

B. 8100257



**ESTUDO DA CINÉTICA DE SISTEMAS  
MULTICOMPARTIMENTALIZADOS COM TRAÇADORES RADICATIVOS**

**Antonio Soares de Gouvêia**

**DISSERTAÇÃO E TESE-IEA 057**

**JUNHO/1978**

**ESTUDO DA CINÉTICA DE SISTEMAS  
MULTICOMPARTIMENTALIZADOS COM TRAÇADORES RADIOATIVOS**

Antonio Soares de Gouvêia

Dissertação para obtenção do Título de "Mestre em Ciências" – Orientador Prof. Dr. Rômulo Ribeiro Pieroni.  
Apresentada e defendida em 16 de fevereiro de 1976,  
à Escola Politécnica da Universidade de São Paulo.

APROVADA PARA PUBLICAÇÃO EM JUNHO/1977.

**CONSELHO DELIBERATIVO**

**MEMBROS**

Klaus Reinach – Presidente  
Roberto D'Utra Vaz  
Helcio Modesto da Costa  
Ivano Humbert Marchesi  
Admar Cervellini

**PARTICIPANTES**

Regina Elisabete Azevedo Beretta  
Flávio Gori

**SUPERINTENDENTE**

Rômi de Azevedo Pieroni

**INSTITUTO DE ENERGIA ATÔMICA**  
Caixa Postal 11.049 (Pinheiros)  
Cidade Universitária "Armando de Salles Oliveira"  
SÃO PAULO – BRASIL

## ÍNDICE

	Página
INTRODUÇÃO .....	1
<b>CAPÍTULO I</b>	
ASPECTOS GERAIS DA ANÁLISE COMPARTIMENTAL .....	2
I.1 – Modelo Compartimental .....	2
I.2 – Hipóteses Básicas .....	3
I.3 – Equações Compartimentais .....	3
I.4 – Solução Direta das Equações Compartimentais .....	5
I.5 – Ordem do Modelo .....	8
I.6 – Equações de Estado de Equilíbrio .....	9
I.7 – Problema Fundamental e Métodos de Solução da Cinética de Tracadores .....	10
<b>CAPÍTULO II</b>	
MÉTODO DA TRANSFORMAÇÃO DE SIMILARIDADE .....	11
II.1 – Expressão da Matriz $k$ em Função de Seus Valores e Vetores Característicos .....	11
II.2 – Graus de Liberdade .....	12
II.3 – Descrição do Método .....	13
II.4 – Estudo da Cinética do Haemacel em Ratos .....	14
<b>CAPÍTULO III</b>	
MÉTODO DAS EQUAÇÕES ALGÉBRICAS NÃO LINEARES .....	20
III.1 – Equações que Relacionam os Elementos da Matriz $k$ com as Soluções Parciais Conhecidas .....	20
III.2 – Aplicação ao Estudo do Haemacel em Ratos .....	22
III.3 – Compartimento de Acumulação .....	24
III.4 – Considerações sobre a Solução Única .....	27
III.5 – Sistemas com Três Compartimentos .....	28
<b>CAPÍTULO IV</b>	
MÉTODO DO AJUSTE DIRETO DOS DADOS A UM MODELO ESPECÍFICO .....	30
IV.1 – Emprego do Computador Analógico Eletrônico .....	33
IV.2 – Emprego do Computador Digital .....	36
IV.2.1 – Aspectos Gerais .....	36
IV.2.2 – Solução do Processo Iterativo .....	39

	Página
IV.2.3 – Características do Programa SAAM .....	39
IV.2.4 – Dados de Entrada .....	42
IV.2.5 – Aplicações do Programa SAAM .....	43
IV.2.5.1 – Aplicações ao Estudo das Características Dinâmicas dos Sistemas ...	43
IV.2.5.2 – Aplicação ao Estudo Cinético do Haemacel .....	44
<b>CAPÍTULO V</b>	
<b>MÉTODO DA DESCRIÇÃO DO SISTEMA PELA RELAÇÃO ENTRADA/SAÍDA .....</b>	<b>49</b>
V.1 – Integral de Convolução .....	49
V.2 – Aplicação do Método Integral .....	49
<b>CONSIDERAÇÕES GERAIS .....</b>	<b>54</b>
TABELA I .....	56
TABELA II .....	57
TABELA III .....	58
<b>APÊNDICE A .....</b>	<b>59</b>
<b>APÊNDICE B .....</b>	<b>61</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>63</b>

# ESTUDO DA CINÉTICA DE SISTEMAS MULTICOMPARTIMENTALIZADOS COM TRAÇADORES RADIOATIVOS

Antonio Soares de Gouvêia

## INTRODUÇÃO

O autor se propõe a dar uma visão geral dos problemas ligados à análise da cinética de sistemas multicompartmentalizados. O estudo desses sistemas, quer em áreas da bioquímica e da fisiologia, quer em área da engenharia de processos, tornou-se possível graças ao desenvolvimento das técnicas de traçadores radioativos.

Na seleção dos tópicos, procurou-se abordar diferentes métodos gerais para tratamento dos dados, enquanto a maior parte das publicações sobre o assunto, restringe-se a soluções particulares.

O mérito da introdução de modelos lineares e invariantes, na interpretação de experimentos com traçadores radioativos, segundo Corfield e colaboradores<sup>(10)</sup>, deve-se a Gellhorn, Merrell e Rankin<sup>(11)</sup>, que em 1944 publicaram no American Journal of Physiology, artigo sobre o ritmo da transcapilaridade do sódio em cachorros. Entretanto, o emprego de sistemas de equações diferenciais lineares de primeira ordem, a coeficientes constantes é de uso anterior no campo da farmacologia em estudos de cinética de substâncias administradas ao organismo<sup>(24,1)</sup>; e de uso bem mais remoto em cinética química. Deve-se a Solomon<sup>(23)</sup> a reunião de várias aplicações de isótopos radioativos em estudos de sistemas compartimentalizados, e a Rescigno-Segre<sup>(17)</sup> e Sheppard<sup>(22)</sup> a sistematização do problema de forma relativamente geral.

Devido ao seu desenvolvimento, a análise compartimental mereceu, em 1962, a realização da conferência "Multi-Compartment Analysis of Tracer Experiments"<sup>(15)</sup>, sob os auspícios da Academia de Ciência de Nova York.

A nomenclatura e os símbolos usados neste trabalho foram sugeridos pelo Grupo de Trabalho em Cinética de Traçadores<sup>(8)</sup>, à Comissão Internacional de Medidas e Unidades Radiológicas.

No Capítulo I, é introduzida a descrição do sistema pelas variáveis de estado, obtendo-se solução direta após a introdução de uma única dose de substância marcada. Faz-se referência ao problema fundamental da análise compartimental.

No Capítulo II, expõe-se o método da transformação de similaridade<sup>(4)</sup>, pelo qual obtém-se uma solução parametrizada a partir de uma solução qualquer que satisfaça as restrições contidas nos dados e as condições iniciais do problema.

No Capítulo III, são desenvolvidas as equações algébricas não lineares<sup>(18)</sup>, entre "as constantes de transferência" e os dados experimentais expressos em soma de exponenciais. São feitas, ainda, no mesmo Capítulo, considerações sobre o compartimento de acumulação e a obtenção da solução única.

No Capítulo IV, abordam-se métodos computacionais, tanto analógicos como digitais, para solução de um modelo compartimental específico, por meio do ajuste direto dos dados. Em todos os Capítulos, tomou-se como exemplo de aplicação dos métodos citados, o estudo do comportamento cinético do Haemacel (sucrodêneo do sangue) em ratos.

No Capítulo V, fornece-se a descrição integral, conveniente em certos casos, sendo resumida uma aplicação do método ao estudo da oxidação da glicose.

## CAPÍTULO I

### ASPECTOS GERAIS DA ANÁLISE COMPARTIMENTAL

#### I.1 – Modelo Compartimental

O uso de isótopos radioativos tornou possível o conhecimento quantitativo de muitos processos bioquímicos e fisiológicos. Os traçadores radioativos podem ser empregados como meio de observação fisiológica do metabolismo de substâncias, da transferência de constituintes corpóreos de uma parte para outra do organismo, da cinética de drogas e ainda como meio de observação da formação de um composto a partir de outro.

No modelo usado para análise dos dados experimentais, supõe-se que o sistema é compartimentalizado. Considera-se compartimento todo conjunto de íons, moléculas ou partículas da mesma espécie que têm iguais probabilidades de sofrer os mesmos eventos. Assim, no estudo da permeabilidade da membrana eritrocitária ao potássio<sup>(17)</sup>, o conjunto de eritrócitos é considerado como constituindo o compartimento eritrocitário. Os compartimentos podem corresponder ou não a regiões físicas reais e, neste caso, homogêneas e uniformes. Cada espécie química contida num compartimento real pode ser formalmente tratada como um compartimento, entendendo-se no caso, por fluxo entre compartimentos como conversão química. Os diferentes significados do termo compartimento podem ser ilustrados pelo exemplo do estudo da cinética da glicose marcada como <sup>14</sup>C, realizado por S. Segal e colaboradores<sup>(20)</sup>. Para a distribuição da glicose e bicarbonatos produzidos, considerou-se o seguinte modelo compartimental (Figura 1)

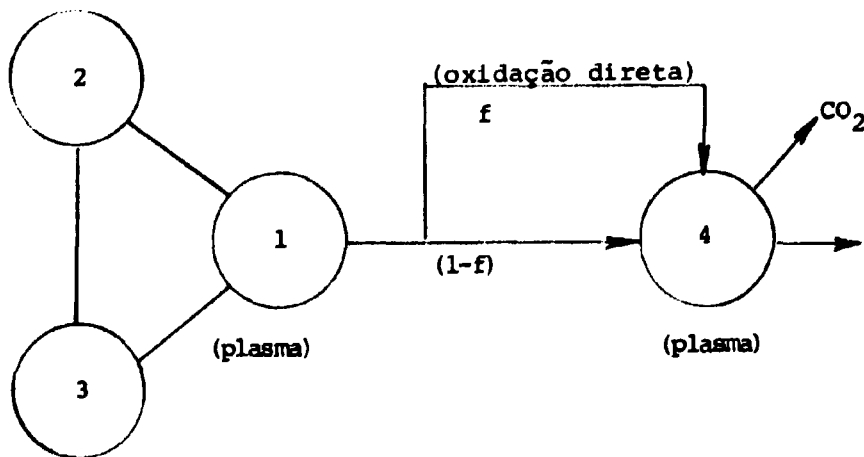


Figura 1 -- Modelo usado na análise do metabolismo da glicose.

onde:

**Compartimento 1** -- corresponde a glicose contida no plasma (local de introdução e amostragem do traçador radioativo).

**Compartimentos 2 e 3** -- correspondem a glicose contida em compartimentos extra-plasmáticos.

**Compartimento 4** -- corresponde a bicarbonatos contidos no plasma.

Neste exemplo, foram considerados três compartimentos físicos reais: um plasmático e dois extra-plasmáticos. O compartimento plasmático conteria dois compartimentos, os de números 1 e 4, correspondentes a compostos químicos diferentes, respectivamente glicose e bicarbonatos.

O experimento com traçador radioativo envolve a introdução de uma certa quantidade de substância marcada no interior de um sistema e a conseqüente determinação de sua atividade em seus compartimentos. A partir dos dados observados, procura-se chegar a conclusões sobre o sistema, a saber: número de compartimentos, sua configuração, valor numérico das constantes de transferência, curvas e espaços de distribuição etc.

## 1.2 – Hipóteses Básicas

Para a formulação do problema, são consideradas as seguintes hipóteses<sup>(23,17)</sup>.

- a) O sistema subjacente está em estado de equilíbrio dinâmico durante o emprego do traçador.
- b) A quantidade de substância traçadora introduzida é desprezível em relação à quantidade de substância equivalente não marcada, em estado de equilíbrio, presente no sistema.
- c) A quantidade total de substância contida num compartimento é uma mistura homogênea das substâncias marcada e não marcada, sofrendo portanto, a substância marcada uma mistura instantânea ao entrar no compartimento.
- d) As substâncias marcadas e não marcadas devem possuir as mesmas propriedades físicas e químicas.
- e) A quantidade de substância traçadora que sai do compartimento na unidade de tempo é proporcional à quantidade de substância marcada presente nele.

Estas hipóteses implicam que o comportamento do traçador radioativo é representativo do comportamento da substância equivalente não marcada e que seu modelo matemático pode ser descrito por equações diferenciais lineares de primeira ordem com coeficientes constantes.

## 1.3 – Equações Compartimentais

Seja um sistema N-compartimental aberto, cujo esquema geral é o representado na Figura 2,

Considerando-se o i-ésimo compartimento pode-se definir:

$q_i(t)$  -- quantidade de substância marcada existente no instante  $t$ .

$k_{ij}$  -- fração da substância marcada contida no j-ésimo compartimento que é transferida na unidade de tempo para o i-ésimo compartimento.



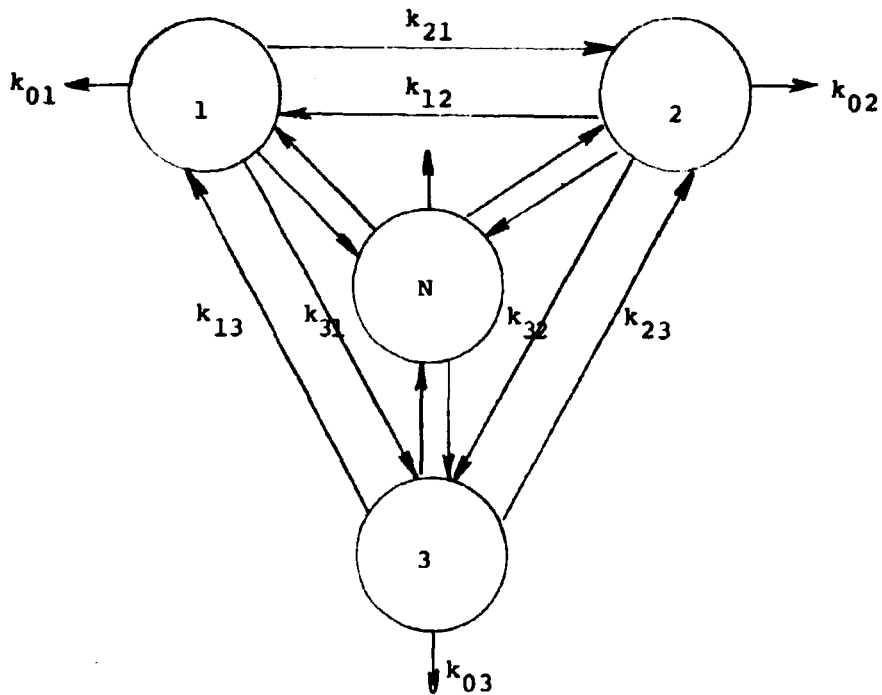


Figura 2 - Esquema de um sistema geral de N compartimentos.

$k_{0i}$  - fração da substância marcada contida no  $i$ -ésimo compartimento que é transferida na unidade de tempo para o exterior do sistema.

$k_{ii}$  - fração da substância marcada contida no  $i$ -ésimo compartimento que o deixa na unidade de tempo.

$$k_{ii} = k_{0i} + k_{1i} + k_{2i} + \dots + k_{ni} \quad (1-3.1)$$

A variação em relação ao tempo, de quantidade de substância marcada (ou de sua atividade) no  $i$ -ésimo compartimento, é dada pela equação diferencial:

$$\frac{dq_i(t)}{dt} = -k_{ii} q_i(t) + \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n k_{ji} q_j(t) \text{ com } q_i(t=0) = q_i^0$$

sendo o sistema de  $n$  compartimentos ( $i = 1, 2, \dots, n$ ), descrito por um sistema de  $n$  equações diferenciais lineares de primeira ordem com coeficientes constantes, cuja formulação matricial é:

$$\dot{\bar{q}}(t) = [k] \bar{q}(t) \text{ com } \bar{q}(t=0) = \bar{q}^0 \quad (1-3.2)$$

onde

$\bar{q}(t)$  – vetor coluna (nx1) das variáveis de estado

$\bar{q}^0$  – vetor coluna (nx1) estado inicial

$\dot{\bar{q}}(t)$  – vetor coluna (nx1) das derivadas em relação ao tempo das variáveis de estado.

$[k]$  – matriz (nxn) das constantes ou coeficientes de transferência, de forma geral:

$$[k] = \begin{bmatrix} -k_{11} & k_{12} & k_{13} & \dots & k_{1n} \\ k_{21} & -k_{22} & k_{23} & \dots & k_{2n} \\ \cdot & & & & \\ \cdot & & & & \\ \cdot & & & & \\ k_{n1} & k_{n2} & k_{n3} & \dots & -k_{nn} \end{bmatrix}$$

e cujos elementos estão sujeitos às seguintes restrições:

$$k_{ij} \geq 0 \quad (i, j = 1, 2, \dots, n)$$

(1-3.3)

$$k_{ii} > \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n k_{ji} \quad (i = 1, 2, \dots, n)$$

Utiliza-se o sistema linear e invariante no tempo (1-3.2), tanto para descrever a cinética de substância traçadora em sistemas em equilíbrio dinâmico, como para descrever a cinética de drogas marcadas quando sujeitas a reações de primeira ordem.

#### 1.4 – Solução Direta das Equações Compartmentais

O sistema representado pela expressão (1-3.2) tem por solução<sup>(9)</sup>

$$\bar{q}(t) = e^{[k]t} \bar{q}^0 \quad (1-4.1)$$

onde  $e^{[k]t}$  é a chamada matriz de transição do sistema, pois permite uma vez determinada que se conheça um vetor estado futuro a partir do vetor estado inicial.

Aplicando-se a transformação de Laplace ao sistema descrito pela (1-3.2) tem-se:

$$s \bar{q}(s) - \bar{q}^0 = [k] \bar{q}(s) \quad (1-4.2)$$

onde

$\bar{q}(s)$  — transformada de Laplace do vetor  $\bar{q}(t)$

$s$  — variável complexa da transformação

Sendo  $I$  a matriz unitária, pode-se escrever que

$$[sI - k] \bar{q}(s) = \bar{q}^0 \quad (1-4.3)$$

portanto

$$\bar{q}(s) = [sI - k]^{-1} \bar{q}^0 \quad (1-4.4)$$

Aplicando-se a transformação inversa de Laplace tem-se:

$$\bar{q}(t) = L^{-1} [sI - k]^{-1} \bar{q}^0 \quad (1-4.5)$$

Comparando (1-4.1) e (1-4.5), tem-se para a matriz de transição:

$$e^{[k]t} = L^{-1} [sI - k]^{-1} \quad (1-4.6)$$

Pode-se escrever que:

$$[sI - k]^{-1} = \frac{\text{adj} [sI - k]}{\det [sI - k]} = \frac{[\Delta_{ji}(s)]}{\Delta(s)} \quad (1-4.7)$$

onde

$\Delta_{ji}(s)$  — co-fator do  $i$ - $j$ -ésimo elemento de  $[sI - k]$

$\Delta(s)$  — determinante de  $[sI - k]$

Das expressões (1-4.4) e (1-4.7) tem-se:

$$\bar{q}(s) = \frac{[\Delta_{ji}(s)]}{\Delta(s)} \bar{q}^0 \quad (1-4.8)$$

cuja  $i$ -ésima componente é da forma

$$q_i(s) = \frac{1}{\Delta(s)} \sum_{k=1}^n \Delta_{ki}(s) q_k^0 \quad (i = 1, 2, \dots, n) \quad (1-4.9)$$

As restrições (1-3.3) sobre os elementos da matriz  $[k]$  são suficientes para garantir<sup>(12,13)</sup>, que as raízes da equação característica do sistema,  $\det[sI - k] = 0$ , têm:

- parte real não positiva
- e não podem ser imaginárias puras

Admitindo-se que as raízes características sejam todas reais e distintas, de forma  $-\lambda_j$  ( $j = 1, 2, \dots, n$ ) pode-se escrever que

$$\Delta(s) = (s + \lambda_1) \dots (s + \lambda_n) \quad (1-4.10)$$

Substituindo-se (1-4.10) em (1-4.9), multiplicando-se ambos os membros por  $(s + \lambda_j)$  e fazendo-se  $s$  tender a  $-\lambda_j$ , obtém-se

$$a_{ij} = (q_i(s) (s + \lambda_j)) \Big|_{s = -\lambda_j} = \lim_{s \rightarrow -\lambda_j} \left( \frac{\sum_{k=1}^n \Delta_{ki}(s) q_k^0}{\Delta(s)} (s + \lambda_j) \right) \quad (1-4.11)$$

que é o resíduo de  $q_i(s)$  correspondente à raiz característica  $-\lambda_j$ .

