) Os compostos iodados orgânicos circulantes são, em pequena proporção, excretados pelos rins. A quase totalidade do iodeto excretado está sob a forma inorgânica. Após alguns dias de administração de uma dose de I\* (3 ou 4 dias) todo o I\* excretado pode ser considerado como sendo proveniente da degradação de compostos orgânicos iodados. A depuração deste iodeto dá-se o nome de aparente.

	$C_{F_{ap}}$	<p>Depuração fecal aparente de iôdo orgânico sérico.</p> <p>Unidade: <math>ml \cdot d^{-1}</math></p>
K	$K_G$	<p>Coefficiente de transferência aparente. Fração aparente do total de iôdo intercambiável do compartimento glandular que se transfere a outro compartimento (<math>Q_B</math>) na unidade de tempo (+).</p> <p>Unidade: fração/24h (<math>fr.d^{-1}</math>) e <math>\%.d^{-1}</math></p>
	$K_{GB}$	<p>Coefficiente de transferência real de iôdo intercambiável intratireoidiano. Fração do total de iôdo contido na tireóide que é secretada por dia.</p> <p>Unidade: fração/24h (<math>Fr.d^{-1}</math>) e <math>\%.d^{-1}</math></p>
	$K_{BG}$	<p>Coefficiente de transferência. Fração que é transferida do total de iôdo do compartimento extratireoidiano para o tireoidiano.</p> <p>Unidade: fração/24h (<math>Fr.d^{-1}</math>) e <math>\%.d^{-1}</math>.</p>
Q	$Q_G$	<p>Quantidade de iôdo intercambiável contida no compartimento intratireoidiano.</p> <p>Unidade: <math>\mu g.</math></p>

((+)) O montante do decaimento da atividade radioisotópica observada na tireóide em um dado período de tempo representa a soma algébrica de dois valores: o transferido para o extraglandular (secretado) e o que deste compartimento retorna à tireóide como iodeto. Quando utilizamos, no cálculo do coeficiente de transferência, este valor do decaimento isotópico tireoidiano, ele recebe a adjectivação de coeficiente aparente contrapondo-se do real quando é utilizado, para o cálculo, somente o I\* transferido da tireóide para o extraglandular.

	$Q_B$	Quantidade de iôdo orgânico contida no compartimento extratireoidiano. Unidade: $\mu\text{g}$ .
	$Q_i$	Quantidade de iôdo inorgânico contida no compartimento iodeto. Unidade: $\mu\text{g}$ .

H	H	Quantidade de iôdo secretado pela tireóide... (que se transfere do compartimento $Q_G$ ao compartimento $Q_B$ ) Unidade: $\mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$
---	---	---

D	D	Quantidade de iôdo orgânico degradada em 24 horas. Unidade: $\mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$
---	---	--

AIU	AIU	Captação absoluta de iodeto estável pela tireóide (que se transfere do compartimento $Q_i$ ao compartimento $Q_G$ ). Unidade: $\mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$
-----	-----	--

PII	PII	Concentração de iodeto inorgânico sérico. Unidade: $\mu\text{g}\cdot\ell^{-1}$
-----	-----	---

T <sub>3</sub>	T <sub>3</sub>
----------------	----------------

Triiodotironina

Unidade: % do total de T<sub>3</sub> + T<sub>4</sub>

T <sub>4</sub>	T <sub>4</sub>
----------------	----------------

Tiroxina

Unidade: % do total de T<sub>3</sub> + T<sub>4</sub>

S.A	S.A
-----	-----

Atividade específica

Unidade: % da dose administrada .  $\mu\text{g}^{-1}$

Tôdas as vêzes que o parâmetro fôr calculado sob a ação de drogas antitireoidianas, são usados os índices: M. para o mercaptoimidazol e P.T.U. para o propiltiouracil. O índice G, B e i serão usados para indicar que o parâmetro se refere respectivamente aos compartimentos de iôdo glandular, sanguíneo orgânico e de iodeto inorgânico.

#### A.2 Dedução dos diversos parâmetros

1. Cálculo do compartimento intercambiável de iôdo orgânico total do organismo ( $Q_G + Q_B$ ).

Após a captação máxima de I\* pela tireóide, esta apresentará um decaimento diário em sua concentração radioativa decorrente de sua secreção (†), enquanto que a radioatividade plasmática orgânica irá aumentando paulatinamente. Após alguns

---

(†) Na realidade a tireóide começa a secretar hormônios radioativos bem precocemente. Esta secreção, entretanto, é desprezível.

dias, variáveis de acordo com a cinética do iôdo em cada caso particular, as curvas obtidas com os valores referidos tendem à assíntota e se mantêm em um platô durante um tempo variável (algumas semanas no indivíduo normal). No instante em que as curvas atingem o caráter assintótico, podemos aplicar o princípio da igualdade das atividades específicas nos diferentes compartimentos orgânicos (já que, neste instante, passa a existir o equilíbrio).

$$\text{Assim: } S.A_{G+B} = S.A_B \quad . \quad . \quad .$$

$$\frac{DR}{Q_G + Q_B} = \frac{PBI^*}{PBI} \quad . \quad . \quad .$$

$$Q_G + Q_B = \frac{DR \times PBI}{PBI^*} \quad . \quad . \quad .$$

$$Q_G + Q_B = \frac{PBI}{PBI^* DR} \quad (I)$$

## 2. Cálculo do compartimento intercambiável tireoideano de iôdo orgânico

Empregaram-se três métodos distintos:

2a. Método baseado na igualdade das atividades específicas no momento do equilíbrio.

$$S.A_G = S.A_B \quad . \quad . \quad .$$

$$\frac{\mu^* t}{Q_{G_1}} = \frac{PBI^*}{PBI} \quad . \quad . \quad .$$

$$Q_{G_1} = \frac{\mu^* t \times PBI}{PBI^*} \quad (II)$$

2b. Método fundamentado na distribuição do total de iôdo orgânico intercambiável ( $Q_G + Q_B$ ) entre os compartimentos  $Q_G$  e  $Q_B$ .<sup>5</sup>

No instante em que se verifica a captação máxima tireoidiana, apenas quantidades negligenciáveis de iôdo terão deixado a tireóide. A queda da radioatividade tireoidiana, expressa em fração da dose retida desde o instante de sua captação máxima até o instante do valor tendente ao assíntota representa a porção de iôdo orgânico no espaço extratireoidiano e o valor tendente à assíntota, a porção retida na tireóide.

$$Q_{B_2} = \frac{\mu_{oDR}^* - \mu_{tDR}^*}{\mu_{oDR}^*} (Q_G + Q_B) \quad (III)$$

$$Q_{G_2} = (Q_G + Q_B) - Q_{B_2} \quad (IV)$$

2c. Método baseado na diferença entre o total de iôdo orgânico intercambiável do organismo e o iôdo orgânico do compartimento extratireoidiano, calculado pelo volume de distribuição do PBI.

O compartimento extratireoidiano de iôdo orgânico intercambiável ( $Q_{B_3}$ ) pode ser calculado através da equação:

$$Q_{B_3} = \text{PBI} (\hat{\text{Pêso corporal}} \times 0,14) \quad (V)$$

Esta equação leva em conta que o volume de distribuição da  $T_4$  em média corresponde a 0,14 do pêso corporal.

A estimativa de  $Q_{G_3}$  é então obtida:

$$Q_{G_3} = (Q_B + Q_G) - Q_{B_3} \quad (VI)$$

3. Cálculo do compartimento intercambiável de iôdo orgânico extratireoidiano

Utilizaram-se três métodos:

3a. Utilizando-se a diferença entre o total intercambiável ( $Q_G + Q_B$ ) e o valor do compartimento tireoidiano ( $Q_{G_1}$ ) calculado em 2a.

$$Q_{B_1} = (Q_G + Q_B) - Q_{G_1} \quad (\text{VII})$$

3b. Cálculo já apresentado na fórmula (III)

3c. Cálculo já apresentado na fórmula (V)

4. Cálculo do coeficiente de transferência aparente ( $K_G$ ) de iôdo tireoidiano

Foram utilizados três métodos:

4a. Coeficiente de transferência aparente obtido através do decaimento diário dos níveis de captação observado "in vivo". Para o cálculo, utilizou-se programação em computador IBM (modelo já referido) que efetuou o ajuste dos pontos pelo método dos mínimos quadrados e o cálculo de  $K_{G_1}$  utilizando a fórmula:

$$K_{G_1} = \frac{0,693}{T_{1/2}} \quad (\text{VIII}) \quad \text{onde:}$$

$T_{1/2}$  = meia vida biológica do I\* no compartimento intratireoidiano (+)

0,693 = logaritmo natural do número 2

(+) Na obtenção do número de átomos presentes após um intervalo de tempo finito  $t$  aplica-se a fórmula  $N = N_0 \cdot e^{-Kt}$  onde:

$N_0$  = número de átomos presentes no instante zero.

$N$  = número de átomos depois de transcorrido um tempo  $t$

$e$  = base dos logaritmos naturais.

$K$  = coeficiente de transferência; quando:

$$t = T_{1/2}, \quad N = \frac{N_0}{2} \quad \dots \quad \frac{N_0}{2} = N_0 \cdot e^{-KT_{1/2}} \quad \dots$$

$$\log N_0 - \log 2 = \log N_0 + \log e^{-KT_{1/2}} \quad \dots$$

$$-\log 2 = -KT_{1/2} \quad \dots \quad K = \frac{0,693}{T_{1/2}}$$

4b. Coeficiente de transferência obtido pela excreção média urinária diária de  $I^*$  e do conteúdo de  $I^*$  retido na tireóide no mesmo período.

$$K_{G_2} = \frac{E^*}{\mu^*_t} \quad (IX)$$

Utilizaram-se as médias de excreções urinárias e as de captações de três dias obtidas após o estabelecimento do equilíbrio iódico orgânico.

4c. Coeficiente de transferência utilizando-se a mesma fórmula anterior, introduzindo-se porém no cálculo as perdas fecais.

$$K_{G_3} = \frac{E^* + F^*}{\mu^*_t} \quad (X)$$

5. Cálculo do coeficiente de transferência real de iôdotireoidiano ( $K_{GB}$ ).

Aplicaram-se dois métodos fundamentais. O primeiro utilizando-se os coeficientes de transferência aparente ( $K_{G_1}$ ,  $K_{G_2}$  ou  $K_{G_3}$ ) e a captação máxima ( $\mu^*_o$ ).

5a. Sabemos que de um montante de iôdo secretado calculado pela fórmula  $H = K_{GB} \cdot Q_B$ , a tireóide reacumulará (iodeto proveniente da desalogenação de H) uma quantidade:

$$\Delta H = \mu^*_o \cdot K_{GB} \cdot Q_G$$

A quantidade aparente de iôdo secretado pela tireóide será, portanto,

$$K_G \cdot Q_G = K_{GB} \cdot Q_G - \mu^*_o \cdot K_{GB} \cdot Q_G \quad \cdot \cdot \cdot$$

$$K_G = K_{GB} - \mu^*_o \cdot K_{GB} \quad \cdot \cdot \cdot$$

$$K_G = K_{GB} (1 - \mu^*_o) \quad \cdot \cdot \cdot$$

$$K_{GB} = \frac{K_G}{1 - \mu^*_o} \quad (XI)$$

Utilizando-se esta fórmula podemos optar pelo uso de um dos três coeficientes de transferência aparente ( $K_{G_1}$ ,  $K_{G_2}$  ou  $K_{G_3}$ ) obtendo-se assim:

$$K_{GB_1} = \frac{K_{G_1}}{1 - \mu^*_o}$$

$$K_{GB_2} = \frac{K_{G_2}}{1 - \mu^*_o}$$

$$K_{GB_3} = \frac{K_{G_3}}{1 - \mu^*_o}$$

Quando se bloqueia totalmente a biossíntese tireoidiana (pela administração de drogas antitireoidianas como por exemplo, com M ou com o P.T.U.) obtêm-se praticamente  $\mu^*_o = 0$ , visto que todo o iodeto que penetra na glândula tende a ser eliminado sem sofrer o processo de organificação. Nestes casos teremos:

$$K_{GB} = K_G$$

O segundo processo utilizado para a obtenção do coeficiente de transferência real de secreção tireoidiana, serve-se da curva de incremento da iodemia protéica.

5b. A análise da distribuição do iodo orgânico radioativo entre  $Q_G$  e  $Q_B$  no momento do equilíbrio iódico orgânico permite a estimativa razoável do coeficiente de transferência.

$Q_G^*$  e  $Q_B^*$  podem ser tomados como os valores da radioatividade, expressos em fração da dose retida e contidas nos espaços intra e extratireoidianos, respectivamente, no tempo  $t$ , após a captação máxima.

Ter-se-á, então,<sup>5</sup> :

$$\frac{dQ_G^*}{dt} = -K_{GB} Q_G^* + K_{BG} Q_B^* \quad e$$

$$\frac{dQ_B^*}{dt} = -K_{BG} Q_B^* + K_{GB} Q_G^*$$

para  $t = 0$ ,  $Q_G^* = Q_{G0}^* = 1$  e  $Q_B^* = 0$

para  $t = \infty$ ,  $Q_G^* = Q_{G\infty}^*$  e  $Q_B^* = Q_{B\infty}^* = Q_{G0}^* - Q_{G\infty}^*$

na solução destas equações teremos:

$$Q_G^* = Q_{G\infty}^* + (1 - Q_{G\infty}^*) e^{-(K_{GB} + K_{BG})t}$$

$$Q_B^* = Q_{B\infty}^* \left[ 1 - e^{-(K_{GB} + K_{BG})t} \right]$$

Onde  $K = K_{GB} + K_{BG}$  (XII) é o coeficiente de acesso da curva de PBI\* ao valor assintótico (fig. 2) e pode ser calculado pelo ângulo de inclinação da curva obtida lançando-se em papel semilogarítmico os valores de  $PBI_{\infty DR}^* - PBI_{tDR}^*$  em ordenadas e em abscissas

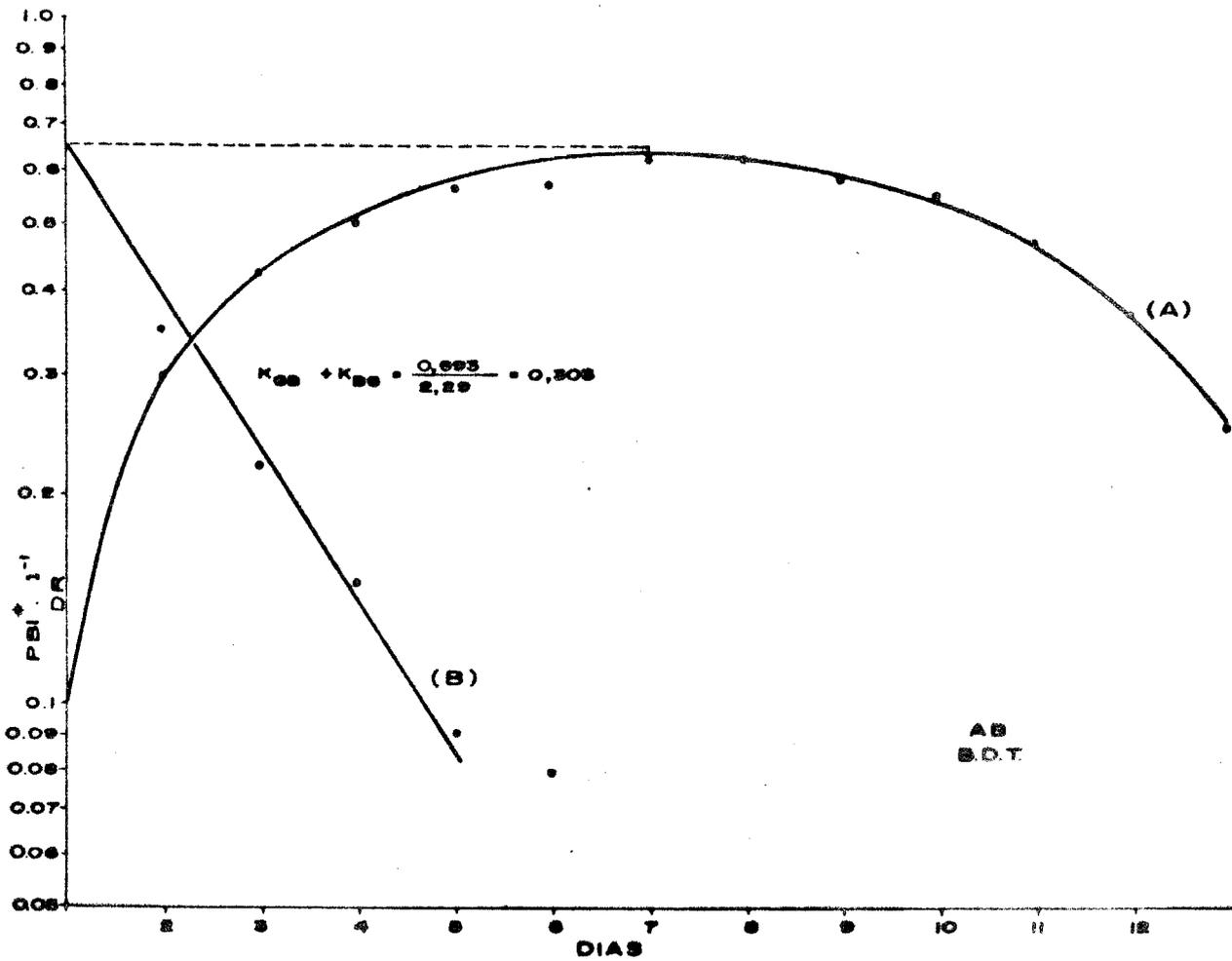


FIGURA 2 - Cálculo do coeficiente de acesso ( $K = K_{GB} + K_{BG}$ ), da curva de  $PBI_{DR}^*$  ao valor assintótico, dado pelo ângulo de inclinação da curva obtida, usando-se os valores de  $PBI_{\infty DR}^* - PBI_{t DR}^*$  (B). A curva (A) representa a variação diária de  $PBI_{DR}^*$ .

o tempo em que esta diferença foi verificada após a administração da dose de  $I^*$ , onde:

$PBI^*_{\infty DR}$  = Valor da iodemia protéica radioativa no momento do equilíbrio expresso em fração ou porcentagem da dose retida por litro de soro.

$PBI^*_{tDR}$  = Valor da iodemia protéica radioativa determinada cada 24 horas após a administração da dose de  $I^*$ , expressa nas mesmas unidades.

Por outro lado no momento do equilíbrio teremos:

$$K_{BG} Q^*_B = K_{GB} Q^*_G \quad (XIII)$$

Assim os coeficientes de transferência  $K_{BG}$  e  $K_{GB}$  podem ser calculados pelas equações (XII) e (XIII). O coeficiente de transferência assim obtido receberá a notação de  $K_{GB4}$ .

#### 6. Cálculo da secreção de iodo tireoidiano (H)

A quantidade de iodo secretado diariamente pela tireóide é obtida multiplicando-se o coeficiente de transferência real ( $K_{GB}$ ) pela quantidade de iodo intercambiável do compartimento intratireoidiano ( $Q_G$ ).

$$H = K_{GB} \cdot Q_G \quad (XIV)$$

Como foi visto, existem vários métodos para calcular tanto  $K_{GB}$  como  $Q_G$  e as diversas alternativas serão apresentadas, comparadas e discutidas (tabela VIII)

7. Cálculo do volume de distribuição aparente do iôdo orgânico no espaço extraglandular(V)

Obtem-se êste parâmetro dividindo-se o total de iôdo orgânico contido no compartimento extraglandular pelo PBI.

$$V = \frac{Q_B}{PBI} \quad (XV)$$

8. Cálculo da depuração renal aparente do iôdo orgânico

Calculou-se a depuração renal aparente do iôdo orgânico dividindo-se a excreção diária total de iôdo radioativo urinário pela iodemia protéica radioativa correspondente a cada dia.

$$C_{R_{ap}} = \frac{E^*}{PBI^*} \quad (XVI)$$

Para êste estudo, levou-se em consideração as depurações obtidas após a eliminação presuntiva do iodeto radioativo extratireoideo que não sofreu qualquer processo de organificação o que era verificado, 3 a 4 dias após a administração da dose de I\*, pela curva de excreção urinária de iôdo radioativo.

A depuração renal aparente foi obtida também sob a ação do M e do P.T.U..

9. Cálculo da depuração fecal aparente de iôdo orgânico.

Obteve-se êste parâmetro por meio da relação entre a excreção fecal diária de iôdo radioativo e o PBI\* correspondente.

$$C_{\text{Fap}} = \frac{F^*}{\text{PBI}^*} \quad (\text{XVII})$$

10. Cálculo do iôdo orgânico degradado diariamente.

Utilizaram três métodos.

10a. Utilizando-se a depuração aparente renal de  $I^*$  sob a ação do M ou do P.T.U. (fórmula XVI) de tal maneira que sendo  $U^* = 0$  todo o iodeto proveniente da degradação periférica é excretado.

$$D_1 = C_{\text{Rap}_M} \cdot \text{PBI} \quad (\text{XVIII})$$

Para efeito de comparação calculamos a degradação utilizando a depuração renal aparente sob a ação do M em seu momento de ação máxima (maior nível de excreção renal) e utilizando a média das depurações no período de administração da droga ( $D_2$ ).

10b. A velocidade de degradação pôde também ser calculada utilizando-se os coeficientes de transferência<sup>11</sup>.

$$D_3 = (K_{\text{GB}} + K_{\text{BG}}) \cdot Q_{\text{B3}} (+) \quad (\text{XIX})$$

10c. Na ausência do bloqueio da tireóide o radióiôdo reacumulado pela glândula pode ser calculado pela excreção do halógeno pelos rins e pela rela

(+) Esta fórmula é apresentada aqui, ligeiramente modificada, mas tem porém o mesmo significado matemático. De Groot<sup>11</sup> apresenta-a como:

$D = (K_{\text{GB}} + K_{\text{BG}}) \times \text{Pêso corporal} \times 0,14 \times \text{PBI}$   
 Como:  $\text{Pêso corporal} \times 0,14 \times \text{PBI} = Q_{\text{B3}}$  (fórmula V)  
 $D = (K_{\text{GB}} + K_{\text{BG}}) \times Q_{\text{B3}}$

ção entre a captação máxima pela tireóide ( $\mu^*_o$ ) e a excreção pelos rins de  $I^*$  no período em que decorreu esta captação. Assim a soma do iodo reacumulado pela tireóide e o excretado pelos rins fornece o total de iodo orgânico catabolizado diariamente ( $D_4$ ).

