



CINÉTICA DO FERRO

RÔMULO RIBEIRO PIERONI, JULIO KIEFFER e VICTORIO MASPES

Publicação IEA N.º 69
1963

INSTITUTO DE ENERGIA ATÔMICA
Caixa Postal 11049 (Pinheiros)
CIDADE UNIVERSITÁRIA "ARMANDO DE SALLES OLIVEIRA"
SÃO PAULO, 9 — SP. — BRASIL

C I N É T I C A D O F E R R O

Rômulo Ribeiro Pieroni, Julio Kieffer e
Victorio Maspes

Publicação IEA nº 69

Reprint: "4th Inter-American Symposium on the Peaceful Application of Nuclear Energy" - Mexico City - April 1.962

Comissão Nacional de Energia Nuclear

Presidente: Prof. Marcello Damy de Souza Santos

Universidade de São Paulo

Reitor: Prof. Luiz Antonio da Gama e Silva

Instituto de Energia Atômica

Diretor: Prof. Rômulo Ribeiro Pieroni

Conselho Técnico Científico do IEA

Prof. José Moura Gonçalves	}	pela USP
Prof. Francisco João Humberto Maffei		
Prof. Rui Ribeiro Franco	}	pela CNEN
Prof. Theodoreto H. I. de Arruda Souto		

Divisões Didático-Científicas:

Div. de Física Nuclear: Prof. Marcello D.S. Santos

Div. de Física de Reatores: Prof. Paulo Saraiva de Toledo

Div. de Engenharia Nuclear: Prof. Luiz Cintra do Prado

Div. de Radioquímica: Prof. Fausto Walter de Lima

Div. de Radiobiologia: Prof. Rômulo Ribeiro Pieroni

Div. de Metalurgia Nuclear: Prof. Tharcisio D. Souza Santos

Div. de Engenharia Química: Prof. Pawel Krumholz

CINÉTICA DO FERRO

RÔMULO RIBEIRO PIERONI, JULIO KIEFFER E
VICTORIO MASPES
DIVISÃO DE RADIOBIOLOGIA DO INSTITUTO DE
ENERGIA ATÔMICA
SÃO PAULO, BRASIL

Abstract

Kinetics of iron. The authors examine the procedures employed in the study of the purification and utilization of iron and compare the implications of these with the results deduced by application of the theory of tracers to implicitly accepted models. They show that the usual scheme for the determination of the rate of renewal of plasmatic iron, which considers the disappearance of the tracer from the plasma as a simple withdrawal of it from a compartment is in contradiction with the concomitant determination of the utilization of the iron, since the procedure necessarily involves 100 per cent utilization. They endeavor to reconcile the experimental data with the inferences that may be deduced from the use of different kinds of models of compartmental distribution of iron, calling attention to the need for better knowledge of the problem for a clear understanding of the kinetics of iron in hemopathic conditions.

Resumen

Cinética del hierro. Los autores examinan los procedimientos que se emplean en el estudio de la depuración y aprovechamiento del hierro y comparan sus implicaciones con los resultados deducidos de la aplicación de la teoría de los elementos trazadores a los modelos implícitamente aceptados. Muestran que el método usual para la determinación de la velocidad de renovación del hierro plasmático, el que considera la desaparición del trazador del plasma como una simple retirada del mismo de un compartimiento, se halla en contradicción con la determinación concomitante del aprovechamiento del hierro, ya que aquel procedimiento entraña necesariamente un aprovechamiento igual a 100%. Los autores procuran conciliar los datos experimentales con las inferencias que pueden deducirse del empleo de diferentes tipos de modelos de distribución compartimental del hierro y señalan la necesidad de conocer mejor el problema para la comprensión clara de la cinética del hierro en las diferentes hemopatías.