Expressando-se  $q_i(s)$ , em termos da expansão fracional de resíduos, têm-se:

$$q_i(s) = \sum_{j=1}^n \frac{a_{ij}}{s + \lambda_j} \quad (i = 1, 2, \dots, n) \quad (1-4.12)$$

A transformação inversa de Laplace produz

$$q_i(t) = \sum_{j=1}^n a_{ij} \exp(-\lambda_j t) \quad \text{com} \quad \sum_{j=1}^n a_{ij} = q_i^0 \quad (1-4.13)$$

$(i = 1, 2, \dots, n)$

que sob a forma matricial fica,

$$\vec{q}(t) = [A] \vec{q}(t) \quad (1-4.14)$$

com

$$[A] = \begin{bmatrix} a_{11} & a_{12} & \dots & a_{1n} \\ a_{21} & a_{22} & \dots & a_{2n} \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ a_{n1} & a_{n2} & \dots & a_{nn} \end{bmatrix} \quad , e(t) = \begin{bmatrix} \exp(-\lambda_1 t) \\ \exp(-\lambda_2 t) \\ \cdot \\ \cdot \\ \exp(-\lambda_n t) \end{bmatrix} \quad , q^0 = \begin{bmatrix} \sum_{j=1}^n a_{1j} \\ \sum_{j=1}^n a_{2j} \\ \cdot \\ \cdot \\ \sum_{j=1}^n a_{nj} \end{bmatrix} \quad (I-4.15)$$

No caso das raízes características não serem todas distintas, isto é, se houvesse alguma de multiplicidade maior do que a unidade, apareceriam nas expressões (I-4.13) termos do tipo<sup>(17:19)</sup>,

$$\exp(-\lambda t), t \exp(-\lambda t), t^2 \exp(-\lambda t), \dots, t^{r-1} \exp(-\lambda t)$$

onde

$-\lambda$  seria raiz característica de multiplicidade  $r$ . As expressões (I-4.13) não serão estendidas para incluir este caso, porque assume-se que os modelos compartimentais não possuem potências de  $t$  aparecendo na solução.

### 1.5 - Ordem do Modelo

O número de equações diferenciais lineares de primeira ordem, necessário para a formulação do problema é denominado de ordem do modelo. Haverá tantas equações diferenciais quantos forem os compartimentos considerados. Com base apenas nos dados experimentais não é possível inferir a ordem exatamente, pois qualquer modelo compatível com os dados pode ser interpretado como caso degenerado de outro de maior ordem. Entretanto, não há vantagem na escolha de um modelo de grande complexidade, cujos parâmetros nem seriam passíveis de quantificação.

Adota-se como modelo, o mais simples, isto é, o que tem o menor número de compartimentos, para isso, todos os dados são ajustados em combinações lineares de exponenciais, com as restrições de que:

- sejam satisfeitas as condições iniciais (I-4.13)
- e que os dados em todos os compartimentos amostrados tenham o mesmo conjunto de expoentes  $(-\lambda_i)$ .

O número mínimo de exponenciais necessário para obter o ajuste é tomado como a ordem do

modelo<sup>(3)</sup>. No processo da conversão dos dados experimentais em combinações lineares de exponenciais, como indicado pela expressão (I-4.13), está implicitamente aceita a hipótese de que não aparecem potências da variável  $t$  nos coeficientes dos termos exponenciais.

### I.6 – Equações de Estado de Equilíbrio

A condição de estado de equilíbrio da substância não marcada pode ser expressa por meio do seguinte sistema de equações lineares:

$$[k] \bar{Q} + \bar{E} = \bar{O} \quad (I-7.1)$$

onde

$\bar{Q}$  – vetor coluna ( $n \times 1$ ), cuja componente genérica  $Q_i$  é a quantidade de substância no  $i$ -ésimo compartimento (magnitude do compartimento).

$\bar{E}$  – vetor coluna ( $n \times 1$ ), cuja componente genérica  $E_i$  (taxa de renovação) é a quantidade de substância não marcada, proveniente do exterior ao sistema que entra no  $i$ -ésimo compartimento na unidade de tempo.

$\bar{O}$  – vetor coluna nulo ( $n \times 1$ )

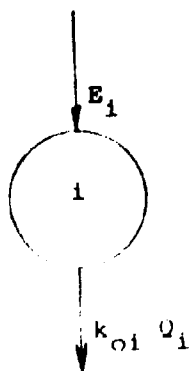
O produto  $R_{ji} = k_{ji} Q_i$  é denominado taxa de transferência, e representa a quantidade de substância que é transferida na unidade de tempo do  $i$ -ésimo compartimento para o  $j$ -ésimo.

As equações (I-7.1) permitem determinar as magnitudes dos compartimentos ( $Q_i$ ), quando conhecidos: o vetor  $E$  das taxas de renovação e a matriz  $[k]$  das constantes de transferência. Uma situação comumente encontrada é aquela em que o compartimento de introdução e amostragem da substância marcada, seria o único local, onde se verifica a entrada e a saída para o exterior da substância em estudo, não marcada. Seja, por exemplo, o  $i$ -ésimo compartimento, para o qual:

$$E_i \neq 0$$

e

$$k_{oi} \neq 0$$



e para os demais compartimentos.

$$E_j = 0 \text{ e } k_{0j} = 0 \quad (j = 1, 2 \dots n)$$

$$j \neq i$$

A magnitude do i-ésimo compartimento pode ser determinada pela expressão:

$$Q_i = C_i \cdot V_i$$

onde

$C_i$  – concentração da substância não marcada

$V_i$  – volume do i-ésimo compartimento

sendo o volume  $V_i$  determinado pela técnica da diluição isotópica<sup>(16)</sup>. Essa técnica baseia-se na incorporação de uma quantidade conhecida, de substância isotopicamente marcada e na medida da atividade de amostras da mistura homogênea, das substâncias marcada e não marcada.

Devido a condição de estado de equilíbrio, tem-se:

$$E_i = k_{0i} \cdot Q_i$$

Conhecidos o vetor  $\bar{E}^T = [0 \dots 0 \ E_i \ 0 \dots 0]$  (transposto) e a matriz  $|k|$ , calculam-se as demais magnitudes por meio do sistema de equações (I-7.1).

#### 1.7 – Problema Fundamental e Métodos de Solução da Cinética de Traçadores

Na análise compartimental, não se procura, de início, a solução direta das equações compartimentais, isto é, resolver o sistema (I-3.2) dada a matriz  $[k]$  e o vetor estado inicial  $\bar{q}^0$ , pois são desconhecidos os elementos da matriz  $[k]$ .

Na maioria dos estudos de sistemas multicompartimentalizados, é muito difícil obter um conjunto completo de dados pela dificuldade de acesso. Tem-se, assim, apenas um conhecimento parcial da evolução da substância marcada, isto é, dispõe-se de alguns componentes do vetor de estado  $\bar{q}(t)$ .

O problema fundamental da análise compartimental é o da determinação das matrizes  $[k]$  para as quais os dados experimentais satisfazem (I-3.2), a partir do conhecimento parcial das soluções (I-4.13) das equações compartimentais, sob a forma de combinações lineares de exponenciais.

Os sistemas compartimentais são considerados resolvidos, quando todas as constantes de transferência estiverem determinadas numericamente, podendo ser tratados principalmente pelos seguintes métodos:

- a) Método de transformação de similaridade.
- b) Método das equações algébricas não lineares.
- c) Método do ajuste direto dos dados a um modelo específico.
- d) Método da descrição do sistema pela relação entrada/saída.

## CAPÍTULO II

## MÉTODO DA TRANSFORMAÇÃO DE SIMILARIDADE

II.1 – Expressão da Matriz  $[k]$  em Função de Seus Valores e Vetores Característicos

Substituindo-se a solução  $\bar{q}(t) = [A]\bar{e}(t)$  em (I-3.2), obtém-se:

$$[A] \dot{\bar{e}}(t) = [k] [A] \bar{e}(t)$$

$$\text{mas } \dot{\bar{e}}(t) = - \begin{bmatrix} \lambda_1 & 0 & \dots & 0 \\ 0 & \lambda_2 & \dots & 0 \\ \cdot & & & \\ \cdot & & & \\ \cdot & & & \\ 00 & \dots & \lambda_n \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \exp(-\lambda_1 t) \\ \exp(-\lambda_2 t) \\ \cdot \\ \cdot \\ \cdot \\ \exp(-\lambda_n t) \end{bmatrix} = - [\lambda] \bar{e}(t)$$

portanto,

$$[A] [\lambda] = - [k] [A] \quad (II-1.1)$$

fazendo

$$- [k] = [\bar{k}] \text{ segue:} \quad (II-1.2)$$

$$[\bar{k}] [A] = [A] [\lambda]$$

onde

$$[\bar{k}] = \begin{bmatrix} k_{11} & -k_{12} & -k_{1n} \\ -k_{21} & k_{22} & k_{2n} \\ \cdot & & \\ \cdot & & \\ \cdot & & \\ -k_{n1} & -k_{n2} & k_{nn} \end{bmatrix}$$



A relação (II-1.2) expressa que as colunas de  $[A]$  são vetores característicos de  $[K]$  e  $[\lambda]$  a sua representação diagonal. Pós-multiplicando (II-1.2) por  $[A]^{-1}$  obtém-se:

$$[\bar{k}] = [A] [\lambda] [A]^{-1} \quad (II-1.3)$$

A matriz  $[A]$  não é singular, pois os valores característicos  $(\lambda_i)$  da matriz  $[K]$  são considerados distintos e portanto os vetores característicos são linearmente independentes<sup>(3)</sup>.

Se o vetor  $q(t)$  for completamente determinado, isto é, se os dados experimentais permitirem o conhecimento de todas suas componentes, a matriz  $[K]$  fica univocamente determinada pela (II-1.3). Os elementos das matrizes  $[A]$  e  $[\lambda]$  são obtidos ajustando-se aos dados observados combinações lineares de exponenciais. Normalmente, os dados são incompletos, pois nem todos os compartimentos são passíveis de medida e conseqüentemente não é possível determinar a matriz  $[K]$  univocamente.

## II.2 – Graus de Liberdade

As medidas experimentais, em diferentes compartimentos e sob diferentes condições iniciais, são caracterizadas pelo mesmo conjunto de  $n$  valores característicos  $(-\lambda_i)$  independentes. Por outro lado, os  $n^2$  elementos  $(a_{ij})$  da matriz  $[A]$ , onde cada coluna é um vetor próprio correspondente a um particular valor característico  $-\lambda_i$ , não são todos independentes. Considerando-se o vetor estado inicial:

$$q^0 = [A] \bar{e}^0 \quad \text{ou} \quad \begin{bmatrix} q_1^0 \\ q_2^0 \\ \vdots \\ q_n^0 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \sum_{j=1}^n a_{1j} \\ \sum_{j=1}^n a_{2j} \\ \vdots \\ \sum_{j=1}^n a_{nj} \end{bmatrix} \quad (II-2.1)$$

vê-se que, para cada compartimento, há apenas  $(n-1)$  elementos  $a_{ij}$  independentes, pois as (II-2.1) constituem um conjunto de  $n$  restrições. Portanto, apenas  $n(n-1)$  dos elementos  $a_{ij}$  são independentes. Os  $\lambda_i$  e os  $a_{ij}$  juntos constituem um conjunto de  $n+n(n-1) = n^2$  parâmetros independentes. A matriz  $[K]$  tem exatamente  $n^2$  elementos  $k_{ij}$  ( $i, j = 1, 2, \dots, n$ ) que ficam univocamente determinados (II-1.3) se todos os  $a_{ij}$  e  $\lambda_i$  forem conhecidos.

Supondo-se que apenas um compartimento, por exemplo, o de número 1, seja observável, isto leva ao conhecimento de  $(2n-1)$  elementos independentes:

- os  $n$  valores característicos  $(-\lambda_i)$

– os  $n$   $a_{ij}$  para os quais  $\sum a_{ij} = q_1^0$

Medidas num compartimento adicional, permitem o conhecimento de apenas  $(n - 1)$  novos elementos independentes, pois os  $\lambda_i$  são os mesmos para todos os compartimentos.

Sendo  $r$  o número de compartimentos observados, têm-se um total de  $n+r(n - 1)$  elementos independentes conhecidos e portanto  $g = n^2 - n+r(n - 1)$  elementos independentes desconhecidos. Nessas condições, pode-se dizer que o sistema tem  $g = (n - 1)(n - r)$  graus de liberdade, correspondentes ao número de parâmetros independentes em relação aos quais as constantes de transferência serão expressas.

### 11.3 – Descrição do Método

O método foi desenvolvido por Berman e Schoenfeld<sup>(4,14)</sup>, tendo sido publicado em 1956 no Journal of Applied Physics. Para sua aplicação, define-se uma matriz  $[P]$  não singular com um número de variáveis igual aos graus de liberdade do sistema, de tal modo que o produto  $[PA]$  preserve os elementos  $a_{ij}$  conhecidos e outras restrições contidas nos dados.

A expressão (11-1.2) pode ser escrita como,

$$[\bar{k}] [P]^{-1} [P] [A] = [A] [\lambda]$$

e pré-multiplicando ambos os lados por  $[P]$  obtém-se

$$[P \bar{k} P^{-1}] [PA] = [PA] [\lambda]$$

ou

$$[\bar{k}'] [A'] = [A'] [\lambda]$$

onde

$$[A'] = [PA] \tag{11-3.1}$$

$$[\bar{k}'] = [P \bar{k} P^{-1}] \tag{11-3.2}$$

A (11-3.2) fornece uma solução parametrizada matematicamente consistente com os dados, pois a (11-3.1) preserva os dados conhecidos, fornecendo um mapeamento da matriz  $[\bar{k}]$  correspondente a variações nos  $a_{ij}$  desconhecidos.

A partir de uma matriz  $[\bar{k}]$  obtida pela (11-1.3) atribuindo-se valores consistentes com dados experimentais aos elementos  $a_{ij}$  desconhecidos, todas as outras soluções podem ser obtidas por meio da transformação  $[P \bar{k} P^{-1}]$ . Como a (11-3.2) é uma transformação de similaridade, ficam preservados os valores característicos da matriz  $[\bar{k}]$ .

Para incorporar à matriz  $[P]$  restrições sobre os  $a_{ij}$ , como por exemplo, a invariância dos elementos  $a_{ij}$  da  $r$ -ésima linha da matriz  $[A]$ , conhecidos por meio da expressão:

$$q_r(t) = \sum_{j=1}^n a_{rj} \exp(-\lambda_j t) \text{ com } q_r^0 = \sum_{j=1}^n a_{rj}$$

basta tomar para r-ésima linha de [P] os elementos seguintes:

$$P_{rj} = 0 \text{ para } r \neq j$$

$$P_{rr} = 1$$

e conseqüentemente, a r-ésima linha da matriz [A'] = [PA] será igual a r-ésima linha da matriz [A].

No emprego do método, nenhuma hipótese é feita sobre a configuração do modelo inicial, isto é, quais as ligações existentes entre os compartimentos, representadas por  $k_{ij} \neq 0$ . Nesse método, as hipóteses iniciais são feitas sobre os dados que faltam, isto é, são atribuídos valores aos  $a_{ij}$  desconhecidos, com a restrição que satisfaçam as condições iniciais e outras imposições contidas nos dados experimentais. Como conseqüência, pode resultar uma solução em que algumas constantes de transferência sejam negativas. O resultado obtido representado pela matriz [k] é apenas matematicamente consistente com os dados. A solução parametrizada (II-3.2) usa os valores  $k_{ij}$  da solução inicial, em expressões que incluem todas as soluções consistentes com os dados; tanto as fisicamente viáveis, isto é, que satisfazem as relações (I-3.3), como as não viáveis.

#### II.4 – Estudo da Cinética do Haemaccel em Ratos

Procurou-se determinar, pelo emprego do método da transformação de similaridade, o comportamento dinâmico do Haemaccel, substituído do plasma, marcado com  $^{131}I$ . Os dados foram obtidos pela Divisão de Radiofarmácia do Instituto de Energia Atômica, com a introdução da droga marcada, em ratos, por via endo arterial. Efetuaram-se medidas das atividades residual corpórea e das excreções urinárias e fecal cumulativa em função do tempo. Os dados experimentais de atividade residual de corpo inteiro e as excreções cumulativas mostraram-se complementares (Tabela I).

A curva experimental residual de corpo inteiro, expressa em fração de dose, verificou-se decomponível numa soma de dois termos exponenciais (IV-2.5.2),

$C_1 \exp(-\lambda_1 t) + C_2 \exp(-\lambda_2 t)$  obtendo-se os seguintes valores numéricos:

$$C_1 = 0,3498 \quad \lambda_1 = 0,686 \times 10^{-2} \text{ h}^{-1}$$

$$C_2 = 0,6502 \quad \lambda_2 = 0,178 \text{ h}^{-1} \quad (II-4.2)$$

exigindo que o sistema seja composto de pelo menos dois compartimentos; sendo por exemplo o de número 1, o compartimento plasmático de introdução do Haemaccel marcado; e o de número 2, o compartimento extra-plasmático. Suas expressões em termos exponenciais são:

$$q_1(t) = a_{11} \exp(-\lambda_1 t) + a_{12} \exp(-\lambda_2 t) \text{ com } q_1^0 = a_{11} + a_{12} = 1. \quad (II-4.3)$$

$$q_2(t) = a_{21} \exp(-\lambda_1 t) + a_{22} \exp(-\lambda_2 t) \text{ com } q_2^0 = a_{21} + a_{22} = 0$$

supondo-se que no instante inicial toda a dose administrada estivesse no compartimento 1.

Os dados experimentais da atividade residual corpórea correspondem à soma  $q_1(t) + q_2(t)$ , sendo portanto:

$$C_1 = a_{11} + a_{21} \quad e \quad C_2 = a_{12} + a_{22}$$

(11-4.4)

com

$$q_1(t=0) + q_2(t=0) = C_1 + C_2 = 1$$

O esquema geral de um modelo bicompartimentalizado é caracterizado por quatro constantes de transferência (Figura 3).

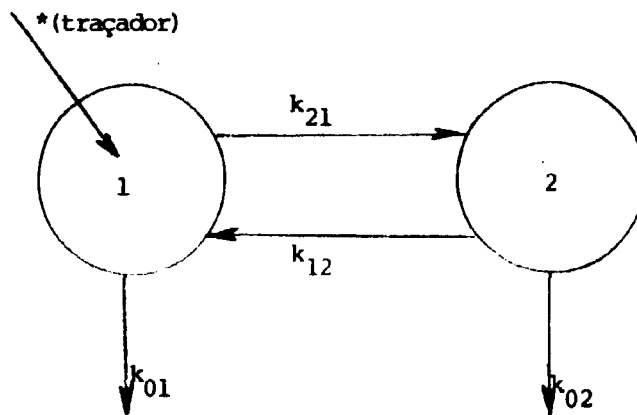


Figura 3 – Modelo de dois compartimentos com introdução da substância traçadora no compartimento 1.

