

SANA E SHIMIZU

MARCAÇÃO, DISTRIBUIÇÃO E ESTUDO CINÉTICO DA BENZIODARONA

COM ^{131}I EM RATOS DA LINHAGEM WISTAR

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

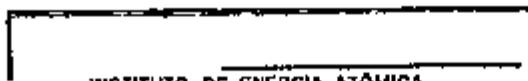
Paulo Sawaya

Universidade de São Paulo



Instituto de Biotecnologia
Departamento de Fisiologia Geral

Instituto de Energia Atômica
Divisão de Radiofarmácia



a meus pais

AGRADECIMENTOS

Prof. Dr. Paulo Sawaya
orientador

Prof. Dr. José Carlos Barbério
Diretor da Divisão de Radiofarmácia (I.E.A.)

Prof. Dr. Rômulo Ribeiro Pieroni
Superintendente do Instituto de Energia Atômica

Sr. Antônio Gouvea
Centro de Processamento de Dados (I.E.A.)

Srta. Suemi Sugavara
Departamento de Radiobiologia (I.E.A.)

Sr. Carlos Henrique de Mesquita
Departamento de Radiobiologia (I.E.A.)

e a todos que direta ou indiretamente contribuíram na realização deste trabalho.

SUMÁRIO

I. Introdução	1
II. Materiais e métodos	6
II.1 - Equipamentos	6
II.2 - Substâncias químicas e soluções	6
II.3 - Benziodarona	7
II.3.1 - Marcação	7
II.3.2 - Purificação	10
II.3.3 - Contrôles	10
II.4 - Material Biológico	12
II.4.1 - Ensaio de medida da radioatividade de corpo inteiro	12
II.4.2 - Distribuição biológica	15
III. Resultados	16
III.1 - Amostragem plasmática	16
III.2 - Ensaio de corpo inteiro	17
III.3 - Medidas das excreções urinárias e fecais ..	18
III.4 - Distribuição biológica	19
III.4.1 - Sangue	19
III.5 - Dados da análise compartimental	20
IV. Discussão	64
V. Conclusões	71

VI. Resumo	72
VII. Abstract	73
VIII. Referência bibliográfica	74
IX. Apêndice	79

I. INTRODUÇÃO

Desde os trabalhos de Anrep em 1946⁽³⁾, a quelina tem sido utilizada por suas propriedades dilatadoras das coronárias e antiespasmódicas no tratamento da angina do peito, e nas síndromes espásticas da musculatura lisa. Apesar das propriedades farmacológicas da quelina, serem um pouco mais conhecidas universalmente, atualmente não se pode dizer o mesmo de sua eficácia terapêutica, sobretudo quanto às suas indicações cardiológicas⁽¹³⁾.

Tomando como base a molécula da quelina, certos pesquisadores efetuaram variações sistemáticas na parte cromônica da molécula e obtiveram substâncias farmacologicamente mais ativas que a molécula inicial.⁽³⁰⁾

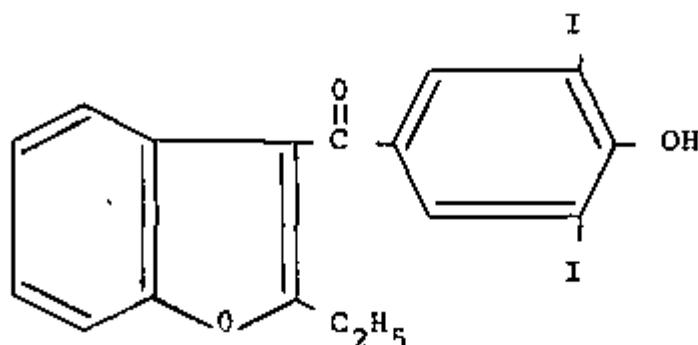
Deltour e col.⁽¹⁰⁾ efetuaram modificações estruturais na molécula do benzofurano; sintetizaram e estudaram cerca de duzentos compostos entre eles o etil 2 (diíodo 3,5-hidroxi-4 benzil) 3 benzofurano) ou seja a benziodarona.

A benziodarona* é um derivado benzofurânico. É pouco solúvel em água (0,2%), sendo que a adição de compostos hidroxilados (incluindo o NaOH) facilita sua solubilização. É solúvel em clorofórmio e acetona. É um pó branco não

*Dilafurane, Dila-Vasal, Algocor, Amplivix, Cardivix, 2329 Labaz, Retran-gor.

higroscópico, inodoro, com ponto de fusão 167°C e peso molecular 518,11⁽³¹⁾.

Possue a fórmula química:



A atividade coronaro-dilatadora foi comprovada pela medida do aumento do débito coronário sobre o coração de coelho isolado e fibrilante, utilizando-se a técnica de Langerdoff modificada. A benziodarona mostrou-se cem vezes mais ativa que a quelina⁽¹⁰⁾.

A dilatação da coronária independe de modificações na dinâmica do coração, pois se manifesta no órgão normal, em fibrilação e também quando o mesmo é destituído de suas conexões nervosas.

Doses suficientes para dilatar as artérias coronárias não modificam a pressão arterial, a frequência cardíaca, a colesterolemia, o metabolismo basal, a função tireoideana, a filtração renal e os reflexos sinocarotídeos do cão. Entretanto, a injeção intra venosa em ratos anestesiados produz hipotensão durante aproximadamente uma hora⁽⁵⁾.

Charlier⁽⁵⁾ em coração "in situ" do cão, mostrou que a benziodarona tem efeito coronário dilatador aproximadamente cinco vezes mais ativo que a nitroglicerina e

vinte vezes mais ativo que a papaverina. A benziodarona antagoniza os efeitos coronaro-constrictores da pituitrina e do cloreto de bário. As experiências efetuadas sobre o coração do cão, confirmaram as observações feitas no coração isolado do coelho.

Experiências feitas em coelhos por Charlier⁽⁵⁾ mostraram que 6 mg/Kg de cloreto de bário ocasionavam uma forte extrasístolia ventricular do tipo polimorfo que cedia imediatamente e definitivamente com uma injeção de 1 mg/Kg de benziodarona.

A benziodarona é capaz de alterar as características eletrocardiográficas da isquemia grave do miocárdio provocada pela ligadura da artéria coronária-interventricular anterior⁽⁵⁾.

Na concentração de 10^{-6} g/l (dose fortemente coronaro-dilatadora sobre coração isolado de coelho) a benziodarona não modifica a intensidade da contração cardíaca, nem a frequência dos batimentos cardíacos no coração isolado da rã. A benziodarona possui propriedades vaso dilatadoras periféricas que, sobre órgãos isolados, são da mesma ordem de grandeza que a da papaverina⁽⁵⁾.

Por outro lado, a benziodarona possui também uma ação antiespasmódica e espasmolítica, comprovadas pela medida da atividade espasmódica sobre o íleo isolado de coelho, submetido à ação da histamina^(10,5). Em ensaios realizados em cobaia, Charlier⁽⁵⁾ verificou que a atividade antiespasmódica da benziodarona era de trinta a quarenta vezes maior que a da metil-3-cromona e a da quelina e tão ativa quanto a da papaverina. Foi verificado também que a ação antiespasmódica era específica sobre um conjunto da musculatura lisa (uretra; intestino, vesícula biliar, miometro, útero etc.⁽⁶⁾). Charlier e col.⁽⁶⁾, destacaram que esse efeito es -

pasmolítico era acompanhado de uma ação analgésica; verificaram que 50 mg/Kg de benziodarona desenvolviam efeito analgésico comparável a 200 mg/Kg de N-acetil salicilamida, ou de 5,5 mg/Kg de mepiridina. O efeito analgésico moderado de 5 mg/Kg de pentobarbital é potencializado pela injeção de 25 mg/Kg de benziodarona (dose que não desencadeia efeito antálgico evidente nas condições experimentais).

Charlier⁽⁵⁾ verificou ainda que a injeção de 1 a 5 mg/Kg de benziodarona na veia de cães e coelhos aumentava o tempo de coagulação numa média de 30%.

A benziodarona é uma droga de baixa toxicidade sendo eliminada pelos rins e vias biliares. A dose letal média (DL 50) no rato é de 130 mg/Kg por via intraperitoneal e 450 mg/Kg quando usada por via oral. É suportada por ratos, cães e coelhos durante mais de nove meses quando administrada na dose de 40 mg/Kg⁽⁵⁾. Não é nociva ao feto. É indicada em doentes com manifestações crônicas devido a sua lenta absorção e ação prolongada.

Observou-se em pacientes tratados com benziodarona, precipitações na urina, e chegou-se à conclusão que essa droga vasodilatadora coronária era também uricosúrica^(9, 21). Vários trabalhos^(4, 8, 9, 18, 21, 25, 24) realizados com a benziodarona mostraram que a droga baixava a uricemia, concluindo que esse efeito ocorria, principalmente por evidente aumento da uricosúria, sem excluir, no entanto; eventual ação sobre a síntese endôgena do ácido úrico.

Pudemos observar pelo exposto que a benziodarona exerce ação em nível cardíaco como vasodilatadora coronária, embora atualmente seu uso não seja tão difundido em cardiopatias. Exerce ação também na filtração renal baixando a uricemia, aumentando a uricosúria. Daí sua importância clí

nica na terapêutica de nefropatias crônicas, artrites gotosas e pacientes com hiperuricemia.

Mais recentemente Joseph e col (1969)⁽¹⁵⁾, Ryckewaert (1971)⁽²⁷⁾, Samara (1972)⁽²⁸⁾, Cheli e col (1972)⁽⁷⁾, Porro e col. (1972)⁽²³⁾ e outros deram maior ênfase ao seu emprego em clínica reumatológica e urológica.

Dada a importância que essa droga toma lugar na propedêutica médica, e a quase inexistência de estudos com a moderna técnica dos traçadores radioativos parece de grande interesse que se iniciem estudos de análise cinética assim como a de concentrações de benziodarona nos diversos órgãos no decorrer do tempo.

Esta linha de pesquisa poderá ser, eventualmente, complementada com estudo do metabolismo por meio das técnicas de separação (cromatografia, eletroforese etc.) e análise quantitativa (espectrometria de absorção atômica) procurando dar continuidade e explicações das reações químicas ocorridas no organismo.

Tendo em vista as informações obtidas na literatura propusemo-nos a marcar a molécula da benziodarona com ^{131}I , com o objetivo de realizar seu estudo cinético no organismo do rato, através da análise compartimental, assim como investigar a distribuição da mesma dentro do organismo.

II. MATERIAIS E MÉTODOS

II. 1 - Equipamentos

Fonte de alta tensão, marca Kepco (labs. Flushing, New York)

Cuba para eletroforese de 42 x 16 cm fabricação I.E.A.

Detetor de radiação de corpo inteiro - Technical Measurements
Comp. North Haven Conn. USA.

Cintilador de poço de cristal de NaI(Tl) marca Nuclear Chica
go modelo Ultrascaler II.

Calculadora eletrônica Hewlett Packard modelo 9.100B.

Computador IBM sistema 1620D.

Centrífuga Sorval de mesa.

Mediac - Nuclear Chicago modelo 6362.

II. 2 - Substâncias Químicas e Soluções

Na¹³¹I - livre de carregador e redutor, produzido na divisão
de Processamento de Material Radioativo do I.E.A.

Éter etílico - Química Moura Brasil S/A.

Propileno Glicol - MAST, Ind. Químicas Ltda.

Clorofórmio - Quimitra Com. Ind, Química S/A.

Acetona - E. Merck AG. Darmstadt.

Tween 20 - J. T. Baker.

Cloramina T - E. Merck AG. Darmstadt.

Liquemine - Roche Químico e Farmacêutico S/A.

Benziodarona* - Organon do Brasil Ltda.

Ácido clorídrico 1N.

Hidróxido de sódio 1N

Tiosulfato de sódio 10%

Iodeto de sódio 10%

Cloramina T - 3,5 mg/ml

Acetato de chumbo 1%

Difenilamina em ácido fosfórico 1%

Tampão acetato acético pH 5,6

Tampão fosfato pH 7,6 .

II. 3 - Benziodarona*

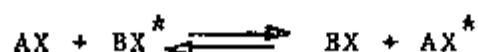
II. 3.1 - Marcação

* Agradecemos à Organon do Brasil Ltda. na pessoa de seu diretor Dr. Lívio J. Lebas, por nos ter cedido o produto para a realização deste trabalho

A benziodarona é marcada por reação de troca isotópica.

A reação de troca isotópica abrange processos com mecanismos bastante diferentes, tais como: transferência de elétrons, transferência de átomos ou simples ions monoatômicos, acompanhado de ruptura e formação de ligações químicas; em outros casos, ocorre a troca de moléculas neutras, ions complexos e radicais.

De maneira genérica, as reações de troca isotópica podem ser assim representadas:



em que AX e BX representam duas espécies que contêm o mesmo elemento químico, uma na forma estável e outra radioativa, podendo ocorrer a reação, ou pela troca de um átomo ou grupo de átomos ou, pela troca de elétrons, se A e B representarem o mesmo elemento em diferentes estados de valência.

Isolando-se BX^* do sistema após um determinado tempo, verifica-se uma diminuição de sua atividade específica, que representa a velocidade de troca isotópica, por exemplo, expressa em contagem/seg/mmol. O mesmo resultado seria obtido medindo o aumento de radioatividade da espécie AX^* . No equilíbrio isotópico as duas velocidades seriam iguais (de ida e de volta) ⁽¹¹⁾.

Ensaíram-se várias técnicas de marcação, ora variando o solvente, ora o pH, o tempo de reação, agente oxidante, temperatura de reação, etc.

Primeiramente, marcou-se a benziodarona usando-se "Tween" como solvente e cloramina T como agente oxidan

te. Usavam-se 2 ml de "Tween" na concentração de 1:3 em água e três gotas de solução de cloramina T a 3,5 mg/ml.

Nestas condições o rendimento obtido era de 40 a 65%. Fêz-se controle do material marcado usando-se eletroforese em papel Whatman nº 1 e tampão acetato acético pH 5,6.

Verificou-se que não havia separação nítida entre o produto marcado e o iôdo livre. Pensou-se inicialmente que havia migração da molécula da benziodarona o que impedia sua separação do ^{131}I livre.

Fêz-se então uma marcação da benziodarona e em paralelo uma reação em branco. Após a eletroforese procedeu-se à autorradiografia de ambas as soluções usando filme Kodak "Blue Brand X ray Film", com exposição durante uma hora, notando-se a mesma mancha no "branco". Concluiu-se que, junto com a benziodarona o solvente "tween" também era marcado em cerca de 30%.

Abandonou-se essa marcação e passou-se a utilizar propileno glicol como solvente.

Com esse solvente obteve-se rendimento de cerca de 50%, mas com a purificação pelo método da precipitação não se conseguiu retirar o iôdo livre que permanecia de 8 a 15% na solução. A fração residual de iôdo livre foi eliminada com resina Amberlite IRA 400.

Finalmente optou-se pela seguinte técnica tendo em vista os rendimentos obtidos, cerca de 70 a 80%.

Coloca-se em tubo de marcação com rolha esmerilhada 30 mg de benziodarona em 3 ml de água. Adiciona-se

hidróxido de sódio 1N até pH 9. Solubiliza-se a quente. Inse-re-se 1,5 ml de tampão borato pH 9 e 3 a 4 mCi de Na^{131}I li-vre de redutor e carregador.

Aquece-se em banho Maria a 100°C por uma hora. Interrompe-se a reação com a adição de cinco gotas de tiosul-fato de sódio a 10% e introduzem-se cinco gotas de KI a 10%.

II. 3.2 - Purificação

A solução é purificada, precipitando-se a ben-ziodarona com ácido clorídrico 1N em banho de gelo; centrfu-ga-se e despreza-se o sobrenadante. O precipitado é redissol-vido em hidróxido de sódio 1N. Repete-se essa operação por mais duas vezes.

O pH é ajustado para 7,5 e adicionat-se 2 ml de propileno glicol para estabilizar o composto em solução.

II. 3.3 - Contrôle

a) Eletroforese

Papel: Whatman nº 1 (2,5 x 30 cm)

Tampão: acetato acético pH 5,6

Voltagem: 350 volts

Tempo: 50 minutos

Revelador para iodeto: acetato de chumbo (côr amarela)

Revelador para iodato: difenilamina em ácido fosfórico (côr azul)

Revelador para benziodarona: vapores de iôdo (côr castanha)

A fração de iôdo livre foi determinada medin-

do-se a radioatividade das fitas, utilizando-se detetor de radiação NaI(Tl).

b) Cromatografia

Placas de vidro: 6 x 20 cm

Adsorvente: sílica Gel G

Câmara de desenvolvimento: cuba de 9 x 20 x 20 cm

Solvente: clorofórmio, benzeno, etanol (35: 5: 2,5)

As placas foram ativadas em estufa a 105°C durante uma hora.

Saturação da câmara: 2 horas

Revelador para iodeto: acetato de chumbo a 10%

Revelador para iodato: difenilamina em ácido fosfórico 1%

Revelador para benziodarona: vapores de iodo

c) autoradiografia (como teste de confirmação da cromatografia)

Filme: Kodak Blue Brand X Ray Film

Tempo de exposição: cerca de uma hora

Revelador: metil hidroquinona (3 minutos)

Fixador: ácido acético (10 minutos)

Lavagem: água corrente (30 minutos)

Através desta técnica pôde-se observar a correspondência ou não das manchas coradas com a imagem fotográfica.

