



BR 9229145
INIS-BR-2929

**MODELO PARA DETERMINAÇÃO DA ABSORÇÃO
DE SUBSTÂNCIAS RADIOATIVAS
APLICAÇÃO EM RADIODOSIMETRIA E NUTRIÇÃO**

CARLOS HENRIQUE DE MESQUITA

Tese apresentada como parte dos
requisitos para obtenção do Grau de
Doutor em Tecnologia Nuclear.

Orientador: Dr. Gian-Maria A. A. Sordi

1 9 9 1

**Aos meus filhos
Simone e Wagner**

Pelo convívio privado.

**A colega e amiga
Margarida Mizue Hamada
Pelo constante apoio, incentivo e discussão
durante todas as fases deste trabalho**

Meu agradecimento especial

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Gian Maria A.A. Sordi pelo incentivo, amizade, orientação deste trabalho e respeito profissional.

A Dra. Thaís Borges Cesar pelas sugestões, discussão e pelo carinho dedicado.

*A Dra. Célia Colli
Amiga e colega pela participação na execução e no projeto deste trabalho.*

Ao Eng. Paulo Roberto Rela pelo apoio, incentivo e como exemplo de administrador.

*Ao Msc. Tufic Madi Filho
Amigo, colega e pelo apoio na parte de calibração e instrumentação deste trabalho.*

*Ao Dr. Achilles Alfonso Suarez
Pelo incentivo, sugestões e análises do modelo utilizado.*

*Ao Eng. Haroldo Taurian Gasiglia
Pela especial atenção na produção do 65Zn*

*A Dra. Silvéria Neves
Pela colaboração na preparação dos animais e nas medidas experimentais.*

*A Srta. Tereza Cristina da Costa Barreto
Pela colaboração intregada nas medidas experimentais.*

*Ao Msc. José Maria Fernandes
Amigo e colega pela discussão no tema da dosimetria.*

*Ao Gilberto da Cunha Albano
pelo apoio e montagens de componentes eletrônicos.*

*A Cláudia Pereira Alvin é
Maria José Arruda Silva
pelo apoio na confecção do detector de corpo inteiro*

MODELO PARA DETERMINAÇÃO DA ABSORÇÃO DE SUBSTÂNCIAS RADIOATIVAS

APLICAÇÃO EM RADIODOSIMETRIA E NUTRIÇÃO

CARLOS HENRIQUE DE MRSQUITA

RESUMO

Uma função tipo sigmóide de três parâmetros é proposta para ser utilizada no estudo da função de retenção corpórea de medidas obtidas com detector de radiação de corpo inteiro. Os parâmetros do modelo permitem determinar a absorção de substâncias radioativas e nutrientes. Os três parâmetros representam respectivamente: U = a fração não absorvida, t_{50} = tempo médio de trânsito da substância no lúmen intestinal e o parâmetro d = termo exponencial associado à dispersão da substância de prova. Para facilidade de interpretação utilizou-se o algoritmo $LMA = 1,33 \cdot (d^{-1} - d^{-3}) \cdot t_{50}$ que representa em horas a largura à meia altura da função de dispersão da substância. A absorção das substâncias é determinada pela expressão $\text{Absorção} = (1 - U)$. No estudo efetuado com ^{65}Zn os valores médios encontrados para estes parâmetros foram os seguintes: $\text{Absorção} = 31,95 \pm 9,76 \%$, o tempo médio de trânsito em ratos foi de $t_{50} = 19,48 \pm 7,37$ horas e a amplitude de dispersão $LMA = 14,67 \pm 9,41$ horas.

A MODEL FOR ABSORPTION DETERMINATION OF RADIOACTIVE MATERIALS

APPLICATION IN THE RADIOSIMETRY AND NUTRITION STUDY

CARLOS HENRIQUE DE MESQUITA

ABSTRACT

A three-parameter model of the sigmoidal relationship is proposed to explain the food passage by intestinal tube. These parameters are: U = intestinal non-absorbed radioactivity; d = parameter related to intestinal food dispersion; and t_{90} = time to maximal appearance of material from the intestinal lumen. In order to illustrate the applications of this model and its validity, the absorption of ^{65}Zn from casein semi-purified diet was evaluated in rats. There was a good agreement between the predicted values and the experimental data when the sigmoidal component was added to the conventional multicompartimental equations. With this kind of model the time to maximal appearance (hours), the true absorption level, the fecal concentration and the intestinal dispersion of the ingested radioactivity material may be determined. The intestinal food absorption was expressed by the full width at half maximum parameter, which was calculated empirically by the function $\text{FWHM} = 1.33 \cdot (d^{-1} - d^{-3}) \cdot t_{90}$. The values of these parameters from ^{65}Zn ingestion were: Absorption = 31.95 ± 9.76 %; $t_{90} = 19.48 \pm 7.37$ hours and $\text{FWHM} = 14.57 \pm 9.41$ hours.

INDICE

	PAGINA
1. INTRODUÇÃO	01
1.1. A Radiodosimetria Internã e a Biodisponibilidade em Nutrição	01
1.2. A Biodisponibilidade dos Alimentos e seus Métodos de Determinação	03
1.3. Dose: Expressão do Efeito Deletério das Radiações	17
2. PROPOSIÇÃO DO TRABALHO	25
3. MATERIAIS E METODOS	26
3.1. Instrumentação para Medidas da Atividade Incorporada	26
3.1.1. O Detector de Radiação de Corpo Inteiro	26
3.1.2. A Instrumentação Eletrônica Utilizada no DCI	28
3.2. O Material Radioativo - ⁶⁵Zn	30
3.3. Animais de Experimentação	33
3.4. Composição da Ração	33
3.4.1. Ração Controle	33
3.4.2. Ração Rica em Celulose	34
3.4.3. Ração Contendo o ⁶⁵Zn Radioativo	34
3.5. Treinamento Alimentar dos Animais	34
3.6. Protocolo Experimental das Medidas	35
3.7. Descrição dos Quatro Experimentos	38
3.7.1. Experimento n° 1 - Dois Grupos: Via Injeção e Via Ingestão	38
3.7.2. Experimento n° 2 - Dois Grupos: Ração Controle e com 10% de Celulose	40
3.7.3. Experimentos n° 3 e 4	41
3.8. Análise Estatística	41
3.8.1. Comparação Entre Grupos	41
3.8.2. Precisão Intraensaio e Interensaio ...	41
3.8.3. Exatidão do Método	42

3.9. Modelos Analíticos para Ajustar os Dados Experimentais.....	42
3.9.1. Tendência Gráfica dos Dados Experimentais - Aspecto Sigmoideal com Termos Exponenciais.....	42
3.10. Análise Compartmental.....	43
3.10.1. Modelagem Clássica.....	44
3.10.2. Modelagem Incluindo Uma Componente Sigmoideal.....	45
3.11. Avaliações Radiodosimétricas.....	47
4. RESULTADOS.....	48
5. DISCUSSÃO.....	80
5.1. Aspectos Gerais.....	80
5.2. O Modelo do Tubo-Intestinal - Proposição Deste Trabalho.....	81
5.3. Interpretação dos Dados Experimentais do ⁶⁵Zn.....	86
5.4. Aspectos Radiodosimétricos.....	89
5.5. Considerações Sobre as Limitações da Metodologia Proposta.....	95
6. CONCLUSÕES.....	98
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	99

1. INTRODUÇÃO

1.1 - A Radiodosimetria Interna e a Biodisponibilidade de Nutrientes

A radiodosimetria interna e a ciência da nutrição são áreas que trabalham com metodologia comum para estudar a taxa de absorção das substâncias (material radioativo e nutrientes) e sua distribuição pelos tecidos do corpo. A abordagem, os modelos e a terminologia dessas duas áreas são portanto muito semelhantes.

A radiodosimetria interna tem como finalidade avaliar a repercussão deletéria no organismo causada pela incorporação accidental ou proposital de materiais radioativos. Ela expressa o efeito deletério da radiação por meio do parâmetro dose⁽⁴⁸⁻⁵³⁾. Por outro lado, em nutrição há interesse em caracterizar as condições do melhor aproveitamento metabólico dos nutrientes, expressando esse conceito na forma do parâmetro denominado biodisponibilidade^(18,37,54,72).

Os materiais radioativos podem ser incorporados por diversos processos, por quem os manipula: ingestão, inalação, injeção e outros⁽⁴⁸⁻⁵³⁾. A ingestão constitui uma das principais vias de incorporação dos radioisótopos⁽⁴⁹⁾. O elemento radioativo ao passar pelo trato gastro-intestinal irradia seus tecidos danificando-os, e por meio da parede do intestino delgado passa para a corrente sanguínea ou linfática e se deposita em órgãos preferenciais⁽⁴⁹⁾. Quando a dose é elevada há comprometimento grave dos órgãos desse sistema, levando o organismo à morte num

processo conhecido como síndrome gastro-intestinal da radiação^(27,28).

Durante o trajeto do bolo alimentar pelo trato intestinal uma fração " f_1 " da quantidade ingerida é transferida direta ou indiretamente à circulação e em seguida distribui-se dinamicamente nos demais órgãos⁽²⁹⁾. Nos cálculos da dosimetria interna a dose causada pela ingestão é proporcional à fração de absorção " f_1 "⁽³⁰⁾. Do ponto de vista da radioproteção tem-se interesse em conhecer os processos que aceleram o trânsito do material radioativo pelo trato intestinal e em reduzir a fração " f_1 " a fim de minimizar o efeito da dose sobre os órgãos de deposição.

Ao contrário, em nutrição, procura-se conhecer os mecanismos físico-químicos e metabólicos que proporcionam aumento de " f_1 " com a intenção de melhorar o aproveitamento do nutriente, isto é, a sua biodisponibilidade. Na obesidade entretanto, existe uma linha de tratamento que preconiza o uso de certas fibras⁽³¹⁾ solúveis que têm a propriedade de diminuir a biodisponibilidade de nutrientes⁽³²⁾. O glucomanano, por exemplo, apresenta a capacidade de reduzir a absorção de nutrientes presentes no trato gastrointestinal, sendo utilizado como diminuidor da absorção de fontes calóricas⁽³³⁾.

1.2 - A Biodisponibilidade dos Nutrientes e seus Métodos de Determinação

São descritos na literatura dezenas de métodos para avaliar a biodisponibilidade de nutrientes(1.16.37.72). A Tabela I esquematiza alguns dos métodos mais utilizados, incluindo seus princípios metodológicos, vantagens e limitações. Analisando a Tabela I constatamos que as técnicas radioisotópicas ainda são as que satisfazem melhor os parâmetros metodológicos de avaliação, quais sejam, sensibilidade, precisão, exatidão e simplicidade operacional. De modo geral as limitações dos métodos radioisotópicos estão relacionadas com o temor do uso das radiações nucleares devido aos seus possíveis riscos(16.66). Entretanto, a evolução tecnológica dos sensores de radiações tem possibilitado a construção de detectores cada vez mais sensíveis e assim, o nível de radiação necessário nos experimentos em nutrição são menores e os riscos à saúde da utilização dos radiotraçadores tendem a ser desprezíveis(16).

As técnicas que utilizam os isótopos não radioativos acenam promissoraemente, principalmente quando não se dispõe de radiosótopos com propriedades físicas (meia vida e tipo de radiação) adequadas ao experimento. Alguns aspectos controversos são levantados por Campen(16), o qual sugere que os radioisótopos ainda são mais fáceis de serem medidos e que até o momento, fornecem resultados mais sensíveis e exatos.

Tabela I - Principais técnicas utilizadas na avaliação da biodisponibilidade.

TÉCNICAS		PRINCIPIO	VANTAGENS	LIMITES	REF	
M R O I S O B T O P I C O S	BALANÇO MINÉRICO	Diferença entre incorpo- ração e excreção	Conceitualmente simples Não expõe indivíduo ao efeito das radiações	Susceptível a erros Frequentemente con- duz a inesatidão	20 72 91	
	CONCENTRAÇÃO INCREMENTAL NO SANGUE	Medida do aumento da concentração de X no san- gue após ingestão de X	Adequado para doses terapêuticas	Insensível para avaliar doses fisiológicas	13 16	
	RECUPERAÇÃO POS DEPLEÇÃO	Medidas comparativas: Deficiência provocada se- guida por realimentação	Ensaio curto (1 mês). Reprodutível entre diferen- tes laboratórios	Não aplicável em seres humanos.	34	
	VARIAÇÃO DO "POOL" CORPÓREO	Medida da variação do "pool" corpóreo do ele- mento X após ingestão sistêmica de dieta c/ X		Ensaio longo (2 anos). Resultados dúbios.	16 79	
T R A D I C I O N I Z A N T E S	TRAÇADORES RADIOATIVOS DILUIÇÃO ISOTÓPICA (Análise Compartimental)	Acompanhamento da radioa- tividade de (X-X) no san- gue e demais compartimen- tos, após ingestão de X-X	Técnica muito sensível. Permite medidas em níveis fisiológicos.	Exposição a radiação ionizante como todos os méto- dos radioisotópicos	3 29 36 89-90	
	BALANÇO RADIOATIVO	Diferença entre a quanti- dade do traçador radioa- tivo e a excreta	Insensível para contaminação química. Alta sensibilidade	Controle oneroso das excretas.	16 67	
	TAXA DE INCORPORAÇÃO NO "POOL"	Decorrido um tempo t após a ingestão de X mostra-se o seu efeito no "pool" de X	Simplicidade. Na sua forma- ção leva em conta a ati- vidade fornecida	Necessário conhecer características do "pool" c/ precisão.	16 20	
	MEDIDA DA RADIAÇÃO DE CORPO INTEIRO	Retenção Z no tempo 't' calculada por: $R(Z) = CCI(t)/CCI(0) \cdot 100$	Simplicidade operacional. Insensível aos erros de controle de excretas	Complexidade instru- mental. Efeitos de distribuição geomé- trica do traçador	2 16 37 80-81	
	CORREÇÃO DA EXCRETA ENDOGENA	Estrapola curva plasmática da ingestão utilizando os resultados da curva plasmá- tica pela via injeção	Sensibilidade. Corrige efeitos de retro-eliminação Esta técnica é uma variante da medida de corpo inteiro	Utiliza dois lu- es de amoais. Prova- velmente pouco generalizável.	2, 21 29, 37 41, 80 81	
I E S S O B T A U V P E O I S S	ESPECTRO- METRIA DE BASSA	a) ELETRON-IMPACTO b) IONIZAÇÃO TÉRMICA	Rede-se a quantidade de um isótopo selecionado. Teori- camente as técnicas utili- zadas com os radioisótopos se aplicam também para os isótopos estáveis, fazendo excesso as medidas de cor- po inteiro (CCI)	0 estímulo a utilização dessas técnicas são: 1. Permitir estudos para os minerais que não se dis- põe de radioisótopos. 2. Realizar estudos sem o inconveniente das exposi- ções à radiação ionizante	Essas técnicas ain- da são insensíveis. Requerem quantida- des de isótopos que ultrapassem os limites de um traçador.	16
	ANÁLISE POR ATIVAÇÃO COM NEUTRONS					

Os experimentos efetuados com técnicas "não isotópicas" nem sempre são seguros ou éticos para serem realizados em seres humanos. A técnica da medida da biodisponibilidade avaliada pela recuperação do organismo após submetê-lo intencionalmente a um estado de depleção, (inanição, subnutrição, anemia) constitui um exemplo. Experiências dessa natureza estão limitadas aos animais de experimentação. A biodisponibilidade do ferro foi assim avaliada por Fritz e col.⁽³⁴⁾ e Colli e Barbério⁽¹⁸⁾, levando animais de experimentação a um estado de anemia. Nestes casos a biodisponibilidade é estimada pelo aumento da concentração da hemoglobina após restabelecidas as condições de depleção.

A biodisponibilidade de um nutriente é diretamente proporcional à absorção do nutriente e ao seu aproveitamento pelo organismo ou analiticamente⁽¹⁶⁾:

$$\text{BIODISPONIBILIDADE} = \text{ABSORÇÃO} \cdot \beta$$

onde β representa o nível de aproveitamento do nutriente avaliado do ponto de vista estrutural ou funcional⁽¹⁶⁾.

Termos para a definição de "biodisponibilidade" não têm encontrado consenso^(16,87) em função da dificuldade em caracterizar o parâmetro β e de determinar o nível da absorção real do nutriente^(1,2,16,66,74,87). A Tabela II ilustra um conjunto parcial de termos e algoritmos comumente utilizados para expressar a "biodisponibilidade", conforme descrição de Thompson⁽⁸⁷⁾ e Campen⁽¹⁶⁾.

Para compreender as dificuldades na avaliação da biodisponibilidade analisaremos o modelo cinético-compartmental da ingestão do zinco adotado pelo ICRP n° 30⁽⁴⁸⁾. A Figura 1

TABELA II - Algumas das fórmulas para a avaliação da Biodisponibilidade de Nutrientes

TERMINOLOGIA	EQUAÇÃO	ABSORÇÃO LÍQUIDA
ABSORÇÃO APARENTE	$I - F$	$R + U$
RETIÇÃO LÍQUIDA	$I - (F+U)$	R
ABSORÇÃO VERDADEIRA	$I - (F - F_{END}) - (U - U_{END})$	$R + F_{END} + U_{END}$
BIODISPONIBILIDADE	$[I - (F - F_{END}) - (U - U_{END})] \cdot \beta$	$[R + F_{END} + U_{END}] \cdot \beta$

I=Incorporação, "Intake"; F=Excreção nas fezes devido a fração não absorvida; F_{END}=Excreção nas fezes devido a fração endógena, i.é, que foi absorvida e retornada via fezes; U=excreção urinária total; U_{END}= excreção urinária de origem endógena
 β =fração do nutriente retido que é absorvido numa forma que pode ser utilizado para fins estruturais ou funcionais e R= fração retida.

mostra o esquema compartimental do modelo do zinco enfatizando o tamanho dos "pools" (quantidades do nutriente ou da substância radioativa nos compartimentos) e a intensidade das constantes de transferências k_{ij} que representam a fração do compartimento "i" que é transferida na unidade de tempo para o compartimento "j"⁽¹⁰⁾. Nesta figura as áreas de cada compartimento e das transferências foram representadas proporcionalmente aos valores numéricos da quantidade de zinco de cada compartimento ("pool") e da constante de transferência k_{ij} . A quantidade total de zinco no corpo humano padrão é de aproximadamente 1,4 a 2,3g⁽⁴⁵⁾.

A Figura 2 representa o mesmo modelo, porém dando ênfase aos aspectos cinéticos da concentração do zinco em cada um dos compartimentos. Nesta figura são mostradas as curvas de remoção do nutriente em cada compartimento quando 100 unidades arbitrárias de zinco são ingeridas por um homem padrão⁽⁴⁶⁾.

Segundo Eve⁽³⁰⁾ e de acordo com o modelo do ICRP n° 30⁽⁴⁰⁾ as substâncias ingeridas permanecem em cada um dos

compartimentos intestinais por tempos que variam desde 0,042 (1/24) dia (estômago) a 4 dias (Intestino grosso inferior). A Tabela III apresenta os tempos médios de residência e a Figura 2, a distribuição no tempo.

Tabela III - Valores utilizados pelo ICRP n° 30 para descrever o modelo matemático do trato gastrointestinal(30,40).

SEÇÃO DO TRATO GASTROINTESTINAL	COMPRIMENTO (cm)	MASSA (g)		TEMPO MÉDIO RESIDÊNCIA (dia)	k* (dia ⁻¹)
		PAREDE	CONTEUDO		
Estômago	37	150	250	1/24	24
Intestino Delgado	500	640	400	4/24	6
Grosso Superior	75	210	220	13/24	1,8
Grosso Inferior	85	160	135	24/24	1

* Constante de transferência, i.é., a fração do conteúdo de um compartimento que é transferida para outro compartimento(3,6,10,70,77).

O bolo alimentar, contendo o zinco, é transferido do estômago para o intestino delgado de acordo com uma função monoexponencial. Como se observa na Figura 2, a permanência do bolo alimentar no estômago não dura mais que 1/4 de dia. No compartimento do intestino delgado, subdividido em duodeno, jejuno e íleo, encontra-se o sítio de maior absorção do nutriente ingerido(30,40,50,51). Descrições detalhadas dos processos físicos e químicos da absorção são descritas por Blakborough e Salter(11), Jackson e col(56), Oguido(71) e Wilson(81).

No caso particular do zinco, no homem, o ICRP n° 30(40) adota conservadoramente que 50% ($f_1=0,5$) do nutriente é captado para o compartimento 1 de transferência. A outra metade, não absorvida, vai para o intestino grosso superior e ali permanece

por aproximadamente 1 dia. Valores mais realistas indicam que o nível de absorção do zinco, no homem padrão, encontra-se no intervalo de 31 a 51%, com valor mais provável de 35%^(2,47). Em seguida, encontra-se o intestino grosso inferior permanecendo ali o nutriente por cerca de quatro dias, sendo finalmente eliminado nas fezes. O nutriente encontrado nas fezes com essa origem é denominado de excreta "não absorvido".

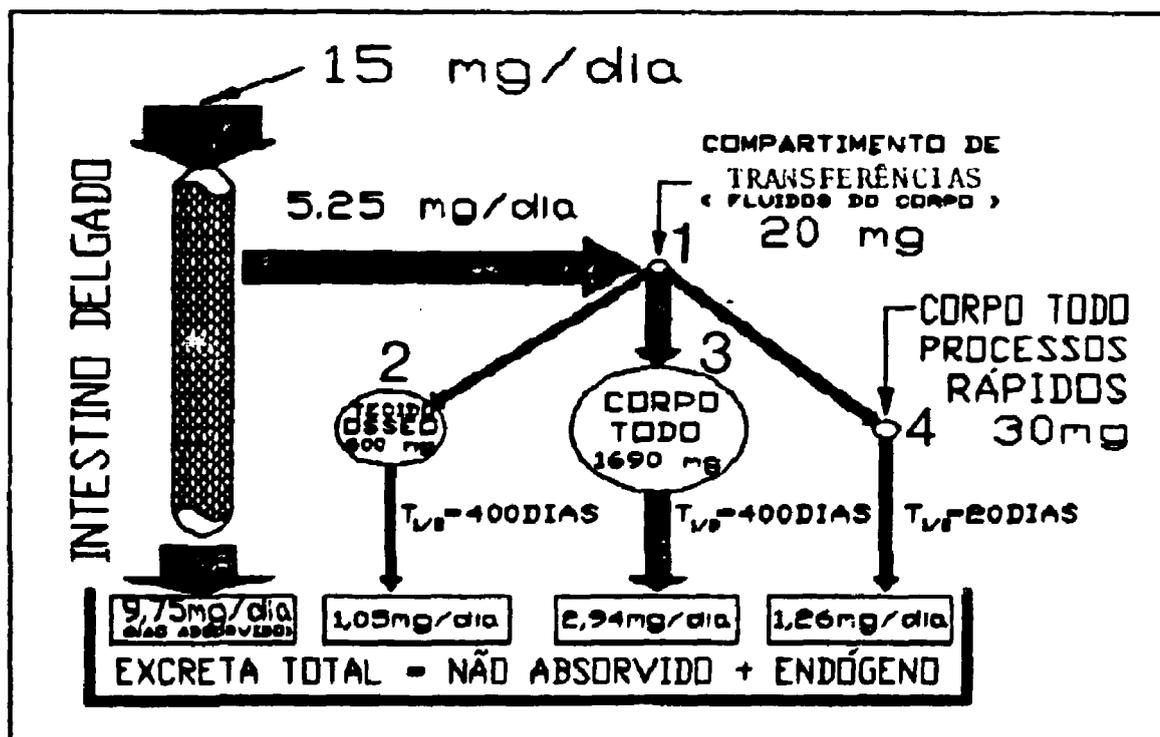


Figura 1 - Interpretação biocinética do Zn adotada pelo ICRP nº 30⁽⁴⁷⁾ e ICRP nº 53⁽⁵¹⁾. As áreas de cada compartimento representam proporcionalmente a quantidade de Zn presente na região especificada. Adotou-se absorção de 35% conforme ICRP nº 23⁽⁴⁸⁾, pag. 416 e Honstead e Brady⁽⁴³⁾.

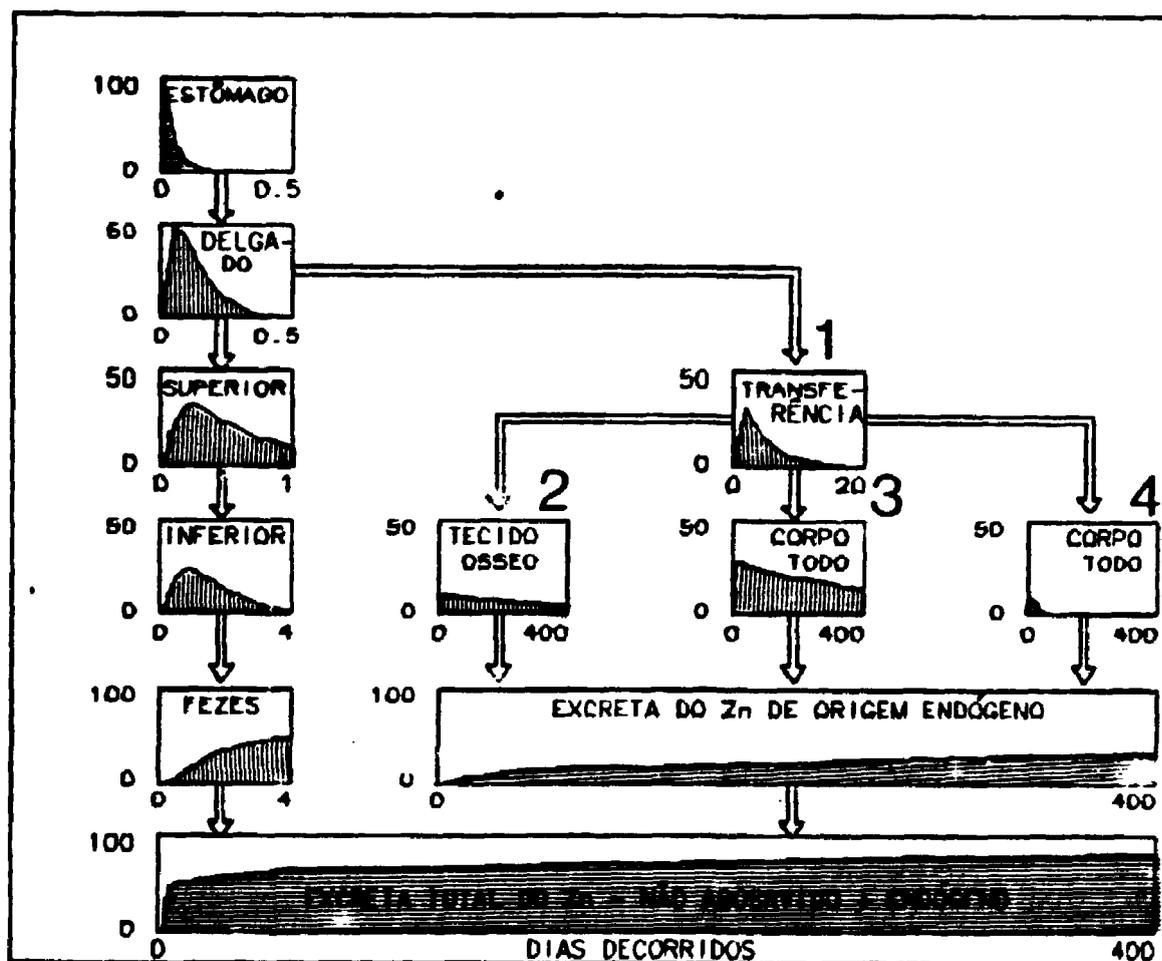


Figura 2 - Interpretação biocinética do Zn adotado pela ICRP nº 30(49) e ICRP nº 53(51). As curvas hachureadas representam a percentagem do Zn ingerido que está presente em cada compartimento no decorrer do tempo, expresso em dias. À esquerda da figura estão representados os compartimentos do sistema intestinal e à direita o compartimento de transferência e os compartimentos sistêmicos. Observar que os fundos de escalas das ordenadas e das abcissas foram dispostos em escalas diferenciadas para melhor clareza do conteúdo de cada compartimento.

Os quatro compartimentos à direita nas Figuras 1 e 2 representam os tecidos do corpo ou transformações físico-químicas que recebem ou processam a fração absorvida do zinco ingerido.

