



**ANÁLISE COMPARTIMENTAL DO IODO EM INDIVÍDUOS
NORMAIS E HIPERTIREOIDIANOS**

*WILIAN NICOLAU, LÍCIO MARQUES DE ASSIS, EMIKO
MURAMOTO, ETSUKO IKEDA, RÔMULO RIBEIRO
PIERONI e A. B. DE ULHÔA CINTRA*

PUBLICAÇÃO IEA N.º 272
Julho — 1972

INSTITUTO DE ENERGIA ATÔMICA
Caixa Postal 11049 (Pinheiros)
CIDADE UNIVERSITÁRIA "ARMANDO DE SALLES OLIVEIRA"
SAO PAULO — BRASIL

**ANÁLISE COMPARTIMENTAL DO IODO EM INDIVÍDUOS
NORMAIS E HIPERTIREOIDIANOS***

**Wilian Nicolau, Licio Marques de Assis, Emiko Muramoto,
Etsuko Ikeda, Rômulo Ribeiro Pieroni,
A.B. de Ulhôa Cintra**

**Departamento de Radiobiologia
Instituto de Energia Atômica
São Paulo - Brasil**

**Publicação IEA Nº 272
Julho - 1972**

* Separata da revista "Acta Endocrinologica Panamericana" - vol. 3, nº 1, pág. 91, 1972.

Instituto de Energia Atômica

Superintendente: Rômulo Ribeiro Pieroni

Conselho Superior

Eng^o Roberto N. Jafet – Presidente

Prof.Dr. Emilio Mattar – Vice-Presidente

Prof.Dr. José Augusto Martins

Dr. Affonso Celso Pastore

Prof.Dr. Milton Campos

Eng^o Helcio Modesto da Costa

ANALISE COMPARTIMENTAL DO IODO EM INDIVÍDUOS NORMAIS E HIPERTIREOIDIANOS

Wilian Nicolau*, Licio Marques de Assis*, Emiko Muramoto**,
Etsuko Ikeda**, Rômulo Ribeiro Pieroni***,
A. B. de Uihôa Cintra****

RESUMO

Realizaram-se análises cinéticas de iodo, com o auxílio do ^{131}I , em 3 indivíduos normais e 6 portadores de bócio 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 IX) que se mostrou mais conveniente para as condições do trabalho.

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

I - INTRODUÇÃO

a. Análise compartimental

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⁺. Uma ruptura do equilíbrio, entre estas diferentes fases do metabolismo, pode refletir-se em todo o sistema.

* Livre Docente de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Brasil.

** Mestre em Ciências pela Universidade de São Paulo. Pesquisador do Instituto de Energia Atômica, São Paulo, Brasil.

*** Diretor e Chefe da Divisão de Radiobiologia do Instituto de Energia Atômica. São Paulo, Brasil.

**** Professor Titular de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, Brasil.

(Este trabalho foi realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e na Divisão de Radiobiologia do Instituto de Energia Atômica. São Paulo, Brasil).

⁺ Estes mecanismos metabólicos constituem-se em um sistema biodinâmico em equilíbrio que mantém a constância do meio interno e, portanto, a integridade do organismo.

Os sistemas biológicos podem ser estudados, quantitativamente, com o auxílio de substâncias traçadoras neles introduzidas. Define-se como traçador um elemento ou uma substância que, introduzido em um sistema químico ou biológico, se mistura rapidamente e uniformemente com seus constituintes e apesar de se manter identificável e diferenciável, reproduz fielmente seu comportamento sem influenciá-los (15). Sob esse aspecto, a utilização de radioisótopos é, sob todos os pontos de vista, útil por serem utilizados em pequena massa mas com uma radioatividade suficiente para serem bem medidos pela aparelhagem atualmente acessível.

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

A Análise Cinética de um sistema biológico, com o auxílio de um traçador e no senso estrito do termo, é o estudo da variação em função do tempo, da atividade radioativa específica ou simplesmente atividade específica, deste traçador nos diferentes compartimentos do sistema.

Fase é um conjunto de componentes semelhantes em equilíbrio entre si, no sentido de que qualquer componente homólogo que venha a ser introduzido poderá ocupar qualquer posição na própria fase e, ainda, no sentido de que se um certo número de componentes homólogos forem introduzidos na fase, eles tenderão, com o tempo, a distribuir-se nela de modo uniforme (12).

Uma fase pode ser unitária ou compartimentalizada. É unitária quando a transferência de uma partícula de uma substância (ou componentes) 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 compartimentalizada 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 componentes (íons ou moléculas) de uma mesma espécie que têm a probabilidade igual de sofrer os mesmos eventos definidos 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 modelos, e seus estudos, do ponto de vista matemático, podem ser revistos em diversos compêndios (12, 23).

Para a análise biocinética do lodo adotou-se um modelo tricompartmental que, apesar de incompleto, é o mais simples e satisfaz à maioria dos propósitos deste trabalho. Diversos autores propuseram modelos mais complexos (2) que não apresentam vantagens substanciais em relação ao adotado.

b. Análise compartimental do iodo no homem

O esquema simplificado, escolhido para o estudo da cinética do iodo, está representado na figura 1 e compõe-se, como já foi referido, de três compartimentos (4, 17). O mesmo esquema foi utilizado por Berson e Yalow (3), De Groot (5) e Riviere (18) em trabalhos sobre a cinética do iodo.

O compartimento representado pelo iodo inorgânico (Q_I) 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. A absorção pela pele é fortuita e a realizada pelos pulmões carece de significado fisiológico (17). 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 do iodeto, por ser ele 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.

