

WILMA GUIMARÃES COVA

MARCAÇÃO COM RADIOIODO DE UM SUCEDÂNEO DO PLASMA E ENSAIOS
PRELIMINARES DE SEU COMPORTAMENTO CINÉTICO EM RATOS.

*Tese apresentada ao Instituto de
Biociências da Universidade de
São Paulo, Departamento de Fisiologia Geral, para obtenção do
título de " Mestre em Ciências "
sob a orientação do prof. Dr.
Paulo Sawaya.*

Universidade de São Paulo



Instituto de Biociências
Departamento de Fisiologia Geral

Instituto de Energia Atômica
Divisão de Radiofarmácia

A meus pais

PROF. DR. PAULO SAWAYA

Orientador

PROF. DR. JOSÉ CARLOS BARBÉRIO

Chefe da Divisão de Radiofarmácia do Instituto de Energia Atômica

PROF. DR. JULIO KIEFFER

Pesquisador Chefe da Comissão Nacional de Energia Nuclear,
responsável pelo Laboratório de Radioisótopos da Primeira
Clínica Médica da Faculdade de Medicina da USP.

PROF. DR. RÔMULO RIBEIRO PIERONI

Superintendente do Instituto de Energia Atômica

COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR

PROF. DRA. DYRCE FRANCO DE ARADJO

Titular de Microbiologia do Instituto de Ciências da Saúde da U.F.Ba.

Colegas CARLOS HENRIQUE MESQUITA, ANTONIO GOUVEA, SAGRAMOR DE CHAVES E MELO
PERSANO, SUEMI SUGAVARA, NILDA SOSA DE PEREIRA

*A todos que direta ou indiretamente colaboraram
na execução deste trabalho meus agradecimentos.*

SUMÁRIO

	<u>Página</u>
1. INTRODUÇÃO E PROPÓSITO	1
2. PLANEJAMENTO EXPERIMENTAL	3
3. MATERIAIS E MÉTODOS	9
3.1. MARCAÇÃO DO PGD	9
3.2. PURIFICAÇÃO DO PGD ^{131}I	11
3.3. CONTROLE DO TEOR DE $^{131}\text{I}^-$	11
3.4. DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO IDEAL DO PGD	11
3.5. DETERMINAÇÃO DO TEMPO DE REAÇÃO IDEAL PARA A MARCAÇÃO DO PGD	12
3.6. CONTROLE DA ESTABILIDADE DO PRODUTO MARCADO	12
3.7. ESTUDO DA DINÂMICA DO PGD ^{131}I EM RATOS	12
4. RESULTADOS	16
4.1. CONTROLES DAS CONDIÇÕES DE MARCAÇÃO E DE QUALIDADE	16
4.2. ESTUDO CINÉTICO	17
5. COMENTÁRIOS	32
6. CONCLUSÕES	36
7. RESUMO	38
8. ABSTRACTS	39
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40
10. APÊNDICE	44

1. INTRODUÇÃO E PROPÓSITO

A disponibilidade de plasma estocável e de solutos de macromoléculas compatíveis com a administração endovenosa permitiram corrigir, desde há diversos anos, as crises hipovolêmicas agudas decorrentes de traumatismos, intervenções cirúrgicas ou hemorragias provenientes de causas outras. As alterações hemodinâmicas que adveem apenas da hipovolemia são, via de regra, rápida e satisfatoriamente corrigidas pela reposição de volumes adequados de solutos, desde que os mesmos logrem conservar-se no leito vascular por tempo suficiente. Este tipo de reposição tem sido feito, em escala de crescente de qualidade e inocuidade, mercê de plasma humano, soro humano, soluções de proteínas animais compatíveis parcialmente hidrolizadas e polimerizadas (tipo Haemacel), soluções de dextrano, etc. (12, 9, 2, 30, 15).

Igualmente eficazes não se demonstram, na correção de alterações hemodinâmicas, as mesmas substâncias quando a redução de volumes circulantes se associam fenômenos sépticos. Nessas circunstâncias, a reposição, ainda que generosa com plasma ou substitutos deste, não permite alcançar resultados estáveis, pela provável fuga do leito vascular de macromoléculas responsáveis pela manutenção da pressão coloidosmótica.

Apesar de existirem referências sugestivas e, até certo ponto, probatórias nesse sentido (23, 24, 28, 34), carece-se de uma definitiva e completa interpretação dos fatos e dos mecanismos, em boa parte, provavelmente, por sua complexidade e pela não existência de modelos experimentais reprodutíveis que permitam equacionar adequadamente o problema.

Na busca de criar condições para o ensaio experimental dos movem
tes que levam a não rápidas recuperações e estabilização das condições hemo
dinâmicas no choque séptico, procurou-se criar modelo experimental adequado.
Para tanto era mister, além do modelo "in vivo", dispor de substituto de
plasma apropriado e conhecido em seu comportamento dinâmico.

Como primeira etapa daquele programa procurou-se estudar o com
portamento dinâmico de um substituto de plasma já conhecido e descrito - po
limerizado de gelatina parcialmente degradada P.G.D.* - em ratos.

Constitui, pois, tema fundamental desta dissertação de mestrado, o
estudo da cinética do sistema encarado principalmente como um todo.

* Haemaccel - Fabricado pela Behringwerke A.G. - Marburg - Lahn.

2. PLANEJAMENTO EXPERIMENTAL

Sendo meta da proposição essencial do programa experimental idea lizado, o controle do ritmo de evasão do leito vascular de substituto de plasma (Haemacel - PGD) e o estudo das consequências hemodinâmicas desse fato, era necessário, como etapa inicial, ensaiar método capaz de definir os parâmetros do comportamento dinâmico desta substância no recipiente escolhi do, o rato.

Nenhum outro método se nos afigurava mais indicado do que o decor rente da aplicação ao problema da teoria dos traçadores radioativos, mercê da utilização de PGD marcado com um indicador adequado.

A legitimidade desta asserção esteia-se em ampla cópia de traba lhos experimentais (11, 16, 10, 32) e merece alguns comentários elucidativos.

A partir dos trabalhos pioneiros de SCHOENHEIMER e RITTENBERG (27), concretizou-se a idéia de que os organismos vivos e hígidos são constituídos por sistemas em equilíbrio dinâmico, ou seja, qualquer organismo vivo, embo ra ostente uma composição química constante, é, na verdade, sede de contínuas trocas entre elementos que se incorporam à sua estrutura e elementos que a abandonam. Entradas e saídas equilibradas em suas massas de tal maneira que a composição se mantém estável.

Esta permanente troca, válida em qualquer nível, desde a dos ato mos até a das células que formam os tecidos, é provavelmente a característi ca peculiar à própria vida; cessando esta quando o equilíbrio se rompe irre

versivelmente e se sustam as trocas.

Para o estudo da dinâmica de qualquer dos constituintes de um organismo ou das características de distribuição de qualquer substância nele introduzida, requerem-se métodos especiais e particulares ferramentas de trabalho.

Desde 1935 (27), verificou-se que as ferramentas ideais para este tipo de estudo deveriam ser os isótopos dos próprios elementos constitutivos do organismo ou as próprias substâncias que o constituem, desde que passíveis de serem acompanhadas e rastreadas pela incorporação em sua estrutura de isótopos dos elementos que as compõem. Se esses elementos fossem radioativos, ou seja, se se empregassem radioisótopos, ainda mais fácil se tornaria a tarefa, em virtude da possibilidade de se empregar, para o reconhecimento e para quantificação dos mesmos, meios de medição física que, pela sua extrema sensibilidade e precisão, permitem o emprego de quantidades muitíssimo reduzidas, certamente com massa incapaz de alterar a dinâmica do sistema em estudo.

O desenvolvimento dos recursos físicos de mensuração e de produção de radioisótopos artificiais da quase totalidade dos elementos conhecidos, permitiu a rápida expansão dessas técnicas e a criação de toda uma tecnologia que visa o reconhecimento do comportamento dinâmico de qualquer substância que seja passível de ser identificada pela presença de um radioisótopo. Desenvolveu-se, assim, a par da tecnologia, também todo um corpo de doutrina, por muitos designada como Teoria dos Traçadores Radioativos.

Para que os recursos e vantagens, decorrentes dessa metodologia, pudessem ser aplicados ao problema em tela, era mister poder dispor de PGD marcado, sendo necessário, pois, proceder-se ao ensaio e padronização de técnica adequada de marcação e de purificação.

O desenvolvimento desta técnica e os controles realizados para estabelecer as especificações do material marcado constituíram parte do presente trabalho.

Como elemento radioativo, identificador da proteína cujo comportamento desejamos estudar, escolhemos o radio-iodo de número de massa 131. Sua

escolha obedeceu aos critérios seguintes:

- a) franca disponibilidade do radioelemento por ser de produção local (IEA - São Paulo);
- b) contar o ^{131}I em seu esquema de desintegração emissão de radiação gama de média energia (364 Kev), de fácil detecção com elevada eficiência, mercê de detectores de cintilação, mesmo à distância (possibilidades de medidas "in vivo");
- c) meia-vida física compatível com o estudo em mira (8,1 dias);
- d) fácil incorporação do halogênio aos radicais tirosil dos polipeptídeos constitutivos das proteínas em estudo;
- e) prévia experiência na iodação e marcação com radioiodo de substratos protéicos (albumina humana, globulinas humanas, peçonhas protéicas de serpente, etc.);
- f) prévia experiência na purificação e nas técnicas de controle de qualidade.

Embora reconheçamos que o emprego do radioisótopo do iodo de número de massa 125 pudesse apresentar algumas vantagens sobre o 131 (maior meia vida física, menor efeito de radiólise), a necessidade de o importar nos fez abandonar a idéia, fixando-nos no último.

Como técnica básica de partida, utilizamos a de MCFARLANE (19) com a qual já estávamos perfeitamente familiarizados, em virtude de nossas atividades anteriores. Em sua técnica geral não introduzimos qualquer modificação, apenas tivemos o cuidado de criar condições experimentais que nos permitissem determinar, para o material protéico em estudo, qual o tempo de reação ideal e qual a concentração compatível com melhor rendimento e menor da no molecular.

Para atender a esses aspectos, planejaram-se ensaios próprios que irão ser descritos adiante e cujos resultados permitiram estabelecer as melhores condições técnicas de marcação, que foram avaliadas através do estudo dos

rendimentos radioquímicos das preparações.

Tivemos, igualmente, de programar ensaios que permitissem avaliar a eficiência na remoção de radioiodo em excesso e, por fim, a estabilidade do produto marcado nas condições experimentais de estocagem.

Estabelecida e padronizada, assim, a técnica de marcação e conhecidas as características de conservação do traçador, pôde-se estabelecer a sistemática da avaliação dos parâmetros dinâmicos do material marcado no animal de experimentação escolhido, o rato.

Partimos, para tanto, da aceitação de que o material marcado não fora modificado em suas características químicas e que, conseqüentemente, continuaria tendo comportamento de distribuição e metabólico análogos ao do não marcado, constituindo-se, por isso mesmo, em traçador adequado.

Dentre as possíveis soluções experimentais para a coleta de dados, que levariam a modelos cinéticos, optamos, nesta fase dos trabalhos, pela administração do indicador radioativo no compartimento plasmático e mensuração do decréscimo da atividade residual corpórea, em função de tempo. Esta técnica, já bem assente na literatura (21, 25, 29), nos levaria, fundamentalmente, à apreciação do ritmo de remoção do material marcado. Na dependência das características da curva representativa da variação da atividade residual, uma série de suposições de caráter cinético poderia ser feita. Desta poder-se-ia inferir os elementos que norteariam a ulterior programação para a definição completa da dinâmica do material marcado.

Esta subdivisão do problema, por etapas sucessivas, era necessária em face do que já tinha sido referido na literatura, especialmente graças aos trabalhos de HAVERS e col. (8), cujos dados de distribuição no homem, apreciados pelo teor de hidroxiprolina do PGD no sangue e urina, apresentavam certa discrepância. Com efeito, segundo os AA, o expansor de plasma desapareceria do compartimento de introdução com um meio período de, aproximadamente, 5 horas, sendo a fração residual no plasma de 27%, decorridas 10 horas da infusão, e, praticamente zero, após 48 horas. Medidas simultâneas revelaram que a excreção urinária cumulativa, decorridos 4 dias, era da ordem de 75% da quantidade infundida. Restariam, pois, 25%, uma quarta parte, em algum lugar fora do compartimento plasmático e não em equilíbrio com este,

em face de ser zero a concentração plasmática, após 48 horas.

Estes dados poderiam sugerir que o material injetado seria composto, quicã, de duas frações que, embora abandonando simultaneamente o compartimento plasmático de introdução, teriam, daí por diante, destinos distintos no que toca às suas vicissitudes metabólicas.

SCHMIDT-THOMÉ e col. (26), verificaram, em cães e ratos, valores de meio tempo de desaparecimento da ordem de 4-5 horas. Resultados análogos foram comunicados por MUSCHAWECK e BENOIT (22), em ratos.

Para a apreciação da atividade corpórea residual, tornava-se necessário criar condições de mensuração que permitissem apreciar a radioatividade de do organismo, independentemente de sua distribuição, isto é, era necessário recorrer a um sistema de medição com as características dos chamados contadores de corpo inteiro (CCI), desenvolvidos desde há diversos anos para estudos de contaminação radioativa acidental, de absorção de alimentos, far macos e micronutrientes e, ainda, para o estudo da dinâmica de um sem número de compostos (1, 20, 31, 33, 17, 5, 6, 7, 18).

Para estabelecer um controle entre os dados decorrentes da medida da atividade corpórea total, programou-se a coleta de fezes e urinas dos animais injetados. A atividade cumulativa dessas duas frações da excreção de veria ser complementar à atividade residual.

Nesta fase dos estudos, não se cogitou de procurar estabelecer a natureza química da atividade registrada, especialmente nos excretas, ou se ja, não nos preocupamos em controlar se o radioiodo mensurado estaria, ou não, ligado à estrutura protéica original. Essas identificações as reservamos pa ra fase posterior, na qual nos propomos abordar os aspectos da distribuição, em relação ao compartimento de introdução do expansor marcado, e os ineren tes à sua metabolização.

No que toca à distribuição dos animais na casuística, optamos por operar com lotes, cujos dados individuais eram reunidos e considerados repre sentativos, pelas suas médias, do intervalo de tempo considerado. Limitamos a seis o número de animais para cada lote, por considerarmos que amostras des ta magnitude são suficientes para eventuais tratamentos estatísticos e, ao

mesmo tempo, suficientemente limitadas para não tumultuar os trabalhos expe
rimentais.

Assim, esclarecidos os critérios que nortearam o programa deste trabalho, parte de um plano maior, referiremos, a seguir, o desenvolvimento operacional de cada etapa.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. MARCAÇÃO DO PGD

O método de marcação baseia-se na reação de adição do radio iodo, em condições padronizadas, ao resíduo do amino-ácido tirosina, compo nente do sucedâneo de plasma.