Resumo

Cinética do ferro. Os autores examinam os procedimentos usuais no estudo da depuração e do aproveitamento do ferro e procuram confrontar as implicações dos mesmos com resultados que deduzem da aplicação da teoria dos traçadores aos modelos implícitamente aceitos. Mostram que o esquema usual para a determinação da taxa de renovação do ferro plasmático, que considera o desaparecimento do traçador do plasma como a simples retirada do mesmo de um compartimento, acha-se em contradição com a determinação concomitante do aproveitamento do ferro, pois aquêle procedimento envolve, necessariamente, aproveitamento igual a 100%. Procuram conciliar os dados experimentais com as inferências que podem ser deduzidas do uso de diferentes tipos de modelos de distribuição compartimental do ferro, chamando a atenção à necessidade de melhor conhecimento do problema para um entendimento claro da cinética do ferro nas diferentes hemopatias.

I. Introdução

1. A difusão das técnicas de emprêgo de traçadores radioativos determinou, nos últimos quinze anos, progressos acentuados no conhecimento do movimento e

distribuição dos elementos que entram na composição do corpo humano e do desenrolar de numerosos processos vitais, em condições normais e patológicas.

2. Em princípio, "seguindo-se" a distribuição de um traçador, podem-se determinar os coeficientes de transferência entre os vários compartimentos em que o elemento se distribui no organismo. E conhecendo-se a quantidade presente em uma fase (compartimento) pode-se determinar quanto existe nas outras, em condições de equilíbrio.

3. No caso do ferro, determina-se, entre outros parâmetros, o tempo de meia-depuração ($T_{1/2}$) plasmática do radioferro (^{59}Fe , em geral) e a vida média dos eritrócitos. O tempo de meia-depuração está relacionado com o coeficiente de transferência do ferro plasmático para fora do plasma e a vida média dos eritrócitos com o coeficiente de transferência do ferro dos glóbulos vermelhos para outro ou outros compartimentos. Na forma usual de cálculo, a determinação da vida média dos eritrócitos decorre do cálculo da taxa de renovação do ferro plasmático, da taxa de renovação do ferro eritrocitário, assim como do ferro hemoglobínico (total ou por 100 ml de sangue).

Os procedimentos envolvidos, quando examinados à luz da teoria dos traçadores, contêm contradições internas e freqüentemente conduzem a conclusões nem sempre verificadas.

São objetivos básicos deste trabalho chamar a atenção para tais fatos e examinar modificações, nos métodos experimentais e de cálculo, tendentes a conciliar as inferências deduzidas, com o uso de diferentes modelos de distribuição compartimental do ferro, com os achados clínicos e laboratoriais. Em nossa exposição, daremos por conhecidos os procedimentos experimentais em jôgo (tais como técnicas da administração do radioferro, da determinação do tempo de meia depuração e de incorporação do radioferro aos glóbulos vermelhos, etc.).

II. Implicações dos procedimentos usuais

1. Esquema corrente de utilização do radioferro. O emprêgo do radioferro, dentro do esquema corrente, conduz à determinação da taxa de renovação diária, do ferro plasmático e do ferro eritrocitário, e da vida média dos glóbulos vermelhos, através das expressões ^(1, 3-4) que indicamos a seguir:

A taxa de renovação diária do ferro plasmático F_p é dada por ^(1, 4)

$$F_p = \frac{F_e}{T_{1/2}} (1 - H_{tc}) \quad [1]$$

com F_e , *ferremia*, em microgramas de ferro por 100 ml de plasma; $T_{1/2}$, *tempo de meia depuração*, dado em

minutos e obtido a partir da curva de depuração plasmática do radioferro (considerada como uma reta, em representação semilogarítmica); H_{tc} é o *hematócrito corpóreo*. Para se ter a [1], fez-se a aproximação $24 \times 60 \times 0,693 \cong 1000$, sugerida por Bothwell e outros.⁽¹⁾ Com as unidades indicadas F_p é dado em mg/dia/100 ml de sangue.