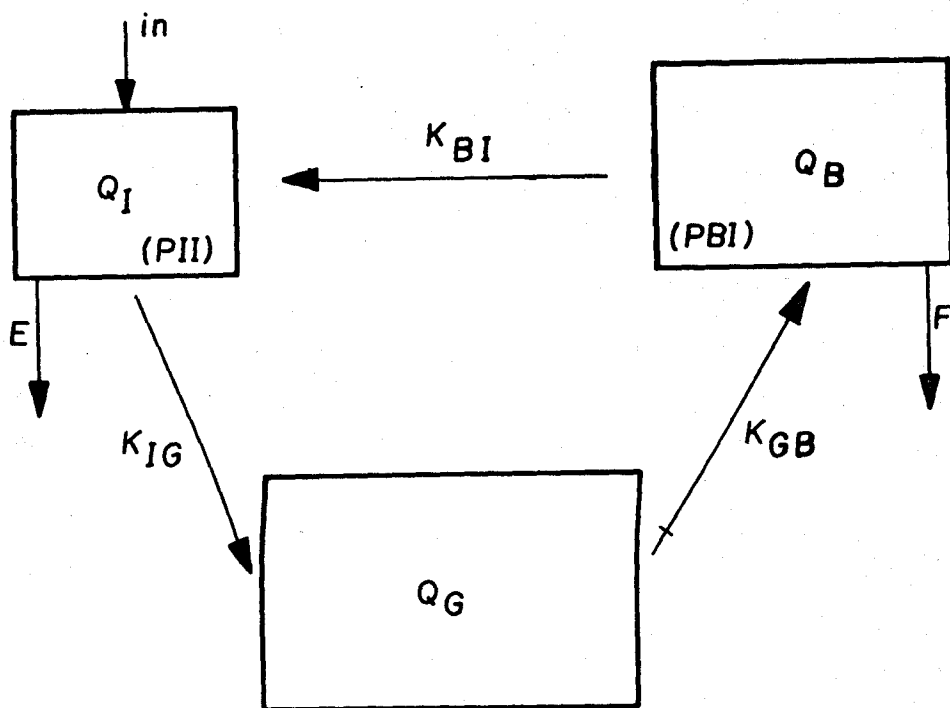


Figura 1 — Esquema tricompartimental para o metabolismo do iodo.

Onde: in = aporte exógeno de iodeto

K_{BI} = coeficiente de transferência de iodo do espaço orgânico intercambiável extratireoidiano para o espaço iodeto.

Para as demais notações recorrer ao texto.

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 iodo 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).

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_1 . O iodeto não organificado que se encontra no interior da tireóide é proveniente de duas fontes: uma representada por Q_1 e outra derivada da desalogenação de tironinas iodadas por intermédio de desalogenases específicas (7, 20).

Uma vez organificado (as etapas intermediárias da biossíntese não serão aqui apresentadas mas poderão ser revistas convenientemente em vários trabalhos (9, 14) sob a forma de tireoglobulina (ou tireoglobulinas), este iodo ficará armazenado e será secretado lentamente de acordo com as necessidades orgânicas.

A análise compartimental permite o estudo, principalmente, do 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 (11). 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 iodo 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 (TBG⁺).

* Tradução proposta para "turnover".

+ Thyroxine binding globulin.

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 (10). Existem vários padrões de degradações propostos para os hormônios tireoidianos (16). É mais aceita, entretanto, 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_1) 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 (16). Uma vez no lúmen intestinal, os hormônios são parcialmente desconjugados pelas β 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 - O tratamento matemático aqui apresentado baseia-se nos trabalhos de Riggs (17), de Berson e Yalow (3) e de De Groot (5). Na obtenção da maioria dos parâmetros estudados foram empregadas as equações que decorrem da análise do modelo e os resultados foram comparados e submetidos à análise estatística.

A.1 As Notações utilizadas e as definições dos parâmetros. - Utilizaremos, no geral, 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 = iodo estável (^{127}I) sob forma de iodeto.

I^* = isótopo radioativo do iodo (^{131}I)

μ^* = captação de I^*

DR = dose retida [†]

μ^* μ^*_0 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.

Unidades: fração da dose administrada de I^* e percentual (%) da dose administrada.

[†] 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.

	μ_t^*	Captação tireoidiana de I^* no tempo t após a administração da dose. Sempre que necessário o índice genérico t será substituído por seu valor particular. Unidades: fração da dose administrada de I^* e percentual (%) da dose administrada.
	μ_{0DR}^*	Captação tireoidiana de I^* no instante zero expressa por fração ou % da dose de I^* retida no organismo. Unidades: fração da dose retida de I^* e porcentagem da dose retida de I^* .
	μ_{tDR}^*	Captação tireoidiana de I^* no instante t expressa por fração ou % da dose de I^* retida no organismo. Unidades: fração da dose retida de I^* e porcentagem da dose retida de I^* .
PBI	PBI	Iodemia protéica Unidade: $\mu g.l^{-1}$
	PBI*	Iodemia protéica radioativa. Obtida medindo-se a radioatividade ligada às proteínas séricas em diversos intervalos após a administração de I^* . Unidade: % da dose administrada por litro de soro ($\%.l^{-1}$)
	PBI _{DR} *	Iodemia protéica radioativa expressa por dose retida de I^* . Unidade: fração ou % da dose retida de I^* por litro de soro ($Fr.l^{-1}$ e $\%.l^{-1}$).
E	E	Excreção de iodo estável, por dia, pela urina. Unidade: $\mu g.d^{-1}$.
	E*	Excreção de I^* pela urina. Unidade: % da dose de I^* administrada e excretada em períodos de 24 h ($\%.d^{-1}$).
F	F	Excreção de iodo estável pelas fezes nas 24 h. Unidade: $\mu g.d^{-1}$
	F*	Excreção de I^* pelas fezes. Unidade: % da dose administrada excretada em períodos de 24 h ($\%.d^{-1}$).
V	V	Volume de distribuição aparente de iodo orgânico no espaço extraglandular. Unidade: litros.
C	C _G	Depuração tireoidiana de iodeto plasmático. Unidade: $ml.m^{-1}$

	$C_{R_{ap}}$	Depuração renal aparente (⁺) de iodo orgânico sérico. Unidade: $ml.d^{-1}$
	$C_{F_{ap}}$	Depuração fecal aparente de iodo orgânico sérico. Unidade: $ml.d^{-1}$
K	K_G	Coefficiente de transferência aparente. Fração aparente do total de iodo intercambiável do compartimento glandular que se transfere a outro compartimento (Q_B) na unidade de tempo (⁺). Unidade: fração/24 h ($Fr.d^{-1}$) e $\%.d^{-1}$.
	K_{GB}	Coefficiente de transferência real de iodo intercambiável intratireoidiano. Fração do total de iodo contido na tireóide que é secretada por dia. Unidade: fração/24 h ($Fr.d^{-1}$) e $\%.d^{-1}$.
	K_{BG}	Coefficiente de transferência. Fração que é transferida do total de iodo do compartimento extratireoidiano para o tireoidiano. Unidade: fração/24 h ($Fr.d^{-1}$) e $\%.d^{-1}$.
Q	Q_G	Quantidade de iodo intercambiável contida no compartimento intratireoidiano. Unidade: μg .
	Q_B	Quantidade de iodo orgânico contida no compartimento extratireoidiano. Unidade: μg .
	Q_I	Quantidade de iodo inorgânico contida no compartimento iodeto. Unidade: μg .
H	H	Quantidade de iodo secretado pela tireóide (que se transfere do compartimento Q_G ao compartimento Q_B). Unidade: $\mu g.d^{-1}$.
D	D	Quantidade de iodo orgânico degradada em 24 horas. Unidade: $\mu g.d^{-1}$.