Assim:

iodeto proveniente da degradação excretado pelos rins =

$$= C_{\text{Rap}} \cdot \text{PBI}$$

iodeto proveniente da degradação e reacumulado pela tireóide =

$$= \frac{\mu^*_o}{E^*} \cdot C_{\text{Rap}} \cdot \text{PBI}$$

A soma destes dois valores seria  $D_4$

$$D_4 = C_{\text{Rap}} \cdot \text{PBI} + \frac{\mu^*_o}{E^*} \cdot C_{\text{Rap}} \cdot \text{PBI} \quad . .$$

$$D_4 = \text{PBI} \cdot C_{\text{Rap}} \left( \frac{\mu^*_o}{E^*} + 1 \right) \quad (\text{XX})$$

#### 11. Cálculo do iodeto sérico (inorgânico)

Utilizou-se método fundamentado na igualdade das atividades específicas plasmática e urinária após a administração do  $I^*$

$$\frac{I^* \text{ soro}}{\text{PII}} = \frac{I^* \text{ urina}}{I \text{ urina}}$$

$$\text{PII} = \frac{I^* \text{ soro} \times I \text{ urina}}{I^* \text{ urina}} \quad (\text{XXI})$$

Determinou-se a atividade específica urinária em período de 1 hora e meia, iniciando-se a colheita uma hora após a administração da dose de  $I^*$ . A radioatividade sérica foi obtida

no meio do período da colheita urinária de acordo com Alexander e col.<sup>1</sup>

### 12. Cálculo da depuração tireoidiana de iodeto sérico

Obtido a partir da estimativa do acúmulo de I\* que se verifica na tireóide no período de 1 hora ( $t_1$ ) e 2 horas e meia ( $t_2$ ) após a administração da dose traçadora.

$$C_G = \frac{\Delta\mu_{t_1 \rightarrow t_2} \cdot 1000}{I^* \text{ sérico} \cdot 90} \quad (\text{XXII})$$

$\Delta\mu_{t_1 \rightarrow t_2}$  = incremento dos níveis de captação de  $t_1$  a  $t_2$

I\* sérico = iodeto sérico radioativo no meio do período de  $t_1$  a  $t_2$

1000 = fator de conversão de unidade litros em mililitro

90 = número de minutos de  $t_1$  a  $t_2$ .

### 13. Cálculo da captação absoluta de iodeto pela tireóide

Este parâmetro foi obtido resolvendo-se a equação:

$$AIU = C_G \text{ (ml/min)} \cdot PII \text{ (}\mu\text{g/1000ml)} \cdot 1440.^\circ$$

$$AIU = 1,44 C_G \cdot PII \mu\text{g/24 h} \quad (\text{XXIII})$$

B. Casuística - Foram estudados nove indivíduos sen do três considerados normais do ponto de vista ti reoidiano e sem qualquer alteração sistêmica que pudesse alterar

o metabolismo dos hormônios tireoidianos (casos 1 a 3 da Tabela I). Os outros 6 indivíduos eram portadores de bócio difuso tóxico .... (B.D.T.) (casos de 4 a 9 da Tabela I).

As características individuais quanto à idade, o sexo, a côr, o pêso, o volume glandular, o diagnóstico clínico laboratorial e a duração do tratamento, estão relacionados na Tabela I.

Todos os pacientes permaneceram internados durante o período do estudo cinético mas não durante a fase de tratamento. Nenhum dos indivíduos investigados referiam tratamento prévio.

Os pacientes portadores de B.D.T. foram submetidos a dois períodos de estudo, (Tabela II), um, inicial, quando o seu compartimento intercambiável intratireoidiano de iôdo orgânico encontrava-se intacto quanto a administração de drogas e, outro, após alguns meses de tratamento com P.T.U. ( $600 \text{ mg.d}^{-1}$ ) quando o referido compartimento deveria estar depletado o que era suposto pelo nível de iodemia protéica significativamente diminuído em relação ao valor inicial. Realizaram-se, assim, estudos cinéticos em glândulas com compartimentos muito pobres em iôdo orgânico simulando uma condição de hipiodismo.

Os indivíduos normais foram submetidos a um só período de estudo.

Foram realizadas, portanto, 15 análises cinéticas (3 nos indivíduos normais e 12 nos portadores de B.D.T.) com duração aproximada de 30 dias cada.

Os indivíduos, uma vez internados receberam dieta comum hospitalar e o estudo foi iniciado uma semana após a internação. Administraram-se, por via endoflébica, 400 a 600  $\mu\text{Ci}$  de  $\text{I}^*$  sob a forma de  $\text{Na I}^*$  isento de carregador.

Diariamente, foram realizadas medidas da captação

Caso	Iniciais	Registro no H.C. (*)	Idade Anos	Sexo	Côr	Pêso(****) (quilos)		Diagnóstico	Volume tireoidiano após o tratamento	Duração do tratamento (meses)
						Antes	Após			
1	A.S.M.	849326	16	M	Pd(**)	58,3	--	Normal	--	--
2	J.B.B.	867409	18	M	B(***)	60,0	--	Normal	--	--
3	J.A.S.	862762	21	M	B	75,2	--	Normal	--	--
4	A.B.	852756	27	M	B	50,8	59,7	BDT		7
5	A.G.S.	761916	37	M	B	75,9	88,5	BDT		7
6	C.F.C.	727441	56	F	B	46,0	47,0	BDT		3
7	E.F.	851156	46	F	Pd	46,2	60,4	BDT		14
8	M.A.V.	845531	42	F *	B	54,5	66,4	BDT		6
9	M.M.N.	665626	32	F	Pd	62,0	73,0	BDT		3

TABELA I: Identificação e algumas características dos indivíduos estudados

(\*) HC = Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo

(\*\*)Pd = Parda

(\*\*\*)B = Branca

(\*\*\*\*) = [antes = antes da administração de qualquer droga antitireoidiana  
após = após o tratamento com drogas antitireoidianas.

de I\* pela tireóide, coleta de sangue, urina e fezes. Além destas coletas, nos períodos iniciais de estudo, realizaram-se captações tireoidianas de 1 hora e 2 horas e meia, coleta de urina no mesmo período e de sangue 1 hora e 45 minutos após a administração da dose de I\*.

Uma vez atingido o equilíbrio de distribuição iódico, verificado pela tendência à assíntota das curvas de  $PBI^*_{DR}$  e  $\mu_t$ , este era rompido pela administração do M (100 mg.d<sup>-1</sup>) durante 5 dias. Findo este período de 5 dias, substituiu-se o M pelo P.T.U. (1 g.d<sup>-1</sup>) que foi administrado durante todo o restante dos dias de estudo. Assim, obtiveram-se três fases de estudo - a fase de equilíbrio, a de ruptura deste equilíbrio pelo M e a da ação do P.T.U. em relação ao M.

Após esta investigação inicial os pacientes portadores de B.D.T. foram observados em ambulatório aguardando o segundo período de estudo. Este seguimento teve uma duração que variou de 3 a 14 meses (Tabela I).

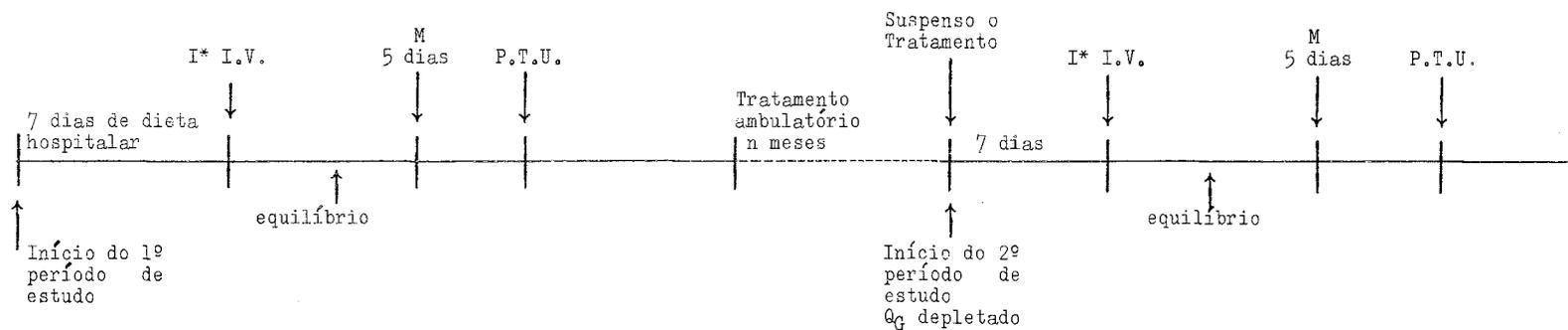
Ao serem reinternados os pacientes tinham seu tratamento suspenso, pelo menos 7 dias antes de se iniciar o segundo período de estudo, no qual o esquema já apresentado, era repetido integralmente (Tabela II).

### C. Métodos analíticos

C.1 A captação de I\* pela tireóide foi realizada de acordo com a padronização de Pieroni e col.<sup>30</sup> em nosso meio.

C.2 O PBI foi analisado segundo a técnica de Barker, modificada por Nicolau e col.<sup>26</sup>

C.3 Avaliou-se o PBI\* utilizando-se técnica de passagem do soro por coluna de resina permu



EXAMES REALIZADOS	TEMPO A PÓS I* I.V.				
	1h	1 h 45'	2 h 30'	cada 24 h	nº equilíbrio
*	+		+	+	
I* Sérico		+			
PBI*		+		+	
PBI				+	
F*				+	
E*	+		+	+	
E	+		+		
Cromatografia F*				+	
Cromatografia Soro (T <sub>3</sub> e T <sub>4</sub> )					+

TABELA II: Esquema de estudo a que foram submetidos os indivíduos, sendo que nos normais foi realizado apenas um estudo cinético.

tadora de íons tipo IORESIN<sup>(R)</sup>(+) e fazendo-se a leitura do percolado contra padrão de I\* correspondente a dose administrada.

C.4 A excreção de iodeto ou de compostos iodados estáveis pela urina foi realizada pela técnica de Farrell e Richmond<sup>14</sup> suprimindo-se a etapa da passável da urina pelo Amberlite IRA 400 (Cl) a fim de se dosar o iôdo total. Utilizou-se, para a digestão da amostra um forno especialmente construído segundo Benotti e col.<sup>2</sup>

C.5 A excreção de I\* pelas fezes e pela a urina foi medida contra padrão adequado. As fezes foram homogeneizadas. O padrão para a respectiva leitura era obtido adicionando-se uma fração conhecida da dose administrada de I\* à serragem contida em um recipiente idêntico ao usado para a coleta do material, a fim de permitir um menor êrro de geometria das leituras.

C.6 O sôro dos pacientes com B.D.T., obtido no momento do equilíbrio antes e após a depleção, foi submetido à separação cromatográfica para a determinação, porcentual sérica de T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub>.

Empregou-se a técnica de Lissitzky e colaboradores<sup>21</sup> com algumas modificações a fim de adaptar o método à análise de maior quantidade de material. Utilizaram-se, 10 ml de sôro, aumentando, proporcionalmente, a quantidade dos reativos, o que permitiu a separação dos hormônios T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub> de suas proteínas transportadoras e uma coluna de gel Sephadex G<sub>25M</sub> de 2,5 cm . 20 cm. A fração que percolada pela coluna continha T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub> em meio amoniacal foi submetida à liofilização, posteriormente cromatografada em papel Whatman nº 3, em sistema álcool amílico terciário saturado em NH<sub>4</sub>OH 2N. Desenvolvida a cromatografia, o papel foi recortado em porções de 1 cm e contado para a avaliação da distribuição da radioatividade e a proporção de T<sub>3</sub>/T<sub>4</sub> calculada (fig. 5).

---

(+) IORESIN<sup>(R)</sup> - Abbott Laboratories, North Chicago, Oak Ridge, Tenn., U.S.A.

C.7 Na análise dos compostos iodados fecais utilizou-se a propriedade do Sephadex de separar estes compostos. A técnica utilizada por Nicolau e cols.<sup>28</sup> permitiu a análise cromatográfica de grandes quantidades fecais o que contornou a baixa atividade radioisotópica dos compostos iodados encontrados neste material.

A amostra fecal (até 40 gr) foi homogeneizada, acidificada (pH.2) com  $H_2SO_4$  2N e extraída três vezes com n-butanol. Os extratos reunidos foram secados ( $t < 50^{\circ}C$ ), ressuspensos em tampão de TRIS-HCl pH 7,4 e filtrados em coluna de Sephadex G<sub>25M</sub> (2,5 x 20 cm). Utilizou-se, inicialmente, na percolação da coluna, 150 ml do tampão já referido e a seguir, álcool amílico terciário saturado com  $NH_4OH$  2N. Frações de 5ml foram coletadas em coletor automático de frações. Uma vez completada a percolação a coluna era lavada com NaOH 0,015 N e  $H_2O$  destilada o que permitia sua reutilização (fig. 10 e 11).

Em todas as contagens realizadas para a verificação da radioatividade nas amostras (soro, urina, papel, eluatos de cromatografias) empregou-se o espectrômetro automático de cintilografia munido de cristal tipo "poço"<sup>(†)</sup>. As fezes foram contadas em um sistema<sup>(††)</sup> dotado de dois cristais de cintilação de 7,62 cm que realizam condições geométricas tais que a distribuição não homogênea da radioatividade na amostra não é crítica.

D. Métodos estatísticos<sup>4</sup> - Para a verificação dos níveis de significância das diferenças entre as médias obtidas utilizou-se o teste t de Student. Já que cada indivíduo constituiu-se no seu próprio controle, aplicaram-se as fórmulas:

---

(†) Nuclear Chicago

(††) Totor, Nuclear Chicago

$$e_d^- = \sqrt{\frac{S(d - \bar{d})^2}{n(n-1)}} \quad e \quad t = \frac{\bar{d}}{e_d^-} \quad \text{para}$$

n-1 graus de liberdade. Este fato permite verificar os níveis de significância iguais aos que seriam obtidos em caso de se ter trabalhado com o dobro do material utilizado, não usando experiências pareadas.

Para verificar-se os níveis de significância das correlações, aplicou-se a fórmula:

$$t = r \sqrt{\frac{n-2}{1-r^2}}$$

Na realização da análise estatística utilizou-se o computador IBM 1620 Modelo 2 que executou as programações propostas.

III - RESULTADOS

As Tabelas III a XV sumarizam os resultados obtidos.

Todos os portadores de B.D.T. melhoraram com o tratamento quanto à sua sintomatologia clínica e encontravam-se totalmente compensados na ocasião em que foi iniciado o segundo período de estudo. Houve aumento do bôcio com a administração das drogas antitireoidianas quando avaliado pela palpação. O seguimento em ambulatório, ulterior ao estudo completo, mostrou que nenhum dos pacientes estava curado do seu hipertireoidismo.

A tabela I apresenta as idades e os pesos dos indivíduos antes e após o tratamento. Verificou-se que antes do tratamento, estas médias foram de 18,3 anos e 64,5 quilos para os indivíduos normais e de 40 anos e 55,9 quilos nos portadores de B.D.T.. Após o tratamento, este último grupo apresentou uma média ponderal de 65,8 quilos. A duração do estudo para cada indivíduo variou de 3 a 14 meses.

Os níveis de captação, antes e após o tratamento, analisados sob o ponto de vista estatístico não mostraram diferenças significantes (Tabela III). Houve uma variabilidade grande destes níveis de captação após depleção glandular quando comparados com os valores pré-depletivos.

A média da iodemia protéica radioativa (PBI\*) aumentou de  $0,77\% \cdot \ell^{-1}$  para  $1,17\% \cdot \ell^{-1}$ , incremento que não chegou a ser significativo. O incremento é, no entanto, muito significativo quando se considera o PBI\* de 72 h expresso em % da dose retida (de  $0,96\% \cdot \ell^{-1}$  para  $1,99\% \cdot \ell^{-1}$ ) (Tabela III).

Caso	$\mu_1$ % dose	$\mu_2$ % dose	$\mu_3$ % dose	$\mu_1'$ % dose	$\mu_2'$ % dose	$\mu_3'$ % dose	PBI* 48h		PBI'* 48h		PBI $\mu\text{g.}\ell^{-1}$	PBI' $\mu\text{g.}\ell^{-1}$
								PBI* D.R		PBI'* D.R		
1	6,8	9,0	36,3	-	-	-	0,053				49	-
2	10,1	16,5	40,3	-	-	-	0,058				56	-
3	7,6	10,6	35,8	-	-	-	0,027				44	-
Média	8,16	12,0	37,4	-	-	-	0,046				53	-
4	39,7	53,5	66,8	82,3	91,3	102,0	0,39	0,50	2,03	2,52	188	41
5	84,1	95,9	90,2	59,8	67,1	64,6	1,26	1,45	1,25	1,78	218	33
6	39,0	58,3	56,2	41,1	53,9	68,4	0,24	0,45	0,74	1,07	88	64,5
7	31,7	43,0	58,3	37,0	52,0	69,0	0,61	0,95	0,64	1,12	218	42,2
8	73,8	92,0	78,7	13,3	21,6	52,1	1,84	2,04	1,41	3,92	211	25
9	61,7	70,0	75,4	87,8	104,0	81,5	0,30	0,37	0,98	1,5	155	58
Média	55,0	68,8	70,9	53,5	64,9	72,9	0,77	0,96	1,17	1,99	179	43,9
s	21,3	21,3	13,0	28,6	29,6	17,1	0,64	0,24	0,51	1,08	51,0	14,9

**TABELA III:**  $\mu_1$  e  $\mu_1'$  - Captação de 1 hora antes e após tratamento.  
 $\mu_2$  e  $\mu_2'$  - Captação de 2 horas e meia antes e após tratamento.  
 $\mu_3$  e  $\mu_3'$  - Captação de 24 horas antes e após tratamento.  
PBI\* PBI'\* - Iodemia protéica radioativa antes e após tratamento em porcentagem da dose por litro de soro.  
PBI PBI' - Iodemia protéica antes e após tratamento.  
Casos de 1 a 3: indivíduos normais  
Casos de 4 a 9: portadores de B.D.T.

A queda do PBI foi evidente nos portadores de B.D.T. e altamente significativa.

Quando se estudou a variação do PBI a curto prazo (na fase aguda da ruptura do equilíbrio) verificou-se um comportamento distinto entre os grupos dos indivíduos normais e dos hipertireoidianos. A Tabela IV mostra que nos normais houve ligeiro incremento, enquanto que nos hipertireoidianos houve diminuição da iodemia protéica.

Na Tabela V estão colocados os coeficientes de transferência aparentes obtidos por três métodos diferentes ( $K_{G1}$ ,  $K_{G2}$ ,  $K_{G3}$ ) e sob a ação do M e P.T.U. ( $K_{GM}$  e  $K_{G.PTU}$ ) antes e após a depleção da glândula. Observa-se que a média dos coeficientes calculados, nos indivíduos intactos, pela observação do decaimento da atividade radioisotópica tireoidiana ( $K_{G1}$ ), é maior, tanto no indivíduo normal, quanto no hipertireoidiano, que a média calculada pela excreção, quer urinária ( $K_{G2}$ ) quer fecal mais urinária ( $K_{G3}$ ).

Estatisticamente,  $K_{G2}$  difere de  $K_{G3}$  sendo esta diferença altamente significativa. Isto significa que no cálculo do coeficiente de transferência é necessário levar em conta a excreção fecal o que não é realizado por muitos autores que, desprezando esta via de eliminação, obtêm valores mais baixos para todos os outros parâmetros da cinética, nos quais  $K_{G2}$  é uma das variáveis.

Após a depleção glandular as médias obtidas pelos três métodos diferem significativamente entre si e foram sempre maiores que aquelas obtidas nos mesmos indivíduos antes do tratamento. Entretanto, a análise estatística só revela significância ( $p < 0,02$ ) para  $K_{G1}$  antes e após a depleção glandular.

Os três métodos aplicados mostraram entre si, uma alta correlação ( $p < 0,01$ ).

Caso	Iodemia Protéica $\mu\text{g}.\ell^{-1}$ (média do período)		
	Contrôle	M (100 mg)	P.T.U. (1000 mg)
1	49	48	55
2	56	54	69
3	44	49	66
Média	53	50,3	63,3
4	188	146	105
5	218	144	109
6	88	78	69
7	218	197	212
8	211	199	117
9	155	142	110
Média	179,7	151	120,3

**TABELA IV:** Variação da iodemia protéica durante a fase aguda da administração de antitireoidianos (5 dias de 100 mg de M seguido por aproximadamente 15 dias de 1.000 mg de P.T.U.).

Casos de 1 a 3: indivíduos normais.

Casos de 4 a 9: portadores de B.D.T.

Casos	$K_{G1}$ Fr.d <sup>-1</sup>		$K_{G2}$ Fr.d <sup>-1</sup>		$K_{G3}$ Fr.d <sup>-1</sup>		$K_{GM}$ Fr.d <sup>-1</sup>		$K_{GPTU}$ Fr.d <sup>-1</sup>	
	Antes	Após	Antes	Após	Antes	Após	Antes	Após	Antes	Após
1	0,00529	-	0,00542	-	0,00626	-	0,0395	-	0,0312	-
2	0,0068	-	0,00464	-	0,00579	-	0,0231	-	0,0198	-
3	0,0134	-	0,00466	-	0,00473	-	0,0313	-	0,0112	-
Média	0,00849	-	0,0049	-	0,00559	-	0,0313	-	0,0207	-
4	0,0329	0,0598	0,00582	0,01	0,0105	0,0215	0,035	0,079	0,015	0,0372
5	0,0357	0,0434	0,0123	0,0113	0,0218	0,023	0,0755	0,0995	0,0423	0,0866
6	0,01977	0,0263	0,0074	0,00883	0,0134	0,0123	-	-	0,0288	-
7	0,00046	0,0139	0,0068	0,00307	0,0121	0,00759	0,0665	0,0357	0,0197	0,014
8	0,0513	0,0972	0,0171	0,0203	0,0259	0,0532	0,0871	0,157	0,0731	0,148
9	0,00984	0,0187	0,00615	0,0101	0,00884	0,0147	0,0282	-	-	0,0136
Média	0,025	0,0432	0,00926	0,0106	0,0154	0,022	0,0585	0,0928	0,0357	0,0598
s	0,0186	0,031	0,00451	0,00557	0,00683	0,0163	0,0257	0,0504	0,0233	0,0575

**TABELA V:** Coeficientes aparente de transferência do compartimento intratireoidiano de iôdo intercambiável para o compartimento extratireoidiano de iôdo orgânico, calculado por três métodos e sob ação do M e P.T.U antes e após o esvaziamento parcial glandular em iôdo.

Casos 1 a 3: indivíduos normais

Casos 4 a 9: portadores de B.D.T.