Para efeito de determinação dos graus de liberdade, o conhecimento da curva residual de corpo inteiro é equivalente ao conhecimento de um compartimento, sendo portanto  $g=1$ .

A aplicação do método, pode ser dividida em duas fases:

- a) obter uma matriz  $[K]$  consistente com os dados, mas não se tendo a preocupação de satisfazer as restrições de não negatividade das constantes de transferência.
- b) obter a solução parametrizada  $[K]$  por meio da expressão (11-3.2).

Para obter a matriz  $[K]$  inicial, devem ser escolhidos valores para os  $a_{ij}$  ( $i, j = 1, 2$ ), satisfazendo as condições (11-4.3) e (11-4.4). Isto pode ser obtido fazendo-se por exemplo:

$$q_1(t) = \frac{C_1}{2} \exp(-\lambda_1 t) + \left(1 - \frac{C_1}{2}\right) \exp(\lambda_2 t)$$

$$q_2(t) = \frac{C_1}{2} \exp(-\lambda_1 t) + \left(-\frac{C_1}{2}\right) \exp(-\lambda_2 t)$$

$$q_1(t) + q_2(t) = C_1 \exp(-\lambda_1 t) + C_2 \exp(-\lambda_2 t)$$

Substituindo-se as matrizes:

$$[A] = \begin{bmatrix} \frac{C_1}{2} & 1 - \frac{C_1}{2} \\ \frac{C_1}{2} & -\frac{C_1}{2} \end{bmatrix}; [\lambda] = \begin{bmatrix} \lambda_1 & 0 \\ 0 & \lambda_2 \end{bmatrix}; [A]^{-1} = \begin{bmatrix} 1 - \frac{C_1}{2} \\ 1 - \frac{C_1}{2} \\ 1 & -1 \end{bmatrix}$$

na expressão (II-1.3), obtém-se a seguinte solução inicial:

$$k_{11} = \frac{C_1}{2} (\lambda_1 - \lambda_2) + \lambda_2$$

$$k_{12} = \left(1 - \frac{C_1}{2}\right) (\lambda_2 - \lambda_1)$$

$$k_{21} = \frac{C_1}{2} (\lambda_2 - \lambda_1)$$

$$k_{22} = \frac{C_1}{2} (\lambda_2 - \lambda_1) + \lambda_1$$

(II-4.5)

Substituindo-se em (II-4.5) os valores numéricos (II-4.2) tem-se:

$$k_{11} = 0,1480$$

$$k_{12} = 0,1412$$

(II-4.6)

$$k_{21} = 0,2993 \times 10^{-1}$$

$$k_{22} = 0,3679 \times 10^{-1}$$

$$k_{01} = k_{11} - k_{21} = 0,1181$$

$$k_{02} = k_{22} - k_{12} = -0,1044$$

Solução apenas compatível com os dados mas não viável, pois a constante de transferência  $k_{02}$  é negativa.

Na fase seguinte, define-se uma matriz  $[P]$ , tal que o produto matricial  $[PA]$ , preserve os  $a_{ij}$  conhecidos e outras restrições contidas nos dados. No caso, o que deve ser preservado no produto  $[PA]$  é a soma  $q_1(t) + q_2(t)$ , isto é, a curva residual corpórea.

Uma matriz  $[P]$  tal que:

$$[P] = \begin{bmatrix} 1 & x \\ 0 & 1-x \end{bmatrix}$$

preserva a expressão (II-4.1), pois o produto  $[PA]$  é igual a:

$$\begin{bmatrix} 1 & x \\ 0 & 1-x \end{bmatrix} \begin{bmatrix} a_{11} & a_{12} \\ a_{21} & a_{22} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} a_{11} + a_{21}x & a_{12} + a_{22}x \\ a_{21} - a_{21}x & a_{22} - a_{22}x \end{bmatrix}$$

Aplicando-se a transformação de similaridade (II-3.2),

$$[k'] = \begin{bmatrix} 1 & x \\ 0 & 1-x \end{bmatrix} \begin{bmatrix} k_{11} & -k_{12} \\ -k_{21} & k_{22} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 1 & \frac{-x}{1-x} \\ 0 & \frac{1}{1-x} \end{bmatrix}$$

tem-se:

$$k'_{11} = k_{11} - k_{21}x$$

$$k'_{21} = k_{21}(1-x)$$

$$k'_{12} = \frac{-k_{21}x^2 + (k_{11} - k_{22})x + k_{12}}{1-x}$$

$$k'_{22} = \frac{-k_{22}x^2 + (k_{21} - k_{22})x + k_{22}}{1-x}$$

$$k'_{01} = k'_{11} - k'_{21} = k_{11} - k_{21} \text{ (constante)}$$

$$k'_{02} = k'_{22} - k'_{12} = \frac{(k_{21} - k_{11})x + k_{22} - k_{12}}{1-x}$$

(II-4.7)

As expressões (II-4.7) representam a solução parametrizada, sendo que a substituição de  $x$  por um valor qualquer resulta num modelo compatível com os dados, mas geralmente não viável. Considerando as expressões (II-4.7), os valores (II-4.6) e as restrições (I-3.3), pode-se determinar o intervalo de variação do parâmetro  $x$ , correspondente às soluções viáveis.

Verifica-se que:

$$k'_{01} \neq 0 \text{ (constante para todos modelos)}$$

$$k'_{12} \geq 0 \text{ e } k'_{21} > 0 \text{ para } -1 \leq x < 1$$

$$k'_{02} \geq 0 \text{ para } x \leq -0,8843$$

portanto, para o intervalo  $-1 \leq x \leq -0,8843$ , obtém-se soluções fisicamente viáveis, cujos extremos correspondem aos seguintes casos limites:

$$\text{Para } x = -1$$

$$k'_{12} = 0$$

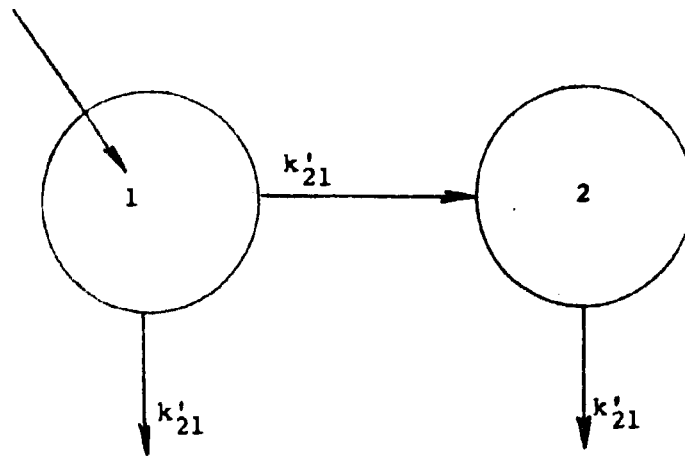


Figura 4 — Modelo de dois compartimentos com ligação irreversível entre eles.

$$\text{Para } x = -0,8843$$

$$k'_{02} = 0$$

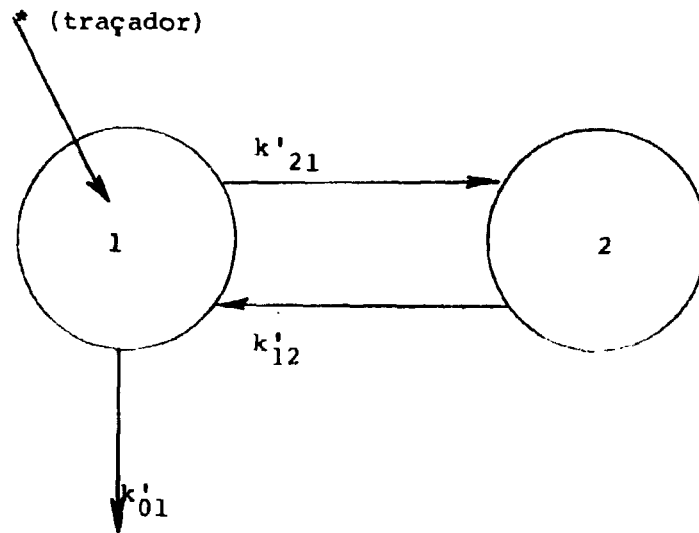


Figura 6 – Modelo de dois compartimentos com ligações reversíveis e saída apenas pelo compartimento de introdução da substância traçadora.

Por motivos fisiológicos interessa considerar apenas o modelo que possui uma única saída, localizada no compartimento de introdução da droga marcada. As expressões (II-4.7) fornecem a seguinte solução:

$$\begin{aligned} k'_{21} &= 0,564 \times 10^{-1} & \text{h}^{-1} \\ k'_{12} &= 0,103 \times 10^{-1} & \text{h}^{-1} \\ k'_{01} &= 0.118 & \text{h}^{-1} \end{aligned} \quad (\text{II-4.8})$$

Conhecidas as constantes de transferência, podem-se obter as curvas de distribuição do Haemaccel em ambos os compartimentos, em que é suposto ser constituído o sistema em estudo.

Considerando as expressões (I-4.11) e sendo:

$$n = 2, \Delta(s) = (s + \lambda_1)(s + \lambda_2), k'_{22} = k'_{12}$$

$$\bar{q}^0 = \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \end{bmatrix}; \left[ \Delta_{jj} \right] (s) = sI_j - k' = \begin{bmatrix} s + k'_{12} & k'_{12} \\ k'_{21} & s + k'_{11} \end{bmatrix}$$

obtém-se,



$$a_{11} = \frac{k'_{12} - \lambda_1}{\lambda_2 - \lambda_1} \quad a_{12} = \frac{k'_{12} - \lambda_2}{\lambda_1 - \lambda_2}$$

$$a_{21} = \frac{k'_{21}}{\lambda_2 - \lambda_1} \quad a_{22} = \frac{k'_{21}}{\lambda_1 - \lambda_2}$$

Substituindo-se os valores dados por (II-4.2) e (II-4.8) e expressando os dados em porcentagem de dose obtém-se:

$$a_{11} = 2,01 \quad a_{12} = 97,99$$

$$a_{21} = 32,95 \quad a_{22} = -32,95$$

que levados às expressões (II-4.3), permitem construir as curvas de distribuição do Haemacel, apresentadas na Tabela II.

### CAPÍTULO III

#### MÉTODO DAS EQUAÇÕES ALGÉBRICAS NÃO LINEARES

##### III.1 – Equações que Relacionam os Elementos da Matriz [k] com as Soluções Parciais Conhecidas<sup>(18)</sup>

A derivada de ordem p da expressão (I-3.2) é igual a,

$$\frac{d^p q(t)}{d t^p} = [k]^p q(t) \quad (\text{III-1.1})$$

e no instante  $t = 0$ , tem-se

$$\left( \frac{d^p \tilde{q}(t)}{d t^p} \right)_{t=0} = [k]^p \tilde{q}^0 \quad (\text{III-1.2})$$

Pós-multiplicando os dois lados de (III-1.1) por  $[A]^{-1}$ , obtém-se,

$$[k] = [A] [-\lambda] [A]^{-1}$$

e para uma potência de ordem p, segue que

$$[k]^p = [A] [-\lambda]^p [A]^{-1} \quad (III-1.3)$$

onde o  $i$ -ésimo elemento da diagonal da matriz  $[-\lambda]^p$  é igual a  $(-\lambda_i)^p$ .

Pré-multiplicando os dois lados de  $\bar{q}^0 = [A]e^0$  por  $[A]^{-1}$  segue que

$$[A]^{-1} \bar{q}^0 = e^0 \quad (III-1.4)$$

e pós-multiplicando ambos os lados de (III-1.3) por  $\bar{q}^0$  e substituindo a (III-1.4), obtém-se:

$$\begin{pmatrix} x^p(t) \\ \vdots \\ x^1(t) \end{pmatrix} = [k]^p \bar{q}^0 = [A] [-\lambda]^p e^0 \quad (III-1.5)$$

$$t = 0$$

$$(p = 1, 2, \dots, n-1)$$

O maior valor a ser assumido por  $p$  é  $(n-1)$ , pois demonstra-se<sup>(27)</sup> que uma matriz  $[k]$  ( $n \times n$ ), elevada a uma potência  $p$  tal que  $p \geq n$ , é uma combinação linear da matriz identidade de ordem  $n$  e das  $(n-1)$  primeiras potências de  $[k]$ .

A cada compartimento observado, correspondente a uma linha da matriz  $[A]$ , as equações (III-1.5) fornecem  $(n-1)$  relações que só dependem do vetor estado inicial  $\bar{q}^0$ .

Sendo  $[k]$  uma matriz de ordem  $n$ , o polinômio característico do sistema<sup>(19)</sup> é da forma,

$$\det(\lambda I - k) = \lambda^n + a_1 \lambda^{n-1} + \dots + a_{n-1} \lambda + a_n \quad (III-1.6)$$

cujos coeficientes são,

$$a_i = (-1)^i \text{tr}_i [k] \quad (i = 1, 2, \dots, n)$$

onde  $\text{tr}_i [k]$  indica a soma dos menores principais de ordem  $i$  da matriz  $[k]$ . Em particular,  $\text{tr}_1 [k] =$  soma dos elementos da diagonal da matriz  $[k]$  e  $\text{tr}_n [k] = \det [k]$ .

Por outro lado, sendo  $-\lambda_i$  ( $i = 1, 2, \dots, n$ ) reais e distintas, as raízes características do sistema, tem-se,

$$\begin{aligned} \det[(\lambda I - k)] &= (\lambda + \lambda_1) (\lambda + \lambda_2) \dots (\lambda + \lambda_n) = \\ &= \lambda^n + (\lambda_1 + \lambda_2 + \dots + \lambda_n) \lambda^{n-1} + \\ &+ (\lambda_1 \lambda_2 + \lambda_1 \lambda_3 + \dots + \lambda_{n-1} \lambda_n) \lambda^{n-2} + \dots + \lambda_1 \lambda_2 \dots \lambda_n \end{aligned} \quad (III-1.7)$$

Iguando-se os coeficientes dos termos de igual potência das expressões (III-1.6) e (III-1.7) segue que:

$$(-1) \sum_{i=1}^n (-k_{ii}) = \sum_{j=1}^n \lambda_j \quad (\text{III-1.8})$$

$$(-1)^2 \sum_{\substack{i,j=1 \\ i \neq j}}^n (k_{ii} k_{jj} - k_{ij} k_{ji}) = \sum_{\substack{i,j=1 \\ i \neq j}}^n \lambda_i \lambda_j$$

$$(-1)^n \det [k] = \lambda_1 \lambda_2 \dots \lambda_n$$

que constituem n equações relacionando os coeficientes do polinômio característico do sistema com suas raízes.

### III.2 – Aplicação ao Estudo do Haemacel em Ratos

Como a curva experimental ajustou-se a uma soma de dois termos exponenciais (II-4.1), o modelo é composto de pelo menos dois compartimentos. Considerando-se as expressões (III-1.5) e sendo no caso  $p=1$ , tem-se,

$$\begin{bmatrix} -k_{11} & k_{12} \\ k_{21} & -k_{22} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} a_{11} & a_{12} \\ a_{21} & a_{22} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} -\lambda_1 & 0 \\ 0 & -\lambda_2 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 1 \\ 1 \end{bmatrix}$$

Como os dados experimentais correspondem à curva residual corpórea (II-4.1), sendo conhecidos:

$$C_1 = a_{11} + a_{21} \quad , \quad \lambda_1$$

$$C_2 = a_{12} + a_{22} \quad , \quad \lambda_2 \quad (\lambda_2 > \lambda_1)$$

obtem-se uma relação, fazendo-se a diferença entre as constantes de transferência  $k_{11}$  e  $k_{21}$ . (III-2.1)

Segue que:

$$k_{11} = a_{11} \lambda_1 + a_{12} \lambda_2$$

$$k_{21} = -(a_{21} \lambda_1 + a_{22} \lambda_2)$$

e portanto,

$$k_{01} = k_{11} - k_{21} = (a_{11} + a_{21}) \lambda_1 + (a_{12} + a_{22}) \lambda_2 \quad (\text{III-2.2})$$

A expressão (III-2.2) indica que  $k_{01}$  é constante e não depende do modelo empregado. Resultado análogo ao obtido em II-4.7. Substituindo-se em (III-2.2) os valores dados em (II-4.2) obtém-se:

$$k_{01} = 0,118 \text{ h}^{-1} \quad (\text{III-2.3})$$

Das expressões (III-1.8), com  $n = 2$ , segue que:

$$k_{11} + k_{22} = \lambda_1 + \lambda_2 \quad (\text{III-2.4})$$

$$k_{11} k_{22} - k_{12} k_{21} = \lambda_1 \lambda_2 \quad (\text{III-2.5})$$

As expressões acima constituem um sistema de duas equações nas incógnitas  $k_{21}$ ,  $k_{02}$  e  $k_{12}$ . Para obter-se uma solução bem determinada é necessário fixar o valor de uma das constantes de transferência. Escolhe-se o valor zero, que fisicamente significa a eliminação de uma ligação. A constante de transferência  $k_{21}$  é diferente de zero, pois sua nulidade implica em um sistema monocompartmental em relação à distribuição da substância marcada, uma vez que o compartimento 1 é considerado o local de introdução do traçador. Neste caso a curva experimental apenas teria um termo exponencial. Restam portanto  $k_{02}$  e  $k_{12}$  que correspondem aos casos limites:

$$\text{a) } k_{12} = 0$$

De (III-2.4) e (III-2.5) segue que;

$$k_{01} + k_{21} + k_{02} = \lambda_1 + \lambda_2$$

$$(k_{01} + k_{21}) k_{02} = \lambda_1 \lambda_2$$

de onde se obtém,

$$k_{02}^2 - (\lambda_1 + \lambda_2) k_{02} + \lambda_1 \lambda_2 = 0$$

Como  $k_{11} > \lambda_1$  (II-4.2) e (III-2.3) a única solução possível é:

$$k_{02} = \lambda_1$$

$$k_{11} = \lambda_2$$

$$k_{21} = \lambda_2 - k_{01}$$

cujo esquema se encontra na Figura 4, seção II-4.

$$b) k_{02} = 0$$

De (III-2.4) e (III-2.5) segue que:

$$k_{01} + k_{21} + k_{12} = \lambda_1 + \lambda_2$$

$$k_{01} k_{12} = \lambda_1 \lambda_2$$

de onde se obtém,

$$k_{12} = \frac{\lambda_1 \lambda_2}{k_{01}}$$

$$k_{21} = \lambda_1 + \lambda_2 - (k_{01} + k_{12})$$

cujo esquema se encontra na Figura 5, seção II-4.

Substituindo-se os valores numéricos de  $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$  e  $k_{01}$  dados em (II-4.2) e (III-2.3), encontra-se para o caso b):

$$k_{11} = 0,1745 \text{ h}^{-1}$$

$$k_{21} = 0,565 \times 10^{-1} \text{ h}^{-1} \quad (\text{III-2.8})$$

$$k_{12} = k_{12} = 0,103 \times 10^{-1} \text{ h}^{-1}$$

que são os mesmos valores encontrados em (II-4.8).