⁺ Os compostos iodados orgânicos circulantes são, em pequena proporção, excretados pelos rins. A quase totalidade do iodeto excretado 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. À depuração deste iodeto dá-se o nome de aparente.

⁺ 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 adjetivação de coeficiente aparente contrapondo-se do real quando é utilizado, para o cálculo, somente o I^* transferido da tireóide para o extraglandular.

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: $\mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$.
T_3	T_3	Triiodotironina. Unidade: % do total de $T_3 + T_4$.
T_4	T_4	Tiroxina. Unidade: % do total de $T_3 + T_4$.
S.A	S.A	Atividade específica. Unidade: % da dose administrada μg^{-1} .

Todas as vezes que o parâmetro for calculado sob a ação do mercaptoimidazol é usado o índice M. Os índices G, B e i serão usados para indicar que o parâmetro se refere, respectivamente, aos compartimentos de iodo glandular sanguíneo, orgânico e de iodeto.

A.2 Expressões analíticas que permitem calcular os diversos parâmetros.

1. Compartimento intercambiável de iodo 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 um período de alguns dias, variável de acordo com a cinética do iodo em cada caso particular, as curvas obtidas com os valores referidos tendem à assíntota e se mantêm em um patamar durante um tempo variável (algumas semanas no indivíduo normal). No instante em que as curvas atingem o carácter assintótico, pode-se aplicar o princípio da igualdade das atividades específicas nos diferentes compartimentos orgânicos (já que, neste instante, passa a existir o equilíbrio).

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

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

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

$$Q_G + Q_B = \frac{PBI}{PBI_{DR}^*} \quad (1)$$

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

2. Compartimento intercambiável tireoidiano de iodo orgânico.

Empregaram-se três métodos distintos:

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

$$S.A_G = S.A_B \therefore$$

$$\frac{\mu^* t}{Q_{G1}} = \frac{PBI^*}{PBI} \therefore$$

$$Q_{G1} = \frac{\mu^* t \times PBI}{PBI^*} \quad (II)$$

2b. Método fundamentado na distribuição do total de iodo orgânico intercambiável ($Q_G + Q_B$) entre os compartimentos Q_G e Q_B . (3)

No instante em que se verifica a captação máxima tireoidiana, apenas quantidades negligenciáveis de iodo 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 à assíntota representa a porção de iodo orgânico no espaço extratireoidiano e o valor tendente à assíntota, a porção retida na tireóide.

$$Q_{B2} = \frac{\mu^* \text{DR} - \mu^* t_{DR}}{\mu^* \text{DR}} (Q_G + Q_B) \quad (III)$$

$$Q_{G2} = (Q_G + Q_B) - Q_{B2} \quad (IV)$$

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

O compartimento extratireoidiano de iodo orgânico intercambiável (Q_{B3}) pode ser calculado através da equação:

$$Q_{B3} = PBI (\text{Peso corporal} \times 0,14) \quad (V)$$

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

A estimativa de Q_{G3} é então obtida:

$$Q_{G3} = (Q_G + Q_B) - Q_{B3} \quad (VI)$$

3. Compartimento intercambiável de iodo 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_{G1} calculado em 2a.

$$Q_{B1} = (Q_G + Q_B) - Q_{G1} \quad (\text{VII})$$

3b. Já apresentado na fórmula (III).

3c. Já apresentado na fórmula (V).

4. Coeficiente de transferência aparente (K_G) de iodo 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_{G1} utilizando a fórmula

$$K_{G1} = \frac{0,693^+}{T_{1/2}} \quad (\text{VIII}) \text{ onde:}$$

$T_{1/2}$ = meia vida biológica do I^* no compartimento intratireoidiano
 $0,693$ = logaritmo natural do número 2

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

$$K_{G2} = \frac{E^*}{\mu^* t} \quad (\text{IX})$$

⁺ 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:

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

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

$$-\log 2 = -KT_{1/2} \therefore k = \frac{0,693}{T_{1/2}}$$

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.

$$K_{G3} = \frac{E^* + F^*}{\mu_t^*}$$

5. Coeficiente de transferência real de iodo tireoidiano (K_{GB}).

Aplicaram-se dois métodos. O primeiro utilizando os coeficientes de transferência aparente (K_{G1} , K_{G2} ou K_{G3}) e a captação máxima (μ^*):

5a. De um montante de iodo secretado e calculado pela fórmula $H = K_{GB} \cdot Q_G$, a tireóide reacumulará (iodeto proveniente da desalogenação de H) uma quantidade:

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

então a quantidade aparente de iodo secretado pela tireóide será:

$$K_G \cdot Q_G = K_{GB} \cdot Q_G - \mu_o^* \cdot K_{GB} \cdot Q_G \quad \therefore$$

$$K_G = K_{GB} - \mu_o^* \cdot K_{GB} \quad \therefore$$

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

Utilizando-se esta fórmula podemos optar pelo uso de um dos três coeficientes de transferência aparente (K_{G1} , K_{G2} ou K_{G3}) obtendo-se assim:

$$K_{GB1} = \frac{K_{G1}}{1 - \mu_o^*}$$

$$K_{GB} = \frac{K_{G2}}{1 - \mu_o^*}$$

$$K_{GB} = \frac{K_{G3}}{1 - \mu_o^*}$$

Quando se bloqueia totalmente a biossíntese tireoidiana (pela administração de drogas antitireoidianas como por exemplo, com M ou com o P.T.U.) obtém-se praticamente $\mu^* = 0$, 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 protética:

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, (3)

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

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

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

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

na solução destas equações teremos:

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

$$Q_B^* = Q_B^* [1 - e^{-(K_{GB} + K_{BG})t}]$$

Onde $K = K_{GB} + K_{BG}$ (XII) é o coeficiente angular 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 $PBI^*_{\infty DR} - PBI^*_{t DR}$ em ordenadas e em abscissas o tempo em que esta diferença foi verificada após a administração da dose de I^* , onde:

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

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

Por outro lado, no momento do equilíbrio, teremos:

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

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} .