A taxa de renovação diária do ferro eritrocitário F_h , é calculada multiplicando-se F_p por um coeficiente de aproveitamento k_1 , obtido a partir da curva de incorporação do radioferro aos glóbulos vermelhos,

$$F_h = k_1 \cdot F_p \quad [2]$$

Através de F_h e da determinação do ferro hemoglobínico por 100 ml de sangue, F_t , pode-se calcular a vida média T dos eritrócitos, a qual nada mais representa do que o tempo que F_t leva para ser renovado, isto é,

$$T = \frac{F_t}{F_h} \quad [3]$$

2. Modelo implícito no esquema usual. Já Huff e outros,⁽⁴⁾ quando usaram pela primeira vez o ^{59}Fe de alta atividade específica no estudo da renovação do ferro plasmático, chamaram a atenção para o papel do "modelo", não somente para o cálculo, mas também na interpretação dos resultados. O esquema acima recordado implica o uso de um modelo no qual a saída do radioferro do plasma é tratado como a retirada de um traçador de um compartimento, sem retroalimentação ("feed-back"), em ritmo constante. A volta do ferro ao plasma dar-se-ia apenas através da lise dos eritrócitos.

Procuremos verificar até que ponto o esquema usual é compatível com um modelo no qual F_p tem o sentido dado. Examinemos inicialmente o modelo representado na figura 1. De um lado indicamos qual seria a distribuição do radioferro e de outro o sistema em "equilíbrio". Foram representados três compartimentos: "plasmático" (P), "medular" (M) (incluindo o "pool labil") e "eritrocitário" (H).

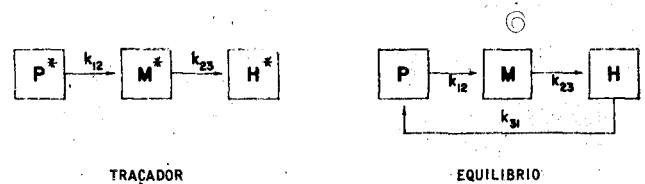


Fig. 1

As equações que traduzem as duas situações (distribuição do traçador e de equilíbrio) são as seguintes:

Traçador

$$\frac{dP^*}{dt} = -k_{12} \cdot P^* \quad [4]$$

$$\frac{dM^*}{dt} = k_{12} \cdot P^* - k_{23} \cdot M^* \quad [5]$$

$$\frac{dH^*}{dt} = k_{23} \cdot M^* \quad [6]$$

$$P^* + M^* + H^* = P_0^* \quad [7]$$

Equilíbrio

$$\frac{dP}{dt} = 0 = k_{31} \cdot H - k_{12} \cdot P \quad [8]$$

$$\frac{dM}{dt} = 0 = k_{12} \cdot P - k_{23} \cdot M \quad [9]$$

$$\frac{dH}{dt} = 0 = k_{23} \cdot M - k_{31} \cdot H \quad [10]$$

$$P + M + H = \text{constante} \quad [11]$$

Nas expressões acima P^* , M^* e H^* representam as quantidades do traçador em cada compartimento no instante t , medido a partir do instante da administração e P , M e H são as quantidades de ferro presentes nos mesmos. A quantidade administrada é P_0^* . A solução das equações diferenciais acima nos leva às seguintes expressões:

$$P^* = P_0^* \cdot e^{-k_{12} \cdot t} \quad [12]$$

$$M^* = \frac{k_{12} \cdot P_0^*}{k_{23} - k_{12}} [e^{-k_{12} \cdot t} - e^{-k_{23} \cdot t}] \quad [13]$$

$$H^* = \frac{P_0^*}{k_{12} - k_{23}} [k_{23} \cdot e^{-k_{12} \cdot t} - k_{12} \cdot e^{-k_{23} \cdot t}] + P_0^* \quad [14]$$

O coeficiente k_{12} representa o ritmo de depuração plasmática ($k_{12} = 0,693/T_{1/2}$), do ^{59}Fe . O desaparecimento do ^{59}Fe do plasma é representado por uma exponencial simples. Como P e H podem ser determinados por métodos clássicos de laboratório, k_{31} fica determinado pela condição de equilíbrio [8] e seu recíproco daria a vida média T dos eritrócitos.

