

IEA-PUB-30



COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR

Publicação

CNEN - IEA - N.º 4

**ALGUNS ASPECTOS DO PROBLEMA DA DETERMINAÇÃO
DA VIDA MÉDIA DE ERITROCITOS COM O EMPRÊGO DO
Cr-51 : I — PARTE**

RÔMULO RIBEIRO PIERONI e VICTÓRIO MASPES



INSTITUTO DE ENERGIA ATÔMICA
Publicação

SÃO PAULO

IEA - 30



C. N. E. N.

Presidente — Almirante Octacilio Cunha

C. N. Pq.

Presidente — Prof. Dr. João Christovão Cardoso

U. S. P.

Reitor — Prof. Dr. Antonio Barros de Ulhôa Cintra

I. E. A.

Diretor — Prof. Dr. Marcello Damy de Souza Santos

1.^a C. M.

Catedrático — Prof. Dr. Antonio Barros Ulhôa Cintra

ALGUNS ASPECTOS DO PROBLEMA DA DETERMINAÇÃO
DA VIDA MÉDIA DE ERITROCITOS COM O EMPREGO
DO Cr-51 : I—Parte

R. R. PIERONI e V. MASPES

Os conceitos emitidos na presente publicação representam opiniões de seus autores, e são de sua exclusiva responsabilidade.

A Comissão Nacional de Energia Nuclear não se responsabiliza pela exatidão, originalidade ou utilidade das informações contidas no presente relatório, e tampouco garante que o uso de qualquer informação, método, processo ou aparelho divulgados ou descritos no presente trabalho não possam infringir direitos de outrem.

ALGUNS ASPECTOS DO PROBLEMA DA DETERMINAÇÃO DA VIDA MÉDIA DE ERICTOCITOS COM O EMPRÉGO DO Cr-51^o: 1—1

R. R. Picioni* e V. Maspes**

I — Introdução

1 — O problema da determinação da sobrevivência de eritrocitos, particularmente na transfusão sanguínea, tem sido examinado por numerosos investigadores. Os primeiros resultados satisfatórios foram obtidos graças ao método de Ashby^{1,2}.

2 — Inicialmente, os pesquisadores não se preocuparam em encontrar uma interpretação analítica adequada para a questão: limitavam-se a observar que em alguns casos — “normais” — o desaparecimento dos eritrocitos apresentava-se aparentemente linear, enquanto, em outros, afastava-se da linearidade.

3 — Em 1944, Brown e cols³, estudando o problema, procuraram encontrar uma expressão empírica para representar os resultados que encontram em normais e em portadores de algumas hemopatias. Depois de tentarem uma parábola cúbica, chegam à conclusão de que, a expressão seguinte, é a mais conveniente,

$$n(t) = n_0(1 - L_s \cdot t) \frac{R \cdot e^{-L_d \cdot t} + 1}{R + 1}$$

^o Trabalho redigido para apresentação no II Simpósio Interamericano sobre as Aplicações Pacíficas da Energia Nuclear — Buenos Aires — Maio 1959.

* Chefe de Divisão de Radiobiologia do Instituto de Energia Atômica.

** Assistente do Serviço de Hematologia (1.^a C. M. — Prof. A. B. Ullhôa Cintra) (Hospital Dr. Michel Jamra) e da DRB do IEA.

Nessa expressão, n_r é o número de hemácias transfundidas (por unidade de volume do sangue do receptor), contado imediatamente após a transfusão; L_s e L_r são constantes características do que chamam de "fator do mecanismo linear" e de "fator do mecanismo hemolítico", respectivamente; R é uma quarta constante cujo significado não indicam. As quatro constantes devem ser obtidas, em cada caso, pelo método dos mínimos quadrados. Nesse esquema, a vida média L das hemácias (no sangue do receptor) é dada por,

$$L = \frac{1}{R+1} \left[\frac{1}{2L_s} - \frac{R}{L_r} \left(1 - \frac{L_s}{L_r} + \frac{L_s}{L_r} e^{-\frac{R}{L_r} L_s} \right) \right] \quad (2)$$

4 — Em 1945, Callender e cols.⁵ fazem uma primeira tentativa para estabelecer expressões analíticas para as curvas de sobrevivência, em bases teóricas. Dois anos mais tarde levam a questão mais adiante⁶. Em 1951, Dornhorst⁷ publicou trabalho interessante sobre a interpretação analítica de tais curvas: embora tendo em mira, especificamente, os resultados obtidos através do método de Ashby, suas considerações são aplicáveis, em boa parte, aos métodos que empregam marcadores isotópicos.

5 — A introdução da marcação de hemácias com Cr-51 (sob a forma de radiocromato de sódio) e a difusão que tem tido o método, justificam um reexame do problema, ao menos no caso do uso desse radioisótopo.

II — Expressões analíticas para as curvas de sobrevivência de glóbulos marcados com Cr-51.

1 — Numa data t_0 colhe-se u'a amostra da população de hemácias⁸ e "marca-se" com Cr-51 (radiocromato de sódio). Admitiremos que essa marca é *intransferível, uniforme* (as hemácias fixam, em média, a mesma quantidade de Cr-51), *não altera* as características dos eritrócitos, mas *elui* no decorrer do tempo. Admitiremos, também, que o cromo que sai das hemácias é retirado, muito rapidamente, da circulação e que a *volemia* do receptor é constante.

1.1 — A amostra é, a seguir, reinjetada (via endovenosa), no próprio doador ou num receptor, e acompanha-se o desaparecimento (ou a sobrevivência) das hemácias marcadas. Este seguimento é feito através da "contagem" de amostras colhidas em datas sucessivas. *Qual a lei segundo a qual irão desaparecer (ou sobreviver) os glóbulos marcados? Como irão variar as "contagens" dessas amostras?*

1.2 — Examinaremos as respostas que podem ser dadas a essas perguntas, quando são feitas certas hipóteses em relação às características das hemácias e aos processos de formação e de destruição das mesmas.

2 — *Hemácias "normais"* — Suponhamos, inicialmente, que as hemácias são produzidas em ritmo uniforme e constante e que têm um pe-

período de vida L' , findo o qual começam a morrer "ao acaso": tais hemácias chamamos de "normais". Equivale a supôr que a duração da vida dos eritrocitos é distribuída *normalmente*, ao redor de um valor médio L (vida média). Consideraremos, primeiro, o que terá lugar até o instante $t = L'$ e, a seguir, o que se passa depois desse instante.