Seguiu-se a técnica geral de marcação de proteínas descrita por McFARLANE (19), pelo monocloreto de iodo.

Reagentes e soluções reagentes.

- Radio-iodeto de sódio ($\text{Na } ^{131}\text{I}$) - Livre de carregador e redutor, produzido na Divisão de Processamento de Material Radioativo do Instituto de Energia Atômica de São Paulo.
- Haemacel - Solução estéril a 3,5%, apirogênica, que contém como colóide um polimerizado de gelatina degradada - fabricado pela Behringwerke A.G. - Marburg - Lehn.
- Solução 0,25 M de Cloreto de sódio - p.a. Mast Ind. Química Ltda.
- Tampão (ácido) de glicina - pH 4 a 4,5 - preparado, usando-se solução M de glicina (E. Merck A.G. - Darmstadt - p.a.) e solução 0,25 M de NaCl.
- Tampão (alcalino) de glicina - pH 8,5 a 9,0 - preparado, usan

do-se solução M de glicina e NaOH 1 N.

- Ácido clorídrico 1 N.
- Hidróxido de sódio 1 N.
- Cloreto de sódio 10%.
- Solução estoque de monocloreto de iodo - preparada, pesando-se 216 mg de iodeto de sódio e 300 mg de iodeto de sódio, adicionando-se 5 ml de água destilada, 4,8 ml de HCl concentrado, 2 ml de CCl_4 , uma gota de NaOH 1 N e água destilada até 20 ml e 1 ml de CCl_4 .
- Solução de uso de monocloreto de iodo - preparada, tomando-se 1 ml da solução estoque de monocloreto de iodo (fase aquosa), adicionando-se 27 ml da solução de NaCl a 10% e 2,1 ml de NaOH N, completando o volume a 50 ml com água destilada.
- Solução centi-molar de iodo.
- Tampão acetato acético pH 5,5 - Em balão volumétrico de 250 ml, colocam-se 1,12 ml de ácido acético e completa-se o volume. Separadamente, em outro balão volumétrico de 250 ml, colocam-se 1,53 g de acetato de sódio, completando também o volume. Misturam-se 8 ml da solução de acetato de sódio e 2 ml da solução de ácido acético.
- Tampão fosfato 0,15 M - pH 7,6.

Técnica de marcação.

a) *Pré-oxidação* - Em frasco ampola de 30 ml de capacidade, colocamos a solução do polimerizado de gelatina degradada (numa quantidade de 87,5 mg) tamponada a pH 4,0 - 4,5 com tampão ácido de glicina (1 ml), adicionamos iodo (solução centi-molar) até que uma coloração amarela persistente fosse obtida. Esta solução foi passada através de uma coluna de resina de troca iônica, (Amberlite IRA-400) na forma de Cl^- (dimensões da coluna: 5,0 x 1,0 cm) com a finalidade de remover o excesso de iodo. Passará a ser identificada como Solução A.

b) *Mistura de iodação* - A quantidade requerida da solução

de iodeto de sódio radioativo [1 - 2 mCi de $\text{Na } ^{131}\text{I}$ sem redutor e sem carregador - atividade controlada em medidor adequado], tamponada a pH 9,0 pela adição do tampão alcalino de glicina (0,3 ml), adicionamos 0,5 ml da solução de monocloreto de iodo. Solução B.



c) Marcação - Ajustamos para 9,0 - 9,5 o pH da solução A com NaOH, adicionamos rapidamente a solução B e deixamos reagir durante 15 minutos.

3.2. PURIFICAÇÃO DO PGD- ^{131}I

A purificação foi orientada no sentido de reduzir ao mínimo o teor de $^{131}\text{I}^-$ livre (íons não ligados a estrutura do polimerizado de gelatina degradada), de acordo com as técnicas seguintes:

- Remoção do $^{131}\text{I}^-$ por resina trocadora de íons condicionada na forma Cl^- (Amberlite IRA-400), em coluna de 8,5 x 2,0 cm.
- Dialise em tubo de celulose (nº 4465 - A₂-518 pol. Arthur H. Thomas Co.) contra água destilada durante 24 horas.

3.3. CONTROLE DO TEOR DE $^{131}\text{I}^-$

A finalidade do controle foi desprezar marcações que ultrapassaram o teor máximo permissível de 5% de $^{131}\text{I}^-$.

Foi realizado mercê de eletroforese em tampão acetato-acético pH 5,5, tendo como suporte fitas de papel Whatmann nº 1 (com dimensões de 32,0 x 2,5 cm). Aplicamos um campo elétrico de 10 V/cm, durante 60 minutos.

3.4. DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO IDEAL DE PGD

Utilizando-se a mesma técnica de marcação e reagentes idênti

cos, fez-se variar a concentração do PGD entre os limites de $5 \times 10^{-5} \text{M}$ e $45 \times 10^{-5} \text{M}$, distribuída uniformemente a diferença com intervalos de $5 \times 10^{-5} \text{M}$.

Como critérios de controle, utilizaram-se o rendimento radioquímico da marcação e as quantidades finais de $^{131}\text{I}^-$ livre e de iodato ($^{131}\text{IO}_3^-$). A concentração ideal, dentre as ensaiadas, será a que acusar, a par do mais elevado rendimento, os mais baixos valores de radioiodo livre.

3.5. DETERMINAÇÃO DO TEMPO DE REAÇÃO IDEAL PARA A MARCAÇÃO DO PGD

Mantendo todas as demais variáveis constantes, ensaiaram-se os tempos de reação de 2, 15 e 90 minutos. O rendimento radioquímico foi novamente utilizado como parâmetro de eficiência.

3.6. CONTROLE DA ESTABILIDADE DO PRODUTO MARCADO

Para se aquilatar a estabilidade do PGD marcado nas faixas de temperatura $20^\circ - 25^\circ\text{C}$, $10^\circ - 15^\circ\text{C}$ e $4^\circ - 6^\circ\text{C}$, alíquotas de partidas diferentes, num total de seis, foram mantidas, durante seis dias, nas condições de temperatura acima referidas. Nos dias 0, 1, 4 e 6, amostras eram colhidas de cada lote, determinando-se o teor percentual de $^{131}\text{I}^-$ livre, tomado como índice de degradação da proteína marcada.

3.7. ESTUDO DA DINÂMICA DO PGD ^{131}I EM RATOS

Animais de experimentação-

Um total de 60 ratos adultos, machos (Wistar) com peso médio de 175 g foram empregados, distribuídos em 10 lotes, de 6 ratos cada um.

Todos os animais receberiam, por via intraperitoneal, 12 horas antes do início dos ensaios, 1 ml da solução de iodeto de sódio (Na^{127}I) a 0,1%, para prevenir a captação tireoidiana do ^{131}I eventualmente livre e/ou liberado do PGD ^{131}I .

Todos os animais receberam, sob anestesia pelo éter etílico (máscara aberta), por via endo arterial (artéria dorsal do pênis) 1 ml do polimerizado de gelatina degradada [cerca de 9 uCi].

A partir da administração do PGD ^{131}I , cada lote de seis animais foi dividido em dois sub-lotes, de três ratos cada um. Os ratos foram postos em gaiolas metabólicas (35), visando a coleta separada dos excretas.

Cada sub-lote, na sua própria gaiola, era submetido a determinação da atividade total. Para tanto, foi utilizado o contador de corpo inteiro IEA-1, que consta de detetor de cintilação dotado de cristal de NaI (Tl) de 20,3 x 10,2 cm acoplado a 4 fotomultiplicadoras, de 3" cada uma.

O detetor é contido numa célula de contagem de cerca de 2 x 2 x 2 m, com paredes de ferro (12 cm de espessura) e revestimento 1/8" de chumbo.

O sistema eletrônico consta de fonte de alta tensão, analisador multicanal TMC de 400 canais e de sistemas de saída de dados.

As gaiolas foram medidas a 1,50 metro de distância do centro do cristal, para minimizar as diferenças geométricas, decorrentes da posição de cada rato na gaiola e das características de distribuição da substância marcada nos próprios ratos. Todos os 6 ratos eram medidos juntos, de tal maneira que as posições individuais nas gaiolas acabaram por se compensar reciprocamente no decorrer da experiência.

Cada lote foi submetido a medições, segundo esquema cronológico que, embora variando individualmente, cobriu as primeiras 24 horas através de 5-7 medidas e, daí em diante, mercê de mensurações diárias até um máximo de 7 dias.

Antes de cada mensuração, colhiam-se em separado os excretas de cada gaiola, determinando-se suas atividades mediante o mesmo sistema de detecção e na mesma geometria utilizada para os ratos. Dadas as relações geométricas, o tamanho do detetor e o fato de se utilizarem para os cálculos apenas as contribuições correspondentes ao fotopico de 364 Kev do iodo ^{131}I , aceitou-se a comparabilidade entre as mensurações realizadas com os ratos e os excretas, para a quantificação da fração de dose excretada.

As contagens líquidas, correspondentes a cada lote de animais estudados, foram calculadas e tabeladas. Deu-se a leitura inicial, realizada dentro dos primeiros 5 minutos da administração do PGD ^{131}I , o valor 100%, por ser representativa da própria dose. As demais medidas foram expressas em percentagem desta, sendo, assim, representativas da fração de dose residual no intervalo de tempo considerado.

As contagens líquidas, referentes aos excretas e relativas a cada intervalo de tempo considerado, foram expressas como percentagem cumulativa da dose administrada e tabuladas.

Manipulação dos dados experimentais - Pelos valores numéricos, representativos da atividade corpórea residual percentual, lançados em gráfico semilogarítmico contra tempo, ajustou-se graficamente a função contínua que melhor os satisfizesse. Esta função foi submetida a decomposição gráfica ["curve peeling" (4)], objetivando estabelecer o número de suas componentes exponenciais, cujos parâmetros fundamentais foram calculados, a saber: valor de interseção com a ordenada de $t = 0$ da função $\{C_1, C_2 \dots C_n\}$ e valor de seus coeficientes angulares $\{\alpha_1, \alpha_2, \dots, \alpha_n\}$.

Os pares de valores {atividade residual e tempo} foram ajustados, com o auxílio do método dos mínimos quadrados, e o valor do coeficiente de correlação "r", calculado. Obteve-se, assim, o melhor ajuste da função experimental, que foi traçada por programa analógico, recebendo o gráfico correspondente, os pontos experimentais.

Dentro da conceituação clássica da análise cinética com traçadores radioativos, aceitou-se que o modelo dinâmico deveria ter número de compartimentos iguais ao número de componentes exponenciais encontradas (o conceito de compartimento é aqui restrito ao seu sentido cinético estrito).

Para o esquema assim elaborado, compatível com diversos modelos matemáticos, ensaiaram-se os mais prováveis, calculando-se, então, os parâmetros dos mesmos, a saber: ritmos de transferência entre compartimentos $\{k_{21}, k_{n1}, k_{12}, k_{1n}\}$ e os de remoção do sistema $\{k_{01}, k_{02}, \dots, k_{0n}\}$.

Paralelamente, cotejaram-se os dados cumulativos das excreções fecal e urinária com os complementos dos valores residuais corpóreos.

Para cada lote de ratos, traçaram-se os gráficos correspondentes às variações da atividade residual e as dos compartimentos, bem como das excreções fecal, urinária e global.

4. RESULTADOS

4.1. CONTROLES DAS CONDIÇÕES DE MARCAÇÃO E DE QUALIDADE

Determinação da concentração ideal do PGD. A Tabela I reúne as concentrações molares do Haemaccel, postas a reagir, e respectivos valores percentuais de $^{131}\text{I}^-$, de $^{131}\text{IO}_3^-$ e de rendimento radioquímico percentual. Como se deprende da análise da mesma, a concentração melhor é a de 0,25 mM, por corresponder ao maior rendimento (71%) com o menor teor de radioiodo livre nas suas duas formas químicas (2,6% de $^{131}\text{I}^-$ e 0,57% de $^{131}\text{IO}_3^-$).

Para os ensaios em animais as preparações obedeceram a este critério.

Determinação do tempo de reação ideal. A Tabela II oferece os dados relativos aos rendimentos % em função do tempo de reação. Ao mais elevado rendimento (71%) corresponde o tempo ideal de reação dentre os pesquisados.

O material de experimentação animal teve mais esta variável fixada.

Controle da estabilidade do produto marcado. Os valores numéricos percentuais de radioiodo livre ($^{131}\text{I}^-$), registrados em função de tempo para as diferentes faixas de temperatura ensaiadas, foram consignados na Tabela III.

4. RESULTADOS

4.1. CONTROLES DAS CONDIÇÕES DE MARCAÇÃO E DE QUALIDADE

Determinação da concentração ideal do PGD. A Tabela I reúne as concentrações molares do Haemaccel, postas a reagir, e respectivos valores percentuais de $^{131}\text{I}^-$, de $^{131}\text{IO}_3^-$ e de rendimento radioquímico percentual. Como se deprende da análise da mesma, a concentração melhor é a de 0,25 mM, por corresponder ao maior rendimento (71%) com o menor teor de radioiodo livre nas suas duas formas químicas (2,6% de $^{131}\text{I}^-$ e 0,57% de $^{131}\text{IO}_3^-$).

Para os ensaios em animais as preparações obedeceram a este critério.

Determinação do tempo de reação ideal. A Tabela II oferece os dados relativos aos rendimentos % em função do tempo de reação. Ao mais elevado rendimento (71%) corresponde o tempo ideal de reação dentre os pesquisados.

O material de experimentação animal teve mais esta variável fixada.

Controle da estabilidade do produto marcado. Os valores numéricos percentuais de radioiodo livre ($^{131}\text{I}^-$), registrados em função de tempo para as diferentes faixas de temperatura ensaiadas, foram consignados na Tabela III.

Decorre da análise da mesma que a conservação à baixa temperatura (4º - 6º C) é a que oferece as melhores condições de conservação.

4.2. ESTUDO CINÉTICO

Os valores numéricos da fração residual percentual experimental, os correspondentes ajustados por mínimos quadrados, bem como as frações percentuais cumulativas das excreções urinária e fecal experimentais, para cada um dos 10 lotes de ratos estudados, constam das Tabelas 1 a 10, que foram reunidas no apêndice. Como exemplo característico desses dados incluímos no presente capítulo, na Tabela IV, os correspondentes ao do lote nº 10.

A partir das funções ajustadas representativas da variação temporal da fração residual percentual, submetidas ao processo de "peeling", verificou-se que todas as funções resultavam ser soma de duas componentes exponenciais. Calcularam-se, assim, para cada uma delas, os valores numéricos de C_1 e C_2 , os respectivos valores de α_1 e α_2 , bem como os coeficientes de correlação (r) entre os valores experimentais e os calculados pela combinação dos termos exponenciais obtidos. Esses valores foram reunidos na Tabela V. A Figura 1 apresenta os dados gráficos do "peeling", aplicado ao lote nº 10.