Com a ruptura do equilíbrio pela administração do M pode-se fazer uma análise das modificações a que está sujeita a tireóide nestas situações quanto à meia vida do seu compartimento. Em resumo, obtivemos os seguintes resultados:

1. Para os indivíduos normais obteve-se um coeficiente de transferência aparente médio de 0,00849 (0,849%) que equivale a uma meia vida biológica de  $I^*$  intratireoidiano de 94,4 dias<sup>†</sup>. Quando se administrou M esta sofreu uma queda abrupta para 23,1 dias em média.
2. Nos hipertireoidianos intactos obteve-se um coeficiente de transferência aparente de 0,025 (2,5%) e um  $T_{1/2}$  de 27,7 dias. Sob a ação do M o coeficiente passou a 0,0585 (5,85%) com uma meia vida biológica de 11,8 dias.
3. Nos hipertireoidianos, com depleção glandular pelo tratamento, nas fazes controle o coeficiente aparente foi de 0,0432 (4,3%) equivalente a um  $T_{1/2}$  de 16 dias. Com a introdução do M esta passou a 7,46 dias ( $K_{G1} = 0,0928$  ou 9,28%).
4. A comparação do coeficiente aparente sob a ação do M ( $K_{GM}$ ) com aquele obtido sob a ação do P.T.U. ( $K_{GPTU}$ ) mostrou que invariavelmente  $K_{GM} > K_{GPTU}$ , sendo a diferença altamente significativa.

A Tabela VI apresenta os valores dos coeficientes de transferência real constantes de secreção obtidos com o emprego dos métodos já enumerados. Verifica-se, analisando-se os dados obtidos nos indivíduos normais e hipertireoidianos que estes (por qualquer dos métodos estudados) secretam uma fração de seu compartimento cerca de 9 vezes maior do que aqueles. Os normais lançam na circulação cerca de 1% do seu compartimento (0,77 a 1,3% conforme

---


$$(\dagger) K_G = \frac{0,693}{T_{1/2}} \quad \dots \quad T_{1/2} = \frac{0,693}{K_G}$$

Casos	K <sub>GB1</sub> Fr.d <sup>-1</sup>		K <sub>GB2</sub> Fr.d <sup>-1</sup>		K <sub>GB3</sub> Fr.d <sup>-1</sup>		K <sub>GB4</sub> Fr.d <sup>-1</sup>		K <sub>GB2</sub> K <sub>GB3</sub>	
	Antes	Após	Antes	Após	Antes	Após	Antes	Após	Antes	Após
1	0,00815	-	0,00835	-	0,00964	-	0,0814	-	0,87	-
2	0,0117	-	0,008	-	0,01	-	0,006	-	0,8	-
3	0,0197	-	0,00686	-	0,00696	-	0,0167	-	0,98	-
Média	0,0132	-	0,00773	-	0,00886	-	0,0103	-	-	-
4	0,0881	0,610	0,0156	0,0102	0,0281	0,219	0,0467	0,227	0,55	0,46
5	0,316	0,125	0,106	0,0318	0,188	0,0647	0,141	0,0828	0,56	0,49
6	0,029	0,0263	0,0167	0,027	0,0266	0,0377	0,0264	0,0638	0,63	0,72
7	-	0,0448	0,0162	0,0099	0,0288	0,0245	-	0,0355	0,56	0,40
8	0,141	0,229	0,080	0,048	0,121	0,126	0,121	0,239	0,66	0,38
9	0,0369	0,0913	0,0231	0,0505	0,0332	0,0735	0,0275	0,0960	0,70	0,69
Média	0,122	0,188	0,0429	0,0295	0,0709	0,0909	0,0725	0,124	-	-
s	0,117	0,219	0,0397	0,0176	0,0681	0,0719	0,0544	0,0869	-	-

TABELA VI: Coeficiente de transferência real de secreção de iodo tireoideano antes e após o esgotamento parcial da tireoide em iodo intercambiável calculado por quatro diferentes métodos.

Casos de 1 a 3: indivíduos normais

Casos de 4 a 9: portadores de B.D.T.

o método).

A análise estatística dos métodos demonstra que existe uma excelente correlação entre os métodos ( $p < 0,01$ ) e não há diferenças significantes entre as medidas de  $K_{GB1}$ ,  $K_{GB3}$  e  $K_{GB4}$ .

A comparação entre  $K_{GB2}$  e  $K_{GB3}$  mostra que invariavelmente  $K_{GB3}$  é maior que  $K_{GB2}$ . Este fato deriva de que  $K_{G3} > K_{G2}$  como já foi exposto.

A Tabela VI também mostra que nos indivíduos normais a relação

$$\frac{K_{GB2}}{K_{GB3}}$$

se aproxima da unidade o que não acontece quando se determina esta relação nos hipertireoidianos ( $\approx 0,6$ ). Nestes, a inclusão das excreções fecais assume grande importância. Por esta razão não foram utilizados os valores de  $K_{GB2}$  nos cálculos do montante secretado diariamente pela tireóide. As figuras 3 e 4 mostram a depuração fecal e a renal em dois casos estudados. No indivíduo normal, com um compartimento tireoidiano de iodo intercambiável de  $12,60 \mu\text{g}$  (caso 2 da Tabela I), verifica-se que a depuração renal é muito maior que a fecal. No indivíduo hipertireoidiano (figura 4) (caso 8 da Tabela I) que possui um compartimento tireoidiano de apenas  $636 \mu\text{g}$  de iodo a depuração renal se aproxima (e, às vezes, é menor) do que a depuração fecal não devendo, pois, ser desprezada nos cálculos.

Em todos os métodos, excetuando-se  $K_{GB2}$ , as médias obtidas para o coeficiente de transferência foram maiores após o esgotamento da glândula. Estas diferenças, porém, quando analisadas estatisticamente, não chegam a ser significantes ao nível de  $p < 0,05$ .

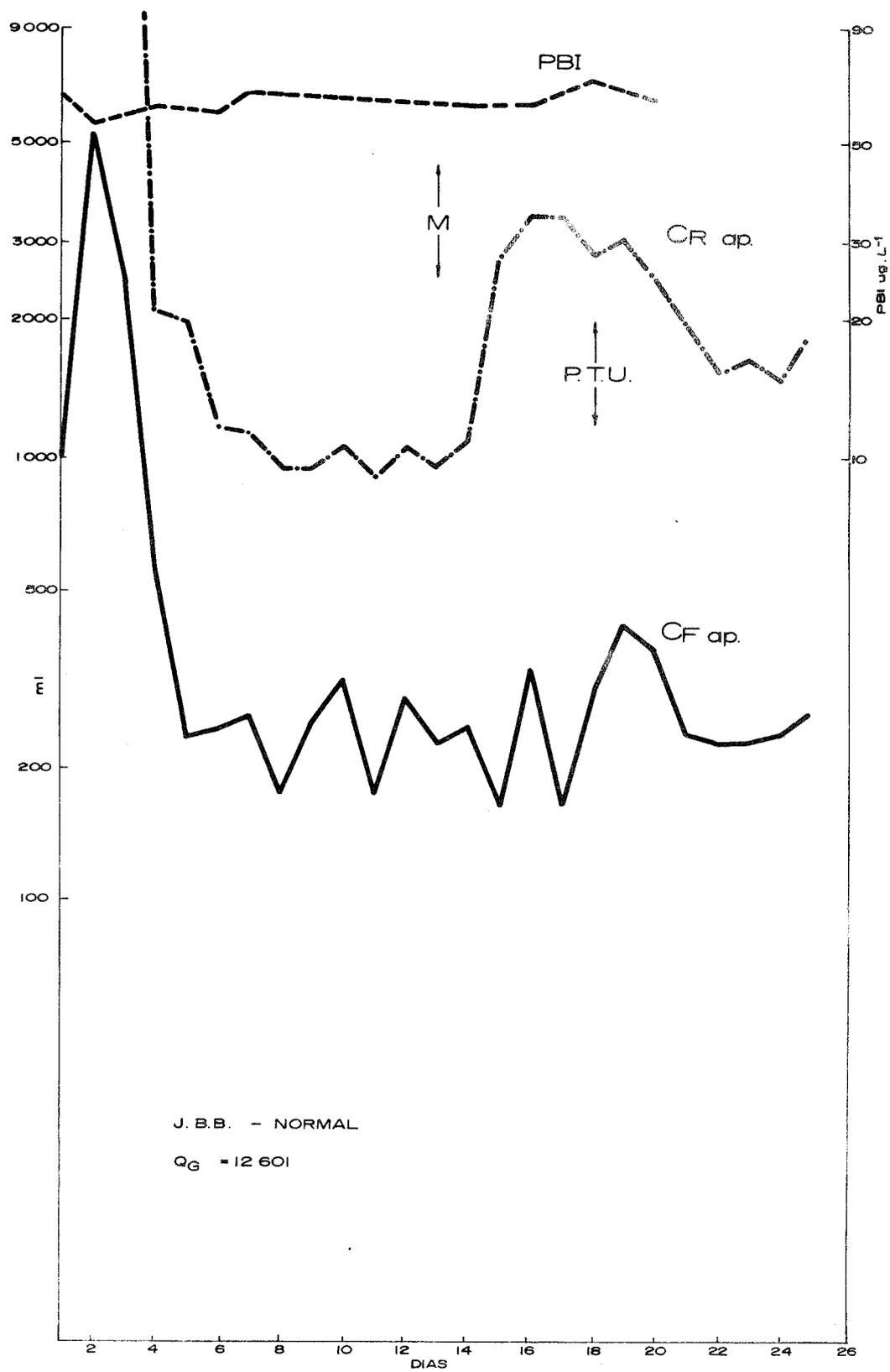


FIGURA 3 - Iodemia protéica, depuração renal e fecal aparentes em um indivíduo normal (J.B.B.) com o compartimento intraglandular intacto. O gráfico mostra as variações ocasionadas pela administração do M e do P.T.U..

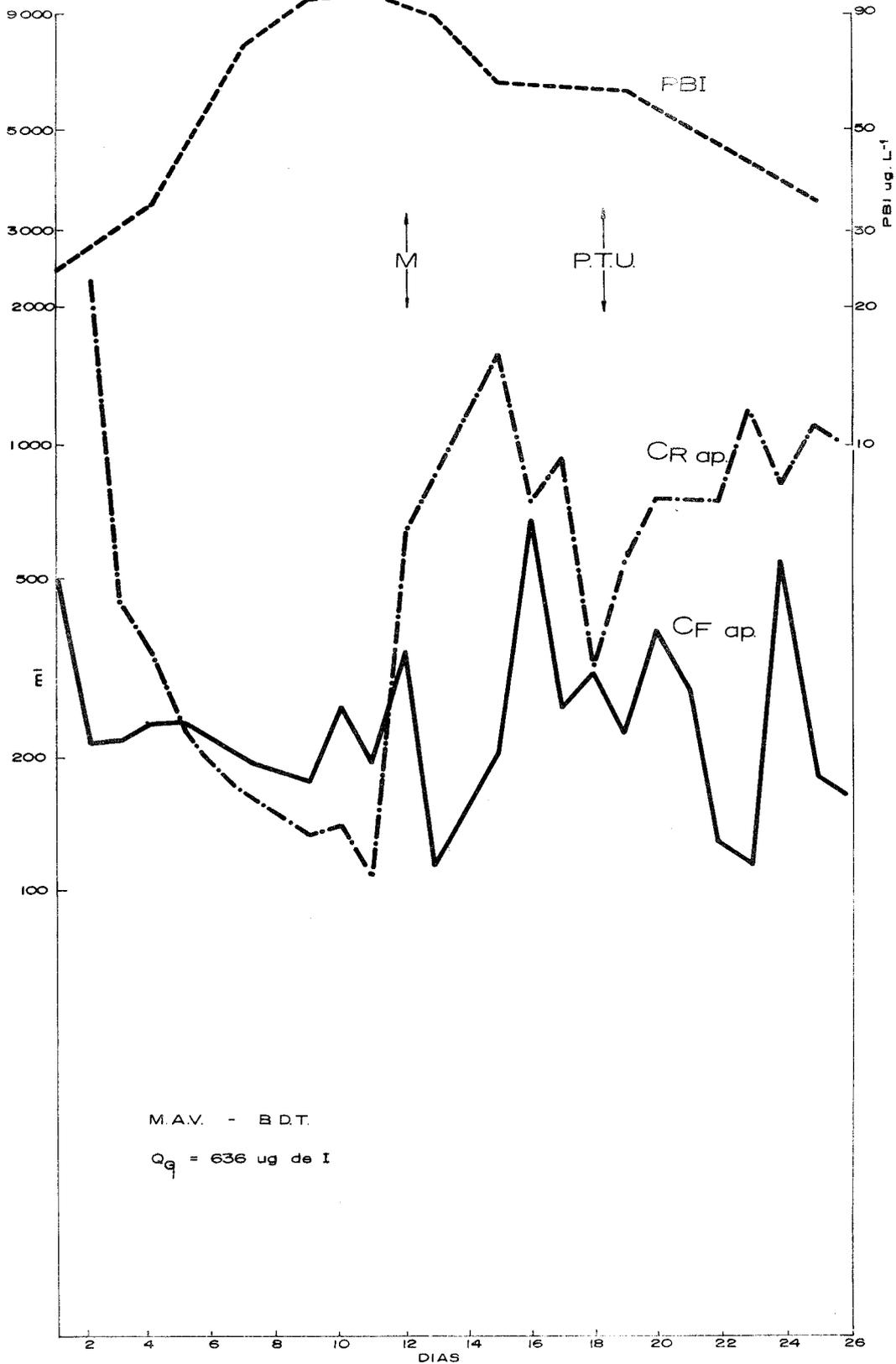


FIGURA 4 - Iodemia protéica, depuração renal e fecal aparente, após a depleção glandular em um paciente portador de B.D.T. (M.A.V.). O gráfico mostra as variações ocasionadas pela administração de M e P.T.U..

Quando se comparou o  $K_{GB1}$  com o coeficiente de transferência aparente sob a ação do M (Tabela V),  $K_{GM}$  (que no caso passaria a ser um coeficiente real já que  $\mu_o^* = 0$ ) verifica-se que as médias diferem significativamente o que não seria de esperar já que no bloqueio total  $K_{GM}$  deveria ser igual a  $K_{GB}$ .

Nos indivíduos normais  $K_{GM}$  foi invariavelmente maior do que  $K_{GB1}$ , o que não aconteceu nos hipertireoidianos.

A Tabela VII apresenta as quantidades em microgramas de iôdo orgânico intercambiável contidas nos compartimentos intratireoidiano ( $Q_G$ ), extratireoidiano ( $Q_B$ ) e no total do organismo ... ( $Q_G+Q_B$ ) obtidas pelos métodos já enumerados. Verifica-se que  $Q_G + Q_B$  nos portadores de B.D.T. variou de 7.873 a 26.270  $\mu\text{g}$  de iôdo com uma média de  $15.747 \pm 7.579 \mu\text{g}$ .

Após a depleção glandular houve uma queda acentuada no conteúdo total do organismo ( $Q_G + Q_B = 2.472 \pm 721 \mu\text{g}$  de iôdo). São apresentados os dados relativos aos indivíduos normais que, aparentemente, não diferem daqueles obtidos nos hipertireoidianos. Para o compartimento intratireoidiano foi obtida uma média de ...  $Q_{G1} = 13.044 \pm 6.723$ ,  $Q_{G2} = 13.874 \pm 7.851$  e  $Q_{G3} = 14.296 \pm 7.684 \mu\text{g}$  para os três métodos utilizados nos portadores de BDT. Estes três métodos não diferiram estatisticamente entre si e apresentaram uma excelente correlação ( $p < 0,01$ ). Os três indivíduos normais estudados parecem não apresentar diferenças apreciáveis deste parâmetro quando comparados aos portadores de B.D.T..

Os dados relativos ao compartimento extratireoidianos por vezes foram absurdos quando fornecidos por  $Q_{B1}$  e  $Q_{B2}$ . Como por exemplo:  $Q_{B1}$  relativo ao paciente Nº 3 e 4 (Tabela VII). Em outros casos houve boa correlação dos dados fornecidos pelos três métodos empregados (caso nº 2). A análise estatística, entretanto, mostrou que não há diferenças significantes entre  $Q_{B1}$ ,  $Q_{B2}$  e  $Q_{B3}$  e

Casos	$Q_G + Q_B$ $\mu\text{g}$		$Q_{G1}$ $\mu\text{g}$		$Q_{G2}$ $\mu\text{g}$		$Q_{G3}$ $\mu\text{g}$		$Q_{B1}$ $\mu\text{g}$		$Q_{B2}$ $\mu\text{g}$		$Q_{B3}$ $\mu\text{g}$	
	Antes	Após	Antes	Após	Antes	Após	Antes	Após	Antes	Após	Antes	Após	Antes	Após
1	14.760	-	10.960	-	14.214	-	14.353	-	3.800	-	546	-	407	-
2	13.265	-	12.601	-	12.748	-	12.719	-	664	-	517	-	517	-
3	29.500	-	21.030	-	27.022	-	29.038	-	8.470	-	2.478	-	462	-
Média	19.175	-	14.864	-	17.995	-	18.703	-	4.311	-	1.180	-	472	-
4	23.840	1.715	16.840	1.241	19.666	1.101	22.512	1.422	7.000*	474	4.172	613	1.328	292
5	11.650	1.617	9.904	.950	8.761	1.330	9.392	1.209	1.746	667	2.889	286	2.558	408
6	10.170	3.200	8.570	2.310	10.075	2.429	9.604	2.776	2.270	890	825	771	566	424
7	14.680	3.014	12.199	2.164	-	2.716	13.271	2.652	2.481	850	-	298	1.409	362
8	7.873	2.190	6.151	636	6.283	826	6.072	1.311	1.722	1.554	1.590	1.364	1.801	879
9	26.270	3.101	24.589	2.619	24.589	2.357	24.925	2.508	1.670	482	1.681	744	1.345	593
Média	15.747	2.472	13.044	1.653	13.874	1.793	14.296	1.979	1.978	819	1.746	679	1.501	493
s	7.579	721	6.723	815	7.851	800	7.684	737	371	400	853	396	655	214

TABELA VII: Quantidade de iodo orgânico intercambiável existente nos diversos compartimentos, calculados por diferentes métodos.

\* Valor excluído da análise.

Casos de 1 a 3: indivíduos normais

Casos de 4 a 9: portadores de B.D.T.

que  $Q_{B2}$  correlaciona-se excelentemente com  $Q_{B3}$  ( $p \leq 0,01$ ).

Após a depleção glandular nota-se uma acentuada redução no conteúdo de iôdo orgânico nos compartimentos, sendo mais acentuada no intratireoidiano. Assim a média do total contido no organismo em iôdo orgânico intercambiável diminuiu para  $2.472\mu\text{g} \pm 721$ .

O compartimento tireoidiano apresentou acentuada redução ( $Q_{G1} = 1.653 \pm 815$ ,  $Q_{G2} = 1.793 \pm 800$ ,  $Q_{G3} = 1.970 \pm 737$ ). A maioria dos indivíduos tratados apresentou uma diminuição de cerca de 90% do seu conteúdo original (casos n<sup>os</sup>. 4,5,8,9).

Para o compartimento extratireoidiano ( $Q_B$ ) de iôdo orgânico obtivemos após a depleção glandular, valores de .....  
 $Q_{B1} = 819 \pm 400$ ,  $Q_{B2} = 679 \pm 396$  e  $Q_{B3} = 493 \pm 214$  (houve boa correlação estatística entre os três métodos a nível de  $p \leq 0,01$ ). Um dos menores valores encontrados para este compartimento após a depleção glandular foi o apresentado pelo paciente n<sup>o</sup> 4 ( $Q_{B3} = 292$ ) para um  $Q_{G1} = 1.241 \mu\text{g}$ . É de se notar que o paciente n<sup>o</sup> 8 que apresentava um  $Q_{G1} = 636 \mu\text{g}$  (depletado) possuía um  $Q_B$  acima deste valor (Tabela VII).

Os valores da secreção diária de iôdo tireoidiano intercambiável, obtidos pelos diversos métodos, são apresentados na Tabela VIII. Não foram relacionados na tabela os dados obtidos pela utilização de  $K_{GB2}$  por razões já expostas (as conclusões que poderiam advir da análise dos níveis de secreção utilizando um tal parâmetro são as mesmas que poderiam ser obtidos analisando o próprio parâmetro).

Observa-se, analisando a tabela VIII, que os níveis de secreção, utilizando-se o coeficiente de transferência real obtido pela queda diária de I\* glandular ( $K_{GB1}$ ) anotados com os símbolos  $H_1$ ,  $H_2$  e  $H_5$ , são bem mais altos do que os obtidos utilizando-se  $K_{GB3}$  ou  $K_{GB4}$ . As secreções obtidas através destes dois últi-

Casos	$H_1 = Q_{G1} \cdot K_{GB1}$		$H_2 = Q_{G2} \cdot K_{GB1}$		$H_3 = Q_{G1} \cdot K_{GB4}$		$H_4 = Q_{G2} \cdot K_{GB4}$		$H_5 = Q_{G3} \cdot K_{GB1}$		$H_6 = Q_{G3} \cdot K_{GB4}$		$H_7 = Q_{G1} \cdot K_{GB3}$		$H_8 = Q_{G2} \cdot H_{GB3}$		$H_9 = Q_{G3} \cdot K_{GB3}$		$H_M = Q_{G1} \cdot K_{GM}$	
	Antes	Após	Antes	Após																
1	89,3		115		89		115		117		117		106		137		138		433	
2	147		149		75,6		76,4		148		76,3		126		127		127		291	
3	414		749		351		673		866		734		146		280		306		658	
Média	216		352,7		171,8		288,1		377		309,1		126		181,3		190,3		460,7	
4	1.483	757	1.732	671	786	271	918	241	1.983	867	1.051	311	473	281	562	250	632	322	589	9
5	3.129	118	2.768	166	1.396	78,6	1.235	110	2.969	151	1.324	100	1.861	61,4	1.647	86	1.765	78	747	9
6	233	186	261	195	219	87	234	91	278	223	253	104	227	147	267	155	255	177		
7	-	96,9	-	121,7	-	76,8	-	96,4	-	118,8	-	94,1	351	53	-	66,5	382	64,9	810	77,
8	867	145	886	142	744	152	760	149	856	300	734	313	744	80	760	78	734	165	535	9
9	908	239	907	215	676	251	677	226	919	229	685	241	816	192	816	173	827	184	701	-
Média	1.324	256,9	1.311	251,8	764,2	152,6	764,8	152,2	1.401	314,8	809,4	193,8	745,3	135,7	808,4	134,7	765,8	165,1	676,4	90,
S												591		89					112	9,

**TABELA VIII:** Secreção tireoidiana de iodo intercambiável (H) calculados a partir dos diversos valores obtidos para o compartimento glandular ( $Q_G$ ) e o coeficiente de transferência ( $K_{GB}$ ), calculados antes e após o esvaziamento parcial da tireóide.