O compartimento 1 é responsável pelos processos de transferência do zinco para os demais compartimentos. Fisicamente o compartimento de transferência está associado ao sistema de circulação dos fluidos do corpo: circulação plasmática e linfática. A quantidade de zinco ("pool") neste compartimento é relativamente desprezível, não ultrapassando 1% (12 a 20 μM ⁽⁵⁹⁾) do zinco total no corpo. Quando se lança um traçador de zinco nesse compartimento o mesmo desaparece em aproximadamente dez dias, conforme Figura 2.

Os compartimentos 2 e 3 representam sistemas de cinética lenta com $T_{1/2}=400$ dias. O compartimento 2 representa o esqueleto contendo aproximadamente 600mg de zinco, enquanto o compartimento 3, contendo aproximadamente 1690mg de zinco, está associado ao zinco distribuído uniformemente pelo corpo com processos lentos de eliminação, com $T_{1/2}$ semelhante ao do tecido ósseo (400 dias).

O último desses compartimentos (n° 4) corresponde ao zinco também distribuído pelo corpo inteiro, porém com mecanismos rápidos de eliminação, com $T_{1/2}$ de aproximadamente 20 dias. A quantidade de zinco permutável nesse último compartimento é da ordem de 30mg.

A eliminação do zinco desses três últimos compartimentos forma a excreta endógena, composta aproximadamente por: fezes=75% e urina=25% do zinco absorvido, conforme descrito por Newton e Holmes⁽⁷⁰⁾. Kay e Knight⁽⁶⁸⁾ relatam que a contribuição da excreção urinária, no homem, é da ordem de 2 a 8%. Evans⁽²⁰⁾ descreve que no rato a excreção urinária é da ordem de 1%. Levando-se em conta que o componente da excreta não absorvido, corresponde à passagem do zinco diretamente pelo intestino (100% fezes), conclui-se que a excreção desse elemento é efetuada preferencialmente pelas fezes. No ICRP n° 23⁽⁴⁸⁾ adota-se que a excreção diária do zinco pela via urinária é de 0,5mg/dia enquanto a excreção pela via fecal é de 11mg/dia.

A excreta do zinco não absorvido e endógeno formam as excretas totais representadas na Figura 2. Da curva de crescimento da excreta total infere-se que uma fração considerável do zinco ingerido é rapidamente excretado logo nos primeiros dias e o remanescente é eliminado dinamicamente com taxa fracional de remoção da ordem de 0,3% ao dia.

Todas as equações contidas na Tabela II levam em conta o nível de absorção do nutriente. Dentre os métodos que avaliam a biodisponibilidade, o balanço químico (ver Tabela I) é um dos mais utilizados em nosso meio⁽⁷¹⁾. Esta técnica determina a absorção pela diferença entre a quantidade ingerida e excretada⁽⁶¹⁾. Alguns ensaios avaliam somente a excreção pela via fecal e nesses casos a absorção obtida é denominada de absorção aparente⁽¹⁶⁾. Devido a falta de sensibilidade desse método, seus

ensaios são efetuados ao decorrer de vários dias. Quando as demais vias de excreção (urinária, perspiração) não são consideradas os resultados são conseqüentemente superestimados. Medindo-se também a excreta urinária obtém-se avaliação mais exata do nível de absorção^(16,17).

Tanto o balanço químico quanto o isotópico não diferenciam a origem do nutriente nas excretas, ou seja, a contribuição que é de origem do nutriente não absorvido daquele de origem metabólica ou endógena. Esta incapacidade metodológica dos ensaios de balanço empobrecem as inferências metabólicas dos experimentos⁽¹⁶⁾.

Heth e Hoekstra⁽¹⁸⁾ descreveram um meio alternativo para avaliar o nível de absorção real. Esses autores utilizaram dois grupos de animais (ratos). No primeiro grupo forneceram o ⁶⁵Zn radioativo na ração e no segundo grupo o ⁶⁵Zn foi administrado por injeção intramuscular. Neste estudo foram comparadas as duas curvas de retenção corpórea, da ingestão da substância e da injeção desta na circulação. Os resultados mostraram que a curva de retenção pela via ingestão sofria queda rápida até atingir aproximadamente 50 horas. A seguir, o decaimento se comportava de forma monoexponencial. Em contrapartida a curva de retenção da injeção apresentava pequeno decaimento inicial e a seguir mantinha comportamento monoexponencial, paralelo à curva da ingestão. A diferença entre a primeira fase das curvas de retenção foi interpretada como devida ao nutriente não absorvido. Disposto dessas duas curvas de retenção corpórea, Heth e Hoekstra⁽¹⁸⁾ retificaram a primeira

fase da curva da ingestão copiando o mesmo traço da curva da injeção intramuscular, conforme esquema da Figura 4.

A técnica proposta por Heth e Hoekstra⁽⁴¹⁾ foi utilizada por Davies⁽²⁴⁾ e Davies e Nightingale⁽²⁵⁾ para determinar a absorção do zinco nas diversas secções do trato intestinal de ratos. Segundo dados obtidos por Davies⁽²⁴⁾ a taxa de absorção do zinco em cada segmento intestinal é mostrada na Tabela IV, juntamente com o tempo de meia vida de remoção corpórea ($T_{1/2}$). A Figura 3 ilustra o intestino do rato indicando-se as principais secções deste sistema.

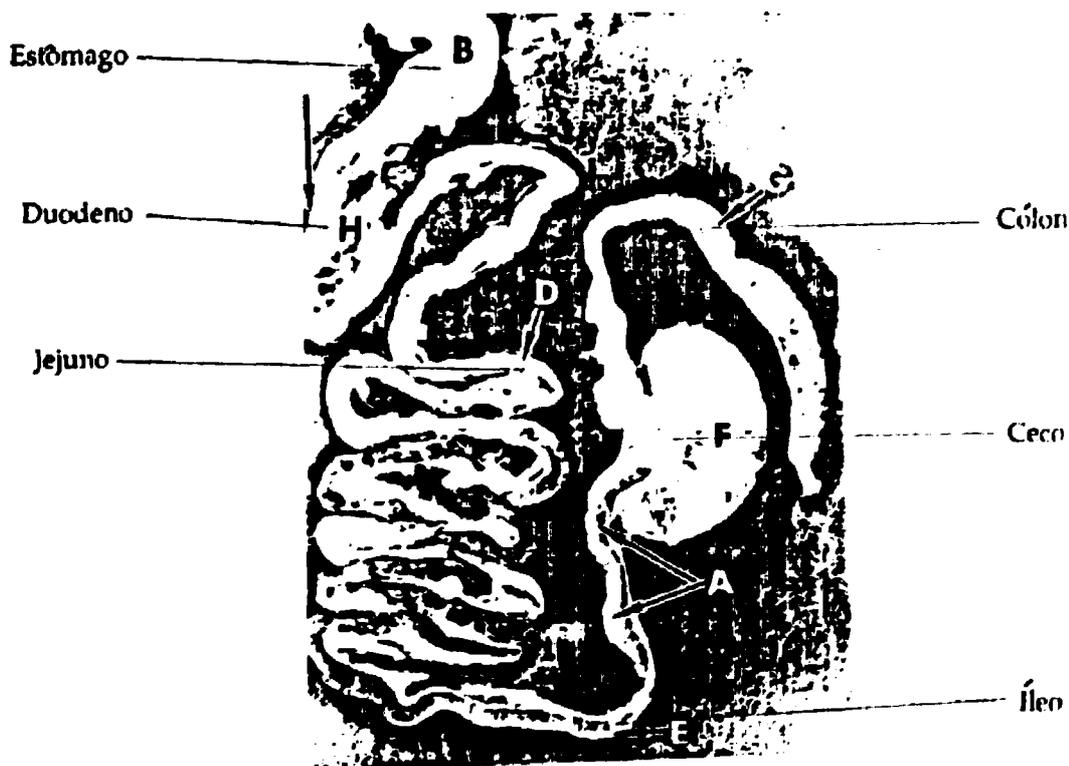


Figura 3 - Intestino do rato e suas principais secções. Bivin e col⁽⁴⁰⁾ descrevem que o comprimento do intestino do rato possui aproximadamente 105 cm. (Figura adaptada de Bivin e col⁽⁴⁰⁾).

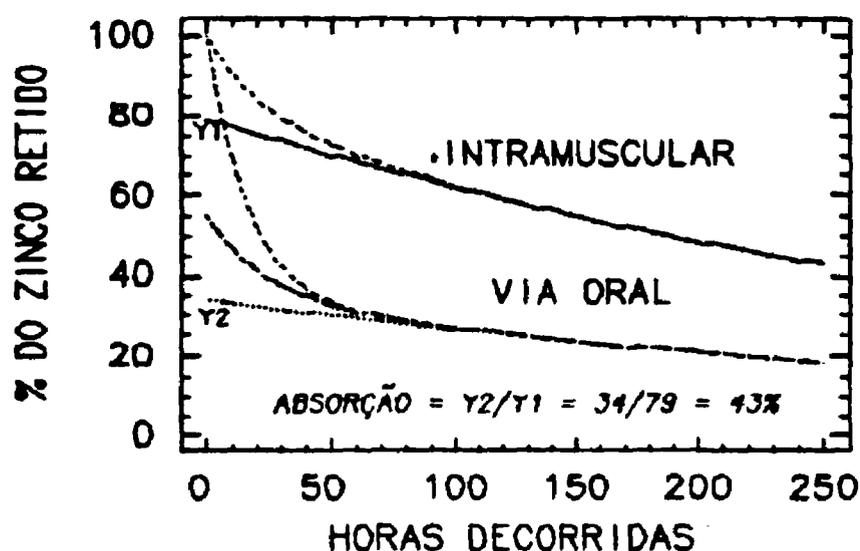


Figura 4 - Comparação das curvas de retenção corpórea do ^{65}Zn administrado na ração e por via intramuscular, no rato. A absorção é estimada pela razão: $\text{Absorção} = Y2/Y1$, cujos valores representam as intersecções das extrapolações das curvas do nutriente fornecidos pelas vias intestinal e intramuscular, respectivamente (Método proposto por Heth e Hoekstra, figura adaptada da referência n° 41).

Da Tabela IV infere-se que as secções do intestino delgado são responsáveis praticamente por toda a absorção do zinco e da maioria dos demais elementos químicos conforme critério adotado pelo ICRP n° 30(47).

Arvidsson e col.(2) descreveram outra técnica semelhante para avaliar a absorção do zinco no homem utilizando uma função matemática de dois termos exponenciais lineares para

corrigir o efeito da excreção endógena. Esses autores empregaram a metodologia dos ensaios radioisotópicos usando o contador de corpo inteiro^(31.57.66.61) construído com sensor plástico cintilador. Observaram que a curva de remoção do ⁶⁵Zn incorporado por via intramuscular variava muito pouco entre os indivíduos.

TABELA IV - Características de absorção do zinco nos diversos segmentos do intestino do rato pela deposição de 10µg de ⁶⁵Zn no lúmen e injeção intramuscular. A meia vida biológica $T_{1/2}$ representa o componente de remoção corpórea utilizada na decomposição da técnica de Heth e Hoekstra⁽⁴¹⁾.

REGIAO DO INTESTINO	$T_{1/2}$ (DIA)	% DA ABSORÇÃO TOTAL
DUODENO } Intestino	194 ± 9	57,9%
JEJUNO } Delgado	237 ± 22	8,4%
ILIO }	205 ± 5	30,1%
CECO + COLON	326 ± 190	3,0%

INJEÇÃO INTRAMUSCULAR	206 ± 14	-

Os dados experimentais de oito voluntários sadios, indicaram que o nível da retenção corpórea do zinco após 15 dias da injeção intravenosa apresentava valores entre 83% e 89% com erro padrão de 2,6%. Nesses indivíduos, a curva de retenção corpórea média foi descrita pela função:

$$R(t) = 0,15 e^{-0,08 \cdot t} + 0,85 e^{-0,0028 \cdot t}$$

onde t representa o número de dias decorridos a partir da injeção intramuscular, com a restrição de " t " ser menor ou igual a 84 dias.

Nos experimentos conduzidos com ^{65}Zn por via oral, o efeito da excreção endógena no cálculo da absorção pode ser corrigido pelo fator $R(t)^{-1}$. Arvidsson e col.⁽²⁾ avaliaram a precisão do método na determinação da absorção do ^{65}Zn incorporado pela via oral aplicando o fator de correção $R(t)^{-1}$ em indivíduos amostrados em três diferentes dias (100, 160 e 220 dia). Foi observado que a variação da medida entre os indivíduos (precisão entre-ensaios) foi da ordem de 7%. Repetindo o ensaio nos mesmos indivíduos um mês após, a variação da medida entre cada indivíduo foi de 5,7% (precisão intraensaio).

Sandström e col.^(20,31) utilizaram o método proposto por Arvidsson e col.⁽²⁾ para estudar a absorção do zinco e cálcio na região do cólon humano.

A literatura^(2,16,31,37,57,60,61,67,68,81) mostra que a metodologia dos radiotraçadores e a técnica dos contadores de corpo inteiro^(31,57,60,61) são consideradas as mais confiáveis para avaliar a absorção dos nutrientes. Isto se deve ao fato de determinarem a curva de retenção do nutriente considerando todas as vias de excreções simultaneamente.

Os contadores de corpo inteiro^(31,57,60,61) constituem instrumental de medida da radiação ionizante capazes de medir a radiação do corpo todo de seres humanos^(2,5,35,43,70,80) e animais^(21,24,25,29,35,37,41,43,77). Geralmente utilizam um ou mais detectores de grandes proporções de modo a lhes conferir

alta eficiência de contagem da radiação com poucas variações de eficiência de contagem devido à distribuição geométrica do traçador radioativo no corpo(2.16.31.57.66.61). Essas qualidades conferem aos contadores de corpo inteiro precisão e exatidão às suas medidas.

1.3 - Dose: Expressão do Efeito Deletério das Radiações

A radiação nuclear ao interagir com as moléculas da estrutura celular dissipa ali sua energia e pode provocar danos à saúde. Estudos epidemiológicos realizados com populações expostas acidentalmente às radiações(17.66) e estudos experimentais programados, utilizando animais e o próprio homem, mostraram que as radiações ionizantes produzem vários efeitos deletérios à saúde, por exemplo: eritemas, cataratas, malformações, redução da fertilidade, esterilidade, câncer, leucemia, alterações gênicas e cromossômicas que aumentam a taxa de mutação nas gerações subsequentes e podem causar a morte.

Existe certa controvérsia quanto aos efeitos de exposições de baixa dose de radiação, pois alguns autores têm apresentado algumas evidências de efeitos benéficos das exposições crônicas de baixa intensidade(22.66).

Os riscos genéticos e somáticos associados às radiações mostram que os efeitos produzidos são dependentes de vários fatores, a saber: da dose absorvida, da taxa de dose (dose absorvida na unidade de tempo), da eficiência da radiação em

produzir danos celulares, do tipo e estágio de divisão celular, do sexo e da geometria da inoculação.

O potencial deletério das radiações ionizantes é complexo de ser avaliado. Neste sentido atuam componentes de incertezas muito semelhantes àqueles da avaliação da biodisponibilidade de um nutriente. Dentre os componentes mensuráveis que compõem o risco da ação da radioatividade, a quantidade de energia depositada no tecido é preponderante para as substâncias radioativas emissoras de radiação beta e gama ou X que são os mais usados no campo médico. Por essa razão definiu-se como dose absorvida a quantidade de energia (joules) absorvida pela massa do tecido (kg)⁽⁴⁶⁾. O Sistema Internacional (S.I.) de medidas denominou essa grandeza composta como sendo o Gray (abreviadamente Gy)^(46,49).

A dose absorvida não considera fatores como da eficiência de cada radiação produzir danos, dos processos da irradiação: aguda ou crônica⁽¹⁷⁾, dos efeitos diferenciados da susceptibilidade de cada tecido e do sexo dos indivíduos. Numa tentativa de aprimorar a estimativa do risco deletério da irradiação definiu-se o conceito de dose equivalente (biológica) como sendo o produto da dose absorvida (Gy), pelo fator "Q" de qualidade da radiação e pelo fator modificador "N"^(46,49), ou mais precisamente:

$$\text{Dose Equivalente} = H(\text{Sv}) = \frac{\int_{t_0}^{\infty} D \times Q \times N \times dm}{\int dm} \quad (2)$$

$$\text{Dose Equivalente Comprometida} = H_c(\text{Sv}) = \frac{\int_{t_0}^{t_0+50} D_{00} \times Q \times N \times dm}{\int dm} \quad (3)$$

onde D_{00} corresponde a dose absorvida comprometida durante o período de 50 anos do trabalhador ou integrada nos próximos 70 anos, quando os envolvidos são indivíduos do público. Em seguida a esta definição foi preciso estabelecer os limites anuais máximos admissíveis, LAMA⁽⁴⁷⁾, a que os trabalhadores expostos ao risco de contaminação ocupacional poderiam se submeter. Os técnicos especializados da Agência Internacional de Energia Atômica, AIEA, publicaram na coletânea do Safety Serie, nº 9⁽⁴⁸⁾ estes valores. Na publicação nº 30 do ICRP⁽⁴⁹⁾ especificaram os LAMA's para a irradiação interna, isto é, quando o material radioativo foi incorporado. Ali definiram o Limite de Incorporação Anual (LIA) para a maioria dos radionuclídeos manipuláveis. As equipes que redigiram os termos da ICRP nº 30⁽⁴⁹⁾ sugeriram, até a aquisição de novos conhecimentos, o limite máximo de 0,05 Sv por ano na irradiação de corpo inteiro e para efeitos biológicos estocásticos^(49.68). Este valor de dose é baseado no homem padrão, com características fisiológicas e anatômicas definidas na ICRP nº 23⁽⁴⁸⁾

Quase sempre o cálculo de dose se reveste de uma atividade parecida com as urgências de um pronto socorro, isto é, a estimativa de dose precisa ser calculada com segurança e rapidez. Os acidentes nucleares envolvem inúmeras situações diferenciadas de irradiação⁽⁶⁶⁾. Também, milhares de pacientes são submetidos a exames na área da medicina nuclear, onde o

material radioativo é incorporado propositalmente a fim de extrair informações do seu metabolismo ou para destruir tecidos (p.ex. radioiodoterapia). Essas circunstâncias necessitam de procedimentos rápidos e eficientes para avaliar o risco deletério da radiação mediante a dose equivalente.

A técnica do contador de corpo inteiro tem sido referenciada(2.18.70) como uma das mais eficientes para estimar a dose radioativa proveniente de acidentes com material radioativo em que haja incorporação e também nos estudos da biodisponibilidade. A partir do conhecimento de poucos parâmetros a dose pode ser facilmente calculada. Esses parâmetros correspondem 1°) ao tempo "t" decorrido entre o acidente e a medida no contador de corpo inteiro, 2°) a eficiência "ε" de contagem do sistema e 3°) o "LIA" . Conhecendo-se os valores numéricos destes três parâmetros a dose é avaliada pela expressão:

$$H(Sv) = \text{Medida do CCI}/R(t) \quad (4)$$

onde $R(t)$ é o valor numérico da expressão matemática da curva de retenção para a respectiva via de incorporação, as quais encontram-se nas publicações da ICRP nº 30(49) e 54(52). É demonstrado assim a importância dos detectores de corpo inteiro nos campos da radiodosimetria e da nutrição.

O detector de corpo inteiro é um instrumento que permite avaliar facilmente a dose no corpo todo, entretanto muitas das substâncias radioativas se concentram preferencialmente em certos tecidos orgânicos e portanto a dose,

na região, poderá ser muito alta. Nesses casos é necessário calcular a dose absorvida nessa região. O cloromerodrin radioativo é utilizado para avaliar a função renal pois tem a propriedade de se concentrar no córtex renal. A administração do cloromerodrin sem a devida análise de dose absorvida nos rins poderá causar danos irreparáveis àqueles órgãos⁽¹⁰⁾.

O comitê promovido pela Sociedade de Medicina Nuclear⁽¹¹⁾ estabeleceu simplificadaamente uma metodologia para calcular a dose absorvida nos diversos órgãos. Esta metodologia é conhecida como MIRD (Medical Internal Radiation Dose)^(12,13). As bases teóricas do MIRD foram publicadas numa série de suplementos do Journal Nuclear Medicine⁽¹⁴⁾. Neles encontram-se tabelados os principais parâmetros para o cálculo da dose absorvida. No cálculo da dose, devem ser conhecidos os seguintes parâmetros:

- 1 - A quantidade de radioatividade localizada inicialmente nos vários órgãos.
- 2 - A função de retenção da componente radioativa em cada órgão, isto é, a cinética de distribuição da substância radioativa em cada um dos compartimentos orgânicos.
- 3 - A quantidade de energia e tipo de radiação que é emitida em cada transformação nuclear (desintegração).
- 4 - A fração " Φ (Órgão alvo \leftarrow Órgão fonte)" da energia da radiação, que emitida do órgão fonte é depositada no órgão alvo por elemento de massa. Os valores de " Φ " para diferentes radioisótopos encontram-se tabelados⁽¹⁵⁾.

Integrando-se a função de retenção do material radioativo num órgão ao longo de 50 anos (órgão fonte), calcula-se a quantidade de átomos ali transformados. Multiplicando-se este valor pela energia liberada por cada transformação obtém-se a energia total. Conhecendo-se a fração "f" dessa energia que atinge o órgão de interesse (alvo) pode-se avaliar o nível de dose nele absorvida. Essa sistemática de cálculo é descrita detalhadamente por Smith⁽²³⁾.

Depreende-se desse protocolo que o conhecimento das funções cinéticas de retenção da substância radioativa é fundamental na avaliação da dose interna de cada órgão. As funções de retenção geralmente são obtidas por amostragens diretas no órgão ou inferidas de análise compartimental^(3,36,76,77). Essas funções são expressas pela combinação linear de termos exponenciais.

Godfrey⁽³⁶⁾ descreve que a decomposição de funções multiexponenciais, empregando o método dos mínimos quadrados não linear^(6,26,24), está limitada na prática à caracterização de 3 ou 4 componentes exponenciais (ou compartimentos). Experimentos que utilizam o detector de corpo inteiro para avaliar a ingestão de substâncias radioativas, tanto para fins de estudos nutricionais como de dosimetria, são incapazes de explorar a complexidade das funções de retenção de cada segmento do intestino, conforme mostrado na Figura 2. Por essa razão, os pesquisadores ignoram os dados experimentais das primeiras horas após a ingestão^(36,37,41,77,80,81,86). Esta conduta poderia dar margem a um conjunto de indagações, a saber:

- 1° - Essa limitação aparente estaria mascarando informações fisiológicas importantes?
- 2° - A ausência de medidas nas primeiras horas influenciaria os resultados dos fluxos entre os compartimentos quando avaliados pela metodologia da análise compartimental?
- 3° - Estariam presentes na primeira fase dos dados experimentais informações que permitiriam calcular a fração de absorção dos nutrientes e das substâncias radioativas?

O presente trabalho procurará examinar estes aspectos.

2. PROPOSIÇÃO DO TRABALHO

Propõe-se um novo método de determinação dos parâmetros relacionados com absorção intestinal de substâncias ingeridas, a saber:

- 1) taxa de absorção,
- 2) tempo médio de trânsito no lúmen,
- 3) dispersão no lúmen e
- 4) interpretação da curva de retenção corpórea utilizando dois modelos matemáticos:

4.1 - Modelo bicompartimental com abordagem clássica

4.2 - Modelo bicompartimental acrescido do tubo intestinal

Para cumprir essa finalidade foi projetado e construído um detector de radiação de corpo inteiro para pequenos animais e desenvolveu-se um modelo matemático para interpretar cineticamente a passagem do bolo alimentar pelo lúmen intestinal, utilizando a biocinética do ^{65}Zn radioativo como modelo experimental.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Instrumentação para medida da atividade incorporada.

3.1.1 - O Detector de Radiação de Corpo Inteiro.

Um detector de radiação de corpo inteiro, DCI, foi desenvolvido nos Laboratórios de Detectores Cintiladores do Departamento de Aplicações da Radiação na Engenharia e na Indústria, IPEN/CNEN-SP, utilizando o plástico cintilador. Este sensor foi obtido pela polimerização de monômero estireno (Cia. Brasileira de Estireno, Brasil) onde se adicionou os solutos cintiladores PPO (2,5 difenil-oxazol) e POPOP (1,4-di-2-(5 fenil-oxazolil)-benzeno) ambos da Merck (Alemanha), em proporções (volume, peso) de 0,5% e 0,05%, respectivamente^(39,66).

O monômero estireno foi previamente purificado por destilação à baixa pressão (10mmHg) à temperatura de 31°C. A eficiência da destilação foi determinada por espectrofotometria no comprimento de onda de 320nm, usando o equipamento Cary, modelo 118 (EUA). A técnica de produção do cintilador plástico e as determinações de suas características foram previamente descritas por Mesquita e Hamada⁽⁶⁶⁾ e Hamada e Mesquita⁽³⁹⁾.

Após a obtenção do produto polimerizado tomou-se pequenos blocos desse detector (diâmetro=10mm; espessura=1,5mm) e deles avaliou-se o comprimento de onda de emissão máxima de fluorescência, utilizando um espectrofotômetro de fluorescência marca Perkin Elmer, modelo MPS-2A (EUA). O pico de resposta luminosa máximo correspondeu a 422nm, valor compatível com o uso

de uma fotomultiplicadora RCA modelo 8054 (EUA) utilizada na construção do detector.

O bloco cintilador foi usinado, polido e encapsulado em peças de aço inoxidável conforme o esquema mostrado nas Figuras 5 e 7. Uma fotomultiplicadora marca RCA modelo 8054 de 7,62cm de diâmetro foi acoplada ao detector com graxa de silicone⁽³⁰⁾.

O divisor de tensão para essa fotomultiplicadora e o pré-amplificador foram também projetados e construídos em nossos laboratórios, conforme esquema da Figura 6.

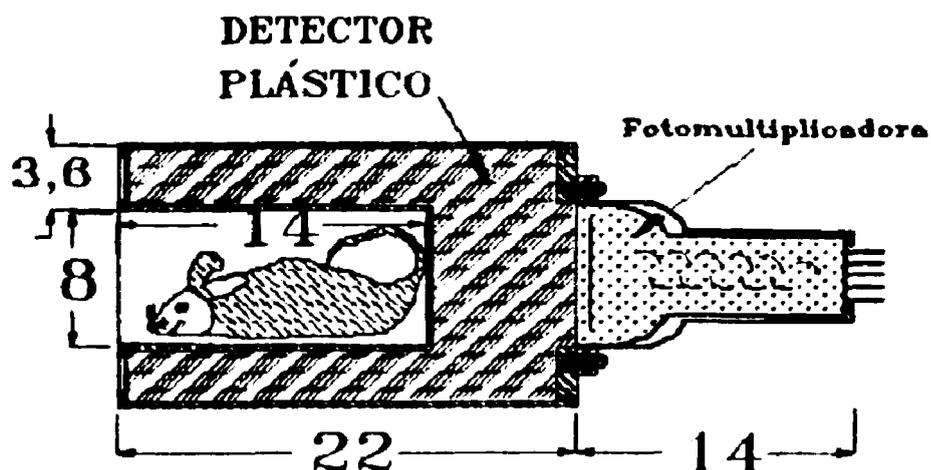


Figura 5 - Esquema do detector de corpo inteiro (DCI). As medidas são fornecidas em centímetros. Todo o encapsulamento do detector foi construído com aço inoxidável.

A Figura 7 ilustra uma vista do detector utilizado. A Figura 8 mostra o sistema detector blindado com peças de chumbo de 5cm de espessura e a eletrônica utilizada na calibração do sistema e nas medidas experimentais dos animais.

3.1.2 - A Instrumentação Eletrônica Utilizada no DCI

Utilizou-se uma fonte de alta tensão marca Ortec modelo 556 (EUA) para alimentar a fotomultiplicadora. A saída do pré-amplificador foi acoplada eletronicamente a uma unidade amplificadora da Ortec modelo 435-A (EUA). Utilizou-se um discriminador monocal de sinal da Ortec modelo 551 (EUA) e um contador-temporizador de contagens de impulsos da Ortec, modelo 776. Todos esses módulos foram conectados e alimentados por um bastidor com fontes de alimentação, produzido na Divisão de Eletrônica e Manutenção do IPEN-CNEN/SP.