Os dados das curvas representativas das frações % cumulativas das excreções urinárias receberam tratamento igual ao empregado para os dados de CCI, obtendo-se as suas componentes, sendo U_0 , U_1 e U_2 os valores das interseções com o eixo ordenadas e α_1 , α_2 os respectivos coeficientes angulares.

Na Tabela VI estão consignados os dados acima para os 10 lotes estudados e na Figura 2 a representação gráfica da decomposição da curva da fração % cumulativa excretada em suas componentes.

Tendo-se verificado que todas as curvas das frações residuais % experimentais se ajustaram de forma excelente ($\bar{r}=0,993$) à combinação linear de dois termos exponenciais do tipo:

$$X(t) = C_1 e^{-\alpha_1 t} + C_2 e^{-\alpha_2 t}$$

e as curvas das frações % cumulativas urinárias à expressão seguinte:

$$u_1(t) = Q_0 - \{ u_1 e^{-\alpha_1 t} + u_2 e^{-\alpha_2 t} \} \quad (\bar{r}=0,969)$$

aceitou-se que isto sugere, como altamente provável, uma distribuição bicompartimentalizada. Dentro desta sequência interpretativa, passou-se a analisar, por julgá-los mais prováveis, dois modelos cinéticos graficamente representados na Figura 3. Como se depreende da comparação entre os dois modelos, o A difere do B por ser drenado através do compartimento 1 (urina e fezes), enquanto o B seria drenado por ambos os compartimentos. Embora teoricamente compatível com duas alternativas: urina drenado A ou B, considerou-se apenas a hipótese da urina drenar o compartimento 1, por ser solução mais consentânea com o que se verifica com maior frequência.

Aplicando-se o desenvolvimento matemático, peculiar a cada um dos modelos, e os valores experimentais de C_1 , C_2 , Q_0 , u_1 , u_2 , α_1 e α_2 , puderam ser calculados os coeficientes de transferência correspondentes a cada um deles (k_{21} , k_{12} , k_{01} para A e k_{21} , k_{12} , k_{01} e k_{02} para B). Esses valores foram reunidos nas Tabelas VII e VIII.

Um desenvolvimento das soluções analíticas dos modelos encontra-se no apêndice.

O cálculo numérico correspondente foi realizado mercê de programa para o Computador IBM - 1620 II 40 K do Centro de Processamento de Dados do I.E.A. Os resultados para cada lote de ratos estudado acham-se nas Tabelas 11 a 20, nas quais constam, para cada um dos resultados, o tempo, a atividade do compartimento 1 e 2, as doses residuais, ajustadas e experimentais, bem como as frações excretadas, calculadas e decorrentes das medidas experimentais.

Obtidos os valores numéricos dos coeficientes de transferência de cada um dos modelos propostos, os sistemas de equações diferenciais correspondentes foram resolvidos no Computador analógico PACE TR-48, tendo-se como solução as curvas representativas das variações das atividades, nos compartimentos 1 e 2, as correspondentes às excreções urinária e fecal e à soma das duas.

Nos mesmos gráficos, lançaram-se os valores experimentais, relativos à atividade residual e às excreções urinária e fecal.

Nas figuras 4 e 5, acham-se representadas as curvas relati
vas aos modelos A e B do lote nº 10. Como se depreende das mesmas, a melhor
concordância é registrada na figura 4, correspondente ao modelo A. Comporta
mento inteiramente análogo foi verificado em todos os demais lotes estudados.

Aceitou-se, assim, como mais representativo da realidade bio
lógica, o modelo cinético caracterizado pela drenagem do compartimento 1 por
ambas as vias excretoras: urinária e fecal.

TABELA I

CÔNCENTRAÇÕES MOLARES DO PGD E RESPECTIVOS VALORES %
DE $^{131}\text{I}^-$, $^{131}\text{IO}_3^-$ E RENDIMENTO RADIOQUÍMICO

CONCENTRAÇÃO MOLAR DO HAEMACCEL*	$^{131}\text{I}^-$ (%)	$^{131}\text{IO}_3^-$ (%)	RENDIMENTO RADIOQUÍMICO (%)
$5 \times 10^{-5}\text{M} - 0,05\text{mM}$	2,08	0,68	31,31
$10 \times 10^{-5}\text{M} - 0,10\text{mM}$	4,04	1,48	51,82
$15 \times 10^{-5}\text{M} - 0,15\text{mM}$	5,00	0,34	64,12
$20 \times 10^{-5}\text{M} - 0,20\text{mM}$	4,41	0,40	68,23
$25 \times 10^{-5}\text{M} - 0,25\text{mM}$	2,60	0,57	71,00
$30 \times 10^{-5}\text{M} - 0,30\text{mM}$	3,65	0,14	69,12
$35 \times 10^{-5}\text{M} - 0,35\text{mM}$	4,07	0,80	68,20
$40 \times 10^{-5}\text{M} - 0,40\text{mM}$	3,14	2,49	56,30
$45 \times 10^{-5}\text{M} - 0,45\text{mM}$	2,70	0,32	57,50

* Calculada na base do peso molecular médio de 35.000.

TABELA II

DADOS RELATIVOS AOS RENDIMENTOS RADIOQUÍMICOS
% EM FUNÇÃO DO TEMPO DE REAÇÃO

TEMPO DE REAÇÃO (minutos)	RENDIMENTOS RADIOQUÍMICOS (%)
2	50
15	71
90	40

TABELA III

VALORES NUMÉRICOS % DE $^{131}\text{I}^-$ EM FUNÇÃO DE TEMPO PARA
AS DIFERENTES FAIXAS DE TEMPERATURA ENSAIADAS

DIAS	$^{131}\text{I}^-$ (%)		
	20 ^o - 25 ^o C	10 ^o - 15 ^o C	4 ^o - 6 ^o C
0	2,3	-	-
1	2,3	2,3	2,3
4	5,6	3,9	3,2
6	7,2	5,0	4,9

TABELA IV

VALORES NUMÉRICOS DA FRAÇÃO RESIDUAL % EXPERIMENTAL E AJUSTADA E DAS FRAÇÕES % CUMULATIVAS DAS EXCREÇÕES URINÁRIA E FECAL EXPERIMENTAIS DO LOTE DE RATOS Nº10

TEMPO (HORAS)	(%) RESIDUAL EXPERIMENTAL	(%) RESIDUAL AJUSTADA	(%) CUMULATIVA URINÁRIA	(%) CUMULATIVA FECAL
5,00	60,7	57,2	40,0	-
7,00	52,0	49,0	42,0	1,4
15,00	36,2	34,7	45,0	17,2
17,00	34,5	33,3	46,0	17,3
21,00	31,9	31,3	52,0	20,0
28,00	29,4	29,2	53,0	20,1
36,00	27,5	27,5	54,0	20,2
46,00	25,6	25,6	54,3	21,0
52,00	25,0	24,6	55,2	21,1
60,00	23,0	23,2	55,5	21,2
68,00	22,0	22,0	55,8	22,0
74,00	21,0	21,1	56,0	22,1
80,00	20,2	20,2	56,2	22,5
86,00	19,4	19,4	56,5	23,0
90,00	18,9	18,9	57,8	24,3
120,00	15,3	15,4	58,0	27,7
150,00	12,5	12,5	58,5	30,0

TABELA V

VALORES NUMÉRICOS DE C_1 , C_2 , α_1 e α_2 DAS COMPONENTES EXPONENCIAIS DAS FUNÇÕES REPRESENTATIVAS DA VARIACÃO TEMPORAL DA FRAÇÃO RESIDUAL % E RESPECTIVOS COEFICIENTES DE CORRELAÇÃO ("r") DE CADA LOTE DE RATOS ESTUDADOS

L O T E Nº	COEFICIENTES ANGULARES		INTERSEÇÃO DAS FUNÇÕES COM A ORDENADA t=0		COEFICIENTES DE CORRELAÇÃO "r"
	α_1	α_2	C_1	C_2	
1	-0,0048	-0,1788	30,01	69,99	0,982
2	-0,0096	-0,1213	30,03	69,97	0,982
3	-0,0066	-0,1165	14,23	85,77	0,983
4	-0,0070	-0,1330	16,03	83,97	0,999
5	-0,0097	-0,1322	16,40	83,60	0,996
6	-0,0148	-0,2331	37,90	62,10	0,998
7	-0,0119	-0,2317	43,20	56,80	0,993
8	-0,0079	-0,1891	34,13	65,87	0,999
9	-0,0075	-0,1844	32,38	67,62	0,999
10	-0,0069	-0,2056	35,23	64,77	0,999

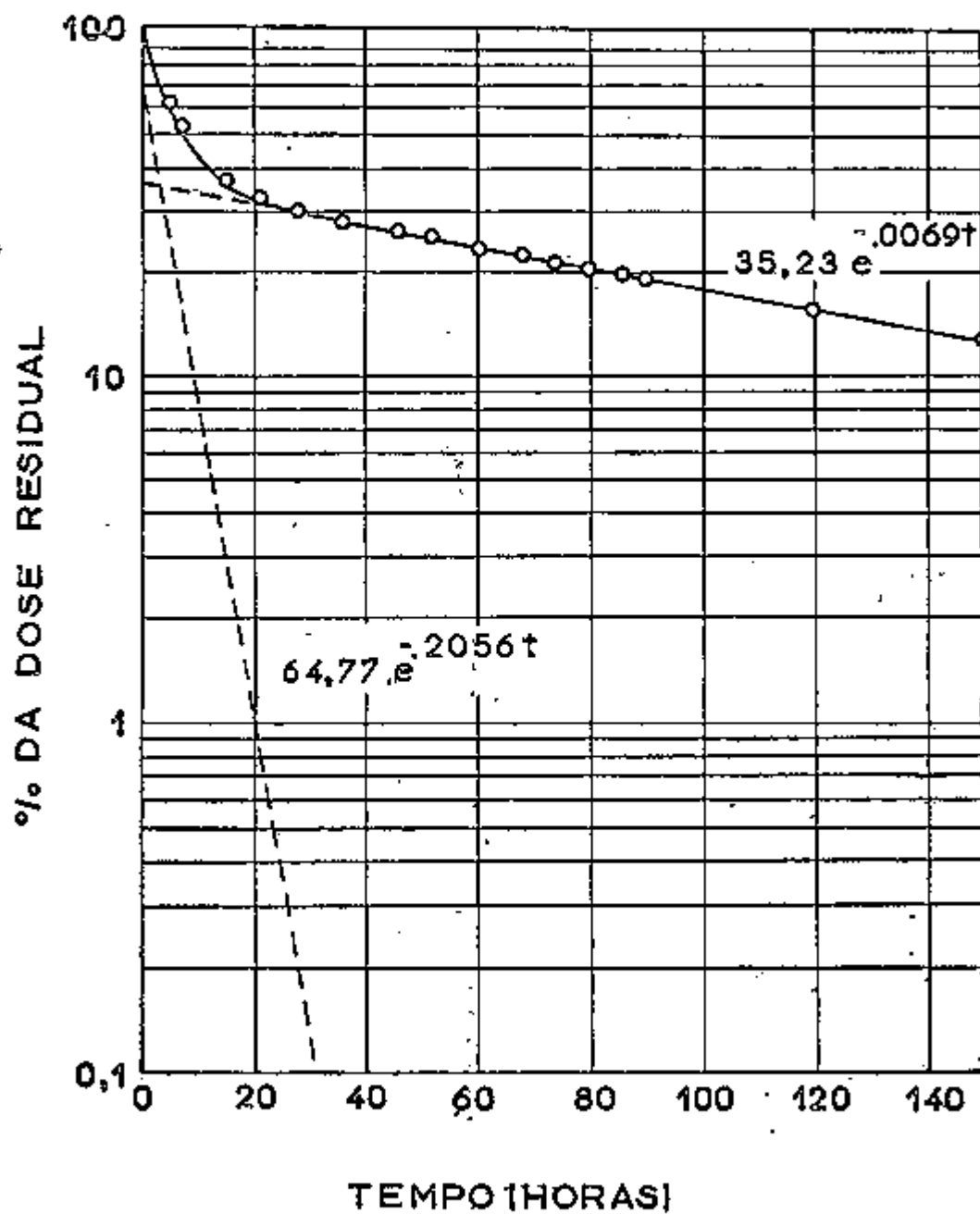


FIGURA 1. DECOMPOSIÇÃO GRÁFICA DA CURVA DA VARIAÇÃO TEMPORAL DA FRAÇÃO RESIDUAL %, APLICADA AO LOTE DE RATOS Nº10

TABELA VI

VALORES NUMÉRICOS DE Q_0 , U_1 , U_2 , α_1 , e α_2 DAS COMPONENTES EXPONENCIAIS DAS CURVAS REPRESENTATIVAS DAS FRAÇÕES % CUMULATIVAS DAS EXCREÇÕES URINÁRIAS E RESPECTIVOS COEFICIENTES DE CORRELAÇÃO ("r") DE CADA LOTE DE RATOS ESTUDADOS

L O T E Nº	COEFICIENTES ANGULARES		INTERSEÇÃO DAS CURVAS COM A ORDENADA $t=0$			COEFICIENTES DE CORRELAÇÃO "r"
	α_1	α_2	Q_0	U_1	U_2	
1	-0,0048	-0,1788	74,40	0,00	74,40	0,978
2	-0,0096	-0,1213	66,73	20,35	46,38	0,959
3	-0,0066	-0,1165	63,26	3,75	59,51	0,972
4	-0,0070	-0,1330	50,50	3,16	47,24	0,988
5	-0,0097	-0,1322	65,07	18,27	46,80	0,991
6	-0,0148	-0,2331	79,11	21,04	58,07	0,995
7	-0,0119	-0,2317	73,81	19,04	54,80	0,988
8	-0,0079	-0,1891	57,28	11,91	45,37	0,911
9	-0,0075	-0,1844	72,06	11,02	61,04	0,985
10	-0,0069	-0,2056	63,44	12,28	51,16	0,927