Os valores são expressos em  $\mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$

Casos 1 a 3, indivíduos normais

Casos 4 a 9, portadores de B.D.T.

mos coeficientes dão valores de secreção diária concordantes.

Para os efeitos de discussão e de comparação utilizar-se-ão os dados fornecidos por  $H_7$  ( $H_7 = Q_{G1} \cdot K_{GB3}$ ) por envolver manipulação de dados que se obtêm com mais fidelidade.

Os portadores de B.D.T. apresentaram uma secreção tireoideiana que variou de 227 a 1.861  $\mu\text{g.d}^{-1}$  contra uma média de ..... 126  $\mu\text{g.d}^{-1}$  nos indivíduos normais. Após a depleção glandular verifica-se que os portadores de B.D.T. sofreram acentuada diminuição da secreção tireoideiana, cuja média de  $135,7 \pm 89 \mu\text{g.d}^{-1}$  aproximou-se bastante da apresentada pelos indivíduos normais. Uma das quedas mais acentuadas de secreção verificou-se no paciente nº 5 que de 1.861  $\mu\text{g.d}^{-1}$  passou, após a depleção glandular, a 61,4  $\mu\text{g.d}^{-1}$ .

Fato digno de notar e que será discutido é a acentuada discrepância, nos indivíduos normais, entre os níveis de secreção obtidos com e sem o bloqueio glandular pelo M. Os valores obtidos para a secreção sob a ação do M ( $H_M$ ) foram bem superiores aos calculados sem o auxílio desta droga.

Os resultados obtidos no cálculo da degradação diária de iodo orgânico intercambiável extratireoideiano, utilizando-se os métodos já descritos, são apresentados na Tabela IX. Nela estão representados os valores deste parâmetro antes e após a depleção glandular, notando-se uma nítida diferença entre eles como seria de esperar.

Não há diferenças estatísticas entre os métodos utilizados, a não ser, como é óbvio, entre  $D_1$  e  $D_2$  já que  $D_1$  utiliza a depuração máxima e  $D_2$  depuração média aparente de  $I^*$  sob a ação do M. Existe uma alta correlação ( $p < 0,01$ ) entre os métodos empregados.

Casos	$D_1 = C_{Rap} M (max.) \times PBI \dagger$		$D_2 = C_{Rap} M (m) \times PBI \dagger\dagger$		$D_3 = Q_{B3} (K_{GB} + K_{BG})$		$D_4 = PBI \times C_{Rap} \left( \frac{U_0}{E_{24}} + 1 \right)$	
	Antes	Após	Antes	Após	Antes	Após	Antes	Após
1	183	-	176	-	89,5	-	129	-
2	222	-	176	-	84	-	110	-
3	559	-	300	-	84	-	280	-
Média	321	-	217	-	85,8	-	173	-
4	690	183	524	94	797	183	327	52,4
5	1.287	145	1.003	132,9	1.264	565	2.596	105
6	167	-	125	-	136	113	164	68,7
7	1.114	140	915	111	610	128	1.086	93,5
8	712	37	527	23,7	1.080	338	1.242	18,2
9	908	125	-	101	578	237	667	452
Média	813	126	619	92,5	744	260	1.014	131,6
s	391	54,1	352	41,2	400	170	880	159,9

**TABELA IX:** Degradação diária de iodo orgânico intercambiável expressos em  $\mu g \cdot d^{-1}$ , antes e após o esvaziamento parcial glandular em iodo.

†  $C_{Rap} M (max.)$  = Depuração aparente máxima sob a ação do M.

††  $C_{Rap} M (m)$  = Depuração aparente média sob a ação do M.

Casos 1 a 3: indivíduos normais.

Casos 4 a 9: portadores de B.D.T.

É de notar que os níveis de degradação nos indivíduos normais, quando calculados através das depurações renais aparentes sob a ação do M, são sempre maiores do que os obtidos pelos outros métodos.

Comparando-se a degradação com a secreção diária ( $H_7$ ) notamos em geral uma boa correspondência dos resultados; no entanto alguns resultados são díspares como por exemplo aqueles obtidos para o paciente nº 7 (Tabelas VIII e IX).

Os valores da depuração renal aparente de iôdo (Tabela X) obtidos antes e após a depleção da tireóide apresentam diferenças nítidas. Assim a média obtida para os indivíduos intactos portadores de B.D.T. foi de  $633,7 \pm 193,2 \text{ ml.d}^{-1}$  que difere significativamente ( $p < 0,01$ ) daquela apresentada pelos mesmos pacientes após a depleção glandular ( $341 \pm 106,3 \text{ ml.d}^{-1}$ ).

Os indivíduos normais apresentaram depurações bem mais elevadas que os portadores de B.D.T. ( $2.237 \text{ ml.d}^{-1}$ ).

Durante a fase da ruptura do equilíbrio pelas drogas anti-tireoidianas, nota-se uma nítida diminuição, altamente significativa ( $p < 0,01$ ), da depuração renal aparente quando da mudança na administração do M pelo P.T.U..

As figuras 3 e 4 mostram as curvas diárias de depuração renal aparente obtidas em dois indivíduos estudados; é de notar, nestes exemplos, a rápida elevação da curva quando se introduz o M, seguida de uma queda na depuração, no período de administração do P.T.U..

A Tabela XI relaciona os dados obtidos do cálculo do volume aparente de distribuição do iôdo orgânico intercambiável extra-tireoidiano expresso em litros e em percentual do peso corporal dos indivíduos.

Caso	C <sub>Rap.</sub> controle		C <sub>Rap.</sub> M		C <sub>Rap.</sub> P.T.U.	
	Antes	Após	Antes	Após	Antes	Após
1	1.609	-	3.571	-	2.339	-
2	1.017	-	2.713	-	1.985	-
3	4.085	-	6.820	-	4.800	-
Média	2.237	-	4.368	-	3.041	-
4	582	367	2.820	2.289	2.666	1.771
5	596	317	4.600	4.028	2.380	3.228
6	680	369	-	-	1.542	-
7	486	181	4.200	2.609	1.760	1.173
8	464	305	2.500	988	1.100	793
9	994	507	4.655	-	-	1.740
Média	633,7	341,0	3.754	2.478	1.889	1.741
s	193,2	106,3	-	-	-	-

**TABELA X:** Depuração renal aparente de iôdo expresso em  $\text{ml.d}^{-1}$ , antes e após o esvaziamento glandular em iôdo.

Na tabela estão lançados os valores das depurações obtidas no período controle, sob a ação do M e do P.T.U.

Casos de 1 a 3: indivíduos normais.

Casos de 4 a 9: portadores de B.D.T.

Casos	Volume de distribuição (ℓ)	% de pêsso
1	-	-
2	7,9	13,1
3	-	-
4	22,4	44,9
5	13,2	17,4
6	12,6	27,4
7	-	-
8	7,9	13,8
9	10,8	17,4
Média	13,3	24,2
s	5,5	12,6

TABELA XI: Volume de distribuição do iôdo orgânico intercambiável extratireoidiano expresso em litroseem porcentagem do pêsso corporal do indivíduo não tratado.

Casos de 1 a 3: indivíduos normais

Casos de 4 a 9: portadores de B.D.T.

O volume de distribuição, em alguns pacientes, não foi passível de ser calculado com fidelidade dados os valores altos de  $Q_B$  que parecem pouco verossímeis.

Os resultados obtidos no fracionamento dos compostos iodados séricos, antes e após a depleção glandular, mostraram (tabela XII) que a  $T_3$  corresponde a 9,5% e 8,1% do total hormonal .... ( $T_3 + T_4$ ) respectivamente (a figura 5 apresenta um exemplo de fraçãoamento sérico em Sephadex  $G_{25M}$  combinado com a cromatografia em papel para a determinação da  $T_3$  e da  $T_4$ ). A análise estatística mostra que não há diferenças significantes entre estes dois valores. Não foi encontrada correlação entre a proporção a  $T_3$  e o tamanho do compartimento intraglandular ( $Q_{G1}$ ), quer antes ou depois da depleção da tireóide. Foi encontrada, no entanto, uma correlação positiva ( $p < 0,05$ ) entre a secreção diária do iodo orgânico intercambiável ( $H_7$ ) e a porcentagem relativa da  $T_3$  nos portadores de B.D.T. não tratados, correlação esta que não existiu quando se analisaram os mesmos indivíduos após a depleção glandular. Pesquisou-se esta correlação em relação ao coeficiente de secreção glandular, não tendo sido, entretanto, encontrada em níveis de significância.

Os indivíduos normais apresentaram uma depuração fecal aparente média de  $233 \text{ ml.d}^{-1}$  e os portadores de B.D.T.  $387,6 \text{ ml.d}^{-1}$ . Estes últimos após a depleção glandular apresentaram uma depuração de  $220,6 \text{ ml.d}^{-1}$ , valor este semelhante ao apresentado pelos normais (Tabela XIII).

O cálculo da excreção fecal diária de iodo estável derivado do metabolismo nos normais ( $F = C_{\text{Fap}} \cdot \text{PBI}$ ) dá um valor médio de  $13,3 \text{ g.d}^{-1}$  em comparação com uma excreção de  $71,8 \text{ } \mu\text{g.d}^{-1}$  nos portadores de B.D.T.. Estes, após a depleção tireoidiana, excretaram  $9,1 \text{ } \mu\text{g.d}^{-1}$ .

Caso	T <sub>4</sub> (% de T <sub>3</sub> + T <sub>4</sub> )		T <sub>3</sub> (% de T <sub>3</sub> + T <sub>4</sub> )		T <sub>3</sub> /T <sub>4</sub> %	
	Antes	Após	Antes	Após	Antes	Após
4	94,8	93,6	5,2	6,4	5,48	6,84
5	81,6	96,4	18,4	3,6	22,5	3,7
6	93,0	85,2	7,0	14,8	7,53	17,3
7	100	96,7	0	3,3	0	3,4
8	90,4	79,6	9,6	20,4	10,6	25,6
9	83,4	100	16,6	0	19,9	0
Média	90,5	91,9	9,5	8,1	11	9,5
s	-	-	7,0	7,8	-	-

TABELA XII: Porcentual de T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub> obtidos antes e após o esgotamento parcial do compartimento intratireoidiano (os valores são expressos em % do total da soma de T<sub>3</sub> + T<sub>4</sub>). Pacientes portadores de B.D.T.



Caso	C <sub>Fap.</sub> controle		C <sub>Fap.</sub> M		C <sub>Fap.</sub> PTU	
	Antes	Após	Antes	Após	Antes	Após
1	245	-	197	-	288	-
2	248	-	243	-	282	-
3	206	-	168	-	284	-
Média	233	-	202,7	-	284,7	-
4	570	294	617	310	583	383
5	391	315	577	363	392	331
6	206	140	-	-	337	-
7	358	187	400	402	361	319
8	325	227	417	259	310	257
9	476	161	412	-	-	284
Média	387,6	220,6	484,6	333,5	396,6	314,8
s	125,6	71,4	103,8	62,4	108,5	48,0

**TABELA XIII:** Depurações fecais aparentes (C<sub>Fap</sub>) expressas em mℓ. d<sup>-1</sup>, obtidas no período controle, sob a ação do M e sob a ação do P.T.U nos indivíduos normais e nos portadores de B.D.T., antes e após a depleção glandular.

Casos de 1 a 3: indivíduos normais

Casos de 4 a 9: portadores de B.D.T.

Quando da fase de ruptura agudas do equilíbrio, pela administração do M, notou-se nos portadores de B.D.T. um incremento da depuração fecal, o que denotaria uma maior excreção de compostos iodados pelas fezes. Entretanto, estatisticamente, este incremento não chega a ser significativo ( $387,6 \pm 125,6 \text{ ml.d}^{-1}$  para  $484,6 \pm 103 \text{ ml.d}^{-1}$  nos portadores de B.D.T. intactos e de .....  $220 \pm 71,4 \text{ ml.d}^{-1}$  para  $333,5 \pm 62,4 \text{ ml.d}^{-1}$  nos mesmos indivíduos após a depleção glandular).

A figura 6 mostra a variação do  $C_{\text{Fap}}$  nos indivíduos normais sob a ação do M e do P.T.U.. Nas mesmas condições, a figura 7 apresenta as variações ocorridas em quatro pacientes portadores de B.D.T., antes da depleção glandular. Na figura 8 estão representadas estas mesmas depurações correlacionadas com os níveis de PBI nos indivíduos normais e com tireotoxicose.

Comparando-se as depurações fecais e renais aparentes, verifica-se que as perdas de compostos iodados nos normais é cerca de 10 vezes maior por via urinária do que pela fecal. Não se encontra, entretanto, a mesma relação para os portadores de B.D.T.; nestes, a relação é apenas de cerca de 1,6 tanto antes como após a depleção glandular (figura 3 e 4).

A excreção fecal percentual de hormônios radioativos aumenta gradativa e paralelamente ao aumento de PBI\*, atingindo um platô. A Tabela XIV apresenta o fracionamento dos compostos iodados fecais realizados em gel-filtração com Sephadex  $G_{25M}$  em um paciente normal durante 25 dias. Apesar de existir uma certa variabilidade nota-se que a fração III ( $T_3 + T_4$ ) aumenta gradativamente. A figura 9 apresenta um exemplo de fracionamento fecal em Sephadex  $G_{25M}$  nos cinco primeiros dias de um estudo cinético.

A análise dos componentes iodados fecais, realizados segundo as técnicas apresentadas no capítulo II, parágrafo  $C_5$  e  $C_7$

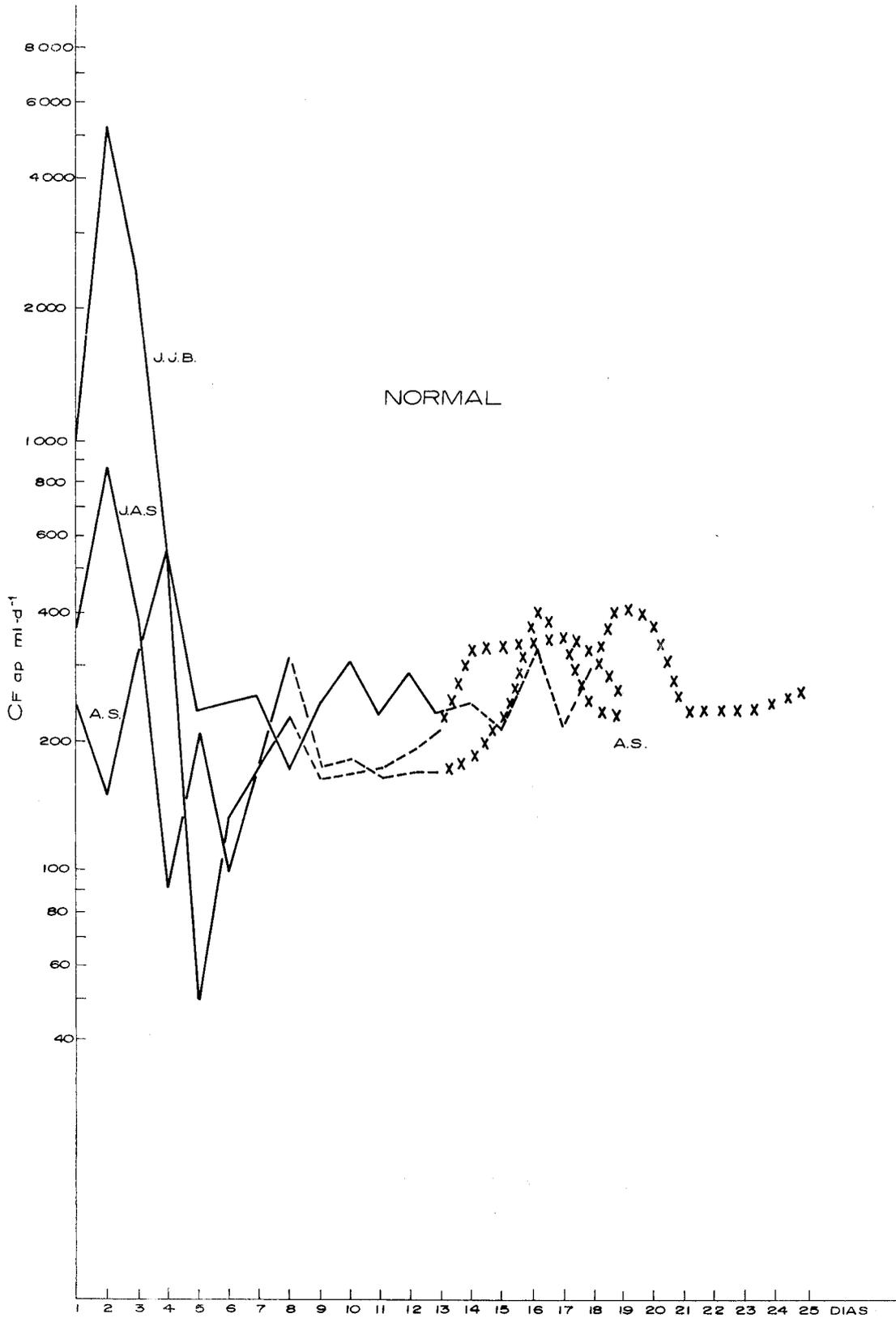


FIGURA 6 - Depuração fecal aparente de I\* em três indivíduos normais  
—— = período contrôle; ---- = sob a ação do M;  
xxxxx = sob a ação do P.T.U.

INSTITUTO DE ENERGIA ATÔMICA

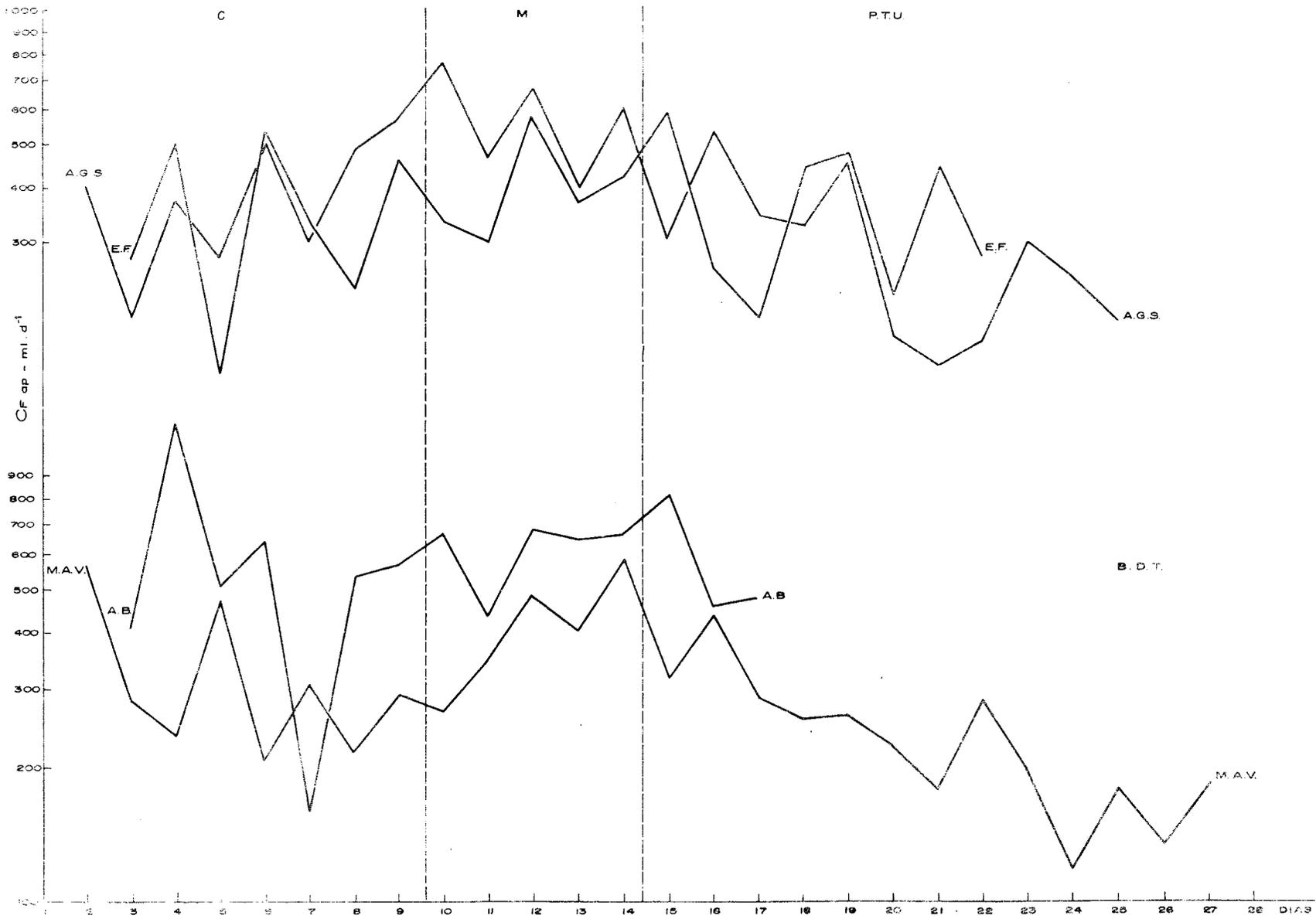


FIGURA 7 - Depuração fecal aparente em 4 portadores de B.D.T. no período contrôle, sob a ação do metimazol (M) e do propiltiouracil (P.T.U.).