Para estabelecer os níveis de discriminação dos sinais eletrônicos na unidade monocal, utilizou-se um gerador de sinais da Ortec modelo 448 e um analisador multicanal da Norland-Ortec modelo 7450. A Figura 9 ilustra o espectro do ^{65}Zn , da radiação de fundo (BG) e a região selecionada para as medidas de radioatividade.

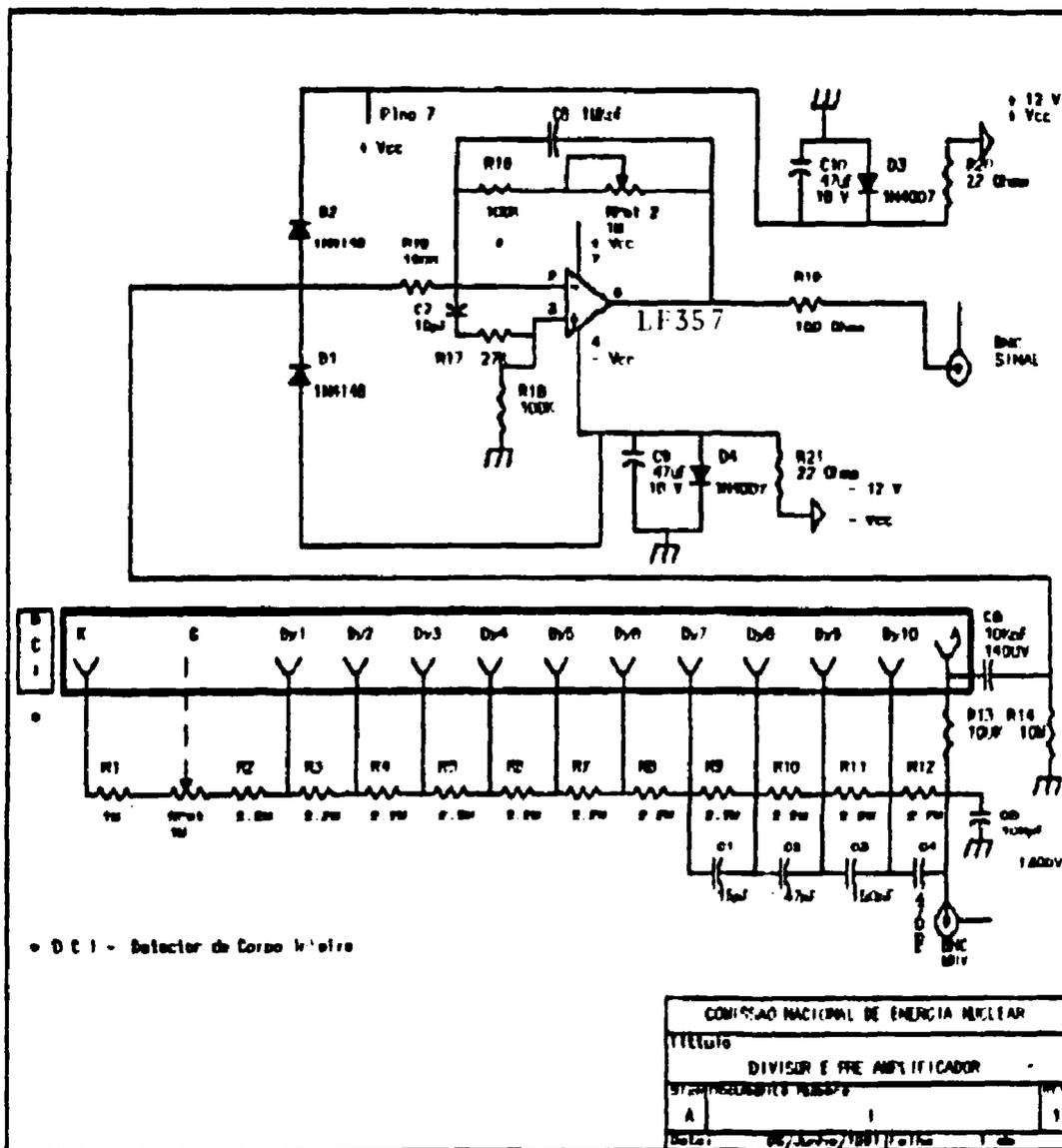


Figura 6 - Esquema elétrico do divisor de Tensão para a fotomultiplicadora RCA modelo 8054 e o pré-amplificador (Projetados em nosso Laboratório).

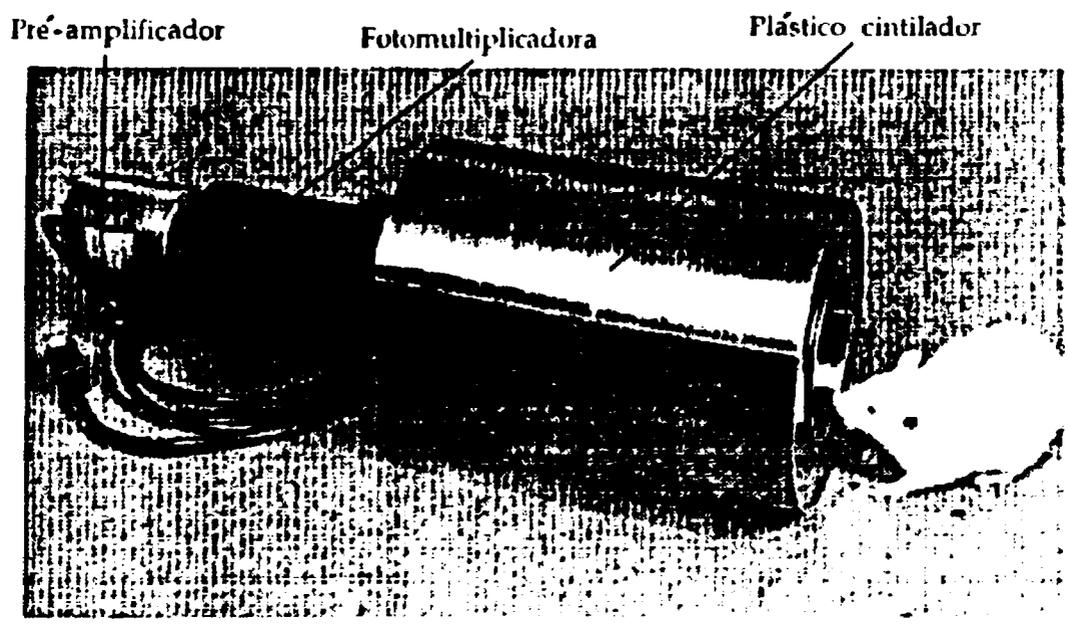


Figura 7 - Vista geral do sistema sensor de radiação desenvolvido neste trabalho.

3.2 - O Material Radioativo - ⁶⁵Zn

Dez miligramas de óxido de zinco (ZnO) natural foram selados em uma ampola de quartzo e irradiados no reator IEA-R1 do IPEN-CNEN/SP. Obteve-se o material radioativo irradiando a ampola contendo o ZnO, por 20 dias úteis, em regime de 8 horas por dia num fluxo de neutrons da ordem de 10^{13} neutrons \cdot cm $^{-2}\cdot$ s.

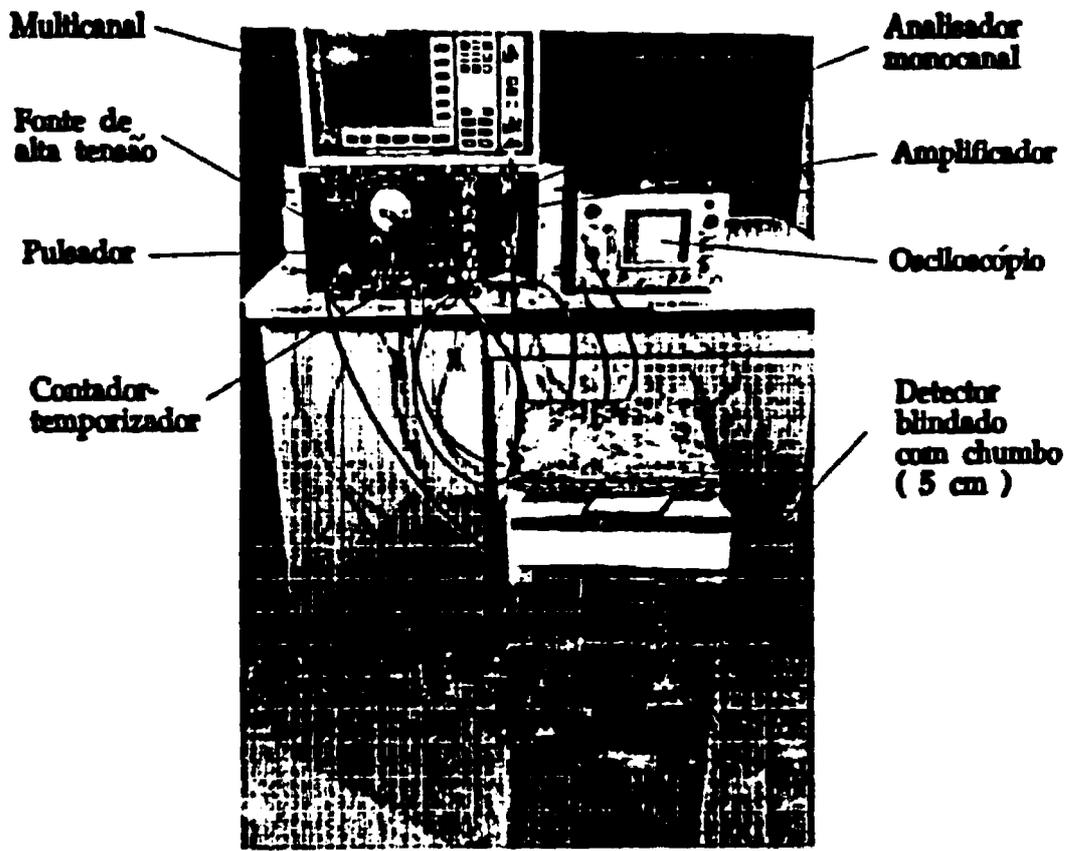


Figura 8 - Vista geral do detector (blindado com peças de chumbo de 5cm de espessura) e a eletrônica utilizada na sua calibração e medidas.

O zinco natural contém vários isotópos, a saber:

^{64}Zn - 48,9%; ^{66}Zn - 27,8%; ^{67}Zn - 4,1%; ^{68}Zn - 18,6%

Na produção do ^{68}Zn a principal reação nuclear corresponde a $^{64}\text{Zn}(n,\gamma)^{68}\text{Zn}$. As demais reações nucleares produzem radioisótopos de meia vida curta que decaem ao decorrer de poucos dias após a irradiação. O ^{68}Zn decai com meia vida física de 243,8 dias emitindo raio gama com energia de 1115 keV.

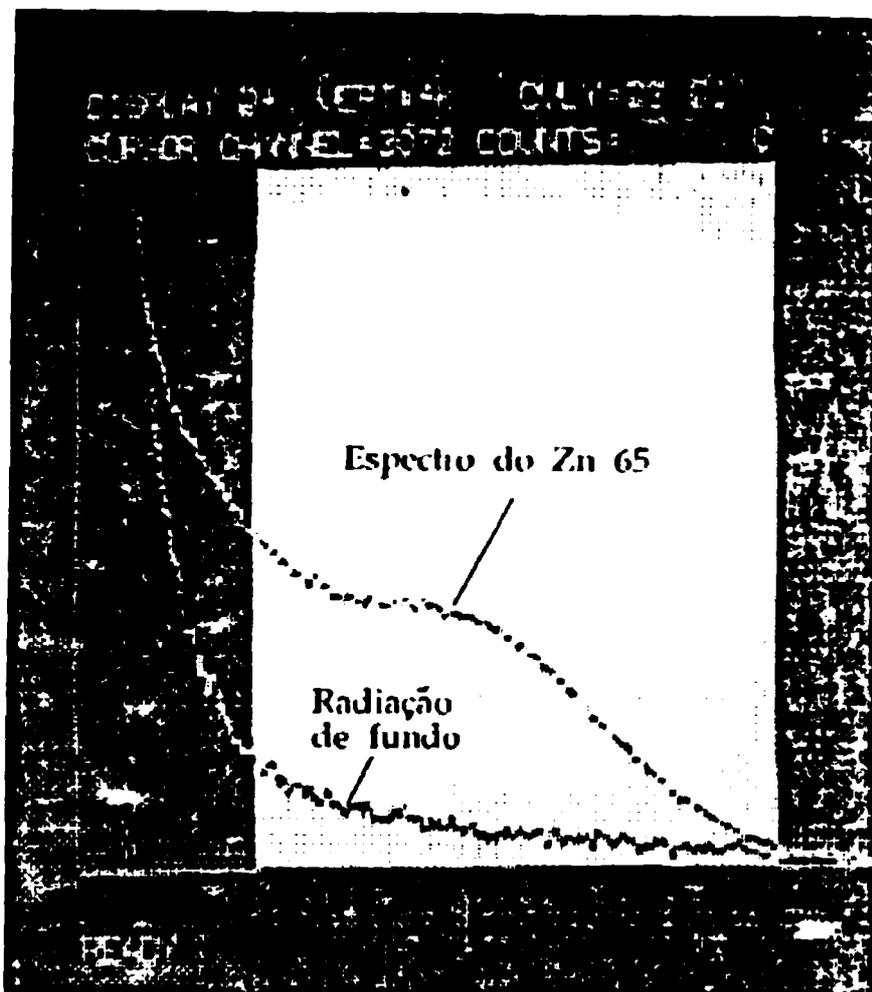


Figura 9 - Espectro gama do ^{65}Zn e da radiação de fundo (BG) medidas no detector DCI. A faixa entre os espectros corresponde a região de sinais selecionados nos discriminadores do analisador de sinais. Os espectros obtidos foram semelhantes aos descritos por Arvidson e col⁽²⁾.

A ampola irradiada foi retirada do reator e o produto radioativo processado no Departamento de Processamento (TP) do IPEN-CNEN/SP. O material radioativo foi deixado em repouso para decaimento por 14 dias a fim de diminuir a influência de outros

produtos radioativos interferentes. A atividade específica do ^{65}Zn produzido foi de $3,7\text{KBq}\cdot\mu\text{g}^{-1}$ ($0,1\mu\text{Ci}\cdot\mu\text{g}^{-1}$). A massa do ZnO irradiado contendo aproximadamente $22,2\text{MBq}$ ($600\mu\text{Ci}$) foi diluída em 2ml de solução $0,2\text{M}$ de ácido clorídrico.

3.3 - Animais de Experimentação

Os animais utilizados nos experimentos foram ratos albinos da linhagem Wistar, recém desmamados, fornecidos pelo biotério da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, com massa aproximada de 50g . Utilizou-se um total de 48 animais distribuídos em quatro experimentos não simultâneos (12 animais por experimento). Durante todo o tempo foram mantidos em gaiolas construídas com aço inoxidável.

3.4 - Composição da Ração.

3.4.1 - Ração Controle

A ração controle de caseína foi preparada com os seguintes nutrientes (em porcentagem de massa):

Caseína.....	20%	Oleo de milho.....	5%
Celulose.....	5%	Amido.....	54,9%
Sacarose.....	10%	DL metionina.....	0,3%
Mistura salina.....	3,5%	Bitartarato de colina..	0,27%
Mistura vitamínica..	1%	Carbonato de Cálcio....	0,27%(1)
		Carbonato de Cálcio....	2,7% (2)

(1) Concentração de CaCO_3 fornecida aos ratos n° 1, 2 e 3 do experimento n° 1, a todos os ratos do experimento n° 2, ratos n° 1 a 6 dos experimentos n° 3 e 4.

(2) Concentração de CaCO_3 fornecida aos ratos n° 4, 5 e 6 do experimento n° 1, ratos n° 7 a 12 dos experimentos n° 3 e 4.

3.4.2. - Ração Rica em Celulose.

Seis animais (ratos n° 7 a 12) do experimento n° 2, foram alimentados com a ração controle suplementada com 5% de celulose microcristalina (10% de celulose microcristalina no total) com a finalidade de estudar as alterações do tempo de trânsito intestinal e a sua repercussão na absorção do zinco.

3.4.3 - Ração Contendo o ^{65}Zn Radioativo.

Após o preparo das rações formuladas acima, tomou-se 60g de cada uma delas e adicionou-se 6MBq (36 μCi) da solução do ^{65}Zn radioativo. O preparado foi homogeneizado e seco em estufa ventilada a 40°C durante uma noite (12 horas).

3.5 - Treinamento Alimentar dos Animais

Na primeira fase dos experimentos os animais recém desmamados de cada grupo receberam a ração e água na forma "ad libitum". Esse período de maturação dos animais durou aproximadamente 28 dias. Nos últimos 10 dias dessa fase os animais foram condicionados a se alimentarem com 5g de ração fornecidas às 17 horas e às 7 horas do dia seguinte. O objetivo desse condicionamento foi o de habituar os animais a ingerir 5g de ração no mais breve período de tempo (aproximadamente 30 minutos).

Na segunda fase do experimento, na parte da manhã, quando os animais se encontravam em jejum por aproximadamente 14 horas, forneceu-se para cada animal, em uma única vez, 5g da ração contendo aproximadamente 100kBq (2,5µCi) do ^{65}Zn , ou em termos de massa, aproximadamente 30µg de ^{65}Zn .

Para seis ratos do experimento n° 1 a ração radioativa foi substituída pela mesma quantidade da ração controle, ou seja, desprovida do ^{65}Zn . Particularmente, nesses seis animais, o ^{65}Zn radioativo foi introduzido pela via intramuscular (100kBq ou 2,5µCi em solução fisiológica) seguindo a técnica descrita por Heth e Hoekstra⁽¹⁾.

3.6 - Protocolo Experimental das Medidas.

Após o jejum noturno de aproximadamente 14 horas, foi fornecido aos animais 5g da ração contendo o radioisótopo ^{65}Zn como descrito no item 3.4.2 ou 3.4.3. Os animais ingeriram esta ração no intervalo de 0,5 hora a 1 hora.

Apesar do treinamento de condicionamento alimentar e do jejum de 14 horas, ao se oferecer os 5g de ração contendo ^{65}Zn , ingeriram, na maioria das vezes, somente uma fração dos 5g, conforme Tabela V.

A Tabela VI mostra a massa ("peso") média dos ratos em cada experimento: 1°) no desmame, 2°) ao se fornecer a ração contendo o ^{65}Zn (instante da determinação da absorção) e 3°) a

média de consumo de ração durante a primeira fase dos experimentos (desmame e treinamento alimentar).

Após a ingestão da ração radioativa iniciou-se as medidas da radioatividade de corpo inteiro para cada um dos ratos. Em média, foram efetuadas 30 a 40 medições em cada animal, distribuídas ao longo de aproximadamente 300 horas após a ingestão da ração contendo o ^{65}Zn . Durante as primeiras 24 horas as medidas foram efetuadas em intervalos de aproximadamente uma hora. Posteriormente esse intervalo foi paulatinamente dilatado, finalizando com uma medida por dia. O intervalo de tempo entre um experimento e outro foi de aproximadamente 90 dias.

TABELA V - Quantidades ingeridas da ração no início de cada experimento

E N S A I O	a) RAÇÃO RADIOATIVA INGERIDA.....: (g) b) RADIOATIVIDADE DO ^{65}Zn INGERIDA.....: (kBq) c) Zn TOTAL INGERIDO (da ração + ^{65}Zn)...: (µg)											
	NUMERO DO ANIMAL NO EXPERIMENTO											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1 a	-	-	-	-	-	-	3,0	3,4	4,3	4,9	4,7	4,8
1 b	-	-	-	-	-	-	1,5	1,7	2,2	2,5	2,4	2,4
1 c	-	-	-	-	-	-	142	160	203	231	222	227
2 a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2 b	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2 c	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3 a	4,6	4,7	3,7	4,7	4,6	4,6	-	4,9	4,9	4,9	4,8	4,9
3 b	2,3	2,4	1,9	2,4	2,3	2,3	-	2,5	2,5	2,5	2,4	2,5
3 c	214	219	172	219	214	214	-	228	228	228	223	228
4 a	5,0	1,3	1,6	4,0	1,0	3,5	5,0	5,0	5,0	4,8	1,4	4,0
4 b	2,5	0,7	0,8	2,0	0,5	1,8	2,5	2,5	2,5	2,4	0,7	2,0
4 c	163	42	52	130	33	114	163	163	163	156	46	130

- Valores não controlados no experimento.

TABELA VI - Dados iniciais de massa dos ratos nos diversos experimentos e o correspondente consumo de ração.

EXPERI MENTO:	RATOS N° 1-6			RATOS N° 7-12		
	Massa(g)		Consumo	Massa(g)		Consumo
	Inicial	Final	Ração(g)	Inicial	Final	Ração(g)
1	70± 2	257±12	#	71± 2	269±12	#
2	75± 2	192±25	#	72±25	274±22	#
3	69± 3	134±10	337±29	69± 3	210±26	462±31
4	57± 1	210±19	365±39	57± 1	193±18	381±26

- Informação não controlada no experimento

Cada medida seguia o seguinte esquema:

- 1° - Medida da radiação de fundo do equipamento (Bg1, "background")
- 2° - Medida do animal (A)
- 3° - Medida da radiação de fundo do equipamento (Bg2)
- 4° - Medida de um simulador de rato contendo ^{60}Zn distribuído em palha de arroz, para fins de controle de eficiência do equipamento e do decaimento do ^{60}Zn (P)

Finalizadas essas 4 medidas calculou-se:

$$r(t) = \frac{A - Bg1}{P - Bg2} \quad (5)$$

Para cada rato determinou-se a média das três primeiras medidas e considerou-se esta média como o valor experimental teórico do instante igual a zero, ou seja:

$$r_{\text{medio}} = \frac{r(t=0) + r(t=1) + r(t=2)}{3} \quad (6)$$

A seguir todos os valores de $r(t)$ foram recalculados, inclusive as três primeiras medidas, e expressos em relação ao valor médio r_{medio} , isto é:

$$R(t) = r(t) \div r_{\text{medio}} \quad (7)$$

Para cada valor do tempo "t" lançou-se graficamente os pares de pontos (t versus R(t)).

3.7 - Descrição dos Quatro Experimentos

A Figura 10 mostra um diagrama dos quatro experimentos enfatizando aqueles grupos de ratos tratados de modo semelhantes (grupos hachureados). A repetição dos experimentos teve a finalidade de enriquecer a amostragem e com os testes estatísticos da análise de variância estudar as componentes de variações de origem supostamente a) biológica e b) da metodologia empregada.

3.7.1 Experimento N° 1 - Dois Grupos: Via Injeção e Via Ingestão

Este experimento teve como finalidade comparar os resultados da determinação da absorção do nutriente zinco, confrontando o método de Heth e Hoekstra⁽⁴¹⁾ e o proposto em nosso trabalho. Os seis primeiros ratos incorporaram o ⁶⁵Zn por via intramuscular (grupo: via injeção) conforme descrito no

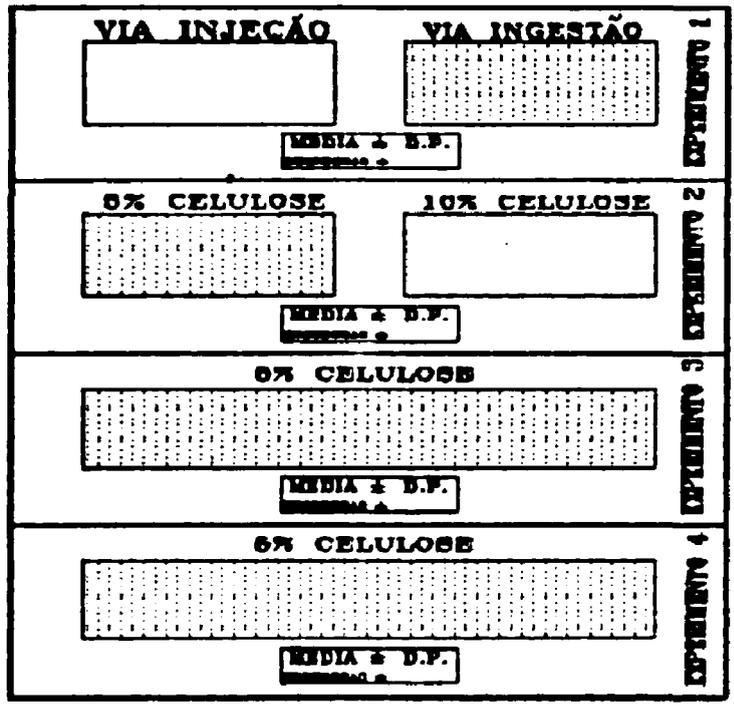


Figura 10 - Esquema dos quatro experimentos realizados. Em cada experimento empregou-se 12 ratos, modificando o tipo da ração fornecida. Em cada experimento foi selecionado um grupo de 6 ratos que foram alimentados com a ração controle (identificados em cada ensaio pela área hachureada).

item 3.5,, nos demais, o ⁶⁵Zn foi fornecido na ração controle (grupo: via ingestão) como descrito no item n° 3.4.3.

No final deste experimento o nível de absorção do ⁶⁵Zn foi determinado seguindo o procedimento descrito por Heth e Hoekstra⁽⁴¹⁾, ou seja, após aproximadamente 50 horas os pares de

pontos (t e R(t)) de cada um dos dois grupos foram ajustados à função exponencial n° (8) e (9),

$$\text{Via Injeção : } Y_{\text{injecção}}(t) = Y_{0\text{injecção}} \cdot e^{-a_1 t} \quad (8)$$

$$\text{Via Ingestão: } Y_{\text{ingestão}}(t) = Y_{0\text{ingestão}} \cdot e^{-a_2 t} \quad (9)$$

utilizando o método dos mínimos quadrados^(p. 26. 27). $Y_{0\text{injecção}}$, $Y_{0\text{ingestão}}$, a_1 e a_2 são os parâmetros de regressão de cada um dos experimentos.

Dispondo dos parâmetros de regressão, a absorção foi calculada pela razão:

$$\text{Absorção} = \frac{Y_{\text{ingestão}}}{Y_{\text{injecção}}} \quad (10)$$

Os dados experimentais do grupo "Via Ingestão" foram submetidos aos ajustes de regressão que fazem parte da metodologia proposta neste trabalho, descrita adiante, e os resultados do parâmetro absorção dos dois métodos foram comparados por análise estatística do teste "t" de Student⁽¹²⁾.

3.7.2 - Experimento N° 2 - Dois Grupos: Ração Controle e com 10% celulose

Este experimento teve como finalidade verificar a sensibilidade do método para diferenciar velocidades de trânsito do bolo alimentar no lúmen. Para isto selecionou-se dois grupos de seis ratos. Durante todo o processo de treinamento alimentar o

primeiro grupo (ração controle, 5% celulose) foi alimentado com a ração controle descrita em 3.4.1. Da mesma forma seis outros animais (grupo: 10% celulose) foram alimentados com a ração rica em celulose, descrita em 3.4.2.

3.7.3 - Experimentos N° 3 e 4

Estes dois experimentos tiveram como objetivo aumentar a amostragem populacional, visando estudar a reprodutibilidade metodológica dos diversos parâmetros calculados. Para isto, dois grupos de 12 animais foram alimentados com a ração controle descrita em 3.4.1.

3.8 - Análise Estatística

3.8.1 - Comparação entre Grupos

As comparações efetuadas entre grupos foram avaliadas com o teste "t" de Student⁽²²⁾. Adotou-se em todas as comparações o nível de probabilidade $P \leq 0,05$ para a aceitação da hipótese de nulidade.

3.8.2 - Precisão Intraensaio e Interensaio.

A precisão intraensaio e interensaio para cada um dos cinco parâmetros calculados (Absorção=1-U, $t_{0.05}$, LMA, $k_{1.0}$ e $k_{1.5}$,

denominados genericamente de "X") foram avaliadas por meio de análise de variância de populações com os critérios das amostragens de tamanhos diferentes(24). Na Tabela VII encontram-se o esquema dos cálculos da análise de variância para cada um dos parâmetros "X".

3.8.3 - Exatidão do Método.

A exatidão do método do compartimento "tubo", descrito por uma função sigmoideal, para calcular a absorção de nutrientes foi avaliada pela comparação entre os resultados do experimento n° 1. Confrontou-se os resultados da absorção do "grupo injeção", obtidos pelo método de Heth e Hoekstra(21) versus os resultados obtidos do grupo "ingestão" calculados pela regressão da função contendo a sigmóide (equação (20) descrita no item 3.10.2).