2.1 — *Lei da sobrevivência de hemácias normais até $t \leq L'$* — Num intervalo de tempo dt , medido a partir de um instante $t \leq L'$, os eritrocitos que estarão em "fase de morte", são pertencentes ao grupo dos produzidos até uma data $\tau = t - L'$ (anterior à marcação). Seja A_0 o número de hemácias produzidas por unidade de volume (de sangue) e na unidade de tempo. Das $A_0 dt$ produzidas no tempusculo $d\tau$, "morrem" em dt ,

$$- A_0 d\tau \cdot k \cdot e^{-k(t - (\tau + L'))} \cdot dt \quad (3)$$

Nessa expressão, k é a *constante de destruição*. Observemos que sòmente uma fração das hemácias destruídas em dt , por unidade de volume, é que é marcada: quando injetamos os glóbulos diluímos os marcados por um fator D . Assim sendo, temos que multiplicar a (3) por D , para obtermos as hemácias produzidas em $d\tau$ e que, sendo marcadas, morrem em dt , por unidade de volume. Para avaliar a totalidade das hemácias marcadas destruídas, por unidade de volume, em dt , devemos integrar a expressão acima entre $\tau = -\infty$ e $\tau = t - L'$: tem-se

$$dn(t) = - A_0 \cdot D \cdot dt \quad (4)$$

O número de glóbulos vermelhos que sobrevivem até o instante t , é calculado integrando-se a (4) entre $t_0 = 0$ (data da marcação e que tomamos como origem) e o instante t ,

$$n(t) = n_0 - A_0 \cdot D \cdot t \quad \text{ou} \quad n(t) = n_0 (1 - t/L) \quad (5)$$

$n(t)$ é o número de eritrocitos marcados, no sangue do receptor — por unidade de volume —, no instante t e $n_0 = A_0 \cdot D \cdot L$, com L vida média. "Até a data L' , após a marcação o número de hemácias marcadas que sobrevivem, por unidade de volume, é função linear do tempo".

2.1.1 — Como a volemia foi suposta constante, podemos dizer simplesmente que "o número de hemácias marcadas, que sobrevivem, é função linear do tempo".

2.2 — *Lei da variação das "contagens" até $t = L'$* — Para estabelecermos essa lei é preciso fazermos uma hipótese em relação à eluição do cromo. Vamos admitir que a *quantidade de cromo que sai é proporcional à existente no interior do glóbulo*. Essa hipótese conduz a uma diminuição exponencial do número de átomos de Cr-51 presentes, em cada hemácia, no decorrer do tempo. Indicando com k_1 a *constante de eluição*, teremos, num instante t , $N_{Cr-51} e^{-k_1 t}$ átomos de Cr-51, por hemácia em decorrência da eluição (N_{Cr-51} é o número de átomo de Cr-51, por hemácia, no instante de

marcação). Por outro lado, como o decaimento radioativo obedece a uma lei exponencial e se processa concomitantemente com a eluição, o número de átomos de Cr-51 presentes por hemácia será, efetivamente, $N_{\text{Cr}} \cdot e^{-(k_1 + k_2)t}$ onde k_2 é a constante de desintegração do Cr-51.

2.2.1 — Ora, no instante t ($t \leq L$), o número de hemácias sobreviventes, por unidade de volume é dado pela (5): como consequência, o número de átomos de Cr-51, por unidade de volume, será dado por,

$$N(t) = (1 - t/L) \cdot N_{\text{Cr}} \cdot e^{-(k_1 + k_2)t} \quad (6)$$

2.2.2 — As amostras sendo contadas tôdas numa mesma data (ou os resultados reduzidos a uma mesma data), com eficiência constante e em alíquotas iguais, podemos escrever:

$$c(t) = c_0 (1 - t/L) \cdot e^{-k_1 t} \quad (7)$$

onde $c(t)$ e c_0 representam, respectivamente, as contagens das amostras colhidas em t e t_0 .

2.2.3 — A (7) traduz a lei segundo a qual as contagens das amostras sucessivas vão variar com o tempo (quando medidas ou reduzidas a uma mesma data). Contém, essa expressão, três constantes: c_0 , L e k_1 . A de-

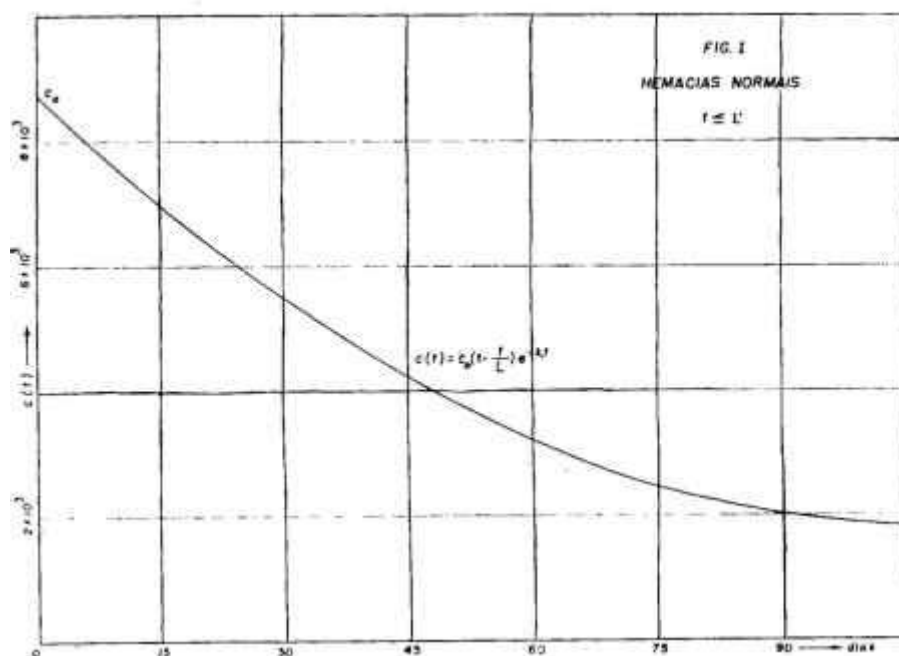


Figura I

terminação destas constantes, em cada caso, poderá ser feita, "ajustando-se" a (7) aos resultados experimentais, pelo método dos mínimos quadrados. Para esse ajuste podemos tomar, como estimativa das constantes, valores obtidos a partir do gráfico linear de $c(t)$ e ou de $c(t)/c_0 = R(t)$. Uma extrapolação linear, baseada nos resultados das primeiras amostras, feita no gráfico das contagens e para $t = 0$, fornece uma estimativa de c_0 . Uma tangente pelo ponto $t = 0$, no gráfico de $R(t)$, prolongada até o eixo dos tempos, dará uma estimativa de $L(1 + k_1 L)$: estimando-se k_1 em $1/85$ (valor médio da constante de eluição em dias $^{-1}$), pode-se ter um valor aproximado de L (figuras I e II).