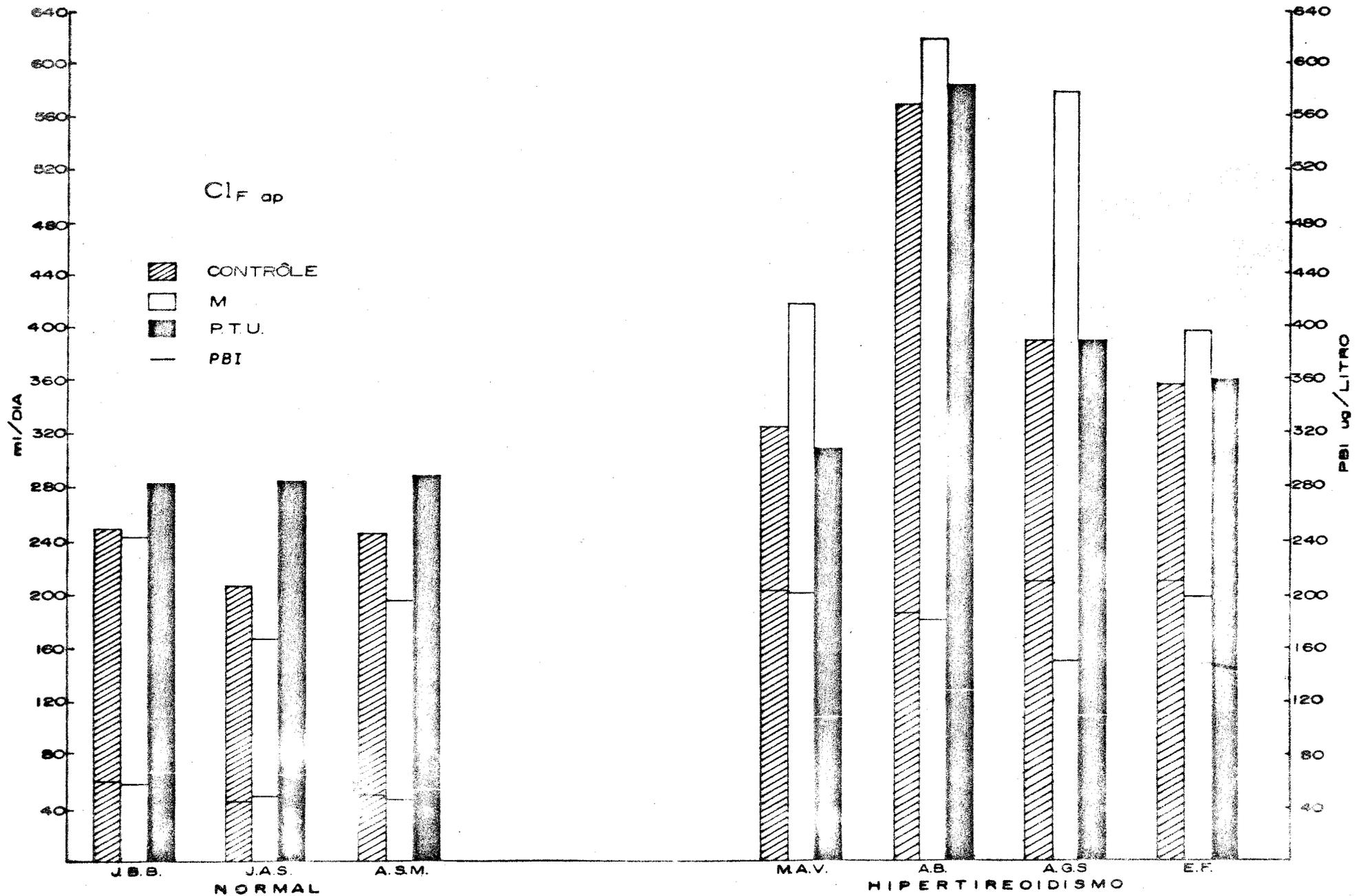


FIGURA 8 - Depurações fecais médias em 3 indivíduos normais e quatro hipertireoidianos obtidas em 3 períodos: controle, sob a ação do M, do P.T.U. e correlacionadas com os níveis médios de PBI.

Data	Pico I (%)	Pico II (%) (I*)	Pico III (%) (T <sub>3</sub> * + T <sub>4</sub> *)
26/4	11,46	70,05	18,49
27/4	11,60	69,07	19,33
28/4	8,74	89,57	1,69
29/4	81,40	-	18,60
30/4	71,16	-	28,84
1/5	69,25	-	30,75
2/5	60,18	-	39,82
3/5	70,09	-	29,91
4/5	65,70	-	34,30
5/5	76,05	-	23,95
6/5	67,82	-	32,18
7/5	64,91	-	35,09
8/5	59,08	-	40,92
9/5	50,69	-	49,31
10/5	53,04	-	46,96
11/5	44,96	-	55,04
12/5	48,66	-	51,34
13/5	54,99	-	45,01
14/5	54,92	-	45,08
15/5	57,14	-	42,86
16/5	62,57	-	37,43
17/5	72,70	-	27,30
18/5	46,03	-	53,97
19/5	47,49	-	52,51
20/5	56,73	-	43,27

TABELA XIV: Cromatografia de fezes em sephadese G-25M.

Porcentual de radiatividade entre os picos I - II e III Indivíduo normal (J.B.B.).

A cromatografia foi realizada em dias sucessivos após a administração do I\*.

mostrou que, em média, 85% da radioatividade era extraída pelo n-butanol acidificado e que, pela análise deste extrato por filtração em gel de Sephadex G<sub>25M</sub>, evidenciaram-se três frações principais e uma quarta fração adicional (figura 9).

A radioatividade da fração III foi identificada em dois sistemas de cromatografia em papel como sendo devida a T<sub>3</sub> e ou T<sub>4</sub> (figura 10 e 11). Esta fração, inicialmente de pequena magnitude, aumenta progressivamente para atingir um platô durante o equilíbrio, constituindo-se em cerca de 50% do total da radioatividade nos indivíduos normais (Tabela XIV). Nos pacientes com B.D.T. esta fração é mais conspícua correspondendo, aproximadamente, a 70% (figura 10).

A fração II (figura 9) foi identificada como iodeto e corresponde à maior percentagem da radioatividade fecal nos primeiros 4 dias desaparecendo a seguir.

A identificação da fração I foi dificultada pela falta de padrões convenientes para o estudo cromatográfico. Na suposição que esta fração pudesse se constituir em derivados glucoronizados e/ou sulfatados de T<sub>3</sub> e/ou T<sub>4</sub> realizaram-se estudos em Sephadex G<sub>25M</sub> e cromatografia em papel antes e após o tratamento da referida fração com β glucoronidase mais sulfatase. Evidenciou-se que uma parte razoável desta fração passava a se comportar como T<sub>3</sub> e/ou T<sub>4</sub> livres após o referido tratamento (figura 12). A figura 11 apresenta os resultados obtidos na cromatografia em papel das frações I e III realizadas em dois sistemas cromatográficos diversos. Nela também é mostrada a tentativa de identificação de uma pequena fração que só é eluída da coluna quando da sua lavagem com NaOH 0,015 N (fração IV).

Verifica-se que a fração I tem um R<sub>f</sub> idêntico a T<sub>3</sub> + T<sub>4</sub> no sistema n-butanol - Ácido Acético - H<sub>2</sub>O o que, porém, não é con

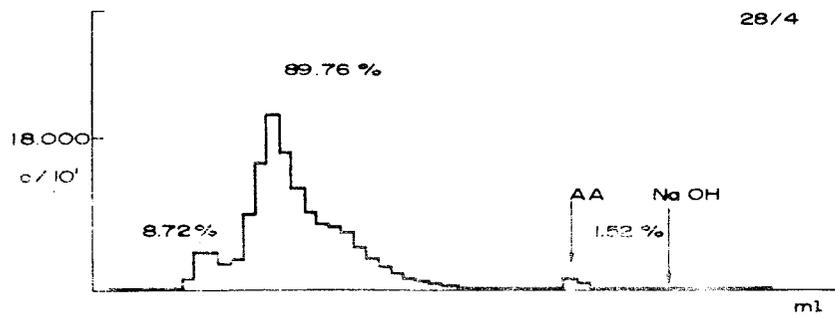
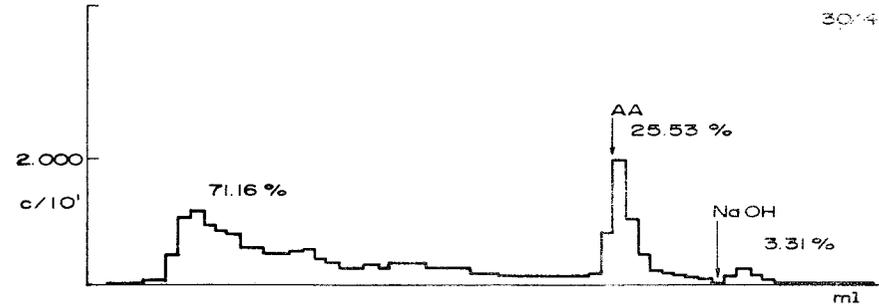
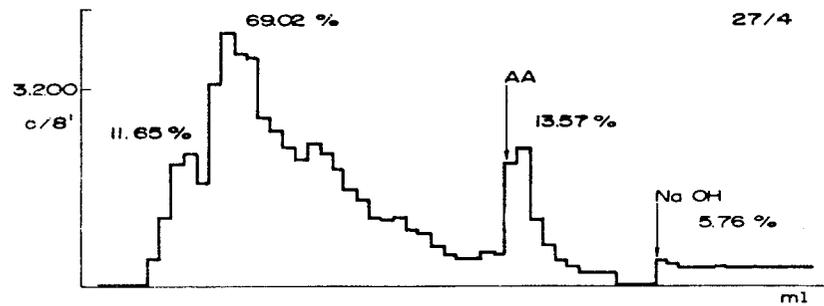
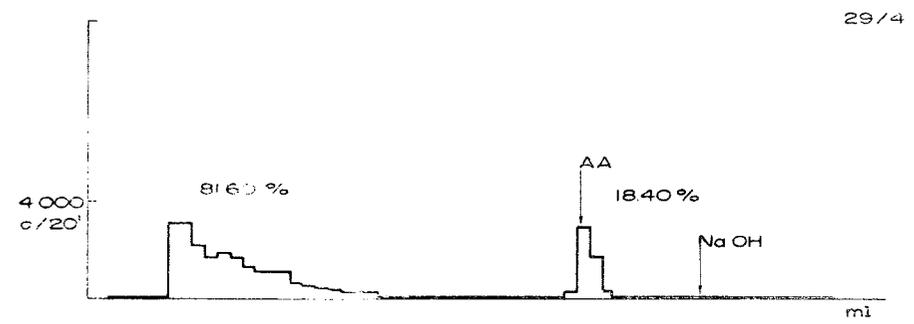
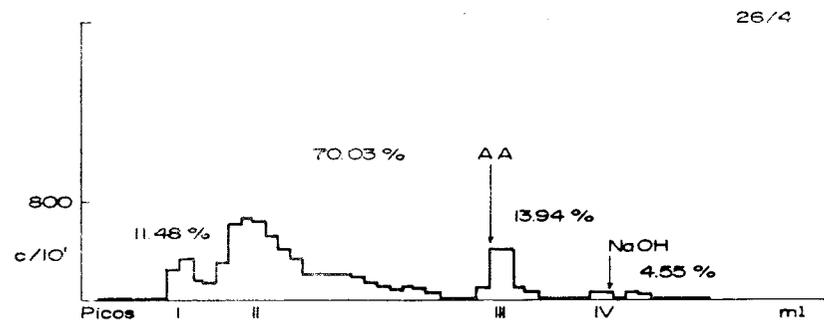


FIGURA 9 - Fracionamento dos compostos iodados fecais em gel de Sephadex G<sub>25M</sub>. A.A. = amilol-amônia

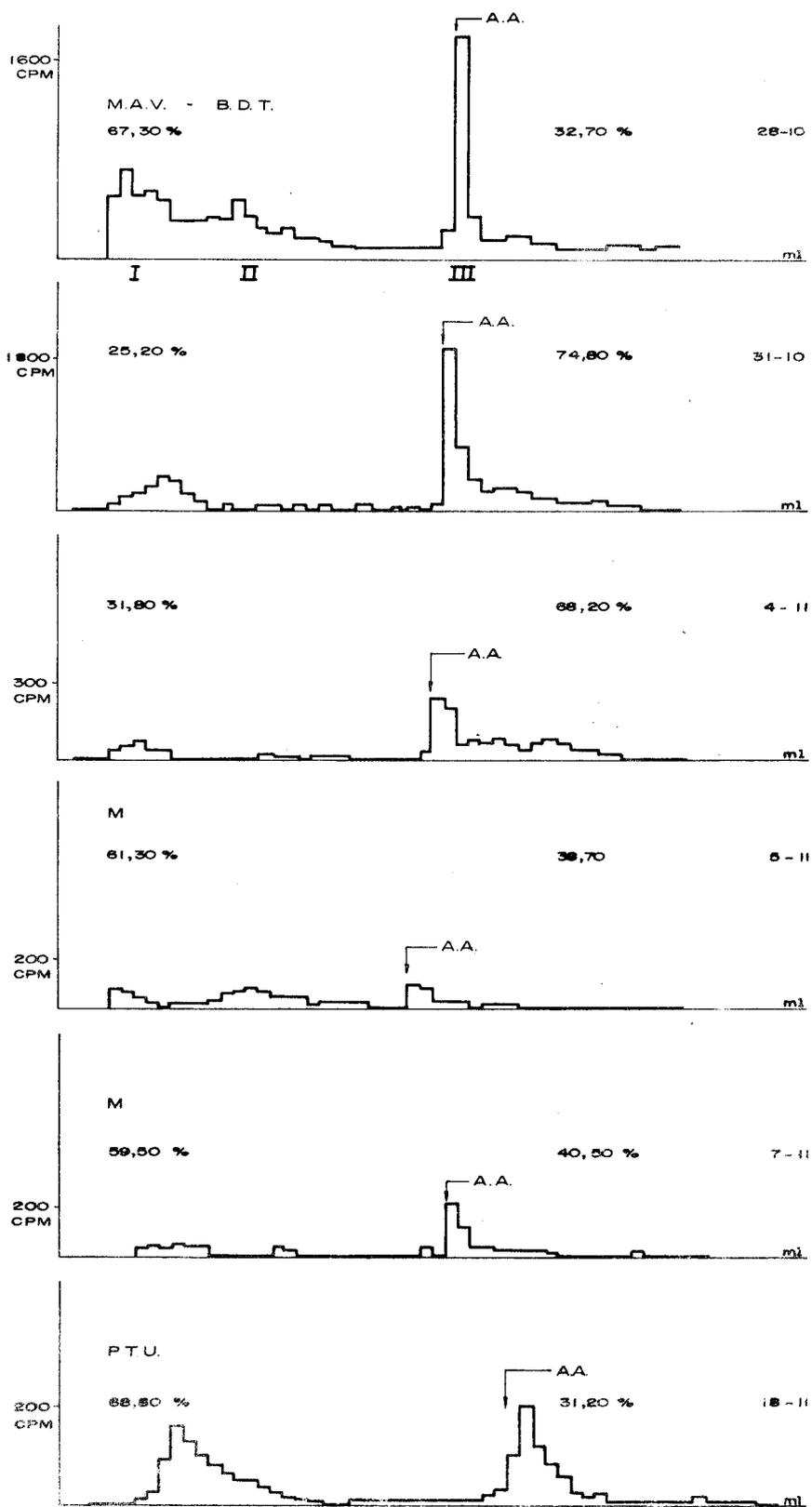


FIGURA 10 - Separação dos compostos fecais em Sephadex G25M de um paciente portador de B.D.T. em 3 ocasiões do período controle, durante a administração de metimazol (M) e do propiltiouracil (P.T.U.). A.A. = amilol-amônia.

INSTITUTO DE ENERGIA ATÔMICA

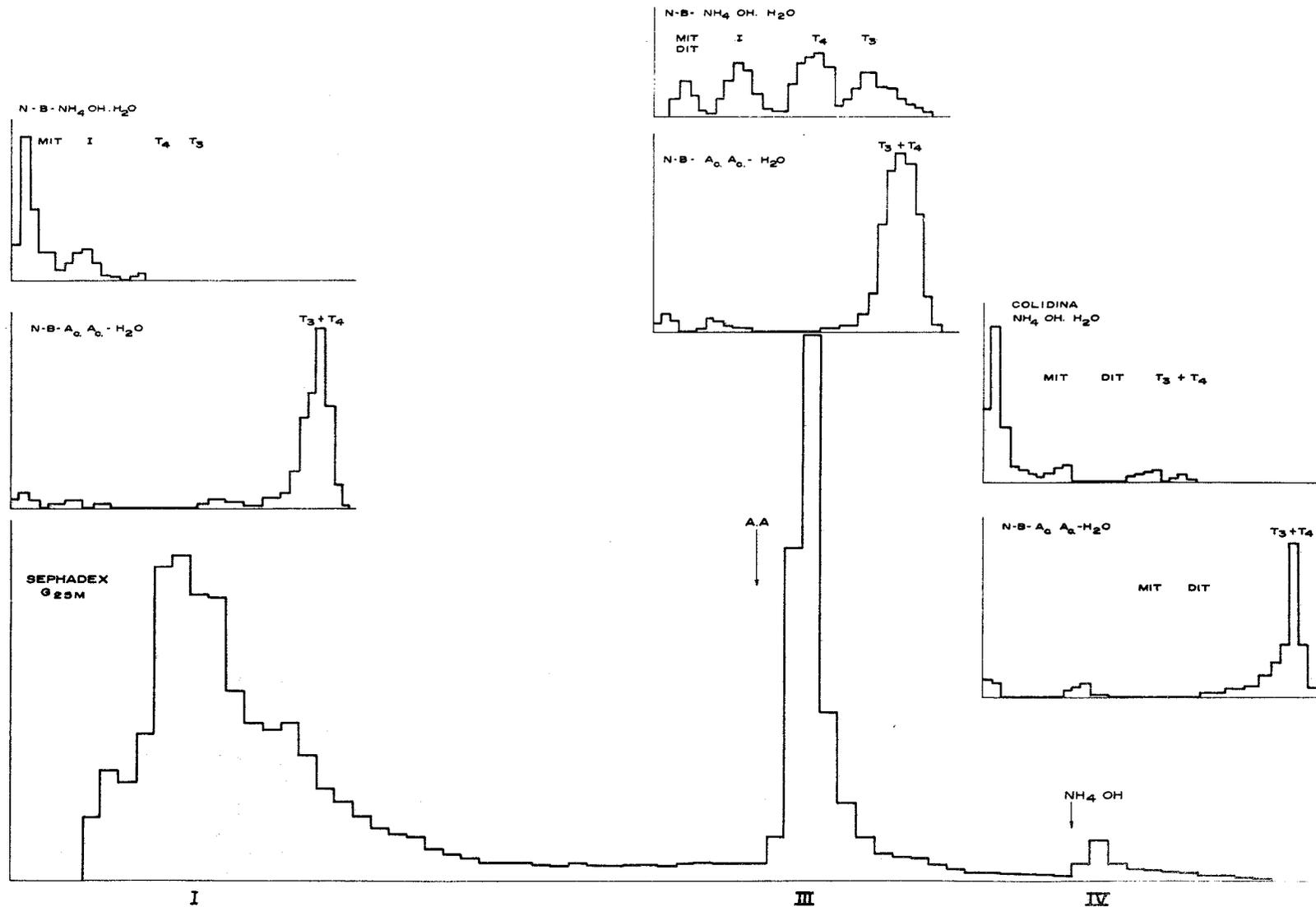


FIGURA 11 - Tentativa de identificação das diversas frações obtidas na gel-filtração de fezes em Sephadex G<sub>25M</sub> (gráfico inferior). Cada fração foi submetida a análise cromatográfica em papel, em 2 sistemas diferentes de solventes (gráficos superiores). Nota-se que a fração III foi identificada como T<sub>3</sub> + T<sub>4</sub>. A existência de duas outras zonas de radioatividade na cromatografia em papel da fração III foi interpretada como produtos de degradação. N-B = n-butanol; Ac.Ac. = ácido acético; A.A. = amilol-amônia.

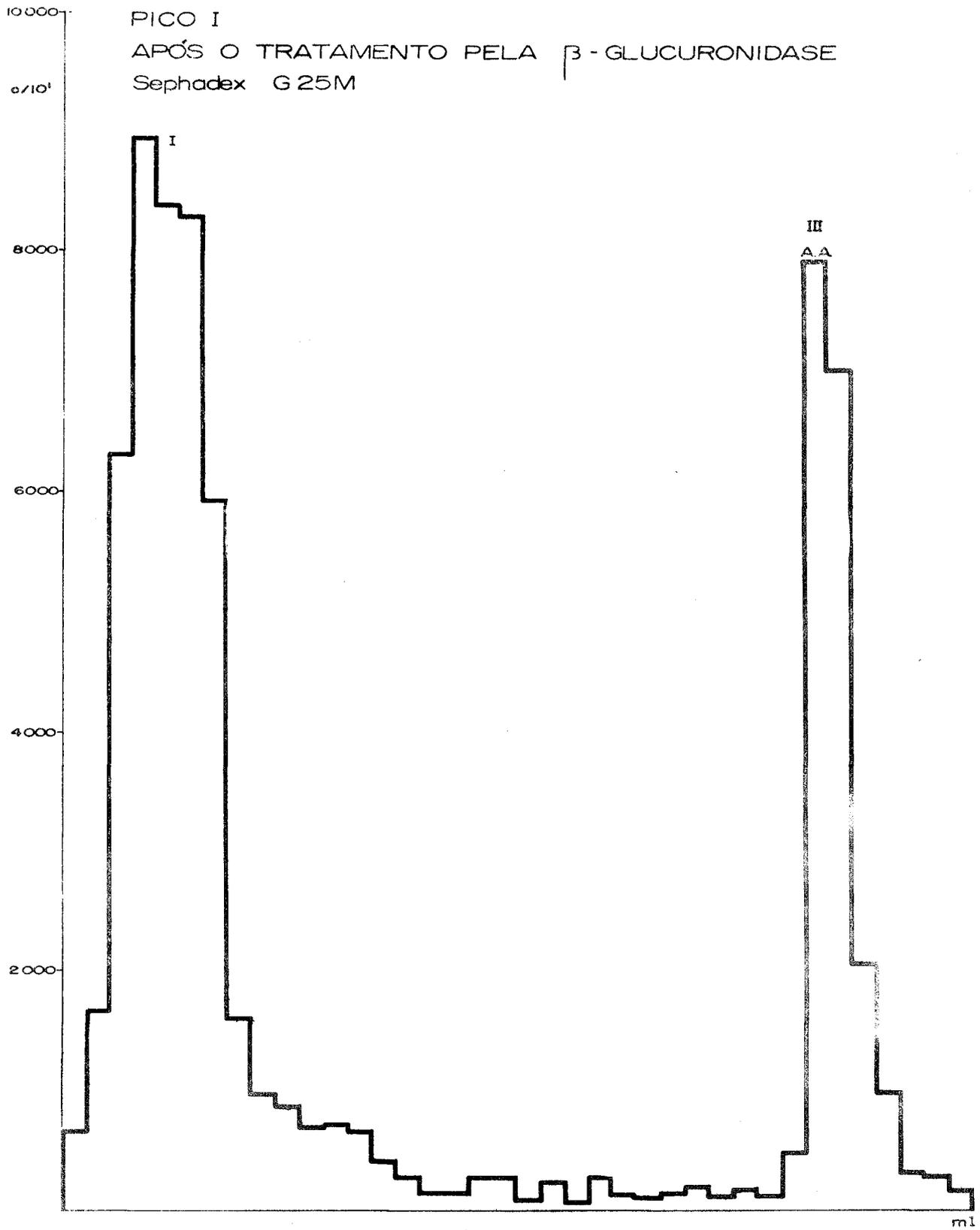


FIGURA 12 - Gel-filtração em Sephadex G<sub>25</sub>M da fração I dos compostos fecais, após o tratamento com  $\beta$ -glucuronidase. Nota-se que uma fração (III) passa a se comportar como T<sub>3</sub> + T<sub>3</sub>.  
A.A. = amilol-amônia.

firmado no sistema n-Butanol-NH<sub>4</sub>OH.H<sub>2</sub>O. Este comportamento coaduna-se com aquêles apresentados pelos conjugados de T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub><sup>9</sup>.