### III.3 – Compartimento de Acumulação

Entende-se por compartimento de acumulação, aquele que apenas recebe a substância traçadora, não permitindo sua saída, tanto para o exterior do sistema como para outros compartimentos. Indicando-se o compartimento de acumulação pela letra S segue:

$$k_{js} = 0 \quad (j = 0, 1, 2, \dots, n)$$

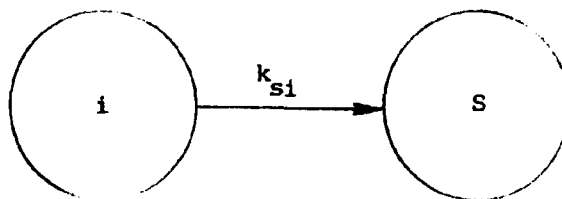
portanto  $k_{ss} = \sum_{j=0}^n k_{js} = 0$  e a matriz  $[k]$  tem a  $s$ -ésima coluna nula. Isto acarreta  $\det [k] = 0$  e conseqüentemente zero será uma raiz característica do sistema.

Considerar-se-á apenas o caso mais comum, em que o compartimento de acumulação tem apenas um compartimento precursor. Seja, por exemplo, o  $i$ -ésimo e neste caso:

$$k_{sj} = 0 \quad \text{para } j \neq i \quad (j = 1, 2, \dots, n)$$

$$k_{si} \neq 0$$

Esquemáticamente, tem-se:



Compartimento de acumulação com um precursor.

O compartimento de acumulação, satisfaz a seguinte equação diferencial:

$$\frac{dS(t)}{dt} = k_{si} q_i(t) \quad \text{com } S(0) = 0 \quad (\text{III-3.1})$$

onde,

$S(t)$  – quantidade de traçador eliminada até o instante  $t$ .

$q_i(t)$  – quantidade de traçador existente no compartimento precursor no instante  $t$ .

Supondo-se que  $q_i(t)$  seja dado pela expressão:

$$q_i(t) = \sum_{j=1}^n a_{ij} \exp(-\lambda_j t) \quad (\text{III-3.2})$$

substituindo-se (III-3.2) em (III-3.1) e efetuando a integração do instante inicial ( $t = 0$ ) até um instante  $t$  qualquer, obtém-se:

$$S(t) = k_{si} \sum_{j=1}^n \frac{a_{ij}}{\lambda_j} [1 - \exp(-\lambda_j t)] \quad (\text{III-3.3})$$

A expressão (III-3.3), implica que os dados experimentais do compartimento de acumulação, devem se ajustar a uma combinação linear de  $n$  termos exponenciais, mais um termo constante (corresponde a existência do valor característico zero) que representa a quantidade de traçador no compartimento quando o tempo tende para o infinito.

Suponha-se que o ajuste dos dados experimentais produziu:

$$S_i(t) = S_{i0} - \sum_{j=1}^n S_{ij} \exp(-\lambda_j t) \quad (\text{III-3.4})$$

onde o índice  $i$  foi introduzido para indicar o compartimento precursor.

Comparando-se (III-3.3) e (III-3.4) verifica-se que:

$$\frac{a_{ij}}{\lambda_j} k_{si} = S_{ij} \quad (j = 1, 2, \dots, n) \quad (\text{III-3.5})$$

$$k_{si} \sum_{j=1}^n \frac{a_{ij}}{\lambda_j} = S_{i0}$$

Se o compartimento precursor foi observado, a observação do compartimento de acumulação permite apenas o conhecimento adicional da constante de transferência  $k_{si}$ , por meio de qualquer uma das (III-3.5).

No caso em que  $q_i^0 \neq 0$ , considerando-se a (III-3.1) segue que:

$$\left( \frac{dS_i(t)}{dt} \right)_{t=0} = k_{si} q_i^0$$

por outro lado, a (III-3.4) fornece:

$$\left( \frac{dS_i(t)}{dt} \right)_{t=0} = \sum_{j=1}^n S_{ij} \lambda_j$$

e portanto,

$$k_{si} = \frac{1}{q_i^0} \sum_{j=1}^n S_{ij} \lambda_j \quad (\text{III-3.6})$$

Quando  $q_i^0 \neq 0$ , apenas a observação do compartimento de acumulação permite obter por meio das expressões (III-3.4), (III-3.5) e (III-3.6):

$$k_{si}, a_{ij} \text{ e } \lambda_j \quad (j = 1, 2, \dots, n)$$

o que torna a expressão (III-3.2) do compartimento precursor totalmente determinada.

É vantajoso converter os dados do compartimento de acumulação em dados do compartimento precursor, de modo a reduzir o número de compartimentos e eliminar a raiz característica zero que seria introduzida na matriz  $[\lambda]$ , correspondente à existência desse compartimento.

#### III.4 – Considerações sobre Solução Única

A observação de  $r$  compartimentos de um sistema  $n$ -compartimental, leva ao conhecimento de  $n+r(n-1)$  equações algébricas não lineares (III-1.5) e (III-1.8), entre as constantes de transferência e os dados experimentais. Como o número dos  $k_{ij}$  é de  $n^2$ , tem-se um número de incógnitas  $g = 1(n-1)(n-r)$  maior do que o de equações. Para obter-se uma única solução é necessário fixar valores, para tantas e convenientes constantes de transferência quantos forem os graus de liberdade do sistema. Geralmente atribui-se, tanto quanto possível, valores nulos às constantes de transferência. Tal fato equivale a assumir determinadas configurações para o modelo compartimental. Uma visão fisiológica ou bioquímica do sistema pode ser de grande utilidade na escolha desses valores.

Demonstra-se que a matriz  $[k]$ <sup>(26)</sup> de um sistema multicompartmentalizado é não singular, se e apenas se o sistema for completamente aberto. Considera-se completamente aberto o sistema que não possui compartimentos de acumulação ou subsistemas fechados. No caso do sistema conter compartimento de acumulação, subsistemas fechados (sistema parcialmente aberto) ou ser completamente fechado ( $k_{0i} = 0 \quad i = 1, 2, \dots, n$ ), a equação característica do sistema tem uma raiz nula, uma vez que a matriz  $[k]$  é singular ( $\det[k] = 0$ ).

Na atribuição do valor zero às constantes de transferência, deve-se levar em conta algumas características da matriz  $[k]$ . Supondo-se, por exemplo, que pelo menos um compartimento foi observado, tendo sido possível determinar  $n$  valores característicos ( $-\lambda_i$ ) reais, negativos e distintos, deve-se considerar que:

- a) apenas os elementos não pertencentes à diagonal principal da matriz  $[k]$  podem ser zeros. A nulidade de um elemento  $k_{ij}$ , implica ser o  $i$ -ésimo compartimento de acumulação, contra a hipótese de que nenhuma raiz característica é nula.
- b) a matriz  $[k]$  poderá ser ou não redutível. Entende-se por matriz redutível a que por meio de uma permutação pode ser colocada na forma

$$\begin{bmatrix} k_{11} & 0 \\ k_{21} & k_{22} \end{bmatrix}$$

onde  $k_{11}$ ,  $k_{22}$  são submatrizes quadradas. Este tipo de matriz representa um sistema parcialmente disjunto. Os compartimentos são separáveis em dois grupos tais que a ligação entre eles se faz apenas numa direção. A existência dessa disjunção parcial pode ser ou não permissível, dependendo dos compartimentos passíveis de observação e das condições iniciais, isto é, quais compartimentos recebem ou não a introdução da substância marcada. Essa situação pode ser generalizada para um sistema contendo vários subsistemas unidirecionalmente ligados.

- c) a matriz  $[k]$  não pode ser uma matriz bloco diagonal. Entende-se por matriz bloco



diagonal a que é passível de ser dividida em blocos de elementos diferentes de zero ao longo da diagonal principal e blocos de elementos nulos fora da diagonal principal. Essa matriz representa dois ou mais sistemas compartimentais fisicamente disjuntos, tendo cada um deles um número de raízes características menor do que  $n$ . Assim por exemplo, a matriz

$$\begin{bmatrix} k_{11} & 0 \\ 0 & k_{22} \end{bmatrix}$$

onde  $k_{11}$  e  $k_{22}$  são submatrizes quadradas, representa dois subsistemas fisicamente separados.

Estudando diferentes modelos compartimentais de sistemas com dois, três ou quatro compartimentos, Rubinow e Winzer<sup>(18)</sup>, sugerem as seguintes conclusões, em relação ao número máximo de elementos não pertencentes à diagonal principal da matriz  $[k]$ , que podem ser feitos arbitrariamente nulos:

- igual a  $(n-1)(n-2)$ , quando a observação do compartimento, igualmente de introdução e amostragem da substância marcada, mostra que há  $n$  valores característicos reais, negativos e distintos.
- igual a  $(n-1)(n-2) + 1$ , quando a observação do compartimento de amostragem distinto do de introdução da substância marcada, mostra que há  $n$  valores característicos, negativos, distintos e reais.

### III.5 – Sistemas com Três Compartimentos

Um sistema com três compartimentos possui ao todo nove constantes de transferência, Figura 6.

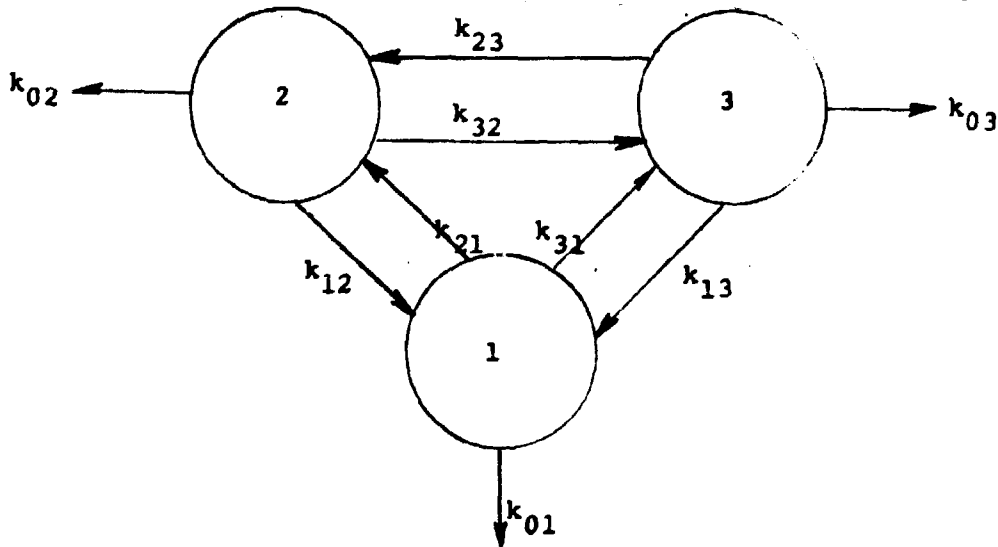


Figura 6 – Sistema aberto com três compartimentos.

Supondo-se que a introdução e a amostragem da substância traçadora, ocorrem apenas no compartimento 1, dispõe-se das seguintes equações:

— provenientes das expressões (III-1.5) com  $p = 1$  e 2,

$$k_{11} = \frac{1}{q_1^0} (a_{11} \lambda_1 + a_{12} \lambda_2 + a_{13} \lambda_3) \quad (\text{III-1.9})$$

$$k_{11}^2 + k_{12} k_{21} + k_{13} k_{31} = \frac{1}{q_1^0} (a_{11} \lambda_1^2 + a_{12} \lambda_2^2 + a_{13} \lambda_3^2)$$

— provenientes das expressões (III-1.8) com  $n = 3$

$$k_{11} + k_{12} + k_{33} = \lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3 \quad (\text{III-1.10})$$

$$k_{11} k_{22} - k_{12} k_{21} + k_{11} k_{33} - k_{13} k_{31} + k_{22} k_{33} - k_{23} k_{32} = \lambda_1 \lambda_2 + \lambda_1 \lambda_3 + \lambda_2 \lambda_3$$

$$k_{11}(k_{22} k_{33} - k_{23} k_{32}) - k_{12}(k_{21} k_{33} + k_{23} k_{31}) - k_{13}(k_{21} k_{32} + k_{22} k_{31}) = \lambda_1 \lambda_2 \lambda_3$$

substituindo-se  $k_{11}$  (III-1.9) e fazendo-se

$$M_{ij} = k_{ij} k_{jj}$$

$$M_{ijk} = k_{ij} k_{jk} k_{kk}$$

as expressões (III-1.9) e (III-1.10) ficam:

$$M_{12} + M_{13} = \frac{1}{q_1^0} \left[ \sum_{j=1}^3 a_{1j} \lambda_j^2 - \left( \sum_{k=1}^3 a_{1k} \lambda_k \right)^2 \frac{1}{q_1^0} \right] \quad (\text{III-1.11})$$

$$k_{22} + k_{33} = \sum_{j=1}^3 \left( 1 - \frac{a_{1j}}{q_1^0} \right) \lambda_j$$

$$k_{22} k_{33} - M_{23} = \lambda_1 \lambda_2 \lambda_3 \sum_{j=1}^3 \frac{a_{1j} \lambda_j^{-1}}{q_1^0(0)}$$

$$M_{123} + M_{132} + k_{22} M_{13} + k_{33} M_{12} = \lambda_1 \lambda_2 \lambda_3 \left( 1 - \sum_{j=1}^3 a_{1j} \lambda_j \sum_{k=1}^3 \frac{a_{1k} \lambda_k^{-1}}{(q_1^0)^2} \right)$$

As equações (III-1.11) geralmente não são redundantes e constituem um sistema de quatro equações nas incógnitas  $k_{22}$ ,  $k_{33}$ ,  $M_{12}$ ,  $M_{13}$ ,  $M_{23}$ ,  $M_{123}$  e  $M_{132}$ . Obtém-se uma solução bem determinada, anulando-se três dos elementos M. Devido a primeira das relações (III-1.11), normalmente  $M_{12}$  e  $M_{13}$  não podem ser ambos nulos. Verifica-se<sup>(18)</sup> que a cada conjunto de três elementos M nulos e os dois restantes diferentes de zero, resulta compatível um único par  $k_{ij}$  ( $i \neq 0$ ) de coeficientes de transferência nulos, fornecendo o seguinte resultado:

Elementos M nulos	Coeficientes de Transferência nulos	Coeficientes de Transferência diferentes de zero
1 - $M_{23}, M_{123}, M_{132}$	$k_{23}, k_{32}$	$k_{12}, k_{21}, k_{13}, k_{31}$
2 - $M_{13}, M_{123}, M_{132}$	$k_{13}, k_{31}$	$k_{12}, k_{21}, k_{23}, k_{32}$
3 - $M_{13}, M_{23}, M_{132}$	$k_{13}, k_{32}$	$k_{12}, k_{21}, k_{23}, k_{31}$
4 - $M_{13}, M_{23}, M_{123}$	$k_{31}, k_{23}$	$k_{12}, k_{21}, k_{13}, k_{32}$
5 - $M_{12}, M_{123}, M_{132}$	$k_{12}, k_{21}$	$k_{13}, k_{31}, k_{23}, k_{32}$
6 - $M_{12}, M_{23}, M_{123}$	$k_{12}, k_{23}$	$k_{13}, k_{31}, k_{32}, k_{21}$
7 - $M_{12}, M_{23}, M_{132}$	$k_{21}, k_{32}$	$k_{13}, k_{31}, k_{12}, k_{23}$

Os casos 5, 6 e 7 podem ser obtidos respectivamente dos casos 2, 3 e 4 trocando-se entre si os índices 2 e 3. Restam portanto quatro casos distintos, cujos esquemas se encontram nas Figuras 7 e 8.

Para obter-se uma única solução para as constantes de transferência, resta a possibilidade de impor a condição de nulidade para dois dos coeficientes  $k_{01}$ ,  $k_{02}$ ,  $k_{03}$ . O modelo 1 da Figura 7 é denominado modelo em paralelo. Dispõe de um compartimento central (local de introdução da substância traçadora), ligado de modo reversível aos compartimentos periféricos, sem ligações entre si. O modelo 2 da Figura 7 é denominado modelo em série. No modelo em série cada compartimento troca de modo reversível com apenas dois outros (antecessor e sucessor imediatos), sendo que o primeiro (local de introdução da substância traçadora) liga-se de modo reversível apenas com o seu sucessor. O estudo de outros modelos viáveis com três e quatro compartimentos, pode ser encontrado na referência<sup>(18)</sup>.

## CAPÍTULO IV

### MÉTODO DO AJUSTE DIRETO DOS DADOS A UM MODELO ESPECÍFICO

A determinação direta dos parâmetros de interesse da análise compartimental, tanto pode ser efetuada por computadores analógicos eletrônicos, como por computadores digitais. Em ambos os casos faz-se o ajuste direto dos dados a um modelo previamente escolhido, investigando-se os valores dos parâmetros que melhor reproduzem os resultados experimentais.

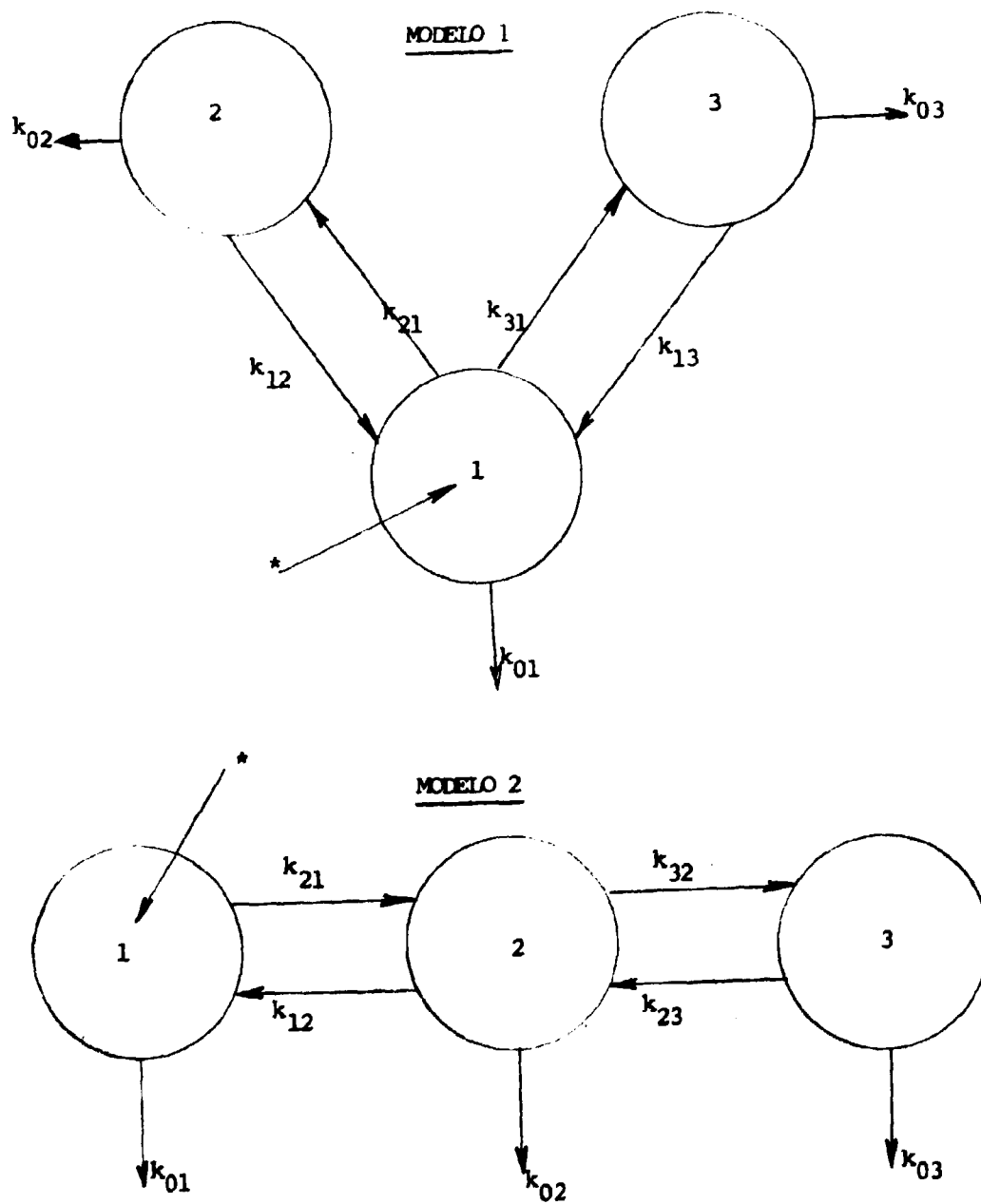


Figura 7 - Modelos de Três Compartimentos com Introdução de Substância Traçadora no Compartimento 1