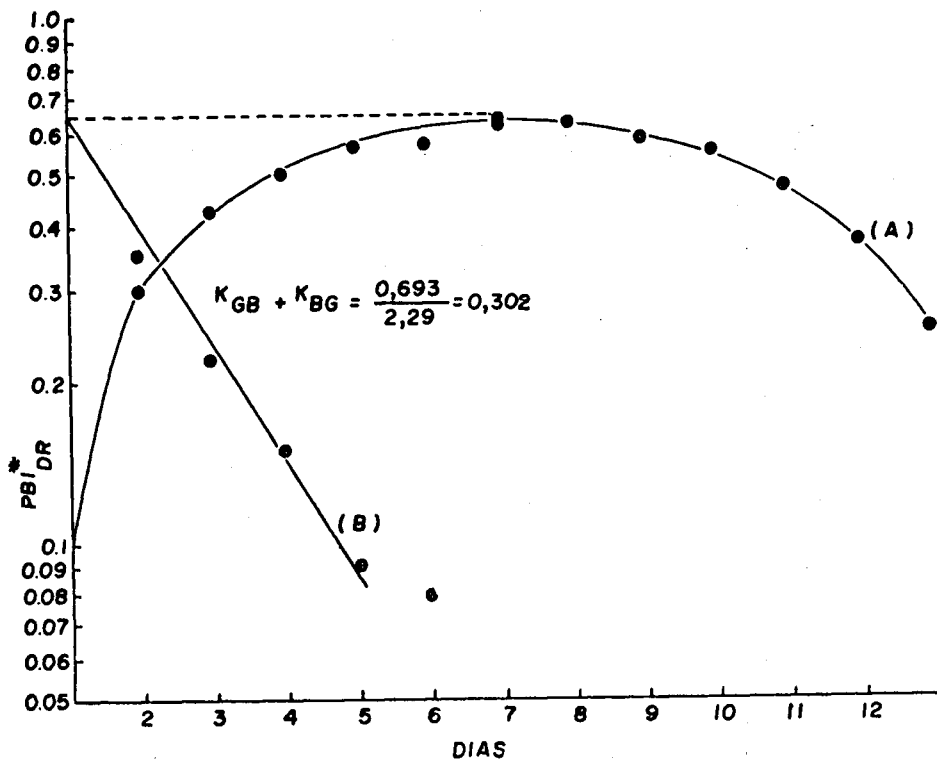


Figura 2. — Cálculo do coeficiente de acesso ($K = K_{GB} + K_{BG}$), da curva de PBI^*_{DR} ao valor assintótico, dado pelo ângulo de inclinação da curva obtida, usando-se os valores de $PBI^*_{\infty DR} - PBI^*_{t DR}$ (B). A curva (A) representa a variação diária de PBI^*_{DR} .

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).

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

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

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

Obtém-se este parâmetro dividindo-se o total de iodo orgânico contido no compartimento extraglandular pelo PBI

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

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

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

Para este estudo, levou-se em consideração as depurações obtidas após a eliminação presuntiva de iodeto radioativo extratireoidiano 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 iodo.

A depuração renal aparente foi obtida também sob a ação do M.

9. Cálculo da depuração fecal aparente de iodo orgânico

Obteve-se este parâmetro por meio da relação entre a excreção fecal diária de iodo radioativo e o PBI^* correspondente.

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

10. Cálculo do iodo orgânico degradado diariamente

Utilizaram-se três métodos:

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

$$D_1 = C_{RapM} \cdot PBI \quad (XVIII)$$

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 pode também ser calculada utilizando-se os coeficientes de transferência (5).

$$D_3 = (K_{GB} + K_{BG}) \cdot Q_{B3}^+$$

10c. Na ausência do bloqueio da tireóide o radioiodo reacumulado pela glândula pode ser calculado pela excreção do halógeno pelos rins e pela relação entre a captação máxima pela tireóide (μ^{*0}) 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 =

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

iodeto proveniente da degradação e reacumulado pela tireóide =

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

A soma destes dois valores seria D_4

$$D_4 = C_{Rap} \cdot PBI + \frac{\mu^{*0}}{E^*} \cdot C_{Rap} \cdot PBI \therefore$$

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

11. Cálculo do iodeto sérico (inorgânico).

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

+ Esta fórmula é apresentada aqui, ligeiramente modificada, mas tem o mesmo significado matemático. De Groot⁵ apresenta-a como:

$$D = (K_{GB} + K_{BG}) \times \text{Peso corporal} \times 0,14 \times PBI$$

Como: $\text{Peso corporal} \times 0,14 \times PBI = Q_{B3}$ (fórmula V)

$$D = (K_{GB} + K_{BG}) \times Q_{B3}$$

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

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

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. (1).

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.

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

$\Delta\mu_{t_1 \rightarrow t_2}$ = incremento dos níveis de captação de t_1 a t_2
 $I^* \text{ sérico}$ = 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

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

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

B. Casuística — Foram estudados nove indivíduos sendo três considerados normais do ponto de vista tireoidiano e sem qualquer alteração sistêmica que pudesse alterar o metabolismo dos hormônios tireoidianos.

Os outros 6 indivíduos eram portadores de bócio difuso tóxico (BDT) (tabela I).

Todos os pacientes permaneceram internados durante o período do estudo cinético. Nenhum deles referia tratamento prévio. O estudo de cada caso durou aproximadamente 30 dias. Os indivíduos uma vez internados receberam dieta hospitalar comum e o estudo foi iniciado uma semana após. Administraram-se, por via endoflébica, 400 a 600 μ Ci de I^* sob a forma de NaI

isento de carregador.

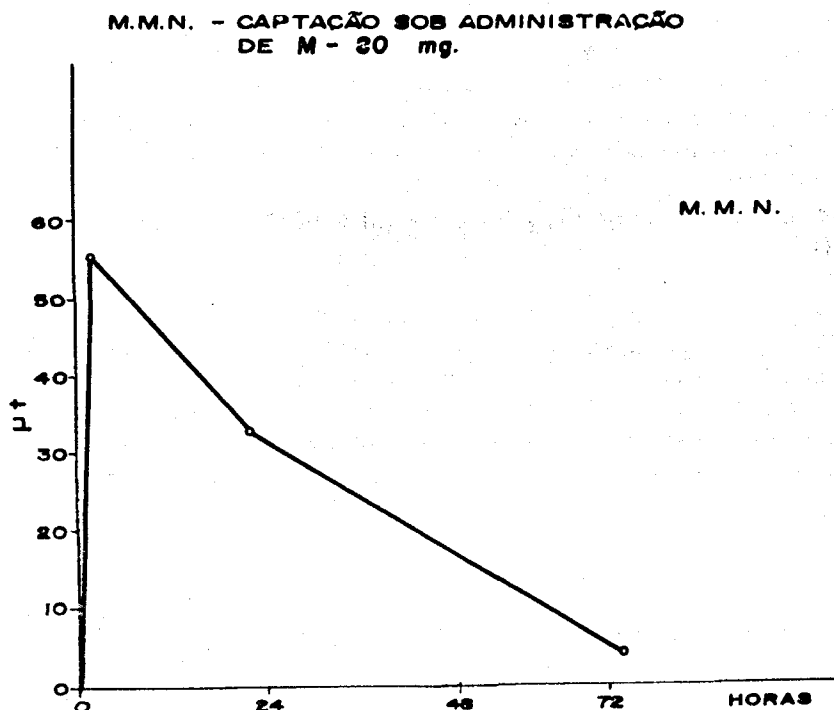


Figura 3. — Estudo da eficiência do bloqueio medicamentoso, em prevenir o acúmulo de iodo na glândula. O gráfico (paciente M.M.N.), apresenta os valores de captação (ut) obtidos em função do tempo, sob a ação de M (80 mg.d^{-1}).