2.2.4 — A equação (7) pode ser resolvida explicitamente para k_1 e para L , em termos de valores medidos de $c(t)$. Com efeito, sejam $c(t_1)$ e $c(2t_1)$ as contagens em dois instantes $t = t_1$ e $t_2 = 2t_1$, respectivamente. Elevando $c(t_1)$ ao quadrado e dividindo $c(2t_1)$ por, $[c(t_1)]^2$, tem-se,

$$\frac{c(2t_1)}{[c(t_1)]^2} = \frac{1}{c_0} \left(1 - \frac{t_1}{L}\right) \left(1 - \frac{t_1}{L}\right)^2 \quad (8)$$

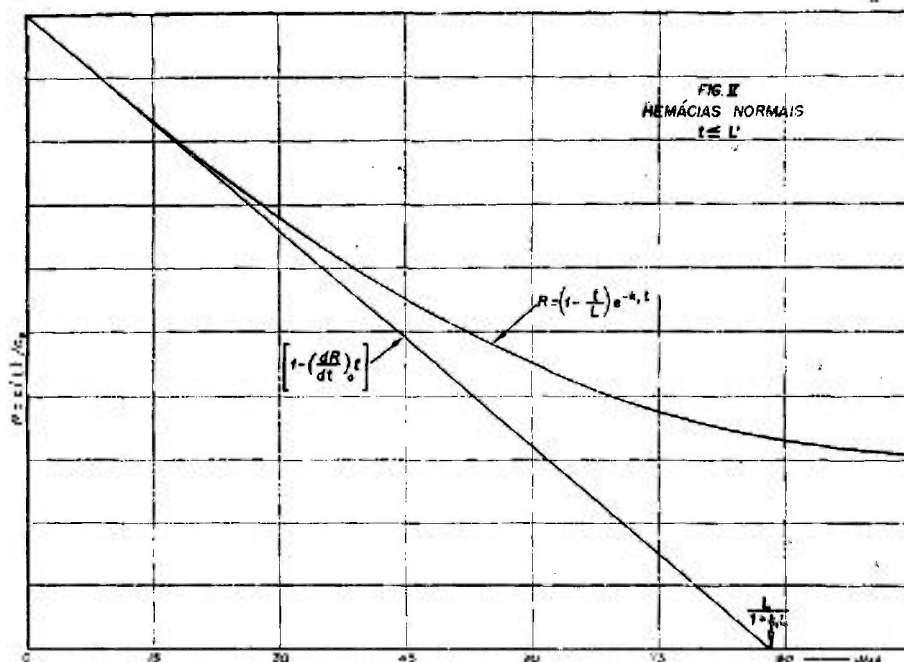


Figura II

Esta equação permite obter L , que é a única incognita. Por outro lado $y = y$, pode ser obtido como raiz da equação

$$c(t_1) y^2 - 2 c(2t_1) y + c(3t_1) = 0 \quad (9)$$

Para verificar que esta equação é verdadeira, basta substituir por intermédio da (7).

2.3 — *Lei de sobrevivência das hemácias normais para $t \geq L'$* — Todas as hemácias marcadas encontram-se, agora, em “fase de morte” ou “destruição”. Para obter o número das que morrem, por unidade de volume, num intervalo de tempo dt , medido a partir de $t \geq L'$, basta integrar a (3) (multiplicada por D) entre $-\infty$ e 0: tem-se,

$$dn(t) = - A_0 D \cdot e^{-k(t-L')} \cdot dt \quad (10)$$

O número de eritrocitos marcados que ainda vivem num instante t , será obtido integrando-se a expressão acima entre $t = L'$ e t . Resulta,

$$n(t) - n(L') = -\frac{A_0 D}{k} \left[e^{-k(t-L')} - 1 \right] \quad (11)$$

O número $n(L')$ pode ser calculado a partir da (5) e é,

$$n(L') = n_0 - A_0 D \cdot L' \quad (12)$$

Levando este valor na (11), tira-se,

$$n(t) = n_0 (1 - L'/L) + \frac{n_0}{k \cdot L} \left[e^{-k(t-L')} - 1 \right] \quad (13)$$

onde $A_0 D$ foi substituído por n_0/L .

2.3.1 — Depois de um tempo teoricamente infinito, todas as hemácias marcadas terão sido destruídas e teremos,

$$0 = n_0 (1 - L'/L) - \frac{n_0}{k \cdot L} \quad \therefore L = L' + 1/k \quad (14)$$

“ A vida média das hemácias é igual à soma do período de vida L' com a vida média da fase de morte $(1/k)$ ”.

2.3.2 -- A observação anterior permite escrever a (13) da forma seguinte,

$$n(t) = \frac{n_0}{k.L} \cdot e^{kL'} \cdot e^{-kt} \quad (15)$$

"A partir do instante $t = L'$, o número de hemácias marcadas, por unidade de volume, diminui segundo uma lei exponencial".

2.4 -- Lei da variação das contagens a partir de $t = L'$ — O raciocínio feito anteriormente para o cálculo do número de átomos de Cr-51 presentes, por unidade de volume, depois de um tempo t , é ainda aplicável, assim como o relativo às contagens: teremos, para estas,

$$c(t) = \frac{c_0}{k.L} \cdot e^{kL'} \cdot e^{-(k+k_1)t} \quad (16)$$

2.4.1 -- Representando-se o logaritmo das contagens em ordenadas e em abscissas o tempo, o gráfico que se obtém, a partir de $t = L'$ é uma reta, com coeficiente angular $-(k+k_1)$ (Figura IV).