Nestas condições, foram rejeitadas as preparações que apresentavam mais de 2% de ^{131}I não incorporado à molécula de benziodarona. Por outro lado, o composto revelou-se estável tendo em vista que, soluções estocadas por quatro semanas, não apresentavam teor significativo de iodo livre.

A solução empregada apresentou em média as seguintes características:

Atividade por ml: 100 uCi/ml
Atividade específica: 20 uCi/mg
Concentração: 5 mg/ml

II. 4 - Material Biológico

Foram utilizados 152 ratos da linhagem Wistar (*Rattus norvegicus albinus*, Rodentia, Mammalia), fêmeas, pesando de 150 a 180 g, provenientes do biotério do I.E.A. Os animais foram alojados em gaiolas metálicas com capacidade para 10 animais cada, tendo recebido ração comercial granulada e água "ad libidum".

Os animais foram anestesiados com éter etílico, pela técnica da máscara aberta e a seguir pesados. Uma solução de 0,2 ml de benziodarona marcada com ^{131}I foi injetada por via endovenosa, através da veia caudal.

O estudo da droga foi realizado através do decaimento biológico do produto marcado e da distribuição da droga nos diferentes órgãos, em diferentes tempos.

II. 4.1 - Ensaio de Medidas da Radioatividade do Corpo Inteiro

Para efeito estatístico foram realizadas oito experiências com cinco ratos para cada uma delas.

a) Medida da radioatividade

As medidas de radioatividade do corpo inteiro, das excreções urinárias e fecais, foram determinadas, em um



contador de radiação de corpo inteiro.

Os detetores de radiação de corpo inteiro são instrumentos destinados à detecção e medida da radioatividade corpórea total, independentemente da distribuição de radionuclídeos nos órgãos e tecidos^(29,12). Foram inicialmente concebidos para a mensuração da atividade residual de indivíduos que haviam ingerido tintas contendo rádio (pintores de letras e de algarismos luminosos dos relógios).

A partir da década de 50, grupos de pesquisadores como Sievert⁽³¹⁾, Anderson e col.⁽²⁾, Marinelli e col.⁽¹⁷⁾ desenvolveram detetores de radiação de corpo inteiro com alta sensibilidade e precisão, capazes mesmo de detectar radiações que ocorrem em contaminações naturais, tais como ^{24}Na e ^{127}Cs , encontradas no corpo humano.

O sistema detetor para as medidas de retenção corpórea e excreções urinárias e fecais é constituído por um cristal de NaI(Tl) de 20,32 cm de diâmetro por 10,16 cm de altura, acoplado a quatro fotomultiplicadoras. Esse conjunto é dotado de sistema de suspensão que lhe facilita ampla movimentação.

A fim de reduzir os efeitos da radiação de fundo (RF), o conjunto - cristal de NaI(Tl) e fotomultiplicadora - é protegido por câmara de blindagem constituída de ferro e revestido com chumbo. A espessura das paredes desta câmara é de 12 cm.

O equipamento eletrônico é constituído de:

- a) Analisador multicanal (400 canais) de altura de pulsos, marca Technical Measurements Corporation - TMC modelo 401
- b) Integrador de contagens - TMC modelo 522
- c) Unidade de alimentação de alta tensão e saída de dados

por máquina de escrever - TMC modelo 520

Devido à grande sensibilidade destes instrumentos, os mesmos estão abrigados em prédio projetado de modo especial.

A gaiola contendo os animais foi colocada a uma distância de um metro do detetor de NaI(Tl) para evitar diferenças na medida da radioatividade devido aos movimentos dos ratos na gaiola e da modificação da distribuição da droga nos diversos órgãos⁽¹⁴⁾.

As medidas foram realizadas, de tempo em tempo até 110 horas, quando então verificou-se dose residual de aproximadamente 4% do injetado.

A primeira medida, realizada logo a seguir à injeção de benziodarona foi considerada como 100% da dose, para efeito das medidas posteriores, traçado da curva de decaimento radioativo e análise estatística.

Ressaltamos que todas as medidas foram feitas de modo a não causar erro estatístico maior que 5%^(22,16).

b) Medida da radioatividade nas excreções

As coletas de fezes e urina foram realizadas antes de cada medida de radioatividade de corpo inteiro. A radioatividade das excreções foi determinada de forma cumulativa e medidas no mesmo sistema de detecção.

Em todas as mensurações efetuadas consideramos o decaimento radioativo, assim como a radiação de fundo (RF), transformando-as no correspondente tempo zero de experimentação.

Os calculos foram efetuados em calculadora eletrônica Hewlett Packard modelo 9.100 B, e computador IBM sistema 1620 D.

II. 4.2 - Distribuição Biológica

Destinaram-se catorze grupos de oito ratos para o ensaio da distribuição da droga radioativa nos diferentes órgãos e diferentes tempos.

Após a administração da benziodarona marcada com ^{131}I , cada grupo foi sacrificado nos tempos de 1, 2, 3, 5, 30 minutos, 1, 2, 3, 6, 9, 14, 18, 24, 30 e 48 horas.

O sangue desses animais foi colhido por punção cardíaca através de seringa heparinizada. Aliquotas de sangue foram separadas para efeito da medida do hematócrito, radioatividade sanguínea e plasmática.

O sangue foi centrifugado a 2.000 rpm, durante 30 minutos para separação do plasma. Separou-se um mililitro de plasma em tubo apropriado de contagem e determinou-se sua radioatividade em cintilômetro de poço de cristal de NaI (Tl) marca Nuclear Chicago modelo Ultrascaler II.

Paralelamente à determinação da radioatividade dos órgãos foi medido o padrão representativo da fração de dose injetada, para que fôsse possível então relacionar a radioatividade do órgão com a dose injetada.

As medidas obtidas foram consideradas em porcentagem de dose.

III. RESULTADOS

III. 1 - Amostragem plasmática

A fim de padronizar os resultados das diferentes amostragens é conveniente considerar a porcentagem da dose encontrada no plasma, ao invés do valor original, ou seja a medida da radioatividade (contagens por minuto, c.p.m.)

Para tanto foi utilizada a seguinte expressão

$$Y = \frac{100 (X - RF)}{A} \quad K \cdot P \cdot Hc \quad (1)$$

onde: Y = porcentagem de dose

X = número de contagens por minuto em um mililitro de plasma

RF = radiação de fundo

A = atividade injetada (c.p.m.)

K = constante de transformação para volume sanguíneo⁽¹⁾

P = peso de cada animal

Hc = valor do hematócrito

As médias percentuais de dose de cada tempo estão apresentadas na Tab. I; cada valor corresponde a um animal.

Os valores numéricos obtidos desta forma, foram lançados em gráfico monologarítmico na ordenada, e o respectivo tempo na abcissa. A seguir traçou-se a curva que melhor satisfizesse os pontos experimentais. Essa função que chama

remos de "função experimental" foi inicialmente submetida à decomposição gráfica, pelo clássico sistema de subtrações sucessivas, a partir da primeira função experimental simples, obtida da extrapolação ao tempo zero (t_0) da porção "reta" da curva experimental (regressão linear). Fig.1

Os dados experimentais assim tratados foram sempre compatíveis com a soma de três exponenciais e permitiram o cálculo dos valores numéricos dos seguintes parâmetros para cada componente:

- a) $\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3$: coeficientes angulares das respectivas funções decompostas; e
- b) A_{01}, A_{02}, A_{03} : valores da intersecção em t_0 de cada uma das funções exponenciais com o eixo das ordenadas, e que se encontram na Tab. II

III. 2 - Ensaio de Corpo Inteiro

De forma análoga ao tratamento dos dados da amostragem plasmática, os valores da radioatividade das medidas de corpo inteiro foram transformados em porcentual da dose injetada. Neste caso adotou-se a expressão:

$$Y = \frac{100 (X - RF)}{A} \quad (2)$$

Os valores de Y, RF e A foram consideradas na equação 1.

Os resultados referentes a estes aspectos estão condensados em tabelas no apêndice.

Como se verifica, ocorre variações nos tempos de amostragens dos diferentes experimentos. Entretanto, obteve-se razoável uniformidade nos resultados dos diversos grupos estudados quando se analisam os mesmos, em termos de curvas de decaimento biológico de corpo inteiro.

Os pares de valores (tempo, % dose), das tabelas do apêndice foram lançados em gráfico semilogarítmico e efetuado a interpolação gráfica dos diversos pares de valores experimentais. Deste modo, possibilitou-se estimar a qualquer tempo a respectiva percentagem de dose residual.

Desta forma foi possível construir a curva média da dose residual de corpo inteiro dos grupos estudados.

A Tab.III mostra os valores obtidos da interpolação gráfica, a média e o desvio padrão de cada par de valores (t, %D). A Fig.2 apresenta a configuração gráfica dos valores da Tab. III

III. 3 - Medida das Excreções Urinárias e Fecais

Os valores da radioatividade das medidas das excreções urinárias e fecais foram transformadas em percentagem da dose injetada.

Utilizou-se a seguinte expressão:

$$Y = 100 \frac{(100 - RF)}{A} \quad (3)$$

visto ser de interesse conhecer as excreções acumuladas ao invés de valores diferenciais.

Os resultados obtidos estão apresentados no apêndice.

À semelhança dos estudos de retenção corpórea utilizou-se a técnica da interpolação gráfica a fim de se obter a curva média das excreções acumuladas no decorrer do tempo, como indica a Fig. 2.

As Tab.IV e V mostram os valores obtidos da interpolação gráfica, a média e o desvio padrão de cada par de valores (t, %D).

III. 4 - Distribuição Biológica

As tab.VI a XV mostram a porcentagem da dose encontrada nos diversos órgãos em tempos distintos. Cada valor corresponde a um animal.

Os valores percentuais foram obtidos medindo-se a radioatividade de todo o órgão utilizando-se a expressão 2. No caso do intestino, mediu-se a primeira porção dos mesmos (intestino grosso e delgado) e a seguir foi feita a transformação para grama de órgão.

III. 4.1 - Sangue

A volemia de cada animal foi estimada pela expressão:

$$V = 0,08 \cdot P \quad (4)$$

onde P é o peso (g) do animal.

Os valores da volemia e do p̄so de todos os animais estudados est̄o apresentados no ap̄ndice.

A radioatividade das al̄quotas de sangue (1ml) foram relacionadas com a atividade injetada, expressando-se os valores em porcentagem.

Estes resultados est̄o condensados na Tab.XVI

III. 5 - Dados da an̄lise Compartimental

A partir dos dados da amostragem plasm̄tica, e urin̄ria, foram calculados atrav̄s do programa computacional ACOMP3 dispon̄vel na programoteca do Centro de Processamento de dados do I.E.A., os coeficientes de troca entre os compartimentos e efetuado a simulaç̄o da evoluç̄o do traçador nos compartimentos extra plasm̄ticos e sāda urin̄ria e fecal para os diferentes modelos propostos.

A excreç̄o fecal foi utilizada para escolha dos modelos que melhor se adaptaram aos dados experimentais.

As tabelas numeradas de XVII a XXIV sucedidas de A referem-se aos valores de k , ou seja coeficientes de trans \bar{f} er̄ncia, aquelas sucedidas de B referem-se aos valores dos compartimentos 1, 2 e 3 calculados e \bar{a} amostragem plasm̄tica (comp. 1) e as sucedidas de C referem-se aos valores da amostragem urin̄ria e fecal experimental e calculada. Os modelos compartimentais de cada caso se encontram nas fig 3 a 10.

A Fig. 11 mostra a simulaç̄o anal̄gica do modelo escolhido.

Tab. I - Percentual de atividade injetada no plasma em relação ao tempo

tempo (horas)	A N I M A I S										média ± D.P.					
	0,02	0,05	0,09	0,50	1,00	3,00	6,00	9,00	14,00	18,00		32,00	41,00	48,00	70,00	80,00
	22,46	15,50	20,09	8,77	9,35	6,16	4,09	3,32	2,65	1,99	0,49	0,40	0,36	0,20	0,19	0,15
	26,57	6,89	16,46	15,25	9,70	5,78	2,35	2,30	2,48	1,78	0,66	0,48	0,44	0,25	0,15	0,20
	20,91	24,53	11,37	13,20	9,07	5,15	6,64	2,54	2,40	1,51	0,47	0,38	0,25	0,21	0,25	0,17
	19,38	18,91	14,82	11,58	8,47	6,66	2,68	2,70	2,33	1,46	0,86	0,36	0,21	0,24	0,20	0,19
	20,96	25,33	18,53	14,20	9,22	5,41	5,28	3,50	3,76	1,32	0,47	0,34	0,32	0,23	0,18	0,14
	24,43	13,11	16,07	13,10	11,66	5,76	3,51	2,39	1,97	1,65	0,58	0,38	0,21	0,19	0,19	0,17
	25,06	12,10	13,94	10,82	7,81	5,05	3,92	2,75	3,23	1,63	0,71	0,48	0,42	0,23	0,15	0,16
	26,05	23,22	15,65	15,12	9,24	5,83	4,66	3,09	2,81	1,81	0,55	0,41	0,37	0,25	0,23	0,18
	23,23 ± 2,67	17,45 ± 0,66	15,87 ± 2,68	11,51 ± 3,23	9,38 ± 1,13	5,73 ± 0,53	4,14 ± 1,39	2,82 ± 0,44	2,71 ± 0,56	1,64 ± 0,21	0,60 ± 0,14	0,40 ± 0,05	0,32 ± 0,09	0,23 ± 0,02	0,19 ± 0,03	0,17 ± 0,02

Cada valor corresponde a um animal.

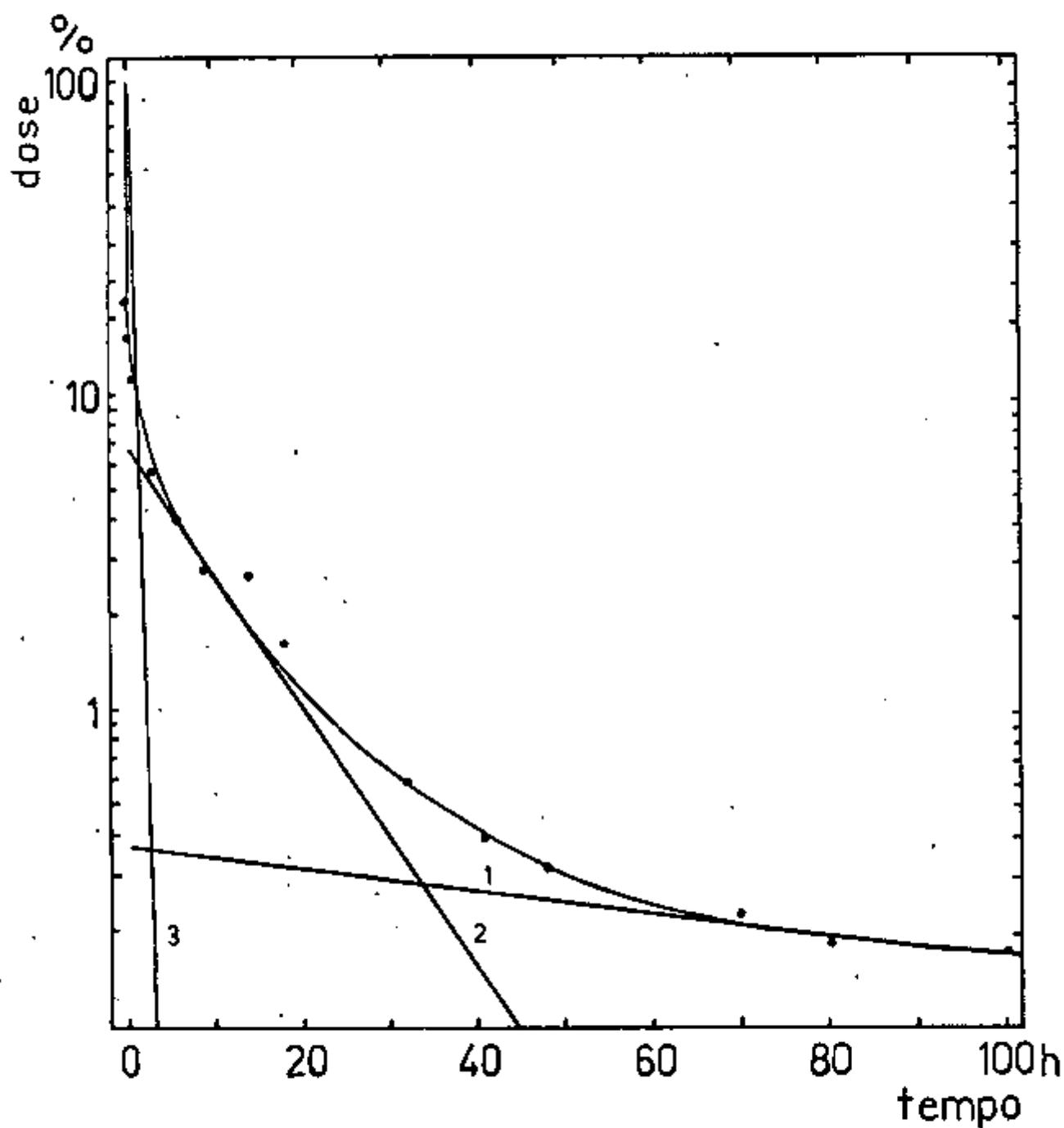


Fig. 1 - Decomposição gráfica da curva plasmática, por subtrações sucessivas, a partir da primeira componente exponencial.