3.9 - Modelos Analíticos para Ajustar os Dados Experimentais

3.9.1 - Tendência Gráfica dos Dados Experimentais

Aspecto Sigmoideal com Termos Exponenciais

O perfil da curva de retenção corpórea do ⁶⁵Zn, R(t) em função do tempo, sugeriu conter um termo sigmoideal, uma exponencial e uma constante, isto é:

$$R(t) = \frac{U}{1 + (t/t_{50})^n} + A_1 \cdot e^{-a_1 \cdot t} + A_2 \tag{11}$$

$\underbrace{\hspace{10em}}_{\text{sigmóide}}$
 $\underbrace{\hspace{10em}}_{\text{exponencial}}$
 $\underbrace{\hspace{10em}}_{\text{constante}}$

TABELA VII- Esquema de cálculos para estimar a precisão interensaio (variação entre os experimentos) e intraensaio (variação dentro do próprio experimento)

FONTE DE VARIACÃO	G.L.	Soma dos Quadrados	Variância	PRECISAO Desvio Padrão
Interensaio (Entre experimentos)	a-1	$SQ_E = \sum \frac{X_{1j}^2}{n_1} - C$	$s_E^2 = \frac{SQ_E}{a}$	$dp_E = \sqrt{s_E^2}$
Intraensaio (Dentro experimento)	N-a	$SQ_D = SQR - SQ_E$	$s_D^2 = \frac{SQ_D}{N-a}$	$dp_D = \sqrt{s_D^2}$
Total	N-1	$SQR = \sum \sum X_{1j}^2 - C$	-	-

$C = (\sum \sum X_{1j})^2 / N$, soma de todos "X" ao quadrado e dividida pelo número total "N" de ratos nos a=4 experimentos. $X_{1j} = \sum X$ dos n_1 ratos ensaiados no iésimo experimento, n=6 para o experimento nº 1 e 2 e n=12 para os experimentos 3 e 4. G.L = graus liberdade.

onde: "U" representa a fração do traçador não absorvido,

"t₅₀" é o tempo médio de trânsito do bolo alimentar,

"d" é um parâmetro associado ao espalhamento do bolo alimentar durante a sua trajetória no lúmen intestinal,

"A₁" e "a₁" são parâmetros do termo exponencial e

"A₂" uma constante.

3.10 - Análise Compartmental

Com a intenção de dar maior conteúdo interpretativo aos dados experimentais foi utilizada a metodologia da análise compartmental (S. G. 7, 18, 36, 63, 70, 77). Em função do comportamento dos dados experimentais foram formulados dois modelos analíticos, a saber:

3.10.1 - Modelagem Clássica

Um modelo clássico de abordagem dos dados experimentais é mostrado no esquema da Figura 11-B, cujas equações diferenciais são descritas por (13) e (14):

$$\frac{dC_1(t)}{dt} = -(k_{12} + k_{10})C_1(t) \quad (13)$$

$$\frac{dC_2(t)}{dt} = k_{12} \cdot C_1(t) \quad (14)$$

Supondo que no instante inicial ($t=0$) o compartimento "C₁" contenha toda a quantidade do traçador radioativo ("Ab"), então as soluções integrais das equações (13) e (14) resultam nas equações exponenciais seguintes:

$$C_1(t) = Ab \cdot e^{-(k_{12} + k_{10}) \cdot t} \quad (15)$$

$$C_2(t) = \frac{k_{12} \cdot Ab}{(k_{12} + k_{10})} \cdot \{ 1 - e^{-(k_{12} + k_{10}) \cdot t} \} \quad (16)$$

O DCI é um instrumento que amostra, ou mensura, todos os compartimentos simultaneamente, com a mesma eficiência, e portanto, o DCI amostra a combinação linear dos dois compartimentos, C₁(t) e C₂(t), ou mais concisamente:

$$\text{Medida DCI no tempo "t"} = R(t) = C_1(t) + C_2(t) \quad (17)$$

ou,

$$C_1(t) + C_2(t) = \frac{k_{10} \cdot Ab}{(k_{12} + k_{10})} \cdot e^{-(k_{12} + k_{10}) \cdot t} + \frac{k_{12} \cdot Ab}{(k_{12} + k_{10})} \quad (18)$$

A equação (18) representa analiticamente o modelo da Figura 11-B, quando se utiliza o DCI nas amostragens experimentais. Conhecido o valor inicial "Ab" os dois parâmetros, "k₁₂" e "k₁₀" são determinados pelo método dos mínimos quadrados não linear^(12,13). No presente trabalho utilizou-se o código ANACOMP⁽¹³⁾ para ajustar os pontos experimentais à função n° (18).

3.10.2 - Modelagem Incluindo uma Componente Sigmoidal.

Neste trabalho foi utilizada uma alternativa à modelagem clássica conforme esquema da Figura 11-A. Considerou-se que na passagem do ⁶⁵Zn pelo lúmen somente uma fração "f." é absorvida e participa das trocas entre os compartimentos.

Supondo que a quantidade total do traçador radioativo seja igual a 1 e o processo de sua transferência, do lúmen para o compartimento n° 1, seja relativamente rápido frente aos outros processos⁽¹²⁾, então na Figura 11-A a quantidade do traçador radioativo introduzido no compartimento n° 1 corresponde a:

$$Ab = 1 - U \tag{19}$$

Assim, a equação de amostragem de corpo inteiro para o modelo da Figura 11-A pode ser representado por:

$$R(t) = \frac{U}{1 + (t/t_{50})^\sigma} + \frac{k_{10} \cdot (1-U)}{(k_{12} + k_{10})} \cdot e^{-(k_{12} + k_{10}) \cdot t} + \frac{k_{12} \cdot (1-U)}{(k_{12} + k_{10})} \tag{20}$$

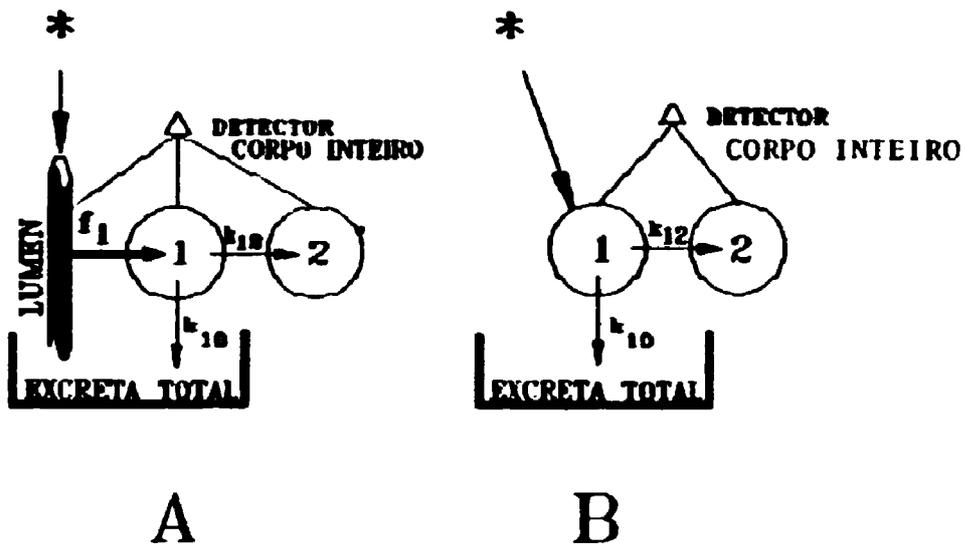


Figura 11 - Diagramas dos modelos. "A" Modelo que assume a passagem do ^{65}Zn pelo lúmen, uma fração não é absorvida e portanto não é compartilhada com os compartimentos 1 e 2. "B" todo o ^{65}Zn é compartilhado.

A equação (20) é semelhante à equação (11) descrita no item 3.9.1, dando consistência a esta interpretação.

Para determinar os cinco parâmetros, isto é, "U", " $t_{1/2}$ ", "d", " k_{12} " e " k_{21} ", os pares de pontos (t versus R(t)) de cada animal, foram ajustados à função n° (20) empregando o método dos mínimos quadrados não linear (Levenberg-Marquand).

A estimativa do espalhamento do material radioativo no lúmen foi expressa pela largura à meia altura (LMA) utilizando uma expressão empírica proposta no presente trabalho, isto é:

$$LMA = 3,33 \cdot (d^3 - d^2) \cdot t_{1/2} \quad (21)$$

3.11 - Avaliações Radiodosimétricas

As avaliações comparativas de doses nos diversos segmentos do intestino e do corpo inteiro foram calculadas de acordo com o exposto por Smith⁽²²⁾. As projeções da dose equivalente comprometida foram calculadas pela seguinte expressão:

$$\text{Dose (Sv)} = \text{ICR (Bq.h)} \cdot \delta (\text{kg.Gy.h}^{-1}) \cdot \Phi \cdot N \cdot Q \quad (22)$$

$$\text{ICR (Bq.h)} = \int_0^{\infty} \text{Função de Retenção} \cdot dt \quad (23)$$

" δ " e " Φ " foram extraídos do MIRD, suplemento n° 11⁽²³⁾. Os valores de "N" e "Q" foram adotados como iguais a 1.

4. RESULTADOS

Os resultados da retenção corpórea do ^{65}Zn R(t) dos quatro experimentos, calculados a partir das expressões (5), (6) e (7), encontram-se nas Tabelas VIII, IX, X e XI.

TABELA VIII - Fração de retenção corpórea R(t) do ^{65}Zn em ratos no experimento n° 1.

H o r a s	^{65}Zn GRUPO INJETADO							^{65}Zn FORNECIDO NA RAÇÃO CASEÍNA (INGESTO)						
	ANIMAL (rato) N°							ANIMAL (rato) N°						
	r1	r2	r3	r4	r5	r6	Média± DP	r7	r8	r9	r10	r11	r12	Média± DP
0	1,021	1,000	0,982	1,007	0,997	1,021	1,005±0,015	0,995	1,000	0,982	1,006	0,979	1,020	0,953±0,011
2	0,986	1,003	1,058	1,045	1,012	1,027	1,022±0,027	0,996	0,994	0,997	1,030	1,013	1,024	1,007±0,014
5	1,004	1,046	1,026	0,982	1,002	1,000	1,010±0,023	1,007	1,004	0,998	0,976	1,010	0,984	0,999±0,017
7	1,064	1,014	0,962	0,981	1,006	0,983	1,002±0,036	1,001	0,993	1,002	0,990	0,983	0,980	0,993±0,007
9	0,998	0,985	0,973	0,991	0,996	0,973	0,986±0,011	0,996	1,006	0,998	0,997	1,011	1,007	1,001±0,007
11	0,988	0,984	1,009	0,985	0,992	0,995	0,992±0,009	0,986	0,990	1,022	0,901	0,899	0,907	0,962±0,051
13	0,970	1,000	0,998	1,007	0,983	0,996	0,992±0,013	0,990	0,942	1,000	0,896	0,907	0,999	0,956±0,047
15	0,983	0,983	0,997	0,974	0,995	0,963	0,983±0,013	1,029	0,831	0,976	0,883	0,902	0,957	0,936±0,076
21	0,983	0,985	0,900	0,930	0,960	0,910	0,945±0,037	0,394	0,760	0,547	0,354	0,379	0,501	0,571±0,211
23	0,923	0,899	0,910	0,882	0,885	0,891	0,892±0,016	0,661	0,603	0,502	0,356	0,370	0,492	0,511±0,139
25	0,904	0,902	0,935	0,876	0,846	0,909	0,895±0,031	0,459	0,602	0,301	0,292	0,232	0,362	0,388±0,163
27	0,906	0,920	0,925	0,892	0,930	0,866	0,908±0,026	0,459	0,607	0,314	0,281	0,250	0,395	0,398±0,161
29	0,894	0,883	0,901	0,889	0,880	0,809	0,891±0,006	0,420	0,663	0,300	0,257	0,246	0,302	0,370±0,156
31	0,906	0,909	0,936	0,871	0,857	0,859	0,890±0,032	0,352	0,693	0,317	0,255	0,240	0,371	0,379±0,164
33	0,870	0,866	0,866	0,871	0,920	0,872	0,879±0,024	0,306	0,699	0,324	0,270	0,242	0,350	0,379±0,166
47	0,794	0,796	0,872	0,753	0,810	0,700	0,802±0,059	0,244	0,426	0,210	0,168	0,222	0,229	0,250±0,090
54	0,796	0,792	0,814	0,773	0,820	0,792	0,798±0,017	0,244	0,434	0,206	0,197	0,217	0,250	0,259±0,029
60	0,776	0,741	0,778	0,730	0,760	0,742	0,755±0,020	0,212	0,292	0,176	0,170	0,181	0,204	0,207±0,044
76	0,721	0,746	0,744	0,683	0,716	0,690	0,717±0,026	0,200	0,266	0,172	0,165	0,174	0,192	0,196±0,030
90	0,730	0,723	0,751	0,670	0,670	0,706	0,710±0,034	0,215	0,239	0,175	0,163	0,170	0,185	0,191±0,030
116	0,669	0,664	0,694	0,642	0,693	0,659	0,670±0,020	0,107	0,223	0,167	0,165	0,163	0,180	0,181±0,023
139	0,636	0,639	0,674	0,664	0,685	0,627	0,654±0,023	0,170	0,207	0,153	0,151	0,159	0,183	0,172±0,022
167	0,626	0,615	0,650	0,599	0,631	0,612	0,622±0,010	0,175	0,203	0,147	0,146	0,156	0,181	0,160±0,022
187	0,587	0,592	0,605	0,600	0,617	0,577	0,596±0,014	0,172	0,189	0,145	0,139	0,140	0,160	0,160±0,019

TABELA IX - Fração de retenção corpórea R(t) do ⁶⁵Zn no Experimento n° 2.

H o r a s	RAÇÃO CASEINA CONTROLE (52 FIBRA)							RAÇÃO CASEINA ENRIQUECIDA COM FIBRA (10%)						
	ANIMAL (rato) N°							ANIMAL (rato) N°						
	r1	r2	r3	r4	r5	r6	Média ± DP	r7	r8	r9	r10	r11	r12	Média ± DP
0	1,026	0,994	0,967	0,999	1,027	0,966	0,990±0,019	1,031	0,994	0,973	0,982	1,007	0,937	0,987±0,024
1	0,959	0,974	0,968	0,968	0,930	0,970	0,960±0,016	0,991	0,942	0,980	0,956	0,996	1,041	0,964±0,025
4	0,937	0,933	1,021	0,973	0,975	0,979	0,966±0,026	0,991	0,972	0,970	0,958	0,882	0,960	0,935±0,040
6	1,007	1,029	0,985	1,025	0,999	0,998	1,004±0,015	0,955	1,015	1,049	1,039	0,828	0,992	0,976±0,069
8	0,923	0,968	0,999	0,660	0,939	0,947	0,906±0,127	0,871	0,954	0,654	0,553	0,786	1,014	0,795±0,175
10	0,934	0,934	0,987	0,688	0,760	0,974	0,880±0,124	0,895	1,013	0,697	0,594	0,511	0,657	0,746±0,170
12	0,661	1,012	0,972	0,727	0,639	0,758	0,795±0,155	0,729	0,777	0,485	0,584	0,443	0,458	0,567±0,157
14	0,710	1,022	1,035	0,732	0,549	0,549	0,749±0,217	0,644	0,825	0,436	0,604	0,363	0,444	0,552±0,171
20	0,564	1,011	0,887	0,640	0,518	0,400	0,670±0,207	0,577	0,546	0,390	0,365	0,344	0,350	0,476±0,250
21	0,402	0,958	0,593	0,536	0,539	0,494	0,595±0,181	0,486	0,557	0,380	0,390	0,361	0,347	0,403±0,202
22	0,497	0,771	0,562	0,499	0,522	0,506	0,560±0,106	0,509	0,508	0,350	0,302	0,270	0,340	0,397±0,207
24	0,490	0,802	0,419	0,444	0,380	0,400	0,489±0,150	0,516	0,482	0,365	0,372	0,284	0,320	0,351±0,202
26	0,497	0,719	0,373	0,435	0,376	0,410	0,460±0,171	0,525	0,483	0,365	0,349	0,272	0,280	0,383±0,209
28	0,468	0,647	0,388	0,434	0,400	0,409	0,459±0,096	0,511	0,469	0,399	0,330	0,221	0,210	0,373±0,187
30	0,414	0,642	0,342	0,401	0,297	0,340	0,406±0,120	0,424	0,473	0,360	0,340	0,204	0,200	0,349±0,206
32	0,400	0,625	0,345	0,396	0,300	0,284	0,396±0,127	0,364	0,415	0,336	0,317	0,217	0,246	0,319±0,209
36	0,347	0,534	0,240	0,302	0,236	0,265	0,335±0,117	0,329	0,414	0,335	0,303	0,175	0,267	0,303±0,080
45	0,327	0,480	0,226	0,311	0,232	0,261	0,306±0,094	0,341	0,347	0,287	0,277	0,171	0,250	0,280±0,064
48	0,279	0,347	0,209	0,271	0,221	0,221	0,250±0,052	0,267	0,300	0,251	0,252	0,160	0,207	0,245±0,047
53	0,270	0,334	0,206	0,259	0,210	0,222	0,250±0,049	0,283	0,287	0,244	0,264	0,154	0,242	0,243±0,040
69	0,268	0,331	0,189	0,251	0,204	0,230	0,247±0,051	0,260	0,289	0,242	0,266	0,147	0,210	0,236±0,052
78	0,251	0,289	0,196	0,231	0,203	0,223	0,232±0,034	0,260	0,256	0,257	0,253	0,145	0,200	0,233±0,044
101	0,209	0,232	0,157	0,182	0,175	0,206	0,194±0,037	0,226	0,240	0,220	0,224	0,132	0,203	0,220±0,030
119	0,188	0,220	0,155	0,159	0,170	0,192	0,181±0,024	0,156	0,217	0,200	0,231	0,110	0,200	0,190±0,047
142	0,222	0,212	0,153	0,180	0,166	0,199	0,189±0,027	0,210	0,240	0,216	0,227	0,129	0,201	0,200±0,040
150	0,198	0,216	0,155	0,175	0,160	0,197	0,185±0,023	0,210	0,243	0,219	0,239	0,132	0,200	0,200±0,040
167	0,210	0,210	0,161	0,177	0,175	0,200	0,189±0,021	0,180	0,234	0,221	0,216	0,131	0,200	0,195±0,037
175	0,180	0,189	0,139	0,150	0,151	0,173	0,164±0,020	0,175	0,205	0,190	0,210	0,111	0,184	0,179±0,024
191	0,209	0,196	0,147	0,151	0,156	0,192	0,172±0,021	0,200	0,220	0,200	0,224	0,124	0,197	0,197±0,020
199	0,205	0,185	0,140	0,131	0,125	0,173	0,160±0,023	0,177	0,194	0,217	0,192	0,119	0,176	0,179±0,027
223	0,150	0,122	0,115	0,132	0,137	0,149	0,136±0,016	0,166	0,175	0,172	0,167	0,099	0,146	0,154±0,020
241	0,159	0,160	0,115	0,131	0,130	0,157	0,143±0,018	0,177	0,170	0,172	0,192	0,100	0,150	0,164±0,010
268	0,175	0,173	0,126	0,130	0,155	0,171	0,155±0,022	0,177	0,169	0,172	0,200	0,109	0,169	0,171±0,033
291	0,150	0,171	0,131	0,130	0,149	0,137	0,147±0,015	0,162	0,186	0,166	0,191	0,096	0,169	0,160±0,030
311	0,119	0,159	0,119	0,134	0,123	0,141	0,133±0,016	0,168	0,170	0,137	0,183	0,086	0,131	0,147±0,037
318	0,140	0,170	0,117	0,130	0,134	0,151	0,142±0,018	0,154	0,169	0,132	0,187	0,096	0,131	0,143±0,033
342	0,145	0,166	0,128	0,127	0,124	0,136	0,130±0,016	0,130	0,130	0,125	0,174	0,085	0,150	0,136±0,021
366	0,164	0,133	0,114	0,130	0,113	0,140	0,132±0,019	0,130	0,167	0,130	0,203	0,103	0,163	0,151±0,025

TABELA X - Fração de retenção corpórea R(t) do ⁶⁶Zn nos ratos do Experimento n° 3.

H o r a s	RACAO CASEINA CONTROLE												
	ANIMAL (rato) N°												
	r1	r2	r3	r4	r5	r6	r7	r8	r9	r10	r11	r12	Media ± DP
0	1,000	0,995	0,983	1,015	1,011	0,981	0,982	1,014	0,980	0,944	1,001	0,943	0,9874±0,0242
1	0,955	0,975	0,984	0,975	0,938	0,994	1,028	0,968	0,967	0,990	0,999	1,001	0,9822±0,0238
4	0,932	0,925	1,018	0,988	0,983	1,003	0,925	0,991	0,977	0,992	0,881	0,988	0,9669±0,0241
6	1,002	1,032	1,001	1,020	1,008	1,023	0,991	1,025	1,057	1,076	0,811	1,021	1,0064±0,0661
8	0,919	0,970	1,016	0,670	0,945	0,970	0,862	0,975	0,661	0,573	0,789	1,046	0,8663±0,1566
10	0,929	0,936	1,003	0,698	0,766	0,998	0,928	1,033	0,698	0,605	0,612	0,723	0,8258±0,1603
12	0,658	1,014	0,988	0,738	0,765	0,776	0,756	0,792	0,351	0,605	0,388	0,471	0,6512±0,2113
14	0,715	1,024	1,058	0,742	0,554	0,562	0,668	0,841	0,439	0,628	0,365	0,457	0,6711±0,2197
20	0,561	1,013	0,820	0,650	0,523	0,491	0,594	0,557	0,393	0,382	0,345	0,407	0,5613±0,1948
21	0,480	0,959	0,603	0,545	0,544	0,496	0,585	0,568	0,234	0,412	0,362	0,358	0,5055±0,1778
22	0,495	0,772	0,572	0,507	0,526	0,518	0,528	0,518	0,361	0,395	0,288	0,359	0,4059±0,1271
24	0,487	0,883	0,426	0,451	0,383	0,418	0,536	0,492	0,368	0,385	0,285	0,334	0,4467±0,1326
26	0,495	0,728	0,379	0,442	0,388	0,428	0,545	0,498	0,368	0,362	0,273	0,315	0,4324±0,1174
28	0,466	0,658	0,395	0,441	0,412	0,332	0,538	0,478	0,392	0,358	0,222	0,319	0,4156±0,1185
30	0,412	0,644	0,348	0,406	0,299	0,348	0,448	0,483	0,361	0,362	0,285	0,292	0,3833±0,1188
32	0,486	0,639	0,351	0,482	0,311	0,292	0,278	0,444	0,338	0,329	0,218	0,254	0,3635±0,1083
35	0,346	0,535	0,253	0,398	0,238	0,272	0,339	0,423	0,337	0,314	0,176	0,278	0,3251±0,0957
45	0,326	0,481	0,231	0,316	0,234	0,268	0,354	0,355	0,285	0,287	0,172	0,267	0,2988±0,0784
48	0,278	0,348	0,213	0,275	0,223	0,227	0,277	0,388	0,253	0,261	0,161	0,244	0,2617±0,0586
53	0,268	0,334	0,209	0,263	0,212	0,228	0,294	0,289	0,246	0,276	0,155	0,251	0,2521±0,0470
69	0,243	0,332	0,192	0,255	0,206	0,244	0,278	0,294	0,245	0,233	0,144	0,213	0,2393±0,0486
78	0,251	0,298	0,208	0,235	0,205	0,229	0,278	0,261	0,254	0,264	0,146	0,238	0,2369±0,0386
101	0,288	0,233	0,167	0,186	0,177	0,212	0,235	0,245	0,222	0,243	0,133	0,228	0,2068±0,0344
119	0,187	0,221	0,158	0,162	0,172	0,175	0,204	0,222	0,182	0,239	0,111	0,217	0,1875±0,0356
142	0,221	0,287	0,156	0,183	0,167	0,284	0,228	0,243	0,218	0,236	0,129	0,288	0,2088±0,0346
150	0,198	0,217	0,158	0,178	0,178	0,282	0,218	0,248	0,221	0,248	0,133	0,286	0,1998±0,0348
167	0,289	0,286	0,164	0,188	0,177	0,288	0,196	0,239	0,223	0,224	0,132	0,211	0,1974±0,0297
175	0,281	0,198	0,141	0,152	0,152	0,177	0,182	0,289	0,192	0,251	0,112	0,198	0,1792±0,0262
191	0,289	0,197	0,158	0,167	0,158	0,197	0,228	0,233	0,284	0,233	0,125	0,283	0,1913±0,0348
199	0,187	0,193	0,148	0,178	0,161	0,189	0,287	0,286	0,286	0,233	0,119	0,194	0,1838±0,0316
223	0,158	0,122	0,117	0,135	0,138	0,153	0,172	0,178	0,172	0,169	0,108	0,158	0,1472±0,0249
241	0,179	0,187	0,124	0,158	0,149	0,169	0,194	0,202	0,174	0,181	0,098	0,158	0,1624±0,0319
268	0,174	0,174	0,129	0,151	0,157	0,175	0,183	0,203	0,141	0,208	0,118	0,174	0,1649±0,0288
291	0,158	0,172	0,134	0,148	0,149	0,141	0,169	0,188	0,167	0,198	0,087	0,174	0,1564±0,0293
311	0,122	0,159	0,122	0,138	0,126	0,178	0,176	0,184	0,138	0,196	0,102	0,136	0,1474±0,0298
318	0,148	0,171	0,119	0,148	0,135	0,155	0,168	0,173	0,133	0,194	0,097	0,125	0,1452±0,0267
342	0,145	0,167	0,131	0,138	0,126	0,148	0,143	0,141	0,126	0,181	0,086	0,163	0,1399±0,0242
366	0,159	0,128	0,113	0,128	0,111	0,139	0,138	0,165	0,128	0,204	0,108	0,162	0,1396±0,0289

TABELA XI - Fração de retenção corpórea R(t) do ⁶⁵Zn no Experimento n° 4.

H o r a s	RAÇÃO CASEÍNA CONTROLE												
	ANIMAL (rato) NO												
	r1	r2	r3	r4	r5	r6	r7	r8	r9	r10	r11	r12	Media ± DP
0	1,079	1,121	1,040	1,154	0,938	0,977	1,071	1,075	1,175	1,014	1,136	1,142	0,1197±0,1516
2	1,014	1,027	0,955	0,998	1,017	0,967	1,005	1,011	0,997	0,999	0,949	0,959	0,9515±0,0269
4	0,983	0,977	0,934	1,002	0,996	0,987	1,007	0,986	1,007	0,995	0,957	1,027	0,9516±0,0239
6	0,969	0,931	0,994	0,953	1,012	0,994	0,996	1,019	0,974	1,007	1,022	1,025	0,9916±0,0292
7	0,976	0,945	0,974	0,953	1,011	1,000	0,951	0,985	0,961	1,000	1,029	0,979	0,9807±0,0346
10	0,849	0,856	1,143	0,800	0,988	1,025	0,877	0,904	0,704	0,978	1,007	0,857	0,9154±0,1170
18	0,533	0,753	0,520	0,444	0,968	1,011	0,464	0,450	0,365	0,807	0,942	0,629	0,6570±0,2293
20	0,472	0,650	0,419	0,310	0,820	0,899	0,391	0,437	0,363	0,751	0,373	0,609	0,5451±0,2015
22	0,450	0,689	0,471	0,335	0,817	0,852	0,346	0,447	0,314	0,812	0,451	0,592	0,5475±0,1900
24	0,430	0,552	0,471	0,320	0,817	0,815	0,336	0,370	0,315	0,793	0,385	0,563	0,5146±0,1945
26	0,430	0,545	0,463	0,295	0,774	0,770	0,264	0,375	0,290	0,755	0,373	0,535	0,4920±0,1555
29	0,440	0,565	0,479	0,269	0,731	0,741	0,320	0,359	0,291	0,690	0,403	0,470	0,4791±0,1672
30	0,361	0,514	0,431	0,264	0,721	0,704	0,321	0,377	0,255	0,687	0,355	0,442	0,4510±0,1700
32	0,362	0,545	0,366	0,257	0,689	0,667	0,312	0,332	0,254	0,605	0,353	0,444	0,4321±0,1554
34	0,354	0,485	0,295	0,239	0,689	0,670	0,301	0,317	0,276	0,410	0,327	0,414	0,3974±0,1455
42	0,276	0,475	0,299	0,227	0,607	0,510	0,269	0,286	0,231	0,368	0,276	0,409	0,3537±0,1230
44	0,277	0,410	0,291	0,231	0,607	0,500	0,266	0,290	0,237	0,335	0,290	0,379	0,3440±0,1170
46	0,263	0,447	0,277	0,209	0,585	0,520	0,255	0,282	0,227	0,327	0,264	0,361	0,3350±0,1227
48	0,281	0,450	0,302	0,214	0,510	0,400	0,261	0,291	0,225	0,317	0,287	0,377	0,3276±0,0924
50	0,260	0,391	0,279	0,202	0,469	0,370	0,237	0,278	0,214	0,302	0,219	0,345	0,2945±0,0790
52	0,267	0,409	0,284	0,210	0,436	0,367	0,261	0,287	0,229	0,326	0,291	0,376	0,3116±0,0710
76	0,229	0,377	0,221	0,194	0,288	0,280	0,235	0,240	0,200	0,275	0,239	0,314	0,2507±0,0505
91	0,212	0,369	0,241	0,189	0,286	0,257	0,230	0,225	0,200	0,261	0,233	0,284	0,2400±0,0406
100	0,199	0,336	0,215	0,184	0,306	0,267	0,229	0,233	0,201	0,261	0,176	0,263	0,2391±0,0491
117	0,197	0,345	0,210	0,177	0,236	0,243	0,214	0,220	0,190	0,264	0,225	0,276	0,2331±0,0456
139	0,189	0,330	0,200	0,173	0,217	0,226	0,210	0,213	0,184	0,259	0,229	0,273	0,2267±0,0437
163	0,182	0,314	0,193	0,165	0,200	0,207	0,205	0,206	0,181	0,245	0,210	0,262	0,2147±0,0410
189	0,166	0,277	0,171	0,165	0,207	0,175	0,194	0,194	0,171	0,234	0,207	0,246	0,2000±0,0355
212	0,172	0,223	0,166	0,141	0,160	0,160	0,171	0,180	0,167	0,220	0,181	0,223	0,1822±0,0295

Para cada grupo experimental específico foram calculados a média aritmética de $R(t)$ e o respectivo desvio padrão nos diferentes tempos amostrais, abrangendo aproximadamente 200 a 400 horas por experimento.