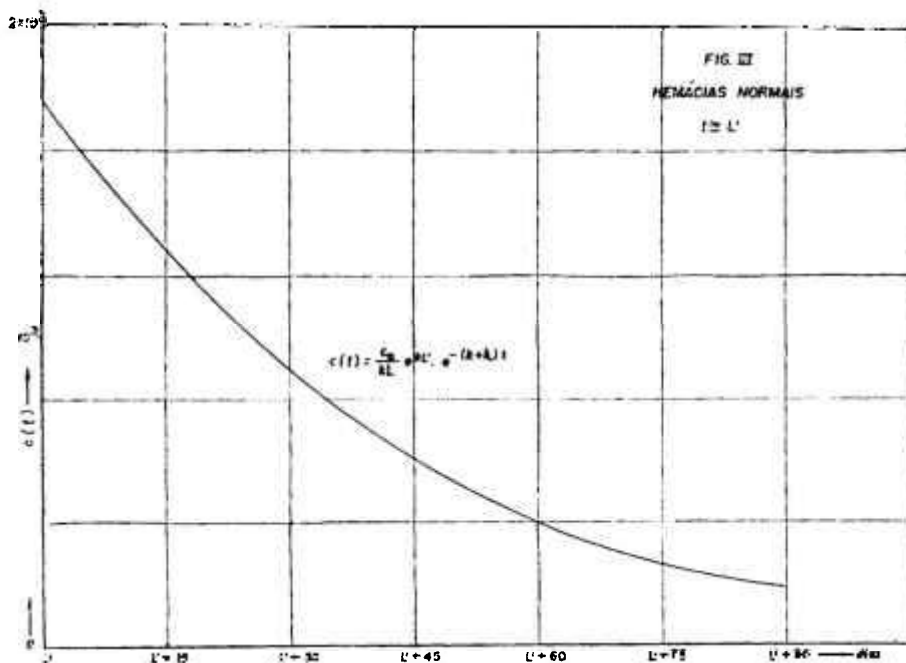


Figura III

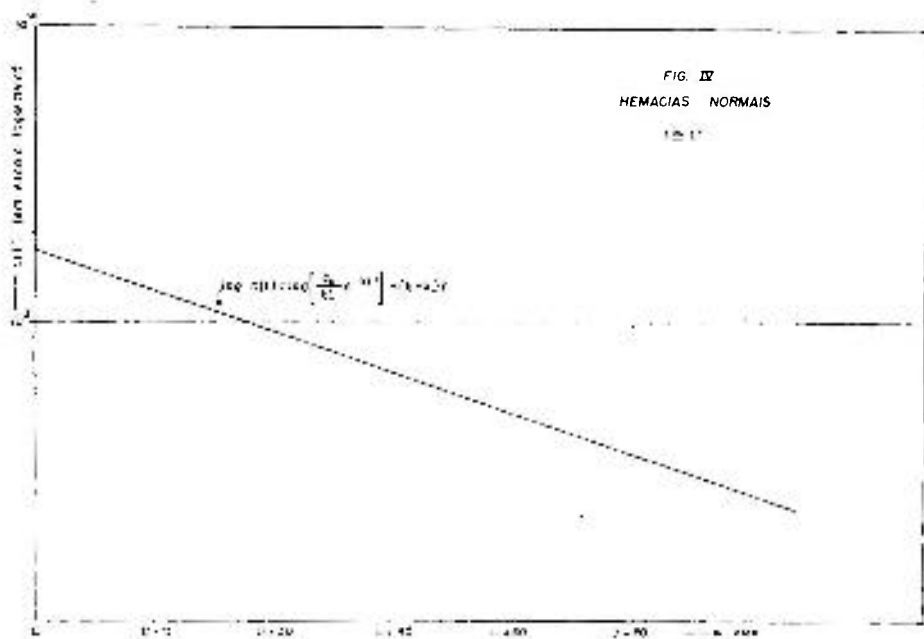


Figura IV

2.4.2 — A (16) contém quatro constantes: c_0 , L' , L e k_1 . A quinta k , é determinada a partir de L' e L , pela (14). Poderão ser determinadas pelo método dos mínimos quadrados, partindo-se de valores estimados. Note-se que a (7) contém c_0 , L e k_1 que aparecem na (16); entretanto, para a determinação das mesmas a partir da (7), devemos usar contagens de amostras relativas ao período 0 — L' , isto é, das primeiras amostras, enquanto que, para obtê-las a partir da (16) são valores do intervalo L' — ∞ que devem ser tomados (últimas amostras). A obtenção, pelos dois caminhos, de valores iguais ou suficientemente próximos, para essas constantes, é boa indicação de que as hipóteses feitas são plausíveis. Entretanto, o procedimento só será exequível, do ponto de vista prático, quando for possível o seguimento do paciente, por período suficientemente longo (quatro meses ou mais).

2.5 — Na figura V esquematizamos o que ocorre com as hemácias produzidas na unidade de tempo (mesma idade). Se o seu número for A_0 , até a data L' depois da produção, permanecerá constante — gráfico a); depois de L' diminuirá progressivamente e em média as hemácias viverão L . Em b) representamos o número das que morrem (do grupo produzido numa mesma data) em função do tempo: até L' é zero e daí por diante se distribui segundo uma curva de Gauss (distribuição normal).

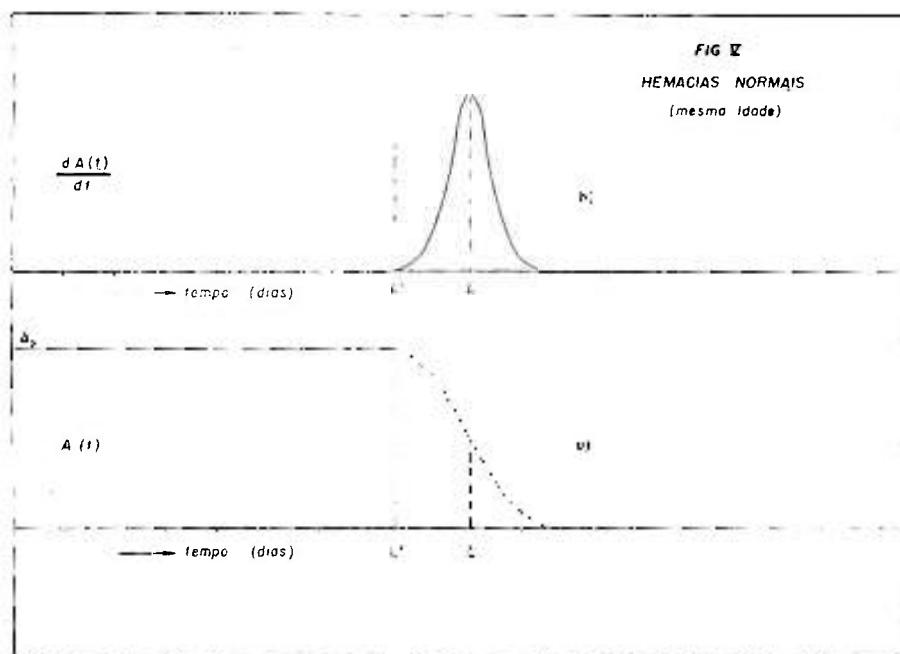


Figura V

3 Hemácias "normais" transfundidas em receptor no qual ficam sob a ação de fator letal. Imaginemos que hemácias marcadas "normais", são transfundidas num receptor no qual há a presença de um fator que as "agride", determinando a morte das mesmas "ao acaso", independentemente da idade.

3.1 — O que se passa até $t = L$? — Num intervalo de tempo dt , medido a partir de um instante t , vamos encontrar em "fase de morte", as hemácias marcadas que, tendo já vivido L , resistiram ao fator letal. Assim sendo a diminuição do número de hemácias marcadas, por unidade de volume, em dt , será,

$$dn(t) = - A_0 \cdot D \cdot e^{-Kt} dt - K \cdot n(t) \cdot dt$$

onde K é a constante de destruição induzida pelo fator letal. Integrando essa expressão entre $t_0 = 0$ e t , e substituindo $A_0 \cdot D$ por n_0/L , resulta,

$$n(t) = n_0 \left(1 - t/L \right) \cdot e^{-Kt} \quad (17)$$

L é a vida média das hemácias do doador em sua própria circulação e não na do receptor.

3.1.1 — As “contagens” vão variar, com o tempo, segundo a lei,

$$c(t) = c_0 \left(1 - t/L\right) \cdot e^{-(K+k_1)t} \quad (18)$$

Esta expressão é semelhante à (7): entretanto, o expoente é agora $-(K+k_1)t$, enquanto na (7) era $-k_1t$. A determinação das constantes pode ser feita, também, pelo método dos mínimos quadrados. Por outro lado, podemos, repetindo o raciocínio de 2.2.4 — calcular L e o fator exponencial, separadamente.

3.1.2 — Na figura VI indicamos, esquematicamente, o aspecto do gráfico da (18), levando em ordenadas $c(t)/c_0 = R(t)$. Nesse gráfico, uma tangente tirada pelo ponto $t = 0$, irá encontrar o eixo das abscissas (dos tempos) no ponto $L/[1 + (K+k_1)]$.