Tab. III - Percentual dos valores das medidas de corpo inteiro em relação ao tempo nos diversos grupos estudados.

tempo horas)	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	média \pm D:P
4,00	90,6	100,0	95,6	93,1	96,0	98,1	92,1	95,1	95,07 \pm 3,10
8,00	86,5	94,0	88,0	77,2	86,0	90,2	80,2	92,0	86,76 \pm 5,71
12,00	64,5	81,0	72,1	68,0	65,0	73,8	52,4	65,2	67,75 \pm 8,38
16,00	35,9	62,5	40,1	41,8	35,5	55,1	46,6	49,1	45,83 \pm 9,48
20,00	21,4	46,0	28,0	29,1	22,0	33,1	28,0	31,7	29,91 \pm 7,70
24,00	11,8	33,7	20,8	21,0	15,1	21,5	19,3	25,3	21,06 \pm 6,57
28,00	10,6	23,0	16,2	15,3	10,8	16,6	14,0	16,1	15,33 \pm 3,90
32,00	8,3	17,3	13,2	12,2	8,8	13,2	11,3	13,5	12,23 \pm 2,86
36,00	7,0	13,8	11,0	11,0	7,3	11,5	9,5	12,8	10,49 \pm 2,43
40,00	6,0	11,5	9,0	8,8	6,4	10,2	7,8	8,7	8,55 \pm 1,83
44,00	5,4	10,0	7,6	7,8	5,8	8,4	6,8	7,2	7,38 \pm 1,46
48,00	5,0	8,8	6,7	7,2	5,7	8,3	5,8	6,7	6,78 \pm 1,30
52,00	4,8	8,0	6,3	6,9	5,6	6,8	5,3	5,8	6,10 \pm 1,03
56,00	4,7	7,6	5,9	6,2	5,6	6,3	4,9	5,6	5,85 \pm 0,91
64,00	4,6	6,9	5,4	5,7	5,5	6,2	4,7	4,9	5,49 \pm 0,78
72,00	4,3	6,4	5,0	5,2	5,4	6,0	4,3	4,8	5,18 \pm 0,75
80,00	4,0	6,0	4,7	4,8	5,3	5,8	4,2	4,2	4,88 \pm 0,76
88,00	3,8	5,6	4,4	4,5	5,1	5,6	4,0	4,1	4,64 \pm 0,71
96,00	3,6	5,3	4,1	4,3	5,0	5,5	3,9	4,0	4,46 \pm 0,71
100,00	3,5	5,1	4,0	4,1	5,0	5,4	3,8	4,0	4,36 \pm 0,70

Tab. IV - Percentual dos valores das medidas das excreções urinárias em relação ao tempo nos diversos grupos estudados.

tempo (horas)	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	média ± D.P.
4,00	8,6	3,0	3,5	5,1	5,5	0,9	2,7	2,5	3,98 ± 2,37
8,00	9,7	5,4	5,2	8,5	7,3	1,6	4,8	4,7	5,90 ± 2,54
12,00	16,5	7,0	7,1	8,7	8,9	6,3	6,3	7,1	8,49 ± 3,38
16,00	19,9	8,0	7,9	12,1	11,0	6,4	6,8	9,3	10,18 ± 4,40
20,00	20,3	8,8	8,7	14,3	12,1	9,0	8,5	11,0	11,59 ± 4,07
24,00	20,3	9,5	9,1	14,9	12,5	9,8	9,3	12,7	12,26 ± 3,86
28,00	20,4	10,0	9,2	15,0	12,7	10,2	9,8	13,4	12,59 ± 3,76
32,00	20,4	10,4	9,3	15,8	12,8	10,8	10,0	13,6	12,89 ± 3,73
36,00	20,4	10,8	9,4	16,6	12,9	11,0	10,2	13,8	13,14 ± 3,74
40,00	20,5	10,9	9,5	17,1	12,9	11,1	10,4	14,0	13,30 ± 3,79
44,00	20,5	11,1	9,6	17,9	13,0	11,3	10,6	14,1	13,51 ± 3,84
48,00	20,5	11,2	9,8	18,1	13,0	11,5	11,0	14,2	13,66 ± 3,78
52,00	20,6	11,5	9,8	18,2	13,0	11,7	11,1	14,3	13,78 ± 3,77
56,00	20,6	11,8	9,9	18,3	13,0	11,7	11,3	14,5	13,89 ± 3,73
64,00	20,6	12,0	9,9	18,3	13,1	11,7	11,5	14,5	13,95 ± 3,69
72,00	20,6	12,0	9,9	18,4	13,1	11,8	11,9	14,6	14,06 ± 3,67
80,00	20,6	12,0	10,0	18,5	13,2	11,8	12,3	14,7	14,14 ± 3,64
88,00	20,6	12,1	10,0	18,6	13,2	11,8	12,5	14,7	14,19 ± 3,63
96,00	20,6	12,1	10,0	18,6	13,3	11,9	12,7	14,8	14,25 ± 3,61
100,00	20,6	12,2	10,0	18,7	13,3	11,9	13,0	14,8	14,31 ± 3,60

Tab.IV - Percentual dos valores das medidas das excreções urinárias em relação ao tempo nos diversos grupos estudados.

tempo (horas)	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	média ± D.P.
4,00	8,6	3,0	3,5	5,1	5,5	0,9	2,7	2,5	3,98 ± 2,37
8,00	9,7	5,4	5,2	8,5	7,3	1,6	4,8	4,7	5,90 ± 2,54
12,00	16,5	7,0	7,1	8,7	8,9	6,3	6,3	7,1	8,49 ± 3,38
16,00	19,9	8,0	7,9	12,1	11,0	6,4	6,8	9,3	10,18 ± 4,40
20,00	20,3	8,8	8,7	14,3	12,1	9,0	8,5	11,0	11,59 ± 4,07
24,00	20,3	9,5	9,1	14,9	12,5	9,8	9,3	12,7	12,26 ± 3,86
28,00	20,4	10,0	9,2	15,0	12,7	10,2	9,8	13,4	12,59 ± 3,76
32,00	20,4	10,4	9,3	15,8	12,8	10,8	10,0	13,6	12,89 ± 3,73
36,00	20,4	10,8	9,4	16,6	12,9	11,0	10,2	13,8	13,14 ± 3,74
40,00	20,5	10,9	9,5	17,1	12,9	11,1	10,4	14,0	13,30 ± 3,79
44,00	20,5	11,1	9,6	17,9	13,0	11,3	10,6	14,1	13,51 ± 3,84
48,00	20,5	11,2	9,8	18,1	13,0	11,5	11,0	14,2	13,66 ± 3,78
52,00	20,6	11,5	9,8	18,2	13,0	11,7	11,1	14,3	13,78 ± 3,77
56,00	20,6	11,8	9,9	18,3	13,0	11,7	11,3	14,5	13,89 ± 3,73
64,00	20,6	12,0	9,9	18,3	13,1	11,7	11,5	14,5	13,95 ± 3,69
72,00	20,6	12,0	9,9	18,4	13,1	11,8	11,9	14,6	14,04 ± 3,67
80,00	20,6	12,0	10,0	18,5	13,2	11,8	12,3	14,7	14,14 ± 3,64
88,00	20,6	12,1	10,0	18,6	13,2	11,8	12,5	14,7	14,19 ± 3,63
96,00	20,6	12,1	10,0	18,6	13,3	11,9	12,7	14,8	14,25 ± 3,62
100,00	20,6	12,2	10,0	18,7	13,3	11,9	13,0	14,8	14,31 ± 3,60

Tab.V - Percentual dos valores das medidas das excreções fecais em relação ao tempo nos diversos grupos estudados.

Tempo (horas)	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	médias \pm D.P.
4,00	0,8	0,8	1,5	2,9	1,5	1,0	4,8	2,1	2,05 \pm 1,29
8,00	4,5	5,9	10,2	14,1	7,3	8,2	12,8	10,2	9,15 \pm 3,31
12,00	33,5	18,2	25,5	25,1	21,1	19,7	40,3	27,9	27,03 \pm 7,15
16,00	44,9	34,0	43,0	40,3	52,3	40,8	44,0	44,9	43,02 \pm 5,18
20,00	56,6	50,5	60,5	56,1	64,0	54,2	59,0	59,3	57,52 \pm 4,13
24,00	65,5	65,1	72,1	68,5	70,1	69,0	68,3	65,1	67,96 \pm 2,55
28,00	72,0	72,0	77,5	70,0	75,3	79,3	72,9	74,8	74,22 \pm 3,10
32,00	71,5	76,0	80,5	70,5	78,0	81,1	74,0	76,1	75,83 \pm 3,69
36,00	75,7	80,0	81,0	72,3	79,0	80,5	76,4	77,3	77,77 \pm 2,94
40,00	76,0	82,5	83,0	72,5	80,0	80,8	78,1	79,0	78,98 \pm 3,47
44,00	76,5	83,0	84,0	73,0	80,5	81,0	79,0	80,2	79,65 \pm 3,53
48,00	76,5	83,5	84,0	73,8	81,0	81,1	79,5	82,0	80,17 \pm 3,48
52,00	78,0	84,0	85,0	74,5	81,1	81,3	80,1	82,4	80,80 \pm 3,35
56,00	78,0	84,0	85,0	75,5	81,3	81,4	80,3	83,1	81,07 \pm 3,14
64,00	79,0	84,0	86,0	77,1	81,3	81,5	80,4	83,5	81,60 \pm 2,86
72,00	80,0	84,5	87,0	79,5	81,4	81,7	80,7	83,8	82,20 \pm 2,74
80,00	80,0	84,5	87,0	80,0	81,6	81,9	81,0	84,1	82,51 \pm 2,47
88,00	81,0	84,5	87,0	80,4	81,7	81,9	81,0	84,3	82,72 \pm 2,29
96,00	81,5	85,0	87,5	80,7	81,7	82,5	81,0	84,5	83,05 \pm 2,39
100,00	81,5	85,0	87,5	81,0	81,9	82,9	81,1	84,7	83,20 \pm 2,32

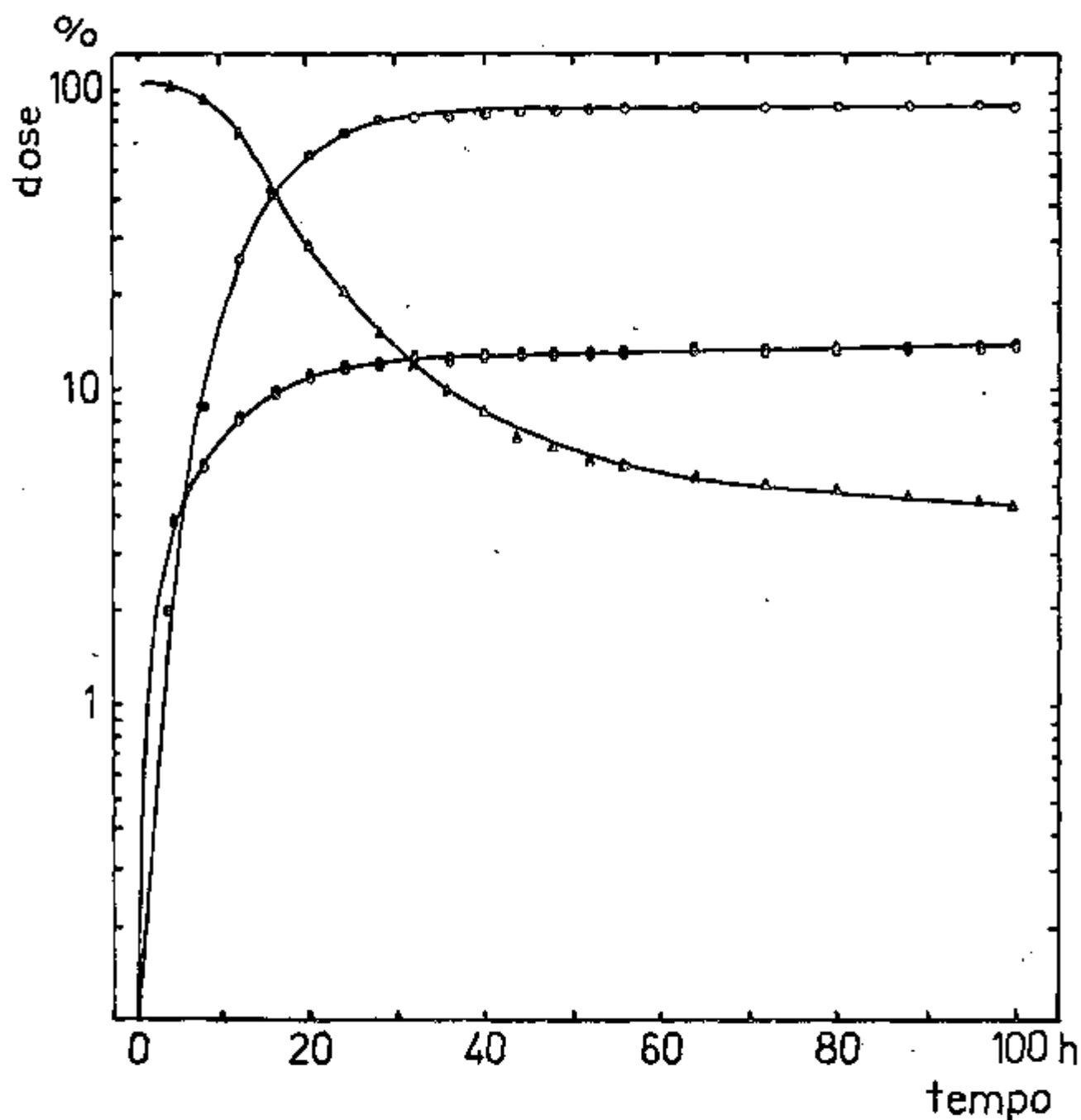


Fig. 2 - Percentual de dose residual no corpo inteiro e excreções acumuladas de urina e fezes. Nestas curvas utilizou-se a média dos valores experimentais, apresentados nas Tab. III, IV e V.
 ○ = excreção fecal, ◻ = excreção urinária, ▲ = corpo inteiro

Tab. VI - Percentual da atividade absorvida pelo coração, nos diferentes tempos do experimento.

tempo (horas)	A N I M A I S										média ± D.P.		
	0,02	0,05	0,09	0,50	1,00	3,00	6,00	9,00	18,00	24,00		32,00	41,00
	0,80	0,52	0,52	0,44	0,27	0,18	0,10	0,07	0,02	0,03	0,01	0,01	0,01
	0,86	0,57	0,46	0,43	0,37	0,14	0,10	0,03	0,05	0,03	0,02	0,01	0,01
	0,80	0,66	0,53	0,39	0,25	0,17	0,06	0,06	0,04	0,03	0,01	0,01	0,01
	0,84	0,66	0,66	0,28	0,24	0,14	0,08	0,07	0,04	0,04	0,02	0,01	0,01
	0,83	0,56	0,51	0,40	0,31	0,15	0,10	0,08	0,03	0,03	0,01	0,02	0,01
	0,81	0,53	0,57	0,35	0,29	0,18	0,12	0,12	0,05	0,03	0,01	0,02	0,01
	0,79	0,59	0,42	0,38	0,19	0,17	0,11	0,04	0,05	0,03	0,02	0,01	0,01
	0,80	0,54	0,34	0,36	0,29	0,17	0,10	0,06	0,04	0,03	0,01	0,01	0,01
	0,82 ± 0,02	0,58 ± 0,05	0,50 ± 0,10	0,38 ± 0,05	0,28 ± 0,05	0,16 ± 0,02	0,09 ± 0,03	0,07 ± 0,03	0,04 ± 0,01	0,03 ± 0,01	0,01 ± 0,01	0,01 ± 0,01	0,01 ± 0,00

Cada valor corresponde ao órgão de um animal.

Tab.VII - Percentual da atividade absorvida pelo pulmão nos diferentes tempos do experimento

tempo (horas)	A N I M A I S								média ± D.P
0,02	1,37	1,41	1,56	1,36	1,54	1,41	1,50	1,47	1,45 ± 0,08
0,05	0,80	0,91	1,31	1,14	1,01	0,89	1,03	1,12	1,01 ± 0,16
0,09	0,95	0,94	0,89	1,19	0,99	1,12	0,80	0,65	0,94 ± 0,17
0,50	0,64	0,84	0,78	0,76	0,86	0,71	0,82	0,77	0,77 ± 0,07
1,00	0,72	0,68	0,49	0,48	0,61	--	0,44	0,56	0,57 ± 0,11
3,00	0,34	0,30	0,32	0,35	0,33	0,31	0,29	0,35	0,32 ± 0,02
6,00	0,16	0,20	0,37	0,15	0,17	0,27	0,19	0,26	0,22 ± 0,07
9,00	0,18	0,12	0,13	0,14	0,19	0,18	0,12	0,15	0,15 ± 0,03
18,00	--	0,11	0,11	0,13	0,08	0,17	0,16	0,09	0,12 ± 0,03
24,00	0,09	0,11	0,09	0,08	0,12	0,09	0,09	0,11	0,10 ± 0,01
32,00	0,04	0,05	0,04	0,05	0,03	0,05	0,03	0,04	0,04 ± 0,01
41,00	0,03	0,02	0,02	0,02	0,03	0,03	0,02	0,02	0,02 ± 0,01
48,00	0,02	0,02	0,04	0,01	0,03	0,02	0,01	0,01	0,02 ± 0,01

Cada valor corresponde ao órgão de um animal.