É fácil reconhecer que, no modelo em estudo, o aproveitamento do ferro é 100% ($k_1 = 1$) e, em consequência, seu emprêgo dispensaria a construção da curva de incorporação do radioferro. Com efeito, da [14] resulta, depois de um tempo suficientemente longo, $H_{\text{max}}^* = P_0^*$, isto é, todo o traçador acabaria sendo transferido para as hemácias. A taxa de renovação do ferro plasmático seria igual à do ferro eritrocitário. Esse resultado decorre, entre outros, do fato de haver-mos considerado que todo o ferro radioativo sai do plasma para o compartimento M , o que não corresponde à realidade: sabe-se que para compartimentos extravasculares vão cerca de 10% do que é transferido para a medula.

3. A conclusões semelhantes chegaríamos usando modelos como os da figura 2. Todos levariam a uma queda exponencial simples da atividade do traçador no plasma e a um aproveitamento de 100%.

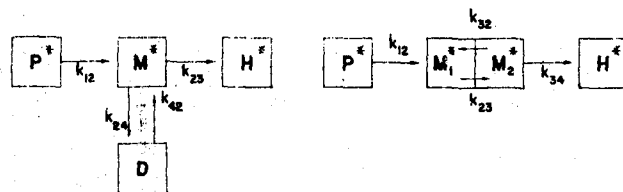


Fig. 2

4. Como podemos modificar o modelo para obter k_1 inferior a 1, mantendo a saída do traçador do plasma representada por uma exponencial simples? Basta imaginar a existência de um compartimento D (Fig. 3) que acumule indefinidamente ferro, ou através do qual o ferro é afastado do organismo. Reconhece-se que, no primeiro caso, a quantidade que se acumularia em D (funcionando como um "depósito") alcançaria valores extremamente elevados (mais de uma grama de ferro por ano, em um indivíduo com 85% de aproveitamento). No segundo, a quantidade "eliminada" pelo organismo seria cerca de três vezes a que ocorre. No caso de um aproveitamento de 85% as trocas com o exterior deveriam alcançar 3,3 mg por dia (efetivamente são da ordem de 1 mg/dia).

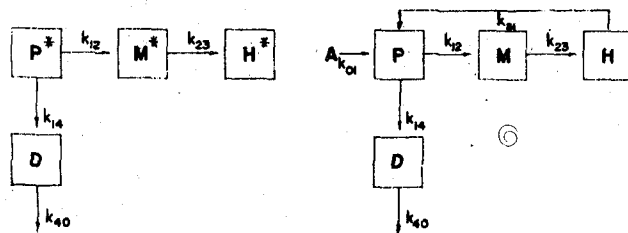


Fig. 3

As equações que representam a variação da quantidade de traçador, em função do tempo e as equações de equilíbrio são, no caso:

Traçador

$$P^* = P_0^* \cdot e^{rt} \quad [15]$$

$$M^* = \frac{k_{12} \cdot P_0^*}{k_{23} - r} [e^{-rt} - e^{-k_{23}t}] \quad [16]$$

$$H^* = \frac{k_{12} P_0^*}{r - k_{23}} \cdot \frac{k_{23}}{r} [e^{-rt} - e^{-k_{23}t}] + k_1 P_0^* \quad [17]$$

$$D^* = \frac{k_{14} P_0^*}{k_{40} - r} [e^{-rt} - e^{-k_{40}t}] \quad [18]$$

$$r = k_{12} + k_{14}; k_i = \frac{k_{12}}{k_{12} + k_{14}} \quad [19]$$

A quantidade máxima do traçador no compartimento eritrocitário é dada por $H_{\max}^* = k_1 \cdot P_0^*$. O coeficiente de utilização k_i passa a representar razão entre k_{12} (coeficiente de transferência de P para M) e $r = k_{12} + k_{14}$.