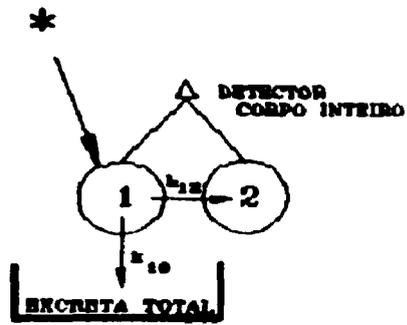
Os valores médios de cada experimento foram lançados em gráficos monoexponenciais juntamente com os respectivos desvios padrão conforme mostrados nas Figuras 12, 13, 14, 15, 16 e 17 e 18.

A figura 12 mostra os dados experimentais do grupo em que o ^{65}Zn foi injetado pela via intramuscular (experimento n° 1) adicionando-se a curva calculada de regressão e as curvas teóricas dos compartimentos 1 e 2 e da excreta total, adotando-se o modelo "B" da Figura 11.

As Figuras 19 e 20 mostram respectivamente: 1°) a entrada de dados e 2°) a saída (parcial) do programa Anacom⁽⁶³⁾ referentes aos dados das constantes de transferências k_{10} e k_{12} calculados para o animal n° 1 do experimento n° 1. Foram tratados com este modelo todos os ratos do experimento n° 1.

Adotou-se como hipótese que o radioisótopo ^{65}Zn foi introduzido instantaneamente no compartimento n° 1, do modelo da Figura 11-B (descrito no item 3.10.2 do capítulo Materiais e Métodos).

Os dados experimentais do grupo "INGESTAO" (experimento n° 1) foram de início processados de acordo com o modelo da Figura 11-B. A Figura 13 mostra os pontos experimentais médios, o contorno em relação a um desvio padrão e as curvas teóricas dos compartimentos 1, 2 e excreta total desse grupo.



Experimento 1 - Grupo Injetado

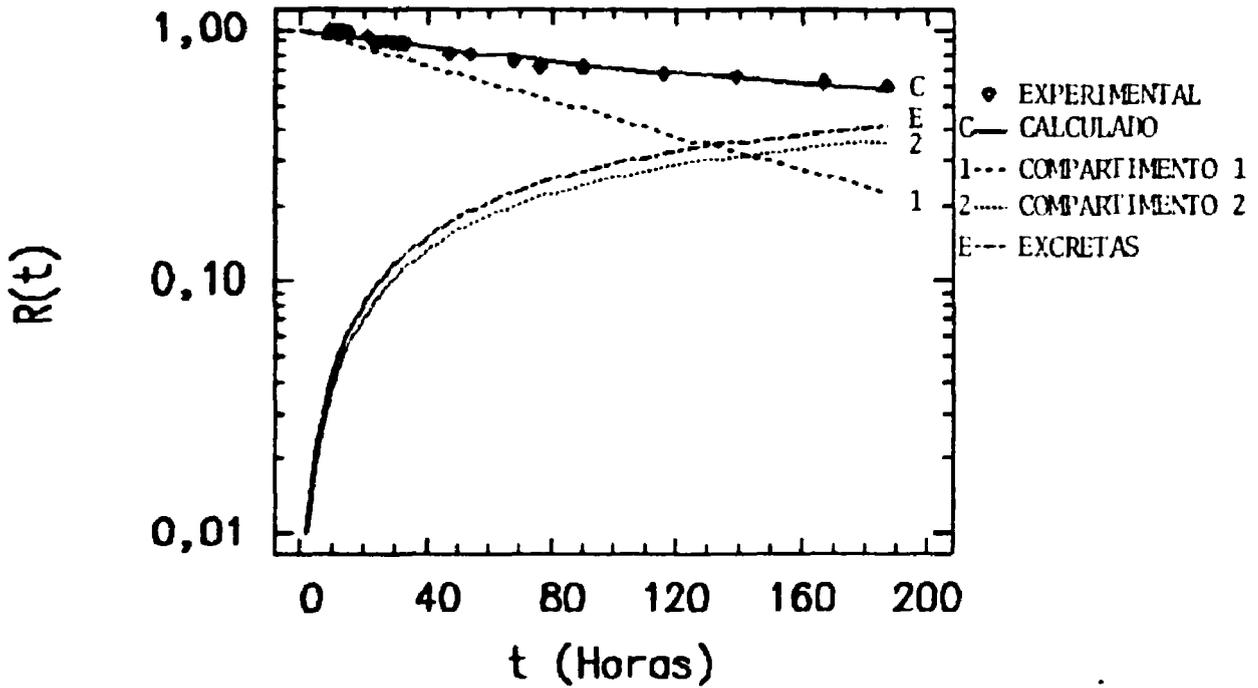
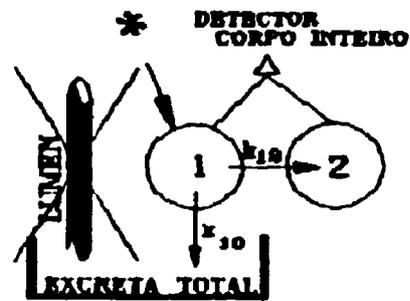


Figura 12 - Resultados da análise compartimental dos dados do experimento n° 1, grupo de ratos em que o ^{65}Zn foi injetado pela via intramuscular. A barra no ponto experimental representa ± 1 desvio padrão.



Experimento 1 - Grupo Ingestao

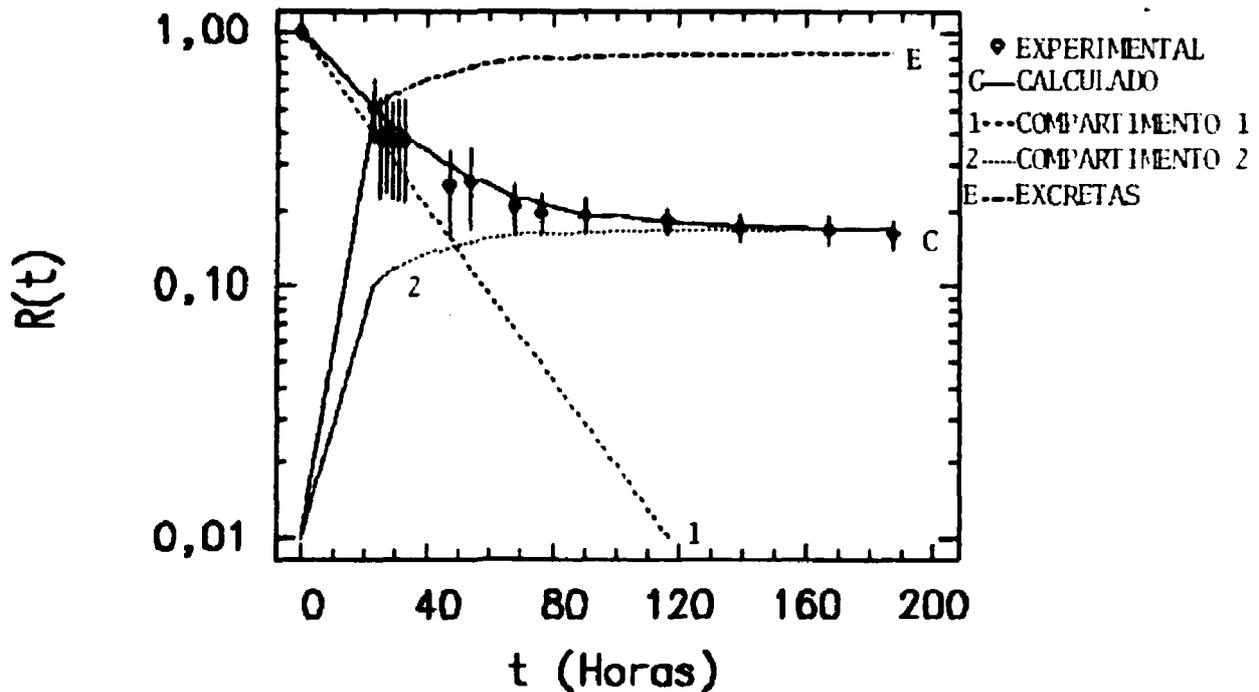
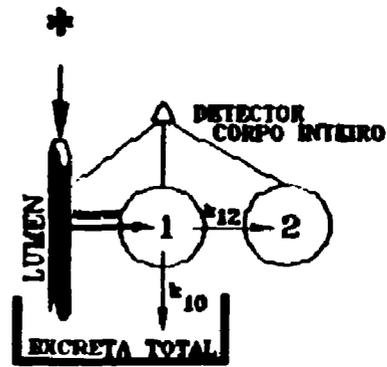


Figura 13 - Resultados da análise compartimental dos dados do experimento n° 1, grupo de ratos com o ^{65}Zn fornecido pela via digestiva na ração padrão (5% celulose), sem considerar os processos do compartimento intestinal. A barra no ponto experimental representa ± 1 desvio padrão.



Experimento 1 - Grupo Ingestao

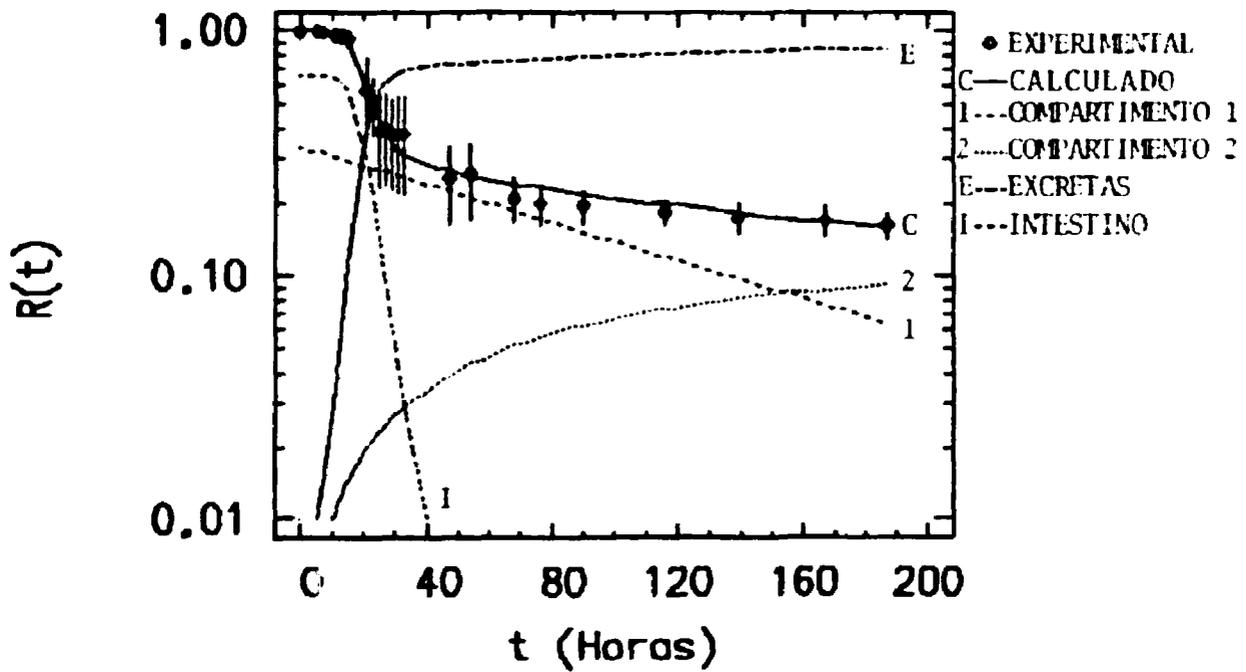
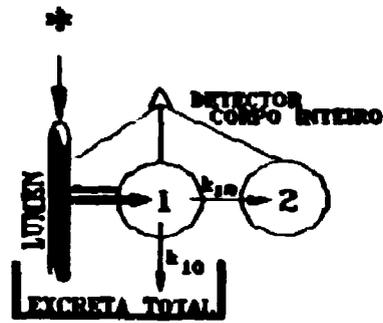


Figura 14 - Resultados da análise compartimental dos dados do experimento n° 1, grupo de ratos com o ^{65}Zn fornecido pela via digestiva na ração padrão (5% celulose), considerando os processos compartimentais do intestino. A barra no ponto experimental representa ± 1 desvio padrão.



Experimento 2 - Grupo 5% Celulose

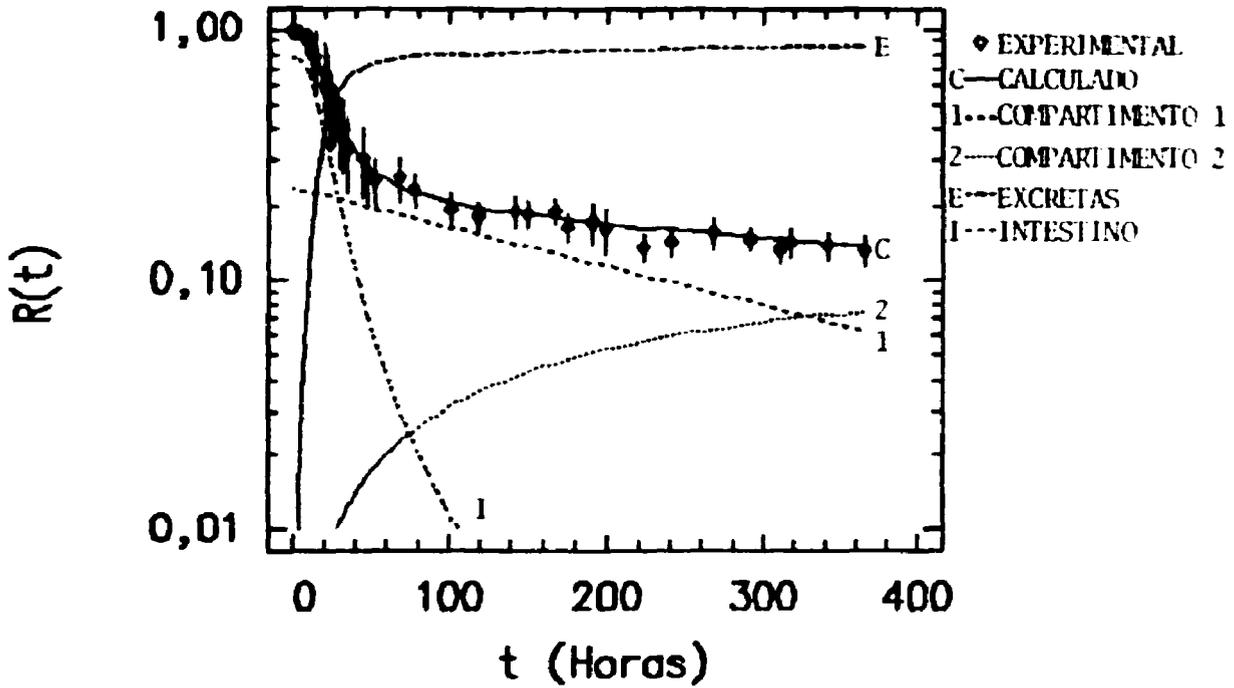
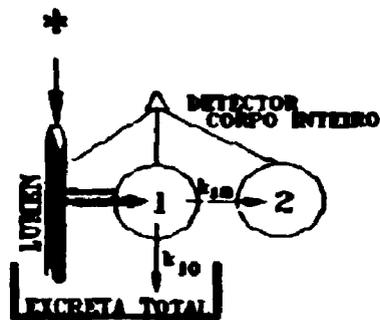


Figura 15 - Resultados da análise compartimental dos dados do experimento n° 2, grupo de ratos em que o ^{65}Zn foi fornecido pela via digestiva com a ração padrão (5% de celulose). A barra no ponto experimental representa ± 1 desvio padrão



Experimento 2 - 10% Celulose

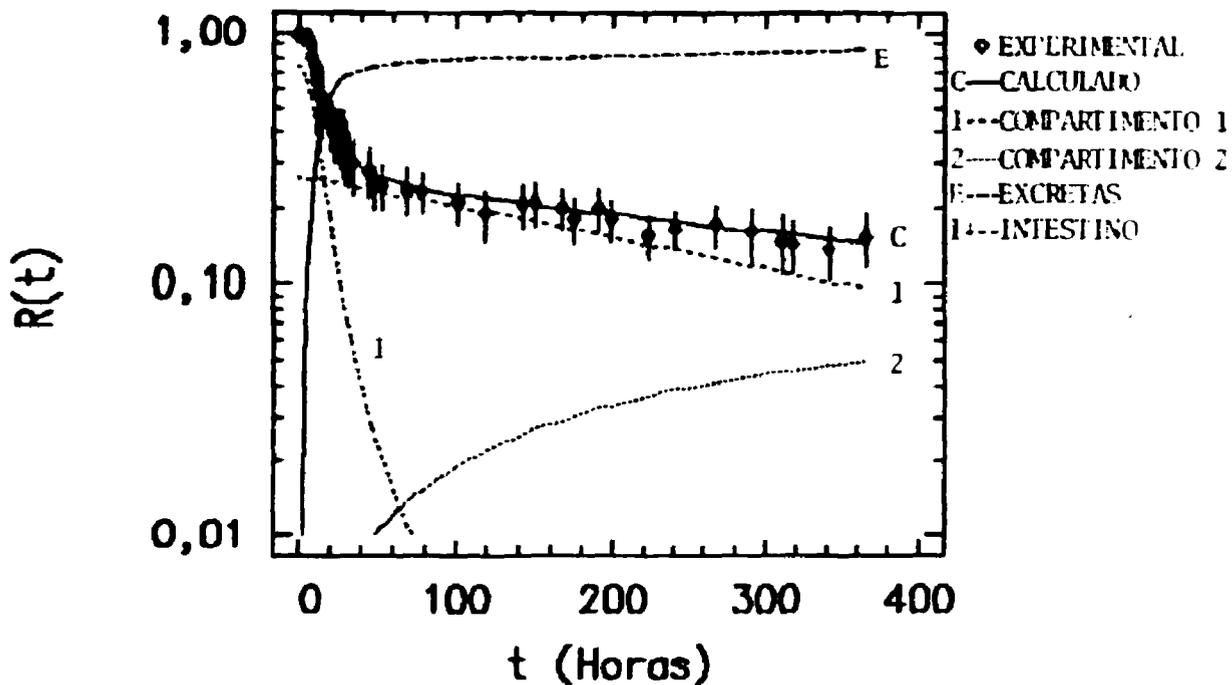
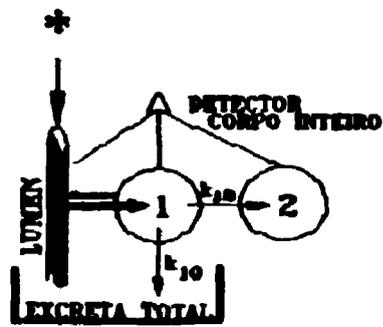


Figura 16 - Resultados da análise compartimental dos dados do experimento n° 2, grupo de ratos em que o ^{65}Zn foi fornecido pela via digestiva e a ração padrão enriquecida com celulose (10% de celulose). A barra no ponto experimental representa ± 1 desvio padrão.



Experimento 3

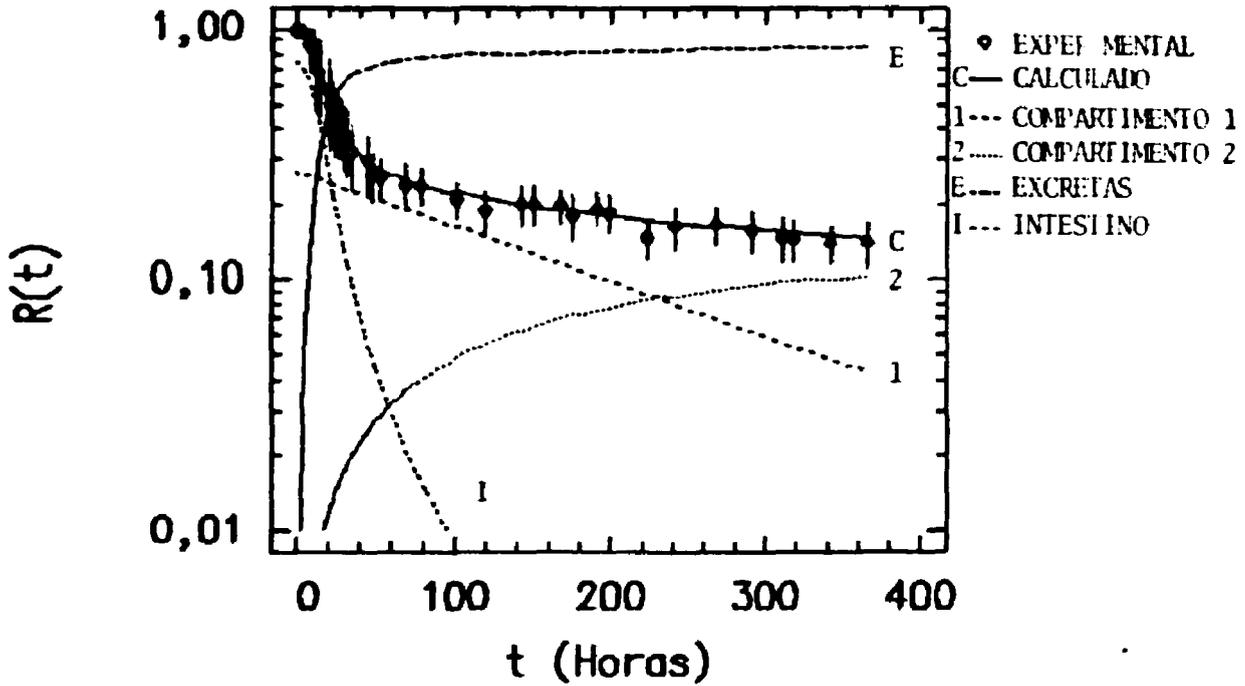
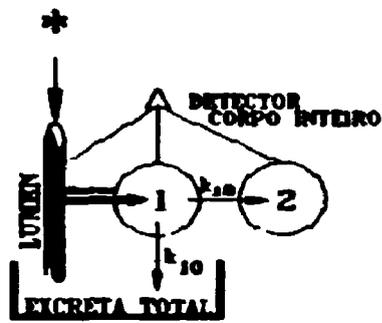


Figura 17 - Resultados da análise compartimental dos dados do experimento n° 3, grupo de ratos em que o ^{65}Zn foi fornecido pela via digestiva com ração padrão (5% de celulose). A barra no ponto experimental representa ± 1 desvio padrão.



Experimento 4

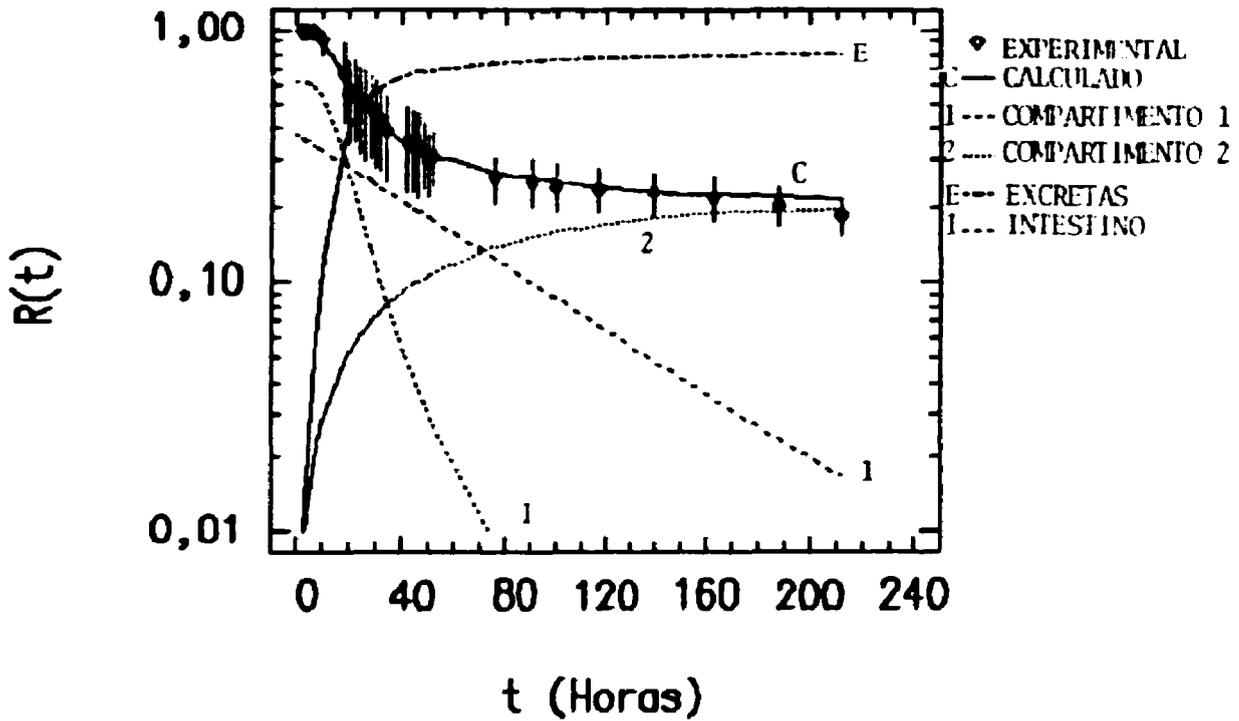


Figura 18 - Resultados da análise compartimental dos dados do experimento n° 4, grupo de ratos em que o ^{65}Zn foi fornecido pela via digestiva com ração padrão (5% de celulose). A barra no ponto experimental representa ± 1 desvio padrão.

Experimento 1 - Grupo Injetado - Rato 1

IMAGEM DO ARQUIVO DE ENTRADA DE DADOS: C:\EXERC\DATA\BNE10117.DMC

TEXTO

Experimento 1 - Grupo Injetado - Rato 1

dados

horas	R(t)
0	1.071
2	0.986
3	1.004
7	1.064
9	0.998
11	0.988
13	0.970
15	0.983
21	0.983
23	0.923
25	0.904
27	0.906
29	0.894
31	0.906
33	0.870
47	0.794
54	0.796
68	0.776
76	0.721
90	0.778
116	0.669
139	0.656
167	0.626
187	0.587

ks

1 0	0.004	Sementes nativas. Iniciais
1 2	0.004	dos parâmetros

condicoes iniciais

compartimento	valor
1	1

Eilimes

dados	ve compartimento	intensidade relativa
1	1	s 1
1	2	r 1

Figura 19 - Exemplo da entrada de dados no programa ANACOMP^(e3) para os ratos do grupo "VIA INJETADO". Modelo "B" da Figura 12.