A fração III analisada nas mesmas condições apresentou R<sub>f</sub> idênticos aos padrões de T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub> desenvolvidos simultaneamente. Uma fração da radioatividade foi encontrada consistentemente na região correspondente ao R<sub>f</sub> do iodeto e foi considerada como provocada pela desalogenação de compostos iodados que ocorre durante a cromatografia em papel (figura 11).

Não foi evidenciada a presença de tirosinas iodadas nas fezes. Se elas estivessem presentes, teriam um comportamento peculiar, constituindo-se em uma fração separada entre as frações II e III quando analisada em gel-filtração pelo Sephadex G<sub>25M</sub>.

Uma vez identificada a fração III pôde-se calcular a fração da depuração fecal aparente devida a T<sub>3</sub> e/ou T<sub>4</sub> não conjugada e termos assim alguns dados sobre o comportamento hepato-intestinal na cinética do iôdo. No período de equilíbrio 50% da radioatividade fecal foi eliminada, nos indivíduos normais, como T<sub>3</sub> e/ou T<sub>4</sub> (Tabela XIV) não metabolizada; nos portadores de B.D.T. esta fração foi mais alta (cêrca de 70%). A figura 13 mostra, nos indivíduos normais, a variação que sofreu a depuração de T<sub>3</sub> e/ou T<sub>4</sub> não conjugadas durante a administração de M e de P.T.U.. Nota-se um evidente aumento desta fração durante a administração das drogas antitireoidianas nos indivíduos normais. O mesmo fato não ocorreu porém nos portadores de B.D.T.; nestes quatro casos estudados sob êste aspecto houve diminuição da depuração aparente de T<sub>3</sub> e/ou T<sub>4</sub> (figura 14).

Finalmente, a Tabela XV expõe os resultados obtidos no estudo da depuração tireoidiana de I\*, do iodeto sérico e da captação absoluta de iodeto pela tireóide nos indivíduos normais e portadores de B.D.T. antes e após a depleção glandular. A diferen

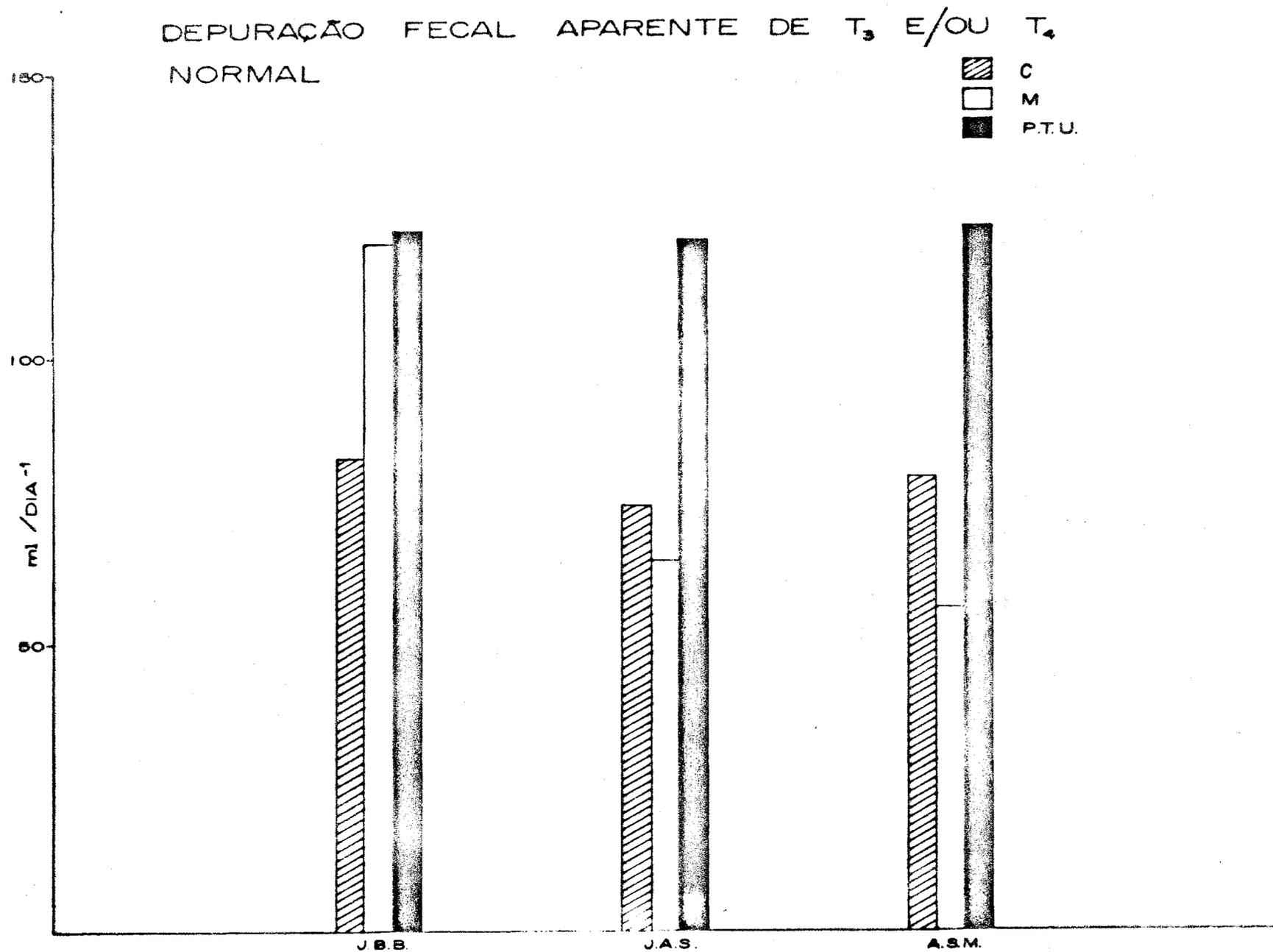


FIGURA 13 - Depuração fecal aparente de  $T_3$  e/ou  $T_4$  nos três indivíduos normais, no período controle (c), sob a ação do mercaptoimidazol (M) e do propiltiouracil (P.T.U.). Nota-se um aumento dos níveis depuratórios sob a ação do P.T.U.. No caso do indivíduo J.B.B. esta alteração já era evidenciada no período de administração do M.

DEPURAÇÃO FECAL APARENTE DE T<sub>3</sub> e/ou T<sub>4</sub>  
BDT

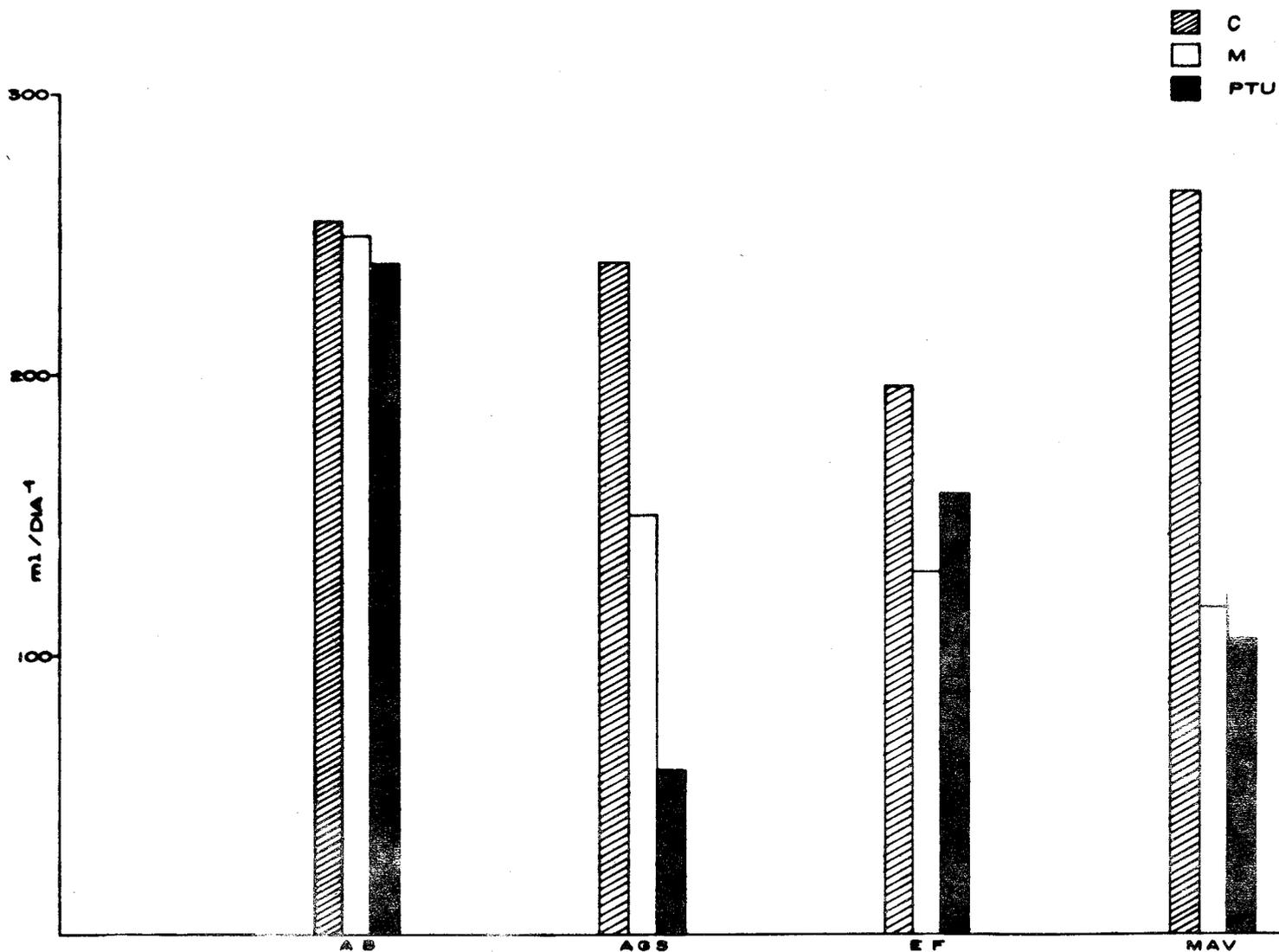


FIGURA 14 - Depuração fecal aparente de T<sub>3</sub> e/ou T<sub>4</sub> em quatro indivíduos portadores de B.D.T., no período controle (C), sob a ação de metimidazol (M) e do P.T.U.. Nota-se uma diminuição dos níveis depuratórios sob a ação das drogas antitireoidianas. No indivíduo A.B. esta alteração não foi evidente.

Case	$C_G \text{ m}\mu\text{.m}^{-1}$		$\text{PII } \mu\text{g.}\mu\text{-}^1$		$\text{A.I.U } \mu\text{g.d}^{-1}$	
	Antes	Após	Antes	Após	Antes	Após
1	6,5	-	4,1	-	38,1	-
2	22,1	-	2,3	-	74	-
3	10,4	-	2,8	-	41,8	-
Média	13,0	-	3,1	-	51,3	-
4	199,1	1.234,6	3,5	0,64	1.014,9	113,8
5	468,2	202,8	1,2	0,59	795,7	172,3
6	64,6	35,5	3,4	1,14	316,2	58,4
7	86,0	71,8	2,3	6,24	289,8	640,5
8	505,5	24,0	1,2	4,1	902,7	141,8
9	196,2	295,1	4,6	2,0	1.294,0	849,8
Média	253,2	310,6	2,7	2,4	768,8	329,4
s	189,5	464,9	1,37	2,27	397,3	330,9

**TABELA XV:** Depuração tireoidiana de  $^{131}\text{I}$  ( $C_G$ ), iodeto plasmático (PII) e captação absoluta de iodeto (A.I.U) nos indivíduos normais (1 a 3) e nos portadores de B.D.T (4 a 9) antes e após o esgotamento parcial da glândula tireoide. Notam-se os níveis altos da depuração glandular nos portadores de B.D.T e o fato de que em 5 dos 6 pacientes estudados a captação absoluta de iodeto (A.I.U) diminuiu após o esgotamento parcial glandular

ça entre os indivíduos normais e os portadores de B.D.T. é nítida quanto aos níveis de depuração tireoidiana e a captação absoluta de iodeto.

Os valores obtidos para o P.I.I., nos indivíduos normais, não mostraram diferenças nítidas, quando analisados não estatisticamente, daqueles obtidos para os tireotóxicos. Nestes as médias de P.I.I. não mostraram estatisticamente, diferenças quando se compararam valores obtidos antes e após a depleção glandular.

A média obtida para a captação absoluta de iodeto foi menor após a depleção iódica glandular tendo sido observada em 5 dos 6 casos estudados de B.D.T..

#### IV - DISCUSSÃO

A presente discussão será desenvolvida em torno de quatro tópicos principais:

- a) Análise crítica da metodologia cinética do iôdo (de acôrdo com o proposto no capítulo 1-b-4).
- b) Alterações cinéticas do iôdo nos portadores de B.D.T. com seus compartimentos depletados; comparam-se os resultados com aquêles obtidos pelo estudo de indivíduos normais (de acôrdo com o proposto no capítulo I-b-1).
- c) Quanto às possíveis alterações secretórias glandular, refletidas através das proporções de  $T_3$  e  $T_4$  circulantes, como consequência da depleção tireoidiana (de acôrdo com o proposto no capítulo I-b-2).
- d) O estudo da excreção fecal, do ciclo enterohepático e as modificações metabólicas ocasionadas pela ruptura aguda do equilíbrio por meio da administração de drogas antitireoidianas (de acôrdo com o proposto no capítulo I-b-3 e 5).

a. A análise cinética do iôdo tem sido aplicada por vários autôres na procura de melhor entendimento dos processos metabólicos ligados à função tireoidiana. Na procura das diversas alternativas dos cálculos dos parâmetros buscou-se relacionar os métodos e extrair dêstes estudos um melhor conhecimento da metodologia em suas aplicações e nos seus pontos falhos. Enfim escolher entre os métodos aquêles que melhor se adaptasse às condições da pesquisa.

Afora as condições de fiel colheira e dosagem do material, uma terceira condição, o estabelecimento do momento do equi-

líbrio, é indispensável para a execução do estudo cinético. O tempo para o estabelecimento do equilíbrio é variável entre os indivíduos e é função do tamanho do compartimento intratireoideo e da sua velocidade de renovação. Quando se aplica a análise matemática aos dados obtidos antes do estabelecimento do equilíbrio, tanto  $Q_G + Q_B$  como  $Q_{G1}$ , são superestimados<sup>†</sup> e, todos os valores cinéticos derivados destes parâmetros, também o serão. Nestes estudos, o equilíbrio se estabeleceu para os portadores de B.D.T., cerca de 6 a 7 dias após a administração da dose e mais tarde para as normais, cerca de 14 dias.

Houve boa correlação entre os resultados dos métodos, mas não identidade entre eles; por essa razão e pelo que já foi exposto nos resultados, propôs-se a escolha da metodologia apresentada na tabela XVI.

A metodologia pareceu pouco sensível para o cálculo de  $Q_B$  quando derivado da aplicação das igualdades das atividades específicas. Este fato se verifica porque  $Q_G$  nos indivíduos não tratados, aqui estudados, é muito maior do que  $Q_B$ . Quando  $Q_B$  é obtido pela fórmula  $Q_B = (Q_G + Q_B) - Q_G$ , pequenas variações percentuais de  $Q_G + Q_B$  ou  $Q_G$ , admissíveis dentro da metodologia, resultarão em grandes variações nos valores de  $Q_B$ . Por estas razões a utilização da fórmula  $V(Q_{B3})$  é aconselhada dentro da metodologia, embora criticável por apoiar-se no volume de distribuição de  $T_4$  descrito por outros autores e que não leva em conta as variações individuais<sup>11</sup>.

Para calcular o valor do coeficiente de transferência aparente tireoideo preferimos utilizar os níveis das excreções urinárias e fecais ( $K_{G3}$ ). A utilização da curva de decaimento ..

---

<sup>†</sup> Nestas condições o PBI\* não terá ainda atingido o seu valor máximo. Ver fórmula I e II, capítulo II.

( $K_{G1}$ ), quando é aplicada a períodos de curta duração, embora perfeitamente válida, parece menos precisa na obtenção deste parâmetro posto que o decaimento glandular é pequeno no período estudado e sofre as limitações de sensibilidade do método de medida na diferenciação de níveis de captação de  $I^*$  muito próximos.

Quando se calcula o decaimento glandular por via indireta, pela excreção, parece evidente que as perdas fecais devam ser consideradas; por isso preferiu-se não levar em consideração os valores obtidos para  $K_{G2}$  (que não inclui em sua formulação as perdas fecais). A inclusão da excreção fecal no cálculo do coeficiente de transferência real ( $K_{GB}$ ) assume grande importância nas glândulas hiperativas como mostra a relação

$$\frac{K_{GB2}}{K_{GB3}} \approx 0,6^\dagger .$$

Nas tireóides depletadas esta relação foi mais baixa ainda em 5 dos 6 pacientes estudados, talvez, porque nestes tenha havido maior avidéz pelo iodeto diminuindo a excreção urinária do halógeno e portanto aumentando proporcionalmente a importância da excreção fecal (fig. 3 e 4).

Para o cálculo da secreção diária do iodo orgânico pela tireóide deu-se preferência aos dados fornecidos pela fórmula XIV, isto é,  $H_7 = Q_{G1} \cdot K_{GB3}$  pelas razões já expostas quando da discussão sobre o coeficiente de transferência aparente ( $K_G$ ) e porque o cálculo de  $Q_{G1}$  envolve manipulação matemática mais simples e direta em relação a  $Q_{G2}$  e mais objetiva em relação a  $Q_{G3}$  que inclui em seu cálculo um volume de distribuição da  $T_4$  fixo que

---

† Sendo a secreção tireoídiana calculada pela fórmula  $H = Q_G \cdot K_{GB}$ , a utilização de um índice como  $K_{GB2}$  estimará esta secreção em cerca de 40% a menos do que o real

-	PARÂMETRO	FÓRMULA
1	$Q_G + Q_B$	I
2	$Q_{G1}$	II
3	$Q_{B3}$	V
4	$K_{G3}$	X
5	$K_{GB3}$	XI
6	$H_7$	XIV
7	$C_{Rap}$	XVI
8	$C_{Tap}$	XVII
9	$D_1$	XVIII
10	$P_{II}$	XXI
11	$C_G$	XXII
12	$AIU$	XXIII

TABELA XVI: Análise matemática proposta na cinética do iôdo

na verdade é variável.

Quando, para o cálculo da secreção tireoidiana e da degradação periférica, utilizaram-se os valores da depuração renal com bloqueio glandular pelo M ou pelo P.T.U., dois fatores poderiam levar a causas de erros: o primeiro, seria na liberação pela tireóide e posterior eliminação pelos rins, de compostos de iodo ou íons iodeto desprovidos de função hormonal. Desta maneira, ter-se-ia uma excreção urinária de halógeno que não refletiria a secreção hormonal, nem a degradação periférica; a segunda causa de erro, residiria no incompleto bloqueio glandular. Nesta última eventualidade, ter-se-ia uma recaptção e organificação do iodeto proveniente do metabolismo periférico. O bloqueio, entretanto, foi investigado em dois dos pacientes durante a fase de esgotamento glandular, tendo sido feito, em um deles, um teste de perclorato de potássio (2g) via oral, durante a administração de  $800\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$  de P.T.U. (paciente 6) e que evidenciou a eficiência desta dosagem no bloqueio praticamente total da glândula. No paciente 9 a ação do M ( $80\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ ) foi experimentada observando-se a fração da dose administrada retida na tireóide por um período de 72h (figura 15). Observou-se também, neste caso, que o bloqueio era total. A queda da radioatividade isotópica tireoidiana não foi tão rápida, neste último caso, em razão de que, a "bomba" de iodeto não foi bloqueada e o paciente continuava a recaptar parte (cerca de 60%) do iodeto liberado.