Tab. VIII - Percentagem da atividade absorvida pelo fígado, nos diferentes tempos do experimento.

tempo (horas)	A N I M A I S										média \pm D.P.																				
	0,02	0,05	0,09	0,50	1,00	3,00	6,00	9,00	14,00	18,00		24,00	32,00	41,00	48,00																
	20,26	21,51	20,88	17,07	11,52	9,71	8,67	7,35	8,67	11,45	11,17	5,83	8,53	7,91	5,48	5,69	3,47	3,89	0,82	0,76	0,56	0,62	0,76	0,35	0,57	0,71	0,38	0,56	0,56	0,14	
	20,47	13,53	18,46	15,47	15,82	11,45	8,53	7,35	6,18	11,17	11,63	7,42	8,53	6,80	6,52	5,27	4,16	3,47	1,56	1,53	0,62	4,16	1,25	1,15	1,03	1,51	0,63	0,82	0,98	0,98	0,33
	17,97	18,04	15,13	17,35	13,39	11,17	5,83	7,35	6,18	11,17	11,63	7,42	8,53	6,80	6,52	5,27	4,16	3,47	1,56	1,53	0,62	4,16	1,25	1,15	1,03	1,51	0,63	0,82	0,98	0,98	0,33
	18,57	17,83	23,80	17,21	18,25	9,71	8,73	7,70	6,73	9,71	9,71	8,73	7,70	6,80	5,62	5,76	5,76	5,76	0,76	1,51	1,51	5,76	0,76	0,76	1,51	0,63	0,82	0,98	0,98	0,33	0,33
	20,01	21,44	19,36	18,73	15,19	11,34	6,68	7,81	6,73	11,34	10,28	8,13	7,11	7,41	5,69	5,11	3,62	3,62	1,61	0,63	0,63	5,90	0,87	0,87	0,82	0,82	0,82	0,98	0,98	0,33	0,33
	19,06	20,17	15,38	20,37	14,43	10,28	8,13	7,02	5,69	10,28	10,28	8,13	7,11	7,41	5,69	5,11	3,62	3,62	1,61	0,63	0,63	5,90	0,87	0,87	0,82	0,82	0,98	0,98	0,33	0,33	0,33
	19,53	16,19	22,55	16,63	14,93	10,67	7,11	7,41	6,23	10,67	10,67	7,11	7,41	6,01	6,01	4,62	4,62	4,62	1,23	1,23	1,23	5,57	1,23	1,23	1,23	1,23	1,23	1,23	1,23	1,23	1,23
	19,55 \pm 0,94	18,15 \pm 2,78	19,4 \pm 3,12	18,53 \pm 3,13	14,96 \pm 1,99	10,7 \pm 0,77	7,64 \pm 1,06	7,42 \pm 0,38	6,54 \pm 0,98	10,7 \pm 0,77	10,7 \pm 0,77	7,64 \pm 1,06	7,41 \pm 0,38	6,05 \pm 0,94	6,05 \pm 0,94	4,62 \pm 1,07	4,62 \pm 1,07	4,62 \pm 1,07	1,23 \pm 0,40	1,23 \pm 0,40	1,23 \pm 0,40	5,57 \pm 1,07	1,23 \pm 0,40								

Cada valor corresponde ao órgão de um animal.

Tab. IX - Percentual da atividade absorvida pelo rím nos diferentes tempos do experimento.

tempo (horas)	A N I M A I S										média \pm D.P.			
	0,02	0,05	0,09	0,50	1,00	3,00	6,00	9,00	14,00	18,00		24,00	32,00	41,00
	2,08	1,50	2,12	1,72	1,66	1,02	0,76	0,64	0,56	--	0,46	0,14	0,10	0,10
	2,11	2,46	1,71	1,27	1,77	0,82	0,76	0,51	0,57	0,44	0,38	0,16	0,11	0,14
	1,92	2,26	1,92	1,53	0,81	0,90	0,85	0,55	0,55	0,41	0,38	0,13	0,12	0,11
	2,09	2,18	1,86	1,18	0,96	0,82	0,62	0,60	0,48	0,39	0,38	0,17	0,14	0,08
	1,98	1,33	1,56	1,67	1,28	1,01	0,66	0,65	0,59	0,25	0,39	0,13	0,10	0,09
	2,01	1,69	1,73	1,40	1,13	0,87	0,83	0,54	0,51	0,53	0,35	0,17	0,12	0,12
	2,08	1,81	1,42	1,35	0,62	0,93	0,72	0,65	0,59	0,35	0,32	0,16	0,11	0,08
	2,05	2,12	1,45	1,54	1,17	0,92	0,79	0,60	0,54	0,46	0,33	0,16	0,13	0,09
	2,04 \pm 0,07	1,92 \pm 0,40	1,72 \pm 0,24	1,46 \pm 0,19	1,18 \pm 0,39	0,91 \pm 0,08	0,75 \pm 0,08	0,59 \pm 0,05	0,55 \pm 0,04	0,40 \pm 0,09	0,38 \pm 0,05	0,15 \pm 0,02	0,12 \pm 0,01	0,10 \pm 0,02

Cada valor corresponde ao órgão de um animal.

Tab.X - Percentual da atividade absorvida pelo baço nos diferentes tempos do experimento.

tempo (horas)	A N I M A I S										média \pm D.P.
	0,02	0,14	0,17	0,14	0,20	0,15	0,16	0,18	0,17	0,02	
0,02	0,20	0,14	0,17	0,14	0,20	0,15	0,16	0,18	0,17	0,02	0,17 \pm 0,02
0,05	0,26	0,18	0,19	0,22	0,22	0,23	0,24	0,23	0,22	0,03	0,22 \pm 0,03
0,09	0,19	0,17	0,25	0,32	0,27	0,34	0,21	0,20	0,24	0,06	0,24 \pm 0,06
0,50	0,21	0,16	0,54	0,50	0,45	0,31	0,30	0,42	0,36	0,14	0,36 \pm 0,14
1,00	0,12	0,18	0,10	0,12	0,15	0,30	0,14	0,15	0,16	0,06	0,16 \pm 0,06
3,00	0,15	0,21	0,14	0,23	0,16	0,21	0,19	0,17	0,18	0,03	0,18 \pm 0,03
6,00	0,05	0,05	0,05	0,05	0,06	0,07	0,04	0,03	0,05	0,01	0,05 \pm 0,01
9,00	0,08	0,05	0,06	0,05	0,04	0,04	0,07	0,05	0,06	0,01	0,06 \pm 0,01
18,00	--	0,04	0,03	0,05	0,02	0,04	--	0,04	0,04	0,01	0,04 \pm 0,01
24,00	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,03	0,02	0,02	0,02	0,01	0,02 \pm 0,01
32,00	0,03	0,04	0,04	0,04	0,03	0,03	0,05	0,04	0,04	0,02	0,04 \pm 0,02
41,00	0,03	0,03	0,03	0,05	0,04	0,02	0,06	0,02	0,04	0,02	0,04 \pm 0,02
48,00	0,02	0,03	0,07	0,02	0,04	0,03	0,02	0,03	0,03	0,02	0,03 \pm 0,02

Cada valor corresponde ao órgão de um animal.

Tab. XI - Percentual da atividade absorvida pela articulação da perna traseira direita nos diferentes tempos do experimento.

tempo (horas)	A N I M A I S											média \pm D.P.	
0,02	0,05	0,03	0,06	0,05	0,03	0,07	0,06	0,05	0,03	0,07	0,06	0,05	0,05 \pm 0,01
0,05	0,01	0,05	0,04	0,05	0,04	0,03	0,05	0,03	0,04	0,03	0,05	0,03	0,04 \pm 0,01
0,09	0,06	0,03	0,06	0,07	0,04	0,03	0,06	0,04	0,04	0,03	0,03	0,03	0,04 \pm 0,02
0,50	0,06	0,02	0,07	0,06	0,07	0,06	0,05	0,06	0,07	0,06	0,05	0,07	0,06 \pm 0,02
1,00	0,07	0,09	0,06	0,03	0,05	0,05	0,02	0,03	0,05	0,05	0,02	0,05	0,05 \pm 0,02
3,00	0,05	0,03	0,04	0,03	0,03	0,04	0,03	0,03	0,03	0,04	0,05	0,04	0,04 \pm 0,01
6,00	0,03	0,03	0,05	0,02	0,03	0,05	0,02	0,03	0,03	0,05	0,02	0,03	0,03 \pm 0,01
9,00	0,02	0,02	0,02	0,03	0,04	0,02	0,03	0,04	0,04	0,02	0,04	0,03	0,03 \pm 0,01
14,00	0,02	0,03	0,02	0,03	0,01	0,02	0,03	0,01	0,01	0,02	0,02	0,03	0,02 \pm 0,01
18,00	0,01	0,02	0,02	0,01	0,01	0,02	0,01	0,01	0,01	0,02	0,02	0,02	0,02 \pm 0,01
24,00	0,02	0,02	0,02	0,01	0,02	0,02	0,01	0,02	0,02	0,02	0,02	0,01	0,02 \pm 0,01
32,00	0,06	0,01	0,01	0,01	0,01	0,02	0,01	0,01	0,01	0,02	0,03	0,01	0,02 \pm 0,02
41,00	0,01	0,01	0,01	0,01	0,02	0,02	0,01	0,02	0,02	0,02	0,01	0,02	0,01 \pm 0,01
48,00	0,01	0,01	0,00	0,02	0,01	0,01	0,02	0,01	0,01	0,01	0,01	0,02	0,01 \pm 0,01

Cada valor corresponde ao órgão de um animal.

Tab.XII - Percentual da atividade absorvida pela tireoide nos diferentes tempos do experimento

tempo (horas)	A N I M A I S								média ± D.P.
0,02	0,01	0,02	0,02	0,01	0,02	0,02	0,03	0,01	0,02 ± 0,01
0,05	0,02	0,03	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02 ± 0,00
0,09	0,02	0,02	0,01	0,01	0,01	0,02	0,03	0,04	0,02 ± 0,01
0,50	0,02	0,02	0,03	0,02	0,02	0,02	0,02	0,03	0,02 ± 0,01
1,00	0,08	0,02	0,03	0,02	0,02	0,03	0,03	0,02	0,03 ± 0,02
3,00	0,18	0,11	0,07	0,08	0,16	0,10	0,13	0,11	0,12 ± 0,04
6,00	0,21	0,38	0,20	0,17	0,19	0,29	0,31	0,21	0,25 ± 0,07
9,00	0,48	0,51	0,63	0,97	0,58	0,54	0,73	0,62	0,63 ± 0,16
4,00	0,98	0,80	0,40	0,61	0,87	0,64	0,85	0,74	0,74 ± 0,18
4,001	1,01	0,84	0,53	0,73	0,82	0,96	0,73	0,94	0,82 ± 0,16
2,00	0,52	0,66	0,70	0,66	0,78	0,98	1,11	1,08	0,81 ± 0,22
1,00	0,96	0,91	0,82	1,13	0,87	0,93	1,12	0,73	0,93 ± 0,14
8,00	0,62	0,92	1,41	0,91	0,93	1,08	0,87	0,98	0,97 ± 0,22

cada valor corresponde ao órgão de um animal.

Tab. XIII - Percentual da atividade absorvida por grama de intestino grosso, nos diferentes tempos do experimento.

tempo (horas)	A N I M A I S									média ± D.E.
0,02	0,33	0,30	0,33	0,29	0,36	0,32	0,37	0,28		0,32 ± 0,03
0,05	0,40	0,54	0,40	0,50	0,27	0,22	0,38	0,36		0,37 ± 0,11
0,09	0,33	0,41	0,37	0,50	0,75	0,39	0,49	0,39		0,43 ± 0,08
0,50	0,40	0,50	0,48	0,31	0,51	0,50	0,43	0,47		0,45 ± 0,07
1,00	0,26	0,57	0,26	0,31	0,35	0,37	0,15	0,32		0,32 ± 0,12
3,00	0,18	0,23	0,26	0,15	0,29	0,22	0,31	0,13		0,22 ± 0,08
6,00	0,16	0,26	0,27	0,10	0,11	0,29	0,15	0,25		0,20 ± 0,08
9,00	5,69	3,33	4,62	4,10	2,55	3,01	4,06	5,03		4,05 ± 1,00
14,00	3,43	4,17	1,71	2,15	4,05	3,10	2,90	2,73		3,03 ± 0,80
14,00	5,03	5,78	4,53	6,32	5,41	4,07	6,98	5,09		5,40 ± 0,94
2,00	0,03	0,96	0,03	1,52	0,02	0,40	0,51	0,63		0,51 ± 0,53
1,00	0,02	0,02	0,02	0,01	0,03	0,03	0,01	0,02		0,02 ± 0,02
8,00	0,05	0,03	0,08	0,02	0,04	0,05	0,06	0,05		0,05 ± 0,02

cada valor corresponde ao órgão de um animal.

Tab. XIV - Percentual da atividade absorvida por grama de intestino delgado, nos diferentes tempos do experimento.

tempo (horas)	A N I M A I S								média ± D.P.
0,02	1,79	1,42	1,40	1,43	1,65	1,54	1,51	1,60	1,54 ± 0,13
0,05	0,78	1,83	4,12	1,92	1,87	1,18	1,93	1,99	1,95 ± 0,98
0,09	2,47	4,34	3,15	2,80	2,95	2,18	2,33	1,47	2,71 ± 0,84
0,50	3,39	2,32	2,21	2,43	3,16	2,89	2,70	2,79	2,74 ± 0,41
1,00	3,75	3,62	2,11	1,60	2,52	1,93	1,09	2,37	2,37 ± 0,92
3,00	2,06	1,21	1,74	1,51	1,83	1,67	1,61	1,73	1,67 ± 0,25
5,00	1,14	1,49	2,15	1,74	1,51	1,73	1,63	1,62	1,62 ± 0,28
9,00	0,87	0,73	0,81	0,80	0,80	0,71	0,79	0,80	0,79 ± 0,05
14,00	0,76	0,92	0,39	0,54	1,40	0,80	0,73	0,98	0,82 ± 0,30
18,00	0,82	0,27	1,01	0,75	0,85	0,48	0,61	0,70	0,70 ± 0,23
24,00	0,87	0,62	0,66	0,69	0,84	0,85	0,70	0,82	0,76 ± 0,10
32,00	0,06	0,09	0,07	0,15	0,04	0,08	0,12	0,07	0,06 ± 0,06
40,00	0,05	0,03	0,08	0,04	0,04	0,05	0,04	0,06	0,05 ± 0,02
48,00	0,03	0,02	0,08	0,02	0,02	0,03	0,05	0,04	0,04 ± 0,02

cada valor corresponde ao órgão de um animal.

Tab. XV - Percentual da actividade absorvida pelo estômago, nos diferentes tempos do experimento.

tempo (horas)	A N I M A I S										média ± D.P.
	0,44	0,47	0,49	0,50	0,44	0,48	0,45	0,47	0,56 ± 0,08	0,51	
0,02	0,44	0,47	0,49	0,50	0,44	0,48	0,45	0,47	0,56 ± 0,08	0,51	0,47 ± 0,02
0,05	0,65	0,68	0,56	0,47	0,44	0,56	0,60	0,51	0,79 ± 0,35	0,76	0,56 ± 0,08
0,09	1,32	1,34	0,57	0,71	0,62	0,53	0,43	0,76	0,74 ± 0,08	0,74	0,79 ± 0,35
0,50	0,78	0,89	0,65	0,70	0,63	0,72	0,76	0,92 ± 0,44	0,92	0,92	0,74 ± 0,08
1,00	0,63	1,21	0,55	1,02	1,75	0,97	0,37	0,90	0,72 ± 0,18	0,90	0,92 ± 0,44
3,00	0,52	0,55	0,84	0,64	0,73	0,55	1,03	0,81	0,87 ± 0,25	0,81	0,72 ± 0,18
6,00	0,76	0,59	1,33	1,00	0,63	1,08	0,79	0,84	0,84 ± 0,10	0,84	0,87 ± 0,25
9,00	1,22	0,71	0,84	0,70	0,88	0,82	0,82	3,03	2,59 ± 1,09	3,03	0,84 ± 0,10
14,00	0,74	3,62	2,01	2,07	4,06	3,28	1,94	3,08	3,12 ± 0,99	3,08	2,59 ± 1,09
18,00	2,69	4,68	3,11	1,26	3,11	4,03	2,98	3,83	3,29 ± 1,08	3,83	3,12 ± 0,99
24,00	4,75	2,93	3,49	4,08	2,90	1,11	3,23	0,19	0,19 ± 0,05	0,19	3,29 ± 1,08
32,00	0,19	0,13	0,23	0,14	0,21	0,28	0,17	0,17	0,24 ± 0,09	0,17	0,19 ± 0,05
41,00	0,26	0,32	0,11	0,40	0,31	0,21	0,18	0,16	0,21 ± 0,05	0,16	0,24 ± 0,09
48,00	0,20	--	0,27	0,19	0,15	0,23	0,29	0,16	0,21 ± 0,05	0,16	0,21 ± 0,05

Cada valor corresponde ao órgão de um animal.