Experimento 1 - Grupo Injetado - Rato 1

Convergencia alcançada @ Chi quadrado = 1.068346645091500 03
 No. Iteracoes ocorridas = 4

PARAMETROS k

```

k( 1 , 0 )..... =      0.0035796 (-)   0.000345
k( 1 , 2 )..... =      0.0026455 (+)   0.001253
  
```

PARAMETROS Sigmas

```

Sig(Dados 1 vs Comp 1 ).... =      1.000000
Sig(Dados 1 vs Comp 2 ).... =      1.000000
  
```

Figura 20 - Ilustração da saída de dados do programa ANACOMP⁽⁰³⁾ para o grupo de ratos "VIA INJECAO" adotando-se o modelo "B" da Figura 11.

As Figuras 21 e 22 representam respectivamente a entrada dos dados e a saída (parcial) do programa de ajuste, calculados para o animal n° 9 do experimento n° 1, adotando-se o modelo "B" da Figura 11.

Supondo que somente uma fração do ⁶⁵Zn é efetivamente absorvida, ou transferida do intestino para o compartimento n° 1, reprocessou-se os dados experimentais do grupo "INGESTAO", adotando-se o modelo "A" da Figura 11. As Figuras 23 e 24

Experimento 1 - Grupo Ingestao (Abordagem Classica) - Rato 9

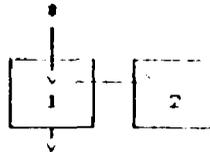
IMAGEM DO ARQUIVO DE ENTRADA DE DADOS E CONDIÇÕES INICIAIS

TEXTO

Experimento 1 - Grupo Ingestao (Abordagem Classica) - Rato 9

DADOS:

0 1.00
2 .997
5 .998
7 1.002
9 .998
11 1.022
13 1.000
15 .976
21 .547
23 .502



os dados marcados com (*) não foram considerados nesta análise

medida considerada 1 dia após ingestao

25 .301
27 .314
29 .300
31 .317
33 .324

foi considerado um valor medio
29h 0.3112 ---+

29 .3112

47 .210
54 .206
68 .176
76 .172
90 .175
116 .167
139 .153
167 .147
187 .145

Is

1 0 .01678
1 2 .003091

sementes para o ajuste pelo metodo dos minimos quadrados nao linear

CONDICOES Iniciais

1 1

por hipotese o 65% foi introduzido instantaneamente no compartimento 1

SIGMA

1 1 = 1
1 2 = 1

For hipotese o contador de corpo inteiro mensura o comp. 1 e 2 com a mesma eficiencia

Figura 21 - Exemplo da entrada de dados no programa ANACOMP^(es) para os ratos do grupo "VIA INGESTAO". Modelo "B" da Figura 11.

Experimento 1 - Grupo Ingestao (Abordagen Classica) - Rato 9

 Convergencia alcançada : Chi quadrado = 0
 No. Iteracoes da corridas = 0

PARAMETROS 1

k(1 , 0)..... = 0.0339143 (+-) 0.000470
 k(1 , 2)..... = 0.0058677 (+-) 0.000918

PARAMETROS Sigmas

Sig(Dados 1 ve Comp 1)... = 1.000000
 Sig(Dados 1 ve Comp 2)... = 1.000000

Figura 22 - Ilustração da saída de dados do grupo de ratos "VIA INGESTAO" adotando-se o modelo "B" da Figura 11.

representam respectivamente a entrada dos dados e a saída (parcial) do rato n° 9 da Tabela VIII. Na Figura 13 encontram-se os pontos médios, as curvas teóricas dos compartimentos 1, 2, intestino e da excreta total para o modelo "A" da Figura 11.

Os demais experimentos (n° 2,3 e 4) foram processados adotando-se o modelo da Figura 11-A, que leva em conta o compartimento intestinal. A Figura 15 ilustra os resultados

Experimento 1 - Grupo Ingestao (Abordagem Proposta) - Rato 9

IMAGEM DO ARQUIVO DE ENTRADA DE DADOS E DESENHADOS E IGRESI.DOC

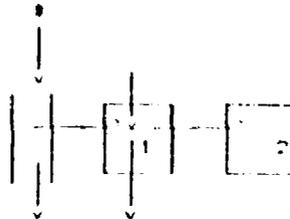
TEXTO

Experimento 1 - Grupo Ingestao (Abordagem Proposta) - Rato 9

DADOS:

horas R(t)

0	.982
2	.997
5	.990
7	1.002
9	.998
11	1.022
13	1.000
15	.97
21	.547
23	.502
25	.201
27	.314
29	.300
31	.317
33	.324
47	.210
54	.206
68	.176
76	.172
90	.175
116	.167
139	.153
167	.147
187	.145



Is

1 0 .0075

1 2 .0035

Sementes: estimativas iniciais
para os parâmetros

Lumen

Ingestao = 1

Absorcao = 0.3

r50 = 20

d = 6

SIGmas

1 1 = 1

1 2 = 1

1 Intestino = 1

Figura 23 - Exemplo da entrada de dados do programa ANACOMP(63) para os ratos do grupo "VIA INGESTAO" do experimento n° 1, 2,3 e 4, adotando-se o modelo "A" da Figura 11.

Experimento 1 - Grupo Ingestao (Abordagem Proposta) - rato 9

 Convergencia alcançada : Chi-quadrado = 1.2087654803665D-03
 No. Iteracoes ocorridas = 6

PARAMETROS ↓

k(1 , 0).....: = 0.0048025 (+-) 0.001192
 k(1 , 2).....: = 0.0013224 (+-) 0.0007408

PARAMETROS DO INTESTINO

Ingestao.....: = 1.0000000
 Absorcao.....: = 0.2983528 (+-) 0.004517
 Tempo de Transito Medio...: = 20.5649796 (+) 0.368654
 Parametro rd.....: = 9.3605111 (+-) 1.519675
 LMA(Largura a Meia Altura): = 0.35932546 (+) 0.051742

PARAMETROS Sigmas

Sig(Dados 1 ve Comp 1)...: = 1.000000
 Sig(Dados 1 ve Comp 2)...: = 1.000000
 Sig(Dados 1 ve Intestino)...: = 1.000000

Figura 24 - Ilustração da saída de dados do grupo de ratos "VIA INGESTAO" adotando-se o modelo "A" da Figura 11.

médios do grupo tratado com ração contendo 5% de celulose, e a Figura 16 mostra os resultados do grupo de ratos alimentados com ração contendo 10% de celulose.

As Figuras 17 e 18 ilustram os gráficos dos valores médios dos experimentos n° 3 e 4 respectivamente.

Nas Tabelas XII a XVII são apresentados os valores dos parâmetros intestinais: "Absorção", "t₅₀", "d", "LMA" e as constantes compartimentais de transferências k₁₀ e k₁₂. Particularmente, a absorção no grupo "VIA INJEÇÃO" foi determinada pelo método de Heth e Hoekstra⁽⁴¹⁾ como mostrado na Tabela XII.

A Tabela XVIII mostra os resultados da regressão exponencial sobre os pontos medidos à partir de 50 horas no experimento n° 1. Este procedimento foi necessário na determinação da absorção pelo método de Heth e Hoekstra⁽⁴¹⁾.

Conforme a Tabela XII, as médias da absorção calculadas pelo método de Heth e Hoekstra⁽⁴¹⁾ e calculadas pelo método proposto em nosso trabalho não são estatisticamente diferentes.

Nas Tabelas XIX e XX são comparados, respectivamente, os parâmetros compartimentais k₁₀ e k₁₂, calculados a partir do modelo "B" da Figura 11. O modelo "B" foi aplicado ao grupo "VIA INJEÇÃO" e inapropriadamente ao grupo "VIA INGESTÃO". Por hipótese, os parâmetros k₁₀ e k₁₂ fisiologicamente independem da via de introdução⁽⁷⁶⁾. Todavia, as médias mostraram ser significativamente diferentes entre as duas vias de introdução do ⁶⁵Zn.

Contrariamente, a mesma comparação feita empregando-se o modelo "A" da Figura 11 nos dados da "VIA INGESTÃO", os parâmetros k₁₀ e k₁₂ não mostram diferenças significativas entre as duas vias de introdução do ⁶⁵Zn, conforme Tabelas XVI e XVII.

Nas Tabelas XXI a XXVI encontram-se os resultados da análise de variância dos parâmetros: Absorção, t₅₀, d e LMA.

TABELA XII - Valores experimentais da Absorção do ⁶⁵Zn em ratos.

EXPERIMENTO N° 1													
VIA INJEÇÃO	VIA INGESTÃO												
(Calculado de acordo com o método de Heth e Hoekstra ⁽⁴¹⁾ , vide Materiais e Métodos item 3.7.1 e Tabela XVIII)	<table border="1"> <tr><td>31,1 % ± 0,7 %</td></tr> <tr><td>21,8 % ± 0,5 %</td></tr> <tr><td>29,8 % ± 2,4 %</td></tr> <tr><td>38,7 % ± 2,2 %</td></tr> <tr><td>22,3 % ± 0,7 %</td></tr> <tr><td>34,2 % ± 0,7 %</td></tr> </table>	31,1 % ± 0,7 %	21,8 % ± 0,5 %	29,8 % ± 2,4 %	38,7 % ± 2,2 %	22,3 % ± 0,7 %	34,2 % ± 0,7 %						
31,1 % ± 0,7 %													
21,8 % ± 0,5 %													
29,8 % ± 2,4 %													
38,7 % ± 2,2 %													
22,3 % ± 0,7 %													
34,2 % ± 0,7 %													
27,67% ± 4,75%	<table border="1"> <tr><td>29,66% ± 6,65%</td></tr> <tr><td>σ = ± 1,20%</td></tr> </table>	29,66% ± 6,65%	σ = ± 1,20%										
29,66% ± 6,65%													
σ = ± 1,20%													
<table border="1"> <tr><td>29,66 % ± 6,65 %</td></tr> <tr><td>σ = ± 1,20 %</td></tr> </table>		29,66 % ± 6,65 %	σ = ± 1,20 %										
29,66 % ± 6,65 %													
σ = ± 1,20 %													
t = -0,596 Aceita-se H ₀													
EXPERIMENTO N° 2													
5% DE FIBRA	10% DE FIBRA												
<table border="1"> <tr><td>31.1 % ± 9.1 %</td></tr> <tr><td>39.7 % ± 10.2 %</td></tr> <tr><td>32.5 % ± 4.2 %</td></tr> <tr><td>14.6 % ± 7.2 %</td></tr> <tr><td>22.0 % ± 8.7 %</td></tr> <tr><td>27.7 % ± 6.3 %</td></tr> </table>	31.1 % ± 9.1 %	39.7 % ± 10.2 %	32.5 % ± 4.2 %	14.6 % ± 7.2 %	22.0 % ± 8.7 %	27.7 % ± 6.3 %	<table border="1"> <tr><td>22.3 % ± 4.4 %</td></tr> <tr><td>41.5 % ± 7.4 %</td></tr> <tr><td>43.7 % ± 4.0 %</td></tr> <tr><td>36.3 % ± 10.4 %</td></tr> <tr><td>14.2 % ± 0.3 %</td></tr> <tr><td>43.6 % ± 4.1 %</td></tr> </table>	22.3 % ± 4.4 %	41.5 % ± 7.4 %	43.7 % ± 4.0 %	36.3 % ± 10.4 %	14.2 % ± 0.3 %	43.6 % ± 4.1 %
31.1 % ± 9.1 %													
39.7 % ± 10.2 %													
32.5 % ± 4.2 %													
14.6 % ± 7.2 %													
22.0 % ± 8.7 %													
27.7 % ± 6.3 %													
22.3 % ± 4.4 %													
41.5 % ± 7.4 %													
43.7 % ± 4.0 %													
36.3 % ± 10.4 %													
14.2 % ± 0.3 %													
43.6 % ± 4.1 %													
27,93% ± 8,74%	33,60% ± 12,46%												
σ = ± 7,62	σ = ± 5,10%												
<table border="1"> <tr><td>30,77 % ± 10,68 %</td></tr> <tr><td>σ = ± 6,36 %</td></tr> </table>		30,77 % ± 10,68 %	σ = ± 6,36 %										
30,77 % ± 10,68 %													
σ = ± 6,36 %													
t = 0,913 Aceita-se H ₀													
EXPERIMENTO N° 3													
<table border="1"> <tr><td>27.4 % ± 8.3 %</td></tr> <tr><td>38.2 % ± 11.1 %</td></tr> <tr><td>89.0 % ± 9.9 % *</td></tr> <tr><td>14,5 % ± 8,8 %</td></tr> <tr><td>19,2 % ± 1,8 %</td></tr> <tr><td>24,7 % ± 5,0 %</td></tr> </table>	27.4 % ± 8.3 %	38.2 % ± 11.1 %	89.0 % ± 9.9 % *	14,5 % ± 8,8 %	19,2 % ± 1,8 %	24,7 % ± 5,0 %	<table border="1"> <tr><td>22,7 % ± 0,8 %</td></tr> <tr><td>47,0 % ± 6,9 %</td></tr> <tr><td>42,3 % ± 4,0 %</td></tr> <tr><td>29,0 % ± 2,8 %</td></tr> <tr><td>75,0 % ± 11,4 % *</td></tr> <tr><td>41,6 % ± 3,5 %</td></tr> </table>	22,7 % ± 0,8 %	47,0 % ± 6,9 %	42,3 % ± 4,0 %	29,0 % ± 2,8 %	75,0 % ± 11,4 % *	41,6 % ± 3,5 %
27.4 % ± 8.3 %													
38.2 % ± 11.1 %													
89.0 % ± 9.9 % *													
14,5 % ± 8,8 %													
19,2 % ± 1,8 %													
24,7 % ± 5,0 %													
22,7 % ± 0,8 %													
47,0 % ± 6,9 %													
42,3 % ± 4,0 %													
29,0 % ± 2,8 %													
75,0 % ± 11,4 % *													
41,6 % ± 3,5 %													
<table border="1"> <tr><td>30,66 % ± 10,97 %</td></tr> <tr><td>σ = ± 5,64 %</td></tr> </table>		30,66 % ± 10,97 %	σ = ± 5,64 %										
30,66 % ± 10,97 %													
σ = ± 5,64 %													
* Não considerado.													
EXPERIMENTO N° 4													
<table border="1"> <tr><td>38,1 % ± 1,4 %</td></tr> <tr><td>38,7 % ± 0,3 %</td></tr> <tr><td>56,1 % ± 3,5 %</td></tr> <tr><td>23,3 % ± 4,2 %</td></tr> <tr><td>19,9 % ± 3,4 %</td></tr> <tr><td>25,4 % ± 1,1 %</td></tr> </table>	38,1 % ± 1,4 %	38,7 % ± 0,3 %	56,1 % ± 3,5 %	23,3 % ± 4,2 %	19,9 % ± 3,4 %	25,4 % ± 1,1 %	<table border="1"> <tr><td>31,4 % ± 2,1 %</td></tr> <tr><td>39,8 % ± 4,6 %</td></tr> <tr><td>40,0 % ± 3,4 %</td></tr> <tr><td>36,9 % ± 3,4 %</td></tr> <tr><td>44,8 % ± 1,3 %</td></tr> <tr><td>39,9 % ± 6,8 %</td></tr> </table>	31,4 % ± 2,1 %	39,8 % ± 4,6 %	40,0 % ± 3,4 %	36,9 % ± 3,4 %	44,8 % ± 1,3 %	39,9 % ± 6,8 %
38,1 % ± 1,4 %													
38,7 % ± 0,3 %													
56,1 % ± 3,5 %													
23,3 % ± 4,2 %													
19,9 % ± 3,4 %													
25,4 % ± 1,1 %													
31,4 % ± 2,1 %													
39,8 % ± 4,6 %													
40,0 % ± 3,4 %													
36,9 % ± 3,4 %													
44,8 % ± 1,3 %													
39,9 % ± 6,8 %													
<table border="1"> <tr><td>36,19 % ± 9,97 %</td></tr> <tr><td>σ = ± 2,96 %</td></tr> </table>		36,19 % ± 9,97 %	σ = ± 2,96 %										
36,19 % ± 9,97 %													
σ = ± 2,96 %													

TABELA XIII-Valores calculados do parâmetro "t_{ae}". Representa-se os valores médios, desvios padrão e a estimativas de erros provenientes da regressão (σ)

EXPERIMENTO N° 1	
VIA INJEÇÃO	VIA INGESTÃO
NIHIL	23,8 h ± 0,4 h 33,4 h ± 1,4 h 20,6 h ± 0,4 h 18,2 h ± 0,4 h 18,3 h ± 0,3 h 20,0 h ± 0,6 h
NIHIL	22,38h ± 5,77 h $\sigma = \pm 0,58$ h
EXPERIMENTO N° 2	
5% DE FIBRA	10% DE FIBRA
16,7 h ± 1,2 h 30,3 h ± 1,0 h 21,5 h ± 0,3 h 18,6 h ± 1,7 h 15,4 h ± 1,0 h 15,7 h ± 0,7 h	17,7 h ± 0,9 h 17,5 h ± 0,7 h 8,9 h ± 0,4 h 9,6 h ± 0,9 h 10,7 h ± 0,3 h 10,2 h ± 0,2 h
19,70h ± 5,66h $\sigma = \pm 0,98$ h	12,43h ± 4,05h $\sigma = \pm 0,58$ h
t = 2.559 Diferença Significativa	
EXPERIMENTO N° 3	
17,1 h ± 1,2 h 30,5 h ± 1,1 h 20,9 h ± 0,6 h 19,1 h ± 0,7 h 16,6 h ± 0,6 h 16,5 h ± 0,7 h	18,9 h ± 0,4 h 17,3 h ± 0,7 h 8,8 h ± 0,4 h 10,9h ± 0,7 h 9,6h ± 0,5 h 10,4h ± 2,1 h
16,38 h ± 6,06 h $\sigma = \pm 0,78$ h	
EXPERIMENTO N° 4	
15,3 h ± 0,6 h 19,1 h ± 0,2 h 16,5 h ± 1,6 h 13,3 h ± 0,6 h 40,6 h ± 1,5 h 35,0 h ± 0,5 h	14,2 h ± 0,4 h 14,4 h ± 0,5 h 14,4 h ± 0,5 h 32,5 h ± 0,8 h 19,2 h ± 1,6 h 17,7 h ± 1,0 h
21,02 h ± 9,42 h $\sigma = \pm 0,82$ h	

Tabela XIV- Valores calculados do parâmetro "d". Representa-se os valores médios, desvios padrão e as estimativas dos erros σ de regressão.

EXPERIMENTO N° 1			
VIA INJEÇÃO		VIA INGESTÃO	
NIHIL		8,70 ± 1,09	
		2,30 ± 0,22	
		9,36 ± 1,52	
		11,80 ± 1,68	
		7,58 ± 0,60	
		8,47 ± 1,40	
NIHIL		8,035 ± 3,151	
		$\sigma = \pm 1,085$	

EXPERIMENTO N° 2			
5% DE FIBRA		10% DE FIBRA	
2,57 ± 0,39		1,96 ± 0,18	
4,94 ± 1,14		3,76 ± 0,64	
9,16 ± 1,46		5,92 ± 1,41	
1,58 ± 0,17		2,79 ± 0,74	
2,37 ± 0,33		2,17 ± 0,11	
3,21 ± 0,48		12,45 ± 3,47	
3,972 ± 2,782		4,842 ± 3,997	
$\sigma = \pm 0,662$		$\sigma = \pm 1,092$	

4,407 ± 3,314		t =
$\sigma = \pm 0,877$		Accepta-se H0

EXPERIMENTO N° 3			
2,43 ± 0,34		2,09 ± 0,09	
4,81 ± 1,10		4,40 ± 0,86	
209,69* ± 804,22		6,32 ± 1,68	
1,62 ± 0,12		2,47 ± 0,36	
2,50 ± 0,18		7,07 ± 1,32	
3,28 ± 0,41		11,68 ± 2,67	

* Não considerado	4,425 ± 2,992	
	$\sigma = \pm 0,830$	

EXPERIMENTO N° 4			
3,30 ± 0,85		4,97 ± 0,42	
2,25 ± 0,05		5,36 ± 0,84	
12,67 ± 5,30		5,37 ± 0,75	
3,44 ± 0,43		5,21 ± 0,55	
2,37 ± 0,16		133,00* ± 268,08	
3,44 ± 0,16		2,88 ± 0,49	

* Não considerado	4,660 ± 2,909	
	$\sigma = \pm 0,909$	

TABELA XV - Valores calculados do parâmetro "LMA".
 Representa-se os valores médios, desvios padrão e as estimativas dos erros σ de regressão.

EXPERIMENTO N° 1			
VIA INJEÇÃO		VIA INGESTÃO	
NIHIL		8,8 h ± 1,1 h	38,5 h ± 9,0 h
		7,1 h ± 0,8 h	5,0 h ± 0,5 h
		7,8 h ± 1,1 h	7,6 h ± 1,0 h
NIHIL		12,47 h ± 12,82 h	
		$\sigma = \pm 2,25$ h	

EXPERIMENTO N° 2			
5% DE FIBRA		10% DE FIBRA	
18,0 h ± 4,5 h	19,2 h ± 3,6 h	21,8 h ± 3,5 h	14,1 h ± 3,3 h
7,6 h ± 0,9 h	23,1 h ± 5,1 h	4,8 h ± 0,9 h	9,8 h ± 2,7 h
17,5 h ± 4,3 h	14,4 h ± 3,6 h	12,7 h ± 2,9 h	2,7 h ± 0,3 h
16,63 h ± 5,25 h		10,98 h ± 6,90 h	
$\sigma = \pm 3,67$ h		$\sigma = \pm 2,27$ h	

13,81 h ± 6,55 h	$t = 1,60$
$\sigma = \pm 2,97$ h	Aceita-se H ₀

EXPERIMENTO N° 3			
19,1 h ± 4,8 h	22,8 h ± 4,6 h	19,8 h ± 3,8 h	12,2 h ± 2,6 h
0,3 *h ± 0,0 h	4,4 h ± 0,8 h	23,9 h ± 3,7 h	12,1 h ± 3,2 h
18,2 h ± 4,6 h	4,4 h ± 1,7 h	14,9 h ± 3,7 h	2,9 h ± 0,4 h

14,06 h ± 7,54 h	* Não considerado
$\sigma = \pm 3,07$ h	

EXPERIMENTO N° 4			
13,8 h ± 3,6 h	9,0 h ± 1,7 h	22,3 h ± 5,2 h	8,5 h ± 1,6 h
4,2 h ± 0,4 h	8,5 h ± 1,6 h	11,6 h ± 2,9 h	19,6 h ± 3,5 h
46,0 h ± 11,1 h	0,5 *h ± 0,0 h	30,5 h ± 7,3 h	17,7 h ± 4,6 h

17,43 h ± 12,12 h	* Não considerado
$\sigma = \pm 3,95$ h	

TABELA XVI - Parâmetro $k_{10}(h^{-1})$: média \pm desvio padrão e erro de regressão

EXPERIMENTO N° 1	
VIA INJEÇÃO	VIA INGESTÃO
0,00358 \pm 0,00034	0,00320 \pm 0,00035
0,00369 \pm 0,00034	0,00145 \pm 0,00074
0,00322 \pm 0,00031	0,00480 \pm 0,00139
0,00468 \pm 0,00042	0,01401 \pm 0,00160
0,00392 \pm 0,00042	0,00196 \pm 0,00011
0,00436 \pm 0,00030	0,00416 \pm 0,00041
0,003908 \pm 0,000535	0,004930 \pm 0,004626
σ \pm 0,000355	σ \pm 0,000767
0,004930 \pm 0,004626 σ \pm 0,000767	
t = -0,542 Aceita-se H ₀	
EXPERIMENTO N° 2	
5% DE FIBRA	10% DE FIBRA
0,00334 \pm 0,00323	0,00100 \pm 0,00135
0,00445 \pm 0,00278	0,00519 \pm 0,00260
0,00641 \pm 0,00228	0,00768 \pm 0,00250
0,00100 \pm 0,00429	0,00566 \pm 0,00581
0,00377 \pm 0,00488	0,00108 \pm 0,00020
0,00309 \pm 0,00303	0,01146 \pm 0,00324
0,003677 \pm 0,001772	0,005345 \pm 0,004001
σ \pm 0,003282	σ \pm 0,002617
0,004511 \pm 0,003076 σ \pm 0,003016	
t = -0,934 Aceita-se H ₀	
EXPERIMENTO N° 3	
0,00213 \pm 0,00315	0,00081 \pm 0,00019
0,00409 \pm 0,00327	0,00603 \pm 0,00235
0,02494 \pm 0,00122	0,00665 \pm 0,00237
0,00028 \pm 0,00010	0,00145 \pm 0,00082
0,00100 \pm 0,00061	0,03980 \pm 0,00569
0,00137 \pm 0,00209	0,00887 \pm 0,00267
0,008109 \pm 0,012071 σ \pm 0,002040	
EXPERIMENTO N° 4	
0,00754 \pm 0,00702	0,00359 \pm 0,00152
0,00135 \pm 0,00008	0,00669 \pm 0,00283
0,01223 \pm 0,00170	0,00683 \pm 0,00209
0,00243 \pm 0,00164	0,01785 \pm 0,00423
0,00071 \pm 0,00150	0,00906 \pm 0,00070
0,00094 \pm 0,00039	0,00366 \pm 0,00028
0,006057 \pm 0,005105 σ \pm 0,001998	

EXPERIMENTO N° 1

VIA INJEÇÃO	VIA INGESTÃO
0,00263 ± 0,00124	0,00000 ± 0,00000
0,00287 ± 0,00122	0,00000 ± 0,00000
0,00251 ± 0,00126	0,00132 ± 0,00249
0,00514 ± 0,00134	0,00764 ± 0,00155
0,00432 ± 0,00153	0,00000 ± 0,00000
0,00422 ± 0,00097	0,00000 ± 0,00000
0,003615 ± 0,001089	0,001493 ± 0,003057
σ ± 0,001260	σ ± 0,000673

0,001493 ± 0,003057
σ ± 0,000673

t = 1,601
Aceita-se H₀

EXPERIMENTO N° 2

5% DE FIBRA	10% DE FIBRA
0,00229 ± 0,00302	0,00000 ± 0,00415
0,00203 ± 0,00188	0,00323 ± 0,00169
0,00333 ± 0,00142	0,00416 ± 0,00156
0,00378 ± 0,01834	0,00604 ± 0,00483
0,00581 ± 0,00378	0,00000 ± 0,00000
0,00316 ± 0,00237	0,00689 ± 0,00151
0,003400 ± 0,001351	0,003387 ± 0,002928
σ ± 0,005135	σ ± 0,002290

0,003393 ± 0,002174
σ ± 0,003713

t = 0,0099
Aceita-se H₀

EXPERIMENTO N° 3

0,00133 ± 0,00348	0,00000 ± 0,00145
0,00235 ± 0,00282	0,00326 ± 0,00132
0,00522 ± 0,00070	0,00343 ± 0,00162
0,00000 ± 0,00000	0,00103 ± 0,00300
0,00000 ± 0,00271	0,00638 ± 0,00118
0,00003 ± 0,00502	0,00566 ± 0,00164

0,002391 ± 0,002377
σ ± 0,002078

EXPERIMENTO N° 4

0,00522 ± 0,00279	0,00329 ± 0,00304
0,00005 ± 0,00086	0,00499 ± 0,00257
0,00485 ± 0,00134	0,00511 ± 0,00197
0,00212 ± 0,00293	0,00675* ± 0,01305
0,00248 ± 0,00190	0,00591 ± 0,00109
0,00258 ± 0,00568	0,00377 ± 0,00494

0,003670 ± 0,001758
σ ± 0,002646

* Não considerado

TABELA XVIII - Resultados da decomposição monoexponencial da parte final da curva de retenção corpórea, para fins da determinação da absorção segundo o método de Heth e Hoekstra⁽⁴¹⁾.