3.2 — *C que se passa depois de $t = L'$?* — Todas as hemácias encontrar-se-ão em fase de morte por *senescência*. O número das que morrerão (por senescência) num tempúsculo dt medido a partir de $t \geq L'$ é a fração fornecida pela (10) e que resistiu à agressão, isto é,

$$A_{\infty} D \cdot e^{-k(t-L')} \cdot e^{-Kt} \cdot dt$$

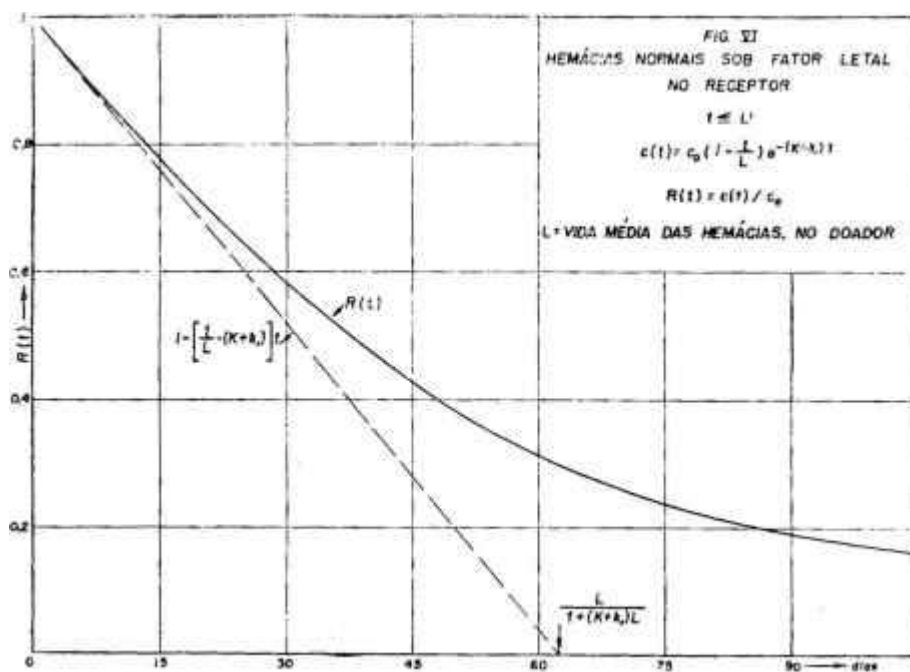


Figura VI

A diminuição do número de eritrócitos marcados (por unidade de volume), em dt , será dada por,

$$dn(t) = -A_0 D_0 \cdot e^{-k(t-L')} \cdot e^{-Kt} \cdot dt - K \cdot n(t) \cdot dt \quad (19)$$

Para obtermos o número dos que sobrevivem em t , basta integrar a (19) entre $t = L'$ e t , tem-se,

$$n(t) = n_0 \cdot (1 - L'/L + 1/kL) \cdot e^{-Kt} + \frac{n_0}{kL} \cdot e^{-kL'} \cdot e^{-(K+k)t}$$

Como para $t \rightarrow \infty$ o número de hemácias marcadas deve ser nulo, valerá ainda a relação $L = L' + 1/k$ e o coeficiente da primeira exponencial acima é nulo. Logo,

$$n(t) = \frac{n_0}{k \cdot L} \cdot e^{-kL'} \cdot e^{-(K+k)t} \quad (20)$$

"O número das hemácias marcadas, por unidade de volume, que sobrevivem no receptor, num instante $t \geq L'$, varia com o tempo segundo uma lei exponencial".

3.2.1 — As "contagens" das amostras sucessivas (contadas numa mesma data ou reduzidas a uma mesma data, com eficiência constante e em volumes iguais) irão variar segundo a lei

$$c(t) = \frac{c_0}{k \cdot L} \cdot e^{-kL'} \cdot e^{-(K+k+k_1)t} \quad (21)$$

Do instante $t = L'$ e diante, as "contagens" diminuirão segundo uma exponencial simples. A (21) difere da (16) pela adição de $-Kt$ ao expoente. Na figura VII esquematizamos, o que ocorrerá depois de $t = L'$, em gráfico semi-logaritmico.

3.2.2 — Vida média das hemácias na circulação do receptor — Chamemos de L_r a vida média das hemácias na circulação do receptor ou sobrevivência média das hemácias transfundidas. Para calcular L_r basta calcular a integral

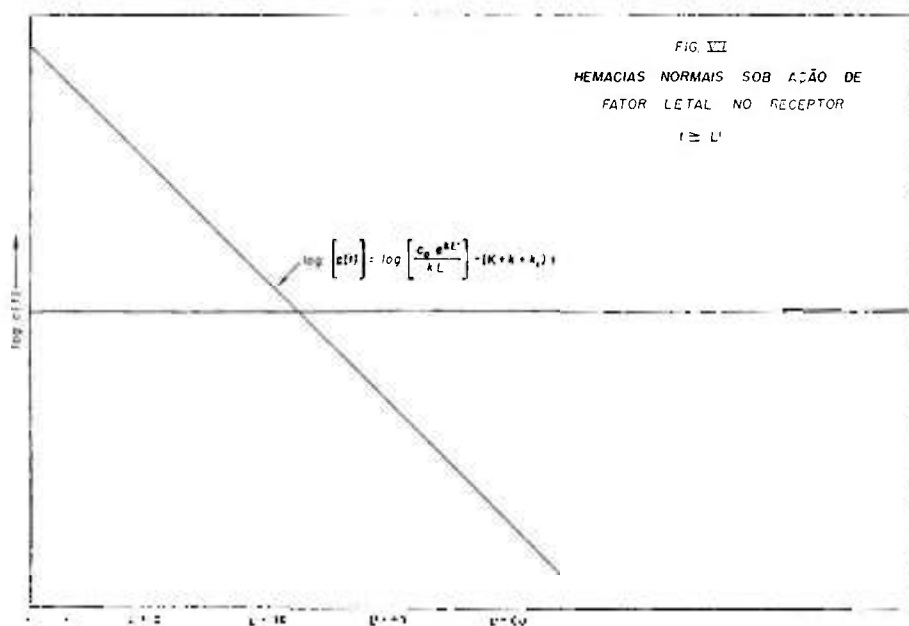


Figura VII

$$L_r = \frac{1}{n_0} \int_0^t t \cdot dn(t)$$

O instante zero é o da transfusão. A integração se faz por "partes" e tem-se,

$$L_r = \frac{1}{K+k} + \left(-\frac{1}{K} - \frac{1}{LK^2} \right) (1 - e^{-KL}) + L \left(-\frac{1}{LK} + \frac{L}{L} - 1 \right) e^{-KL} \quad (22)$$

3.3 — *Caso particular* — Suponhamos que o fator letal seja de tal ordem que reduza, drasticamente, a sobrevivência das hemácias. Neste caso, podemos pensar as hemácias como tendo todas, potencialmente, igual duração de vida L (na circulação do doador); na circulação do receptor, as que escapam ao fator letal, são destruídas, instantaneamente, depois de terem vivido L (medido a partir do instante de produção).