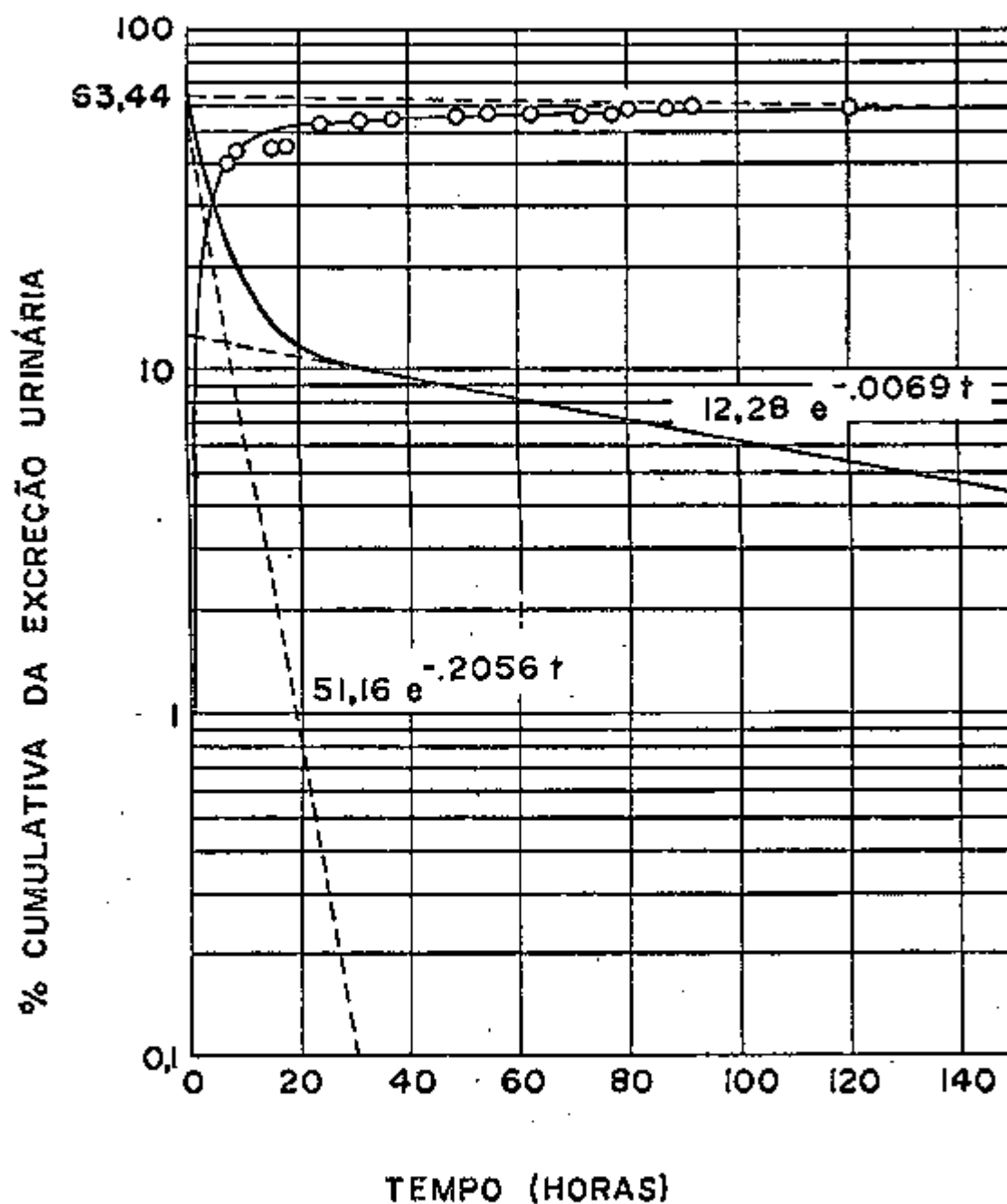


FIGURA 2. REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DA DECOMPOSIÇÃO DA CURVA DA FRAÇÃO % CUMULATIVA EXCRETADA, APLICADA AO LOTE DE RATOS Nº10

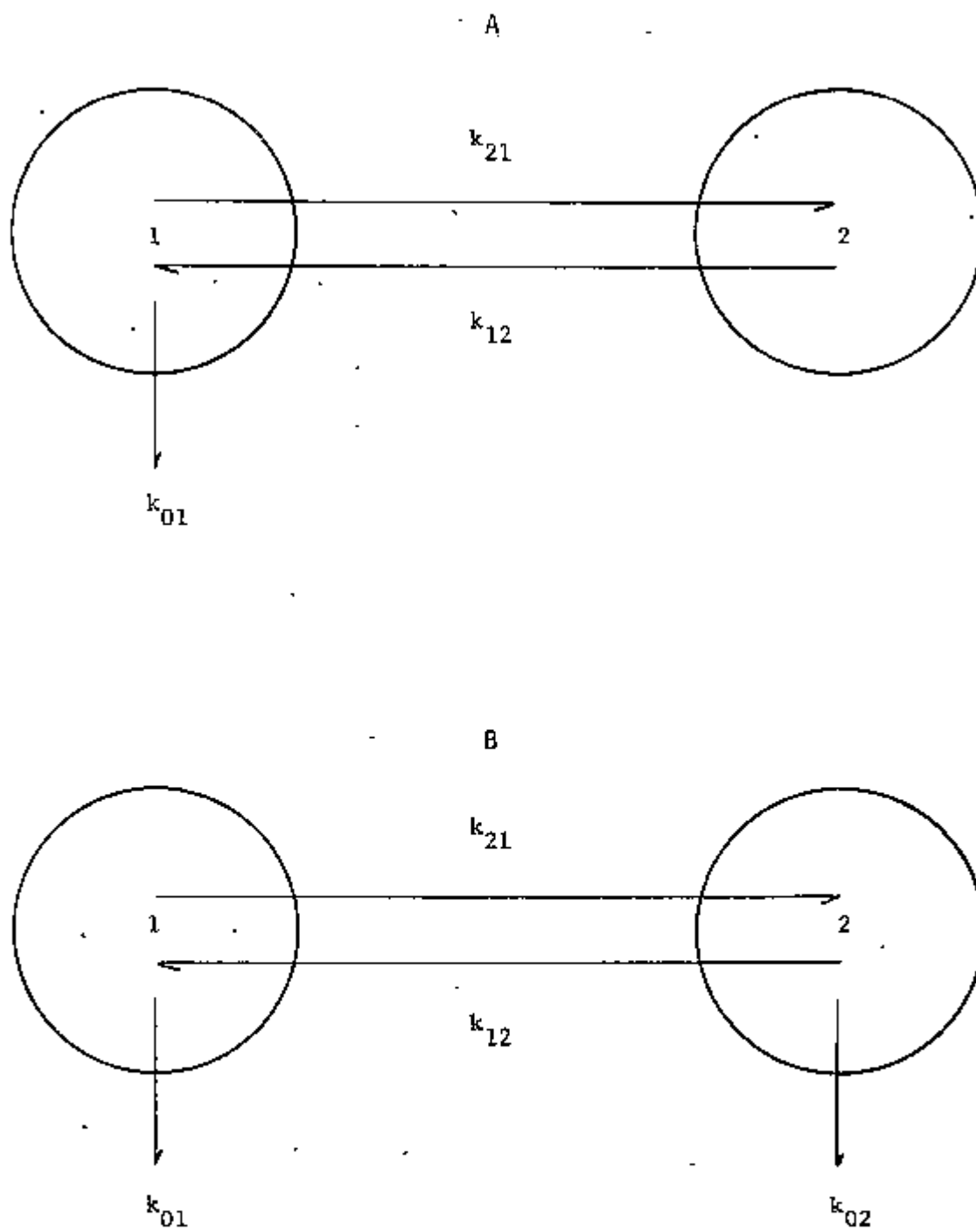


FIGURA 3. MODELOS CINÉTICOS A e B

TABELA VII

VALORES NUMÉRICOS DOS COEFICIENTES DE TRANSFERÊNCIA
CORRESPONDENTES AO MODELO CINÉTICO A

L O T E Nº	COEFICIENTES DE TRANSFERÊNCIA (h^{-1})		
	k_{21}	k_{12}	k_{01}
1	0,0502	0,0068	0,1265
2	0,0298	0,0133	0,0877
3	0,0146	0,0077	0,1009
4	0,0189	0,0082	0,1128
5	0,0183	0,0114	0,1121
6	0,0746	0,0229	0,1504
7	0,0864	0,0202	0,1363
8	0,0580	0,0117	0,1273
9	0,0539	0,0109	0,1271
10	0,0664	0,0105	0,1356

TABELA VIII

VALORES NUMÉRICOS DOS COEFICIENTES DE TRANSFERÊNCIA
CORRESPONDENTES AO MODELO CINÉTICO B

L O T E Nº	COEFICIENTES DE TRANSFERÊNCIA (h^{-1})			
	k_{21}	k_{12}	k_{01}	k_{02}
1	0,0457	0,0001	0,1330	0,0048
2	0,0593	0,0068	0,0582	0,0065
3	0,0465	0,0009	0,0696	0,0061
4	0,0695	0,0008	0,0630	0,0066
5	0,0651	0,0062	0,0636	0,0069
6	0,0897	0,0117	0,1384	0,0080
7	0,0986	0,0084	0,1292	0,0073
8	0,1003	0,0035	0,0867	0,0064
9	0,0697	0,0032	0,1134	0,0054
10	0,0980	0,0032	0,1060	0,0053

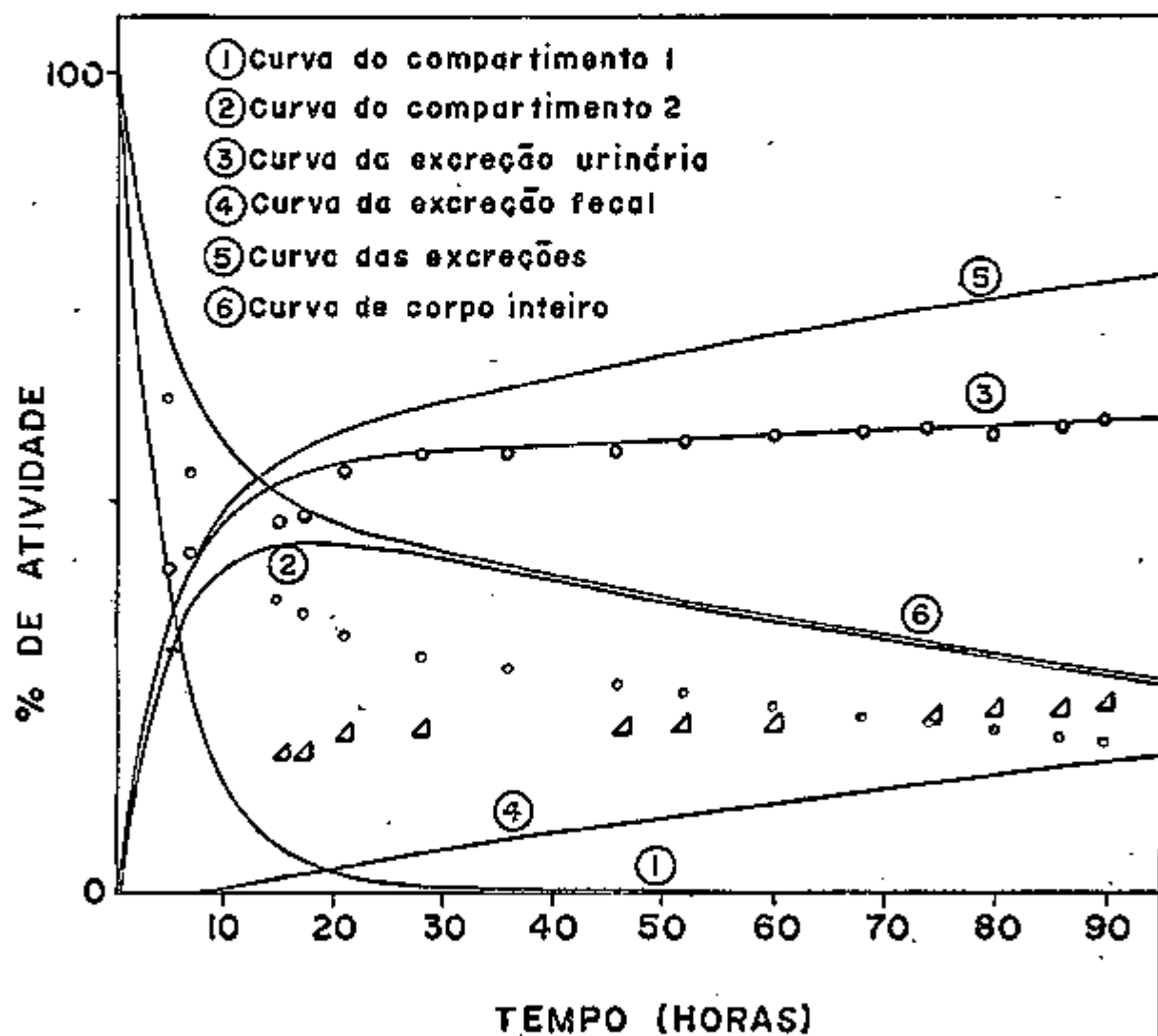


FIGURA 5. REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DAS CURVAS RELATIVAS AO MODELO CINÉTICO B DO LOTE DE RATOS Nº10.

5. COMENTÁRIOS

Dentro da esquematização estabelecida, logrou-se marcar com um ra^o dionuclídeo gama-emissor ($^{131}\text{I}^-$) a gelatina parcialmente degradada e polime^rizada, que é utilizada como substituto de plasma.

A marcação era perfeitamente previsível, uma vez que já estava bem assente a possibilidade de se iodar os radicais tirosil de estruturas proteí^cas (13, 3, 14).

Restava padronizar alguns detalhes técnicos inerentes à massa de proteína posta a reagir, ao tempo de reação e às condições de conservação. Esses aspectos foram apurados, chegando-se a fixar que a concentração de $2,5 \times 10^{-4}\text{M}$ é a mais adequada, 15 minutos o tempo de reação e $40^\circ - 60^\circ\text{C}$ a faix^a de temperatura de escolha para a conservação.

Para o material assim marcado, pôde-se estabelecer, com base nos dados experimentais decorrentes da planificação exposta e justificada, um comportamento cinético compatível com uma função soma de dois termos exponenciais, obedecendo à equação:

$$x(t) = C_1 e^{-\alpha_1 t} + C_2 e^{-\alpha_2 t}$$

Esta solução genérica poderia ser aplicável a sistemas dinâmicos distintos, interpretáveis segundo modelos diversos.

Sendo a informação experimental de corpo inteiro relativa à ativi^d

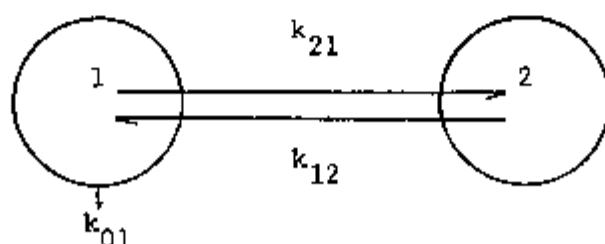
dade global corpórea independentemente de sua distribuição, há que considerar, inicialmente, as hipóteses ligadas a um sistema não compartimentalizado, ou seja, a uma fase única. Nesta haveria, em senso cinético estrito, dois compartimentos. Dentro deste conceito teríamos, como possibilidades mais prováveis as seguintes:

1. Existência no material marcado de duas frações com comportamento biológico distinto: uma, rapidamente removida do sistema (compartimento 1), outra, com ritmo de remoção mais lento (compartimento 2). O andamento da curva da atividade residual seria análogo ao registrado no caso de dois radionuclídeos, com meia-vida diferentes, e determinados simultaneamente. Os dados experimentais seriam insuficientes para estabelecer se os respectivos espaços de distribuição fossem fisicamente iguais em sua topografia.