Diariamente, foram realizadas medidas da captação de I^* pela tireóide, coleta de sangue 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 iódica, verificada pela tendência à assintota das curvas de PBI^*_{DR} e μt , este era rompido pela administração de M. (100 mg.d^{-1}) durante 5 dias.

C. Métodos analíticos — Os métodos analíticos empregados estão publicados em trabalho de um dos autores (13), onde podem ser analisados.

RESULTADOS

Os resultados dos diversos parâmetros estão nas tabelas de número II a VIII e podem ser assim sumarizados:

A Tabela II mostra a média dos valores obtidos para as captações, PBI estável e radioativo, excreção fecal e urinária para os indivíduos normais e hipertireoidianos estudados.

Os coeficientes de transferência aparentes (Tabela III) obtidos por 3 diferentes métodos (K_{G1} , K_{G2} e K_{G3}) e sob a ação do M mostram que K_{G1} (calculado pelo decaimento da radioatividade tireoidiana) é maior, tanto nos indivíduos normais quanto nos hipertireoidianos, 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. Portanto, 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.

Os três métodos aplicados (K_{G1} , K_{G2} e K_{G3}) mostram entre si, uma alta correlação ($p < 0,01$).

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

1 - O coeficiente de transferência aparente médio dos indivíduos normais que era de 0,00849 (considerando-se K_{G1}) que corresponde a uma meia vida biológica de 1* intratireoidiano de 81,6 dias, passou a 0,0313 ($T_{1/2}$ de 22,1 d.).

2 - Nos hipertireoidianos obteve-se um coeficiente de transferência aparente (K_{G1}) de 0,025 ($T_{1/2}$ de 27,7 d.). Com a administração do M. K_{G1} , passou a 0,0585 correspondente a uma meia vida biológica de 11,8 d.

TABELA I

Identificação e algumas características dos indivíduos estudados

Caso	Iniciais	Registro no H.C. (*)	Idade Anos	Sexo	Cor	Peso (Kg)	Diagnóstico
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	75,0	Normal
4	A.B.	852756	27	M	B	50,8	BDT
5	A.G.S.	761916	37	M	B	75,9	BDT
6	C.F.C.	727441	56	F	B	46,0	BDT
7	E.F.	851156	46	F	Pd	46,2	BDT
8	M.A.V.	845531	42	F	B	54,5	BDT
9	M.M.N.	665626	32	F	Pd	62,0	BDT

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

(**) Pd = Parda.

(***) B = Branca.

TABELA II

Valores médios das captações PBI, estável e radioativo, excreção urinária e fecal nos indivíduos normais e hipertireoidianos estudados

	Normais	Hipertireoidianos
μ 1½ h	8,16%	55%
μ 2½ h	12,0%	68%
μ 24 h	37,4%	70,9%
PBI	53 $\mu\text{g/l}$	179 $\mu\text{g/l}$
PBI*	0,046%.l ⁻¹	0,77 \pm 0,64%.l ⁻¹
E	118,5 μg	113,3 μg
F	12,3 μg	69,3 μg

TABELA III

Valores obtidos para os coeficientes de transferência aparentes e reais nos indivíduos normais e hipertireoidianos, expressos em fração do compartimento de iodo intercambiável intratireoidiano, pelos diversos métodos empregados

	Normais	Hipertireoidianos
K_{G1}	0,00849	0,025 \pm 0,0186
K_{G2}	0,0049	0,00926 \pm 0,00451
K_{G3}	0,00559	0,0154 \pm 0,00683
K_{GM}	0,0313	0,0585 \pm 0,0257
K_{GB1}	0,0132	0,122 \pm 0,117
K_{GB2}	0,00773	0,0429 \pm 0,0397
K_{GB3}	0,00886	0,0709 \pm 0,0681
K_{GB4}	0,0103	0,0725 \pm 0,0544
$\frac{K_{GB2}}{K_{GB3}}$	0,88	0,61

Analisando-se os dados obtidos nos indivíduos normais e hipertireoidianos para o coeficiente de transferência real (Tabela III), verifica-se que os hipertireoidianos (por qualquer dos métodos usados) secretam uma fração de seu compartimento cerca de 9 vezes maior que os normais. Os normais lançam em circulação cerca de 1% do seu compartimento (0,77 a 1,3% conforme o método).

A análise estatística dos métodos demonstra que existe uma excelente correlação entre eles ($p \leq 0,01$) e não há diferenças significantes entre as médias obtidas para K_{GB1} , K_{GB3} e K_{GB4} .

A comparação entre K_{GB2} e K_{GB3} mostra invariavelmente que K_{GB3} é maior que K_{GB2} , como seria de se esperar já que K_{G3} é maior que K_{G2} .

A relação $\frac{K_{GB2}}{K_{GB3}}$ nos normais desvia-se pouco da unidade (0,88) quando comparada aos valores obtidos para esta mesma relação nos hipertireoidianos ($= 0,6$). Nestes, a inclusão das excreções fecais assume grande importância. Por esta razão, no presente trabalho, não foram utilizados os valores de K_{GB2} nos cálculos do montante secretado diariamente pela tireóide.

Quando se comparou o K_{GB1} com o coeficiente de transferência aparente sob a ação do M, K_{GM} (que no caso passaria a representar o coeficiente real de transferência 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 que K_{GB} , o que não aconteceu nos hipertireoidianos.