É de supor, portanto, que utilizando doses maiores do que estas de M ou P.T.U., como foi feito, respeitando-se, evidentemente, as variações pessoais, todos os indivíduos estudados estivessem com suas tireóides bloqueadas para a síntese hormonal.

b. Depletando-se as tireóides dos portadores de B.D.T.

tentou-se simular uma condição de carência de iodo, semelhante à encontrada em bócio por derivação iódica. Consequen-

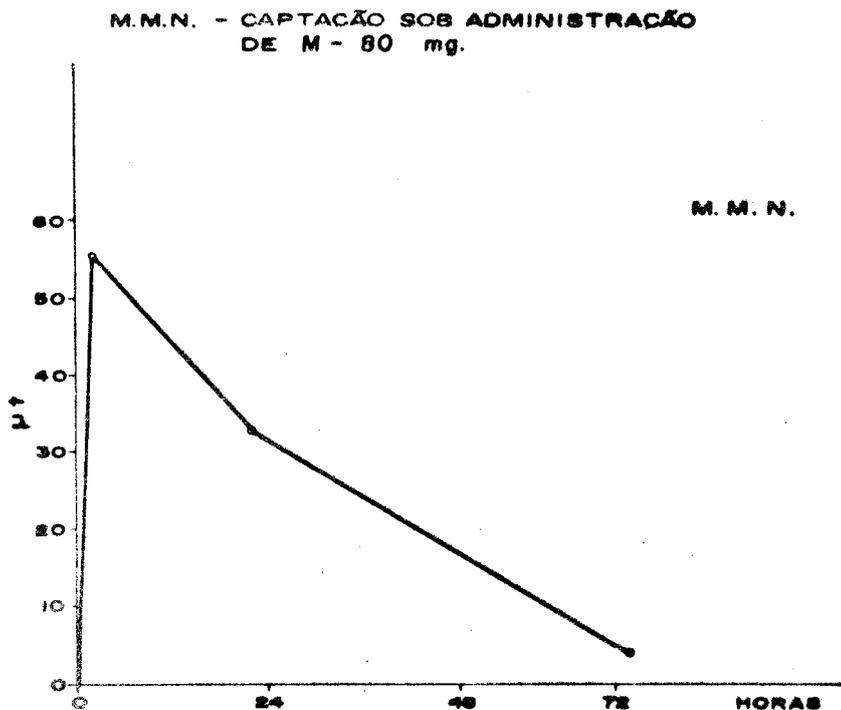
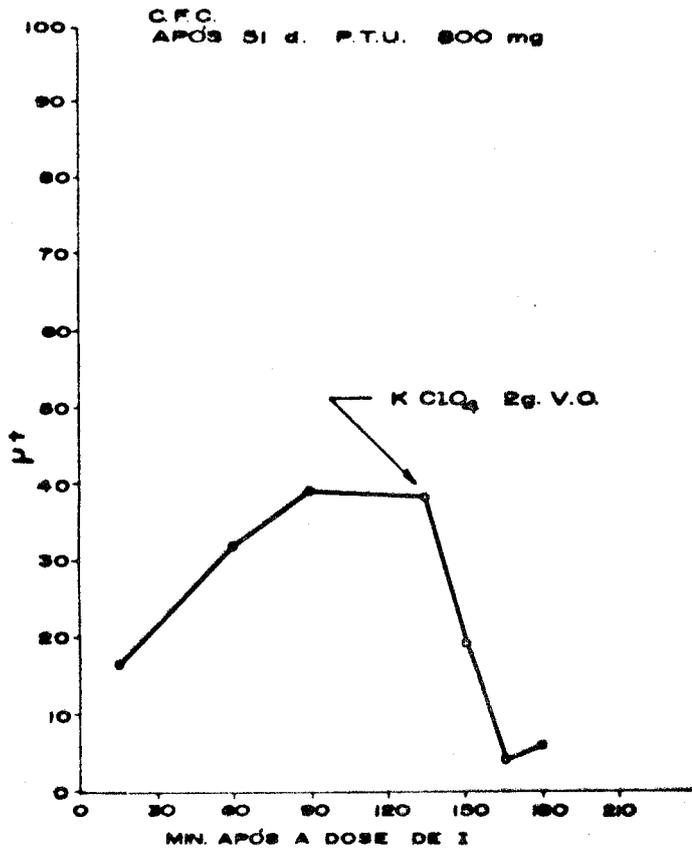


FIGURA 15 - Estudo em dois pacientes da eficiência do bloqueio medicamentoso, em prevenir o acúmulo de iodo na glândula. O gráfico superior (paciente C.F.C.) apresenta um teste de perclorato realizado sob a ação crônica de P.T.U. ( $800 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ). O gráfico inferior (paciente M.M.N.), apresenta os valores de captação (ut) obtidos em função do tempo, sob a ação crônica de M ( $80 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ). Em ambos os casos a tireóide não foi capaz, nas condições citadas, de reter o  $I^{131}$ .

temente, estas tireóides se tornariam mais ávidas pelo iodeto circulante. Apesar de alguns pacientes terem realmente aumentado os níveis de captação após a depleção glandular, no global, tal fato não foi comprovado nas condições em que a experiência foi realizada. Êste fato poderia ser explicado através de várias hipóteses. A primeira seria a de que sendo os níveis de captação de  $I^*$  dependentes, em parte, da atividade específica do iodeto sérico, esta tivesse se modificado após o tratamento. Comparando-se as captções de  $I^*$  com os PII (Tabelas III e XV) pôde ser estabelecida uma relação indireta em 4 dos 6 casos de B.D.T., isto é, quanto maior o PII e, portanto, menor a atividade específica, menores os níveis de captação (casos 4, 6, 8 e 9). Outra hipótese é a de que as drogas antitireoidianas ainda estivessem agindo quando se determinaram os níveis de captação de  $I^*$  no estudo cinético das glândulas depletadas. Estas drogas haviam sido retiradas sete dias antes do início do segundo estudo e sabe-se que elas não se acumulam pois têm uma vida biológica curta<sup>18</sup>. A terceira hipótese, seria de que, tendo havido um incremento nos níveis de captação, êste não foi detectado em tempo hábil o que seria difícil de aceitar, visto que a melhor oportunidade para que a glândula acumule  $I^*$  é justamente, nos períodos precoces, onde a atividade específica plasmática de  $I^*$  é máxima. Nos períodos mais tardios esta atividade específica plasmática irá diminuindo gradativamente, pela eliminação renal e pela diluição do  $I^*$ , com a entrada no compartimento  $Q_i$ , do iodeto ingerido e do proveniente do compartimento  $Q_B$  por degradação hormonal (figura 1).

Ao introduzirmos, nesta discussão, as alterações de ....  $PBI^*_{DR}$  verifica-se existir um incremento dêste parâmetro com a depleção glandular. Esta maneira de exprimir o  $PBI^*$ , evidentemente, é mais fiel quando se pretende verificar a atividade metabólica glandular pelas alterações das iodemias protéicas radioativas. Êste fato denota que, apesar de haver uma menor secreção ponderal de



hormônio tireoidiano (Tabela VIII), este possui uma alta atividade específica provocado pela diminuição, com o tratamento, do conteúdo do compartimento  $Q_G$ . Este fato está de pleno acordo com a diminuição da meia vida biológica glandular do  $I^*$  após a depleção glandular e, portanto, com o aumento dos valores dos coeficientes de transferência aparente (pelo menos quanto a  $K_{GI}$ ). A diminuição da secreção glandular de hormônios não radioativos depende, portanto, nos indivíduos tratados, diretamente da quantidade de iodo intercambiável intratireoidiano e não de uma diminuição do coeficiente de transferência que ao contrário tenderá aumentar com o tratamento, o que refletiria uma persistência da moléstia.

A evolução dos pacientes portadores de B.D.T. mostrou que não houve cura da moléstia e todos eles entraram, em tempo variável, em franca tireotoxicose. Analisando-se o balanço iódico glandular verificou-se que a captação absoluta de iodeto diminuiu acentuadamente com o tratamento em 5 dos 6 casos estudados (Tabela XV); apesar desta queda, ela se manteve, entretanto, muito acima dos valores encontrados nos indivíduos normais. Seria de supor que estas glândulas tendessem a refazer os seus estoques compartimentais. Este ganho de iodo intercambiável intratireoidiano dependeria, então, do montante captado e do secretado diariamente. Verificou-se que, realmente, após a depleção, em 4 dos 6 casos estudados havia um balanço fortemente positivo intraglandular, (Tabelas VIII e XV, pacientes 5, 7, 8 e 9), fato que não pôde ser demonstrado nos dois casos restantes.

Poder-se-ia, então, postular que a recidiva da descompensação em pacientes com B.D.T. tratados com drogas antitireoidianas, depende de uma repleção glandular. Pode-se, portanto, esperar a incidência muito baixa de manifestações hipermetabólicas em pacientes portadores de B.D.T. em regiões carentes em iodo, conservando porém as manifestações extra-tireoidianas da moléstia qual

seja o exoftalmo, o edema pré-tibial etc que dependem também ao que tudo indica de alterações imunitárias ligadas ao LATS<sup>22</sup>.† Se isto fôr real pode-se postular um papel para as drogas antitireoidianas apenas de tratamento sintomatológico enquanto se aguarda uma remissão, às vezes completa, da agressão auto-imune como se verifica em outras moléstias dêste grupo.

A remissão da tireotoxicose que se verifica com tireoidec~~to~~tomia ou com a administração terapêutica de iôdo radioativo dependeria apenas da diminuição da massa funcionante incapaz de refazer os estoques iódicos glandulares.

Os valôres obtidos para os coeficientes de transferência aparente ( $K_G$ ) e para o real ( $K_{GB}$ ) foram menores do que os encontrados por De Groot<sup>11</sup>, tanto para os normais como para os portadores de B.D.T.. Enquanto êsse autor encontrou níveis de cêrca de ....  $1,2\%.d^{-1}$  para os indivíduos normais e  $30\%.d^{-1}$  para os portadores de B.D.T. os indivíduos aqui estudados apresentaram  $K_{GB}$  de  $1\%.d^{-1}$  e  $8,8\%.d^{-1}$ , respectivamente. O encontro de coeficiente de transferência aparentes menores em nosso meio e, portanto, de meia vida biológica de  $I^*$  maiores, está de acôrdo com o conteúdo maior de iôdo intraglandular encontrado em nossos indivíduos quando comparados com os encontrados por De Groot<sup>11</sup>. Nossas médias foram  $14.864 \mu g$  de I e  $13.044 \mu g$  de I ( $Q_{G1}$ ) para os indivíduos normais e para os tireotóxicos, respectivamente enquanto êsse autor referiu uma média de  $2.176 \mu g$  de I em três indivíduos tóxicos e  $10.400 \mu g$  de I nos normais estudados. Nossos resultados para  $Q_G$  concordam com os de Berson e Yalow<sup>5</sup> que relatam compartimentos intratireoidianos de cêrca de  $10.000 \mu g$  de I em média para os tireotóxicos. Para os dois indivíduos normais estudados, êste autor encontrou  $9.200 \mu g$  de I e menos que  $19.250 \mu g$  de I.

---

† Long Acting Thyroid Stimulator

Os níveis de secreção diária de iodo orgânico tireoidiano apresentado pelos tireotóxicos se situaram em média muito acima daqueles dos indivíduos normais e caíram a valores comparáveis aos obtidos nestes últimos, com a depleção glandular. Os dados de secreção tireoidiana obtidos para os normais são comparáveis aos relatados por De Groot<sup>11</sup> que encontrou para dois indivíduos estudados 69 e 171  $\mu\text{g I}$ . Ingbar e col.<sup>17</sup> estudando este mesmo parâmetro em 9 normais e 4 hipertireoidianos encontraram, utilizando curvas plasmáticas de decaimento da  $T_4$  radioativa administrada, en doflêbicamente, uma secreção de 57,9  $\mu\text{g I}$  e 890  $\mu\text{g I}$  em média, res pectivamente. Este último dado e os fornecidos por Berson e .... Yallow<sup>5</sup> para os hipertireoidianos, estão mais de acôrdo com os nos sos resultados (743,5  $\mu\text{g de I}$ ) do que os fornecidos por De Groot<sup>11</sup> que referiu média de 411  $\mu\text{g de I}$  nas 24 h em três casos estudados. Dois fatos devem ter contribuído para esta diferença; o primeiro é que os pacientes por nós estudados apresentaram compartimentos intratireoidianos bem maiores, o segundo é que em nossos cálculos para os coeficientes de transferência foi introduzida a variável correspondente às perdas fecais.

Um fato que chama a atenção é a grande discrepância encontrada entre as secreções calculadas antes e durante a administração do M ( $H_M$ ), nos indivíduos normais. Estas discrepâncias são menores e não consistentes quando se comparam, sob este aspecto, os portadores de B.D.T.. Para os três normais a secreção calculada com a administração do antitireoidiano, admitindo-se o bloqueio total da recaptção do iodeto ( $K_G = K_{GB}$ ), foi constantemente maior do que o dôbro daquela obtida na ausência do bloqueio. Dados fornecidos pelos trabalhos de De Groot<sup>11</sup> evidenciam uma perda constante de iodeto pela tireóide tanto em indivíduos normais como em diversas moléstias tireoidianas, sendo este fenômeno mais conspícuo nestes últimos. Este autor não utilizou o M e chegou a estas conclusões analisando as curvas de excreção urinária de  $I^*$  cuja in-

clinação que deveria ser a mesma daquela apresentada pelo PBI\* não o era e apresentava-se paralela ao decaimento glandular<sup>†</sup>. Tanto no caso de De Groot<sup>11</sup>, como no nosso, as excreções urinárias de I\* eram maiores do que as previsíveis teoricamente. Estes achados generalizaram as observações de Ermans e col.<sup>13</sup> de escape tireoidiano de iôdo não hormonal no bôcio endêmico.

Êstes dados são plenamente confirmados quando se comparam os valores relativos à degradação diária de iôdo orgânico, obtidos para D<sub>1</sub> e D<sub>2</sub> em que se utiliza no cálculo os níveis de excreção urinária sob a ação do M com D<sub>3</sub> e D<sub>4</sub> onde esta droga não é utilizada. A degradação calculada sob a ação do M fornece valores mais altos, o que pode ser devido a excreção de um iodeto não proveniente da degradação hormonal mas liberado pela glândula sob a ação do M. Nossos resultados confirmam plenamente os achados de ... Slingerland e Burrows<sup>41</sup> que, baseados nos trabalhos de Stanbury e col.<sup>43</sup> em bôcio endêmico encontraram, para os normais sob a ação do M, um incremento na excreção urinária de I\* superior, significativamente, à esperada pelo bloqueio glandular do reciclamento do iodeto proveniente de Q<sub>B</sub>. Semelhantemente aos nossos resultados, os hipertireoidianos estudados por êstes autôres não apresentaram êste incremento. Chega-se às mesmas conclusões, analisando-se os dados fornecidos por Berson e Yallow<sup>5</sup> para os hipertireoidianos<sup>††</sup>.

Êste aumento desproporcional da excreção urinária dos indivíduos normais, neste trabalho, estudados, também corresponderam a uma secreção aumentada glandular, calculada a partir da curva de decaimento da radioatividade. Esta concomitância leva a postular que a origem dêste iodeto urinário deva ser de origem tireoidiana

---

† A excreção urinária de I\* após alguns dias da administração da dose traçadora e depende da degradação periférica dos hormônios tireoidianos.

†† Os casos de hipertireoidianos estudados por êstes autôres sob êste aspecto não são comparáveis, aos nossos, visto que se tratavam na quase totalidade de tireotóxicos tratados.

e não periférica.

Para explicar um tal escape de iodeto glandular, várias hipóteses poderiam ser discutidas. A primeira seria a de uma ação do M sobre a re-utilização das tirosinas iodadas ou do iodeto delas proveniente, quando da sua desalogenação intraglandular. Esta hipótese deveria aceitar uma ação do M, no portador de B.D.T., diversa daquela exercida sobre os normais, o que seria difícil de aceitar pelo menos com os conhecimentos atuais. A segunda hipótese, também de difícil aceitação, é a de que os hipertireoidianos possuiriam menos tirosinas iodadas em suas tireoglobulinas do que os indivíduos normais e forneceria menos material para a desalogenação, de onde resultaria esta quantidade de iodeto suplementar. A terceira hipótese, defendida por Slingerland e Burrows<sup>41</sup>, é a que postula para o hipertireoidiano uma perda constante de iodeto glandular, de maneira a não se modificar com a administração da droga, enquanto que, os normais, apenas apresentariam este fenômeno mensurável, quando submetidos à ação do M. Assim, para estes autores, a secreção glandular de iodo orgânico hormonal estaria sendo superestimada. É de supor, conseqüentemente, que os dois grupos devem ser comparados quando em condições de metabolismo semelhantes, isto é, quando ambos apresentem perda de iodeto (ou MIT e DIT) de seu compartimento intraglandular. Esta condição é de fato obtida quando ambos os grupos estão sob a ação do M, ocasião em que os normais apresentaram defeitos metabólicos semelhantes, embora possam não ser idênticos aos dos hipertireoidianos. Nesta situação, verifica-se que as diferenças dos valores de "secreção tireoidiana" dos dois grupos são muito pequenas ou mesmo inexistentes em alguns casos (casos 3, 4 e 5 da tabela VIII) fato que põe em dúvida a veracidade de uma tal hipótese; visto que se os hipertireoidianos intactos tivessem perda de iodeto comparáveis aos normais sob a ação do M, sua secreção real seria muito baixa e insuficiente, quantitativamente, para produzir tireotoxicose. Por

outro lado o porcentual de compostos iodados eliminado nas fezes em relação a secreção hormonal tireoidiana é semelhante nos dois grupos como será visto mais adiante. Êste fato fala a favor de uma secreção qualitativamente semelhante nos dois grupos, pois que, se o tireotóxico tivesse maior secreção de iodeto êste se eliminaria, preferencialmente, pelos rins.

Riviere e col.<sup>36</sup>, baseados em curvas de atividades específicas teóricas e experimentais, obtidas no decorrer de análise cinética, apresentam um modelo de quatro compartimentos, melhor ajustável aos eventos cinéticos do iôdo. Neste modelo o compartimento  $Q_G$  é subdividido em dois outros  $Q_G$  e  $Q_{G1}$  sendo êste último de velocidade de renovação mais rápida. Esta divisão já havia sido antevista pelos trabalhos de Stanbury e col.<sup>43</sup>, em indivíduos portadores de bôcio endêmico<sup>13</sup> com pequeno compartimento intraglandular.

Parece simpática, embora criticável, a idéia de que êste iodeto perdido pela glândula durante a ação do M, provenha dêste compartimento ou de outro adicional de velocidade de renovação rápida ou média<sup>3</sup> que no hipertireoidiano teria dimensões diminutas e, portanto, produzindo perdas não detectáveis de iodeto. Já no normal êste compartimento  $Q_{G1}$  embora menor do que  $Q_G$  teria iôdo suficiente para gerar as modificações observadas na cinética. Esta hipótese deveria ser experimentada em indivíduos normais com a administração prolongada de M. Pelos dados fornecidos pela Tabela V verifica-se que êstes indivíduos, quando sob a ação da droga, diminuíram, pelas razões já expostas, enormemente, a meia vida biológica do I\* intratireoidiano (dados obtidos em 5 dias extrapolados ao infinito por computação eletrônica). Se as perdas de iodeto fôssem perpetuadas, por administração continuada de M, seria de esperar, se o fenômeno não cessasse, o aparecimento rápido de manifestações de hipotireoidismo. Tal fato, entretanto, não é obser

vado na prática quando se tratam cardíacos eutireoidianos com drogas antitireoidianas o que faz supor que este fenômeno seja transitório.

A forma sob a qual o iodeto não hormonal deixa a glândula é fato discutido. Os pacientes, objeto deste estudo, foram acompanhados com cromatografia de soro em Sephadex G<sub>25M</sub> durante as principais fases de estudo (contrôle, administração do M e do P.T.U.) e em nenhuma destas análises foi possível comprovar a presença de tirosinas iodadas. As proporções de iodeto, no entanto, aumentaram como seria de esperar.

Foi evidente a diminuição da degradação periférica nos pacientes portadores de B.D.T. após a depleção glandular o que ocorreu também na depuração renal aparente ( $P < 0,01$ ). Este último fato poderia refletir um maior reciclamento do iôdo pela tireóide e evidenciaria sua maior avidéz pelo halógeno após a depleção glandular, o que não se pode demonstrar pelas provas de captação de I\*.

Os valores obtidos para o espaço de distribuição do iôdo orgânico variam amplamente com uma média de 13,3 l nos portadores B.D.T. e foram comparativamente mais altos do que aqueles encontrados por outros autores<sup>5</sup>.

c. A composição sérica dos hormônios tireoidianos face a uma diminuição do iôdo intercambiável intratireoidiano foi analisada nos pacientes. Os resultados não foram compatíveis com uma alteração secretório glandular pela depleção iódica. Alguns trabalhos, no entanto, sugerem que a composição da tireoglobulina se altera paralelamente com a quantidade do iôdo tireoidiano. Querido e col.<sup>33</sup>, Bois e col.<sup>7</sup> trabalhando com tireóides de animais iodoprivos, Slingerland e col.<sup>42</sup> utilizando ratos "propiltiouracilados", Ermans e col.<sup>12</sup> e Wahner e col.<sup>46</sup> analisam

do tireóides humanas provenientes de região endêmica, Pitt Rivese col.<sup>31</sup> trabalhando com bócio nodular simples, encontraram proporções diminuídas de MIT em relação a DIT nas tireóides, o que refletiria um provável mecanismo adaptativo da tireóide para maior síntese da  $T_3$  em face a um menor aporte de iôdo. Entretanto, alterações séricas nas proporções de  $T_3/T_4$  não foram demonstradas pelos autôres que se ocuparam com êstes estudos<sup>33</sup>.

Estas alterações poderiam refletir não um processo de maior eficiência glandular mas sim uma biossíntese defeituosa. Os trabalhos de Robbins e Rall<sup>37</sup> contêm dados a favor da primeira hipótese. Êstes autôres acentuam que cada molécula de tireoglobulina contém, aproximadamente, 110 resíduos tirosínicos. Considerando-se uma concentração média de iôdo de 0,5%, cada molécula de tireoglobulina conterá 26 átomos do halógeno. Assim somente poucos resíduos tirosínicos são iodados. Cada molécula de tireoglobulina não teria, provavelmente mais que um resíduo tiroxínico e a  $T_3$  não estaria presente em tôdas as moléculas, mas apenas em algumas. Em ratos em dieta completa, portanto, com bom aporte de iodeto, a análise da tireoglobulina revelou conter 6 resíduos de DIT, 7 de MIT, um de  $T_4$  por molécula e 1 de  $T_3$  para cada 3 moléculas de tireoglobulina. Estas proporções mudaram nas glândulas dos animais iodoprivos para 4 DIT; 9 MIT; 1  $T_4$ ; 1  $T_3$ .<sup>10</sup>

O encontro de tais alterações no homem, explicaria a falta de correlação entre a gravidade do quadro clínico e os níveis de iodemia protéica em muitas situações de alteração da função normal da tireóide, tais como bócio difuso tóxico, bócio nodular tóxico e bócio endêmico<sup>43</sup>. O fato de não se ter podido verificar alterações quantitativas no sôro dos pacientes estudados com tireóide depletada, não invalida tal hipótese. Uma alteração secretória poderia estar encoberta por fatores decorrentes da velocidade de renovação entre a  $T_3$  e a  $T_4$  visto que a primeira é mu

to mais rapidamente renovada, além do que tem um espaço de distribuição muito maior do que a segunda. É bem possível que o esgotamento glandular, como foi realizado, interfira de maneira diversa na biossíntese hormonal do que aquele levado a efeito pela privação iódica por menor ingestão do halógeno, apesar que os pacientes já se encontravam sem drogas antitireoidianas há, seguramente, mais de 10 dias.

Houve uma correlação positiva ( $p < 0,05$ ) entre a magnitude da secreção diária glandular ( $H_7$ ) e a percentagem relativa da  $T_3$  nos tireotóxicos não tratados. Isto significa que dois fatores seriam necessários para uma maior produção da  $T_3$ : um maior coeficiente de transferência associado a um maior compartimento intratireoidiano de iodo orgânico. Este segundo fator contrapõe-se, surpreendentemente, às hipóteses adaptativas concebidas para a tireóide e merece confirmação.

d. Quanto à eliminação fecal verificou-se que ela representa, no homem normal, cerca de  $13,3 \mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ . Considerando uma secreção média diária tireoidiana de  $126 \mu\text{g}$  ter-se-á um percentual de perda de compostos iodados pelas fezes de 10,5% do secretado. Este valor é bem mais baixo do que aquele calculado para o rato (25%) no qual a excreção fecal parece se constituir em um meio preferencial de eliminação de um excesso de secreção hormonal, que estaria muito acima das necessidades orgânicas nestes animais<sup>32</sup>. Nos hipertireoidianos o percentual da secreção diária excretado pelas fezes não diferiu do normal (9,5 %) e este fato fala a favor de um padrão igual de secreção tireoidiana, entre os normais e hipertireoidianos no que concerne às perdas de iodeto glandular já que, se os pacientes hipertireoidianos tivessem uma perda constante de iodeto, como já foi discutido, este se eliminaria, preferencialmente, por via urinária, diminuindo assim o percentual eliminado por via fecal cujo iodo é quase que totalmente organificado.