2. A partir do material originalmente marcado, formar-se-ia novo material marcado com comportamento biológico diferente do primeiro. Esta hipótese, enquadrando-se no esquema da curva experimental, não nos informaria quanto à topografia da distribuição dos dois compartimentos cinéticos. Enquadra-se no esquema geral da substância marcada ser a precursora da neo-formada.

Passando para sistemas representados por fase bicompartimentalizada, igualmente compatível com os dados experimentais (figura 6), poderíamos encarar a existência de um compartimento de acúmulo, no qual a substância marcada fica como que sequestrada, com volta muito lenta para o compartimento que é drenado para o exterior. Este sequestro de parte do material permitiria à fração restrita ao compartimento 1 de ser rapidamente removida, conferindo à curva da atividade residual o andamento registrado.

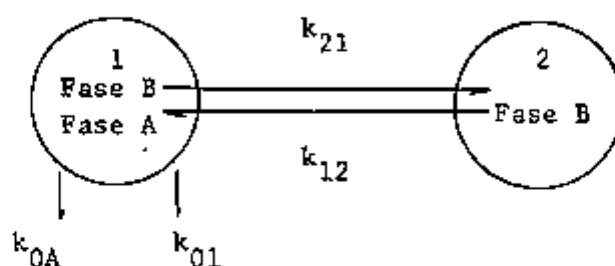
FIGURA 6



Se analisarmos mais detidamente as três hipóteses formuladas, obser

vamos que, tanto a primeira como a última, poderiam se confundir, no sentido de que o material marcado, constituído por duas frações de comportamento biológico diferente, distribuir-se-ia em duas fases, uma unicompartimentalizada, outra, subdividida em dois compartimentos, sendo comum o espaço de distribuição da fase de uma fração com o compartimento de introdução da outra, segundo o esquema da figura 7.

FIGURA 7



Ou, alternativamente, a existência de um compartimento de transferência em acúmulo relativo com volta lenta (do compartimento 1 para o 2 da figura 7) seria justificado pela diferença de comportamento de parte do material marcado, o que nos levaria ao modelo da figura 6, com iguais implicações cinéticas.

Em face do exposto, vemos que o modelo cinético da figura 6 pode ser aceito, como o foi, para o cálculo dos parâmetros que definem o sistema em estudo.

Na etapa atual e dentro da programação experimental estabelecida, não temos elementos para estabelecer se, realmente, existem, no material marcado, frações com comportamento biológico distinto. Podemos supor, no entanto, que esta possibilidade seja plausível pelas próprias características cinéticas do sistema analisado e por dados da literatura.

Já nos referimos aos trabalhos de HAVERS e col. (8) nesse sentido. Cumpre lembrar os de SCHMIDT-THOMÉ (26) que referem ser o PGD constituído por fragmentos de gelatina degradada e polimerizada, de tamanhos diferentes, com peso molecular médio da ordem de 35.000. Esses autores referem que os fragmentos menores abandonariam o leito vascular muito mais rapidamente, sendo degradados logo a seguir.

Essas referências e os valores de nossos dados experimentais mostram que é necessário ampliar a coleta de dados, antes de poder definir as

características de distribuição e de comportamento cinético do PGD. Devem ser programados novos ensaios orientados, agora, no sentido de acompanhar as variações temporais da atividade no plasma (compartimento de introdução) a prazos suficientemente longos para que se possa definir o ritmo de remoção lenta registrado pelo CCI. É mister tentar fracionar o material marcado (eletróforeses e cromatografias em meios diversos) na busca de identificação de frações distintas.

É necessário submeter plasma e urina a igual fracionamento, para identificar e quantificar as eventuais contribuições radioativas de cada fração protéica e do radioiodo liberado pelo processo de degradação catabólica.

De posse desses dados será muito provável formular um modelo cinético que permita estabelecer as bases de estudo do problema fundamentalmente projetado.

A etapa atual, embora insuficiente para dar as respostas totais, foi, a nosso ver, muito útil por permitir, para o futuro, um planejamento mais completo e realmente dirigido para as metas essenciais.

6. CONCLUSÕES

Dentro do planejamento previsto para esta etapa dos trabalhos, o PGD foi marcado com radioiodo (^{131}I). Foram estabelecidas as condições ótimas para a marcação, tempo de reação e conservação, a saber:

- a) massa posta a reagir correspondente a $2,5 \times 10^{-4}\text{M}$;
- b) tempo ideal de reação 15 minutos;
- c) conservação em geladeira a $4^{\circ} - 6^{\circ}\text{C}$;

O comportamento cinético registrado é compatível com um modelo bi-compartimentalizado (senso strictus) com os seguintes parâmetros médios:

$$\bar{C}_1 = 28,95 \pm 10,03$$

$$\bar{C}_2 = 71,05 \pm 10,03$$

$$\bar{\alpha}_1 = -0,0087 \pm 0,0029$$

$$\bar{\alpha}_2 = -0,1726 \pm 0,0443$$

$$\bar{k}_{12} = 0,0124 \pm 0,0053$$

$$\bar{k}_{21} = 0,0471 \pm 0,0254$$

$$\bar{k}_{01} = 0,1217 \pm 0,0185$$

O modelo cinético é condizente com interpretações diversas para cuja elucidação é mister continuar as investigações, programando para o futuro o estudo das variações da atividade plasmática em função de tempo; fracionamento do material marcado e o seguimento das eventuais frações no plasma e nos excretas.

8. ABSTRACTS

A blood plasma substitute (Haemacel - PGD) which has as a base a degraded and polymerized gelatin, was labelled with radioactive iodine (I-131) and preliminary essays of its kinetic behaviour was done.

We have used the labelling method of McFarlane. The results obtained - radiochemical yield and purity - were favorable.

The kinetic behaviour the residual radioactivity studied by measuring the residual radioactivity of the body and excretas in groups of male Wistar rats for a maximum period of 150 hours.

These results have shown an excellent correlation for a two components exponential function's adjustment, suggesting therefore a bi-compartmental mathematical model.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS*

1. ALLOSOP, C.B., ed. The measurement of body radioactivity. Papers read at Conference held at Leeds, Apr. 16-17, 1956. Brit.J.Radiol. Suppl. 7, 1957. 136 p.
2. BAYLISS, W.H. J.Pharmacol. exp. Ther., Baltimore, 15:29, 1920 apud MUSCHIAWECK, R. & BENOIT, W. Zur Pharmakologie eines neuen kolloidalen Plasmaersatzmittels. Arzneimittel-Forsch., Aulendorf, 12:380 - 2, 1962.
3. BOCCI, V. Efficient labelling of serum proteins with ^{131}I using chloramine T. Int. J. appl. Radiat. Isotopes, New York, 15:449-56, 1964.
4. BROWNELL, G.L. et alii. Nomenclature for tracer kinetics. Int. J. appl. Radiat. Isotopes, New York, 19:249-62, 1968.
5. FISCHER, D.A. & ODDIE, T.H. Whole body counting ^{131}I labelled triiodo thyronine. J. clin. Endocr. Metab., Springfield, 24(8):733, 1964.
6. FORBES, G.B. Nutritional application of the whole body counter. Nutr. Rev., New York, 21 (11):321, 1963.

* De acordo com "Norma Brasileira de Referências Bibliográficas", PNB 66 da A.B.N.T.
As abreviaturas dos títulos de periódicos foram feitas com o "World List of Scientific Periodicals" 4. ed., London, 1964.

7. GARROW, J.S. The use and calibration of a small whole body counter for the measurement of total potassium in malnourished infants. W. Indian med. J., Kingston, 14(2):73, 1965.
8. HAVERS, L. et alii. Klinisch-experimentelle Untersuchungen mit einem neuen Plasmaexpander. Dt. med. Wschr., Leipzig, 87:730-7, 1962.
9. HECHT, G.H. & WEESE, H. Munch. med. Wschr., München, 90:11-15, 1943 apud MUSCHAWECK, R. & BENOIT, W. Zur Pharmakologie eines neuen kolloidalen Plasmaersatzmittels. Arzneimittel-Forsch., Aulendorf, 12:380-2, 1962.
10. HEVESY, G. & HOFER, E. Nature, London, 134:879, 1934. In SACKS, J. Isotopic tracers in biochemistry and physiology. New York, Mc Graw-Hill, 1953. p.1-15.
11. HEVESY, G. Radioactive indicators. Their application in Biochemistry, animal physiology and pathology. In MULLIGAN, W. & FRANCIS, G.E. Isotopic tracers. London, University of London, 1954. p.1-18.
12. HOGAN, J.J. J. Am. med. Ass., Chicago, 64:721, 1915 apud HAVERS, L. et alii. Klinisch-experimentelle Untersuchungen mit einem neuen Plasmaexpander. Dt. med. Wschr., Leipzig, 87:730-7, 1962.
13. HUGHES, W.L. & STRAESSLE, R.J. Preparation and plasma protein. XXIV. Iodination of human serum albumin. J. Am. chem. Soc., Easton, 72:452-7, 1950.
14. HUNTER, W.M. & GREENWOOD, F.C. Preparation of iodine-131 labelled human growth hormone of high specific activity. Nature, London 194-6, 1962.
15. INGELMAN, B. & GRÖNWALL, A. Acta physiol.scand., Stockholm, 7:48, 1943 apud MUSCHAWECK, R. & BENOIT, W. Zur Pharmakologie eines neuen kolloidalen Plasmaersatzmittels. Arzneimittel-Forsch., Aulendorf, 12:380-2, 1962.
16. LACASSAGNE, A. & LATTES, J.S. Méthode auto-histo-radiographique pour la détection dans les organes du polonium injecté. C.r. heb. Séanc.

Acad. Sci., Paris, 178:488-92, 1924.

17. LAW, D.H. et alii. Studies of albumin metabolism using whole body counting technique. Clin. Res., New York, 12(2):274, 1964.
18. McDONALD, N.S. et alii. Medical utility of a total body counter. J. nucl. Med., Chicago, 8(8):588, 1967.
19. McFARLANE, A.S. Efficient trace-labelling of proteins with iodine. Nature, London, 182:53, 1958.
20. MEHL, J.C. Whole body counters around the world. Nucleonics, 21 (10). 50, 1963.
21. MONASTERIO, G. & DONATO, L. I radioisotopi nell'indagine medica. Pisa, Minerva medica, 1960. p.19-135.
22. MUSCHAWECK, R. & BENOIT, W. Zur Pharmakologie eines neuen kolloidalen Plasmaersatzmittels. Arzneimittel-Forsch, Aulendorf, 12:380-2, 1962.
23. POWERS, J.C. et alii. Red blood cell and plasma distribution during experimental vasodilatator hypotension. Surgery Gynec.obstet., Chicago, 126:1257-62, 1968.
24. REEVE, E.B. Regulation of blood volume. Circulation, New York, 21:1.176-83, 1960.
25. RESCIGNO, A. & SEGRÈ, C. Drug and tracer kinetics. Blaisdele, Waltham, 1966: p.4-53.
26. SCHMIDT-THOME, J. et alii. Zur Chemie eines neuen Plasmaexpanders. Arzneimittel-Forsch., 12:378, 1962.
27. SCHOENHEIMER, R. & RITTENBERG, D. Deuterium as an indicator in the study of intermediary metabolism. III. The role of the fat tissues. J. biol.Chem., Baltimore, 111:175, 1935.
28. SCHOLER, H. Fundamental consideration on blood volume. Am. Heart. J. St. St.Louis, 69:701-12, 1965.

29. SHEPPARD, C.W. Basic principles of the tracer method. New York, Wiley, 1962. p. 1-29 e 49.53.
30. STIERLEN, G.Z. Ges. exp. med. 106:201, 1939 apud MUSCHAWECK, R. BENOIT, W. Zur Pharmakologie eines neuen kolloidalen Plasmaersatzmittels. Arzneimittel-Forsch, Aulendorf, 12:380-2, 1962.
31. TROTT, N.G. In vivo radioactivity measurement. Br. J. Radiol., London, 39:12, 1966
32. UREY, H.C. J. appl. Phys., Lancaster, 12:270, 1941. In SACKS, J. Isotopic tracers in biochemistry and physiology. New York, Mc Graw-Hill, 1953 p. 1-15.
33. VENNART, J. Use of whole body counter in radiological protection. Nature, London, 204(2):1041, 1964.
34. WASSERMAN, K. & MAYERSON, H.S. Plasma volume changes compared with hematocrit and plasma protein changes after infusion. Am. J. Physiol., Boston, 182:419-27, 1955.
35. ZUCAS, S.M. et alii. Gaiola metabólica para ratos, testados por meio de zinco radioativo (^{65}Zn) Revta. Fac. Farm. Bioquim., São Paulo, 7(2):353-9, 1969.

10. APÊNDICE

DESENVOLVIMENTO DAS SOLUÇÕES ANALÍTICAS DOS MODELOS CINÉTICOS A E B

O modelo A da figura 3 pode ser representado por um sistema de equações diferenciais de primeira ordem [21, 25, 29], com coeficientes constantes.

$$\frac{d X_1 (t)}{dt} = -k_{11} X_1 (t) + k_{12} X_2 (t) \quad (1)$$

$$\frac{d X_2 (t)}{dt} = k_{21} X_1 (t) - k_{12} X_2 (t) \quad (2)$$

$$k_{11} = k_{01} + k_{21}$$

Com condições iniciais:

$$X_1 (0) = 1$$

$$X_2 (0) = 0$$

onde:

$X_i (t)$ = radioatividade do i - ésimo compartimento no instante t .

$X (t) = \sum_{i=1}^2 X_i (t)$ = radioatividade corpórea residual.

$\frac{d X_1}{dt}$ = derivada no tempo da radioatividade no i -ésimo compartimento.

k_{ij} = \bar{e} a fração da radioatividade transferida do j -ésimo compartimento para o i -ésimo compartimento na unidade de tempo.

k_{ii} = \bar{e} a fração da radioatividade que deixa o i -ésimo compartimento por unidade de tempo.

A solução das equações desse sistema pode ser obtida, com auxílio das transformadas de Laplace (29):

$$s L \{X_1(t)\} - X_1(0) = -k_{11} L \{X_1(t)\} + k_{12} L \{X_2(t)\} \quad (3)$$

$$s L \{X_2(t)\} - X_2(0) = k_{21} L \{X_1(t)\} - k_{12} L \{X_2(t)\} \quad (4)$$

onde s indica a variável complexa.