TABELA IV

Valores em mg dos compartimentos intercambiáveis de iodo total, intra e extratireoidianos obtidos para os indivíduos normais e para os hipertireoidianos pelos métodos empregados

	Normais	Hipertireoidianos
$Q_G + Q_B$	19.175	15.747 ± 7.579
Q_{G1}	14.864	13.044 ± 6.723
Q_{G2}	17.995	13.874 ± 7.851
Q_{G3}	18.703	14.296 ± 7.684
Q_{B1}	434	1.978 ± 371
Q_{B2}	1.180	1.746 ± 853
Q_{B3}	472	1.501 ± 655

A Tabela IV apresenta as quantidades em microgramas de iodo orgânico intercambiável contidas nos compartimentos intratireoidianos (Q_G), extratireoidiano (Q_B) e no total do organismo ($Q_G + Q_B$) obtidas pelos métodos já enumerados. Os dados obtidos para os indivíduos normais não foram evidentemente submetidos à análise estatística devido ao baixo número de casos estudados mas, de maneira grosseira, os valores obtidos para Q_G e para $Q_G + Q_B$ não diferiram daqueles encontrados nos hipertireoidianos. Estes apresentaram para o compartimento intratireoidiano médias de $Q_{G1} = 13.044 \pm 6.723$, $Q_{G2} = 13.874 \pm 7.851$ e $Q_{G3} = 14.296 \pm 684 \mu\text{g}$ pelos três métodos utilizados. Estes três métodos não diferiram estatisticamente entre si e apresentaram uma excelente correlação ($p \leq 0,01$). Os dados relativos ao compartimento extratireoidiano por vezes foram absurdos quando fornecidos por Q_{B1} e Q_{B2} e este fato será objeto de discussão.

Quanto aos valores da secreção diária de iodo tireoidiano intercambiável, nota-se (Tabela V) que os níveis obtidos, utilizando-se o coeficiente 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 pela utilização destes dois últimos coeficientes dão valores de secreção diária concordantes.

Utilizando-se os dados fornecidos por H_7 obtivemos secreções tireoidianas que variaram, nos hipertireoidianos, de 227 a $1.861 \mu\text{g.d}^{-1}$ com uma média de $745,3 \mu\text{g.d}^{-1}$. Para os três indivíduos normais a média foi de $126 \mu\text{g.d}^{-1}$. Fato digno de notar, nestes últimos, é a acentuada discrepância entre os níveis de secreção obtidos com e sem 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.

TABELA V

Valores da secreção tireoidiana em iodo intercambiável calculado pelos vários métodos propostos e expressos em mg d^{-1}

	Normais	Hipertireoidianos
H_1	216	1.324
H_2	352,7	1.311
H_3	171,8	764,2
H_4	288,1	764,8
H_5	377	1.401
H_5	309	809,4
H_7	126	745,3
H_8	181,3	808,4
H_9	190	765,8
H_M	460,7	676,4

Os métodos empregados para o cálculo da degradação diária de iodo orgânico intercambiável extratireoidiano mostram entre si uma excelente correlação ($p \leq 0,01$) (Tabela VI).

As depurações obtidas para os normais quando se utiliza D_1 ou D_2 são anormalmente altas, fato explicável pela grande secreção glandular observada nos normais quando sob a ação do M. Já as degradações observadas nos hipertireoidianos nas mesmas condições mostraram a grosso modo serem de magnitudes semelhantes às secreções tireoidianas.

TABELA VI

Valores obtidos pelos métodos empregados para a degradação de iodo intercambiável extratireoidiano, expressos em mg d^{-1}

	Normais	Hipertireoidianos
D_1	321	813 ± 391
D_2	217	619 ± 352
D_3	85,8	744 ± 400
D_4	173	1.014 ± 880

As depurações renais aparentes de iodo (Tabela VII) obtidas para os indivíduos normais (média de 2.237 ml.d^{-1}) foram bem mais elevadas que aquelas apresentadas pelos hipertireoidianos (Média de $633.7 \pm 193 \text{ ml.d}^{-1}$). Esta diferença não reflete alteração renal e é apenas aparente visto que, na formulação programada para a obtenção deste parâmetro, utiliza-se, no denominador, o valor do PBI e não a concentração do iodeto plasmático.

TABELA VII

Valores obtidos para as depurações aparentes de iodo fecais e renais e para a depuração glandular de iodeto de normais e hipertireoidianos

	Normais	Hipertireoidianos
$C_{R_{ap}}$ controle	2.237	$633,7 \pm 193 \text{ (ml d}^{-1}\text{)}$
$C_{R_{ap}}^M$	4.368	$3.745 \text{ (ml d}^{-1}\text{)}$
$C_{F_{ap}}$	233	$378,6 \pm 125,6 \text{ (ml d}^{-1}\text{)}$
$C_{F_{ap}}^M$	202,7	$484,6 \pm 103,8 \text{ (ml d}^{-1}\text{)}$
C_G	13,0	$253,2 \pm 189,5 \text{ (ml min}^{-1}\text{)}$

O volume de distribuição do iodo orgânico intercambiável extratireoidiano em alguns pacientes não foi possível ser calculado com fidelidade, devido aos valores altos de Q_B que parecem pouco verossímeis. Em um normal e 5 hipertireoidianos obteve-se uma média de $13,3 \pm 5,5$ l o que corresponde a $24,2\% \pm 12,6\%$ do peso corpóreo (Tabela VIII).

O fracionamento dos compostos iodados séricos obtido por filtração em Gel de Sephadex G_{25M} e cromatografia em papel (Tabela VIII) mostrou no momento do equilíbrio, nos hipertireoidianos, que a T_3 corresponde a 9,5% do total de iodotironinas circulantes. Não foi encontrada correlação entre a proporção de T_3 e o conteúdo em iodo orgânico intercambiável do compartimento intratireoidiano. Foi, entretanto, encontrada uma correlação positiva ($p \leq 0,05$) entre a secreção diária do iodo orgânico (H_7) e a porcentagem relativa de T_3 nos hipertireoidianos.

Os indivíduos normais apresentaram uma depuração fecal aparente média de 223 ml.d^{-1} e os hipertireoidianos $387,6 \text{ ml.d}^{-1}$ (Tabela VII). O cálculo da excreção fecal de iodo estável revela uma média de $12,3 \mu\text{g.d}^{-1}$ para os indivíduos normais e $69,3 \mu\text{g.d}^{-1}$ para os tireotóxicos (Tabela II).

Comparando-se as depurações fecais e renais aparentes, verifica-se que as perdas de iodeto e/ou compostos orgânicos iodados nos normais, é cerca de 10 vezes maior por via urinária que fecal. Não se encontra, no entanto, a mesma relação para os portadores de B.D.T., nestes, a relação é apenas de cerca de 1,6.

Os níveis de depuração glandular de iodeto sérico pela tireóide são nitidamente diferentes entre os normais e os portadores de disfunção tireoidiana aqui apresentados. Os primeiros apresentam uma média de $13,0 \text{ ml.m}^{-1}$ (Tabela VII) enquanto os segundos mostram uma depuração de $253,2 \pm 189,5 \text{ ml.}^{-1}$. A estas diferenças correspondem aquelas obtidas para a captação absoluta de iodeto pela glândula (A.I.U.) apresentadas na Tabela VIII.