EXPERIMENTO N° 1			
GRUPO INJEÇÃO		GRUPO INGESTÃO	
INTERCEPTO	EXPOENTE (h ⁻¹)	INTERCEPTO	EXPOENTE (h ⁻¹)
0,890	0,00200	0,269	0,00238
0,882	0,00197	0,314	0,00231
0,925	0,00201	0,224	0,00225
0,826	0,00167	0,201	0,00177
0,872	0,00174	0,232	0,00233
0,869	0,00199	0,216	0,00112
Média 0,8773	0,001897	0,2427	0,002027
D.P. 0,0322	0,000151	0,0417	0,000497

Absorção =	$\frac{0,2427 \pm 0,0417}{0,8773 \pm 0,0322}$	=	$0,2767 \pm 0,0475$
------------	-----------------------------------------------	---	---------------------

TABELA XIX - Comparação entre os parâmetros k₁₀ do experimento n° 1 (grupos "VIA INJEÇÃO" e "VIA INGESTÃO") calculados pelo modelo "B" da Figura 11. Os dados da coluna "VIA INJEÇÃO" foram transcritos da Tabela XVI.

EXPERIMENTO N° 1			
k ₁₀ (h ⁻¹)		k ₁₀ (h ⁻¹)	
VIA INJEÇÃO		VIA INGESTÃO	
σ		σ	
0,00358 ± 0,00034	0,02689 ± 0,00179		
0,00369 ± 0,00034	0,01755 ± 0,00109		
0,00322 ± 0,00031	0,02755 ± 0,00105		
0,00468 ± 0,00042	0,04774 ± 0,00152		
0,00392 ± 0,00042	0,05275 ± 0,00348		
0,00436 ± 0,00030	0,03615 ± 0,00000		
Médias DP 0,003908 ± 0,000535	0,034772 ± 0,001345		

TESTE "t" DE STUDENT

t_{calculado} = -52,229

Para 10 (6+6-2) graus de liberdade t_{critico} = 2,228

Conclusão: as duas médias são significativamente diferentes

TABELA XX - Comparação entre os parâmetro k_{12} do experimento n° 1 (grupos "VIA INJEÇÃO" e "VIA INGESTÃO") calculados pelo modelo "B" da Figura 11. Os dados da coluna "VIA INJEÇÃO" foram transcritos da Tabela XVII.

EXPERIMENTO N° 1			
$k_{12} (h^{-1})$		$k_{12} (h^{-1})$	
VIA INJEÇÃO		VIA INGESTÃO	
σ		σ	
	0,00263 ± 0,00124		0,00523 ± 0,00108
	0,00267 ± 0,00122		0,00366 ± 0,00597
	0,00252 ± 0,00126		0,00422 ± 0,00078
	0,00514 ± 0,00134		0,00872 ± 0,00056
	0,00432 ± 0,00153		0,01068 ± 0,00193
	0,00422 ± 0,00097		0,00793 ± 0,00000
Médias DP	0,003615 ± 0,001089		0,006740 ± 0,002792

TESTE "t" DE STUDENT

$t_{calculado} = -2,554$

Para 10 (6+6-2) graus de liberdade $t_{critico} = 2,228$

Conclui-se que as duas médias são significativamente diferentes

A análise de variância permitiu interpretar a intensidade das causas de variação das medidas, isto é, a precisão intraensaio e interensaio. Em termos aproximados, não foram constatadas diferenças expressivas entre a precisão intraensaio e a interensaio em cada um dos parâmetros estudados.

A Tabela XXI revela que os resultados de absorção apresentaram variação média de 9,86(%). Combinando todos os experimentos com idêntica casuística, isto é:

- a) 6 ratos do grupo "VIA INGESTAO" do experimento n° 1 ,
- b) 12 ratos do experimento n° 2,
- c) 10 ratos do experimento n° 3 e
- d) 12 ratos do experimento n° 4;

resultam em absorção média de $31,95 \pm 9,76$ (%) (coeficiente de variação C.V.=30%). O erro assintótico "o" de regressão⁽⁵⁾ acusou valor médio de $4,16$ (%). Destes dois valores infere-se que a variação de natureza biológica contribui com desvio padrão igual a $8,82$ (%). Arvidsson e col⁽²⁾ relataram variações em seres humanos da ordem de 7 (%).

Dos 30% ($9,76/31,95 \cdot 100$) de variação na medida da absorção o erro devido à regressão contribui com 18% ($4,16^2/9,76^2 \cdot 100$) e a variação biológica com 82% ($8,82^2/9,76^2 \cdot 100$).

Com esta mesma linha dedutiva calculou-se as contribuições de cada fonte de dispersão para os demais parâmetros estudados, conforme a Tabela XXVII.

TABELA XXI - Estimativa da dispersão do parâmetro *Absorção*(%) no próprio ensaio (intraensaio) e entre os diferentes ensaios (interensaio).

FONTE DE VARIAÇÃO	G.L.	Soma dos Quadrados	Variância	PRECISAO Desvio Padrão
INTERENSAIO (Entre experimentos)	3	278,57	92,86	9,64
INTRAENSAIO (Dentro experimento)	36	3.651,80	101,44	10,07
TOTAL	39	3.930,37	-	-

TABELA XXII - Estimativa da dispersão do parâmetro "t₅₀" no próprio ensaio (intraensaio) e entre os diferentes ensaios (interensaio).

FONTE DE VARIAÇÃO	G.L.	Soma dos Quadrados	Variância	PRECISÃO Desvio Padrão
INTERENSAIO (Entre experimentos)	3	194,27	64,76	8,05 (h)
INTRAENSAIO (Dentro experimento)	32	1.706,45	53,33	7,30 (h)
TOTAL	35	1.900,72	-	-

TABELA XXIII - Estimativa da dispersão do parâmetro "d" no próprio ensaio (intraensaio) e entre os diferentes ensaios (interensaio).

FONTE DE VARIAÇÃO	G.L.	Soma dos Quadrados	Variância	PRECISÃO Desvio Padrão
INTERENSAIO (Entre experimentos)	3	64,38	21,46	4,63
INTRAENSAIO (Dentro experimento)	36	344,59	9,57	3,09
TOTAL	39	408,97	-	-

TABELA XXIV - Estimativa da dispersão do parâmetro "LMA" no próprio ensaio (intraensaio) e entre os diferentes ensaios (interensaio).

FONTE DE VARIAÇÃO	G.L.	Soma dos Quadrados	Variância	PRECISAO Desvio Padrão
INTERENSAIO (Entre experimentos)	3	125,71	41,90	6,47 (h)
INTRAENSAIO (Dentro experimento)	36	3328,69	92,46	9,62 (h)
TOTAL	39	3454,4	-	-

TABELA XXV - Estimativa da dispersão do parâmetro "k₁₀" no próprio ensaio (intraensaio) e entre os diferentes ensaios (interensaio).

FONTE DE VARIAÇÃO	G.L.	Soma dos Quadrados	Variância	PRECISAO Desvio Padrão
INTERENSAIO (Entre experimentos)	3	$8,729 \times 10^{-5}$	$2,910 \times 10^{-5}$	$0,00539(h^{-1})$
INTRAENSAIO (Dentro experimento)	38	0,00210	$5,524 \times 10^{-5}$	$0,00743(h^{-1})$
TOTAL	41	0,002186	-	-

TABELA XXVI - Estimativa da dispersão do parâmetro "k₁₂" no próprio ensaio (intraensaio) e entre os diferentes ensaios (interensaio).

FONTE DE VARIAÇÃO	G.L.	Soma dos Quadrados	Variância	PRECISAO Desvio Padrão
INTERENSAIO (Entre experimentos)	3	2,442x10 ⁻⁶	8,142x10 ⁻⁶	0,002852
INTRAENSAIO (Dentro experimento)	37	1,918x10 ⁻⁴	5,183x10 ⁻⁶	0,002276
TOTAL	40	1,942x10 ⁻⁴	-	-

TABELA XXVII - Valores médios gerais dos quatro experimentos e análise da composição da dispersão dos resultados supondo que as duas principais fontes de dispersão são constituídas pela variação biológica e da regressão σ .

PARAMETRO Grupos conside- rados(n° ratos)	MEDIA GERAL ± D.P. σ	C.V. %	CONTRIBUIÇÃO	
			BIOLOGICA	REGRESSAO
Absorção (%) 1B, 2,3,4 (42)	31,95 ± 9,76 4,16	30 %	82%	18%
t _{ae} (horas) 1B,2A,3,4 (36)	19,48 ± 7,37 0,80	38 %	99%	1%
d (expoente) 1B, 2,3,4 (40)	4,83 ± 3,25 0,90	67 %	92%	8%
LMA (horas) 1B, 2,3,4 (40)	14,67 ± 9,41 3,16	64 %	89%	11%
k ₁₀ (horas ⁻¹) 1B, 2,3,4 (42)	0,006043±0,007033 0,002125	121 %	92%	8%
k ₁₂ (horas ⁻¹) 1B, 2,3,4 (41)	0,002896±0,002325 0,002852	80 %	16%	84%

Obs: "1B" representa o grupo "VA INGESTAO" do experimento n° 1.

Em função dos resultados aqui apresentados vamos em seguida elaborar o confronto desses dados com os já descritos na literatura e abordar alguns tópicos da repercussão desses resultados no que tange a aspectos da radiodosimetria interna e no campo da nutrição.

5. DISCUSSÃO.

5.1 - Aspectos Gerais.

A determinação da absorção de nutrientes constitui um dos mais importantes temas do estudo da nutrição, presente em qualquer revisão moderna^(1,13,16,23,55,69,73), tendo em vista a necessidade de se conhecer os mecanismos de melhor eficiência no aproveitamento dos alimentos. Com o crescimento populacional há maior interesse por esse tema, tanto da coletividade científica como de instituições preocupadas com a qualidade de vida do homem no presente e no futuro.

Na atividade científica há uma tendência para simplificar as metodologias das dosagens laboratoriais e parâmetros biológicos. Todavia, na determinação da absorção de nutrientes, ainda são utilizados procedimentos laboriosos e complexos que desafiam este preceito, conforme foi descrito na introdução deste trabalho.

Dos métodos empregados para determinar a "absorção", o proposto por Heth e Hoekstra⁽⁴¹⁾ é o mais simples^(24,37), entretanto defronta-se com as seguintes limitações:

- 1°) necessita dois grupos de indivíduos ou animais com condições fisiológicas semelhantes e
- 2°) não é indicado para estudar variações entre indivíduos pois utiliza um fator de correção médio, obtido de um lote de indivíduos ou animais nos quais a substância de prova é introduzida pela via intramuscular.

5.2 - O Modelo do Tubo-Intestinal - Proposição Deste Trabalho.

A análise compartimental(3.8.18.38.75.77) é um poderoso instrumento de interpretação de dados que é utilizada em vários campos da física, engenharia, fisiologia e bioquímica(1.5.8.7.15.18.22.44). Quando as substâncias são introduzidas pela via digestiva o intestino corresponde a um compartimento(38.48). Todavia, o tubo intestinal tem características conceituais diferenciadas. No formalismo da análise compartimental adota-se que as constantes de trocas entre os diversos compartimentos são proporcionais ao conteúdo de cada compartimento ("pool")(8.15), ou seja, obedece às mesmas regras dos fenômenos cinéticos de primeira ordem(3.7.38.75). Este conceito se fundamenta em fenômenos como a lei de Fick e nas reações de pseudo primeira ordem, onde um dos substratos encontra-se em concentração relativamente alta em relação ao outro(38.75.81).

Os processos de absorção dos nutrientes ocorrem predominantemente nas primeiras secções do intestino delgado (duodeno, jejuno e íleo)(24.38.48.58.62), conforme a Tabela IV. A partir daí a fração não absorvida percorre o restante do intestino com comportamento semelhante ao escoamento por um tubo convencional e já não obedece aos conceitos clássicos dos compartimentos.

A Figura 25 representa um modelo dinâmico no qual o conteúdo de uma cápsula percorre um tubo. No tubo intestinal,

devido aos movimentos peristálticos, o conteúdo da cápsula é disperso durante o seu percurso: uma fração da substância se adianta e a outra retardada, obedecendo a uma função de dispersão.

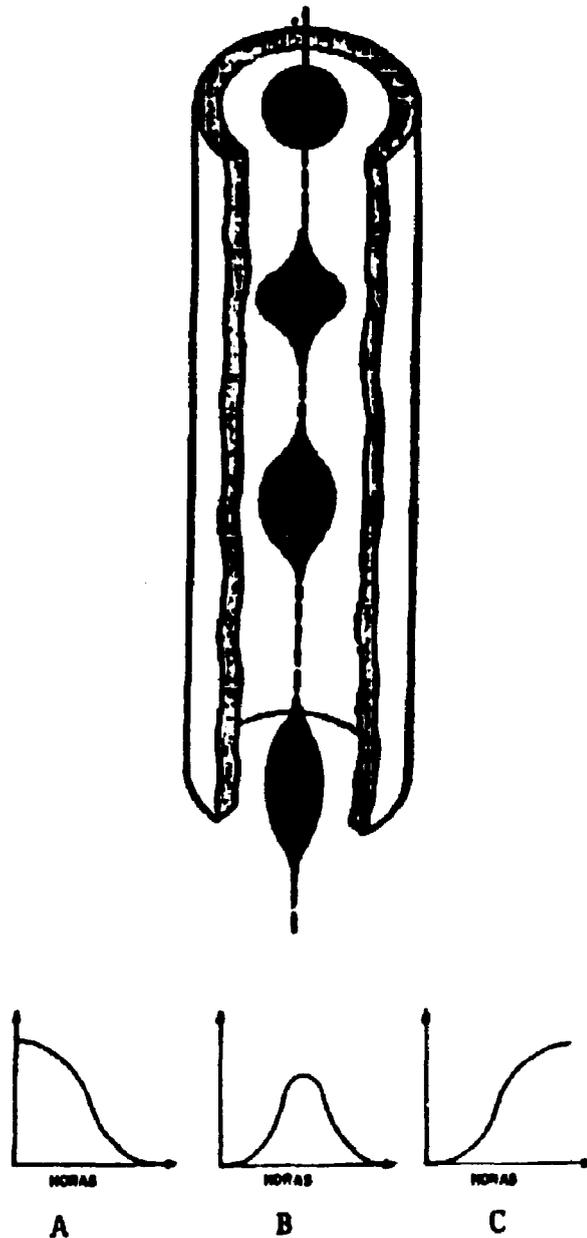


Figura 25 - Representação do compartimento tubular mostrando o processo de dispersão e as características das funções de medidas, A) Medida em detector de radiação de corpo inteiro, B) Medida diferencial (concentração/tempo) e C) Medida da saída ("excreta") total ou integrada.

Na saída deste tubo a curva de eliminação retrata a função de dispersão.

A medida acumulada na saída do tubo corresponderá à curva mostrada na Figura 25-C. A taxa de saída (concentração no tempo) resulta numa curva diferencial esquematizada na Figura 25-B. Um instrumento capaz de medir o conteúdo dentro do tubo inteiro registrará como resultado a curva inversa ou decrescente, mostrada na Figura 25-A

A curva da Figura 25-C apresenta perfil semelhante às funções de probabilidade "probit" e "logito"^(12,32). Rodbard e col⁽⁷⁸⁾ utilizaram uma função logística para ajustar as curvas de radioimunoensaio⁽⁸⁴⁾ que são semelhantes às funções das Figuras 25-A e 25-C. Para descrevê-la são utilizados quatro parâmetros, a saber:

$$y(X) = \frac{a - b}{[1 + (X/c)^d]} + b \quad (24)$$

onde "a" representa o valor assintótico superior, "b" o valor assintótico inferior, "c" o valor de "X" que faz $y(c) = (a+b)/2$ e "d" é um termo exponencial.

A função (24) é de amplo emprego nos radioimunoensaios⁽⁸⁴⁾ e é utilizada como modelo em diversas aplicações como por exemplo em proteção radiológica⁽¹⁷⁾ e em endocrinologia⁽¹⁴⁾.

No compartimento "tubo" o parâmetro "b" é igual a zero porque, após decorrido um tempo suficientemente longo, toda a

substância será removida do tubo. Este fato é vantajoso pois ganha-se um grau de liberdade em termos estatísticos.

Empregando-se a função n° (24) como modelo analítico da dispersão de uma substância num tubo, os parâmetros algébricos passam a ter significados físicos expressivos. O parâmetro "a" representa a quantidade contida inicialmente na "cápsula" e o parâmetro "c" o tempo médio de trânsito da substância pelo tubo e finalmente, o parâmetro "d" está associado ao grau de dispersão da substância. A Figura 26 mostra o efeito do parâmetro "d" na função diferencial de remoção da substância, supondo constantes os demais parâmetros (a = 100, c = 20horas).

Para facilitar o entendimento do modelo, substituiremos os parâmetros da função (24) por termos equivalentes e mnemônicos. Assim, representaremos o modelo da passagem de substâncias que sofrem dispersão no percurso dentro de um tubo usando a expressão:

$$R(t) = \frac{U}{[1 + (t/t_{se})^d]} \quad (25)$$

onde "U" corresponde à quantidade lançada no topo do tubo. No intestino "U" representa a fração não absorvida de um nutriente, e o seu complemento (1-U) a fração absorvida no início do intestino; "t" é o tempo decorrido; "t_{se}" o tempo médio desde o início do trajeto à saída e R(t) a função de retenção.

EFEITO DO PARÂMETRO $-d-$ NA SAÍDA
 $U=100\%$ $t_{50}=20$ horas

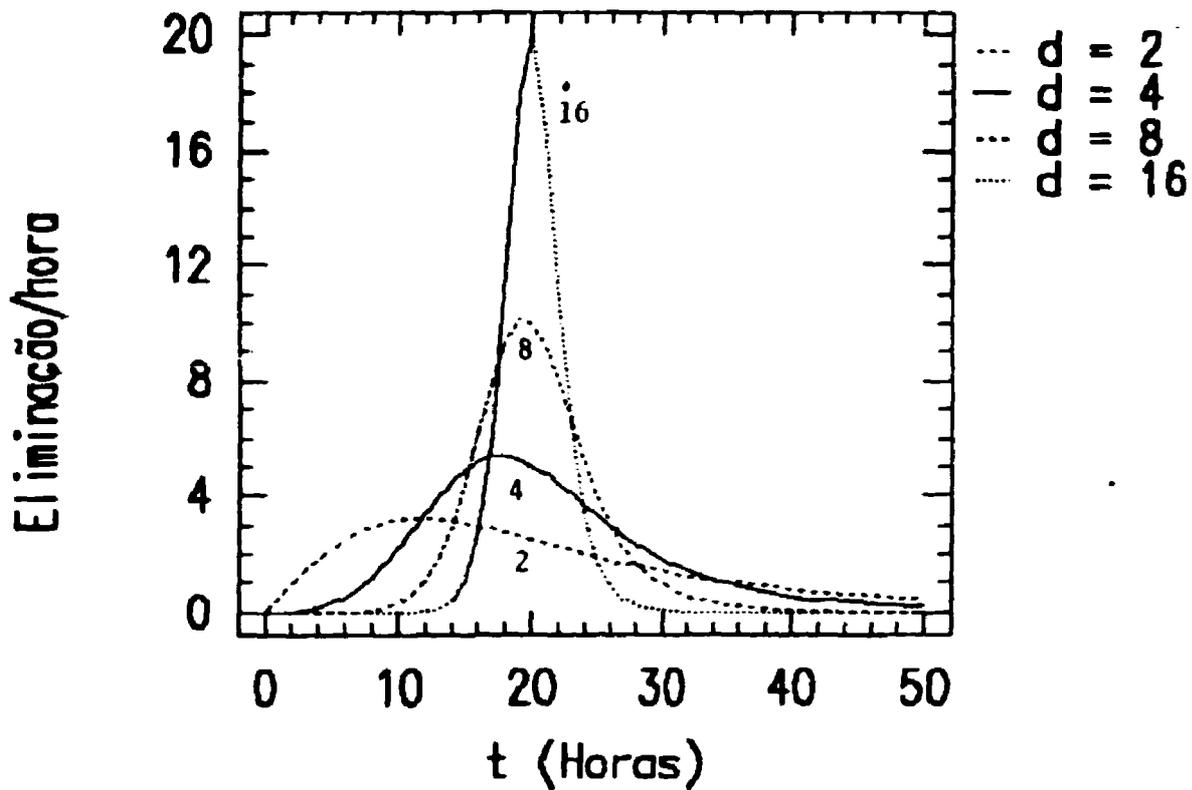


Figura 26 - Efeito do parâmetro "d" na função de espalhamento.

O parâmetro "d" é relativamente pouco significativo, todavia a Figura 26 mostra que existe uma correlação entre a largura da função de dispersão com o valor de "d". Empregando métodos numéricos verifica-se que a largura à meia altura (LMA)

da curva de espalhamento em função do parâmetro "d", ajuste-se à função $LMA = 3.33 \cdot (d^{-1} - d^{-3}) \cdot t_{1/2}$ (expressão nº (21) utilizada no capítulo 3.10.2). Assim, a intensidade da dispersão do bolo alimentar é representada por um parâmetro (LMA) intuitivo e de fácil compreensão.

5.3 - Interpretação dos dados experimentais do ^{65}Zn

O ^{65}Zn radioativo fornecido as ratos foi empregado experimentalmente para demonstrar a validade do modelo do compartimento tubo-intestinal. Vários autores descreveram que a curva de retenção corpórea do zinco, no homem^(2,70,78,81,88) e em diversas espécies animais^(26,78), é representada pela combinação linear de duas exponenciais. Isto sugere o emprego de um modelo compartimental representado na Figura 11-B. No caso da introdução do ^{65}Zn diretamente no compartimento de distribuição, este modelo tem fundamento. Todavia, nos casos de ingestão, devemos considerar a ação do compartimento tubo-intestinal. Esta hipótese foi demonstrada com os dados do experimento nº 1.

No grupo "VIA INJEÇÃO" desse experimento foi apropriado usar o modelo da Figura 11-B. Contrariamente, no grupo "VIA INGESTÃO", esse modelo mostrou-se impróprio devido à interferência do intestino. A Figura 14 ilustra a presença de um perfil sigmoideal nas primeiras horas de medidas, semelhante ao esquema da Figura 25-C e inexistente para os dados do grupo "VIA INJEÇÃO".

Por hipótese, os parâmetros fisiológicos dos compartimentos 1 e 2, nos dois grupos experimentais, são semelhantes⁽⁷⁶⁾. Empregando-se indistintamente o modelo "B" da Figura 11 para os dados do grupo "VIA INJEÇÃO" e "VIA INGESTÃO", as médias dos valores de k_{1e} e k_{12} para os dois grupos foram estatisticamente diferentes, conforme se infere das Tabelas XIX e XX. Ao contrário, quando foi incluído o compartimento tubo-intestinal, os parâmetros de trocas k_{1e} e k_{12} foram semelhantes entre os dois grupos, conforme Tabelas XVI e XVII, demonstrando assim a legitimidade da hipótese inicial.

A validade do modelo tubo-intestinal foi mais uma vez comprovada quando se comparou os resultados da absorção efetiva do ^{65}Zn pelo método de Heth e Hoekstra⁽⁴¹⁾. Como mostrado na Tabela XII, a absorção determinada pelo método de Heth e Hoekstra⁽⁴¹⁾ foi de $27,67 \pm 4,75$ (%) contra $29,66 \pm 6,65$ (%) do modelo tubo-intestino. Estas médias são desprovidas de diferenças estatísticas. Efetuando a mesma comparação utilizando os próprios dados relatados por Heth e Hoekstra⁽⁴¹⁾ a semelhança dos dados é surpreendente, $29,6 \pm 9,6$ (%) contra $29,66 \pm 6,65$ (%) do presente trabalho, o que comprova a exatidão de nossa metodologia.

Confrontando os resultados dos parâmetros, mostrados nas tabelas XII a XVII com os da Tabela VI, inferimos que não houve correlação entre as quantidades de zinco fornecidas na ração radioativa e os parâmetros determinados. O nível de absorção do zinco depende da sua concentração da dieta^(29,30,33) e do estado nutricional do indivíduo ou animal^(1,29,30,37,42,48,59,73,74,80). Este fato não constitui contradição com nossos resultados pois o

consumo médio das rações durante o processo de alimentação rotineira foi praticamente o mesmo, como se infere da Tabela V.

Comparações entre as Figuras 14 e 15 e Tabela XIII mostram que o método por nós proposto é sensível para estudar variações no tempo de trânsito do bolo alimentar. Quando se acrescentou celulose na formulação da ração, dobrando a sua concentração, houve uma correspondência inversa, da mesma ordem, no parâmetro "t₅₀", passando de 19,70 ± 5,66 horas (5% de celulose) para 12,43 ± 4,05 horas (10% de celulose). Interessante observar que o aumento da velocidade de passagem do bolo alimentar não provocou diferenças significativas na "absorção".

Não foi realizado experimento que conduzisse a variações significativas do nível da absorção. Durante a fase de projetos dos nossos experimentos tentamos diminuir a absorção do ⁶⁵Zn por meio do acréscimo de cálcio na ração⁽⁴¹⁾. Os seis primeiros ratos dos experimentos n° 3 e n° 4 foram alimentados com ração enriquecida com cálcio, alterando a sua concentração de 0,27% para 2,7%. Os mecanismos da ação cálcio/zinco são controversos^(13.41.48.50.51). Em nossos experimentos não constatamos variações significativas da absorção com a ração enriquecida com cálcio e assim, propositalmente, deixamos de enfatizar este aspecto em nossas análises. Em futuros experimentos pretendemos avaliar mecanismos mais eficientes para alterar significativamente o nível da absorção do zinco pela dieta.

Os dados da Tabela XXVII, compilados das Tabelas XXI a XXVI mostram que não existem fontes de erros não controladas

entre um experimento e outro, ou em outros termos, praticamente toda a carga de variação de resultados está concentrada no próprio ensaio. Arvidsson e col⁽²⁾ relataram resultados semelhantes no estudo da absorção do zinco em seres humanos.

Por hipótese foram adotadas duas fontes de variações: 1º) variações biológicas dos animais e 2º) erros de regressão ou do modelo. Da Tabela XXVII inferimos que a componente biológica é predominante para todos os parâmetros avaliados a menos do parâmetro k_{12} .

5.4 - Aspectos Radiométricos.

O ^{65}Zn não é um produto de fissão dos reatores nucleares: é produzido por ativação neutrônica como descrito no item 3.2. É produzido como contaminante na operação de ciclotrons⁽⁷⁶⁾ mediante a reação nuclear $^{65}\text{Cu}(d,2n)^{65}\text{Zn}$. Quantidades traços desse radioelemento foram detectadas: a) na população e na cadeia alimentar da região o rio Colúmbia no sudoeste de Washington^(43,76); b) nos animais das vizinhanças da área dos testes nucleares de Nevada; c) na cadeia alimentar de origem marinha das ilhas Marshall e d) nos planctons, peixes e em dietas comerciais do Oceano Pacífico⁽⁴³⁾. No serviço de monitoração "in-vivo" por radiação de corpo inteiro do Instituto de Pesquisas Energéticas IPEN-CNEN/SP detectou-se o ^{65}Zn em trabalhadores do ciclotron deste instituto (dados não publicados).

Honstead & Brady⁽⁴³⁾ descreveram uma aplicação da medida do ^{65}Zn no controle ambiental empregando o detector de corpo inteiro. As águas do rio Colúmbia são utilizadas na refrigeração do reator nuclear de Hanford. Nesse processo são produzidos, por ativação neutrônica, pequenas quantidades de ^{32}P e ^{65}Zn que ao longo do tempo são incorporados nos organismos aquáticos daquele rio. Honstead & Brady⁽⁴³⁾ mostraram que aqueles radioisótopos foram incorporados por pescadores que consumiam peixes do rio Colúmbia. A concentração dos dois radioisótopos nos peixes deste rio depende de uma série de fatores, a saber: a) da estação do ano, b) do fluxo do rio, c) da temperatura ambiental, d) das condições de operação do reator e e) do local de pesca.

Honstead & Brady⁽⁴³⁾ mostraram que do ponto de vista radiológico o ^{32}P atingia 40% do LAMA^(48,49) e o ^{65}Zn não apresentava significância. Embora o ^{65}Zn não potencializasse riscos radiológicos despertou interesse daqueles pesquisadores por ser radioisótopo gama-emissor e servir facilmente para monitorações de radiação de corpo inteiro. Foi constatado que a razão das concentrações ^{32}P e ^{65}Zn era praticamente constante e assim a medida do ^{65}Zn com a técnica de detector de corpo inteiro servia para o controle do nível de ^{32}P .