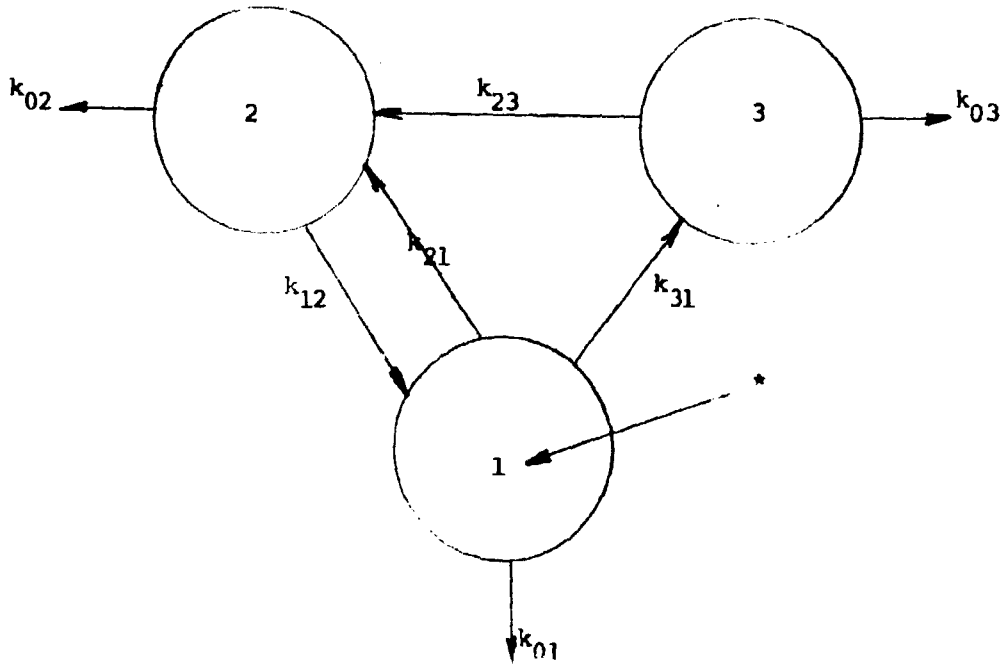
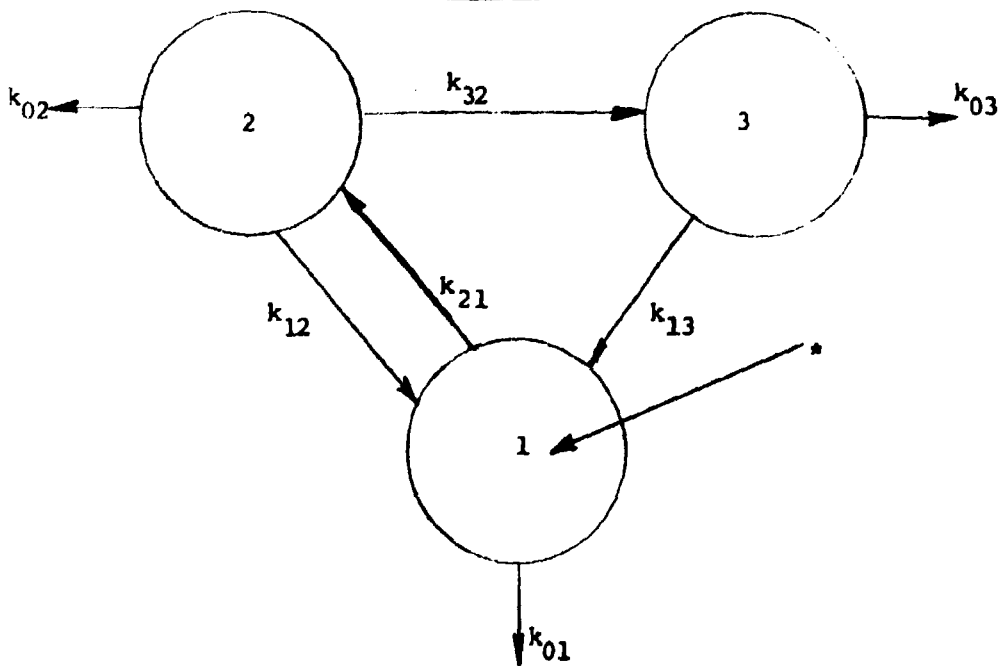
Modelo 3Modelo 4

Figura 8 - Modelos de Três Compartimentos com Introdução da Substância Traçadora no Compartimento 1

#### IV.1 – Emprego do Computador Analógico Eletrônico

O computador analógico eletrônico apresenta grande interesse na realização de estudos de cinética compartimental<sup>(22)</sup> devido sua maleabilidade e facilidade de operação. Com o simples manejo de potenciômetros, é possível modificar os parâmetros do problema e observar seus efeitos sobre a solução analógica.

O computador analógico eletrônico caracteriza-se por representar as variáveis dependentes de um problema, no caso quantidade de substância traçadora, por meio de tensões que satisfazem, por meio de amplificadores integradores e circuitos convenientes, as equações diferenciais que traduzem o problema em questão. No emprego do computador analógico eletrônico estabelece-se uma analogia entre as variáveis do problema e as variáveis do computador: tensão e tempo de processamento.

Os resultados experimentais, obtidos no estudo cinético do Haemaccel, foram analisados utilizando-se o Computador Analógico PACE TR-48 do Centro de Processamento de Dados do Instituto de Energia Atômica. O modelo escolhido Figura 5, corresponde ao de dois compartimentos com uma única saída pelo compartimento de introdução e amostragem da droga marcada.

As equações compartimentais,

$$\frac{dq_1(t)}{dt} = -k_{11} q_1(t) + k_{12} q_2(t) \text{ com } q_1(0) = 1$$

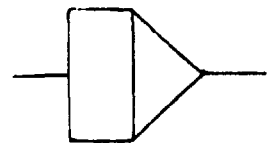
$$\frac{dq_2(t)}{dt} = k_{21} q_1(t) - k_{12} q_2(t) \text{ com } q_2(0) = 0$$

e a equação diferencial correspondente à saída, tomando-se o compartimento plasmático como o precursor das excreções,

$$\frac{dS(t)}{dt} = k_{01} q_1(t) \text{ com } S(0) = 0$$

podem ser simuladas por meio do circuito esquematizado na Figura 9.

As tensões representativas das derivadas  $\frac{dq_1}{dt}$ ,  $\frac{dq_2}{dt}$  e  $\frac{dS}{dt}$  são respectivamente, a soma das entradas dos amplificadores integradores 1, 2 e 3, representados pelo símbolo



As saídas desses amplificadores são voltagens representando as funções  $q_1(t)$ ,  $q_2(t)$  e  $S(t)$ . Para multiplicar  $q_1(t)$  pelas constantes  $k_{11}$ ,  $k_{21}$ ,  $k_{01}$  e  $q_2(t)$  por  $k_{12}$ , são usados, respectivamente, os potenciômetros de números 11, 21, 01 e 12 representados pelo símbolo



Os valores iniciais, transformados em tensões são colocados como condições iniciais nos amplificadores integradores. Como o amplificador ocasiona uma mudança de sinal, as tensões

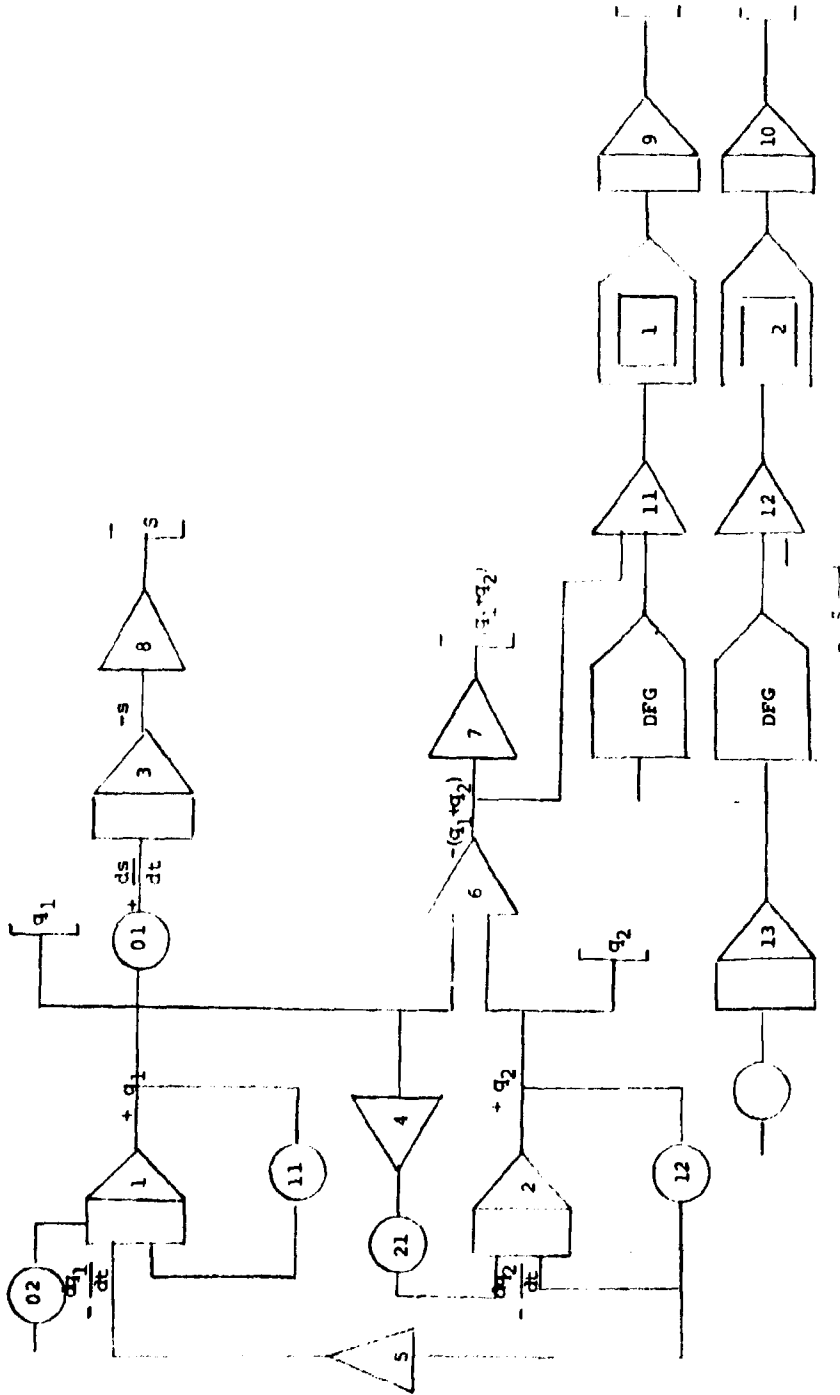


Figure 9 - Diagrama da Programação Analógica

$\frac{dq_1}{dt}$  e  $-\frac{dq_2}{dt}$  são alimentadas nas entradas dos integradores para darem  $q_1(t)$  e  $q_2(t)$  nas respectivas saídas.

Devem ser usados fatores de escala, de tal forma que as voltagens sejam mantidas dentro do intervalo útil de operação. No caso do Computador Analógico PACE TR-48, esse intervalo é limitado de -10 a +10 volts. Voltagens acima das mencionadas saturam os amplificadores, sendo eles da região linear de operação e ficando as soluções afetadas de erros difíceis de serem analisados e corrigidos.

Empregando-se duas unidades geradoras de funções, representadas pelo símbolo



geram-se as curvas:

$q_{12}^o(t)$  - curva residual corpórea

$q_3^o(t)$  - curva de excreções

construídas por segmentos de reta passando pelos pontos experimentais.

As unidades multiplicadoras 1 e 2 forneceram, respectivamente, os seguintes quadrados das diferenças:

$$[q_1(t) + q_2(t) - q_{12}^o(t)]^2$$

$$[S(t) - q_3^o(t)]^2$$

e estão representadas na Figura 9 pelo símbolo



Por meio do ajuste manual dos potenciômetros 11, 12 e 21, obteve-se em operação repetitiva a curva  $q_1(t) + q_2(t)$ , procurando-se anular visualmente a integral dos quadrados dos desvios (amplificador 9) referente à curva residual corpórea

$$\int_0^1 [q_1(t) + q_2(t) - q_{12}^o(t)]^2 dt$$

observada no osciloscópio. (Apêndice A)

Por processo idêntico, ajustou-se o potenciômetro 01, até obter o anulamento da integral dos quadrados dos desvios referentes à curva das excreções (amplificador 10)

$$\int_0^1 [S(t) - q_3^o(t)]^2 dt$$

também observada no osciloscópio. (Apêndice B)



Os valores encontrados foram os seguintes:

$$k_{01} = 0,140 \text{ h}^{-1}$$

$$k_{21} = 0,077 \text{ h}^{-1}$$

$$k_{11} = 0,218 \text{ h}^{-1}$$

$$k_{12} = 0,012 \text{ h}^{-1}$$

que mostram boa concordância com os resultados obtidos (III-2.8) pelos métodos anteriores. Uma vez estabelecidos os valores das constantes de transferência simularam-se num registrador X - Y as curvas representativas das funções  $q_1$ ,  $q_2$ ,  $q_1 + q_2$  e S, Figura 10.

A flexibilidade do computador analógico e a rapidez com que são alterados os valores de seus parâmetros, faz que as técnicas analógicas sejam preferencialmente usadas nos estádios iniciais de obtenção da solução do modelo compartimental. Os valores encontrados podem ser empregados como valores iniciais de processos iterativos a serem posteriormente desenvolvidos em computadores digitais.

## IV.2 – Emprego do Computador Digital

### IV.2.1 – Aspectes Gerais

Deve-se a Berman, Weiss e Shahn a aplicação mais importante dos computadores digitais à análise de sistemas multicompartmentais. Eles desenvolveram um formalismo matemático<sup>(7,5)</sup>, além de escreverem o programa computacional denominado SAAM-Simulation Analysis and Modeling<sup>(2,6)</sup>. Basicamente, o programa ajusta aos dados experimentais, um modelo específico, determinando os parâmetros que melhor o satisfazem.

O programa é aplicável a problemas cujas respostas são descritas por funções do tipo<sup>(2)</sup>,

$$f_i = f_i(\lambda_1, \lambda_2, \dots, f_{01}, f_{02}, \dots, t)$$

onde

$\lambda_i$  - é o  $i$ -ésimo parâmetro.

$f_{0i}$  - é a  $i$ -ésima restrição (condição inicial ou de contorno)

$t$  - é a variável independente.

Os dados experimentais  $q_j^e$ , medidas observadas dos  $q_j$ , são estimados por meio das funções  $f_i$ , assim:

$$q_j^e = F(f_i)$$

O processo de ajuste, implica na obtenção de um conjunto de valores para os parâmetros envolvidos que melhor reproduzam os dados experimentais. O processo computacional envolve três fases:

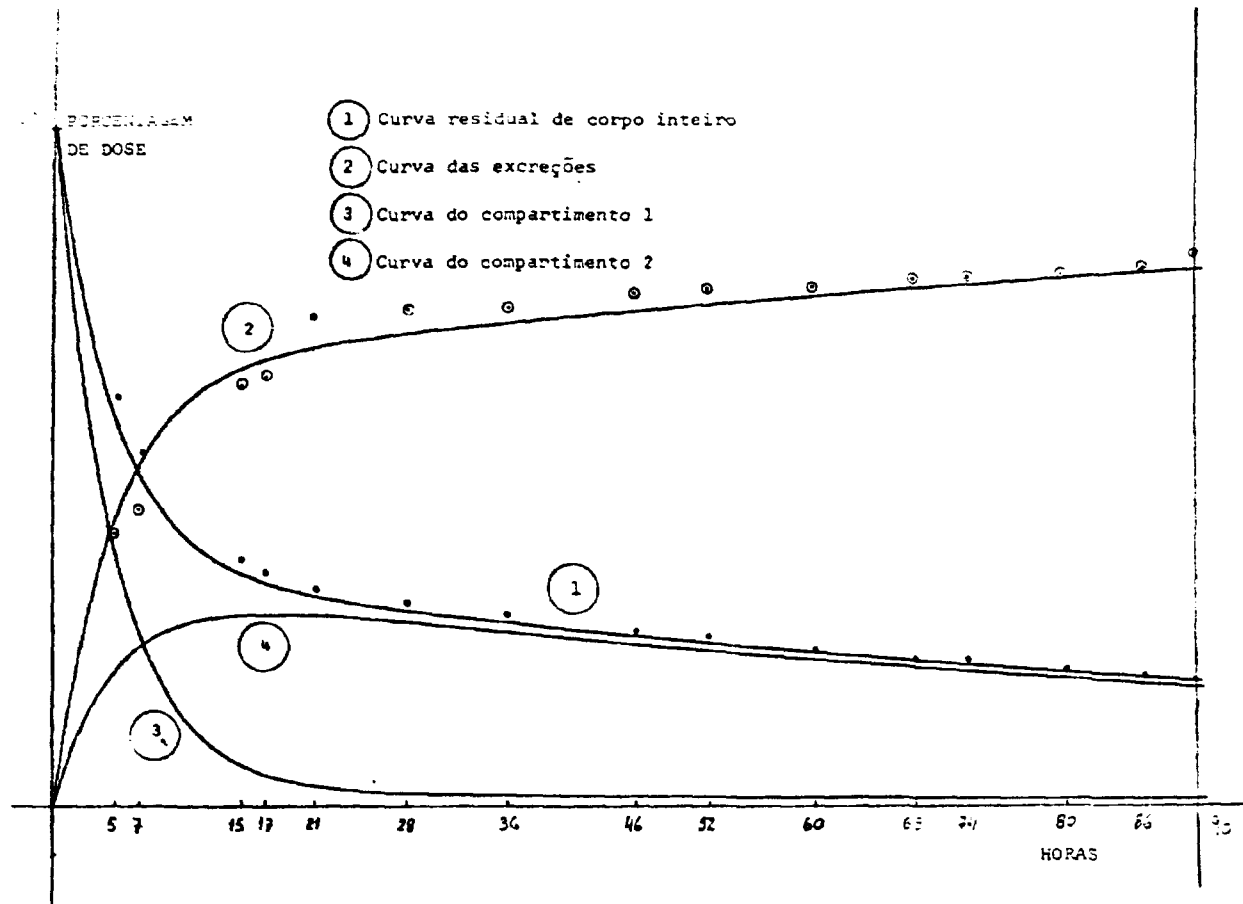


Figura 10 - Simulação Analógica da Distribuição do Haemacel

- a) Cálculo das funções  $f_i$  para um conjunto de valores  $\lambda_i$  e  $f_{0i}$ . Essa fase depende do tipo de problema considerado e dos métodos numéricos disponíveis para sua solução. Equações diferenciais podem ser resolvidas analiticamente ou pelo método de Runge-Kutta de quarta ordem.
- b) Cálculos dos  $q_j$  a partir das  $f_i$ , sendo possível apenas a relação linear.

$$q_j = k_j \sum_i \sigma_{ji} f_i \quad (IV.2.1.1)$$

Os  $q_j$  são calculados diretamente pela expressão (IV-2.1.1) quando  $k_j$  e  $\sigma_{ji}$  são conhecidos. No caso dos  $\sigma_{ji}$  ou dos  $k_j$  serem desconhecidos, eles são então determinados pelo método de regressão linear de mínimos quadrados, para posterior aplicação na expressão (IV-2.1.1). Os  $\sigma_{ji}$  e  $k_j$  são denominados parâmetros secundários do modelo.