TABELA VIII

Valores obtidos para o volume de distribuição em litros e percentual do peso corpóreo do iodo orgânico intercambiável extratireoidiano, de proporção relativa de T_3 e T_4 circulante, da concentração de iodeto plasmático e da captação absoluta de iodeto pela tireóide.

	Normais	Hipertireoidianos
V		$13,3 \pm 5,5$ l
V %		$24,2 \pm 12,6$ %
T_3		9,5 %
T_4		90,5 %
PII	$3,1 \mu\text{g/l}$	$2,7 \pm 1,37 \mu\text{g/l}$
AIU	$51,3 \mu\text{g}$	$763,9 \pm 397,8$

TABELA IX

Análise matemática proposta na cinética do iodo

	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_{Fap}	XVII
9	D_1	XVIII
10	P_{II}	XXI
11	C_G	XXII
12	A_{IU}	XXIII

DISCUSSÃO

A análise cinética do iodo tem sido aplicada por vários autores 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 destes estudos um melhor conhecimento da metodologia em suas aplicações e nos seus pontos falhos. Enfim, escolher entre os métodos aquele que melhor se adaptasse às condições de pesquisa.

Afora as condições de fiel colheita e dosagem do material, uma terceira condição, o estabelecimento do momento do equilíbrio, 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 intratireoidiano 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⁺ 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 os normais, cerca de 14 dias.

⁺ Nestas condições o PBI* não terá ainda atingido o seu valor máximo. Ver fórmulas I e II.

Houve boa correlação entre os resultados dos métodos, mas não identidade entre eles.

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 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 (5).

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

$$\frac{K_{GB2}}{K_{GB3}} \cong 0,6^+$$

+ Sendo a secreção tireoidiana 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.

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 matematicamente 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, 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, 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-iam 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. No paciente 9, a ação do M (80 mg.d^{-1}) foi experimentada observando-se a fração da dose administrada retida na tireóide por um período de 72 h (figura 3). Observou-se que o bloqueio era total. A queda da radioatividade isotópica tireoidiana não foi rápida, 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, como foi feito, respeitando-se, evidentemente, as variações pessoais, todos os indivíduos estudados estivessem com suas tireóides bloqueadas para a síntese hormonal.

Para fins práticos, baseados em parte no que foi exposto, sugere-se a adoção da metodologia exposta na tabela IX.

Os valores obtidos para os coeficientes de transferência aparente (K_G) e para o real (K_{GB}) foram menores do que os encontrados por De Groot (5) tanto para os normais como para os portadores de B.D.T.. Enquanto esse autor encontrou níveis de cerca de $1,27\%.d^{-1}$ para os indivíduos normais e $30\%.d^{-1}$ para os portadores de B.D.T., os indivíduos aqui estudados apresentaram K_{GB} de cerca de $1\%.d^{-1}$ e $8,8\%.d^{-1}$, respectivamente. Considerando uma média dos métodos empregados, o encontro de coeficientes de transferência aparentes menores em nosso meio e, portanto, de meia vida biológica de I^* maiores, está de acordo com o conteúdo maior de iodo intraglandular encontrado em nossos indivíduos quando comparados com os encontrados por De Groot (5). 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 esse 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 são mais concordes com os de Berson e Yalow (3) que relatam compartimentos intratireoidianos de cerca de $10.000 \mu g$ de I em média para os tireotóxicos. Para os dois indivíduos normais estudados, este autor encontrou $9.200 \mu g$ de I e menos que $19.250 \mu g$ de I.

Os níveis de secreção diária de iodo orgânico tireoidiano apresentado pelos tireotóxicos (H_7) se situaram em média muito acima daquele dos indivíduos normais como seria de esperar. Os dados de secreção tireoidiana (H_7) obtidos para os normais são comparáveis aos relatados por De Groot (5) que encontrou para dois indivíduos estudados, 69 e $171 \mu g$ I. Ingbar e col. (8), estudando este mesmo parâmetro em 9 normais e 4 hipertireoidianos, encontraram, utilizando curvas plasmáticas de decaimento da T_4 radioativa administrada, endoflebicamente, uma secreção de $57,9 \mu g$ I e $890 \mu g$ I em média, respectivamente. Este último dado e os fornecidos por Berson e Yalow (3) para os hipertireoidianos, estão mais de acordo com os nossos resultados ($743,5 \mu g$ de I) do que os fornecidos por De Groot (5) que referiu média de $411 \mu g$ 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 de 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 de recaptção do iodeto ($K_G = K_{GB}$), foi constantemente maior do que o dobro daquela obtida na ausência do bloqueio. Dados fornecidos pelos trabalhos de De Groot (5) 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 inclinação que deveria ser a

mesma daquela apresentada pelo PBI* não o era e apresentava-se paralela ao decaimento glandular⁺. Tanto no caso de De Groot (5), como no nosso, as excreções urinárias de I* eram maiores do que as previsíveis teoricamente. Estes achados tornam mais gerais nas observações de Ermans e colaboradores (6) de escape tireoidiano de iodo não hormonal no bócio endêmico.

Estes dados são plenamente confirmados quando se comparam os valores relativos à degradação diária do iodo orgânico, obtidos para D₁ e D₂ em que se utiliza no cálculo os níveis de excreção urinária sob a ação do M com D₃ e D₄, onde esta droga não é utilizada. A degradação calculada sob a ação do M fornece valores mais altos, o que pode ser devido à 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 (21) que, baseados nos trabalhos de Stanbury e col. (22) em bócio 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_B. Semelhantemente aos nossos resultados, os hipertireoidianos estudados por estes autores não apresentaram este incremento. Chega-se às mesmas conclusões, analisando-se os dados fornecidos por Berson e Yalow (3) para os hipertireoidianos⁺⁺. Este aumento desproporcional da excreção urinária dos indivíduos normais, no presente trabalho, também corresponderam a uma secreção aumentada glandular, calculada a partir da curva de decaimento da radioatividade. Esta concomitância leva a postular que a origem deste iodeto urinário deva ser de fonte tireoidiana 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 reutilização das tironinas 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 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 forneceriam menos material para a desalogenação, de onde resultaria esta quantidade de iodeto suplementar. A terceira hipótese, defendida por Slingerland e Burrows (21), 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, 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.

⁺ A excreção urinária de I* após alguns dias de administração da dose traçadora é dependente da degradação periférica dos hormônios tireoidianos.

⁺⁺ Os casos de eutireoidianos estudados por estes autores sob este aspecto não são comparáveis, aos nossos, visto que se tratavam na quase totalidade de tireotóxicos tratados.