Os parâmetros do compartimento intestinal são relevantes nas avaliações radiodosimétricas. Se uma população incorporar ^{65}Zn por ingestão e se for monitorada com detector de radiação de corpo inteiro, os parâmetros Absorção, $t_{1/2}$ e LMA dessa população poderão ser determinados. A partir destes a

dose de exposição será estimada com maior exatidão. Como exemplo, ilustraremos o efeito do enriquecimento de celulose na dieta e seus aspectos radiodosimétricos. Serão utilizados os dados do experimento n° 2 (vide Tabela XIII), onde a ração contendo 10% de celulose provocou aumento significativo da velocidade do trânsito do bolo alimentar no lúmen intestinal.

Supondo que um indivíduo receba 37 kBq de ⁶⁵Zn, calcularemos a dose de irradiação que os tecidos de seu intestino serão submetidos. A discussão deste tópico visa somente mostrar uma aplicação dos parâmetros intestinais aqui determinados. Simplificadamente, estimaremos a dose nas paredes das secções do intestino usando a metodologia do MIRD(53,55), levando-se em conta somente o próprio órgão como fonte irradiadora. Na Tabela XXVIII encontram-se as doses recebidas por um homem padrão(48) que se contamina com 37 kBq de ⁶⁵Zn por ingestão e tem como hábito alimentar dieta contendo 5% de celulose. A dose absorvida (Gy) será estimada segundo os procedimentos descritos pelo MIRD(53,55).

Em outra situação de dieta, contendo 10% de celulose, poder-se-ia projetar redução da dose por um fator de 0,37, admitindo-se semelhança de funcionamento do intestino do homem e do rato quanto ao parâmetro "tse".

A difusão de equipamentos do tipo "ciclotrons" para a produção de radioisótopos voltados à aplicação na medicina nuclear e na indústria vem sendo difundida na sociedade moderna. No Brasil existem atualmente dois aceleradores tipo ciclotron instalados em São Paulo e no Rio de Janeiro. Como qualquer

processo industrial é necessário prever situações de lançamento acidental de radiocontaminantes no meio ambiente e a partir destes estudos minimizar tal hipótese. Um componente desse estudo

Tabela XXVIII - Projeção de dose absorvida nas secções intestinais calculadas pela metodologia do MIRD(63.66) admitindo somente as contribuições do próprio órgão. Supõem-se identidade entre as razões de trânsito intestinal do homem e do rato com a variação da concentração de celulose.

ORGÃO	DOSE ABSORVIDA SEGUNDO MIRD(63.66) (mGy)	
	5%	10%
Estômago	0,0397	0,0250
Intestino Delgado	0,0972	0,0613
Intestino Grosso Superior	0,322	0,2032
Intestino Grosso Inferior	0,737	0,465

é conhecer os hábitos alimentares da população alvo. Sabe-se que na dieta diária da região nordeste do Brasil contém 32,4g de fibras enquanto na dieta regional de São Paulo contém em torno 20g de fibra(72). Com base em nossos experimentos é de se esperar que o

trânsito intestinal "t_{ae}" dessas duas regiões difiram por um fator aproximado de 0,48 e como corolário a expectativa de dose radioativa por ingestão de ⁶⁵Zn nessas duas populações devam ser semelhantes ao exemplo da Tabela XXVIII.

A dose radiológica num sistema dinâmico é proporcional à integral da função de retenção do radioelemento incorporado^(23,25) conforme a função n° (22) descrita no item 3.11. Richmond e col⁽⁷⁶⁾ demonstraram a existência de correlação entre a massa (gramas) dos animais mamíferos, o nível de absorção do zinco e a taxa de remoção, conforme o esquema:

MASSA ↑	ABSORÇÃO ↑	TAXA REMOÇÃO ↓
MASSA ↓	ABSORÇÃO ↓	TAXA REMOÇÃO ↑

e propuseram uma função empírica para expressar a integral da função de retenção e a massa "W" do animal, a saber:

$$ICR = 1.55 \cdot W(g)^{0.3833} \quad (26)$$

onde,

$$ICR = \int_0^{\infty} R(t) \cdot dt \quad (27)$$

R(t) é a função (26) utilizada no item 3.10.2.

Aplicando as expressões (26) e (27) na função n° (22) é possível estimar a dose absorvida em seres humanos a partir dos experimentos efetuados em mamíferos, bastando substituir a massa "W" do animal estudado pela massa do homem.

Informações sobre a função de excreção em ratos, representada pela largura à meia altura (LMA) são praticamente inexistentes na literatura. No homem é descrito que várias, substâncias ingeridas começam a ser eliminadas nas fezes a partir de 24 horas e finalizam em 100 horas, com pico de excreção ao redor de 54 ± 26 horas⁽⁶⁶⁾.

Admitindo que esses valores representem pontos de uma distribuição gaussiana e que as extremidades estejam ao nível de 2 desvios-padrão então o espalhamento das substâncias no intestino do homem, expresso pela largura à meia altura (LMA), será de aproximadamente 50 horas.

Na escassez de informações bibliográficas de um determinado parâmetro biológico pode-se utilizar, como recurso, correlações entre espécies animais. Essa prática foi utilizada por Richmond e col⁽⁷⁶⁾ que correlacionaram a massa dos animais mamíferos com a área da função de retenção do ⁶⁵Zn como fator de proporcionalidade radiodosimétrica.

Existiria alguma correlação entre o parâmetro "LMA(horas)" e o comprimento "L(cm)" do intestino nos mamíferos? O comprimento do intestino do homem padrão é de 660cm⁽⁴⁸⁾ e o intestino do rato tem aproximadamente 105cm⁽¹⁰⁾. Lançando em gráfico tipo log x log os comprimentos do intestino do homem e do rato (660 e 105cm) com as respectivas estimativas do parâmetro "LMA" (50 e 14,67horas) sugere-se que a largura à meia altura da função de excreção correlaciona-se com o comprimento do intestino pela função:

$$LMA \text{ (horas)} = 0,66 \cdot L(\text{cm})^{0,87} \quad (28)$$

ou aproximadamente de modo memônico:

$$LMA \text{ (horas)} = 2/3 \cdot L(\text{cm})^{2/3} \quad (29)$$

Estas expressões podem servir para calcular as estimativas da dispersão do bolo alimentar em diversas espécies e provavelmente serão confirmadas, contestadas ou aprimoradas com futuros experimentos.

5.5 - Considerações Sobre as Limitações da Metodologia Proposta.

O domínio de uma metodologia pressupõe o conhecimento de suas potencialidades e limitações. A aplicação de qualquer método de medida oscila entre esses dois limites: vantagens e desvantagens.

Uma limitação da metodologia aqui proposta é necessitar de maior número de medidas na fase inicial do experimento, a fim de garantir adequado ajuste da função analítica aos pontos experimentais.

O método foi comprovado com a utilização de um detector de corpo inteiro, por nós desenvolvido, cujo instrumento ainda não é comum na maioria dos laboratórios. As inferências do modelo "tubo-intestino", em princípio, poderiam também ser extraídas de amostragem da excreção fecal, que contém implicitamente as

informações do compartimento "tubular". A Figura 25 ilustra esta afirmação. A curva de excreta fecal deverá ser decomposta utilizando os parâmetros do compartimento "tubular". Deste modo a limitação da necessidade de um detector de corpo inteiro poderia ser contornada. Além do mais, efetuando-se medidas da excreção fecal e utilizando os parâmetros do compartimento "tubular" as medidas poderiam ser estendidas às dosagens químicas convencionais. Deve-se ressaltar que os resultados das medidas de natureza "in-vitro" devem ser utilizados preferencialmente como adjunto de outras técnicas disponíveis e a interpretação de seus dados deve ser acompanhada de especial cuidado⁽¹⁸⁾.

Comparado com o método de Heth e Hoekstra⁽⁴¹⁾ o modelo matemático por nós proposto é mais complexo e requer maior número de variáveis. Em contrapartida é experimentalmente mais simples e conceitualmente mais abrangente. O método de Heth e Hoekstra⁽⁴¹⁾ necessita de mais animais de experimentação e mais tempo dispendido nas medidas de dois grupos de animais.

No modelo adotado foi utilizada a hipótese que o ^{65}Zn é absorvido instantaneamente. Como corolário, o compartimento de transferência deverá conter no instante inicial a quantidade absorvida e os processos cinéticos terão início a partir deste momento. Em realidade, a substância ingerida sofre um atraso até que seja efetivamente absorvida: percorre inicialmente o esôfago, permanece alguns minutos no estômago e é absorvida exponencialmente no intestino delgado^(30,40). No homem este atraso é da ordem de 3 a 5 horas^(30,40,92), conforme mostra Figura 2 e Tabela III.

A hipótese da "instantaneidade" da absorção, em princípio, não é essencial no modelo, todavia quando essa premissa for crítica então será necessário incluir, no modelo empregado, as expressões que descrevam os processos cinéticos da absorção ou alternativamente definir o tempo de atraso (delay time)⁽⁷⁾ envolvido no fenômeno da absorção. Nestes casos a quantidade de medidas durante a fase inicial do experimento deverão ser mais frequentes a fim de alcançar maior estabilidade nos processos de ajustes⁽³⁶⁾. No caso particular do zinco a hipótese da "instantaneidade" não comprometeu a validade do modelo pois, de acordo com os valores dos parâmetros k_{10} e k_{12} , os fenômenos de trocas do zinco no organismo dos ratos evoluem em tempos superiores a 100 horas ($T_{1/2, k_{10}} = 114$ horas e $T_{1/2, k_{12}} = 239$ horas) além do que, o tempo de absorção em ratos, é da ordem de alguns minutos⁽³²⁾.

Como se demonstrou neste trabalho a aquisição de importantes fatores ligados ao estudo da biodisponibilidade do micronutriente zinco foi obtida de modo relativamente simples, com precisão e exatidão. Esperamos que a proposta do método de determinação da absorção e dos parâmetros correlacionados venha a ser comprovada por outros trabalhos e usada pela coletividade científica.

6. CONCLUSÕES

Adotando-se a inclusão do modelo matemático do compartimento "tubo-intestinal" às medidas de corpo inteiro pudemos concluir que:

- 1. A absorção do ⁶⁵Zn determinada em ratos foi de 31,95 ± 9,76 % valor semelhante aos descritos na literatura.
- 2. O tempo médio de trânsito intestinal no rato foi de 19,48 ± 7,37 horas.
- 3. O espalhamento do bolo alimentar durante sua passagem pelo tubo intestinal, expresso pela amplitude da largura à meia altura da função de dispersão foi de 14,67 ± 0,39 horas.
- 4. A inclusão do compartimento tubular, representando o intestino na análise compartimental, mostrou adequação entre resultados do ⁶⁵Zn injetado pela via intramuscular e fornecida pela via intestinal.
- 5. Os parâmetros fornecidos pelo compartimento tubular são úteis para a determinação da biodisponibilidade de nutrientes e para avaliações da radiodosimetria interna.
- 6. O método mostrou-se sensível para acusar variações significativas quando se variou a concentração da fração fibra na dieta dos animais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- AAMODT, R.L., RUMBLE, W.L., HENKIN, R.I. Zinc absorption in humans: effects of age, sex, and food. In: INGLETT, G.B., ed. Nutritional bioavailability of zinc. Washington, D.C., American Chemical Society, 1983. p.61-82. (ACS Symposium Series, 210).
- 2- ARVIDSSON, B.; CEDERBLAD, Å.; BJORN-RASMUSSEN, E.; SANDSTROM, B. A radionuclide technique for studies of zinc absorption in man. Int. J. Nucl. Med. and Biol. 5:104-09, 1978.
- 3- ATKINS, G.L. Multi-compartment models for biological systems. London, Kenneth Mellanby, C.B.E., 1969. 153 p. (Methuen's monographs on biological subjects).
- 4- BAILEY, C. J. Anorectic effect of metformin in lean and genetically obese hyperglycaemic (ob/ob) mice. Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 282:233-9, 1986.
- 5- BARBÉRIO, J.C. Utilização de traçador radioativo no estudo farmacocinético do 2,6-diiodo-4-nitrofenol disofen-disofenol. São Paulo, 1973. (Tese de Livre Docência, Fac. de Ciências Farmacêuticas, Univ. São Paulo).
- 6- BERMAN, M. & SCHOENFELD, R. Invariants in experimental data on linear kinetics and the formulation of models. J. App. Phys., 27(1):1361-70, 1956.
- 7- BERMAN, M. & WEISS, M.F. User's manual for SAAM, version SAAM25. Bethesda, M.D., National Institute of Arthritis and Metabolic Diseases, Dec. 1971. (Relatório datilografado)
- 8- BEVINGTON, P.R. Data reduction and error analysis for the physical sciences. Berkeley, Ca., McGraw Hill. 1969. p.204-42.
- 9- BIANCARDI, G. Glucosamman in the treatment of overweight patients with osteoarthritis. Curr. Ther. Res. Clin. Exp., 46(5):908-12, 1989.
- 10- BIVIN, W.S.; CRAWFORD, M.P.; BREWER, N.R. Morphophysiology. In: BAKER, H.J.; LINDSEY, J.R.; WEISBROTH, N.R. The laboratory rat biology and diseases. New York, N.Y., Academic, 1979. v. 1, p. 74-94.
- 11- BLAKEBOROUGH, P. & SALTER, D.N. The intestinal transport of zinc studied using brush-border-membrane vesicles from the piglet. Br. J. Nutr., 57:45-55, 1987.
- 12- BLISS, C.I. The statistics of bioassay. New York, N.Y., Academic, 1952.

- 13- BRITMARIE, S. & LONNERDAL, B. Promoters and antagonists of zinc absorption. In: MILLS, C.F., ed. Humans nutrition reviews- zinc in human biology. London, Springer-Verlag, 1989. p.57-78.
- 14- BROWN, E.M. Four parameter model of the sigmoidal relationship between parathyroid hormone release and extracellular calcium concentration in normal and abnormal parathyroid tissue. J. Clin. Endocrinol. Metab., 56(3):572-81, 1983.
- 15- BROWNELL, G.L.; BERMAN, M.; ROBERTSON, J.S. Nomenclature for tracer kinetics. Int. J. Appl. Radiat. Isot., 19:249-62, 1968.
- 16- CAMPEN, D. VAN. Iron, bioavailability techniques: an overview. Food Technol., 10:127-32, 1983.
- 17- CAMPOS, I.M.A.; SANTOS, O.R.; MESQUITA, C.H. Dose estimation by cytogenetic analysis in a radiation accident with ¹³⁷Cs in a Goiania(Brazil): evaluation of probable exposure doses range. Rad. Prot. Dozim., 30(1):33-6, 1990.
- 18- CESAR, T.B. Metabolismo de microemulsões semelhantes A fase lipídica da LDL no rato. São Paulo, 1990. (Tese de doutoramento, Fac. Ciências Farmacêuticas, Univ. São Paulo).
- 19- COLLI, C. & BARBERIO, J.C. In vitro estimation of iron bioavailability in S. Paulo regional diet. Colloque INSRM., 197:345-47, 1990.
- 20- COOK, J.D.; LAYRISSE, N.; FINCH, C.A. The measurement of iron absorption. Blood., 33:421-31, 1969.
- 21- COTZIAS, G.C.; BORG, D.G.; SELLECK, B. Specificity of zinc pathway through the body: turnover of ⁶⁵Zn in the mouse. Am. J. Physiol., 202(2):359-63, 1962.
- 22- COUSINS, R.J. Absorption, transport, and hepatic metabolism of copper and zinc: special reference to metallothionein and ceruloplasmin. Physiol. Rev., 65(2):238-309, 1985.
- 23- COUSINS, R.J. Systemic transport of zinc. In: MILLS, C.F., ed. Humans nutrition reviews- zinc in human biology. London, Springer, 1989. p.79-93.
- 24- DAVIES, N.T. Studies on the absorption of zinc by rat intestine. Br. J. Nutr., 43: 189-203, 1980.
- 25- DAVIES, N.T. & NIGHTINGALE, R. The effects of phytate on intestinal absorption and secretion of zinc, and whole-body retention of Zn, copper, iron and manganese in rats. Br. J. Nutr., 34:243-58, 1975.

- 26- DRAPER, N.R. & SMITH, H. Applied regression analysis. New York, John Wiley, 1966. 407p.
- 27- DUBOIS, A.; WALKER, R.I. Prospects for management of gastrointestinal injury associated with the acute radiation syndrome. Gastroenterology, 95:500-7, 1988.
- 28- ENGEL, R.W.; MILLER, R.F.; PRICK, N.O. Metabolic patterns in preadolescent children: XIII. zinc balance. In: PRASAD, A.S. Zinc metabolism. Springfield, Va., Charles C. Thomas, 1966.
- 29- EVANS, G.W.; JOHNSON, E.C.; JOHNSON, P.E. Zinc absorption in the rat determined by radioisotope dilution. J. Nutr. 109: 1258-64, 1979.
- 30- EVE, I.S. A review of the physiology of the gastrointestinal tract in relation to radiation doses from radioactive materials. Health Phys., 12:131-61, 1966.
- 31- FERNANDES NETO, J.M. Determinação da eficiência do contador de corpo inteiro (CCI) pelo método de Monte Carlo, utilizando um micro computador. São Paulo, 1986. (Dissertação de mestrado, Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares).
- 32- FINNEY, D.J. Statistical method in biological assay. New York, N.Y., Hafner, 1964.
- 33- FREMLIN, J.H. Can radiation be good for us? The Nucl. Eng., 25(4):102-9, 1983.
- 34- FRITZ, J.C.; PLA, G.W.; HARRISON, B.N.; CLARK, G.A. Estimation of the bioavailability of iron. J. Am. Assoc. Anal. Chem., 58:902-10, 1975.
- 35- FURCHNER, J.E. & RICHMOND, C.R. Effect of dietary zinc on the absorption of orally administered Zn-65. Health Phys., 8:35-40, 1962.
- 36- GODFREY, K. Compartmental models and their application. London, Academic, 1982.
- 37- HALLMANS, G.; NILSSON, U.; SJOSTROM, R.; WETTER, L.; WING, K. The importance of the body's need for zinc in determining Zn availability in food: a principle demonstrated in the rat. Br. J. Nutr., 59:59-64, 1987.
- 38- HAMADA, M.M.; MADI F., T.; MESQUITA, C.H. Estudo do acoplamento óptico de detectores plásticos cintiladores: avaliação de diferentes produtos de silicone. In: ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ENERGIA NUCLEAR. Energia nuclear: anais do 3º Congresso Geral... realizado no Rio de Janeiro, 22-27 julho, 1990, Rio de Janeiro, 1990. vol. 8, p.

- 39- HAMADA, M.M. & MRSQUITA, C.H. Preparação de detectores plásticos cintiladores e caracterização de parâmetros físico-químicos. São Paulo, Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, 1980 (IPEN-Inf-216).
- 40- HEGSTED, D.M. Major minerals. In: GOODHART, R.E. & SHILS, M.E., eds. Modern nutrition in health and disease. Philadelphia, Pa., Lea and Febiger, 1973. p.275-99
- 41- HETH, D.A. & HOEKSTRA, W.G. Zinc-65 absorption and turnover in rats: a procedure to determine zinc-65 absorption and the antagonistic effect of calcium in a practical diet. J. Nutr., 85:367-74, 1965.
- 42- HOADLEY, J.E.; LEINART, A.S.; COUSINS, R.J. Relationship of ⁶⁵Zn absorption kinetics to intestinal metallothionein in rats: effects of zinc depletion and fasting. J. Nutr., 118:497-502, 1988.
- 43- HONSTRAD, J.F.; BRADY, D.N. The uptake and retention of ³²P and ⁶⁵Zn from the consumption of Columbia river fish. Health Phys., 13:455-63, 1967.
- 44- HOUSE, W.A.; WELCH, R.M.; CAMPEN, D.R. VAN Effect of phytic acid on the absorption, distribution, and endogenous excretion of zinc in rats. J. Nutr., 112: 941-53, 1982.
- 45- INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. Basic safety standards for radiation protection. 1982. (IAEA Safety Series, 9)
- 46- INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIATION UNIT AND MEASUREMENT. Conceptual basis for the determination of dose equivalent. 1976. (ICRU-25).
- 47- INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIATION UNIT AND MEASUREMENT. The quality factor in radiation protection. 1986. (ICRU-40).
- 48- INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION. Report of the task group on reference man. 1973. (ICRP-23).
- 49- INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION. Limits for intakes of radionuclides by workers. 1981. (ICRP-30).
- 50- INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION. Nonstochastic effects of ionizing radiation. 1984 (ICRP-41).
- 51- INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. 1987 (ICRP-53)

- 52- INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION.
Individual monitoring for intakes of radionuclides by workers: design and interpretation. 1987. (ICRP-54).
- 53- INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION.
Annual limits on intake of radionuclides by workers based on the 1990 recommendations. 1991. (ICRP-61).
- 54- INGLEFT, G.E. Nutritional bioavailability of zinc. Humans nutrition reviews- zinc in human biology. London, Springer, 1989. p. 1-14
- 55- JACKSON, M.J. Physiology of zinc: general aspects. In: Mills, C.F., ed Humana nutrition reviews- zinc in human biology. London, Springer-Verlag, 1989. p.1-14
- 56- JACKSON, M.J.; JONES, D.A.; EDWARDS, H.T. Zinc absorption in the rat. Br. J. Nutr., 46:15-27, 1981.
- 57- JALES, R.L.C. Contadores de corpo inteiro: tipo, desempenho e aplicações. Rio de Janeiro, 1983. (Dissertação de Mestrado, Universidade do Estado de Rio de Janeiro).
- 58- JOSEPHS, H.W. Absorption of iron as a problem in human physiology. Blood., 13:1-8, 1958.
- 59- KAY, R.G. & KNIGHT, G.S. Microelements. In: FISHER, J.E. Nutrição e Cirurgia., Rio de Janeiro, R.J., MEDSI, 1983. p.247-88.
- 60- KIEFFER, J. Contadores de corpo inteiro. In: ROCHA, F.G. Medicina nuclear. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1976. p.220-8
- 61- KIEFFER, J. Descrição, características e desempenho de um protótipo de contador de corpo inteiro para uso clínico. São Paulo, 1970. (Tese de doutoramento, Faculdade de Medicina de São Paulo, Univ. São Paulo).
- 62- LONNERDAL, B. Intestinal absorption of zinc. In: MILLS, C.F., ed. Humana nutrition reviews- zinc in human biology. London, Springer-Verlag, 1989. p.33-55.
- 63- MESQUITA, C.H. Anacomp - Análise compartimental - Guia do usuário. São Paulo, Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, 1991. (no prelo).

- 64- MESQUITA, C.H. Elaboração e avaliação do desempenho de programa computacional destinado ao controle de qualidade de ensaios radioligantes. Aplicação ao radioensaio de insulina. São Paulo, 1983. (Dissertação de mestrado, Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares).
- 65- MESQUITA, C.H. & HAMADA, M.M. Development of plastic scintillators for use in the field of radioprotection and environmental monitoring. In: ASSOCIACAO BRASILEIRA DE ENERGIA NUCLEAR. Energia Nuclear: anais do 10 Congresso Geral de... realizado no Rio de Janeiro, 17-20 março, 1983. Rio de Janeiro. v.2, p. 305-8.
- 66- MIDDLESWORTH, L. van. Nuclear reactor accidents and the thyroid. Thyroid Today, 10(2):1-5, 1987.
- 67- MODESTO, J. Estudo das perdas insensíveis de cálcio, através da comparação entre medidas de retenção corpórea e balanço radioativo no homem. São Paulo, 1973. (Tese de Doutorado, Faculdade de Medicina, Univ. São Paulo).
- 68- NATIONAL COUNCIL ON RADIATION PROTECTION AND MEASUREMENTS. General concepts for the dosimetry of internally deposited radionuclides. 1985. (NCRP-84).
- 69- NATIONAL RESEARCH COUNCIL (U.S.A). Committee on Diet and Health. Diet and health: implications for reducing chronic disease risk. Washington, D.C., National Academy, 1989.
- 70- NEWTON, D. & HOLMES, A. A case of accidental inhalation of zinc-65 and silver-110^m. Radiat. Res., 29:403-12, 1966.
- 71- OGUIDO, A.K. Cinética de absorção de cálcio de diferentes tipos de alimentos no intestino delgado de ratos. São Paulo, 1989. (Tese de doutoramento, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Univ. São Paulo)
- 72- PEDROSA, L.F.C. Efeito da suplementação com ferro na biodisponibilidade de zinco em uma dieta regional do Nordeste. São Paulo, 1989. (Dissertação de mestrado, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Univ. São Paulo)
- 73- PRASAD, A.S. Discovery of human zinc deficiency and studies in an experimental human model. Am. J. Clin. Nutr., 54:403-12, 1991.
- 74- PRASAD, A.S. Zinc Metabolism. Springfield, Va., Charles C. Thomas, 1966.
- 75- RESIGNO, A & SEGRE, G. Drug and tracer kinetics. Waltham-Mas., Blaisdell, 1966.
- 76- RICHMOND, C.R.; FURCHNER, J.E.; TRAFTON, B.A. LANGHAN, W. H. Comparative metabolism of radionuclides in mammals - I uptake and retention of orally administered Zn⁶⁵ by four mammalian species. Health Phys., 8: 481-9, 1962

- 77- ROBERTSON, J.S. Compartmental distribution of radiotracers. Boca Raton, Fl., CRC , 1983.
- 78- RODBARD, D.; MUNSON, P.J.; DELEA, A. Improved curve fitting parallelism testing characterization of sensitivity and specificity, validation and optimization of radioligand assay. In: INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. Radioligand assay and related procedures in medicine: proceedings of an international symp' on held in Berlin, Oct. 31-Nov. 4, 1977. Vienna, 1978. p.469-514.
- 79- SAARINEN, U.M. & SIIMES, M.A. Iron absorption from breast milk, cow's milk and iron supplement formula: an opportunistic use of changes in total body iron determined by hemoglobin ferritin and body weight in 132 infants. Pediatr. Res. J., 13:143-7, 1979.
- 80- SANDSTROM, B.; ARVIDSSON, B.; CEDERBLAD, A.; BJORN-RASMUSSEN, E. Zinc absorption from composite meals I. The significance of wheat extraction rate, zinc, calcium, and protein content in meals based on bread. Am. J. Clin. Nutr., 33:739-45, 1986.
- 81- SANDSTROM, B.; CEDERBLAD, A.; KIVISTO, B.; STENQUIST, B.; ANDERSSON, H. Retention of zinc and calcium from the human colon. Am. J. Clin. Nutr., 44:501-4, 1986.
- 82- SAS User's guide: statics. 5.ed. Cary, NC., SAS Institute, 1985.
- 83- SMITH, E.M. Dose estimate techniques. In: ROLLO, F.D., ed. Nuclear medicine physics, instrumentation, and agents. Saint Louis, Mis., C.V.Mosby, 1977. p.513-43.
- 84- SNEDCOR, G.W. & COCHRAN, W.G. One-way classifications: analysis of variance. In: SNEDCOR, G.W. & COCHRAN, W.G. Statistical Methods. 6.ed. Iowa, The Iowa State University, 1967. p.258-96
- 85- SNYDER, W.S.; FORD, M.R.; WARNER, G.G.; WATSON, S.B. "S₁" absorbed dose per unit cumulated activity for selected radionuclides and organs. MIRD pamphlet n. 11. J. Nucl. Med., 10:5-257, 1975.
- 86- SPENCER, H.; ROSOFF, B.; FELDSTEIN, A.; COHN, S.; GUSMANO, E. Metabolism of zinc-65 in man. Rad. Res., 24:432-45, 1965.
- 87- THOMPSON, A. Availability of minerals in food of plant origin: mineral availability and techniques for its measurements. Proc. Nutr. Soc., 24:81-9, 1965.
- 88- WASCHSMANN, F. Are small doses really so dangerous? Kletromedica., 55(3):83-90, 1987.

- 89- WEIGAND, E. & KIRCHGESSNER, M. Radioisotope dilution technique for determination of zinc absorption in vivo. Nutr. Metab., 20:307-13, 1976.
- 90- WEIGAND, E. & KIRCHGESSNER, M. ⁶⁵Zn-labeled tissue zinc for determination of endogenous fecal zinc excretion in growing rats. Nutr. Metab., 20:314-20, 1976.
- 91- WILSON, T H. Mechanisms of Absorption. In: WILSON, T.H. Intestinal Absorption. Philadelphia, Pa., W.B. Saunders, 1962. p.40-68.
- 92- WISEMAN, G. Absorption from the intestine. New York, N.Y., Academic, 1964.