Tab. XVI - Percentual da atividade injetada no sangue em relação ao tempo.

tempo (horas)	A N I M A I S										média \pm D.P.
0,02	19,10	29,39	25,46	22,05	27,32	23,90	26,22	25,19	24,83	\pm 3,18	
0,05	14,42	30,58	19,76	21,85	21,85	15,39	12,94	28,22	20,60	\pm 6,39	
0,08	23,18	15,24	17,61	19,50	23,00	21,99	18,42	17,74	19,59	\pm 2,88	
0,50	11,54	16,37	16,65	8,00	17,94	15,77	10,81	19,78	17,11	\pm 8,74	
1,00	9,60	12,67	10,29	8,23	12,57	16,06	9,05	11,27	11,22	\pm 2,52	
3,00	4,61	6,65	15,39	5,46	13,84	6,26	12,77	8,92	9,24	\pm 4,19	
6,00	4,55	3,68	4,02	3,30	3,40	4,05	3,40	4,24	3,83	\pm 0,45	
9,00	4,41	2,76	3,33	3,61	4,61	3,23	4,12	3,74	3,73	\pm 0,63	
14,00	3,13	2,94	2,84	2,38	3,94	2,78	3,43	2,85	3,04	\pm 0,47	
18,00	0,68	2,12	1,92	1,96	1,72	2,21	1,31	2,02	1,74	\pm 0,51	
24,00	1,75	1,38	1,43	2,16	1,75	1,65	1,47	1,81	1,68	\pm 0,25	
32,00	0,37	0,78	0,59	1,13	0,91	0,78	0,62	0,93	0,78	\pm 0,23	
41,00	0,39	0,69	0,49	0,37	0,46	0,49	0,39	0,55	0,48	\pm 0,11	
48,00	0,39	0,71	0,29	0,29	0,29	0,29	0,38	0,61	0,41	\pm 0,16	

Cada valor corresponde a um animal.

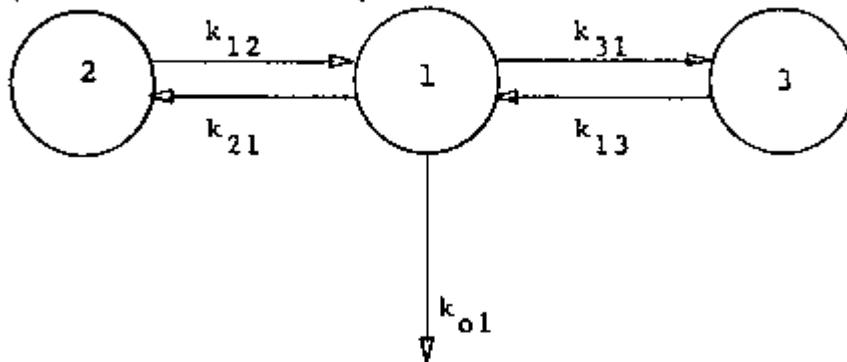


Fig. 3 - Esquema do modelo tricompartmentalizado, com eliminação pelo compartimento de introdução (comp.1).

Tab. XVII A - Valores dos coeficientes de transferência calculados para o modelo acima.

$k_{01} = 0,69532$	$k_{02} = \text{-----}$	$k_{03} = \text{-----}$
$k_{21} = 2,29008$	$k_{12} = 0,33040$	$k_{13} = 0,01122$
$k_{31} = 0,27498$	$k_{32} = \text{-----}$	$k_{23} = \text{-----}$

Tab.XVII C - Percentual de dose acumulada nas excreções urinárias e fecais. Valores médios experimentais e aqueles obtidos através da análise compartimental, segundo o modelo da fig 3.

tempo (horas)	saída comp.1 exp.	saída comp.1 calc.	saída comp.2 exp.	saída comp.2 calc.
4,00	3,98	6,09	2,05	34,71
8,00	5,90	8,10	9,15	46,21
12,00	8,49	9,54	27,03	54,37
16,00	10,18	10,56	43,02	60,23
20,00	11,59	11,32	57,52	64,51
24,00	12,26	11,87	67,96	67,69
28,00	12,59	12,30	74,22	70,12
32,00	12,89	12,63	75,83	72,01
36,00	13,14	12,90	77,77	73,54
40,00	13,30	13,12	78,98	74,80
44,00	13,51	13,31	79,65	75,38
48,00	13,66	13,48	80,17	76,83
52,00	13,78	13,63	80,80	77,88
56,00	13,89	13,76	81,07	78,45
64,00	13,95	14,01	81,60	79,85
72,00	14,04	14,23	82,20	81,09
80,00	14,14	14,43	82,51	82,24
88,00	14,19	14,61	82,72	83,30
96,00	14,25	14,79	83,05	84,28
100,00	14,31	14,87	83,26	84,75

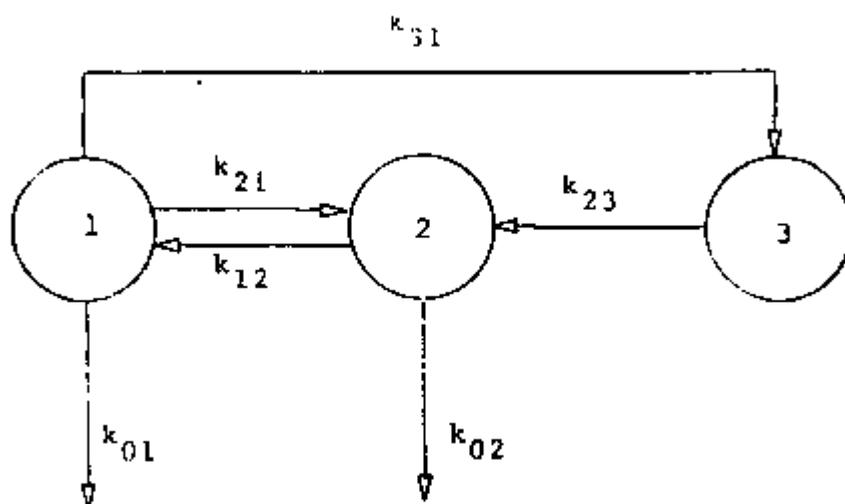


Fig. 4 - Esquema do modelo tricompartmentalizado, com eliminação urinária pelo compartimento 1 de introdução e eliminação fecal pelo compartimento 2.

Tab. XVIII A - Valores dos coeficientes de transferência calculados para o modelo acima

$k_{01} = 0,12135$	$k_{02} = 0,06038$	$k_{03} = \text{-----}$
$k_{21} = 2,81367$	$k_{12} = 0,27001$	$k_{13} = \text{-----}$
$k_{31} = 0,32536$	$k_{32} = \text{-----}$	$k_{23} = 0,1122$

Tab. XVIII C - Percentual de dose acumulada nas excreções urinárias e fecais. Valores médios experimentais e aqueles obtidos através da análise compartimental, segundo o modelo da fig 4.

tempo (horas)	saída comp.1 exp.	saída comp.1 calc.	saída comp.2 exp.	saída comp.2 calc.
4,00	3,98	6,09	2,05	15,34
8,00	5,90	8,10	9,15	27,13
12,00	8,49	9,54	27,03	35,51
16,00	10,18	10,56	43,02	41,54
20,00	11,59	11,32	57,52	45,94
24,00	12,26	11,87	67,96	49,22
28,00	12,59	12,30	74,22	51,73
32,00	12,89	12,63	75,83	53,69
36,00	13,14	12,90	77,77	55,27
40,00	13,30	13,12	78,98	56,59
44,00	13,51	13,31	79,65	57,72
48,00	13,66	13,48	80,17	58,71
52,00	13,78	13,63	80,80	59,59
56,00	13,89	13,76	81,07	60,41
64,00	13,95	14,01	81,60	61,87
72,00	14,04	14,23	82,20	63,18
80,00	14,14	14,43	82,51	64,38
88,00	14,19	14,61	82,72	65,49
96,00	14,25	14,79	83,05	66,53
100,00	14,31	14,87	83,26	67,03

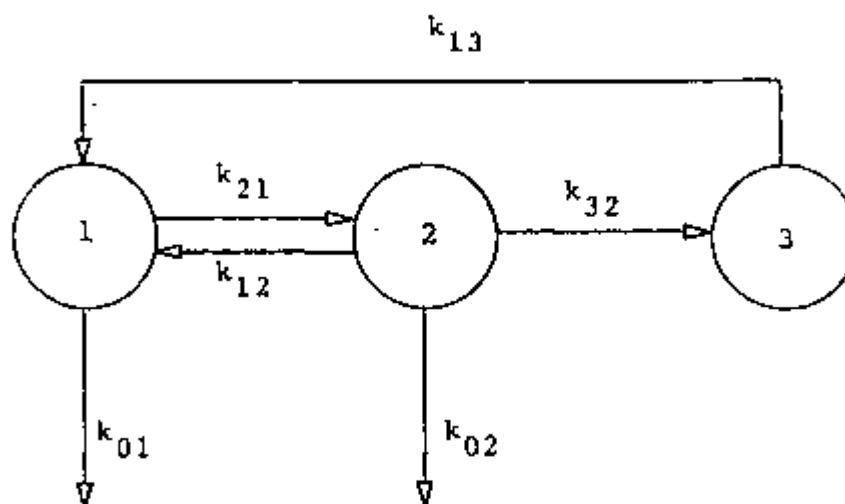


Fig. 5 - Esquema do modelo tricompartmentalizado, com eliminação urinária pelo compartimento 1 de introdução e eliminação fecal pelo compartimento 2.

Tab. XIX A - Valores dos coeficientes de transferência calculados para o modelo acima.

$k_{01} = 0,12135$	$k_{02} = 0,06038$	$k_{03} = \text{-----}$
$k_{21} = 3,13904$	$k_{12} = 0,24202$	$k_{13} = 0,01122$
$k_{31} = \text{-----}$	$k_{32} = 0,02798$	$k_{23} = \text{-----}$

Tab.XIX C - Percentual de dose acumulada nas excreções urinárias e fecais. Valores médios experimentais e aqueles obtidos através da análise compartimental, segundo o modelo da fig. 5

tempo (horas)	saída comp.1 exp.	saída comp.1 calc.	saída comp.2 exp.	saída comp.2 calc.
4,00	3,98	6,09	2,05	17,07
8,00	5,90	8,10	9,15	30,11
12,00	8,49	9,54	27,03	39,28
16,00	10,18	10,56	43,02	45,80
20,00	11,59	11,32	57,52	50,49
24,00	12,26	11,87	67,96	53,92
28,00	12,59	12,30	74,22	56,48
32,00	12,89	12,63	75,83	58,43
36,00	13,14	12,90	77,77	59,96
40,00	13,30	13,12	78,98	61,20
44,00	13,51	13,31	79,65	62,23
48,00	13,66	13,48	80,17	63,11
52,00	13,78	13,63	80,80	63,88
56,00	13,89	13,76	81,07	64,57
64,00	13,95	14,01	81,60	65,80
72,00	14,04	13,23	82,20	66,88
80,00	14,14	14,34	82,51	67,86
88,00	14,19	14,61	82,72	68,76
96,00	14,25	14,79	83,05	69,60
100,00	14,31	14,87	83,26	70,00

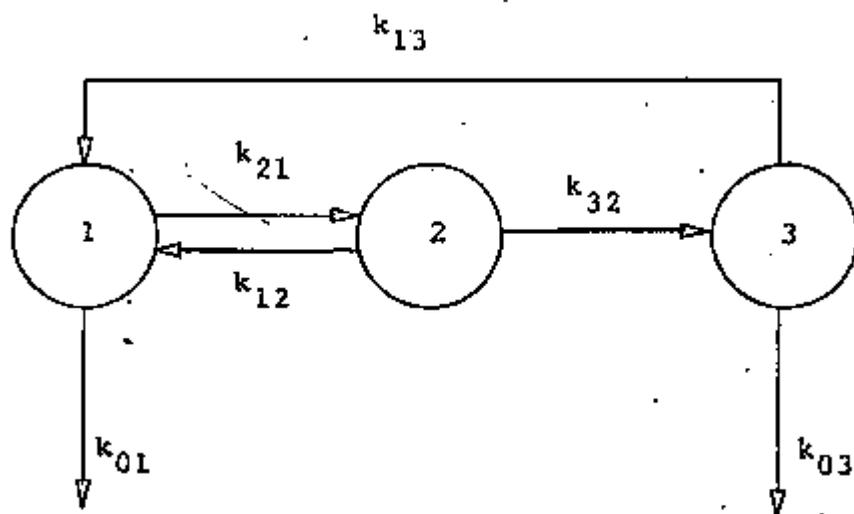


Fig. 6 - Esquema do modelo tricompartmentalizado, com eliminação urinária pelo compartimento 1 de introdução e eliminação fecal pelo compartimento 2.

Tab. XX A - Valores dos coeficientes de transferência calculados para o modelo acima.

$k_{01} = 0,12135$	$k_{02} = \text{-----}$	$k_{03} = 0,00767$
$k_{21} = 3,13904$	$k_{12} = 0,24203$	$k_{13} = 0,00355$
$k_{31} = \text{-----}$	$k_{32} = 0,08837$	$k_{23} = \text{-----}$

Tab.XXB - Percentual de dose simulada nos compartimentos 1, 2 e 3, obtidos a partir dos valores médios experimentais do compartimento 1 e excreção urinária, submetidos à decomposição por regressão linear e posteriormente a análise compartimental segundo o modelo da fig. 6.

tempo (horas)	comp.1 exp.	comp.1 ajust.	comp.2 calc.	comp.3 calc.
0,02	23,23	93,70	6,05	0,00
0,05	17,45	85,04	14,36	0,03
0,08	15,87	77,24	21,81	0,08
0,50	11,51	22,87	71,98	2,05
1,00	9,38	9,23	81,31	5,49
3,00	5,73	5,38	70,19	18,74
6,00	4,14	4,13	53,69	34,16
9,00	2,82	3,19	41,22	45,31
14,00	2,71	2,10	26,85	57,20
18,00	1,64	1,53	19,32	62,58
32,00	0,60	0,61	7,10	66,97
41,00	0,40	0,40	4,43	64,75
48,00	0,22	0,32	3,39	62,15
70,00	0,23	0,21	2,17	53,06
80,00	0,19	0,19	1,94	49,14
100,00	0,17	0,16	1,62	42,06

Tab.XX C - Percentual de dose acumulada nas excreções urinárias e fecais. Valores médios experimentais e aqueles obtidos através da análise compartimental, segundo o modelo da fig 6.

tempo (horas)	saída comp.1 exp.	saída comp.1 calc.	saída comp.3 exp.	saída comp.3 calc.
4,00	3,98	6,09	2,05	0,37
8,00	5,90	8,10	9,15	1,41
12,00	8,49	9,54	27,03	2,88
16,00	10,18	10,56	43,02	4,63
20,00	11,59	11,32	57,52	6,55
24,00	12,26	11,87	67,96	8,56
28,00	12,59	12,30	74,22	10,61
32,00	12,89	12,63	75,83	12,67
36,00	13,14	12,90	77,77	14,71
40,00	13,30	13,12	78,98	16,73
44,00	13,51	13,31	79,65	18,71
48,00	13,66	13,48	80,17	20,64
52,00	13,78	13,63	80,80	22,52
56,00	13,89	13,76	81,07	24,35
64,00	13,95	14,01	81,60	27,86
72,00	14,04	14,23	82,20	31,17
80,00	14,14	14,43	82,51	34,28
88,00	14,19	14,61	82,72	37,20
96,00	14,25	14,79	83,05	39,95
100,00	14,31	14,87	83,26	41,26

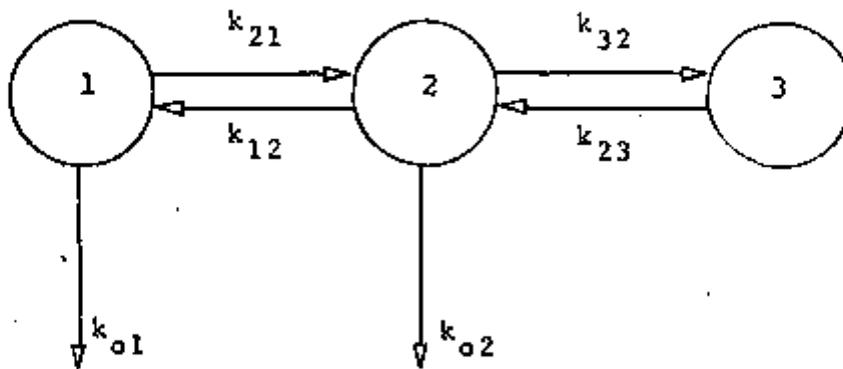


Fig. 7 - Esquema do modelo tricompartmentalizado, com eliminação urinária pelo compartimento 1 de introdução e eliminação fecal pelo compartimento 2.

Tab. XXI A - Valores dos coeficientes de transferência calculados para o modelo acima.