- c) Cálculos dos parâmetros  $\lambda_i$ . Como em geral os  $q_j$  são funções não lineares dos  $\lambda_i$ , utiliza-se na última fase o método de regressão não linear de mínimos quadrados. Os  $\lambda_i$  são denominados parâmetros primários de modelo.

Desenvolvendo  $q_j$  em série de Taylor, numa vizinhança das estimativas iniciais ( $\lambda_1^0, \lambda_2^0, \dots$ ), e desprezando-se os termos de ordem superior a primeira, tem-se:

$$q_j = q_j(\lambda_1^0, \lambda_2^0, \dots) + \sum_i \left( \frac{\partial q_j}{\partial \lambda_i} \right)_{\lambda_i^0} \delta \lambda_i \quad (IV.2.1.1)$$

(i = 1, 2, \dots, m)

onde o sobrescrito indica a estimativa inicial e  $m$  o número de pontos.

As derivadas parciais em relação aos parâmetros  $\lambda_i$  são calculadas numericamente em cada ponto. Dá-se a variável  $\lambda_i$  um pequeno incremento  $\Delta \lambda_i$ , sendo calculado um novo valor  $\bar{q}_j$ , a partir do qual determina-se  $\Delta q_j = \bar{q}_j - q_j$ , tendo-se:

$$\frac{\partial q_j}{\partial \lambda_i} \approx \frac{\Delta q_j}{\Delta \lambda_i} \quad (IV.2.1.2)$$

Há interesse no emprego da expressão (IV-2.1.2), porque ela torna o método geral independente da função  $q_j = F(f_i)$ .

Após a linearização traduzida pela (IV-2.1.1), determina-se o vetor correção  $\delta \lambda (\delta \lambda_1, \delta \lambda_2, \dots)$  que minimiza a soma dos quadrados dos desvios  $\theta$ .

$$\theta = \sum_{j=1}^m (q_j^0 - q_j)^2 \quad (IV.2.1.3)$$

As estimativas corrigidas dos parâmetros  $\lambda_i$ , são dadas por

$$\hat{\lambda}_i = \lambda_i + \delta \lambda_i \quad (i = 1, 2, \dots)$$

Adotando-se essas estimativas corrigidas, como novas estimativas iniciais, o procedimento é repetido (fase a), até serem obtidas correções desprezíveis, sendo crítico o processo de convergência.

Vários fatores podem ser responsáveis pela não convergência do processo. Assim, por exemplo, dados inadequados podem produzir um sistema de equações normais singular ou mal condicionado. No caso de singularidade, o vetor correção não pode ser calculado e no caso de equações mal condicionadas o vetor correção é desprovido de significado<sup>(5)</sup>. Outro fator que pode ocasionar malogro é a escolha inadequada das estimativas iniciais dos parâmetros  $\lambda$ .

Para contornar em parte os problemas apontados atribui-se a cada parâmetro ajustável limites superior e inferior de modo que a estimativa corrigida não exceda esses limites. Quando um parâmetro ajustável ultrapassa o intervalo permissível, ele tem seu valor fixado num extremo e permanece constante no decorrer do processo iterativo. Calcula-se um novo vetor de correção para os parâmetros ajustáveis restantes.

Além da limitação imposta aos valores das variáveis, faz-se um ajustamento quanto à magnitude do vetor correção<sup>(5)</sup>, no sentido de evitar divergência da soma dos quadrados dos desvios a acelerar o ritmo de convergência do processo iterativo.

O procedimento é interrompido, quando o número de iterações atinge um número pré-determinado ou quando a variação percentual da soma dos quadrados dos desvios, em relação à iteração anterior, é menor ou igual a uma porcentagem pré-fixada.

#### IV.2.2 – Solução do Processo Iterativo

A solução do ajuste poderá ser<sup>(3)</sup>:

- a) **não única** – isso acontece quando as informações contidas nos dados não são suficientes para definir o modelo escolhido. A dificuldade computacional em obter o ajuste de mínimos quadrados, evidencia o fato da solução não ser única. O sistema de equações normais torna-se singular ou mal condicionado, as estimativas dos erros de alguns parâmetros tornam-se muito grandes e o vetor correção não melhora o ajuste. Dois métodos podem ser usados para contornar as dificuldades computacionais. O primeiro é reduzir o número de parâmetros ajustáveis, fixando valores arbitrários para alguns parâmetros convenientes. O segundo método consiste em deixar inalterado o número de parâmetros, mas forçar a solução pela atribuição de desvios padrões aos parâmetros do modelo.
- b) **inconsistente** – isso acontece quando o modelo escolhido não tem suficiente liberdade para ajustar os dados. A magnitude da soma dos quadrados ou a presença de desvios sistemáticos sugere a inadequacidade do modelo aos dados. A inconsistência pode ser contornada, aumentando-se o número de parâmetros ajustáveis. É possível que ao se aumentar o número de parâmetros ajustáveis a solução se torne não única. Neste caso devem ser acrescentadas informações sobre a precisão dos parâmetros (relações estatísticas) para assegurar a convergência.
- c) **aceitável** – isso acontece quando os dados são suficientes para definir o modelo, não havendo conseqüentemente desvios sistemáticos entre os dados experimentais e os calculados, com estimativas dos erros nos parâmetros pequenas comparadas com seus valores. Neste caso o modelo proposto é considerado compatível com os dados experimentais.

#### IV.2.3 – Característica do Programa SAAM

A programoteca do Centro de Processamento de Dados do Instituto de Energia Atômica dispõe do programa ASSAM-23 que constitui uma versão resumida do programa original, proveniente do Departamento de Biomatemática do Cornell University Medical College. Esta versão permite a execução do programa sob o sistema operacional OS/360 com 128K posições de memória endereçáveis. O programa ASSAM-23, possui 65 subprogramas escritos em FORTRAN IV, com aproximadamente 6.000 cartões fontes. Dos diferentes tipos de problema abordáveis pelo programa SAAM, apenas dois o são pela versão resumida (ASSAM-23):

- Combinações lineares de exponenciais.
- Sistema de equações diferenciais lineares de primeira ordem com coeficientes constantes.

Para efeito de simplificação, adotou-se uma nomenclatura comum para os diferentes tipos de problemas possíveis de serem tratados pelo SAAM. Os elementos básicos do programa são:

- função  $f_i$  (ou componente)
- somador

Considerando-se a análise compartimental, o elemento função  $f_i$  é a solução de uma equação diferencial do tipo:

$$\frac{df_i(t)}{dt} = - \sum_{\substack{j=0 \\ j \neq i}}^n \lambda_{ji} f_j(t) + \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n \lambda_{ij} f_j(t) + g_i(t)$$

$$\text{com } f_i(t=0) = f_i^*$$

onde  $g_i(t)$  é uma função entrada arbitrária. Esquemáticamente, o elemento função  $f_i$  é representado por um círculo e os  $\lambda_{ij}$  (parâmetros primários) por setas orientadas de  $j$  para  $i$ . Assim, por exemplo, na Figura 11

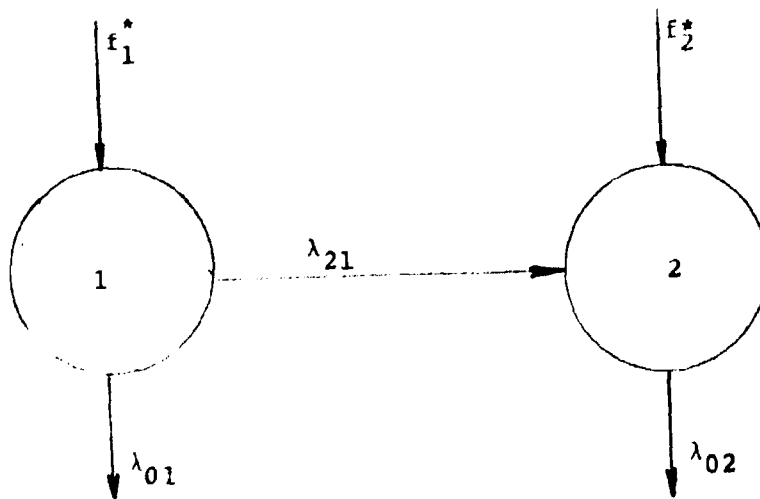


Figura 11 - Representação esquemática de um modelo com duas componentes.

as funções  $f_1$  e  $f_2$  são soluções das equações diferenciais:

$$\frac{df_1(t)}{dt} = -(\lambda_{01} + \lambda_{21}) f_1(t) \text{ com } f_1(0) = f_1^*$$

$$\frac{df_2(t)}{dt} = -\lambda_{02} f_2(t) + \lambda_{21} f_1(t) \text{ com } f_2(0) = f_2^*$$

O elemento básico somador, efetua a combinação linear de funções  $f_i$ , sendo expresso pela relação:

$$q_j = \sum_{\substack{i=1 \\ i \neq j}}^n \sigma_{ji} f_i$$

onde

$q_j$  - é a função que descreve o somador  $j$

$f_i$  - são as componentes do somador

$\sigma_{ji}$  - são os coeficientes da combinação linear

Esquematicamente, o somador é representado por um triângulo e os coeficientes  $\sigma_{ji}$  (parâmetros secundários) por linhas ligando o somador às funções  $f_i$ . Na Figura 11, supondo-se por exemplo, um somador (número 3) das componentes 1 e 2, tem-se

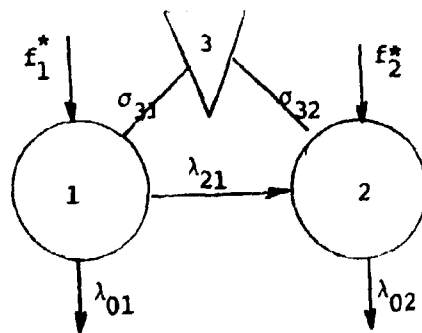


Figura 12 - Representação esquemática do uso do somador.

onde

$$q_3(t) = \sigma_{31} f_1(t) + \sigma_{32} f_2(t)$$

Quando se dispõe de apenas uma função  $f_1$ ,

$$q_1 = \sigma_{j1} f_1$$

O somador é substituído por uma constante de proporcionalidade  $k_1$ .

$$q_i = k_i f_i$$

cuja representação esquemática é



Quadro da Representação Esquemática dos Elementos do Programa

Elemento	Descrição	Símbolo
$f_i(t)$	função $f_i$	
$f_i(0)$	valor de $f_i(t)$ em $t = 0$	
$q_k(t)$	somador: função de um ou mais $f_i$	
$\lambda_{ji}$	parâmetro primário	
$\sigma_{ki}$	parâmetro secundário: coeficiente de soma	
$k_i$	parâmetro secundário: coeficiente de proporcionalidade	
$F_j$	gerador de função	

#### IV.2.4 – Dados de Entrada<sup>(6)</sup>

Os quatro primeiros cartões permitem ao usuário fornecer ao programa informações sobre: número de componentes do modelo, número máximo de iterações, valor para teste de convergência,

valor do incremento das variáveis para cálculo numérico das derivadas, opção para gráficos lineares ou logarítmicos, tipo do problema a ser resolvido. A seguir, vem os cartões dos dados experimentais contendo o número da componente, o tempo em que foi feita a medida, o valor observado e o desvio padrão correspondente. Após os dados observados, seguem na ordem, cartões para:

- condições iniciais ( $f^0$ ) – valor da condição inicial para cada componente.
- Kapas (K) – constante de proporcionalidade entre  $f_i$  e  $q_i$
- Lambdas ( $\lambda$ ) – parâmetros primários do sistema, sendo designados por dois índices.
- Sigmas ( $\sigma$ ) – coeficientes das combinações lineares das componentes, sendo designados por dois índices.

Os Kapas, Lambdas e Sigmas podem ser fixos ou ajustáveis e possuir relações de dependência ou estatística. Quando ajustáveis devem ter indicado seu intervalo de variação. Para os Lambdas ajustáveis faz-se ainda necessário fornecer suas estimativas iniciais, pois são obtidos por meio de processo iterativo de regressão não linear a partir desses valores.

- Relações de dependência – são permitidas entre os parâmetros  $k$ ,  $\lambda$  e  $\sigma$  apenas relações do tipo:

$$P_j = \sum_i A_i P_i + C$$

onde  $A_i$  e  $C$  são constantes e  $P$  parâmetros. Os parâmetros primários ( $\lambda$ ) podem depender apenas de outros parâmetros primários.

- Relações estatísticas – servem para introduzir estimativas de qualquer combinação linear de parâmetros sob a forma:

$$\sum_i A_i P_i = Y \pm X$$

onde  $A_i$  são constantes,  $Y$  o valor estimado e  $X$  o seu desvio padrão.

- Interrupção – este cartão efetua a interrupção da execução do programa, tornando possível modificar, em determinado instante, as condições iniciais ou os valores dos parâmetros primários.

#### IV.2.5 – Aplicações do Programa SAAM

##### IV.2.5.1 – Aplicações ao Estudo das Características Dinâmicas dos Sistemas

Com relação a este campo, o programa SAAM permite:

- a) resolver problemas de análise compartimental, estabelecendo-se a seguinte relação com as definições da seção (1-3):

Elementos do Programa	Equações Compartimentais
$f_i(t)$	$q_i(t)$
$\lambda_{ij}$	$k_{ij}$
$\lambda_{0i}$	$k_{0i}$
$\lambda_{ii}$	$k_{ii}$



A representação esquemática do problema geral de análise compartimental (Figura 2), é equivalente à representação por meio dos elementos do programa.

- b) tratar os dados observados como combinações lineares de vários compartimentos. Assim, por exemplo, no modelo da Figura 13,

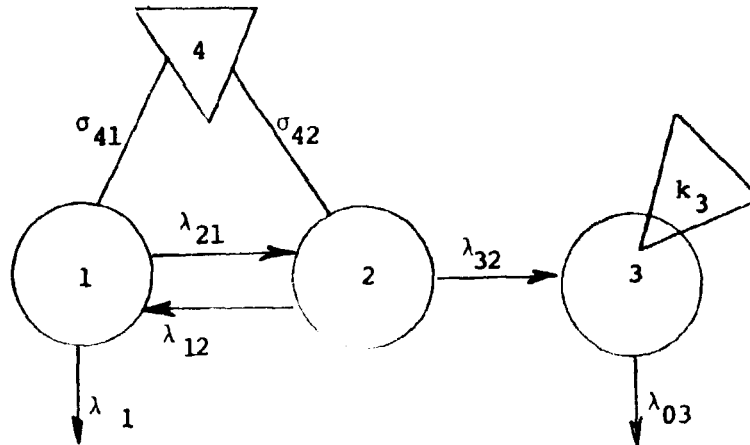


Figura 13 — Sistema aberto de três compartimentos.

O triângulo 4 representa dados experimentais de uma combinação linear dos compartimentos 1 e 2; o triângulo ( $k_3$ ) interceptando o círculo 3, representa dados experimentais proporcionais ao compartimento 3.

- c) usar funções de entrada, geradas por meio do emprego dos elementos do programa. Podem ser geradas funções senoidais, exponenciais, constantes etc.; emprega-se para isso, um conjunto de equações diferenciais cuja solução é a função desejada. A entrada da função nos compartimentos do sistema é governada pelos parâmetros  $\lambda$ .
- d) empregar parâmetros dependentes do tempo. Em sua forma geral o programa permite tratar os parâmetros  $\lambda$ ,  $\sigma$  e  $k$  como dependentes do tempo. Esta facilidade não é disponível pela versão ASSAM-23.
- e) modificar parâmetros  $\lambda$  por meio do cartão interrupção, para refletir alterações introduzidas no sistema durante o experimento.
- f) calcular integrais de convolução, quando a função resposta impulsiva pode ser colocada sob a forma de uma combinação linear de exponenciais

#### IV.2.5.2 — Aplicação ao Estudo Cinético do Haemacel

- a) Ajuste dos dados experimentais à combinação linear de exponenciais.

Os dados observados da curva residual de corpo inteiro, expressos em porcentagem de dose administrada, ajustaram-se a uma combinação linear de dois termos exponenciais, cujo esquema se encontra na Figura 14.

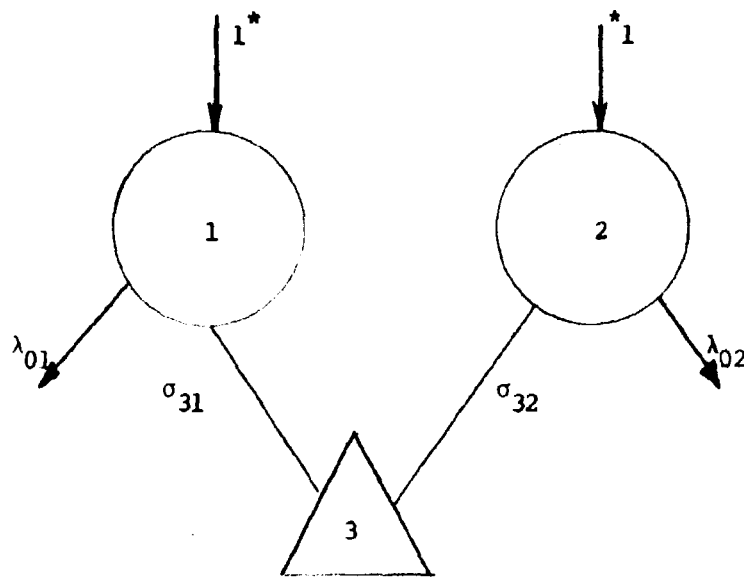


Figura 14 — Utilização dos elementos do programa SAAM no esquema correspondente ao ajuste da curva residual corpórea.

As componentes 1 e 2 geram, respectivamente, as exponenciais  $\exp(-\lambda_{01}t)$ ,  $\exp(-\lambda_{02}t)$ ; o somador 3 ( $q_3$ ) representa a combinação linear delas.

$$q_3(t) = \sigma_{31} \exp(-\lambda_{01}t) + \sigma_{32} \exp(-\lambda_{02}t)$$

Atribuíram-se aos parâmetros os seguintes valores iniciais, obtidos por decomposição gráfica de curva experimental:

**Parâmetros Primários**

$$\lambda_{01} = 0,69 \times 10^{-2} \quad (\text{ajustável})$$

$$\lambda_{02} = 0,206 \quad (\text{ajustável})$$

**Parâmetros Secundários**

$$\sigma_{31} = 32,0 \quad (\text{ajustável})$$

$$\sigma_{32} \quad \dots \quad (\text{dependente})$$

**Relação Dependência**

$$\sigma_{32} = 100 - \sigma_{31}$$

Após três interações o programa convergiu, fornecendo o seguinte resultado, utilizado em (II.4) e (III.2):

$$\lambda_{01} = 0,686 \times 10^{-2} \pm 0,7 \times 10^{-4}$$

$$\lambda_{02} = 0,178 \quad \pm 0,2 \times 10^{-2}$$

$$o_{31} = 34,98 \quad \pm 1,85$$

Na tabela III, vê-se a saída do programa onde:

$C_3$  – indica componente 3 relativa à curva residual de corpo inteiro

T – tempo da medida

k – constante de proporcionalidade

QC – pontos calculados

QO – pontos observados

e a Figura 15 é um gráfico impresso pelo programa, mostrando boa concordância entre os pontos experimentais e os calculados.