A necessidade de se determinar k_i experimentalmente decorreria do desconhecimento de k_{14} . No caso presente, a saída do traçador do plasma é ainda representada por uma exponencial simples. À primeira vista o modelo seria adequado: contudo, nos conduziria a resultados, relativos à eliminação e absorção diária de ferro, muito superiores aos observados, como indicamos antes.

5. Não existe distribuição compartimental do ferro que implique na saída do traçador do plasma segundo uma exponencial simples e que se enquadre dentro dos fatos experimentais. Assim sendo, somos levados à conclusão de que o esquema usual—que de um lado considera a depuração plasmática do ferro como representada por uma exponencial simples e de outro o aproveitamento do ferro como inferior a 100%—é em si contraditório.

III. Modificações do esquema usual, exame de outros modelos

1. As dificuldades anteriores não nos devem causar maiores preocupações: com efeito, a experiência mostra que a curva de depuração plasmática do radioferro não é uma reta, quando a experiência é conduzida por tempo superior ao usual (três a quatro horas) e as medições são feitas com maior precisão. Este fato constitui base para alterações do esquema usual de

Traçador

$$\frac{dP^*}{dt} = k_{21}L^* - k_{12}P^* \quad [25]$$

$$\frac{dL^*}{dt} = k_{12}P^* - (k_{21} + k_{23})L^* \quad [26]$$

$$\frac{dS^*}{dt} = k_{23}L^* - k_{34}S^* \quad [27]$$

$$\frac{dH^*}{dt} = k_{34}S^* \quad [28]$$

Equilíbrio

$$(k_{12} + k_{14})P = k_{31}H + k_{01}A \quad [20]$$

$$k_{12}P = k_{21}M \quad [21]$$

$$k_{23}M = k_{31}H \quad [22]$$

$$k_{14}P = k_{40}D \quad [23]$$

$$k_{01}A = k_{10}D \quad [24]$$

emprego do radioferro e dos modelos a serem examinados. Do ponto de vista prático a implicação imediata é que a curva de depuração deverá ser traçada com dados de cerca de duas semanas e não de poucas horas: como ao final de 24 horas a radioatividade no plasma é cerca de 10^{-2} a 10^{-3} da inicial, resulta que deverão ser usados detectores de eficiência mais elevada do que os usuais, para que os tempos de contagem não sejam demasiadamente longos.

2. Já em 1954, Sharney e outros ⁽¹⁰⁾ examinaram um modelo que tinha em conta o fato. Logo após, Pollycove e Mortimer ⁽⁶⁻⁷⁾ propõem modelos mais completos.

3. Modelo de Pollycove e Mortimer. Examinaremos a seguir, com detalhes, as implicações do modelo de Pollycove e Mortimer, para "normais", chamando a atenção para o fato de que, embora levando em conta de forma mais realística a curva de depuração plasmática, dela decorre também um aproveitamento de 100%.

Na figura 4 está esquematizado o modelo de Pollycove e Mortimer, conforme publicação do primeiro. ⁽⁸⁾

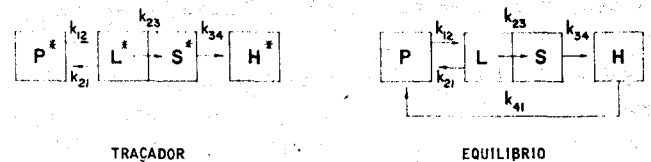


Fig. 4

L é o "pool labil" e S a "série eritrocitária". Os outros símbolos têm o significado anterior. ©

As equações diferenciais e as de equilíbrio são as seguintes:

Equilíbrio

$$k_{12}P = k_{21}L + k_{41}H \quad [29]$$

$$(k_{21} + k_{23})L = k_{12}P \quad [30]$$

$$k_{23}L = k_{34}S \quad [31]$$

$$k_{34}S = k_{11}H \quad [32]$$

A evolução da atividade do traçador nos vários compartimentos é traduzida pelas seguintes expressões:

$$P^* = P_0^* (A \cdot e^{-r_1 t} + B \cdot e^{-r_2 t}) \text{ com } A + B = 1 \quad [33]$$

$$L^* = \frac{k_{12} \cdot P_0^*}{r_2 - r_1} [e^{-r_1 t} - e^{-r_2 t}] \quad [34]$$

$$S^* = \frac{k_{12} k_{23} P_0^*}{r_2 - r_1} \left[\frac{1}{k_{34} - r_1} e^{-r_1 t} - \frac{1}{k_{34} - r_2} e^{-r_2 t} + \frac{(r_2 - r_1)}{(k_{34} - r_2)(k_{34} - r_1)} e^{-k_{34} t} \right] \quad [35]$$

$$H^* = \frac{k_{12} k_{23} k_{34} P_0^*}{r_2 - r_1} \left[\frac{e^{-r_1 t}}{r_1 (r_1 - k_{34})} - \frac{e^{-r_2 t}}{r_2 (r_2 - k_{34})} + \frac{(r_2 - r_1) e^{-k_{34} t}}{(k_{34} - r_1)(k_{34} - r_2) k_{34}} \right] + P_0^* \quad [36]$$

Nessas expressões,

$$\left. \begin{aligned} -r_1 &= \frac{-(k_{12} + k_{21} + k_{23}) - \sqrt{(k_{12} + k_{21} + k_{23})^2 - 4k_{12} \cdot k_{23}}}{2} \\ -r_2 &= \frac{-(k_{12} + k_{21} + k_{23}) + \sqrt{(k_{12} + k_{21} + k_{23})^2 - 4k_{12} \cdot k_{23}}}{2} \end{aligned} \right\} \quad [37]$$

e para que r_1 e r_2 sejam reais deve-se ter: $(k_{12} + k_{21} + k_{23})^2 \geq 4k_{12} \cdot k_{23}$.

Ajustando-se a [33] aos dados da curva de depuração plasmática se obtêm r_1 , r_2 e B (ou $A = 1 - B$). Três dos coeficientes de transferência podem ser calculados imediatamente, a partir desses parâmetros:

$$\left. \begin{aligned} k_{12} &= r_1 - B(r_1 - r_2) \\ k_{23} &= \frac{r_1 \cdot r_2}{k_{12}} \\ k_{21} &= r_2 + B(r_1 - r_2) - \frac{r_1 r_2}{k_{12}} \end{aligned} \right\} \quad [38]$$

Com esses dados e as equações de equilíbrio podemos determinar a quantidade de ferro no "pool labil" e a taxa de renovação do ferro eritrocitário. Tem-se,

$$L = \frac{k_{12}}{k_{12} + k_{23}} \cdot P \quad [39] \quad ; \quad F_h = \frac{k_{12} \cdot k_{23}}{k_{12} + k_{23}} \cdot P \quad [40]$$

Determinando-se o ferro eritrocitário H , podemos obter k_{41} cujo recíproco dá—nesse esquema—a vida média dos eritrócitos:

$$k_{41} = \frac{k_{23} \cdot L}{H} \quad [41] \quad ; \quad T = \frac{1}{k_{41}} = \frac{H}{k_{23} \cdot L} \quad [42]$$