Riviere e col. (19), 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 iodo. Neste modelo o compartimento Q_G é subdividido em dois outros Q_G e Q_{G1} , sendo este último de velocidade de renovação mais rápida. Esta divisão já havia sido antevista pelos trabalhos de Stanbury e col. (22) em indivíduos portadores de bócio endêmico com pequeno compartimento intraglandular.

Parece simpática, embora criticável, a idéia de que este iodeto perdido pela glândula durante a ação do M, provenha deste compartimento ou de outro adicional de velocidade de renovação rápida ou média (2) que no hipertireoidiano teria dimensões diminutas e, portanto, produzindo perdas não detectáveis de iodeto. Já no normal, este compartimento Q_{G1} , embora menor do que Q_G , teria iodo 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, verifica-se que estes 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 fossem 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 observado 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_{25M} durante as principais fases de estudo (controle, administração de M) e em nenhuma destas análises foi possível comprovar a presença de tirosinas iodadas. As proporções de iodeto, no entanto, aumentaram, como seria de esperar.

Os valores obtidos para o espaço de distribuição do iodo orgânico variam amplamente com uma média de 13,3 e em 6 portadores de B.D.T. e um indivíduo normal foram comparativamente mais altos do que aqueles encontrados por outros autores (3).

Quanto à eliminação fecal verificou-se que ela representa, no homem normal, cerca de $12,3 \mu\text{g.d}^{-1}$. Considerando uma secreção média diária tireoidiana de $126 \mu\text{g}$ ter-se-á um percentual de perda de compostos iodados pelas fezes de 9,7% 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 (16). Nos hipertireoidianos, o percentual da secreção diária excretado pelas fezes não diferiu aparentemente do normal (9,3%) 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.

SUMMARY

Kinetic analysis of radioiodine (^{131}I) were performed on three normals and six thyrotoxic diffuse goiters. Several alternatives ways to calculate the parameters starting from different mathematical formulas were studied comparatively. A scheme (Table IX) was adapted as the most convenient for the development of the present study.

The importance of the faecal losses of iodine was emphasized concerning the calculation of some parameters. Omission of these losses could lead to incorrect results for all the values whose calculations are based on fecal iodine excretion.

RÉSUMÉ

Des analyses cinétiques de radioiode ont été réalisées chez 3 sujets normaux et 6 patients avec goître diffus thyrotoxique. Des études ont été effectuées à fin de comparer diverses alternatives pour calculer les paramètres en partant de différentes formules mathématiques. On a adopté le schéma le plus approprié pour le développement du présent travail. On a fait ressortir l'importance des pertes fécales d'iode en ce qui concerne le calcul de certains paramètres. Ne pas tenir compte de ces pertes pourrait mener à des résultats incorrects pour toutes les valeurs dont les calculs sont basés sur l'excrétion fécale d'iode.

RESUMEN

Análisis cinéticos de radioyodo fueron realizados en 3 normales y 6 bocios difusos tirotóxicos. Varias alternativas para calcular los parámetros partiendo de diferentes fórmulas matemáticas fueron estudiadas comparativamente.

Un esquema fue adaptado como el más conveniente para el desarrollo del presente trabajo. La importancia de las pérdidas fecales de yodo fue destacada en lo concerniente al cálculo de ciertos parámetros. La omisión de estas pérdidas podría llevar a resultados incorrectos, para todos los valores cuyos cálculos están basados en la excreción fecal de yodo.

REFERÊNCIAS

1. Alexander, W. D.; Koutras, D. A.; Crooks, J.; Buchanan, W. W.; Mac Donald, E. M.; Richmond, M. H. and Wayne, E. J.: *Quart. J. Med.* 31, 281, 1962.
2. Berman, M.: "The iodine pool". In *Compartments pools and space in medical physiology*. E. by Berger, P. E. and Lushbaugh. U.S. Atomic Energy Commission, pg. 349, 1967.
3. Berson, S. A. and Yalow, R. S.: *J. Clin. Invest.*, 33, 473, 1964.
4. Brownell, G. L.: *J. Clin. Endocr.*, 11, 1095, 1951.
5. De Groot, L. J.: *J. Clin. Endocr.*, 26, 149, 1966.
6. Ermans, A. M.; Dumont, J. E. and Bastenie, P. A.: *J. Clin. Endocr.*, 23, 550, 1963.
7. Halmi, N. S. and Pitt Rivers, R.: *Endocrinology*, 70, 660, 1962.

8. Ingbar, S. H. and Freinkel, N.: J. Clin. Invest., 34, 808, 1955.
9. Ingbar, S. H. and Woeber, K. H.: The thyroid gland. In Textbook of Endocrinology edited by Robert H. Williams. Fourth Edition 1968, pág. 105. Saunders Company.
10. Ingbar, S. H. and Freinkel, N.: Recent Progr. in Hormones Research, 16, 353, 1960.
11. Medeiros-Neto, G.A.; Nicolau, W.; Kieffer, J. and Uihôa Cintra, A. B.: J. Clin. Endocr., 28, 1205, 1968.
12. Monasterio, G. i Donato, L.: Radioisotopi nell'indagine medica. Edizioni Minerva Medica. Industria Tipográfica Colombo Cursi. Pisa.
13. Nicolau, W.: Tese de Docência Livre, Faculdade de Medicina da USP, São Paulo, Brasil, 1970.
14. Nicolau, W.; Medeiros-Neto, G. A. e Uihôa Cintra, A. B.: Rev. Ass. Med. Bras., 1, 496, 1965.
15. Pieroni, R. R.: Metodologia y aplicaciones clínicas de los radioisótopos. Publicação do Instituto de Energia Atômica, nº 35, 1959.
16. Pitt-Rivers, R.; Tata, J. R. and Trotter, W. R.: The thyroid hormones. Pergamon Press, London, 1959, pg. 142.
17. Riggs, D. S.: Pharmacol. Rev., 4, 283, 1952.
18. Riviere, R.: Aspects quantitatifs et cinétiques du métabolisme thyroïdien chez l'home. Thèse pour le doctorat en médecine. Faculté de Médecine de Paris, 1964. Edition A.G.E.M.P., 8, Rue Dante - Paris V^e.
19. Riviere, R.; Comar, D. and Kellershon, 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.
20. Rosemberg, I. N.; Athans, J. L.; Ahn, C. S. and Behar, A.: Endocrinology, 69, 438, 1961.
21. Slingerland, D. W. and Burrows, B.A.: J. Clin. Endocr., 22, 368, 1962.
22. 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.
23. Veall, N. and Vetter, H.: Radioisotope techniques in clinical research and diagnosis. Butterworth and col. (publishers) Ltd. London 1958.