Fazendo $L \{X_1(t)\} = X_1(s)$ e $L \{X_2(t)\} = X_2(s)$ temos

$$(s + k_{11}) X_1(s) - k_{12} X_2(s) = 1 \quad (5)$$

$$-k_{21} X_1(s) + (s + k_{12}) X_2(s) = 0 \quad (6)$$

multiplicando (5) por $(s + k_{12})$ e (6) por k_{12} e somando, obtemos:

$$X_1(s) = \frac{s + k_{12}}{(s + k_{11})(s + k_{12}) - k_{12} k_{21}} \quad (7)$$

multiplicando (5) por k_{21} e (6) por $(s + k_{11})$ e somando, obtemos:

$$X_2(s) = \frac{k_{21}}{(s + k_{11})(s + k_{12}) - k_{12} k_{21}} \quad (8)$$

Sendo $-\alpha_1$ e $-\alpha_2$ as raízes do denominador, podemos escrever que:

$$s^2 + (k_{11} + k_{12})s + k_{11} k_{12} - k_{12} k_{21} = (s + \alpha_1)(s + \alpha_2)$$

e portanto:

$$X_1(s) = \frac{s + k_{12}}{(s + \alpha_1)(s + \alpha_2)} \quad (9)$$

$$X_2(s) = \frac{k_{21}}{(s + \alpha_1)(s + \alpha_2)} \quad (10)$$

Aplicando-se a inversa da transformada de Laplace, temos:

$$X_1(t) = \frac{k_{12} - \alpha_1}{\alpha_2 - \alpha_1} e^{-\alpha_1 t} + \frac{k_{12} - \alpha_2}{\alpha_1 - \alpha_2} e^{-\alpha_2 t}$$

$$X_2(t) = \frac{k_{21}}{\alpha_2 - \alpha_1} e^{-\alpha_1 t} + \frac{k_{21}}{\alpha_1 - \alpha_2} e^{-\alpha_2 t}$$

considerando:

$$A_1 = \frac{k_{12} - \alpha_1}{\alpha_2 - \alpha_1} \quad e \quad A_2 = \frac{k_{12} - \alpha_2}{\alpha_1 - \alpha_2}$$

A equação do compartimento 1 é expressa por:

$$X_1(t) = A_1 e^{-\alpha_1 t} + A_2 e^{-\alpha_2 t} \quad (11)$$

De modo análogo:

$$B_1 = \frac{k_{21}}{\alpha_2 - \alpha_1} \quad e \quad B_2 = \frac{k_{21}}{\alpha_1 - \alpha_2}$$

a equação do compartimento 2 é expressa por:

$$X_2(t) = B_1 e^{-\alpha_1 t} + B_2 e^{-\alpha_2 t} \quad (12)$$

então:

$$X(t) = (A_1 + B_1) e^{-\alpha_1 t} + (A_2 + B_2) e^{-\alpha_2 t}$$

fazendo:

$$A_1 + B_1 = C_1$$

$$A_2 + B_2 = C_2$$

Temos:

$$X(t) = C_1 e^{-\alpha_1 t} + C_2 e^{-\alpha_2 t}$$

Os ritmos de troca foram determinados a partir da decomposição da curva do CCI, em combinação linear de exponenciais:

Substituindo (11) e (12) nas equações (1) e (2):

$$\begin{aligned} - (A_1 \alpha_1 e^{-\alpha_1 t} + A_2 \alpha_2 e^{-\alpha_2 t}) &= - k_{11} (A_1 e^{-\alpha_1 t} + A_2 e^{-\alpha_2 t}) + \\ &+ k_{12} (B_1 e^{-\alpha_1 t} + B_2 e^{-\alpha_2 t}) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} - (B_1 \alpha_1 e^{-\alpha_1 t} + B_2 \alpha_2 e^{-\alpha_2 t}) &= k_{21} (A_1 e^{-\alpha_1 t} + A_2 e^{-\alpha_2 t}) - \\ &- k_{22} (B_1 e^{-\alpha_1 t} + B_2 e^{-\alpha_2 t}) \end{aligned}$$

ou ainda:

$$A_1 \alpha_1 e^{-\alpha_1 t} + A_2 \alpha_2 e^{-\alpha_2 t} = (k_{11} A_1 - k_{12} B_1) e^{-\alpha_1 t} + (k_{11} A_2 - k_{12} B_2) e^{-\alpha_2 t}$$

$$B_1 \alpha_1 e^{-\alpha_1 t} + B_2 \alpha_2 e^{-\alpha_2 t} = (k_{21} B_1 - k_{22} A_1) e^{-\alpha_1 t} + (k_{21} B_2 - k_{22} A_2) e^{-\alpha_2 t}$$

igualando os coeficientes das exponenciais temos:

$$k_{11} A_1 - k_{12} B_1 = A_1 \alpha_1$$

$$k_{11} A_2 - k_{12} B_2 = A_2 \alpha_2$$

$$k_{21} B_1 - k_{22} A_1 = B_1 \alpha_1$$

$$k_{21} B_2 - k_{22} A_2 = B_2 \alpha_2$$

colocando sob forma matricial:

$$\begin{bmatrix} k_{11} & -k_{12} \\ -k_{21} & k_{22} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} A_1 & A_2 \\ B_1 & B_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} A_1 & A_2 \\ B_1 & B_2 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \alpha_1 & 0 \\ 0 & \alpha_2 \end{bmatrix}$$

pos-multiplicando por:

$$\begin{bmatrix} A_1 & A_2 \\ B_1 & B_2 \end{bmatrix}^{-1}$$

e sendo:

$$\begin{bmatrix} A_1 & A_2 \\ B_1 & B_2 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} A_1 & A_2 \\ B_1 & B_2 \end{bmatrix}^{-1} = \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix}$$

ficamos com:

$$\begin{bmatrix} k_{11} & -k_{12} \\ -k_{21} & k_{22} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} A_1 & A_2 \\ B_1 & B_2 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \alpha_1 & 0 \\ 0 & \alpha_2 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} A_1 & A_2 \\ B_1 & B_2 \end{bmatrix}^{-1}$$

como : $A_2 = 1 - A_1$

e

$B_2 = -B_1$

$$\begin{bmatrix} k_{11} & -k_{12} \\ -k_{21} & k_{22} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} A_1 & 1-A_1 \\ B_1 & -B_1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \alpha_1 & 0 \\ 0 & \alpha_2 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} A_1 & 1-A_1 \\ B_1 & -B_1 \end{bmatrix}^{-1}$$

achando a inversa de

$$\Delta = \begin{bmatrix} A_1 & A_2 \\ B_1 & B_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} A_1 & 1-A_1 \\ B_1 & -B_1 \end{bmatrix}$$

temos:

$$\begin{bmatrix} A_1 & 1 - A_1 \\ B_1 & -B_1 \end{bmatrix}^{-1} = \begin{bmatrix} \frac{-B_1}{\det \Delta} & \frac{A_1 - 1}{\det \Delta} \\ \frac{-B_1}{\det \Delta} & \frac{A_1}{\det \Delta} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & \frac{1 - A_1}{B_1} \\ 1 & -\frac{A_1}{B_1} \end{bmatrix}$$

determinante $\Delta = -A_1 B_1 - (1 - A_1) B_1 = -B_1$

$$\begin{bmatrix} k_{11} & -k_{12} \\ -k_{21} & k_{12} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} A_1 & 1 - A_1 \\ B_1 & -B_1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \alpha_1 & 0 \\ 0 & \alpha_2 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 1 & \frac{1 - A_1}{B_1} \\ 1 & -\frac{A_1}{B_1} \end{bmatrix}$$

Efetuada o produto matricial temos:

$$\begin{bmatrix} k_{11} & -k_{12} \\ -k_{21} & k_{12} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} A_1 (\alpha_1 - \alpha_2) + \alpha_2 & \frac{A_1 (1 - A_1) (\alpha_1 - \alpha_2)}{B_1} \\ B_1 (\alpha_1 - \alpha_2) & A_1 (\alpha_2 - \alpha_1) + \alpha_1 \end{bmatrix}$$

portanto: $k_{11} = A_1 (\alpha_1 - \alpha_2) + \alpha_2$ (13)

$k_{21} = B_1 (\alpha_2 - \alpha_1)$ (14)

$k_{12} = \frac{A_1 (1 - A_1) (\alpha_2 - \alpha_1)}{B_1} = A_1 (\alpha_2 - \alpha_1) + \alpha_1$ (15)

como: $A_1 + B_1 = C_1$

$C_1 =$ medido experimentalmente

$B_1 = C_1 - A_1$

e considerando (15) temos:

$A_1 (1 - A_1) (\alpha_2 - \alpha_1) = (C_1 - A_1) A_1 (\alpha_2 - \alpha_1) + \alpha_1 (C_1 - A_1)$

$$\therefore A_1 = \frac{\alpha_1 C_1}{\alpha_2 (1 - C_1) + \alpha_1 C_1} \quad (16)$$

$$A_2 = 1 - A_1 \quad (17)$$

$$B_1 = C_1 - A_1 \quad (18)$$

$$B_2 = -B_1 \quad (19)$$

obtendo-se deste modo, a partir da curva de CCI (C_1 , α_1 e α_2) as curvas (11) e (12) respectivamente dos compartimentos 1 e 2, os valores A_1 e B_1 substituídos nas expressões (13), (14) e (15) permitem determinar os ritmos de transferência sendo:

$$k_{01} = k_{11} - k_{21} = (\alpha_1 - \alpha_2) (A_1 + B_1) + \alpha_2$$

O modelo B da figura 3 pode ser representado por um sistema de equações diferenciais de 1ª ordem (21, 25, 29), com coeficientes constantes.

$$\frac{d X_1 (t)}{dt} = -k_{11} X_1 (t) + k_{12} X_2 (t) \quad (1)$$

$$\frac{d X_2 (t)}{dt} = k_{12} X_1 (t) - k_{22} X_2 (t) \quad (2)$$

com $k_{11} = k_{01} + k_{21}$

$k_{22} = k_{02} + k_{12}$

e com condições iniciais : $X_1 (0) = 1$

$X_2 (0) = 0$

A solução das equações diferenciais são semelhantes ao caso do modelo A. Os ritmos de troca foram determinados a partir da decomposição da curva da excreção urinária em combinação linear de exponenciais: as equações (1), (2) e:

$$\frac{dU(t)}{dt} = k_{01} X_1(t) \quad (3)$$

nas condições iniciais :

$$\begin{aligned} X_1(0) &= 1 \\ X_2(0) &= 0 \\ U(0) &= 0 \end{aligned}$$

A solução desse sistema de equações diferenciais é :

$$X_1(t) = A_1 e^{-\alpha_1 t} + A_2 e^{-\alpha_2 t}$$

$$X_2(t) = B_1 e^{-\alpha_1 t} + B_2 e^{-\alpha_2 t}$$

$$U(t) = Q_0 - (U_1 e^{-\alpha_1 t} + U_2 e^{-\alpha_2 t}) \quad (4)$$

com :

$$A_1 + A_2 = 1$$

$$B_1 + B_2 = 0$$

$$Q_0 = U_1 + U_2$$

Obtidos os valores Q_0 , U_1 e U_2 , através da decomposição da curva de excreção urinária, serão determinados os ritmos de transferência e os coeficientes dos termos exponenciais de X_1 e X_2 como segue:

derivando a expressão (4) no instante $t = 0$

$$\left(\frac{dU(t)}{dt}\right)_0 = U_1 \alpha_1 + U_2 \alpha_2$$

por outro lado de (3)

$$\left(\frac{dU(t)}{dt}\right)_0 = k_{01}$$

portanto :

$$k_{01} = U_1 \alpha_1 + U_2 \alpha_2$$

Considerando novamente a equação diferencial de saída e integrando-a no

intervalo $(0, t)$ temos:

$$u(t) = k_{01} \int_0^t x_1(t) dt$$

como $x_1(t) = A_1 e^{-\alpha_1 t} + A_2 e^{-\alpha_2 t}$

$$\begin{aligned} u(t) &= k_{01} \int_0^t (A_1 e^{-\alpha_1 t} + A_2 e^{-\alpha_2 t}) dt = \\ &= k_{01} \left[\frac{A_1}{-\alpha_1} e^{-\alpha_1 t} \int_0^t + \frac{A_2}{-\alpha_2} e^{-\alpha_2 t} \int_0^t \right] = \\ &= k_{01} \left[\frac{A_1}{\alpha_1} + \frac{A_2}{\alpha_2} - \left(\frac{A_1}{\alpha_1} e^{-\alpha_1 t} + \frac{A_2}{\alpha_2} e^{-\alpha_2 t} \right) \right] \end{aligned}$$

comparando a expressão (4) temos:

$$Q_0 = k_{01} \left(\frac{A_1}{\alpha_1} + \frac{A_2}{\alpha_2} \right)$$

$$u_1 = \frac{A_1}{\alpha_1} k_{01}$$

$$u_2 = \frac{A_2}{\alpha_2} k_{01}$$

Da decomposição da curva urinária experimental obtemos os valores de: Q_0 , u_1 , u_2 , α_1 e α_2 , que permitem calcular k_{01} , A_1 e A_2 como segue:

$$A_1 = \frac{u_1 \alpha_1}{k_{01}} \qquad A_2 = \frac{u_2 \alpha_2}{k_{01}}$$

$$k_{01} = u_1 \alpha_1 + u_2 \alpha_2$$

Determinação dos demais parâmetros do modelo:

Considerando-se a equação diferencial que rege a variação do compartimento 1:

$$\frac{d X_1(t)}{dt} = -k_{11} X_1(t) + k_{12} X_2(t)$$

e a derivada com relação ao tempo da expressão:

$$X_1 = A_1 e^{-\alpha_1 t} + A_2 e^{-\alpha_2 t} \quad \text{do compartimento 1}$$

$$\frac{d X_1}{dt} = - (A_1 \alpha_1 e^{-\alpha_1 t} + A_2 \alpha_2 e^{-\alpha_2 t})$$

para $t = 0$ temos:

$$\left[\frac{d X_1}{dt} \right]_0 = -k_{11} e \left[\frac{d X_1}{dt} \right]_0 = - (A_1 \alpha_1 + A_2 \alpha_2)$$

de onde segue: $k_{11} = A_1 \alpha_1 + A_2 \alpha_2$

mas: $k_{11} = k_{01} + k_{21}$

portanto: $k_{21} = k_{11} - k_{01}$

Substituindo k_{11} e k_{01} pelos respectivos valores temos:

$$k_{21} = (A_1 - U_1) \alpha_1 + (A_2 - U_2) \alpha_2$$

De acordo com (25) consideremos a equação característica do sistema de equações diferenciais (1) e (2) temos:

$$\det [\lambda I - K] = 0$$

onde: $I =$ matriz identidade.