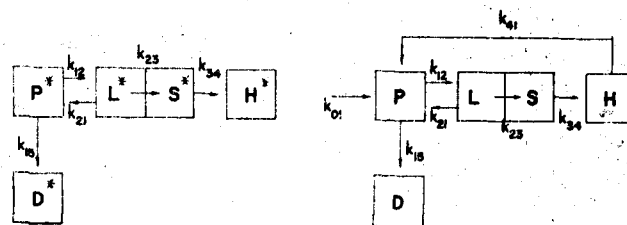
Em nossa experiência os valores que resultam para T são maiores do que os que se tem no esquema primitivo, porém são freqüentemente menores do que os obtidos por outros métodos: devemos ressaltar, contudo, que há certos pontos a serem esclarecidos, antes que se possa concluir que realmente são menores que os reais os valores obtidos dentro do modelo em exame.

As expressões [39], [40] e [42] são, essencialmente as mesmas que Dal Santo⁽²⁾ refere como havendo obtido por comunicação pessoal de Polycove e que este publicou recentemente.⁽⁹⁾

Observemos que a [36] conduziu a um aproveitamento do ferro igual a 100%, pois dela resulta, depois de um tempo suficientemente longo, $H_{max}^* = P_0^*$. A observação mostra que quase sempre o aproveitamento está compreendido entre 85% e pouco mais que 95%. Uma possível explicação para o fato—na hipótese de se aceitar o modelo—seria a de que, quando o eritron perde o núcleo, parte da hemoglobina permanece ligada a êste: caso tal não se positive, os valores encontrados para os coeficientes de transferência poderão ser mais próximos do que os obtidos pelo esquema corrente, mas não serão os verdadeiros.

Por outro lado, se o modelo é satisfatório, a contagem externa realizada sobre a medula deverá ser bem representada pela soma $S^* + L^*$ e a curva de aproveitamento por H^* .

4. Modificação do modelo de Polycove e Mortimer. Podemos modificar o modelo anterior, de forma a ter em conta um aproveitamento inferior a 100%. É suficiente supor que do compartimento plasma o ferro pode seguir outro caminho que não seja o "pool labil" medular e que leve, seja a um depósito (D na Fig. 5) ou à



TRAÇADOR

EQUILIBRIO

Fig. 5

eliminação ou a ambos destinos, concomitantemente. As equações que traduziriam, então, a evolução com o tempo da atividade nos diferentes compartimentos seriam:

$$P^* = P_0^* (A \cdot e^{-r_1 t} + B \cdot e^{-r_2 t}) \text{ com } A + B = 1 \quad [43]$$

$$L^* = \frac{k_{12} P_0^*}{r_2 - r_1} [e^{-r_1 t} - e^{-r_2 t}] \quad [44]$$

$$S^* = \frac{k_{23} k_{12} P_0^*}{r_2 - r_1} \left[\frac{1}{k_{34} - r_1} e^{-r_1 t} - \frac{1}{k_{34} - r_2} e^{-r_2 t} - \frac{r_1 - r_2}{(k_{34} - r_1)(k_{34} - r_2)} e^{-k_{34} t} \right] \quad [45]$$

$$H^* = \frac{k_{12} k_{23} k_{34} P_0^*}{r_2 - r_1} \left[\frac{e^{-r_1 t}}{r_1 (r_1 - k_{34})} - \frac{e^{-r_2 t}}{r_2 (r_2 - k_{34})} + \frac{(r_1 - r_2) e^{-k_{34} t}}{(k_{34} - r_1)(k_{34} - r_2) k_{34}} \right] + k_1 P_0^* \quad [46]$$

$$k_1 = \frac{k_{12} k_{23}}{r_1 r_2}; r_1 r_2 = k_{12} k_{23} + k_{15} k_{23} + k_{15} k_{21} \quad [47]$$

$$\left. \begin{aligned} r_1 + r_2 &= k_{15} + k_{12} + k_{21} + k_{23} \\ k_{23} + k_{21} &= r_2 - B(r_2 - r_1) \\ k_{12} + k_{15} &= r_1 + B(r_2 - r_1) \end{aligned} \right\} \quad [48]$$

$$D^* = k_{15} P_0^* \left[\frac{1 - B}{r_1} e^{-r_1 t} + \frac{B}{r_2} e^{-r_2 t} \right] + k_{15} P_0^* \frac{k_{21} + k_{23}}{r_1 r_2} \quad [49]$$