Nos hipertireoidianos a eliminação de compostos iodados por via fecal calculada através do  $C_{\text{Fap}}$  foi de  $71,8 \mu\text{g.d}^{-1}$  que corresponderia, aproximadamente, ao consumo hormonal diário de um indivíduo em plena atividade.

A análise dos compostos fecais mostrou que uma fração é precipitável pelo n-butanol, quantitativamente semelhante à do soro (cêrca de 15%). Êste valor concorda com os encontrados na literatura<sup>6,44</sup>. Menores eficiências extrativas foram entretanto, relatadas por outros autôres e devem ser causadas por variações de ordem metodológica<sup>16</sup>.

A natureza química desta fração é desconhecida. Especulativamente, poderíamos imputar-lhe um caráter protéico por analogia com o que acontece com o soro tratado nas mesmas condições. Esta fração poderia ter duas origens: biliar, já que é sabido que a bile excreta uma certa quantidade de proteína<sup>24</sup> ou intestinal por secreção ativa pela parede dêste órgão. A secreção biliar de compostos iodados deve ser teoricamente o reflexo dos componentes de seu compartimento iodado que estaria em equilíbrio com a  $T_4$  e/ou  $T_3$  livre sérica do qual a proteína iodada (não extraível pelo butanol) não faria parte. Uma outra hipótese, evidentemente, avançada, é a de que esta fração, se protéica, seria formada no próprio fígado a partir de aminoácidos iodados.

A quase totalidade da fração extraível pelo n-butanol é constituída por compostos orgânicos, tiroxínicos. Uma pequena fração, negligenciável é eliminada como iodeto, quando se considera o estudo cinético como foi realizado, isto é, com a administração de uma só dose de  $I^*$ .

Dos compostos orgânicos fecais separados pela cromatografia merece maior destaque aquêle localizado na fração I da coluna da Sephadex  $G_{25M}$ , (fig. 9) considerado por nós como sendo, em

parte, gluco conjugados da  $T_4$  e/ou da  $T_3$ . Diversos compostos têm sido descritos na literatura como excretados por via biliar e fecal. Taurog<sup>44</sup> demonstrou por processos radioautográficos, após a administração de  $T_4^*$ , que a bile excretava  $T_4^*$  intacta e um outro composto identificado como derivado glucorônico da  $T_4^*$ . Roche e col. identificaram na bile além de sulfo e de gluco conjugados de rivados acéticos e pinuivicos da  $T_3$  e da  $T_4$ <sup>9,38,39</sup>. Nas fezes, entretanto, a maioria dos autores<sup>6,44</sup> não tem encontrado outros compostos que  $T_3$  ou  $T_4$  (livres utilizando-se de métodos convencionais de cromatografia em papel, após a administração da  $T_3^*$  ou da  $T_4^*$ ). Jones e Van Middlesworth<sup>20</sup> entretanto, relatam o encontro de três zonas de radioatividade em suas cromatografias de fezes tendo identificado duas delas como sendo I e  $T_4$  respectivamente. A grande dificuldade no estudo dos compostos fecais reside na baixa radioatividade que é excretada por esta via, quando da administração de  $I^*$  em doses traçadoras, e na dificuldade de purificação dos extratos o que faz com que os estudos tenham sido realizados pela administração exógena da  $T_3^*$  e da  $T_4^*$ . Nossa contribuição neste campo, com a introdução do Sephadex G<sub>25M</sub>, na análise cromatográfica fecal, abre possivelmente, novo campo no estudo do ciclo entero-hepático dos compostos iodados. Assim quatro frações fecais foram constantemente separadas ao longo de todos os estudos realizados, levando à conclusão de que a excreção fecal de compostos orgânicos iodados não é constituída apenas da  $T_3$  e/ou da  $T_4$ , como indica a maioria dos trabalhos publicados sobre o assunto. As alterações da  $T_3$  e/ou da  $T_4$  fecais que foram observadas pela análise em gel filtração pelo Sephadex, quando da ruptura do equilíbrio pelas drogas antitireoidianas, podem ser interpretadas como reflexo das variações séricas de  $T_3$  e/ou  $T_4$  e da eficiência da função detoxicadora hepática. Assim nos portadores de B.D.T. há maior eliminação fecal porcentual de  $T_3$  e/ou  $T_4$  não metabolizadas que nos indivíduos normais (Tabela XIV e fig. 10). Isto poderia refletir uma maior dificuldade hepática em metabolizar os excessos

de hormônios tireoidianos "ofertados". Com a administração das drogas antitireoidianas e conseqüente diminuição dos níveis hormonais o fígado, "adaptado" a uma sobrecarga de  $T_3$  e/ou  $T_4$ , encontraria maior facilidade em metabolizar os hormônios diminuindo a excreção de  $T_3$  e/ou  $T_4$  e aumentando a de seus derivados.

Nos normais, submetidos as mesmas condições experimentais, estas alterações não se verificaram, ao contrário, em dois dos pacientes puderam ser evidenciados, não uma queda da  $T_3$  e/ou da  $T_4$  intactas (como nos portadores de B.D.T. sob a ação do antitireoidiano), mas sim um incremento desta fração, coincidente com um incremento ligeiro da iodemia protéica (figura 13) que poderia corresponder a aumento da  $T_3$  e/ou da  $T_4$  livres.

#### RESUMO E CONCLUSÕES

1. Realizavam-se análises cinéticas de iôdo, com o auxílio do  $^{131}\text{I}$ , em 3 indivíduos normais e 6 portadores de bôcio difuso tóxico. Estudaram-se, comparativamente, as diversas alternativas de aplicação das fórmulas matemáticas para a obtenção dos parâmetros sendo proposta a adoção de um esquema (tabela XVI) que se mostrou mais conveniente para as condições do trabalho.

Estudou-se em particular, a participação das perdas de iôdo por via fecal no cálculo de certos parâmetros. Estas perdas, quando não levadas em consideração, conduzem, principalmente, no caso do estudo dos portadores de bôcio difuso tóxico, à obtenção de resultados falsos para todos os valores em que os níveis de excreção de iôdo são incluídos na formulação.

2. O estudo comparativo de cinética de iôdo nos normais e portadores de bôcio difuso tóxico mostrou:

a. Os indivíduos normais apresentaram um compartimento intraglandular de iôdo intercambiável com uma média de 14.864  $\mu\text{g}$  de iôdo, valor este que aparentemente não diferiu do encontrado para os tireotóxicos que mostraram possuir  $13.044 \pm 6.723 \mu\text{g}$  no mesmo compartimento.

b. Os indivíduos normais secretaram, em média, 126  $\mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$  e os portadores de bôcio difuso tóxico apresentaram uma secreção de  $743,5 \pm 591 \mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ , com uma variação de 277 a 1.861  $\mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ .

c. O coeficiente de transferência aparente médio dos normais foi de 0,849% que equivale a uma meia vida biológica de iôdo glandular intercambiável de 94,4 dias, enquanto que os indivíduos tireotóxicos revelaram um coeficiente de 2,5% e, portanto, uma meia vida biológica de 23,1 dias.

d. Para o coeficiente de transferência real obtiveram-se, respectivamente, 1% e 8,8% para os normais e portadores de bôcio difuso tóxico.

e. A depuração renal aparente média foi de ..... 2.237  $\text{mL} \cdot \text{d}^{-1}$  para os normais; os tireotóxicos apresentaram  $633,7 \pm 193,2 \text{ mL} \cdot \text{d}^{-1}$ .

f. A depuração fecal aparente apresentou uma média de 233  $\text{mL} \cdot \text{d}^{-1}$ , correspondendo a uma perda fecal de 13,3  $\mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$  nos indivíduos normais. Os hipertireoidia - nos tiveram uma depuração de 387,6  $\text{mL} \cdot \text{d}^{-1}$  indicando uma eliminação fecal de 71,8  $\mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ .

Nos normais a perda de iôdo fecal corresponde a 10,5% do secretado pela glândula não diferindo, aparentemente, da proporção apresentada pelos tireotóxicos que foi de 9,5%.

g. A perda de compostos iodados por via urinária nos normais é cêrca de 10 vêzes maior do que a apresentada por via fecal; nos tireotôxicos esta relação é de 1,6.

h. Como seria de esperar os nîveis de depuração glandular de  $I^*$  e de captação absoluta de iodeto (A.I.U.) foram bem maiores nos portadores de B.D.T. do que nos normais.

i. Sob a ação aguda do mercaptoimidazol os indivíduos normais apresentaram uma perda tireoidiana de iôdo não hormonal (iodeto ou tiroxinas iodadas) relativamente grande o que contribuía para uma queda acentuada da meia vida biológica do compartimento intratireoidiano.

Êste iôdo poderia provir de um subcompartimento intraglandular de velocidade de renovação menos lenta.

3. Nos portadores de bôcio difuso tóxico não tratados houve uma correlação direta ( $p \leq 0,05$ ) entre a secreção diária de iôdo intercambiável pela tireóide ( $H_7$ ) e a porcentagem relativa de triiodotironina circulante.

4. Quando se depletou a tireóide pela ação crônica do propiltiouracil observou-se, repetindo-se a análise cinética após a suspensão da droga:

a. Uma diminuição do compartimento de iôdo tireoidiano intercambiável chegando a um nível médio de  $1.653 \pm 815$  ug ( $Q_{G1}$ ). A diminuição do compartimento extra tireoidiano ( $Q_{B3}$ ) embora bem evidente não foi tão acentuada como no intratireoidiano tendo apresentado uma queda de  $1.501 \pm 655$  para  $493 \pm 214$  ug.

b. Uma diminuição da secreção glandular para ..  
 $135,7 \pm 89 \mu\text{g.d}^{-1}$ , aproximando-se dos valores  
apresentados pelos indivíduos normais.

c. Um aumento do coeficiente de transferência apa  
rente tireoidiano, sendo êste aumento signifi  
cante quando se utiliza, para o cálculo, o decaimento da ativida-  
de tireoidiana medido em períodos de 24 h.

d. Que a diminuição da secreção hormonal tireoi-  
diana (hormônios não radioativos) observada  
nos portadores de B.D.T. após o tratamento depende da diminuição  
do conteúdo intraglandular de iôdo intercambiável e não da queda  
do coeficiente de transferência que ao contrário tende a aumentar.  
Êste fato denota a persistência da hiperatividade glandular, o  
que foi confirmado clinicamente pela recorrência dos sinais e sin  
tomas de tireotoxicose em todos os pacientes.

e. Um balanço positivo do iôdo em 4 dos 6 casos  
de bôcio difuso tóxico. Êste balanço positi-  
vo tende a refazer os estoques hormonais prêviamente depletados.

f. Uma diminuição acentuada da degradação perifê  
rica dos hormônios tireoidianos aproximando-  
-se dos valores obtidos para os indivíduos normais. Esta diminui  
ção esta ligada, provêvelmente, à redução da quantidade global  
ofertada à periferia.

g. Um incremento significativo dos níveis de PBI  
radioativo quando expressos em fração da dose  
retida.

h. Que a depuração renal aparente sofreu uma que  
da de  $633,7 \text{ ml.d}^{-1}$  para  $341 \pm 106,3 \text{ ml.d}^{-1}$  e  
a depuração fecal diminuiu para  $220,6 \text{ ml.d}^{-1}$  que corresponde a uma

perda-diária de  $9,1 \mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$  de iôdo, valor êste ligeiramente mais baixo que o apresentado pelos normais.

5. Não foi possível, pela metodologia usada, demonstrar alterações das quantidades circulantes relativas da  $T_3$  e da  $T_4$  com a depleção do compartimento de iôdo intracambiável glandular.

6. A análise dos compostos fecais mostrou que cerca de 85% da radioatividade é possível de ser extraída com n-butanol. Esta fração butanólica pode ser fracionada por filtração em gel de Sephadex G<sub>25M</sub> em 4 zonas de radioatividade, duas das quais foram identificadas em cromatografia em papel. Uma corresponde a iodeto e outra à  $T_3 + T_4$ .

Com a administração de drogas antitireoidianas a quantidade de  $T_3 + T_4$  sofre variações dependentes, provavelmente, das variações dos níveis de hormônios circulantes e da capacidade desintoxicante hepática.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - ALEXANDER, W.D., KOUTRAS, D.A., CROOKS, J., BUCHANAN, W.W.,  
MAC DONALD, E.M., RICHMOND, M.H. and WAYNE, E.J. - Quan-  
titative studies of iodine metabolism in thyroid disease.  
Quart. J. Med., 31: 281, 1962.
- 2 - BENOTTI, J. and PINO, S. - A simplified method for butanol-  
-extractable iodine and butanol-insoluble iodine. Clin.  
Chem., 12: 491, 1966.
- 3 - BERMAN, M. - "The iodine pool" in Compartments pools and space  
in medical physiology. Ed. by Berger, P.E. and Lushbaugh.  
U.S. Atomic Energy Commission, pg. 349, 1967.
- 4 - BERNSTEIN, L. and WEATHERALL, M. - Statistics for medical  
and other biological students. Ed. by E. and S. Livingstone  
Ltd., Endinburgh and London, 1952.
- 5 - BERSON, S.A. and YALOW, R.S. - Quantitative aspects of iodine  
metabolism. The exchangeable organic pool, and the rates  
of thyroidal secretion, peripheral degradation and fecal  
excretion of endogenously synthesized organically bound io-  
dine. J. Clin. Invest., 33: 473, 1964.
- 6 - BLOMSTEDT, B. and NEUJAHN, H.Y. - Chromatographic studies on  
<sup>131</sup>I-labelled amino acids in human faeces. Acta Endocr. ,  
46: 473, 1964.
- 7 - BOIS, I. and LARSON, L.G. - Effects of varying iodine supply  
on labelled iodine fractions in the thyroid gland after  
<sup>131</sup>I administration. Acta Endocr. (Kobenhaun), 28: 262, 1958.

- 8 - BROWNELL, G.L. - Analysis of techniques for the determination of thyroid function with radioiodine. J. Clin. Endocrinol., 11: 1095, 1951.
- 9 - DE GREGORIO, P., LOBO, L.C.G., MICHEL, R. et ROCHE, J. - Nature des métabolites des hormones thyroïdiennes présents dans la bile et le plasma du rat après administration d'iodures radioactifs. Bull. Soc. Chim. Biol., 42: 1213, 1960.
- 10 - DE GROOT, L.J. and DAVIS, A.M. - The early stage of thyroid hormone formation. Studies on rat thyroid in vitro. Endocrinology, 69: 695, 1961.
- 11 - DE GROOT, L.J. - Kinetic analysis of iodine metabolism. J. Clin. Endocr., 26: 149, 1966.
- 12 - ERMANS, A.M., DUMONT, J.E. and BASTENIE, P.A. - Thyroid function in a goiter endemic. I - Impairment of hormone synthesis and secretion in the Goitrous gland. J. Clin. Endocr., 23: 539, 1963.
- 13 - ERMANS, A.M., DUMONT, J.E. and BASTENIE, P.A. - Thyroid function in a goitrous endemic. II - Nonhormonal iodine escape from the goitrous gland. J. Clin. Endocr., 23: 550, 1963.
- 14 - FARREL, L.P. and RICHMOND, M.H. - A rapid method for the estimation of serum protein-bound iodine. Clin. Chim. Acta, 6: 620, 1961.
- 15 - HALMI, N.S. and PITT RIVERS, R. - The iodine Pools of the Rat Thyroid - Endocrinology, 70: 660, 1962.

- 16 - HENINGER, R.W., LARSON, F.C. and ALBRIGHT, E.C. - Compounds of extrathyroidal tissues. J. Clin. Invest., 42: 1761 , 1963.
- 17 - INGBAR, S.H. and FREINKEL, N. - Simultaneous estimation of rates of thyroxine degradation and thyroid hormone synthesis. J. Clin. Invest., 34: 808, 1955.
- 18 - INGBAR, S.H. and WOEBER, K.H. - The thyroid gland in Text-book of Endocrinology edited by Robert H. Williams. Fourth Edition 1968, pg. 105. Saunders Company.
- 19 - INGBAR, S.H. and FREINKEL, N. - Regulation of the peripheral metabolism of the thyroid hormones in Recent Progr. in Hormones Research, 16: 353, 1960.
- 20 - JONES, S.L. and VAN MIDDLESWORTH, L. - Normal <sup>131</sup>I-1-thyroxine metabolism in the presence of potassium perchlorate and interrupted by propylthiouracil. Endocrinology , 67: 855 , 1960.
- 21 - LISSITZKY, S., BISMUTH, J. et ROLLAND, M. - Separation des composés iodés du sérum et de la thyroïde par filtration sur gel de dextran (Sephadex). Clin.Chim. Acta, 7: 183, 1962.
- 22 - MCKENZIE, J.M. - Humoral factors in the pathogenesis of Graves' disease. Physiol. Rev., 48: 252, 1968.
- 23 - MEDEIROS-NETO, G.A., NICOLAU, W., KIEFFER, J. and ULHÔA CINTRA, A.B. - Thyroidal iodoproteins in Pendred's syndrome. J. Clin. Endocr., 28: 1205, 1968.



- 24 - MINOOKA, G. - Bile proteins. Hiroshima Daigaku Zasshi, 13: 309, 1965. - Apud Chem. Abstr., 63: 18764, 1965.
- 25 - MONASTERIO, G. i DONATO, L. - Radioisotopi nell'indagine medica. Edizioni Minerva Medica. Industria Tipografica Colombo Corsi. Pisa.
- 26 - NICOLAU, W., LUTHOLD, W.W. e ULHÔA CINTRA, A.B. - Iodemia protéica. Estudo do método de Barker. Resultados e modificações introduzidas. Rev. Paul. Med., 56: 471, 1960.
- 27 - NICOLAU, W., MEDEIROS-NETO, G.A. e ULHÔA CINTRA, A.B. - Biosíntese dos hormônios tireoidianos. Rev. Paul. Med. Bras., 1: 496, 1965.
- 28 - NICOLAU, W., IKEDA, E., GONZALES, H. de ASSIS, L.M. e PIERONI, R.R. - Faecal excretion of <sup>131</sup>I in methimazole and propylthiouracil treated thyrotoxic patients. Excerpta Medica, 157: 168, 1968.
- 29 - PIERONI, R.R. - Metodologia y aplicaciones clínicas de los radioisotopos. Publicação do Instituto de Energia Atômica, nº 35, 1959.
- 30 - PIERONI, R.R., KIEFFER, J., COELHO, A., WAJCHENBERG, B.L., NICOLAU, W., LUTHOLD, W.W., BLOISE, W., GNECCO, O., MACHADO, M.M., TOLEDO, A., DA ROSA, J.C., ULHÔA CINTRA, A.B. e BARBÉRIO, J.C. - Uso del <sup>131</sup>I en propedêutica tireoidea in Use of radioisotopes in: Animal biology and the Medical Science: Advances in biological and medical physics, vol. 8, pg. 259. Ed. by Cornelius Tobias and John H. Lawrence. Academic Press, New York and London.

- 31 - PITT-RIVERS, R., HUBBLE, D. and HOATHER, W.H. - A chromatographic study of thyroïdal iodine metabolism in nontoxic nodular goiter. J. Clin. Endocr., 17: 1313, 1957.
- 32 - PITT-RIVERS, R., TATA, J.R. and TROTTER, W.R. - The thyroid hormones. Pergamon Press, London, New York, Paris, Los Angeles, 1959. pg. 142.
- 33 - QUERIDO, A., SCHUT, K. and TERPSTRA, J. - Hormone synthesis in the iodine deficient thyroid gland. Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology, 10: 124, 1957.
- 34 - RIGGS, D.S. - Quantitative aspects of iodine metabolism in man. Pharmacol. Rev., 4: 283, 1952.
- 35 - RIVIERE, R. - Aspects quantitativs et cinetiques du metabolisme thyroïdien chez l'home. Thèse pour le doctorat en médecine. Faculté de Medicine de Paris, 1964. Edition A.G.E.M.P., 8, Rue Dante - Paris V<sup>e</sup>
- 36 - RIVIERE, R., COMAR, D. and KELLERSHOLM, C. - A comparative analysis of the curves of the iodine specific activity determined in man throughout long period studies in the different compartments of the thyroid metabolic system. In: Current Topics in Thyroid Research (Cassano, C. and Andreoli, M., Eds.) New York, Academic Press, 1965, pg. 112.
- 37 - ROBBINS, J. and RALL, J.E. - Proteins associated with the thyroid hormones. Physiol. Rev., 40: 415, 1960.
- 38 - ROCHE, J., MICHEL, R. and TATA, J. - Iodinated compounds released by liver and kidney after administration of l-thy-

- roxine and L-3,3'-5-triiodothyronine. Biochim. et Biophys. Acta, 15: 500, 1954.
- 39 - ROCHE, J., MICHEL, R., SONNTAG-NUSSENZWEIG, R. and MELDOLESE, M.F. - Metabolism of L-thyroxine and urinary excretion of its products in the rabbit. Comp. Rend. Soc. Biol., 154: 1732, 1960.
- 40 - ROSEMBERG, I.N., ATHANS, J.L., AHN, C.S. and BEHAR, A. - Thyrotropin-induced release of iodide from the thyroid. Endocrinology, 69: 438, 1961.
- 41 - SLINGERLAND, D.W. and BURROWS, B.A. - A probable abnormality in intrathyroidal iodine metabolism in hyperthyroidism. J. Clin. Endocr., 22: 368, 1962.
- 42 - SLINGERLAND, D.W., GRAHAN, D.E., JOSEPHS, R.K., MULVEY, P.F. Jr., TRAKAS, A.P. and YAMAZAKI, E. - The effect of propyl thiouracil on the conversion of monoiodotyrosine to diiodotyrosine. Endocrinology, 65: 178, 1959.
- 43 - STANBURY, J.B., BROWNELL, G.L., RIGGS, D.S., PERINETTI, M., ITOIZ, J. and DEL CASTILLO, E.B. - Endemic Goiter. The adaptation of man to iodine deficiency. Cambridge, Mass., Harvard University Press, 1954.
- 44 - TAUROG, A. - Conjugation and excretion of the hormones. Brookhaven Symposia in Biology, 7: 111, 1955.
- 45 - VEALL, N. and VETTER, H. - Radioisotope techniques in clinical research and diagnosis. Butterworth and col. (publishers) Ltd. London 1958.

- 46 - WAHNER, H.W., GAITAN, E. and CORREA, P. - Studies of iodine metabolism in endemic nodular goiter. J. Clin Endocr. ,  
26: 279, 1966.