#### b) Solução do Modelo Compartmental

O modelo escolhido (Figura 5), corresponde ao de dois compartimentos com uma saída, localizada no compartimento de introdução. Utilizando-se os elementos do programa, obtém-se o esquema da Figura 16.

COMPONENT 3 OF PROBLEM 11. SAAM23  
 PLOT OF CALCULATED (+) AGAINST OBSERVED (\*) VALUES  
 DIFFERENT VALUES - (X)  
 SEMILOGARITHMIC PLOT

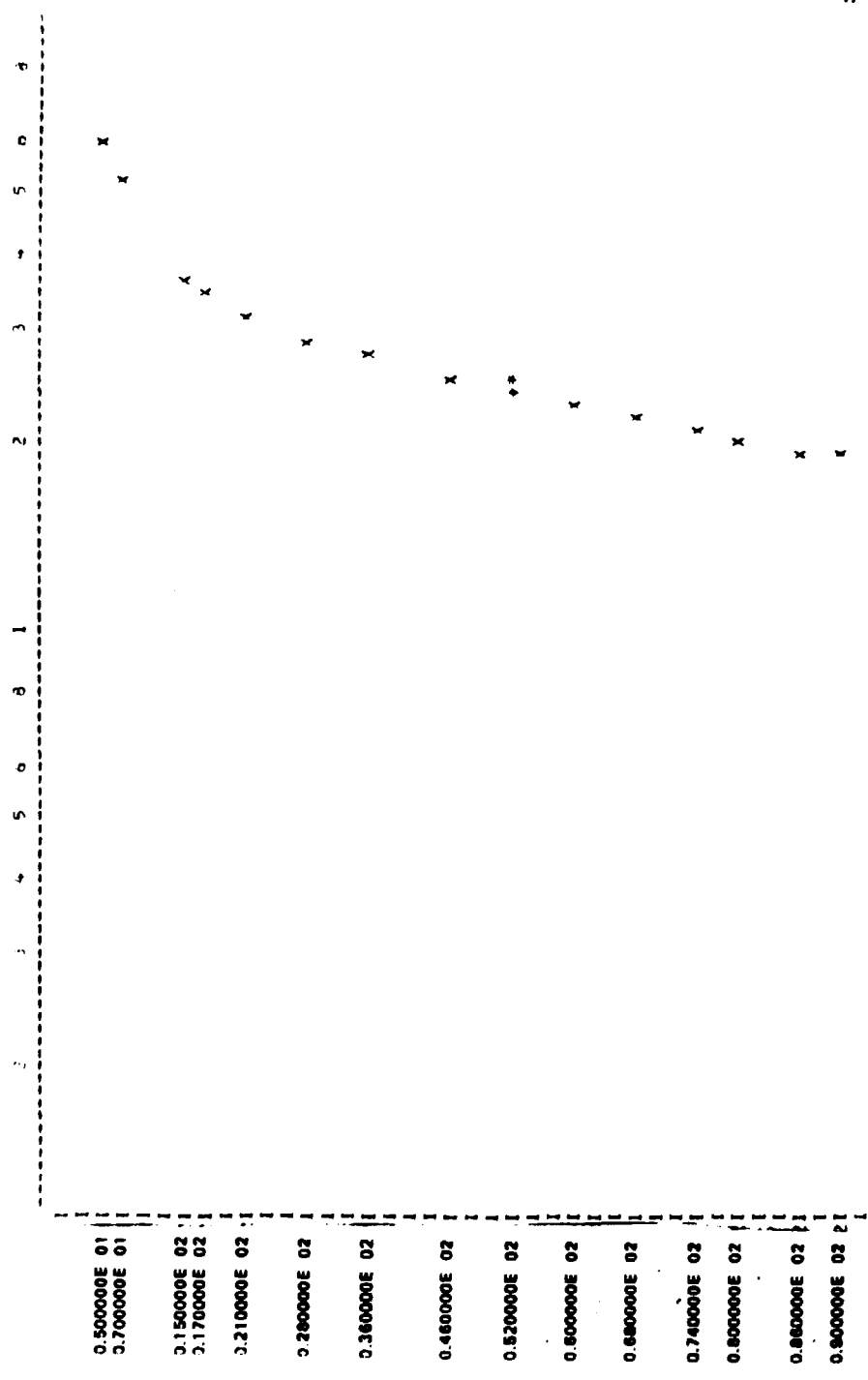


Figura 16 - Gráfico Semilogarítmico dos Dados Observados e Calculados de Curva Residual Corpórea (SAAM).

- (\*) Valor observado
- (+) Valor calculado
- (X) Valores coincidentes



que apresenta boa concordância com os resultados encontrados por métodos anteriores (II-4.8) e (III-2.8), cujos valores estão dentro do intervalo dos desvios estimados. Na Figura 17, apresenta-se o gráfico da curva das excreções impresso pelo programa; as Figuras 18 e 19 mostram, respectivamente, as simulações dos compartimentos 1 e 2.

## CAPÍTULO V

### MÉTODO DA DESCRIÇÃO DO SISTEMA PELA RELAÇÃO ENTRADA/SAÍDA

#### V.1 – Integral de Convolução

Faz-se a descrição de um sistema compartimental pela relação entrada/saída quando as informações disponíveis são inadequadas para definir um modelo específico ou quando não há necessidade do uso de um modelo descrito pelas equações de estado (I-3.2).

Quando os pares entrada/saída satisfizerem as condições de linearidade, casualidade, invariância no tempo e o sistema estiver relaxado em  $t = 0$  (ausência de substância traçadora), então ele poderá ser descrito pela integral de convolução<sup>(9)</sup>:

$$G(t) = \int_0^t \mu(\theta) g(t - \theta) d\theta \quad (V.1.1)$$

que expressa a resposta do sistema  $G(t)$  no instante  $t$ , devido a aplicação da entrada  $\mu(\theta)$  no instante  $\theta$ , sendo  $g(t - \theta)$  a função resposta impulsiva.

Aplicando-se a transformação de Laplace a (V.1.1) obtém-se:

$$G(s) = g(s) \mu(s) \quad (V.1.2)$$

sendo  $g(s) = \frac{G(s)}{\mu(s)}$  denominada função de transferência

A descrição integral permite incorporar um subsistema não resolvido dentro de um sistema maior, sendo particularmente útil quando é conhecida a forma da função resposta impulsiva e desconhecida a função correspondente à entrada.

#### V.2 – Aplicação do Método Integral

Um exemplo da aplicação desse método, ocorre no estudo da oxidação da glicose a  $CO_2$ <sup>(20,21)</sup>, após a introdução intravenosa de uma única dose de glicose marcada com  $^{14}C$ , nas posições C-1 ou C-6. Assume-se que da glicose C-1 consumida na unidade de tempo (saída do compartimento 1 – Figura 1), a fração  $f$  é diretamente oxidada em bicarbonatos liberando  $CO_2$ , enquanto a fração  $(1 - f)$  é transformada por outras vias em bicarbonatos, podendo eventualmente produzir  $CO_2$ . Supõe-se que toda a glicose C-6 segue o mesmo caminho que a fração  $(1 - f)$  da glicose C-1. O objetivo do trabalho é de estimar a fração  $f$  da glicose metabolizada, via oxidação direta do carbono C-1.

ANALISE COMPARTIMENTAL DO MAEMAGUEL

STATEMENT OF PROBLEM N.º 100 SAAM23  
 PLOT OF CALCULATED(+) AGAINST OBSERVED(\*) VALUES  
 DIFFERENT VALUES - (X)  
 SEMILOGARITHMIC PLOT

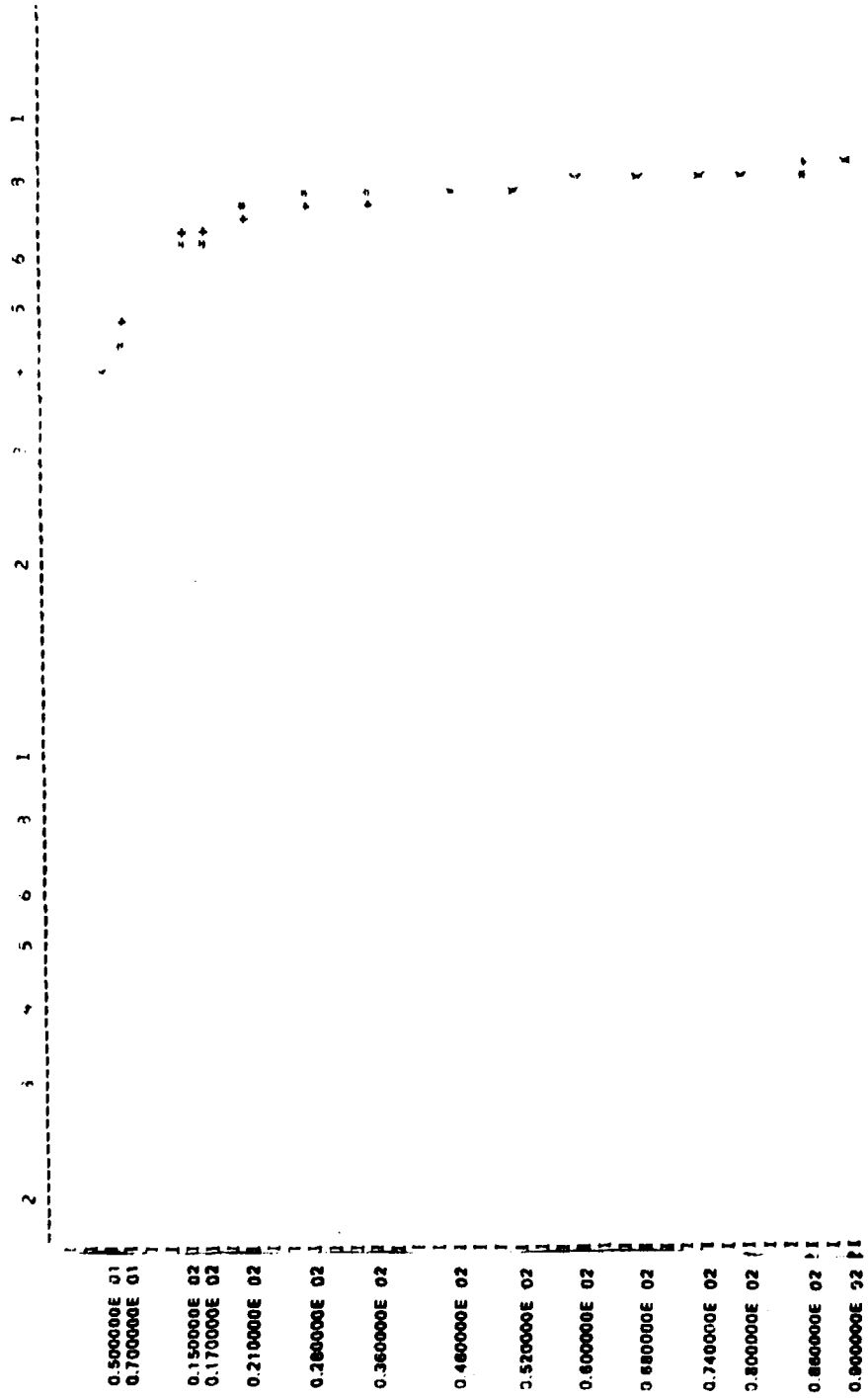


Figura 17 - Gráfico Semilogaritmico dos Dados Observados e Calculados das Excreções (SAAM).

- (\*) Valor observado
- (+) Valor calculado
- (X) Valores coincidentes

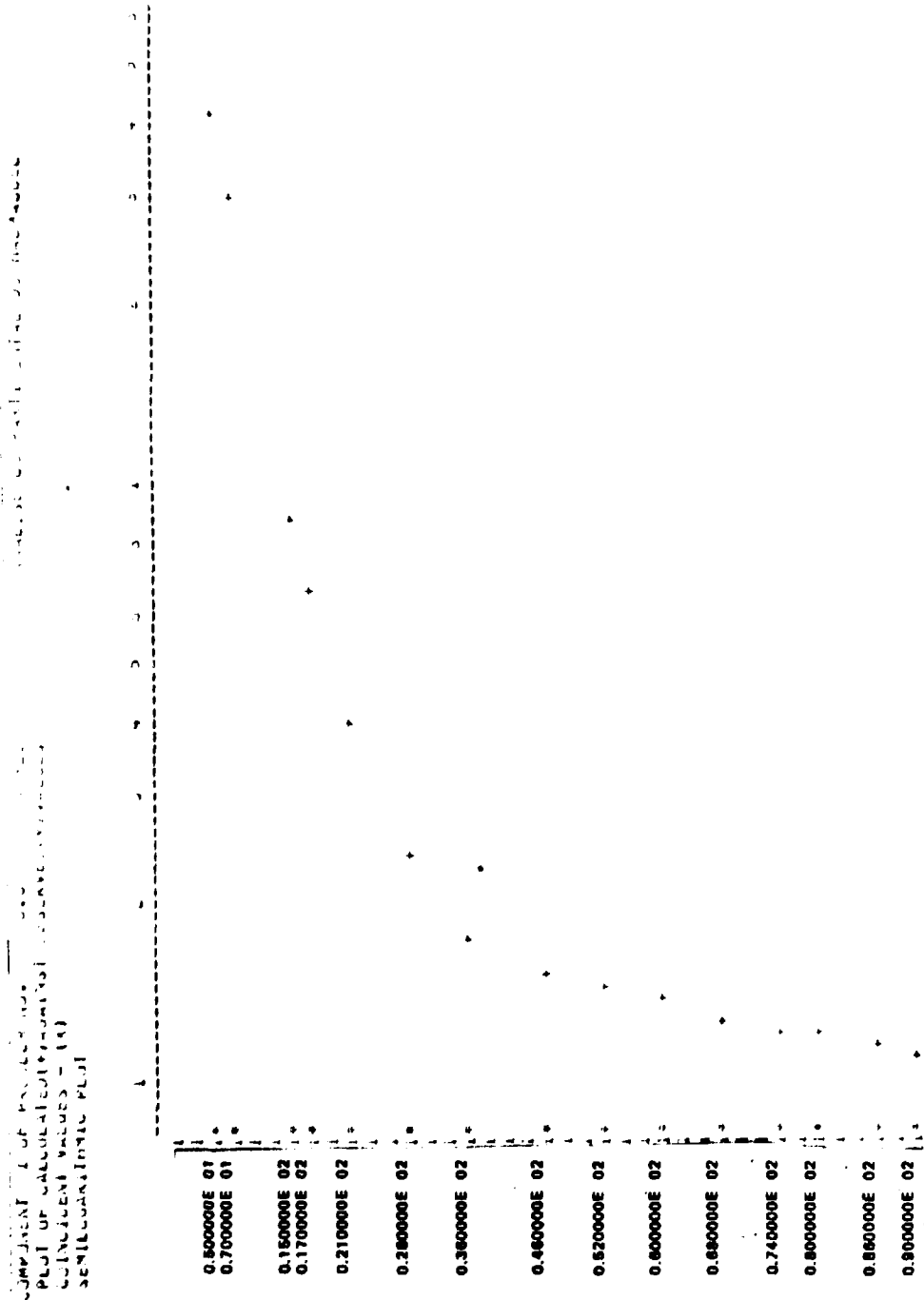


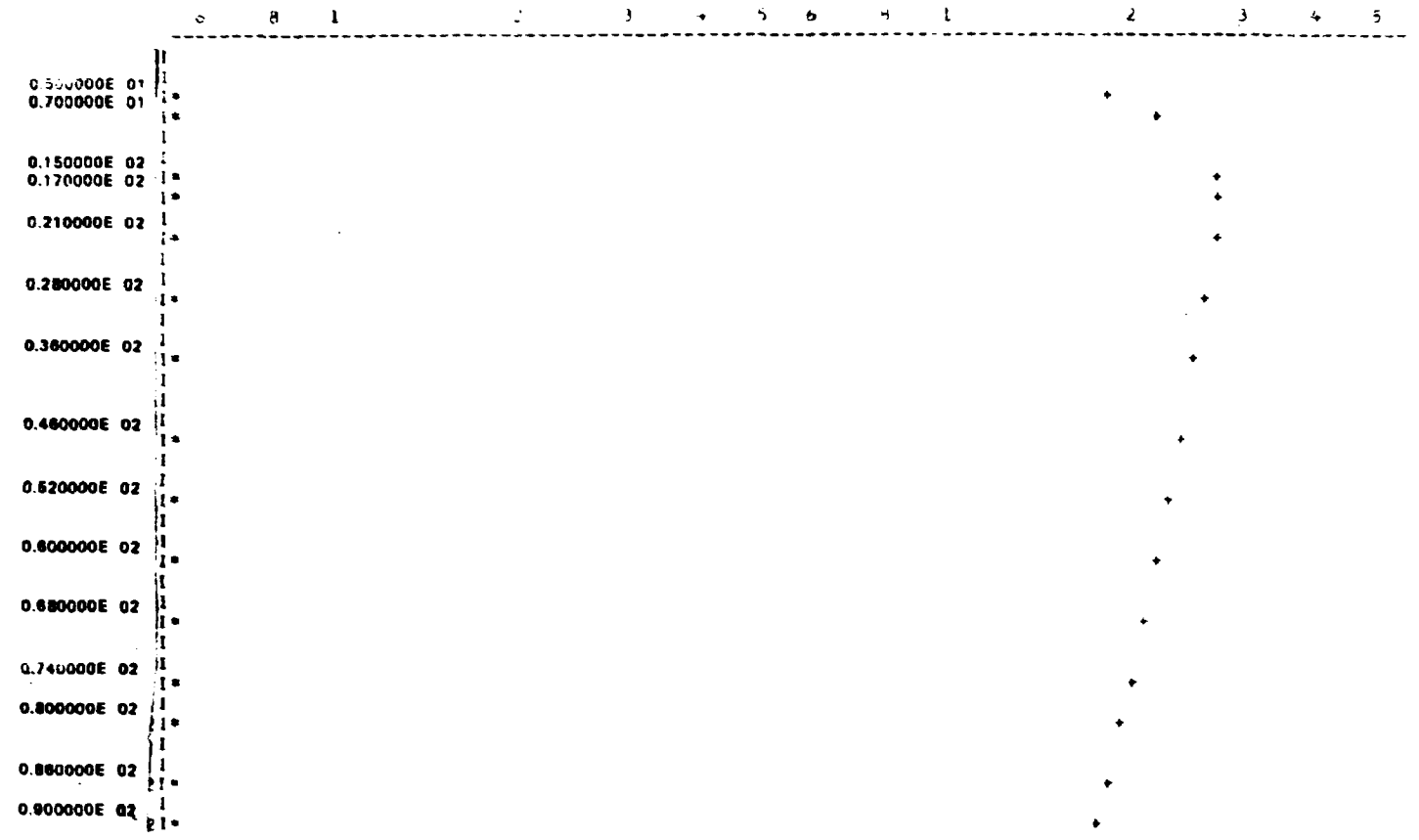
Figura 18 - Gráfico Semilogaritmico dos Dados Calculados do Compartimento 1 (SAAM)



COMPONENT 2 OF PROBLEM NO. 1001 (SAAM)  
 PLOT OF CALCULATED (+) AGAINST OBSERVED (x) VALUES  
 COINCIDENT VALUES - (x)  
 SEMILOGARITHMIC PLOT

ANALISE COMPARTIMENTAL DO HEMOGLOBINA

Figura 19 - Gráfico Semilogarítmico dos Dados Calculados do Compartimento 2. (SAAM)



Os dados experimentais referem-se:

$q_1(t)$  – curva da atividade específica da glicose plasmática após a introdução da substância marcada.