$k_{01} = 0,12135$	$k_{02} = 0,05412$	$k_{03} = \text{-----}$
$k_{21} = 3,13904$	$k_{12} = 0,24202$	$k_{13} = \text{-----}$
$k_{31} = \text{-----}$	$k_{32} = 0,03294$	$k_{23} = 0,01252$

Tab.XXIB - Percentual de dose simulada nos compartimentos 1, 2 e 3, obtidos a partir dos valores médios experimentais do compartimento 1 e excreção urinária, submetidos à decomposição por regressão linear e posteriormente a análise compartimental segundo o modelo da fig 7.

tempo (horas)	comp.1 exp.	comp.1 ajust.	comp.2 calc.	comp.3 calc.
0,02	23,23	93,70	6,05	0,00
0,05	17,45	85,04	14,36	0,01
0,08	15,87	77,24	21,82	0,03
0,50	11,51	22,87	72,02	0,76
1,00	9,38	9,23	81,39	2,05
3,00	5,73	5,38	70,47	6,99
6,00	4,14	4,13	54,19	12,73
9,00	2,82	3,19	41,89	16,89
14,00	2,71	2,10	27,69	21,32
18,00	1,64	1,53	20,24	23,35
32,00	0,60	0,61	8,08	24,97
41,00	0,40	0,40	5,38	24,14
48,00	0,32	0,32	4,31	231,17
70,00	0,23	0,21	2,95	19,78
80,00	0,19	0,19	2,66	18,32
100,00	0,17	0,16	2,24	15,68

Tab.XXI C - Percentual de dose acumulada nas excreções urinárias e fecais. Valores médios experimentais e aqueles obtidos através da análise compartimental, segundo o modelo da fig 7.

tempo (horas)	saída comp.1 exp.	saída comp.1 calc.	saída comp.2 exp.	saída comp.2 calc.
4,00	3,98	6,09	2,05	15,34
8,00	5,90	8,10	9,15	27,13
12,00	8,49	9,54	27,03	35,51
16,00	10,18	10,56	53,02	41,54
20,00	11,59	11,32	57,52	45,94
24,00	12,86	12,87	67,96	49,22
28,00	12,59	12,30	74,22	51,73
32,00	12,89	12,63	75,83	53,69
36,00	12,14	12,90	77,77	55,27
40,00	13,30	13,12	78,97	56,59
44,00	13,51	13,31	79,65	57,72
48,00	13,66	13,48	80,17	58,71
52,00	13,78	13,63	80,80	59,59
56,00	13,89	13,76	81,07	60,41
64,00	13,95	14,01	81,60	61,67
72,00	14,04	14,23	82,20	63,18
80,00	14,14	14,43	82,51	64,38
88,00	14,19	14,61	82,72	65,49
96,00	14,25	14,79	83,25	66,53
100,00	14,31	14,87	83,26	67,03

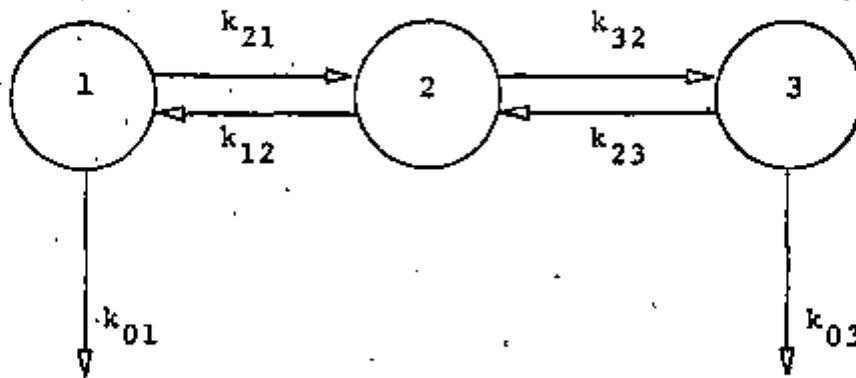


Fig. 8 - Esquema do modelo tricompartmentalizado, com eliminação urinária pelo compartimento 1 de introdução e eliminação fecal pelo compartimento 3.

Tab. XXII a - Valores dos coeficientes de transferência calculados para o modelo acima.

$k_{01} = 0,12135$	$k_{02} = \text{-----}$	$k_{03} = 0,00778$
$k_{21} = 3,13904$	$k_{12} = 0,24202$	$k_{13} = \text{-----}$
$k_{31} = \text{-----}$	$k_{32} = 0,08707$	$k_{23} = 0,00473$

Tab.XXIIIB - Percentual de dose simulada nos compartimentos 1, 2 e 3, obtidos a partir dos valores médios experimentais do compartimento 1 e excreção urinária, submetidos à decomposição por regressão linear e posteriormente a análise compartimental segundo o modelo da fig 8.

tempo (horas)	comp.1 exp.	comp.1 ajust.	comp.2 calc.	comp.3 calc.
0,02	23,23	93,70	6,05	0,00
0,05	17,45	85,04	14,36	0,03
0,08	15,87	77,24	21,82	0,07
0,50	11,51	22,87	72,02	2,02
1,00	9,38	9,23	81,39	4,41
3,00	5,73	5,38	70,47	18,47
6,00	4,14	4,13	54,19	33,66
9,00	2,82	3,19	41,89	44,65
14,00	2,71	2,10	27,69	56,36
18,00	1,64	1,53	20,24	61,66
32,00	0,60	0,61	8,08	65,98
41,00	0,40	0,40	5,38	63,80
48,00	0,32	0,32	4,31	61,24
70,00	0,23	0,21	2,95	52,28
80,00	0,19	0,19	2,66	48,42
100,00	0,17	0,16	2,24	41,44

Tab. XXII C- Percentual de dose acumulada nas excreções urinárias e fecais. Valores médios experimentais e aqueles obtidos através da análise compartimental, segundo o modelo da fig 8.

tempo (horas)	saída comp.1 exp.	saída comp.1 calc.	saída comp.3 exp.	saída comp.3 calc.
4,00	3,98	6,09	2,05	0,37
8,00	5,90	8,10	9,15	1,41
12,00	8,49	9,54	27,03	2,88
16,00	10,18	10,56	43,02	4,63
20,00	11,59	11,23	57,52	6,55
24,00	12,26	11,87	67,96	8,56
28,00	12,59	12,30	74,22	10,61
32,00	12,89	12,63	75,83	12,67
36,00	13,14	12,90	77,77	14,71
40,00	13,30	13,12	78,98	16,73
44,00	13,51	13,31	79,65	18,71
48,00	13,66	13,48	80,17	20,64
52,00	13,78	13,63	80,80	22,52
56,00	13,89	13,76	81,07	24,35
64,00	13,95	14,01	81,60	27,86
72,00	14,04	14,23	82,20	31,17
80,00	14,14	14,43	82,51	34,28
88,00	14,19	14,61	82,72	37,20
96,00	14,25	14,79	83,05	39,95
100,00	14,31	13,87	83,26	41,26

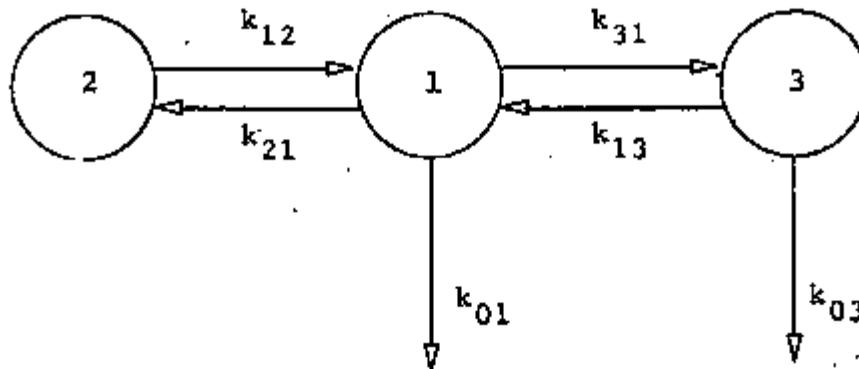


Fig. 9 - Esquema do modelo tricompartmentalizado, com eliminação urinária pelo compartimento 1 de introdução e eliminação fecal pelo compartimento 3.

Tab. XXIII A - Valores dos coeficientes de transferência calculados para o modelo acima.

$k_{01} = 0,12135$	$k_{02} = \text{-----}$	$k_{03} = 0,00758$
$k_{21} = 2,29010$	$k_{12} = 0,33039$	$k_{13} = 0,00364$
$k_{31} = 0,84893$	$k_{23} = \text{-----}$	$k_{23} = \text{-----}$

Tab. XXIII C - Percentual de dose acumulada nas excreções urinárias e fecais. Valores médios experimentais e aqueles obtidos através da análise compartimental, segundo o modelo da fig 9.

tempo (horas)	saída comp.1 exp.	saída comp.1 calc.	saída comp.3 exp.	saída comp.3 calc.
4,00	3,98	6,09	2,05	0,93
8,00	5,90	8,10	9,15	2,38
12,00	8,49	9,54	27,03	4,12
16,00	10,18	10,56	43,02	6,03
20,00	11,59	11,32	57,52	8,04
24,00	12,26	11,87	67,96	10,10
28,00	12,59	12,30	74,22	12,17
32,00	12,89	12,63	75,83	14,23
36,00	13,14	12,90	77,77	16,25
40,00	13,30	13,12	78,98	18,24
44,00	13,51	13,31	79,65	20,19
48,00	13,66	13,48	80,17	22,08
52,00	13,78	13,63	80,80	23,93
56,00	13,89	13,76	81,07	25,72
64,00	13,95	14,01	81,60	29,15
72,00	14,04	14,23	82,20	32,38
80,00	14,14	14,43	82,51	35,42
88,00	14,19	14,61	82,72	38,28
96,00	14,25	14,79	83,05	40,96
100,00	14,31	14,87	83,26	42,24

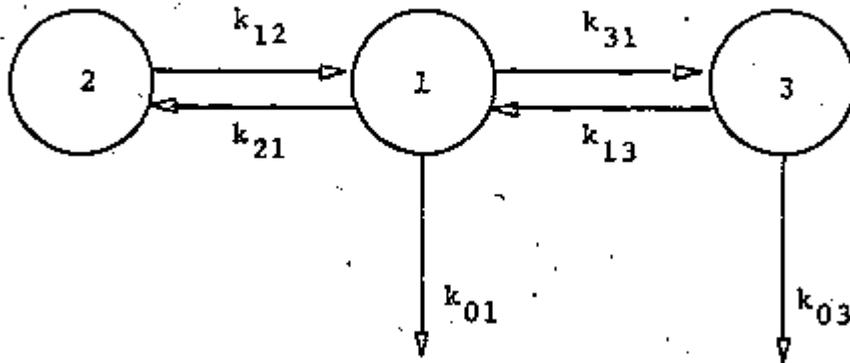


Fig. 10 - Esquema do modelo tricompartmentalizado, com eliminação urinária pelo compartimento 1 de introdução e eliminação fecal pelo compartimento 3.

Tav. XXIV A - Valores dos coeficientes de transferência calculados para o modelo acima.

$k_{01} = 0,12135$	$k_{02} = \text{-----}$	$k_{03} = 0,06618$
$k_{21} = 0,27525$	$k_{12} = 0,01122$	$k_{13} = 0,26421$
$k_{31} = 2,86378$	$k_{32} = \text{-----}$	$k_{23} = \text{-----}$

Tab.XXIVB - Percentual de dose simulada nos compartimentos 1, 2 e 3, obtidos a partir dos valores médios experimentais do compartimento 1 e excreção urinária, submetidos à decomposição por regressão linear e posteriormente a análise compartimental segundo o modelo da fig 10.

tempo (horas)	comp.1 exp.	comp.1 ajust.	comp.2 calc.	comp.3 calc.
0,02	23,23	93,70	0,53	5,52
0,05	17,45	85,04	1,26	13,10
0,08	15,87	77,24	1,93	19,90
0,50	11,51	22,87	6,96	65,57
1,00	9,38	9,23	8,87	74,18
3,00	5,73	5,38	12,09	64,04
6,00	4,14	4,13	15,52	48,98
9,00	2,82	3,19	17,96	37,61
14,00	2,71	2,10	20,47	24,50
18,00	1,64	1,53	21,51	17,63
32,00	0,60	0,61	21,83	6,48
41,00	0,40	0,40	20,89	4,04
48,00	0,32	0,32	19,98	3,10
70,00	0,23	0,21	16,99	1,98
80,00	0,19	0,19	13,46	1,77
100,00	0,17	0,16	13,46	1,48

Tab. XXIV C - Percentual de dose acumulada nas excreções urinárias e fecais. Valores médios experimentais e aqueles obtidos através da análise compartmental, segundo o modelo da fig 10.

tempo (horas)	saida comp.1 exp.	saida comp.1 calc.	saida comp.3 exp.	saida comp.3 calc.
4,00	3,98	6,09	2,05	17,07
8,00	5,90	8,10	9,15	30,11
12,00	8,49	9,54	27,03	39,28
16,00	10,18	10,56	43,02	45,80
20,00	11,59	11,32	57,52	50,49
24,00	12,26	11,87	67,96	53,92
28,00	12,59	12,30	74,22	56,48
32,00	12,89	12,63	75,83	58,43
36,00	13,14	12,90	77,77	59,96
40,00	13,30	13,12	78,98	61,23
44,00	13,51	13,13	79,65	62,32
48,00	13,66	13,48	80,17	63,11
52,00	13,78	13,63	80,80	63,88
56,00	13,89	13,76	81,07	64,57
64,00	13,95	14,01	81,60	65,80
72,00	14,04	14,23	82,20	66,88
80,00	14,14	14,43	82,51	67,86
88,00	14,19	14,61	82,72	68,76
96,00	14,25	14,79	83,05	69,60
100,00	14,31	14,87	83,26	70,00

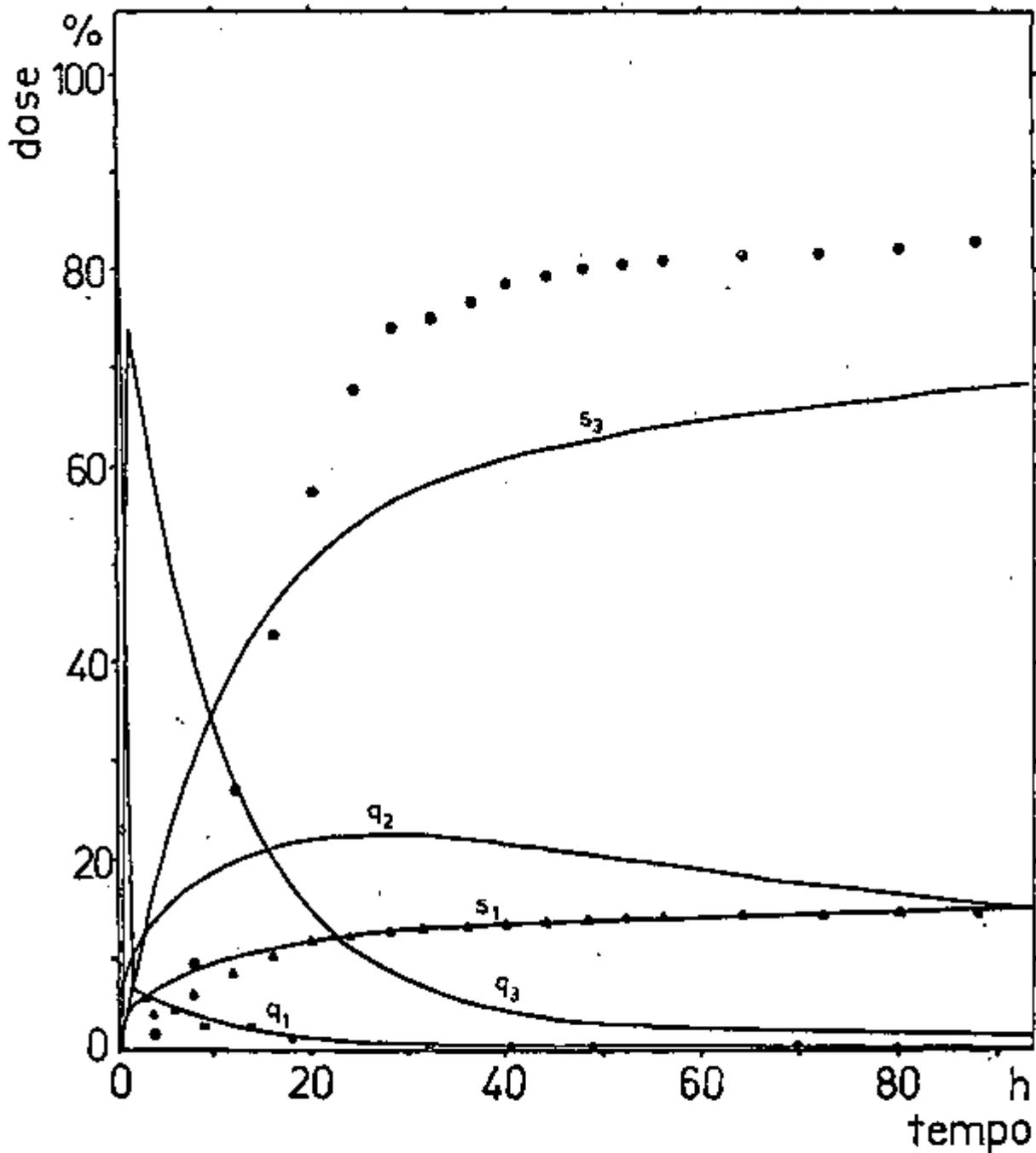


Fig. 11 - Simulação analógica do modelo escolhido

q_1 = compartimento 1 (plasmático), q_2 = compartimento 2, q_3 = compartimento 3, S_1 = excreção urinária, S_3 = excreção fecal, \blacksquare = amostragem plasmática, \bullet = saída fecal experimental, \blacktriangle = saída urinária experimental.

IV. DISCUSSÃO

A obtenção de três componentes na decomposição da curva experimental (plasmática)

$$q_1(t) = A_{11} e^{-\alpha_1 t} + A_{12} e^{-\alpha_2 t} + A_{13} e^{-\alpha_3 t} \quad (5)$$

sugere que o modelo cinético de distribuição seja tricompartmentalizado, no qual o compartimento de introdução e amostragem de radioisótopos (comp. 1), identificável com o volume plasmático, trocaria com os outros dois compartimentos (compartimento 2 e 3) (26).