$$K = \begin{bmatrix} -k_{11} & k_{12} \\ k_{21} & -k_{22} \end{bmatrix}$$

Efetuada as operações temos:

$$\det \begin{bmatrix} \lambda + k_{11} & -k_{12} \\ -k_{21} & \lambda + k_{22} \end{bmatrix} = 0$$

$$\lambda^2 + (k_{11} + k_{22})\lambda + k_{11}k_{22} - k_{12}k_{21} = 0.$$

cujas raízes são: $\lambda_1 = -\alpha_1$

$$\lambda_2 = -\alpha_2$$

considerando as propriedades de uma equação do 2º grau temos:

$$k_{11} + k_{22} = \alpha_1 + \alpha_2$$

$$k_{11}k_{22} - k_{12}k_{21} = \alpha_1\alpha_2$$

de onde obtemos:

$$k_{22} = \alpha_1 + \alpha_2 - k_{11}$$

ou ainda: $k_{22} = (1 - A_1)\alpha_1 + (1 - A_2)\alpha_2$

e $k_{12} = \frac{k_{11}k_{22} - \alpha_1\alpha_2}{k_{21}}$

e finalmente: $k_{22} = k_{22} - k_{12}$

TABELA 1

VALORES NUMÉRICOS DA FRAÇÃO RESIDUAL % EXPERIMENTAL
E AJUSTADA E DAS FRAÇÕES % CUMULATIVAS DAS EXCREÇÕES
URINÁRIA E FECAL EXPERIMENTAIS DO LOTE DE RATOS Nº1

TEMPO (HORAS)	% RESIDUAL EXPERIMENTAL	% RESIDUAL AJUSTADA	% CUMULATIVA URINÁRIA	% CUMULATIVA FECAL
1,00	84,2	88,4	14,2	-
2,00	67,8	78,7	34,3	-
3,00	65,4	70,5	37,7	-
4,00	62,0	63,7	40,5	-
5,00	61,3	57,9	42,5	-
6,00	60,1	53,1	43,0	0,1
7,00	51,5	49,0	47,4	3,1
8,00	48,8	45,6	51,8	3,2
23,00	29,1	28,0	69,2	6,0
24,00	28,3	27,7	69,7	6,2
28,00	27,1	26,7	70,6	6,5
32,00	25,8	25,9	71,5	7,0
96,00	19,3	18,9	71,6	13,1

TABELA 2

VALORES NUMÉRICOS DA FRAÇÃO RESIDUAL % EXPERIMENTAL
E AJUSTADA E DAS FRAÇÕES % CUMULATIVAS DAS EXCREÇÕES
URINÁRIA E FECAL EXPERIMENTAIS DO LOTE DE RATOS Nº2

TEMPO (HORAS)	% RESIDUAL EXPERIMENTAL	% RESIDUAL AJUSTADA	% CUMULATIVA URINÁRIA	% CUMULATIVA FECAL
0,50	97,3	95,7	-	-
1,00	85,7	91,7	9,3	-
2,00	79,2	84,4	15,4	0,3
5,00	73,9	66,7	16,6	4,6
9,00	63,4	51,0	17,8	14,0
11,00	52,0	45,4	35,3	15,0
14,00	47,2	39,0	40,5	15,5
16,00	45,9	35,8	40,7	15,8
19,00	40,3	32,0	44,2	16,0
21,00	35,5	30,0	47,7	17,0
33,00	23,7	23,2	56,7	20,0
47,00	17,7	19,3	61,3	22,0
96,00	11,0	11,9	62,0	23,9
108,00	10,8	10,6	62,5	24,0
120,00	10,0	9,5	62,8	30,0

TABELA 3

VALORES NUMÉRICOS DA FRAÇÃO RESIDUAL % EXPERIMENTAL
E AJUSTADA E DAS FRAÇÕES % CUMULATIVAS DAS EXCREÇÕES
URINÁRIA E FECAL EXPERIMENTAIS DO LOTE DE RATOS Nº3

TEMPO (HORAS)	% RESIDUAL EXPERIMENTAL	% RESIDUAL AJUSTADA	% CUMULATIVA URINÁRIA	% CUMULATIVA FECAL
3,00	64,7	74,4	32,0	-
5,00	59,1	61,7	34,6	1,8
7,00	56,9	51,5	38,2	2,1
12,00	43,9	34,3	41,9	10,8
22,00	22,7	19,0	51,2	24,0
27,00	17,9	15,6	53,4	26,2
31,00	15,3	14,0	54,7	27,1
37,00	13,6	12,3	56,1	28,2
46,00	11,5	11,0	57,2	29,5
49,00	10,5	10,6	57,6	29,6
62,00	9,3	9,5	58,0	30,5
70,00	8,6	9,0	58,4	31,0
80,00	8,7	8,4	58,6	31,3
86,00	7,7	8,1	58,9	31,4
99,00	6,6	7,4	60,0	31,6
150,00	5,8	5,3	62,6	31,7

TABELA 4

VALORES NUMÉRICOS DA FRAÇÃO RESIDUAL % EXPERIMENTAL E AJUSTADA E DAS FRAÇÕES % CUMULATIVAS DAS EXCREÇÕES URINÁRIA E FECAL EXPERIMENTAIS DO LOTE DE RATOS Nº4

TEMPO (HORAS)	% RESIDUAL EXPERIMENTAL	% RESIDUAL AJUSTADA	% CUMULATIVA URINÁRIA	% CUMULATIVA FECAL
1,00	92,0	89,4	5,1	-
2,00	81,0	80,2	10,0	6,2
3,00	75,0	72,0	23,0	6,5
6,00	57,5	53,2	28,8	10,7
10,00	42,0	37,2	35,2	18,0
12,00	35,7	31,8	38,0	22,0
17,00	25,9	23,0	43,5	25,6
24,00	18,6	17,0	44,0	32,4
28,00	16,3	15,2	45,2	35,5
32,00	14,7	14,0	45,5	36,8
46,00	11,8	11,8	46,0	37,0
72,00	9,6	9,7	46,5	40,2
80,00	9,1	9,2	46,8	41,5
96,00	8,2	8,2	47,0	41,6
120,00	7,0	6,9	48,3	41,7

TABELA 5

VALORES NUMÉRICOS DA FRAÇÃO RESIDUAL % EXPERIMENTAL E AJUSTADA E DAS FRAÇÕES % CUMULATIVAS DAS EXCREÇÕES URINÁRIA E FECAL EXPERIMENTAIS DO LOTE DE RATOS Nº5

TEMPO (HORAS)	% RESIDUAL EXPERIMENTAL	% RESIDUAL AJUSTADA	% CUMULATIVA URINÁRIA	% CUMULATIVA FECAL
1,00	94,6	89,5	0,3	0,2
3,00	75,0	72,2	5,9	16,2
5,00	62,7	58,8	18,7	16,6
10,00	42,5	37,2	31,8	20,7
12,00	37,0	31,7	37,0	21,0
18,00	26,5	21,5	48,0	21,5
24,00	25,0	16,5	48,5	22,5
32,00	16,0	13,2	54,0	30,0
49,00	9,8	10,3	62,0	30,2
57,00	8,7	9,5	63,8	32,0
70,00	7,5	8,3	63,9	33,5
90,00	6,8	7,5	64,0	33,7
96,00	5,6	6,5	64,2	34,0
150,00	4,5	3,8	64,5	36,0

TABELA 6

VALORES NUMÉRICOS DA FRAÇÃO RESIDUAL % EXPERIMENTAL E AJUSTADA E DAS FRAÇÕES % CUMULATIVAS DAS EXCREÇÕES URINÁRIA E FECAL EXPERIMENTAIS DO LOTE DE RATOS Nº6

TEMPO (HORAS)	% RESIDUAL EXPERIMENTAL	% RESIDUAL AJUSTADA	% CUMULATIVA URINÁRIA	% CUMULATIVA FECAL
3,00	73,4	67,1	30,0	-
5,00	61,5	54,6	41,0	0,2
7,00	53,4	46,3	45,0	3,1
12,00	38,9	35,5	55,0	7,4
17,00	32,3	30,6	63,0	9,0
21,00	29,3	28,2	64,5	10,0
32,00	25,1	23,6	66,5	14,0
46,00	20,0	19,2	68,5	14,3
58,00	15,8	16,0	68,7	14,8
64,00	13,4	14,7	72,8	15,0
72,00	12,3	13,0	73,0	16,8
80,00	11,2	11,6	73,2	17,5
86,00	10,5	10,6	73,5	17,9
96,00	10,3	9,2	74,0	18,0

TABELA 7

VALORES NUMÉRICOS DA FRAÇÃO RESIDUAL % EXPERIMENTAL E AJUSTADA E DAS FRAÇÕES % CUMULATIVAS DAS EXCREÇÕES URINÁRIA E FECAL EXPERIMENTAIS DO LOTE DE RATOS Nº7

TEMPO (HORAS)	% RESIDUAL EXPERIMENTAL	% RESIDUAL AJUSTADA	% CUMULATIVA URINÁRIA	% CUMULATIVA FECAL
2,00	83,0	77,9	17,0	-
5,00	63,0	58,6	35,2	1,8
10,00	45,7	44,0	47,2	3,9
17,00	34,7	36,4	52,9	7,2
21,00	31,4	34,1	58,2	9,5
24,00	29,8	32,7	60,0	10,0
32,00	27,1	29,6	63,5	11,0
46,00	24,4	25,0	67,8	12,0
50,00	23,9	23,8	68,0	13,0
60,00	22,4	21,2	69,0	13,9
76,00	21,0	17,5	69,2	14,0
80,00	18,8	16,7	69,5	16,7
85,00	15,2	15,7	69,8	20,0
96,00	11,0	13,8	70,0	22,0
120,00	10,5	10,4	71,0	23,5

TABELA 8

VALORES NUMÉRICOS DA FRAÇÃO RESIDUAL % EXPERIMENTAL
E AJUSTADA E DAS FRAÇÕES % CUMULATIVAS DAS EXCREÇÕES
URINÁRIA E FECAL EXPERIMENTAIS DO LOTE DE RATOS Nº8

TEMPO (HORAS)	% RESIDUAL EXPERIMENTAL	% RESIDUAL AJUSTADA	% CUMULATIVA URINÁRIA	% CUMULATIVA FECAL
3,00	74,0	70,7	25,8	-
7,00	54,0	49,8	29,5	11,5
12,00	40,5	37,8	30,0	24,5
17,00	31,5	32,5	47,0	24,6
21,00	31,0	30,2	47,3	26,7
32,00	26,7	26,7	49,0	27,3
46,00	23,6	23,7	50,0	30,4
58,00	21,5	21,6	51,0	30,5
72,00	19,2	19,3	52,0	32,8
80,00	18,0	18,1	53,0	34,0
86,00	17,2	17,3	53,5	34,3
100,00	15,4	15,5	54,0	35,6
150,00	10,4	10,4	54,5	39,1

TABELA 9

VALORES NUMÉRICOS DA FRAÇÃO RESIDUAL % EXPERIMENTAL E AJUSTADA E DAS FRAÇÕES % CUMULATIVAS DAS EXCREÇÕES URINÁRIA E FECAL EXPERIMENTAIS DO LOTE DE RATOS Nº9

TEMPO (HORAS)	% RESIDUAL EXPERIMENTAL	% RESIDUAL AJUSTADA	% CUMULATIVA URINÁRIA	% CUMULATIVA FECAL
2,00	80,6	78,7	20,0	-
5,00	61,0	58,1	35,0	1,0
12,00	39,7	37,0	51,0	6,3
21,00	31,0	29,0	58,0	8,0
23,00	29,9	28,2	59,0	9,1
46,00	23,9	22,9	65,0	12,2
50,00	23,0	22,2	66,0	16,0
60,00	21,5	20,6	68,5	16,0
80,00	17,2	17,7	69,0	18,8
85,00	16,0	17,1	69,5	19,5
90,00	15,0	16,5	69,8	20,2
120,00	13,3	13,2	70,0	21,7
150,00	11,0	10,5	70,0	24,0

TABELA 10

VALORES NUMÉRICOS DA FRAÇÃO RESIDUAL % EXPERIMENTAL E AJUSTADA E DAS FRAÇÕES % CUMULATIVAS DAS EXCREÇÕES URINÁRIA E FECAL EXPERIMENTAIS DO LOTE DE RATOS Nº10

TEMPO (HORAS)	% RESIDUAL EXPERIMENTAL	% RESIDUAL AJUSTADA	% CUMULATIVA URINÁRIA	% CUMULATIVA FECAL
5,00	60,7	57,2	40,0	-
7,00	52,0	49,0	42,0	1,4
15,00	36,2	34,7	45,0	17,0
17,00	34,5	33,3	46,0	17,3
21,00	31,9	31,3	52,0	20,0
28,00	29,4	29,2	53,0	20,1
36,00	27,5	27,5	54,0	20,2
46,00	25,6	25,6	54,3	21,0
52,00	25,0	24,6	55,2	21,1
60,00	23,0	23,2	55,5	21,2
68,00	22,0	22,0	55,8	22,0
74,00	21,0	21,1	56,0	22,1
80,00	20,2	20,2	56,2	22,5
86,00	19,4	19,4	56,5	23,0
90,00	18,9	18,9	57,8	24,3
120,00	15,3	15,4	58,0	27,7
150,00	12,5	12,5	58,5	30,0

TABELA 11

VALORES DAS ATIVIDADES DOS COMPARTIMENTOS 1 e 2, DAS DOSES RESIDUAIS AJUSTADAS E EXPERIMENTAIS E DAS FRAÇÕES EXCRETADAS CALCULADAS E MEDIDAS EXPERIMENTALMENTE PARA O LOTE DE RATOS Nº1

TEMPO (HORAS)	COMPARTIMENTO 1 CALCULADA	COMPARTIMENTO 2 CALCULADA	DOSE RESIDUAL AJUSTADA	DOSE RESIDUAL EXPERIMENTAL	SALDA COMPARTIMENTO 1 CALCULADA	SALDA COMPARTIMENTO 1 EXPERIMENTAL
1,00	83,8	4,6	88,4	84,2	11,6	14,2
2,00	70,3	8,4	78,7	67,8	21,3	34,3
3,00	58,9	11,6	70,5	65,4	29,5	37,7
4,00	49,5	14,2	63,7	62,0	36,3	40,5
5,00	41,5	16,4	57,9	61,3	42,0	42,5
6,00	34,9	18,2	53,1	60,1	46,9	43,1
7,00	29,4	19,6	49,0	51,5	50,9	50,5
8,00	24,7	20,9	45,6	48,8	54,4	55,0
23,00	2,6	25,4	28,0	29,1	71,9	75,2
24,00	2,4	25,3	27,7	28,3	72,3	75,9
28,00	1,7	25,0	26,7	27,1	73,3	77,1
32,00	1,3	24,6	25,9	25,8	74,0	78,5
96,00	0,7	18,2	18,9	19,3	81,0	84,7

TABELA 12

VALORES DAS ATIVIDADES DOS COMPARTIMENTOS 1 e 2, DAS DOSES RESIDUAIS AJUSTADAS E EXPERIMENTAIS E DAS FRAÇÕES EXCRETADAS CALCULADAS E MEDIDAS EXPERIMENTALMENTE PARA O LOTE DE RATOS Nº2