$C_1(t)$  – curva da atividade específica do  $\text{CO}_2$  expirado após a introdução de glicose C-1.

$C_6(t)$  – curva da atividade específica do  $\text{CO}_2$  expirado após a introdução de glicose C-6.

$B(t)$  – curva da atividade específica do  $\text{CO}_2$  expirado após a introdução de uma única dose por via intravenosa de bicarbonato de sódio marcado no compartimento plasmático (função resposta impulsiva).

A curva  $q_1(t)$  mostrou-se decomponível<sup>(20)</sup> em três termos exponenciais:

$$q_1(t) = \sum_{i=1}^3 a_i \exp(-\lambda_i t) \quad (\text{V-2.1})$$

tendo-se assumido para a distribuição da glicose um sistema com três compartimentos (Figura 1).

A constante de eliminação ( $k_{01}$ ) da glicose do compartimento 1, pode ser determinada por:

$$\int_0^{\infty} k_{01} q_1(t) dt = 1$$

portanto,

$$k_{01} = \frac{1}{\int_0^{\infty} q_1(t) dt} = \frac{1}{\frac{a_1}{\lambda_1} + \frac{a_2}{\lambda_2} + \frac{a_3}{\lambda_3}}$$

A integral de convolução (V-1.1) é usada para descrever o caminho da oxidação direta a  $\text{CO}_2$

$$G(t) = \int_0^t f k_{01} q_1(\theta) | B(t-\theta) | d\theta \quad (\text{V-2.3})$$

onde

$G(t)$  – representa a contribuição da via de oxidação direta, à atividade específica do  $\text{CO}_2$  expirado ( $C_1$ ).

$f k_{01} q_1(\theta)$  – representa a quantidade de glicose, que na unidade de tempo se transforma em bicarbonatos pela via de oxidação direta.

$B(t-\theta)$  – função resposta impulsiva que se mostrou decomponível em dois termos exponenciais:

$$B(t-\theta) = \sum_{j=1}^2 B_j \exp\{-\beta_j(t-\theta)\} \quad (\text{V-2.4})$$

O procedimento numérico consiste em ajustar à curva  $C_1(t)$  uma combinação linear de  $C_0(t)$  e  $G(t)$  de acordo com a expressão:

$$C_1(t) = (1 - f) C_0(t) + f G(t) \quad (V-2.5)$$

Substituindo-se (V-2.1), (V-2.4) em (V-2.3) e efetuando-se a integração, obtém-se

$$G(t) = f k_{01} \sum_{i=1}^2 B_i \exp(-\beta_i t) \sum_{j=1}^3 \frac{a_j}{\lambda_j - \beta_i} (1 - \exp(-(\lambda_j - \beta_i) t)) \quad (V-2.6)$$

Fazendo-se

$$\bar{G}(t) = \frac{G(t)}{f}$$

e substituindo-se em (V-2.5) segue:

$$[C_1(t_i) - C_0(t_i)] = [C_1(t_i) - C_0(t_i)] (i = 1, 2, \dots, m)$$

onde  $m$  é o número de observações e apenas  $f$  é desconhecido.

Aplica-se o método dos mínimos quadrados para obter  $f$  em função de todos os pontos experimentais:

$$f = \frac{\sum_{i=1}^m [\bar{G}(t_i) - C_0(t_i)] [C_1(t_i) - C_0(t_i)] w_i}{\sum_{i=1}^m [\bar{G}(t_i) - C_0(t_i)]^2 w_i}$$

onde  $w_i$  é o peso correspondente à medida efetuada no instante  $t_i$ .

## CONSIDERAÇÕES GERAIS

Apresentou-se o uso de modelos compartimentais, como meio de investigação de problemas cinéticos. Entretanto, seu emprego sofre restrições impostas por suas hipóteses básicas, limitando-se a tratar de modelos lineares. Como aplicação dos diferentes métodos, estudou-se o comportamento cinético do Haemacel marcado com  $^{131}I$ , estabelecendo-se o intervalo das soluções fisicamente viáveis. Procurou-se mostrar a existência de uma classe de soluções devido ao não conhecimento de um conjunto completo de dados.

Teceram-se considerações sobre a obtenção da solução única, geralmente assumida nos trabalhos referentes à análise compartimental, mas não suficiente esclarecida quanto à sua opção. O pesquisador quando interessado nela, deve certificar-se que as condições de nulidade assumidas, estão de acordo com os dados experimentais.

Apresentou-se o formalismo do programa SAAM (Simulation, Analysis and Modeling), que por suas características se tornou quase indispensável ao estudo de análise compartimental.

Quanto às limitações dos métodos desenvolvidos, a principal restrição que se faz ao método da transformação de similaridade é a de não possuir em seu esquema computacional um critério de convergência. Os processos de ajuste direto dos dados, exigem a escolha antecipada de um modelo compartimental específico. O emprego das equações algébricas não lineares pode levar a expressões complexas, mas é o mais conveniente para determinar todos os modelos compartimentais compatíveis com os dados.

Referente a novos métodos para o estudo de sistemas multicompartimentalizados, pode-se esperar que a aplicação da teoria dos grafos, venha produzir resultados interessantes.

**Tabela I**  
**Dados Experimentais Expressos em Porcentagem de Dose**

<b>Tempo (Hora)</b>	<b>Curva Residual Corpórea</b>	<b>Curva das Excreções</b>
5	60,7	40,0
7	52,0	43,4
15	36,2	62,0
17	34,5	63,3
21	31,9	72,0
28	29,4	73,0
36	27,5	74,2
46	25,6	75,3
52	25,0	75,3
60	23,0	76,7
68	22,0	77,8
74	21,0	78,1
80	20,2	78,7
86	19,4	79,5
90	18,9	82,1
120	15,3	85,7

Tabela II

Simulação da Distribuição do Heemacel  
Expressa em Porcentagem da Dose

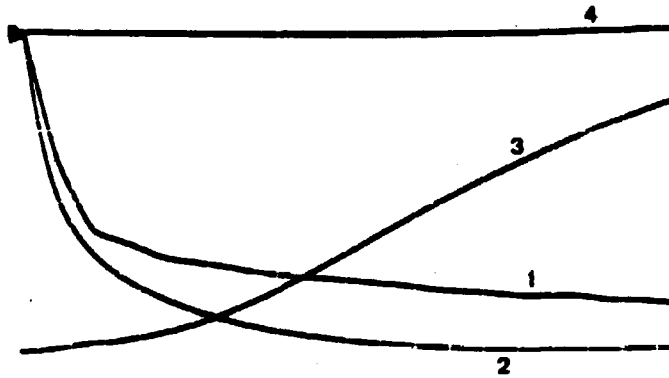
Tempo (Hora)	Compartimento 1	Compartimento 2	Curva Residual Simulada
5	42,18	18,30	62,48
7	30,10	21,92	52,02
16	8,59	27,44	36,03
17	6,54	27,72	34,26
21	4,07	27,74	31,81
28	2,32	26,96	29,29
36	1,73	25,68	27,41
46	1,49	24,02	25,51
52	1,41	23,06	24,47
60	1,33	21,83	23,16
68	1,26	20,66	21,92
74	1,21	19,83	21,04
80	1,16	19,03	20,19
88	1,11	18,26	19,37
90	1,06	17,77	18,85
120	0,88	14,46	15,34

T A B E L A 3  
SAIDA DO PROGRAMA SAAM

	C	T	QC/K	K	QC	J7	J7-QC	QC/Q7
1	3	0.500000E 01	0.572449E 02	0.100000E 01	0.572449E 02	0.607070E 02	0.365511E 01	0.9431
2	3	0.700000E 01	0.449854E 02	0.100000E 01	0.449854E 02	0.527070E 02	0.301455E 01	0.3421
3	3	0.150000E 02	0.349344E 02	0.100000E 01	0.349344E 02	0.362000E 02	0.135555E 01	0.9623
4	3	0.210000E 02	0.314547E 02	0.100000E 01	0.314547E 02	0.310000E 02	-0.154703E 00	1.0049
5	3	0.280000E 02	0.293595E 02	0.100000E 01	0.293595E 02	0.292000E 02	-0.154454E 00	1.0055
6	3	0.340000E 02	0.276304E 02	0.100000E 01	0.276304E 02	0.275000E 02	-0.130432E 00	1.0047
7	3	0.450000E 02	0.257560E 02	0.100000E 01	0.257560E 02	0.256000E 02	-0.154971E 00	1.0061
8	3	0.520000E 02	0.247090E 02	0.100000E 01	0.247090E 02	0.246000E 02	0.291000E 00	0.3184
9	3	0.600000E 02	0.233910E 02	0.100000E 01	0.233910E 02	0.233000E 02	-0.340951E 00	1.0104
10	3	0.680000E 02	0.221251E 02	0.100000E 01	0.221251E 02	0.220000E 02	-0.125075E 00	1.0057
11	3	0.740000E 02	0.212274E 02	0.100000E 01	0.212274E 02	0.210000E 02	-0.227763E 00	1.0108
12	3	0.800000E 02	0.203569E 02	0.100000E 01	0.203569E 02	0.202000E 02	-0.164870E 00	1.0093
13	3	0.860000E 02	0.195400E 02	0.100000E 01	0.195400E 02	0.194000E 02	-0.142000E 00	1.0071
14	3	0.900000E 02	0.190099E 02	0.100000E 01	0.190099E 02	0.189000E 02	-0.108943E 00	1.0054
15	3	0.120000E 03	0.154547E 02	0.100000E 01	0.154547E 02	0.153000E 02	-0.154455E 00	1.0101
16	3	0.150000E 03	0.125549E 02	0.100000E 01	0.125549E 02	0.125000E 02	-0.544431E-01	1.0052

## APÊNDICE A

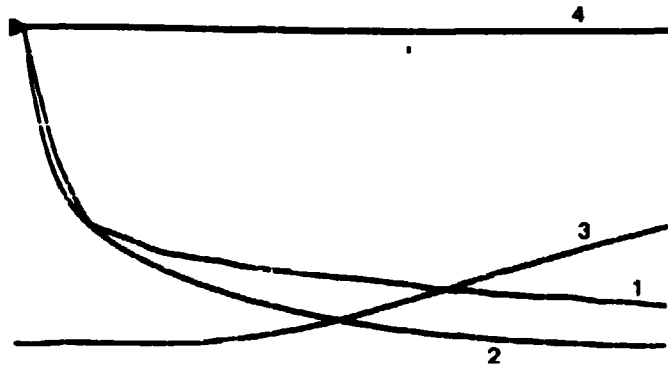
## Fotografias do Ajuste da Curva Residual Corpórea no Osciloscópio



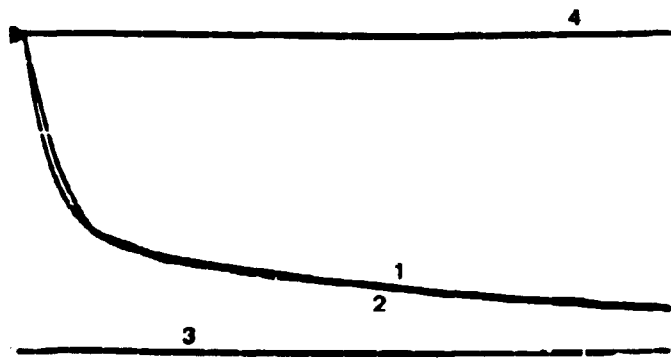
Fotografia 1 - Posição Inicial

- 1 - Curva residual corpórea  $q_{1,2}^0(t)$  obtida na unidade geradora de função.
- 2 - Curva residual corpórea  $q_1(t) + q_2(t)$  obtida na saída do amplificador 7.
- 3 - Integral  $\int_0^T [q_{1,2}^0(t) - (q_1(t) + q_2(t))]^2 dt$  (amplificador 8).
- 4 - Linha de referência (uma Unidade de Máquina).





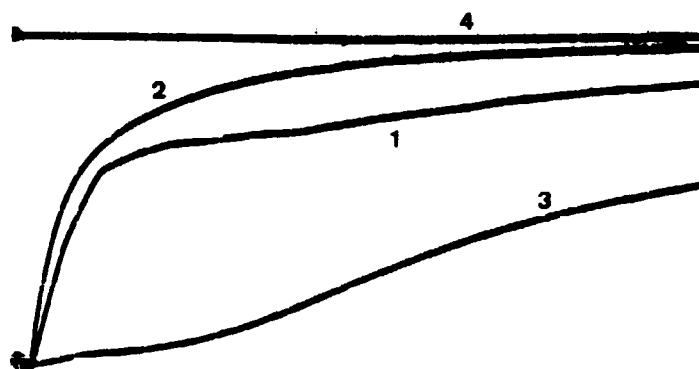
Fotografia 2 - Posição Intermediária.



Fotografia 3 - Posição Final.

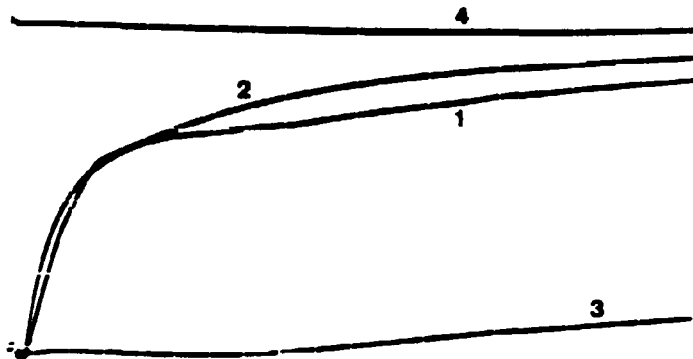
## APÊNDICE B

## Fotografias do Ajuste da Curva das Excreções no Osciloscópio

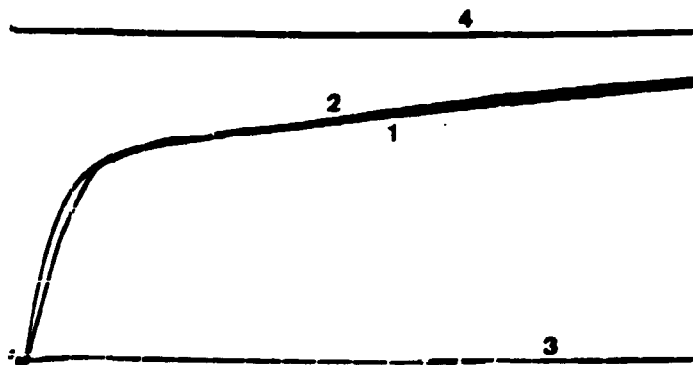


Fotografia 4 - Posição Inicial

- 1 - Curva das excreções  $q_0^o(t)$  obtida na unidade geradora de função.
- 2 - Curva das excreções  $q_s(t)$  obtida na saída do amplificador  $\delta$ .
- 3 - Integral  $\int_0^T [q_0^o(t) - q_s(t)]^2 dt$  (amplificador 10).
- 4 - Linha de referência (uma Unidade de Máquina).



Fotografia 5 - Posição Intermediária



Fotografia 6 - Posição Final



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BECCARI, E. Distribuzione di farmaci nell'organismo: teorie e controlli sperimentali biochimici e farmacologia. *Archs int. Pharmacodyn. Théor.*, Bruxelles, 58:437, 1938.
2. BERMAN, M. Compartmental analysis and kinetics. In: STACY, R. W. & WAXMAN, B. D., eds. *Computers in biomedical research*. New York, Academic Press, 1965. v.2, cap. 7, p.173-201.
3. \_\_\_\_\_. The formulation and testing of models. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 108:182-94, 1963.
4. \_\_\_\_\_. & SCHOENFELD, R. Invariants in experimental data on linear kinetics and formulation of models. *J. appl. Phys.*, Lancaster, Pa., 27:1361-70, 1956.
5. \_\_\_\_\_.; SHAHN, E. & WEISS, M. F. The routine fitting of kinetic data to models: a mathematical formalism for digital computers. *Biophys. J.*, New York, 2:275-87, 1962.
6. \_\_\_\_\_. & WEISS, M. F. *Users manual for SAAM - Version: SAAM 23*. Washington, Government Printing Office, 1967. (U. S. Public Health Service, Publ. 1703).
7. \_\_\_\_\_.; WEISS, M. F. & SHAHN, E. Some formal approaches to the analysis of kinetic data in terms of linear compartmental systems. *Biophys. J.*, New York, 2:289-315, 1962.
8. BROWNELL, G. L.; BERMAN, M. & ROBERTSON, J. S. Nomenclature for tracer kinetics. *Int. J. appl. Radiat. Isotopes*, London, 19:249-62, 1968.
9. CHEN, C. T. *Introduction to linear system theory*. New York, Holt, Rinehart and Winston, 1970.
10. CORNFIELD, J.; STEINFELD, J. & GREENHOUSE, W. Models for the interpretation of experiments using tracer compounds. *Biometrics*, Washington, D. C. 16:213-34, 1960.
11. GELLHORN, A.; MERRELL, M. & RANKIN, R. M. The rate of transcapillary exchange of sodium in normal and shocked dogs. *Am. J. Physiol.*, Boston, 27:142-207, 1944.
12. HEARON, J. Z. The kinetics of linear systems with special reference to periodic reactions *Bull math. Biophys.*, Chicago, 15:121-41, 1953.
13. \_\_\_\_\_. Theorems on linear systems. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 108:36-68, 1963.
14. LEWALLEN, C. G.; BERMAN, M. & RALL, J. E. Studies of iodoalbumin metabolism. I. A mathematical approach to the kinetics. *J. clin. Invest.*, Baltimore, 38:86-87, 1959.
15. NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES. Multicompartment analysis of traces experiments. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 108:1-338, 1963.
16. PIERONI, R. R. *Metodologia y aplicaciones clinicas de los radioisotopos*. São Paulo, Instituto de Energia Atômica, 1959. (IEA-35).
17. RESCIGNO, A. & SEGRÉ, C. *Drug and tracer kinetics*. Waltham, Mass., Blaisdell, 1966.
18. RUBINOW, S. I. & WINZER, A. Compartment analysis: an inverse problem. *Mathl Biosci.*, New York, 11:203-47, 1971.
19. SCHWARZ, R. J. & FRIEDLAND, B. *Sistemas lineares*. Rio de Janeiro, Livros Técnicos, 1972.

20. SEGAL, S.; BERMAN, M. & BLAIR, A. The metabolism of variously  $^{14}\text{C}$ -labeled glucose in man and an estimation of the extent of glucose metabolism by the hexose monophosphate pathway. *J. clin. Invest.*, Baltimore, 40:1263-79, 1961.
21. SHAMES, D. M; BERMAN, M. & SEGAL, S. Effects of thyroid disease on glucose oxidative metabolism in man: a compartmental model analysis. *J. clin. Invest.*, Baltimore, 50:627-42, 1971.
22. SHEPPARD, C. W. *Basic principles of the tracer method*. New York, Wiley, 1962.
23. SOLOMON, A. K. Equations for tracer experiments. *J. clin. Invest.*, Baltimore, 28:1297-307, 1949.
24. TEORELL, T. Kinetics of distribution of substances administered to the body. 1. The extravascular modes of administration. *Archs int. Pharmacodyn. Thér.*, Bruxelles, 57:205-25, 1937.
25. \_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_. The intravascular modes of administration. *Archs int. Pharmacodyn. Thér.*, Bruxelles, 57:226-40, 1937.
26. THRON, C. D. Structure and kinetic behavior of linear multicompartment systems. *Bull. math. Biophys.*, Chicago, 34:227-91, 1972.
27. WADE, T. L. *The algebra of vectors and matrices*. Reading, Mass., Addison-Wesley, 1958.