O total, que acabaria sendo transferido para o compartimento H, seria $H_{\max}^* = k_{12} \cdot k_{23} \cdot P_0^* / r_1 \cdot r_2$ e o que seria encontrado em D seria dado por $D_{\max}^* = k_{15} (k_{21} + k_{23}) P_0^* / r_1 \cdot r_2$. Os valores que se encontram para a quantidade acumulada ou eliminada dentro do esquema da figura 5, são inferiores aos que se calculam a partir do modelo da figura 3, porém são superiores aos que se sabe serem os reais. Este fato sugere que se deva considerar, de um lado, a transferência para um depósito (possivelmente através de um "pool labil"), com retorno para o plasma e de outro, que nem todo o ferro que é transferido para o eritron passa para as hemácias, como sugerimos antes.

IV. Conclusão

1. Os procedimentos correntes de utilização do radio-

ferro para obtenção de dados relacionados com sua cinética não são satisfatórios.

2. Com efeito, na base dos mesmos está a consideração de que a depuração plasmática do radioferro obe-

dece a uma lei exponencial simples, o que não é verificado experimentalmente. Do ponto de vista teórico, não há nenhum modelo de distribuição do ferro que, partindo dessa hipótese, leve a conclusões adequadas.

3. A curva de depuração do radioferro deve ser seguida durante cerca de duas semanas, para que permita inferências justificáveis. Segundo o modelo adotado, essa curva é suficiente, não sendo necessário o traçado da curva de aproveitamento. Esta é necessária, contudo, quando se está diante de hemopatias.

4. Segundo o problema que se tem em vista, o modelo a ser utilizado na análise e interpretação dos dados experimentais deve variar. Não nos parece possível tratar os dados obtidos num caso de hemocromatose exógena, por exemplo, da mesma forma que os que se tem num caso em que ocorre hemólise.

REFERÊNCIAS

- (1) BOTHWELL, T. H., HURTADO, A. V., DONCHUE, D. M. e FINCH, C. A. *Blood*, **12**, 409 (1957).
- (2) DAL SANTO, G. *Minerva Nucleare*, **2**, 307 (1958).
- (3) FINCH, C. A., GIBSON, J. G., PEACOCK, W. C. e FLUHARTY, R. G. *Blood*, **4**, 905 (1949).
- (4) HUFF, R. L., HENNESSY, T. G., AUSTIN, R. E., GARCIA, J. F., ROBERTS, B. M. e LAWRENCE, J. H. *J. Clin. Invest.*, **29**, 1041 (1950).
- (5) HUFF, R. L. e JUDD, O. J. "Kinetics of iron metabolism", *Adv. in Biol. and Med. Phys.*, Vol. IV, Academic Press, Inc., Nova York, 223 (1956).
- (6) POLLYCOVE, M. e MORTIMER, R. *Proc. 6th Intern. Conf. of the Intern. Soc. of Hemat. Grune & Stratton, Inc.*, Nova York, 313 (1958).
- (7) POLLYCOVE, M. e MORTIMER, R. *Clin. Res.*, **4**, 51 (1956).
- (8) POLLYCOVE, M. *Em "Iron in Clinical Medicine"*, R. O. Wallerstein & S. R. Mettier, eds, Univ. of California Press, Berkeley e Los Angeles (1958).
- (9) POLLYCOVE, M. e MORTIMER, R. *J. Clin. Invest.*, **40**, 753 (1961).
- (10) SHARNEY, L., SCHWARTZ, L., WASSERMAN, L. R., PORT, S. e LEAVITT, D. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, **87**, 489 (1954).