TEMPO (HORAS)	COMPARTIMENTO 1 CALCULADA	COMPARTIMENTO 2 CALCULADA	DOSE RESIDUAL AJUSTADA	DOSE RESIDUAL EXPERIMENTAL	SAÍDA COMPARTIMENTO 1 CALCULADA	SAÍDA COMPARTIMENTO 1 EXPERIMENTAL
0,50	94,3	1,4	95,7	97,3	4,3	-
1,00	88,9	2,8	91,7	85,7	8,3	9,3
2,00	79,2	5,2	84,4	79,2	15,6	15,7
5,00	55,8	10,9	66,7	73,9	33,2	21,2
9,00	35,5	15,5	51,0	63,4	48,9	31,8
11,00	28,4	17,0	45,4	52,0	54,5	50,3
14,00	20,5	18,5	39,0	47,2	60,9	56,0
16,00	16,7	19,1	35,8	45,9	64,2	56,5
19,00	12,4	19,6	32,0	40,3	67,9	60,2
21,00	10,3	19,7	30,0	35,5	69,9	64,7
33,00	4,2	19,0	23,2	23,7	76,8	76,7
47,00	2,4	16,9	19,3	17,7	80,6	83,3
96,00	1,3	10,6	11,9	11,0	88,0	85,9
108,00	1,1	9,5	10,6	10,8	89,4	86,5
120,00	1,0	8,5	9,5	10,0	90,5	92,8

TABELA 13

VALORES DAS ATIVIDADES DOS COMPARTIMENTOS 1 e 2, DAS DOSES RESIDUAIS AJUSTADAS E EXPERIMENTAIS E DAS FRAÇÕES EXCRETADAS CALCULADAS E MEDIDAS EXPERIMENTALMENTE PARA O LOTE DE RATOS Nº3

TEMPO (HORAS)	COMPARTIMENTO 1 CALCULADA	COMPARTIMENTO 2 CALCULADA	DOSE RESIDUAL AJUSTADA	DOSE RESIDUAL EXPERIMENTAL	SAÍDA COMPARTIMENTO 1 CALCULADA	SAÍDA COMPARTIMENTO 1 EXPERIMENTAL
3,00	70,8	3,6	74,4	64,7	25,6	32,0
5,00	56,3	5,4	61,7	59,1	38,3	36,4
7,00	44,7	6,8	51,5	56,9	48,5	40,3
12,00	25,3	9,0	34,3	43,9	65,6	52,7
22,00	9,0	10,0	19,0	22,7	81,1	75,2
27,00	5,0	10,6	15,6	17,9	84,4	79,6
31,00	3,6	10,4	14,0	15,3	86,1	81,8
37,00	2,1	10,2	12,3	13,6	87,7	84,3
46,00	1,2	9,8	11,0	11,5	89,1	86,7
49,00	1,0	9,6	10,6	10,5	89,4	87,2
62,00	0,7	8,8	9,5	9,3	90,5	88,5
70,00	0,6	8,4	9,0	8,6	91,1	89,4
80,00	0,6	7,8	8,4	8,7	91,6	89,9
86,00	0,6	7,5	8,1	7,7	91,9	90,3
99,00	0,5	6,9	7,4	6,6	92,6	91,6
150,00	0,4	4,9	5,3	5,8	94,7	94,3

TABELA 14

VALORES DAS ATIVIDADES DOS COMPARTIMENTOS 1 e 2, DAS DOSES RESIDUAIS AJUSTADAS E EXPERIMENTAIS E DAS FRAÇÕES EXCRETADAS CALCULADAS E MEDIDAS EXPERIMENTALMENTE PARA O LOTE DE RATOS Nº4

TEMPO (HORAS)	COMPARTIMENTO 1 -CALCULADA	COMPARTIMENTO 2 CALCULADA	DOSE RESIDUAL AJUSTADA	DOSE RESIDUAL EXPERIMENTAL	SAÍDA COMPARTIMENTO 1 CALCULADA	SAÍDA COMPARTIMENTO 1 EXPERIMENTAL
1,00	87,7	1,7	89,4	92,0	10,5	5,1
2,00	76,9	3,3	80,2	81,0	19,8	16,2
3,00	67,4	4,6	72,0	75,0	28,0	29,5
6,00	45,5	7,7	53,2	57,5	46,8	39,5
10,00	27,2	10,0	37,2	42,0	62,8	53,2
12,00	21,0	10,8	31,8	35,7	68,2	60,0
17,00	11,2	11,8	23,9	25,9	77,0	69,1
24,00	4,9	12,1	17,0	18,6	83,0	76,4
28,00	3,2	12,0	15,2	16,3	84,8	80,7
32,00	2,2	11,8	14,0	14,7	86,0	82,3
46,00	0,9	10,9	11,8	11,8	88,2	83,0
72,00	0,6	9,1	9,7	9,6	90,3	86,7
80,00	0,6	8,6	9,2	9,1	90,3	88,3
96,00	0,5	7,7	8,2	8,2	91,8	88,6
120,00	0,4	6,5	6,9	7,0	93,0	90,0

TABELA 15

VALORES DAS ATIVIDADES DOS COMPARTIMENTOS 1 e 2, DAS DOSES RESIDUAIS AJUSTADAS E EXPERIMENTAIS E DAS FRAÇÕES EXCRETADAS CALCULADAS E MEDIDAS EXPERIMENTALMENTE PARA O LOTE DE RATOS Nº5

TEMPO (HORAS)	COMPARTIMENTO 1 CALCULADA	COMPARTIMENTO 2 CALCULADA	DOSE RESIDUAL AJUSTADA	DOSE RESIDUAL EXPERIMENTAL	SAÍDA COMPARTIMENTO 1 CALCULADA	SAÍDA COMPARTIMENTO 1 EXPERIMENTAL
1,00	87,8	1,7	89,5	94,6	10,5	0,5
3,00	67,7	4,5	72,2	75,0	27,8	22,1
5,00	52,3	6,5	58,8	62,7	41,2	35,3
10,00	27,6	9,6	37,2	42,5	62,8	52,5
12,00	21,4	10,3	31,7	37,0	68,3	58,0
18,00	10,3	11,2	21,5	26,5	78,5	69,5
24,00	5,3	11,2	16,5	25,0	83,5	71,0
32,00	2,4	10,8	13,2	16,0	86,8	84,0
49,00	1,0	9,3	10,3	9,8	89,7	92,2
59,00	0,9	8,6	9,5	8,7	90,5	95,8
70,00	0,7	7,6	8,3	7,5	91,7	97,4
80,00	0,6	6,9	7,5	6,8	92,4	97,7
96,00	0,5	5,9	6,5	5,6	93,5	98,2
150,00	0,3	3,5	3,8	4,5	96,2	100,5

TABELA 16

VALORES DAS ATIVIDADES DOS COMPARTIMENTOS 1 e 2, DAS DOSES RESIDUAIS AJUSTADAS E EXPERIMENTAIS E DAS FRAÇÕES EXCRETADAS CALCULADAS E MEDIDAS EXPERIMENTALMENTE PARA O LOTE DE RATOS Nº6

TEMPO (HORAS)	COMPARTIMENTO 1 CALCULADA	COMPARTIMENTO 2 CALCULADA	DOSE RESIDUAL AJUSTADA	DOSE RESIDUAL EXPERIMENTAL	SAÍDA COMPARTIMENTO 1 CALCULADA	SAÍDA COMPARTIMENTO 1 EXPERIMENTAL
3,00	51,4	15,7	67,1	73,4	32,9	30,0
5,00	33,5	21,1	54,6	61,5	45,4	41,2
7,00	22,2	24,1	46,3	53,4	53,7	48,1
12,00	9,0	26,5	35,5	38,9	64,5	62,4
17,00	4,7	25,9	30,6	32,3	69,4	72,0
21,00	3,4	24,8	28,2	29,3	71,8	74,5
32,00	2,3	21,3	23,6	25,1	76,4	80,5
46,00	1,9	17,3	19,2	20,0	80,8	82,8
58,00	1,5	14,5	16,0	15,8	83,9	83,5
64,00	1,4	13,3	14,7	13,4	85,3	87,8
72,00	1,3	11,7	13,0	12,3	86,9	89,8
80,00	1,1	10,5	11,6	11,2	88,4	90,7
86,00	1,0	9,6	10,6	10,5	89,4	91,4
96,00	0,9	8,3	9,2	10,3	90,8	92,0

TABELA 17

VALORES DAS ATIVIDADES DOS COMPARTIMENTOS 1 e 2, DAS DOSES RESIDUAIS AJUSTADAS E EXPERIMENTAIS E DAS FRAÇÕES EXCRETADAS CALCULADAS E MEDIDAS EXPERIMENTALMENTE PARA O LOTE DE RATOS N97

TEMPO (HORAS)	COMPARTIMENTO 1 CALCULADA	COMPARTIMENTO 2 CALCULADA	DOSE RESIDUAL AJUSTADA	DOSE RESIDUAL EXPERIMENTAL	SAÍDA COMPARTIMENTO 1 CALCULADA	SAÍDA COMPARTIMENTO 1 EXPERIMENTAL
2,00	64,3	13,6	77,9	83,0	22,0	17,0
5,00	33,9	24,7	58,6	63,0	41,4	37,0
10,00	12,9	31,1	44,0	45,7	56,0	51,1
17,00	5,0	31,4	36,4	34,7	63,5	60,1
21,00	3,7	30,4	34,1	31,4	65,9	67,7
24,00	3,2	29,5	32,7	29,8	67,3	70,0
32,00	2,6	27,0	29,6	27,1	70,4	74,5
46,00	2,2	22,8	25,0	24,4	75,0	79,8
50,00	2,1	21,7	23,8	23,9	76,1	81,0
60,00	1,9	19,3	21,2	22,4	78,8	82,9
76,00	1,5	16,0	17,5	21,0	82,5	83,2
80,00	1,5	15,2	16,7	18,8	83,3	86,2
85,00	1,4	14,3	15,7	15,2	84,2	89,8
96,00	1,2	12,6	13,8	11,0	85,2	92,0
120,00	0,9	9,5	10,4	10,5	89,6	94,5

TABELA 18

VALORES DAS ATIVIDADES DOS COMPARTIMENTOS 1 e 2, DAS DOSES RESIDUAIS AJUSTADAS E EXPERIMENTAIS E DAS FRAÇÕES EXCRETADAS CALCULADAS E MEDIDAS EXPERIMENTALMENTE PARA O LOTE DE RATOS Nº8

TEMPO (HORAS)	COMPARTIMENTO 1 CALCULADA	COMPARTIMENTO 2 CALCULADA	DOSE RESIDUAL AJUSTADA	DOSE RESIDUAL EXPERIMENTAL	SAÍDA COMPARTIMENTO 1 CALCULADA	SAÍDA COMPARTIMENTO 1 EXPERIMENTAL
3,00	57,6	13,1	70,7	74,0	29,3	25,8
7,00	28,0	21,8	49,8	54,0	50,2	41,0
12,00	12,0	25,8	37,8	40,5	62,1	54,5
17,00	5,8	26,7	32,5	31,5	67,5	71,6
21,00	3,7	26,5	30,2	31,0	69,8	74,0
32,00	1,9	24,8	26,7	26,7	73,3	76,3
46,00	1,5	22,2	23,7	23,6	76,2	80,4
58,00	1,3	20,3	21,6	21,5	78,4	81,5
72,00	1,2	18,1	19,3	19,2	80,7	84,8
80,00	1,1	17,0	18,1	18,0	81,8	87,0
86,00	1,1	16,2	17,3	17,2	82,7	87,8
100,00	1,0	14,5	15,5	15,4	84,5	89,6
150,00	0,6	9,8	10,4	10,4	89,5	93,6

TABELA.19

VALORES DAS ATIVIDADES DOS COMPARTIMENTOS 1 e 2, DAS DOSES RESIDUAIS AJUSTADAS E EXPERIMENTAIS E DAS FRAÇÕES EXCRETADAS CALCULADAS E MEDIDAS EXPERIMENTALMENTE PARA O LOTE DE RATOS Nº99

TEMPO (HORAS)	COMPARTIMENTO 1 CALCULADA	COMPARTIMENTO 2 CALCULADA	DOSE RESIDUAL AJUSTADA	DOSE RESIDUAL EXPERIMENTAL	SAÍDA COMPARTIMENTO 1 CALCULADA	SAÍDA COMPARTIMENTO 1 EXPERIMENTAL
2,00	69,7	9,0	78,7	80,6	21,3	20,0
5,00	40,9	17,2	58,1	61,0	41,9	36,0
12,00	12,5	24,5	37,0	39,7	63,0	57,3
21,00	3,6	25,4	29,0	31,0	70,9	66,0
23,00	3,0	25,2	28,2	29,9	71,7	68,1
46,00	1,4	21,5	22,9	23,9	77,0	77,2
50,00	1,3	20,9	22,2	23,0	77,7	82,0
60,00	1,2	19,4	20,6	21,5	79,3	84,5
80,00	1,1	16,6	17,7	17,2	82,2	87,8
85,00	1,0	16,1	17,1	16,0	82,8	89,0
90,00	0,9	15,6	16,5	15,0	83,5	90,0
120,00	0,8	12,4	13,2	13,3	86,8	91,7
150,00	0,6	9,9	10,5	11,0	89,4	94,0

TABELA 20

VALORES DAS ATIVIDADES DOS COMPARTIMENTOS 1 e 2, DAS DOSES RESIDUAIS AJUSTADAS E EXPERIMENTAIS E DAS FRAÇÕES EXCRETADAS CALCULADAS E MEDIDAS EXPERIMENTALMENTE PARA O LOTE DE RATOS Nº10

TEMPO (HORAS)	COMPARTIMENTO 1 CALCULADA	COMPARTIMENTO 2 CALCULADA	DOSE RESIDUAL AJUSTADA	DOSE RESIDUAL EXPERIMENTAL	SAÍDA COMPARTIMENTO 1 CALCULADA	SAÍDA COMPARTIMENTO 1 EXPERIMENTAL
5,00	36,9	20,3	57,2	60,7	42,7	40,0
7,00	25,0	24,0	49,0	52,0	51,0	43,4
15,00	6,1	28,6	34,7	36,2	65,2	62,0
17,00	4,6	28,7	33,3	34,5	66,7	63,3
21,00	2,8	28,5	31,3	31,9	68,6	72,0
28,00	1,8	27,4	29,2	29,4	70,7	73,1
36,00	1,5	26,0	27,5	27,5	72,4	74,2
46,00	1,4	24,2	25,6	25,6	74,3	75,3
52,00	1,3	23,3	24,6	25,0	75,3	76,3
60,00	1,2	22,0	23,2	23,0	76,7	76,7
68,00	1,1	20,9	22,0	22,0	77,9	77,8
74,00	1,1	20,0	21,1	21,0	78,8	78,1
80,00	1,0	19,2	20,2	20,2	79,7	78,7
86,00	0,9	18,5	19,4	19,4	80,5	79,5
90,00	0,9	18,0	18,9	18,9	81,0	82,1
120,00	0,8	14,6	15,4	15,3	84,6	85,7
150,00	0,7	11,8	12,5	12,5	87,4	88,5

Instituto de Energia Atômica
RECEBIDO
☆ 20 OUT 1973 ☆
BIBLIOTECA