A percentagem de dose excretada na urina e fezes é de magnitude considerável, indicando que provavelmente o modelo cinético de distribuição da benzodarona possui processos distintos de eliminação.

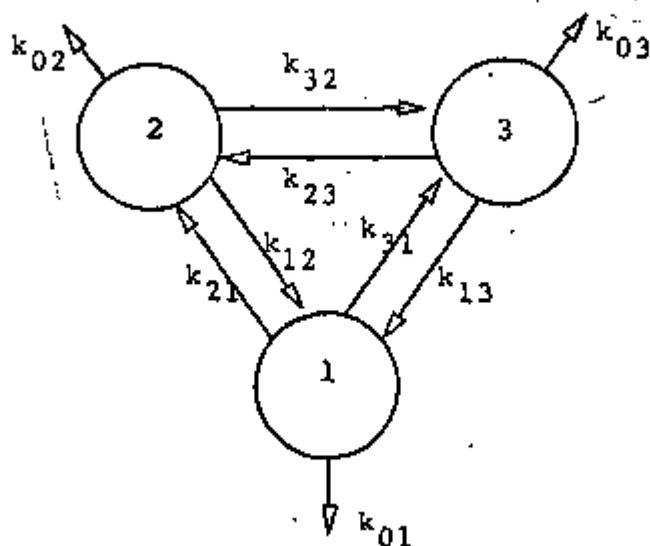


Fig. 12

O modelo cinético tricompartmentalizado ge -

ral (Fig. 12) tem 9 coeficientes de troca (k_{ij}), que matematicamente, pode ser representado por um sistema de três equações diferenciais de primeira ordem com coeficientes constantes.

$$\frac{dq_1(t)}{dt} = -k_{11}q_1(t) + k_{12}q_2(t) + k_{13}q_3(t) \quad (6)$$

$$\frac{dq_2(t)}{dt} = k_{21}q_1(t) - k_{22}q_2(t) + k_{23}q_3(t) \quad (7)$$

$$\frac{dq_3(t)}{dt} = k_{31}q_1(t) + k_{32}q_2(t) - k_{33}q_3(t) \quad (8)$$

onde $q_i(t)$ é a fração de dose em função do tempo em cada um dos três compartimentos. Ressaltamos que as condições iniciais da experimentação devem ser:

$$q(0) = q^0 \quad q_2(0) = q_3(0) = 0 \quad \text{ver apêndice}$$

Em nosso experimento foi possível realizar amostragens diretas no compartimento 1 e coletar separadamente as excreções urinárias e fecais.

Para um sistema de n compartimentos dos quais t são observáveis podemos calcular r coeficientes de troca, sendo:

$$r = t(n-1) + n$$

No caso em estudo temos: $n = 3$, $t = 1$, o que fornece $r = 5$.

Os dados disponíveis não são suficientes para

determinar os 9 parâmetros da Fig 12, pois não temos amostras dos compartimentos 2 e 3.

A suposição de que a saída urinária seja feita diretamente do compartimento plasmático, o que é fisiologicamente razoável, permite determinar mais uma constante que é o coeficiente de eliminação (k_{01}). Isto é realizado a partir da curva experimental plasmática e excreção urinária acumulada; pois de acordo com o modelo temos:

$$k_{01} = \frac{\sum_{i=1}^N k_{01}}{N} \quad \text{com } U(0) \quad (9)$$

onde $U(t)$ é a quantidade de material radioativo presente na excreção urinária acumulada, e N é o número de observações da excreção urinária.

O resultado obtido mostrou haver perfeita proporcionalidade entre a quantidade de material radioativo presente na excreção urinária e a integral da curva plasmática $q_1(t)$, ou seja:

$$U_{\text{calc.}}(t) = \overline{k_{01}} \int_0^t q_1(t) dt \quad (10)$$

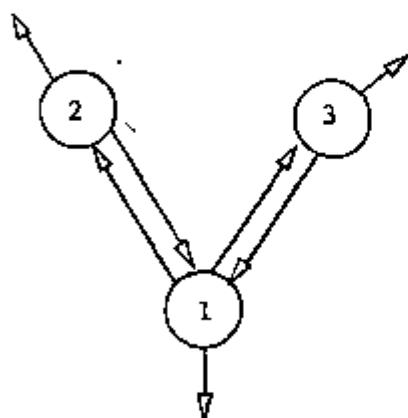
conforme pode ser verificado pelo confronto da saída urinária calculada pela expressão anterior com a da urinária experimental (Tab. XXV C a XXXII C).

Os modelos tricompartmentais compatíveis com a introdução e amostragem de substância marcada no mesmo compartimento (comp. 1) e com:

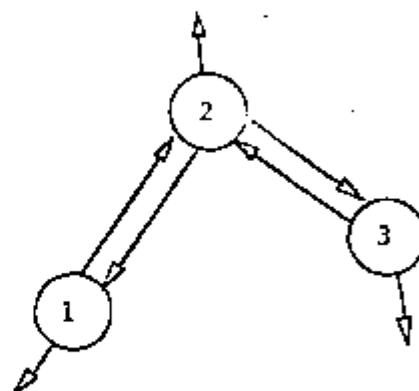
$$k_{12}k_{21} + k_{13}k_{31} = \sum_{j=1}^3 A_{1j}\alpha_j^2 - \left(\sum_{j=1}^3 A_{1j}\alpha_j \right) \neq 0 \quad (26) \quad (11)$$

são:

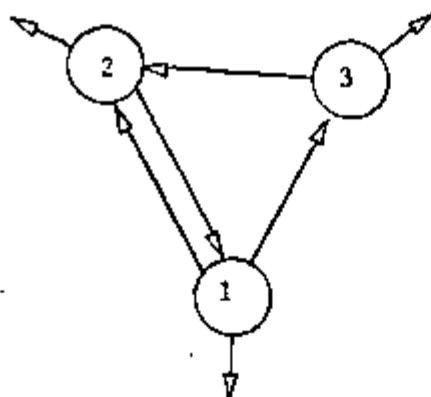
1)



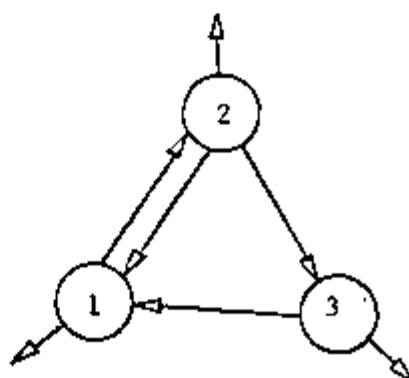
2)



3)



4)



Nos modelos acima não consideramos os 3 processos de eliminação, mas somente dois, urina e fezes, o que reduz a determinação a 6 coeficientes de troca.

O estudo desses quatro modelos fundamentais foi particularizado para oito casos (Fig 3 a 10), levando-se em conta a localização do processo de eliminação fecal.

Foram calculados os coeficientes de troca da benziodarona e efetuada a simulação de sua distribuição compartmental e eliminação pelo organismo. Todos os modelos es

tudados apresentam a mesma solução plasmática e eliminação urinária, diferindo pela solução dos compartimentos extra plasmático e eliminação fecal. Esta última foi utilizada para selecionar os modelos que melhor se adaptaram aos valores da curva fecal experimental.

Verificou-se reprodutibilidade razoável dos dados experimentais, em somente quatro casos (Fig. 4, 5, 7 e 10).

Dos modelos selecionados o que melhor se adaptou às condições fisiológicas é o da Fig. 10, no qual o compartimento 1 é o de introdução e amostragem do traçador e os 2 e 3 são compartimentos que trocam apenas com o primeiro.

Para este modelo fizemos a simulação analógica como mostra a Fig. 11.

A escolha recaiu sobre este modelo, devido ao fato do plasma ser o agente transportador da droga através do organismo, portanto será através dele que a benziodarona terá acesso aos compartimentos 2 e 3, respectivamente extravascular e aparelho digestivo.

Verificamos que há um ajuste razoável para a curva plasmática (q_1) e excreção urinária (S_1), enquanto que o mesmo não acontece com a curva da excreção fecal.

Uma explicação para isso seria supor uma metabolização da benziodarona por enzimas localizados no fígado, envolvidas no metabolismo intermediário.

Evidentemente, se a curva que melhor se ajusta aos valores experimentais de plasma e urina é S_3 , distinta de S_{e3} (experimental) é forçoso reconhecer que, a elimina

ção da benziodarona pelas fezes não se realiza como tal e, sim, como metabolitos, resultantes de processos de biotransformação da mesma, ao longo do seu metabolismo.

Portanto o que se mede nas fezes não é mais a benziodarona, mas produtos da sua metabolização.

Verificamos que o coeficiente de transformação k_{31} , ou seja a quantidade de material radioativo que é transferido do compartimento 1 para o 3, é alto. Pela simulação analógica, notamos um acúmulo rápido da droga provavelmente no fígado (comp. 3), o que justifica o valor de k_{31} alto. Notamos também o desaparecimento rápido da benziodarona do plasma (q_1) como mostra a Fig 11.

A droga acumulada no fígado sofre processos de metabolização e é eliminada rapidamente do organismo.

Ela é eliminada em sua maior parte pelas fezes, sendo que em 16 horas 50% da benziodarona já saiu do organismo.

A benziodarona não se fixa em nenhum órgão. Uma pequena parte do ^{131}I incorporado ao composto é liberado no decorrer do metabolismo intermediário e reabsorvido pelo trato intestinal, indo à tireóide onde fica acumulado.

Se o interesse do presente trabalho foi o de estudar a cinética da benziodarona, através de um modelo cinético, não se pode deixar de reconhecer que muito há ainda por fazer para se demonstrar a verdadeira ação da mesma no organismo, seu metabolismo e sua consequente biotransformação.

Realmente, a benziodarona apresenta características muito particulares e, provavelmente, reside aí o fa

to da dificuldade de seu estudo. A começar pelo fato de ser o único composto iodado, dotado de ação vaso dilatadora corpnária além de uma pronunciada ação antiespasmódica e espasmolítica, a estas ações farmacológicas soma-se uma outra, admitida hoje como a mais importante, que é a de baixar a uricosmia.

Estes fatos, que levaram-nos à tentativa do estudo da benziodarona com auxílio do ^{131}I incorporado à sua estrutura, podem ser agora melhor demonstrados, tomando-se como base o modelo de distribuição da mesma no organismo, cuja excreção é relativamente rápida e o fato, aparentemente curioso de que é nas fezes que ocorre a maior eliminação e não na urina como era de supor, já que a benziodarona aumenta a uricosúria.

Desta forma, acreditamos ter dado um passo a mais no esclarecimento do modo de ação da droga, principalmente pelo fato de contando-se com a benziodarona marcada com ^{131}I , poder-se estabelecer definitivamente, o esquema de biotransformação da mesma, necessário ao melhor entendimento do seu mecanismo de ação.

V. CONCLUSÕES

- 1- A benziodarona através de reação de troca isotópica pode ser marcada com ^{131}I .
- 2- A sua distribuição cinética é tricompartimentalizada.
- 3- A sua permanência no plasma é efêmera.
- 4- A sua eliminação faz-se acentuadamente por meio das excreções fecais.
- 5- Não se fixa em nenhum órgão.
- 6- Predominantemente permanece no compartimento extravascular.
- 7- Sua meia vida biológica é de aproximadamente 16 horas.
- 8- Possui um compartimento de troca rápida (q_3), e outro de troca lenta (q_2).
- 9- Há um ajuste razoável para a curva plasmática e excreção urinária, enquanto que o mesmo não acontece com a curva da excreção fecal, demonstrando que o que se mede nas fezes não é mais a benziodarona, mas um produto da sua metabolização.

VI. RESUMO

Tendo em vista a importância da benziodarona (Retranzor) - 2 etil-3-(3',5' diiodo-4-hidroxi-benzoil) benzofurano - em clínica médica, através de suas ações vaso dilatadora e uricosúrica, estabeleceu-se um plano de trabalho com a finalidade de estudar a distribuição biológica da droga em ratos da linhagem Wistar, e, através da curva de amostragem plasmática, verificar a presença de outros compartimentos além do intravascular. A partir destes dados, determinaram-se os ritmos de troca da benziodarona através da simulação de sua distribuição no organismo.

O estabelecimento deste plano de trabalho foi possível tendo em vista a possibilidade de se marcar a estrutura da benziodarona com ^{131}I , através de reação de troca isotópica, usando-se cloramina T como agente oxidante. O composto marcado foi utilizado como traçador radioativo com as atividades específicas que variavam de 18 uCi/mg a 20 uCi/mg.

VII. ABSTRACT

Regarding the importance of Benziodarone (Re-trangor) - 2 ethyl-3-(3'5'-diiodo-4'-hidroxy benzoyl) benzofuran - in medical practice, in respect of its vasodilator and uricosuric actions, a working plan was developed intending to study the biological distribution of the drug in rats Wistar and, using the plasmatic curve, verify the existence of other compartments besides the intravascular one.

With these data, the ritms of benziodarone exchange were established, simulating its distribution in the organism.

It was possible to develop this working project because the benziodarone structure could be labelled with iodine-131, using an isotopic exchange reaction, having cloramina T as oxidant agent.

The labelled compound was employed as radioactive tracer, and its specific activities varied from 18 uCi/mg to 20 uCi/mg.

VIII - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS*

- 1 - ALTMAN, P.L. Blood and other body fluids. Washington, D.S.
Dittmer, 1961
- 2 - ANDERSON, E.C. & LANGHAM, H.W. Average potassium concentration of the human body as a function of age. Science, N.Y., 130: 713-4, 1959.
- 3 - ANREP, G.V. et alii. The coronary vasodilator action of khellin Am. Heart J. St. Louis, Mo., 37:531, 1949.
- 4 - BERKOWITZ, D. Blood lipid and uric acid interrelationship, J. Am. med. Ass., Chicago, 190 (9):856-8, 1964.
- 5 - CHARLIER, R. et alii. Un nouveau dilatateur coronarien de synth_e se. Etude pharmacologique. Acta cardiol., Bruxelles, suppl. 7, 1959.

* 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.

- 6 - CHARLIER, R. et alii. Recherches dans la serie des benzofurannes.
V. Alcoyl hydroxybenzoil benzofurannes possédant une activité
analgésique. Archs. int. Pharmacodyn. Thé., Bruxelles, 139:
234-46, 1962.
- 7 - CHELI, O. & MAFFEI, E. L'attività del benziodarone sui livelli
ematici dell'acido urico negli uremici terminali. Minerva
med., Torino, 63(1):10-3, 1972
- 8 - DAILHEU-GEOFFROY, P. & NATAF, J. Premiers essais cliniques avec
un nouveau vaso dilateur coronarien: la benziodarone. Presse
méd., Paris, 69:971-3, 1961
- 9 - DELBARRE, F. et alii Action uricosurique et antigoutteuse de
certains dérivés du benzofuranne. Presse méd., Paris, 73(48):
2725-6, 1965
- 10 - DELTOUR, G. et alii. Recherches dans la série des benzofurannes.
I. Benzofurannes possédant une activité coronarodilatatrice.
Archs int. Pharmacodyn. Thé., Bruxelles, 131:84-106, 1961
- 11 - DUNCAN, J.F. & COOK, G.B. Isotopes in chemistry Oxford,
Clarendon Press, 1968 258p.
- 12 - EVANS, R.D. Radium posing. II. The quantitative determination
of the radium content and radium elimination rate in living
persons. Am. J. Roentg., New York, 37:368, 1937

- 13 - GREINER, T. et alii. A method for the evaluation of the effects of drugs on cardiac pain in patients with angina of effort. A study of khellin (Visamin). Am. J. med., New York, 9:143, 1950.
- 14 - HINE, G.J., ed. Instrumentation in nuclear medicine. New York, 1967. v.1
- 15 - JOSEF, H. et alii. Ação da benziodarona sobre a hiperuricemia. Revta. Ass. méd. bras., São Paulo, 15(9)381-2, 1969.
- 16 - MAFRA, O.Y. Manual experimental de técnicas e medidas nucleares. São Paulo, Instituto de Energia Atômica, 1970. (Inf. IEA 17).
- 17 - MARINELLI, L.D. et alii. The quantitative determination of gamma rays emitting elements in living persons. Am. J. Roentg., New York, 72:661, 1955.
- 18 - MEDVEDOWSKY, J.L. & MARCOVICI, J. Action de la benziodarone sur l'uricemie et l'uricosurie. Gaz. méd. Fr., Paris, 13:3-7, 1966.
- 19 - MERCK INDEX, Rahway, STECHER, P.G. 1968
- 20 - MONASTERIO, G. & DONATO, L. I radioisotopi ne'll indagine medica. Pisa, Minerva Medica, 1960, 813p.

- 21 - NIVET, M. et alii. Note préliminaire sur l'action d'un benzofuranne sur l'uricémie. Bull. Mém. Soc. méd. Hôp., Paris, 116 (12):1187-92, 1965.
- 22 - PIERONI, R.R. Metodologia y aplicaciones de los radioisotopos. São Paulo, Instituto de Energia Atômica, 1959. (Publ. IEA 35)
- 23 - PORRO, G.B. et alii. L'associazione allopurinolo-benziodarone nell trattamento protratto dell'iperuricemia secondaria ad insufficienza renale cronica. Minerva med., Torino, 63(17): 1.000-9, 1972.
- 24 - RICHEL, G. et alii. Essais de traitement de l'hyperuricémie chez les insuffisants rénaux chroniques. I. Action de la benziodarone. Revue fr. Étud. clin. biol., Paris, 11(4):396-400, 1966.
- 25 - RICHEL, G. et alii. Traitement de l'hyperuricémie des gotteux et des insuffisants rénaux par la benziodarone. Presse méd., Paris, 74(24):1247-9, 1966.
- 26 - RUBINOW, S.I. & WINZER, A. Compartment analysis: an inverse problem. Mathl. Biosci., 11:203-47, 1971.
- 27 - RYCKEWAERT, A. et alii. Benziodarone in the basic treatment of gout. Thérapeutique., 47:371-7, 1971.