3.3.1 — Num instante $t \leq L$, só estarão "vivas" as hemácias que tiverem sido produzidas entre $t - L$ e 0 , e que não morreram por agressão entre 0 e t . O ritmo de produção sendo uniforme, podemos escrever que entre $t - L$ e 0 haviam sido produzidas $A_0(L - t)$ hemácias. Marcadas e levadas à circulação do receptor, sofrerão uma diluição por um fator D e

seu número, por unidade de volume nesta circulação e no instante 0, será, $A_0 D(L - t)$. No instante t , restarão apenas,

$$\begin{aligned} n(t) &= A_0 D(L - t) e^{-Kt} \\ n(t) &= n_0(1 - t/L) e^{-Kt} \end{aligned} \quad (23)$$

Do ponto de vista analítico, este caso é indistinguível do anterior, até o instante $t = L$. No caso anterior, contudo, depois de L as hemácias iam morrendo segundo lei exponencial; no presente, depois de L , todas terão sido destruídas.

3.3.2 — Para as contagens teremos,

$$c(t) = c_0(1 - t/L) e^{-Kt} \quad (24)$$

3.3.3 — A sobrevida média L_r , na circulação do receptor será dada por,

$$L_r = \frac{1}{K} - \frac{1}{LK^2} + \frac{e^{-KL}}{KL^2} \quad (25)$$

3.3.4 — Na figura VIII esquematizamos o caso particular tratado. Em a) representamos o que acontece com as hemácias de mesma idade.

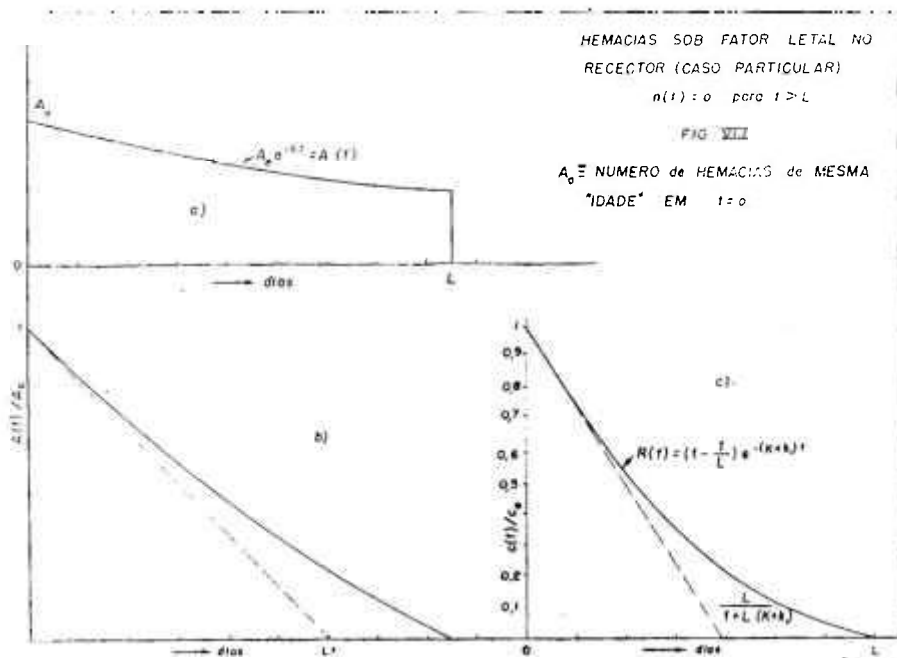


Figura VIII

Em b) representamos $A(t)/A_0$ com função do tempo: uma tangente à curva traçada pelo ponto $t = 0$, corta o eixo dos tempos no ponto L_r . Em c) representamos $R(t)$.

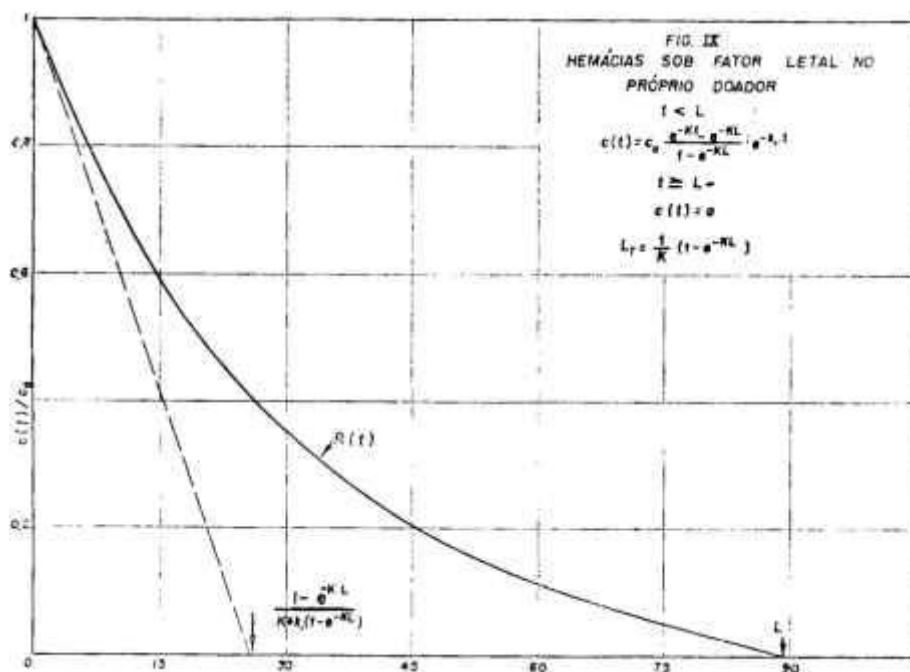
4 — *Hemácias sujeitas a um fator letal desde a formação* — Suponhamos que as hemácias sejam produzidas com características "normais", mas desde sua genese ficam sujeitas a um fator letal que reduz sensivelmente a vida média efetiva. Podemos considerar a duração própria da vida das hemácias, como sendo igual para todas e valendo L : depois de viver esse tempo, qualquer hemácia que tenha resistido à agressão, é destruída. Imaginemos que o próprio doador recebe a amostra marcada. A diminuição do número de hemácias marcadas, num tempúsculo dt , medido a partir de um instante $t \leq L$, será dada por,

$$dn(t) = -A_0 D \cdot e^{-KL} \cdot dt - K \cdot n(t) \cdot dt \quad (26)$$

A primeira parcela representa a fração das hemácias marcadas que morre, por senescência, tendo permanecido sob a ação do agente letal um tempo L ; a segunda, representa o número das hemácias destruídas, por ação do fator letal. Da (26) tiramos,

$$n(t) = \frac{n_0}{K \cdot L} \left[e^{-Kt} - e^{-KL} \right] \quad (27)$$

onde L_r é a vida média efetiva das hemácias. Esta pode ser calculada à parte. Tem-se,



$$L_r = (1/K) \left[1 - e^{-KL} \right] \quad (28)$$

Donde,

$$n(t) = n_0 \frac{e^{-kt} - e^{-KL}}{1 - e^{-KL}} \quad (39)$$

4.1 — A variação das contagens com o tempo será dada pela expressão,

$$c(t) = c_0 \frac{e^{-Kt} - e^{-KL}}{1 - e^{-KL}} e^{-k_1 t} \quad (30)$$

4.1.1. — Representando a (30) em escala linear (fig. IX) e traçando-se uma tangente pelo ponto $t = 0$, esta cortará o eixo dos tempos num ponto de abscissa igual a $KL_r / [K + k_1 (1 - e^{-KL})]$. Num gráfico semi-logaritmico, a (30) se decompõe em duas retas (figura X), uma com coe-

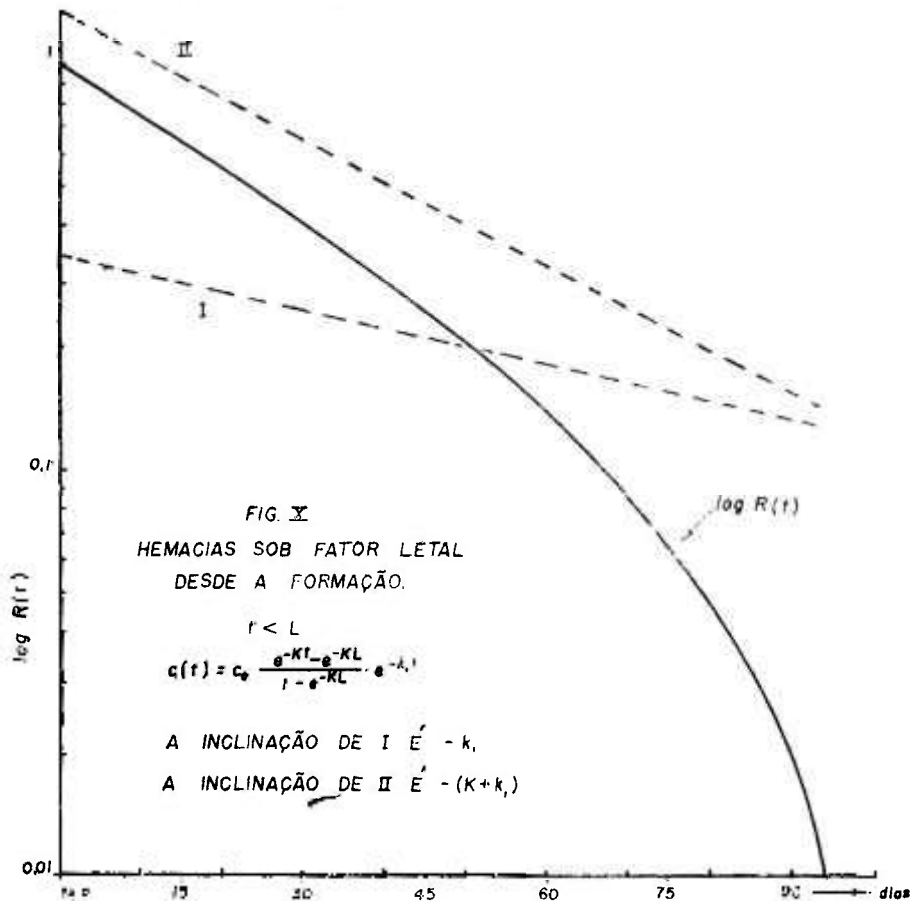


Figura X

ficiente angular $-k_1$ e outra de coeficiente angular $-(K + k_1)$. Nas figuras IX e X em ordenadas levamos, efetivamente, $R(t) = c(t)/c_0$ e $\log R(t)$, respectivamente.

5 — *Hemácias "quasi normais"* — Suponhamos que as hemácias são potencialmente imortais, mas sujeitas a um fator letal exterior que as destrói "ao acaso", independentemente da idade. Essa hipótese equivale analiticamente, a se supôr as hemácias produzidas numa mesma data, como tendo duração de vida distribuída "normalmente"; biologicamente é o mesmo que admitir que a "provisão" de enzimas etc., não é a mesma para tôdas as hemácias geradas num dado instante — mas se distribui segundo a lei de Gauss —. Tais hemácias chamaremos de *quasi normais*.

5.1 — A diminuição do número de hemácias marcadas, por unidade de volume, num tempúsculo dt , medido a partir de um instante t , é

$$d n(t) = -K \cdot n(t) \cdot dt$$

onde K é a *constante de destruição*. O número de hemácias marcadas que sobreviverá, por unidade de volume, até t , obtém-se integrando a expressão anterior entre 0 e t : resulta,

$$n(t) = n_0 \cdot e^{-Kt} \quad (31)$$

"O número de glóbulos marcados diminui segundo uma lei exponencial simples".

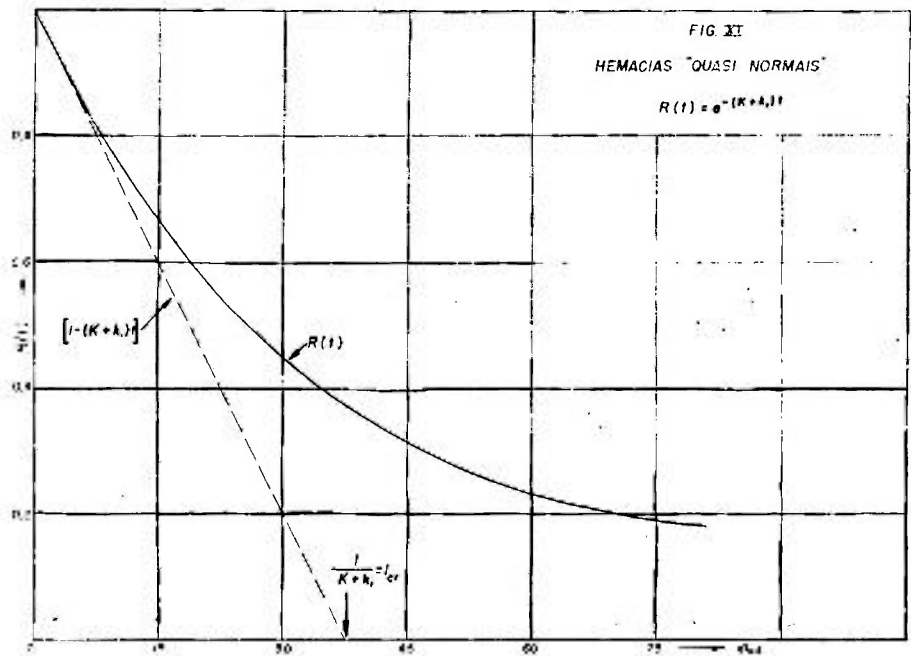


Figura XI

5.2 — Passando para “contagens”, teremos,

$$c(t) = c_0 \cdot e^{-(K+k_1)t} \quad (32)$$

“As contagens das amostras sucessivas, reduzidas a uma mesma data (ou contadas numa mesma data) variam segundo uma lei exponencial”.

5.2.1 — Representando-se em escala linear (figura XI) $c(t)/c_0 = R(t)$, e traçando-se pelo ponto $t = 0$ uma tangente, a inclinação desta será $-(K+k_1)$ e sua intersecção com o eixo dos tempos dar-se-á num ponto de abscissa $1/(K+k_1)$.