- 28 - SAMARA, A.M. Aspectos clínicos e terapêuticos da gota. Clínica geral, São Paulo, 6(5):36-66, 1972
- 29 - SCHLUNDT, H. et alii. The detection of radium and mesothorium in living persons. Am. J. Roentg., New York, 21:345, 1949
- 30 - SETNIKAR, I. & ZANOLINI, T. Proprietã farmacologiche di alcuni nuovi coronarodilatatori ed in particolare del flavon-7-ossi-acetato di etile. Farmacologia, ed. scient., 11:855, 1956
- 31 - SIEVERT, R.M. Investigation of the gamma radiatio from the human body. Strahlentherapie. Berlin, 99(185):45, 1965

IX. APÊNDICE

A solução do sistema de equação diferencial ,
com as condições iniciais $q(0) = q^0$ $q_2(0) = q_3(0) = 0$

$$\frac{dq_1(t)}{dt} = -k_{11}q_1(t) + k_{12}q_2(t) + k_{13}q_3(t) \quad (1)$$

$$\frac{dq_2(t)}{dt} = k_{21}q_1(t) - k_{22}q_2(t) + k_{23}q_3(t) \quad (2)$$

$$\frac{dq_3(t)}{dt} = k_{31}q_1(t) + k_{32}q_2(t) - k_{33}q_3(t) \quad (3)$$

obtidas com o auxílio das transformadas de Laplace, onde:

q^0 = quantidade da substância marcada introduzida no
compartimento 1.

$q_i(t)$ = quantidade de substância marcada no iésimo com-
partimento.

k_{ij} = fração do material radioativo que é transferido
do jésimo compartimento para o iésimo compartinmen-
to na unidade de tempo.

k_{oi} = fração do material radioativo que é eliminado do
iésimo compartimento para o exterior na unidade
de tempo.

k_{ii} = fração total do material radioativo transferido
do iésimo compartimento na unidade de tempo.

$$k_{ii} = k_{oi} + \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^3 k_{ji} \quad (4)$$

resultam em:

$$C_1 = A_{o1} e^{-\alpha_1 t} + A_{o2} e^{-\alpha_2 t} + A_{o3} e^{-\alpha_3 t} \quad (5)$$

$$C_2 = B_{o1} e^{-\alpha_1 t} + B_{o2} e^{-\alpha_2 t} + B_{o3} e^{-\alpha_3 t} \quad (6)$$

$$C_3 = D_{o1} e^{-\alpha_1 t} + D_{o2} e^{-\alpha_2 t} + D_{o3} e^{-\alpha_3 t} \quad (7)$$

onde:

B_{oi} ($i = 1, 2, 3$) e D_{oi} ($i = 1, 2, 3$) têm o mesmo significado que A_{oi} ($i = 1, 2, 3$) para seus respectivos compartimentos.

Da equação 5 é possível obter:

$$k_{21} = 1/2 \{A_{o1} (\alpha_3 - \alpha_1) + A_{o2} (\alpha_3 - \alpha_2) + \alpha_1 + \alpha_2 + \sqrt{\Delta}\} \quad (8)$$

$$k_{13} = 1/2 \{A_{o1} (\alpha_2 - \alpha_1) + A_{o2} (\alpha_3 - \alpha_2) + \alpha_1 + \alpha_2 + \sqrt{\Delta}\} \quad (9)$$

onde:

$$\begin{aligned} \sqrt{\Delta} = & \{A_{o1} (\alpha_3 - \alpha_1) + A_{o2} (\alpha_3 - \alpha_2) + \alpha_1 - \alpha_2\}^2 + \\ & + 4A_{o2} (\alpha_2 - \alpha_1) (\alpha_3 - \alpha_2) \end{aligned} \quad (10)$$

das quais se obtêm:

$$k_{21} = \frac{(k_{12} - \alpha_1) (k_{12} - \alpha_2) (k_{12} - \alpha_3)}{k_{12} (k_{13} - k_{12})} \quad (11)$$

$$k_{31} = \frac{(k_{13} - \alpha_1) (k_{13} - \alpha_2) (k_{13} - \alpha_3)}{k_{13} (k_{12} - k_{13})} \quad (12)$$

Os volumes compartimentais V_2 e V_3 são calculados:

$$V_2 = \frac{k_{21}}{k_{21}} V_1$$

$$V_3 = \frac{k_{31}}{k_{13}} V_2$$

Os coeficientes de eliminação k_{01} a partir da excreção urinária é calculada.

$$\frac{dU(t)}{dt} = k_{01} q_1(t) \quad (15)$$

com $U(0) = 0$

Integrando a expressão 15 do instante zero até o instante t_1 , isto é:

$$\int_0^{t_1} dU(t) = k_{01} \int_0^{t_1} q_1(t) dt \quad (16)$$

segue que:

$$U(t_1) = k_{01} \int_0^{t_1} q_1(t) dt \quad (17)$$

com:

$$\begin{aligned} q_1(t) &= \int_0^{t_1} A_{11} e^{-\alpha_1 t} + A_{12} e^{-\alpha_2 t} + A_{13} e^{-\alpha_3 t} = \\ &= \frac{A_{11}}{\alpha_1} (1 - e^{-\alpha_1 t_1}) + \frac{A_{12}}{\alpha_2} (1 - e^{-\alpha_2 t_1}) + \end{aligned}$$

$$+ \frac{A_{13}}{\alpha_3} (1 - e^{-\alpha_3 t_1}), \quad (18)$$

de onde temos:

$$k_{01} = \frac{U(\tau_1)}{\tau_1 \int_0^{\tau_1} q_1(t) dt} \quad (19)$$

Conhecendo-se os dados experimentais da excreção urinária e a expressão da curva plasmática:

$$q_1(t) = A_{11} e^{-\alpha_1 t} + A_{12} e^{-\alpha_2 t} + A_{13} e^{-\alpha_3 t} \quad (20)$$

determinamos o valor de k_{01} médio por meio da expressão:

$$\overline{k_{01}} = \frac{\sum_{i=1}^N \frac{U(\tau_i)}{\tau_i \int_0^{\tau_i} q_1(t) dt}}{N} = \frac{\sum_{i=1}^N k_{01}}{N} \quad (21)$$

Massa (g) dos ratos referidos nas tabelas 6 a 16, utilizados para o estudo da distribuição biológica da benziodarona.

Tempo (horas)	A N I M A I S									
	165	175	165	180	160	180	160	170	160	170
0,02	165	175	165	180	160	180	160	170	160	170
0,05	185	170	165	170	170	170	170	170	170	165
0,09	165	180	180	170	160	160	160	160	170	170
0,50	180	170	160	160	160	165	175	175	180	180
1,00	170	180	170	170	180	175	180	170	170	170
3,00	170	165	170	170	180	175	160	160	160	160
6,00	175	160	180	180	180	160	160	160	160	175
9,00	170	160	175	180	170	165	170	170	170	175
14,00	160	170	170	165	175	180	170	170	165	165
18,00	170	160	175	170	175	160	175	175	160	160
24,00	180	160	165	180	180	180	170	170	165	165
32,00	160	170	170	180	175	170	180	180	180	180
41,00	170	170	170	160	160	170	170	170	170	160
48,00	170	175	170	170	165	165	170	175	165	170

Valores de hematócrito dos animais referidos nas tabelas 6 a 16.

Tempo (Horas)	A N I M A I S										
	59	52	54	49	57	51	56	53	54	55	54
0,02	59	52	54	49	57	51	56	53	54	55	54
0,05	48	54	54	49	54	52	49	57	57	57	57
0,09	54	54	49	53	62	56	54	53	53	53	53
0,50	47	59	60	55	58	55	52	54	54	54	54
1,00	51	51	57	52	56	55	53	57	57	57	57
3,00	56	57	52	54	51	55	47	58	58	58	58
6,00	47	55	52	55	46	59	53	49	49	49	49
9,00	52	55	53	52	54	55	52	49	49	49	49
14,00	55	54	51	56	53	45	54	56	56	56	56
18,00	52	59	54	44	44	60	53	51	51	51	51
24,00	47	52	57	51	53	51	52	55	55	55	55
32,00	53	52	53	52	52	54	49	53	53	53	53
41,00	51	54	49	56	53	49	54	55	55	55	55
48,00	52	60	51	54	56	56	53	54	54	54	54

Volume sanguíneo dos animais referidos nas tabelas 6 a 16, obtidos a partir da expressão

$VS = 0,0575 \cdot P$ onde P é a massa de cada animal.

Tempo (horas)	A N I M A I S									
	95	101	95	104	92	104	92	98	95	98
0,02	95	101	95	104	92	104	92	98	95	98
0,05	106	98	95	98	98	98	98	98	95	95
0,09	95	103	103	98	92	92	98	98	98	98
0,50	103	98	92	92	92	95	201	201	103	103
1,00	98	103	98	98	103	101	104	104	98	98
3,00	98	95	98	103	101	92	103	103	92	92
6,00	101	92	103	103	103	92	92	92	101	101
9,00	98	92	101	103	98	95	98	98	101	101
14,00	92	98	98	95	101	103	98	98	95	95
18,00	98	92	101	89	101	92	101	101	92	92
24,00	103	92	95	103	103	103	98	98	95	95
32,00	92	98	98	103	101	98	103	103	103	103
41,00	98	98	98	92	92	98	98	98	92	92
48,00	98	101	98	98	95	95	101	101	98	98

Percentual da dose encontrada no corpo inteiro, excreção urinária e fecal em relação ao tempo nos ratos do grupo 1

tempo (horas)	corpo inteiro (% dose)	excreção urinária (% dose)	excreção fecal (% dose)
0,0	100,00	0,0	0,0
2,0	95,5	3,1	1,0
3,0	92,8	7,0	1,2
4,0	90,6	8,6	1,8
5,0	89,9	8,9	2,1
6,0	89,6	9,0	2,4
7,0	88,4	9,3	3,8
8,0	86,5	9,7	4,5
10,5	66,3	14,3	16,8
11,0	68,4	14,6	18,9
13,0	48,2	18,6	32,7
14,0	34,0	19,6	40,9
15,0	36,0	19,3	43,7
16,0	35,9	19,9	44,9
17,0	27,2	20,2	51,8
18,0	25,3	20,1	55,3
20,0	21,4	20,3	56,6
32,0	8,3	20,4	63,1
46,0	5,0	20,5	75,1
60,0	4,6	20,5	75,3
80,00	4,4	20,6	75,4
100,0	4,1	20,6	75,6

Percentual de dose encontrada no corpo inteiro, excreção urinária e fecal em relação ao tempo nos ratos do grupo 2

tempo (horas)	corpo inteiro (% dose)	excreção urinária (% dose)	excreção fecal (% dose)
0,0	100,0	0,0	0,0
3,0	98,0	2,3	0,1
7,0	84,0	4,6	0,5
10,0	87,9	6,6	12,3
24,0	33,7	9,5	65,4
27,0	21,2	9,8	74,2
31,0	19,3	10,1	74,4
34,0	15,3	10,5	78,0
51,0	8,4	11,3	82,8
57,0	7,6	11,6	82,9
81,0	6,0	12,0	83,0
102,0	5,0	12,2	83,0

Percentual de dose encontrada no corpo inteiro, excreção urinária e fecal em relação ao tempo nos ratos do grupo J

tempo (horas)	corpo inteiro (% dose)	excreção urinária (% dose)	excreção fecal (% dose)
0,0	100,0	0,0	0,0
2,0	100,0	0,0	0,0
4,0	95,6	3,5	0,4
6,0	89,3	4,2	5,9
12,0	72,1	7,1	20,1
21,0	25,2	7,8	67,3
26,0	18,6	8,7	73,1
30,0	16,7	9,3	74,5
37,0	10,1	9,5	80,3
45,0	7,2	9,6	83,2
49,0	6,6	9,9	85,3
61,0	5,4	10,0	87,4
70,0	4,8	10,1	87,9
79,0	5,1	10,1	88,1
85,0	4,3	10,2	88,2
98,0	3,8	10,3	88,2
149,0	3,2	10,3	88,5

Percentual de dose encontrada no corpo inteiro, excreção urinária e fecal em relação ao tempo nos ratos do grupo 4

tempo (horas)	corpo inteiro (% dose)	excreção urinária (% dose)	excreção fecal (% dose)
0,0	100,0	0,0	0,0
2,0	94,3	4,0	0,3
4,0	93,1	5,1	2,9
8,0	77,2	8,5	14,1
12,0	68,0	8,7	25,1
16,0	41,8	12,1	40,3
20,0	29,1	14,3	56,1
24,0	21,0	14,9	68,5
28,0	15,3	15,0	70,0
32,0	12,2	15,8	70,4
34,0	12,1	16,1	72,0
36,0	11,0	16,6	72,3
40,0	8,8	17,1	72,5
44,0	7,8	17,9	73,0
52,0	6,9	18,2	74,5
60,0	5,7	18,3	76,8
68,0	5,6	18,3	78,0
76,0	4,9	18,5	79,9
84,0	4,7	18,6	80,1
92,0	4,3	18,6	80,6
100,0	4,1	18,7	81,0

Percentual de dose encontrada no corpo inteiro, excreção urinária e fecal em relação ao tempo nos ratos do grupo 5

tempo (horas)	corpo inteiro (% dose)	excreção urinária (% dose)	excreção fecal (% dose)
0,0	100,0	0,0	0,0
2,0	94,1	5,4	0,3
3,0	93,2	5,9	0,8
5,0	91,7	6,3	1,5
7,0	90,1	6,4	5,0
10,0	75,5	7,7	15,7
12,0	65,0	8,9	26,1
14,0	45,3	11,7	42,0
18,0	27,1	12,1	60,1
22,0	19,2	12,3	68,5
26,0	12,1	12,5	74,8
30,0	9,0	12,6	77,0
34,0	8,9	12,7	78,8
40,0	6,4	12,7	80,3
46,0	5,8	12,9	81,1
52,0	5,6	13,0	81,3
60,0	5,4	13,1	81,4
68,0	5,4	13,2	81,4
74,0	5,3	13,2	81,5
90,0	5,0	13,3	81,7
104,0	4,8	13,3	81,9

Percentual de dose encontrada no corpo inteiro, excreção urinária e fecal em relação ao tempo nos ratos do grupo 6

tempo (horas)	corpo inteiro (% dose)	excreção urinária (% dose)	excreção fecal (% dose)
0,0	100,0	0,0	0,0
4,0	98,1	0,9	1,0
8,0	90,2	1,6	8,2
10,0	85,3	2,5	12,3
12,0	73,8	6,3	19,7
16,0	55,1	6,4	40,8
20,0	33,1	9,0	54,2
24,0	21,5	9,8	69,0
28,0	16,6	10,2	79,3
32,0	13,2	10,8	80,1
40,0	10,2	11,1	80,8
52,0	6,0	11,7	81,3
68,0	5,9	11,7	81,7
80,0	5,8	11,8	81,0
90,0	5,6	11,8	82,2
100,0	5,4	11,9	82,9
110,0	5,3	12,0	83,1

Percentual de dose encontrada no corpo inteiro, excreção urinária e fecal em relação ao tempo nos ratos do grupo 7

tempo (horas)	corpo inteiro (% dose)	excreção urinária (% dose)	excreção fecal (% dose)
0,0	100,0	0,0	0,0
2,0	98,0	1,0	0,9
4,0	92,1	2,5	4,8
6,0	88,3	3,9	7,1
8,0	80,2	4,7	12,8
12,0	52,4	7,1	40,3
16,0	46,6	9,3	44,0
18,0	32,6	9,9	56,9
22,0	24,1	11,6	63,8
24,0	19,3	12,7	68,3
28,0	14,0	13,4	72,9
36,0	9,5	13,8	76,4
44,0	6,8	14,1	79,0
52,0	5,3	14,3	80,1
68,0	4,8	14,6	80,6
80,0	4,2	14,7	81,0
100,0	3,8	14,8	81,1

Percentual de dose encontrada no corpo inteiro, excreção urinária e fecal em relação ao tempo nos ratos do grupo 8

tempo (horas)	corpo inteiro (% dose)	excreção urinária (% dose)	excreção fecal (% dose)
0,0	100,0	0,0	0,0
4,0	95,1	2,7	2,1
6,0	90,3	4,3	5,2
10,0	75,8	5,8	18,1
12,0	65,2	6,3	27,9
16,0	49,1	6,8	44,9
20,0	31,7	8,5	59,3
24,0	25,3	9,3	65,1
28,0	16,1	9,8	74,8
30,0	16,3	9,9	75,1
36,0	12,8	10,2	77,3
48,0	6,7	12,0	82,0
56,0	5,6	11,3	83,1
60,0	5,1	11,7	83,6
70,0	4,8	12,0	83,8
80,0	4,2	12,3	84,1
90,0	4,0	12,8	84,4
100,0	4,0	13,0	84,7