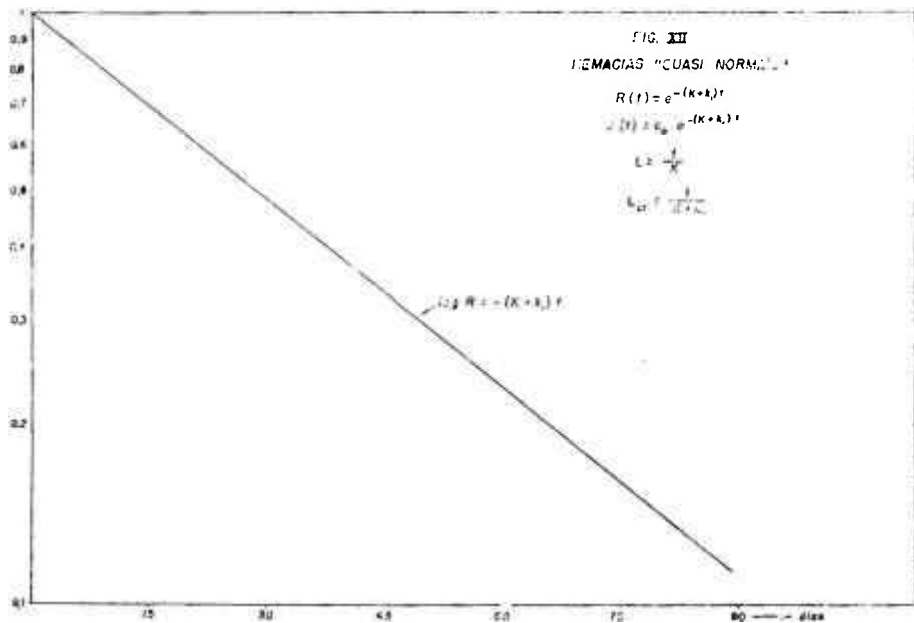


Figura XII

Representando-se em papel semi-logarítmico, tem-se uma reta, como a da figura XII. A inclinação dessa reta é $-(K+k_1)$. Procurando-se o tempo que $R(t)$ leva para cair a 0,37, tem-se a *vida média aparente* dos glóbulos marcados. Com efeito, essa vida média aparente é igual a $1/(K+k_1)$: tomando o logaritmo da (32) e fazendo $t = L_a = 1/(K+k_1)$, resulta

$$\log R(L_a) = -1 \quad \therefore \quad R(L_a) = 0,37$$

Chamando de L a *vida média efetiva* das hemácias, e de L_e o tempo de *eluição média* ($1/k_1$), tem-se,

$$(K+k_1) = K + k_1$$

$$\frac{1}{L_s} = \frac{1}{L} + \frac{1}{L_e} \quad \therefore L = \frac{L_s \cdot L_e}{L_e - L_s} \quad (33)$$

Por outro lado, o tempo que $R(t)$ leva para cair à metade é a chamada *meia-vida aparente* ou *meia-vida cromo* — $51, T_{Cr}$ e que nada mais é do que $0,693/(K+k_1)$. A relação entre L e T_{Cr} é dada por

$$L = 1,443 \cdot T_{Cr}$$

Representando com T_e o tempo de *meia-eluição* e com $T_{1/2}$ a *meia-vida efetiva* das hemácias, tem-se,

$$\begin{aligned} \frac{0,693}{T_{Cr}} &= \frac{0,693}{T_e} + \frac{0,693}{T_{1/2}} \\ \therefore T_{1/2} &= \frac{T_e \cdot T_{Cr}}{T_e - T_{Cr}} \end{aligned} \quad (34)$$

Finalmente, L guarda com $T_{1/2}$ a relação

$$L = 1,443 \cdot T_{1/2} \quad (35)$$

III — Resumo e discussão

I — Foram examinadas as expressões analíticas que representam o número de hemácias marcadas e as “contagens” de amostras (de mesmo volume e reduzidas à mesma data), fazendo-se hipóteses simplificativas. Consequentemente, os resultados devem ser encarados como uma primeira aproximação. Por outro é claro que não foram esgotadas todas as hipóteses possíveis. Num trabalho futuro os autores pretendem continuar o exame da questão.

2 — Note-se que a forma das expressões que dão as contagens não são univocamente determinadas pelas hipóteses de partida. Assim, as equações (7), (16) e (24), por exemplo, são formalmente iguais, embora as constantes tenham significado diverso. Esse fato é importante, pois, verificado que os resultados experimentais ajustam-se convenientemente a uma dessas expressões, a interpretação dos mesmos não poderá ser feita por via puramente analítica: o estudo do quadro clínico e de outros dados é que permitirá concluir qual das hipóteses feitas é a que mais se aproxima do fato biológico.

3 — É muito freqüente o emprego da (32) — que é a expressão mais simples — para a determinação da vida média de hemácias. O inconveniente maior do uso dessa expressão é ligado ao fato de não se conhecer o tempo de meia-eluição. Como aproximação, pode sempre ser usada, mesmo no caso de hemácias normais. De fato, a (7) pode ser escrita

$$c(t) = c_0 \cdot e^{-(K+k)t}$$

com erro menor do que 2%, para amostras colhidas durante o primeiro mês que segue a marcação. Inversamente para hemácias “quasi normais”, a medida que L se aproxima dos valores normais (~ 120 dias), a (32) pode ser aproximada para a (7).

IV — Agradecimentos

1 — Os autores agradecem ao Prof. Paulo Saraiva de Toledo, Chefe da Divisão de Física de Reatores do IEA, pelas sugestões e críticas formuladas no decurso da execução deste trabalho.

2 — Agradecem, também, à CNEN, pelas facilidades que proporcionou e que tornaram esta publicação possível.

V — Referências

1 — Ashby, W. — The determination of length of life of transfused corpuscles in man — *Jour. Exp. Med.* **29**: 267 —, 1919.

2 — Ashby, W. — Study of transfused blood — *Jour. Exp. Med.* **34**: 127 —, 1921.

3 — Birkeland, S. — A method for quantitative evaluation of red cell turnover in humans — *Scand. Jour. Clin. & Lab. Invest.* **10**: 72 —, 1958.

4 — Brown, G. M., Hayward, O. C., Powell, E. O. and Wits, L. J. — The destruction of transfused erythrocytes in anaemia — *Jour. Path. and Bacteriol.* — **56**: 81 —, 1944.

5 — Callender, S. T., Power, E. O., and Wits, L. J. — The life-span of the red cell in man — *Jour. Path. and Bacteriol.* **57**: 129 —, 1945.

6 — Callender, S. T., Powell, E. O., and Witts, L. J. — Normal red-cell survival in men and women — *Jour. Path. and Bacteriol.* **59**: 519 —, 1947.

7 — Dornhorst, A. C. — The interpretation of red cell survival curves — *Blood* **16**: 1284 —, 1951.

8 — Maspes, V., Pieroni, R. R. y Mellone O. — Supervivência de las hematies de los sangres tratadas con violeta de genciana. Su importancia en la profilaxia de la enfermedad de Chagas transmitida mediante transfusion — *Sangre* **14**: 45 —, 1959.